

Gilberto Friedman<sup>1</sup>, Francisco Garcia Soriano<sup>2</sup>, Ester Correia Sarmiento Rios<sup>3</sup>

## Reposição de volume na sepse com solução salina hipertônica

*Sepsis volume reposition with hypertonic saline solution*

1. Doutor, Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre – FFCMPA e da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRS, Porto Alegre (RS), Brasil.
2. Livre Docente, Professor Associado da Divisão de Terapia Intensiva do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP, São Paulo (SP), Brasil.
3. Bióloga, Pós-graduanda em Clínica Médica da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

### RESUMO

Esta revisão discute os efeitos hemodinâmicos e imunomoduladores da solução hipertônica em choque experimental e em pacientes com sepse. Comentamos sobre os mecanismos de ação da solução hipertônica, recorrendo a dados sobre choque hemorrágico e séptico. Atuações específicas da solução salina hipertônica aplicáveis a sepse grave e choque séptico são enfatizadas. Os dados disponíveis corroboram os benefícios em potencial da infusão de solução salina hipertônica em vários aspectos da fisiopatologia da sepse, inclusi-

ve hipoperfusão dos tecidos, consumo reduzido de oxigênio, disfunção endotelial, depressão miocárdica e presença de um amplo elenco de citocinas pró-inflamatórias e várias espécies de oxidantes. Uma terapia que, ao mesmo tempo, bloqueie os componentes prejudiciais da sepse terá um impacto no seu tratamento. Estudos prospectivos adequadamente desenhados poderão no futuro comprovar o papel benéfico da solução salina hipertônica.

**Descritores:** Solução salina hipertônica/farmacologia; Choque séptico/terapia; Sepse/terapia

### INTRODUÇÃO

Apesar dos progressos no diagnóstico e tratamento, a sepse continua com taxas altas de mortalidade, cerca de 30-80%.<sup>1-3</sup> Os pacientes com sepse grave padecem de acentuados distúrbios cardiovasculares que podem comprometer a oferta de oxigênio aos tecidos e, portanto, são parcialmente responsáveis pela disfunção de órgãos e pela alta taxa de mortalidade observada em tais pacientes.<sup>4,5</sup>

Sepse é uma síndrome inflamatória sistêmica grave, caracterizada por vasodilatação, depressão miocárdica, redução do volume intravascular e metabolismo aumentado.<sup>4</sup> Sepse e choque séptico provocam uma liberação intensa de mediadores inflamatórios associada a um fluxo sanguíneo inadequado nos tecidos.<sup>6,7</sup>

Progresso na compreensão da fisiopatologia da sepse começou depois da Segunda Guerra Mundial quando Beecher (1952) usou uma forma rápida de reposição de volume como terapia para um quadro hipovolêmico.<sup>8</sup> A abordagem hemodinâmica para sepse grave e choque séptico inclui uma restauração rápida do volume intravascular e um equilíbrio adequado da oferta e demanda de oxigênio. Para atingir as metas hemodinâmicas e de perfusão dos tecidos no tratamento de pacientes sépticos o uso de líquidos é uma prática clínica rotineira.<sup>9,10</sup>

Para a perfusão adequada dos tecidos é freqüente a infusão de grandes quantidades de líquido (colóides ou cristalóides).<sup>9</sup> Contudo, infusão de um volume muito grande está associada a evento adverso de extravasamento intersticial que

Recebido da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), Brasil.

Submetido em 15 de setembro de 2008  
Aceito em 21 de setembro de 2008

#### Endereço para correspondência:

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre  
Rua Prof. Annes Dias, 295  
Fone: (51) 3214.8081  
Fax: (51) 3214.8585  
E-mail: gfried@portoweb.com.br

pode resultar em edema do tecido, sobretudo do pulmão, e contribuir ou piorar lesão aguda do mesmo.

Em 1952, Parkins et al.<sup>11</sup> mostraram que soluções isotônicas eram eficazes para recuperação da hemodinâmica em cães submetidos a choque hemorrágico se o volume usado fosse o dobro do sangue retirado. Soluções salinas também funcionaram na correção da desidratação intersticial causada pela saída de água e sódio para o espaço intracelular, que acontece durante o choque.<sup>12</sup> Porém, o uso de soluções isotônicas para normalizar a pressão sanguínea arterial pode levar a uma piora da função respiratória.<sup>13-16</sup>

Todavia, ressuscitação global pode não bastar para prevenir disfunção da microcirculação com conseqüente isquemia e dano tecidual<sup>9,17-19</sup> e a maioria das lesões celulares acontece após reanimação volêmica.<sup>13,20-23</sup>

A solução hipertônica comprovou ser uma ferramenta terapêutica interessante para choque hemorrágico experimental desde 1917.<sup>24,25</sup> Ficou provado que no choque hemorrágico, a injeção de cloreto de sódio hipertônico seguida por reinfusão de sangue reduz dano ao tecido e aumenta a sobrevivência.<sup>26,27</sup> Rowe et al.<sup>28</sup> demonstraram em 1972 que NaCl 30% em cães resulta em aumento do débito cardíaco e do volume sistólico, redução da resistência vascular sistêmica e pulmonar e em hemodiluição.

Velasco et al. descreveram o uso de solução salina hipertônica (SSH) a 7,5% no choque hemorrágico experimental.<sup>29</sup> Os autores observaram uma recuperação imediata da pressão sanguínea arterial e do débito cardíaco, aumento na osmolaridade plasmática e do sódio plasmático, correção da acidose metabólica, expansão transitória do volume plasmático e aumento na sobrevivência. Desde este estudo, muitos autores avaliaram os efeitos da solução hipertônica e sua superioridade em comparação a outros líquidos para reposição volumétrica.<sup>30,31</sup> Na década de 80, de Felipe et al.<sup>32</sup> mostraram os benefícios hemodinâmicos em pacientes com choque hipovolêmico refratário ao tratamento convencional de volume, corticóides e dopamina. Outros estudos clínicos, em 1988, por Younes et al.<sup>33</sup> mostraram que a solução hipertônica, administrada em uma veia periférica, surtia efeito para melhorar a pressão sanguínea arterial de pacientes admitidos na sala de emergência. Mattox et al.,<sup>34</sup> conduzindo um ensaio clínico, prospectivo multicêntrico para tratamento pré-hospitalar, demonstraram que o tratamento convencional com solução isotônica era seguido por taxas mais altas de insuficiência respiratória e renal e por coagulopatia em comparação ao grupo de pacientes tratados com solução hipertônica. Em 1984, Nakayama et al.<sup>35</sup> demonstraram uma melhora da pressão sanguínea arterial e do débito cardíaco, um aumento do volume plasmático e uma redução da resistência vascular

com conseqüente melhora circulatória.

A partir destes trabalhos, vários autores mostraram os efeitos de SSH em diferentes estudos experimentais e clínicos para tratamento de diferentes patologias como trauma, choque cardiogênico, choque séptico e suporte volêmico de cirurgias.<sup>36-39</sup> Os efeitos hemodinâmicos e imunomoduladores da solução hipertônica mostraram ser benéficos na sepse.<sup>31,39-47</sup> Assim, as soluções salinas hipertônicas emergem como alternativas potencialmente úteis na rápida ressuscitação hemodinâmica, tanto global com microcirculatória, e na redução do insulto inflamatório.

## ESTUDOS EXPERIMENTAIS COM SOLUÇÃO SALINA HIPERTÔNICA

A eficácia da solução hipertônica para choque hemorrágico tem sido extensamente estudada.<sup>48</sup> Todavia, há poucos estudos no campo da sepse e do choque séptico usando SSH.<sup>39,46,49,50</sup>

Os principais efeitos favoráveis dos modelos de reanimação com SSH em choque séptico são a expansão do volume intravascular e resultante melhora da função cardiovascular, bem como dos parâmetros hemodinâmicos, melhor redistribuição sanguínea e melhora da microcirculação. Sobretudo na sepse, o significativo efeito antiinflamatório da solução hipertônica pode reduzir a síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e atenuar a síndrome de disfunção múltipla de órgãos (SDMO) sugerindo que este é o efeito favorável mais intrigante.<sup>31</sup>

Os estudos de choque séptico em modelos animais confirmam que a solução hipertônica pode ser uma ferramenta útil. Shiet al.<sup>51</sup> apontaram uma redução no dano ao pulmão e intestino com SSH quando comparada ao ringer-lactato. A proteção no intestino foi acompanhada também por uma translocação bacteriana intestinal menor. Um outro estudo confirmou que haveria uma susceptibilidade reduzida para o surgimento da sepse em choque hemorrágico depois da solução hipertônica.<sup>52</sup> Estudos com duplos insultos conseguiram provar que depois do primeiro insulto a solução hipertônica apresentava uma proteção contra o segundo.<sup>8,40,42,53-57</sup>

Lagoa et al.<sup>58</sup> usaram uma injeção intravenosa de bactérias vivas em cães onde a solução de ringer-lactato recuperou os parâmetros hemodinâmicos sistêmicos, mas não conseguiu recuperar uma perfusão adequada dos tecidos. Ainda usando o mesmo modelo séptico, Garrido et al.<sup>59</sup> mostraram que as soluções hipertônica e de ringer-lactato geravam benefícios hemodinâmicos, porém somente a solução hipertônica aumentava a extração mesentérica e sistêmica de oxigênio, sugerindo que a solução hipertônica consegue

melhorar a redistribuição do fluxo sanguíneo e a perfusão microcirculatória. Outros autores comprovaram uma melhora na microcirculação quando foi usada uma associação de solução hipertônica e de colóide na sepse.<sup>44,47,60-62</sup>

Oi et al.<sup>61</sup> mostraram, em porcos sépticos, uma melhora do débito cardíaco, portal e intestinal, assim como uma redução do gradiente de pCO<sub>2</sub> entre a mucosa intestinal e o sangue arterial quando a solução hipertônica e dextran 6% foram infundidos no animal, em comparação com a solução isotônica. Como outros que usaram um modelo suíno de sepse, os autores observaram que a solução hipertônica reduziu a mortalidade.<sup>61,63</sup>

O mecanismo implicado na ação da solução hipertônica na sepse tem sido relacionado a efeitos hemodinâmicos<sup>39,44-47,52,64,65</sup> e imunomoduladores reduzindo liberação de citocinas pró-inflamatórias, expressão de L-seletina bem como estresse oxidativo nos neutrófilos.<sup>43,45,66-73</sup> Outro tipo de efeito foi relatado com Parreira et al.<sup>41</sup> mostrando que a solução hipertônica muda o tecido adiposo marrom protegendo de choque hemorrágico, o que também foi comprovado na sepse e MODS.<sup>74</sup>

## ESTUDOS CLÍNICOS COM SOLUÇÃO HIPERTÔNICA

Ao longo da última década, mais de 300 artigos foram publicados sobre solução hipertônica no choque hemorrágico.<sup>75</sup> Todavia, sobre sepse e choque séptico existem poucos ensaios clínicos usando solução hipertônica. Um estudo clínico observacional importante reportando sobre o efeito de ressuscitação com 2 ou 4 ml/kg de solução hipertônica em 21 pacientes com choque séptico foi publicado por Hannemann et al.<sup>46</sup> Os autores observaram aumento no transporte de oxigênio, débito cardíaco e pressão capilar pulmonar em pacientes tratados com SSH. A não ser por um aumento da pressão capilar pulmonar, nenhuma das alterações cardiovasculares durou mais do que 60 minutos. Os níveis plasmáticos de sódio aumentaram e normalizaram ao cabo de 24 horas após infusão de SSH.

Oliveira et al.<sup>39</sup> estudaram os efeitos hemodinâmicos de uma solução salina hipertônica/dextran em comparação àquelas de solução salina normal em sepse grave. Os pacientes foram escolhidos aleatoriamente de forma cega, para receber 250 ml de solução salina normal ( $n=16$ ) ou salina hipertônica (NaCl 7,5%/dextran 8%;  $n=13$ ). Antes de receberem solução salina normal ou SSH, os pacientes permaneceram estáveis por pelo menos 60 minutos. Durante os 180 minutos após a infusão de solução salina normal ou SSH, não foi mudada a velocidade de infusão de líquido normal ou de droga vasoativa. Índices do volume cardíaco

e sistólico aumentaram e a resistência vascular sistêmica diminuiu somente no grupo SSH, sem qualquer alteração da pressão arterial. O aumento nos níveis de sódio plasmático durou seis horas no grupo SSH. Os pesquisadores concluíram que a solução salina hipertônica/dextran melhorava o desempenho cardiovascular e ressuscitava pacientes graves com sepse por meio de seu efeito volêmico, mas poderia também melhorar diretamente a função cardíaca.

Muller et al. observaram um efeito hemodinâmico semelhante em 12 pacientes sob ventilação mecânica com sepse grave ou choque séptico que demandavam cateter na artéria pulmonar e reposição volêmica, embora usando 250 ml de uma solução salina hipertônica pura a 7,5%.<sup>50</sup>

Todos os estudos anteriores mostraram que solução salina hipertônica 7,5% melhorava a função cardiovascular, principalmente por causa da expansão de volume.<sup>39,46,50</sup> Igualmente, em todos os estudos, os efeitos de um pequeno volume de SSH quase dobravam o índice cardíaco e o efeito durava por até duas horas. Contudo, a magnitude do efeito sobre o fluxo sanguíneo provavelmente era devida à combinação de aumento nas pressões de enchimento, redução na resistência vascular, hemodiluição e aumento na contratilidade miocárdica.

## MECANISMOS DA SOLUÇÃO HIPERTÔNICA

As ações mais importantes relatadas na literatura sobre solução hipertônica são: (a) restauração do volume plasmático e da pressão sanguínea arterial como consequência direta da mobilização de líquido dos compartimentos intracelular para extracelular devido ao gradiente osmótico produzido;<sup>76</sup> (b) melhora do débito cardíaco por aumento da pré-carga;<sup>30</sup> (c) redução do edema endotelial e tecidual;<sup>30,77,78</sup> (d) vasodilatação arteriolar;<sup>60,79,80</sup> (e) reversão do choque hemorrágico refratário;<sup>29,81-84</sup> (f) correção da acidose metabólica;<sup>82,85</sup> (g) modulação da liberação de citocinas;<sup>55,86</sup> (h) restauração rápida do fluxo sanguíneo e recuperação da função dos rins, fígado e intestino;<sup>60,87,88</sup> (i) melhora da microcirculação;<sup>77,89-91</sup> (j) efeitos imunomoduladores.<sup>13,14,52,55,86,87,92-94</sup>

### *Expansão do volume intravascular*

A solução hipertônica promove e mantém a expansão intravascular por longos períodos<sup>36,95,96</sup> mantendo também ações hemodinâmicas e metabólicas. Todavia, outros autores mostraram a duração transitória dos efeitos sobre oferta e extração de oxigênio bem como aumento do desempenho cardíaco.<sup>39,45,46,65</sup> A força osmótica da solução hipertônica gera líquido<sup>48</sup> e este efeito produz expansão plasmática.<sup>29,96,97</sup> Na sepse estes mesmos efeitos foram estudados e relatados.<sup>39,45,46,64</sup> A dosagem usual 4 mL/kg de

NaCl 7,5% adiciona uma carga de 5,12 mEq Na<sup>+</sup>/kg de peso corporal que, se exclusivamente diluída para o volume plasmático, deveria aumentar marcadamente o sódio plasmático.<sup>48</sup> Estes valores nunca foram observados em qualquer ensaio laboratorial ou clínico e indicam que água foi atraída por osmose para o espaço intravascular.

### ***Efeitos sobre a contratilidade cardíaca***

Na fase hiperdinâmica da sepse a função miocárdica é deprimida.<sup>98,99</sup> A contratilidade cardíaca se mostrou aumentada após infusão da solução hipertônica, efeito que tem sido relacionado a ação hemodinâmica (expansão de volume e pós-carga reduzida),<sup>44,100</sup> efeito hiperosmolar direto, restauração dos potenciais transmembrana ou a redução do edema miocárdico.<sup>101</sup> Estudos *in vivo* e *in vitro* indicaram um aumento na força contrátil ventricular com uma hiperosmolaridade leve e grave.<sup>44,102,103</sup> Foi provado que a SSH aumenta dp/dtmax do ventrículo esquerdo, débito cardíaco e trabalho sistólico a uma pressão atrial de enchimento equivalente ou mais baixa do que com soluções isotônicas.<sup>82,104,105</sup> Um estudo recente com solução hipertônica e pentoxifilina mostrou aumento do desempenho cardíaco e oxigenação da mucosa gástrica.<sup>56</sup>

### ***Efeitos microcirculatórios da solução hipertônica***

Além da melhora hemodinâmica, uma recuperação rápida da isquemia é um fator determinante da evolução clínica.<sup>88,106</sup> Alterações microvasculares relacionadas à solução hipertônica têm merecido atenção especial e intensos debates.<sup>107</sup> Há dados mostrando aumento no fluxo sanguíneo para vasos periféricos devido à redução da resistência vascular como efeito secundário da hemodiluição e relaxamento muscular dos vasos, devido à ação de hipertonidade.<sup>48</sup>

Quadros de hipovolemia incluindo choque hemorrágico e sepse grave evoluem com edema das células endoteliais, secundário à hipóxia e ativação neutrofílica.

O lume do vaso está parcialmente ocluído, o que leva à obstrução do fluxo sanguíneo e redução na oferta de oxigênio.<sup>77,83</sup> O efeito da mobilização do líquido intracelular para extracelular durante a infusão hipertônica ocorre primeiro nos eritrócitos e células endoteliais, a consequência direta é uma resistência vascular menor e uma melhor perfusão do tecido.<sup>77,88</sup> Substâncias vasodilatadoras endógenas podem ser liberadas durante infusão da solução hipertônica produzindo também uma melhor função cardíaca e melhor distribuição do fluxo sanguínea periférico.<sup>108</sup> A solução hipertônica com dextran usada em porcos submetidos a choque hemorrágico, resultou em hemodiluição, que também diluiu alguns hormônios como cortisol e aldosterona, bem como os níveis plasmáticos de noradre-

nalina, adrenalina, vasopressina e renina.<sup>31,109</sup> Victorino et al.<sup>110</sup> mostraram que a solução hipertônica atua sobre as células endoteliais em estados de permeabilidade microvascular elevada, reduzindo o extravasamento de líquido.

### ***Efeitos imunomoduladores***

Nos últimos anos foi demonstrado que uma das ações mais importantes da solução hipertônica é a melhora imunológica,<sup>111,112</sup> gravemente comprometida na hemorragia e na sepse.<sup>93</sup> Foi demonstrado que a infusão precoce de solução hipertônica é capaz de proteger o tecido contra a inflamação e melhorar a resposta imune.<sup>49</sup>

Os efeitos imunomoduladores da SSH começam ao nível de ativação de genes,<sup>53,113,114</sup> regulação de proteínas,<sup>54,66,115</sup> ativação das quinases de sinalização intracelular,<sup>116-118</sup> radicais livres, proteínas de choque térmico, produção e liberação de citocinas<sup>53,117</sup> e finalmente o mecanismo de adesão celular.<sup>68,119</sup>

A cadeia de eventos para redução de dano pulmonar após infusão da solução hipertônica<sup>120</sup> é explicada por uma redução da infiltração de neutrófilos no lavado bronqueoalveolar, redução de extravasamento de albumina e menor lesão histopatológica.<sup>40,66,72,87,93</sup> Rhee et al.<sup>14</sup> observaram que o ringer-lactato produziu uma ativação maior dos neutrófilos quando comparado à SSH. Contudo, a solução hipertônica interfere de forma favorável na interação neutrófilos-endotélio fazendo com que menos polimorfonucleares sejam marginalizados,<sup>14</sup> este efeito foi comprovadamente relacionado a uma expressão menor de L-selectina.<sup>93</sup> Seguindo este raciocínio, Rizoli et al. mostraram que a solução hipertônica previne expressão e ativação de CD11b pelas células após desafio de lipopolissacarídeos.<sup>67</sup> A molécula de adesão intracelular-1 (ICAM-1) estava reduzida após infusão da solução hipertônica no tecido hepático isquêmico.<sup>121</sup> Ainda, SSH e pentoxifilina combinados reduziram eficientemente a ativação de neutrófilos e de mediadores pro-inflamatórios.<sup>122</sup> Um estudo clínico confirmou que o tratamento precoce com solução hipertônica previne a ativação dos neutrófilos.<sup>75</sup>

Em 2003, Powers et al.<sup>123</sup> publicaram o primeiro estudo de efeitos imunomoduladores da SSH em macrófagos. O lipopolissacarídeo é uma ferramenta comum para estimular a produção do fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Estudos sobre a solução hipertônica mostraram que o TNF- $\alpha$  estava mais baixo e que a SSH induziu a produção da citocina anti-inflamatória IL-10. Rizoli et al.<sup>94</sup> em recente estudo clínico, mostraram que a solução hipertônica altera a distribuição de monócitos e modula o equilíbrio das citocinas pro e anti-inflamatórias. Muitos autores verificaram que os efeitos imunomoduladores são devidos à

alta tonicidade causada pelo sódio bem como pacientes com plasma reanimados com soluções hipertônicas como em experimentos com animais e culturas celulares.<sup>92,124</sup>

### ***Hipertonicidade modula vias de sinalização celular***

A hipertonicidade, simulando uma situação clínica, impediu degranulação e produção de superóxido em resposta à N-formil-metilonil-leucil-fenilalanina (fMLP) e comprometeu ativação de proteínas quinases ativadas por mitógeno (MAPKs): ERK1/2 e p38.<sup>72,73,118</sup> Todavia, o estresse oxidativo não foi suprimido pela solução hipertônica quando o estímulo foi o acetato de forbol miristato.<sup>118</sup> Vistos em conjunto a conclusão é que a solução hipertônica suprime a função dos neutrófilos impedindo a sinalização celular anterior à proteína quinase C.

A solução hipertônica atenuou a expressão da integrina  $\beta 2$  mediada pelo fator de ativação plaquetária (PAF), a produção de radical livre e a liberação de elastase.<sup>43,72,125</sup> Reorganizar o citoesqueleto é um ponto crítico para a transdução de sinal mediada por receptor.<sup>126</sup> A alteração do citoesqueleto produzida pelos meios hipertônicos previne a redução da ativação de MAPK p38.

### ***Efeito de mediadores inflamatórios***

Estudos específicos sobre os efeitos da solução hipertônica nas células mostraram uma regulação na expressão e liberação de elastase, citocinas, radical livre e adesão molecular. Células T incubadas com níveis compatíveis de NaCl encontrados no fim de estudos *in vivo*: *i.e.* 180 mmol/l apresentaram uma proliferação duplicada. A função das células T mostrou-se deprimida em trauma devido a muitos fatores. Prostaglandina-E2 é uma substância que suprime a interferência das células T nas vias de sinalização celular dependentes de calcineurina, finalmente inibindo a produção de interleucina-2 e conseqüente proliferação de células T.<sup>108,124,127-129</sup> Uma célula mononuclear também foi inibida por prostaglandina E2 em cultura. Por outro lado, as células T apresentaram aumento significativo na proliferação quando expostas ao meio hipertônico. Após trauma, a função celular imunogenica fica reduzida e a solução hipertônica restaura a atividade das células esplênicas e células T.<sup>129</sup> Em um modelo de choque hemorrágico com ratos foi mostrada uma redução da bacteremia e isto foi relacionado à recuperação da atividade das células T com solução hipertônica.<sup>86</sup>

Dados recentes indicam que SSH pode aumentar a transcrição de genes de IL-10, reduzir TNF dos macrófagos peritoneais, apesar do fator nuclear  $\kappa B$ .<sup>121</sup> Em várias linhagens de células foi demonstrado que a solução hipertônica reduz a produção de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6.<sup>55,130</sup>

Provavelmente, a maioria dos efeitos imunológicos e

anti-inflamatórios da solução hipertônica pode ser explicada por dados de um artigo recente. Os autores encontraram um aumento na expressão de proteínas de choque térmico por SH.<sup>54,131</sup> HSP 70 atua na redução da resposta inflamatória, demonstrada em modelos de sepse e pancreatite.<sup>132,133</sup> Mostrou ainda que HSP reduz a expressão de citocinas como a TNF- $\alpha$  e que HSP pode reduzir a adesão molecular intercelular.<sup>134</sup>

## **CONCLUSÃO**

Ressuscitação com SSH, amplamente estudada no choque hipovolêmico, parece ser reproduzível em vários modelos de choque séptico experimental e apresenta potencial para imunomodular a resposta séptica.

Os efeitos hemodinâmicos são provavelmente interessantes, sobretudo na fase precoce da ressuscitação na sepse grave. Contudo, apesar da solução salina hipertônica ter um tempo de ação curto, a modulação das funções imunes promove efeitos a longo prazo e tardios, melhorando o padrão hemodinâmico e produzindo níveis mais baixos de citosinas inflamatórias e portanto redução no dano tecidual com mortalidade reduzida, em modelos animais. Os efeitos anti-inflamatórios da solução hipertônica, sobretudo em neutrófilos, estresse oxidativo e liberação de citocinas pode reduzir a atividade excessiva pró-inflamatória na sepse. Uma terapia que simultaneamente bloqueie ambos componentes danosos da sepse, isto é, isquemia e inflamação, possivelmente terá um impacto enorme sobre o tratamento da sepse. Estudos prospectivos adequadamente desenhados podem, no futuro, atribuir um papel de destaque à SSH.

---

## **ABSTRACT**

The present review discusses the hemodynamic and immune-modulatory effects of hypertonic saline in experimental shock and in patients with sepsis. We comment on the mechanisms of action of hypertonic saline, calling upon data in hemorrhagic and septic shock. Specific actions of hypertonic saline applicable to severe sepsis and septic shock are highlighted. Data available support potential benefits of hypertonic saline infusion in various aspects of the pathophysiology of sepsis, including tissue hypoperfusion, decreased oxygen consumption, endothelial dysfunction, cardiac depression, and the presence of a broad array of pro-inflammatory cytokines and various oxidant species. A therapy that simultaneously blocks the damaging components of sepsis will have an impact on the management of sepsis. Proper designed prospective studies may prove a beneficial role for hypertonic saline solution in the future.

**Keywords:** Saline solution, hypertonic/pharmacology; Shock, septic/therapy; Sepsis/therapy

## REFERÊNCIAS

01. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit Care Med.* 1998; 26(12):2078-86. Comment in: *Crit Care Med.* 1998; 26(12):1956-8.
02. Silva E, Pedro Mde A, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M, Cal RG, de Sousa EF, Abe TP, de Andrade J, de Matos JD, Rezende E, Assunção M, Avezum A, Rocha PC, de Matos GF, Bento AM, Corrêa AD, Vieira PC, Knobel E; Brazilian Sepsis Epidemiological Study. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care.* 2004; 8(4):R251-60. Comment in: *Crit Care.* 2004; 8(4):222-6.
03. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidecker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001; 29(7): 1303-10. Comment in: *Crit Care Med.* 2001; 29(7):1472-4.
04. Vincent JL, Van der Linden P. Septic shock: particular type of acute circulatory failure. *Crit Care Med.* 1990; 18(1 Pt 2):S70-4.
05. Woltmann A, Hamann L, Ulmer AJ, Gerdes J, Bruch HP, Rietschel ET. Molecular mechanisms of sepsis. *Langenbecks Arch Surg.* 1998; 383(1):2-10.
06. McCuskey RS, Urbaschek R, Urbaschek B. The microcirculation during endotoxemia. *Cardiovasc Res.* 1996; 32(4):752-63. Review.
07. Hinshaw LB. Sepsis/septic shock: participation of the microcirculation: an abbreviated review. *Crit Care Med.* 1996; 24(6):1072-8. Comment in: *Crit Care Med.* 1996; 24(6):918.
08. Brito MVH, Nigro AJT, Montero EFS, Nascimento JLM, Silva PRF, Siqueira RBP. Viabilidade celular da mucosa do intestino delgado de ratos, após correção de choque hipovolêmico com solução de NaCl 7,5 por cento. *Acta Cir Bras.* 2003; 18(4):326-31.
09. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001; 345(19):1368-77.
10. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM; Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004; 32(3):858-73. Review. Erratum in: *Crit Care Med.* 2004; 32(6):1448. Correction of dosage error in text. *Crit Care Med.* 2004; 32(10):2169-70.
11. Parkins WM, Perlmutter JH, Vars HM. Evaluation of crystalloidal solutions in hemorrhaged dogs. *Am J Physiol.* 1952; 170(2):351-6.
12. Shires T, Williams J, Brown F. Acute change in extracellular fluids associated with major surgical procedures. *Ann Surg.* 1961; 154:803-10.
13. Alam HB, Sun L, Ruff P, Austin B, Burris D, Rhee P. E- and P-selectin expression depends on the resuscitation fluid used in hemorrhaged rats. *J Surg Res.* 2000; 94(2):145-52.
14. Rhee P, Burris D, Kaufmann C, Pikoulis M, Austin B, Ling G, et al. Lactated Ringer's solution resuscitation causes neutrophil activation after hemorrhagic shock. *J Trauma.* 1998; 44(2):313-9.
15. Imm A, Carlson RW. Fluid resuscitation in circulatory shock. *Crit Care Clin.* 1993; 9(2):313-33. Review.
16. Vincent JL. Traitement du choc circulatoire. In: Vincent JL, editor. *Le manuel de réanimation, soins intensifs et médecine d'urgence.* 2a ed. Paris: Springer Verlag; 2005. p. 177-84.
17. Astiz ME, Galera-Santiago A, Rackow EC. Intravascular volume and fluid therapy for severe sepsis. *New Horiz.* 1993; 1(1):127-36.
18. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2004; 32(9):1825-31. Comment in: *Crit Care Med.* 2004; 32(9):1963-4.
19. Messmer K, Kreimeier U. Microcirculatory therapy in shock. *Resuscitation.* 1989; 18 Suppl:S51-61.
20. Poggetti RS, Moore FA, Moore EE, Bensard DD, Anderson BO, Banerjee A. Liver injury is a reversible neutrophil-mediated event following gut ischemia. *Arch Surg.* 1992; 127(2):175-9.
21. Poggetti RS, Moore EE, Moore FA, Koike K, Banerjee A. Gut ischemia/reperfusion-induced liver dysfunction occurs despite sustained oxygen consumption. *J Surg Res.* 1992; 52(5):436-42.
22. Klausner JM, Paterson IS, Kobzik L, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Oxygen free radicals mediate ischemia-induced lung injury. *Surgery.* 1989; 105(2 Pt 1):192-9.
23. Souza AL Jr, Poggetti RS, Fontes B, Birolini D. Gut ischemia/reperfusion activates lung macrophages for tumor necrosis factor and hydrogen peroxide production. *J Trauma.* 2000; 49(2):232-6.
24. Baue AE, Tragus ET, Parkins WM. A comparison of isotonic and hypertonic solutions and blood on blood flow and oxygen consumption in the initial treatment of hemorrhagic shock. *J Trauma.* 1967; 7(5):743-56.

25. Messmer K, Wanner K, Reulen HJ. [Hemodynamics of abdominal organs after endotoxin injection in the dog]. *Z Gesamte Exp Med*. 1968; 146(3):292-308. German.
26. Bergentz SE, Brief DK. The effect of pH and osmolality on the production of canine hemorrhagic shock. *Surgery*. 1965; 58:412-9.
27. Brooks DK, Williams WG, Manley RW, Whiteman P. Osmolar and electrolyte changes in haemorrhagic shock. Hypertonic solutions in the prevention of tissue damage. *Lancet*. 1963; 1(7280):521-7.
28. Rowe GG, McKenna DH, Corliss RJ, Sialer S. Hemodynamic effects of hypertonic sodium chloride. *J Appl Physiol*. 1972; 32(2):182-4.
29. Velasco IT, Pontieri V, Rocha e Silva M Jr, Lopes OU. Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. *Am J Physiol*. 1980; 239(5):H664-73.
30. Sztark F, Gékière JP, Dabadie P. [Hemodynamic effects of hypertonic saline solutions]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1997; 16(3):282-91. Review. French.
31. Oliveira RP, Velasco I, Soriano F, Friedman G. Clinical review: Hypertonic saline resuscitation in sepsis. *Crit Care*. 2002; 6(5):418-23. Comment in: *Crit Care*. 2002; 6(5):397-8
32. de Felipe J Jr, Timoner J, Velasco IT, Lopes OU, Rocha-e-Silva M Jr. Treatment of refractory hypovolaemic shock by 7.5% sodium chloride injections. *Lancet*. 1980; 2(8202):1002-4.
33. Younes RN, Aun F, Birolini D, Kawahara NT, Takeuti MM, Casale LL, et al. O tratamento inicial de pacientes hipovolêmicos: emprego da solução hipertônica de NaCl a 7,5%. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 1988; 43(3):138-41.
34. Mattox KL, Maningas PA, Moore EE, Mateer JR, Marx JA, Arahamian C, et al. Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for post-traumatic hypotension. The U.S.A. Multicenter Trial. *Ann Surg*. 1991; 213(5):482-91.
35. Nakayama S, Sibley L, Gunther RA, Holcroft JW, Kramer GC. Small-volume resuscitation with hypertonic saline (2,400 mOsm/liter) during hemorrhagic shock. *Circ Shock*. 1984; 13(2):149-59.
36. Kramer GC, Perron PR, Lindsey DC, Ho HS, Gunther RA, Boyle WA, Holcroft JW. Small-volume resuscitation with hypertonic saline dextran solution. *Surgery*. 1986; 100(2):239-47.
37. Holcroft JW, Vassar MJ, Perry CA, Gannaway WL, Kramer GC. Use of a 7.5% NaCl/6% Dextran 70 solution in the resuscitation of injured patients in the emergency room. *Prog Clin Biol Res*. 1989; 299:331-8.
38. Ramires JA, Serrano Júnior CV, César LA, Velasco IT, Rocha e Silva Júnior M, Pileggi F. Acute hemodynamic effects of hypertonic (7.5%) saline infusion in patients with cardiogenic shock due to right ventricular infarction. *Circ Shock*. 1992; 37(3):220-5.
39. Oliveira RP, Weingartner R, Ribas EO, Moraes RS, Friedman G. Acute haemodynamic effects of a hypertonic saline/dextran solution in stable patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2002; 28(11):1574-81.
40. Yada-Langui MM, Coimbra R, Lancellotti C, Mimica I, Garcia C, Correia N Jr, Rocha e Silva M. Hypertonic saline and pentoxifylline prevent lung injury and bacterial translocation after hemorrhagic shock. *Shock*. 2000; 14(6):594-8.
41. Parreira JG, Rasslan S, Poli de Figueiredo LF, Bortolheiro TC, Sinosaki S, Hardt D, et al. Impact of shock and fluid resuscitation on the morphology and apoptosis of bone marrow: an experimental study. *J Trauma*. 2004; 56(5):1001-7; discussion 1007-8.
42. Pascual JL, Ferri LE, Seely AJ, Campisi G, Chaudhury P, Giannias B, et al. Hypertonic saline resuscitation of hemorrhagic shock diminishes neutrophil rolling and adherence to endothelium and reduces in vivo vascular leakage. *Ann Surg*. 2002; 236(5):634-42. Erratum in: *Ann Surg*. 2003; 237(1):148. Comment in: *Curr Surg*. 2004; 61(3):247-51.
43. Ciesla DJ, Moore EE, Biffi WL, Gonzalez RJ, Silliman CC. Hypertonic saline attenuation of the neutrophil cytotoxic response is reversed upon restoration of normotonicity and reestablished by repeated hypertonic challenge. *Surgery*. 2001; 129(5):567-75.
44. Ing RD, Nazeeri MN, Zeldes S, Dulchavsky SA, Diebel LN. Hypertonic saline/dextran improves septic myocardial performance. *Am Surg*. 1994; 60(7):505-7; discussion 508.
45. Armistead CW, Vincent JL, Preiser JC, De Backer D, Thuc Le Minh. Hypertonic saline solution-hetastarch for fluid resuscitation in experimental septic shock. *Anesth Analg*. 1989; 69(6):714-20. Comment in: *Anesth Analg*. 1989; 69(6):699-704.
46. Hannemann L, Reinhart K, Korell R, Spies C, Bredle DL. Hypertonic saline in stabilized hyperdynamic sepsis. *Shock*. 1996; 5(2):130-4.
47. Maciel F, Mook M, Zhang H, Vincent JL. Comparison of hypertonic with isotonic saline hydroxyethyl starch solution on oxygen extraction capabilities during endotoxic shock. *Shock*. 1998; 9(1):33-9.
48. Rocha-e-Silva M, Poli de Figueiredo LF. Small volume hypertonic resuscitation of circulatory shock. *Clinics*. 2005; 60(2):159-72.
49. Wade CE. Hypertonic saline resuscitation in sepsis. *Crit Care*. 2002; 6(5):397-8. Comment on: *Crit Care*. 2002;

- 6(5):418-23.
50. Muller L, Lefrant JY, Jaber S, Louart G, Mahamat A, Ripart J, et al. [Short term effects of hypertonic saline during severe sepsis and septic shock]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2004; 23(6):575-80. French.
  51. Shi HP, Deitch EA, Da Xu Z, Lu Q, Hauser CJ. Hypertonic saline improves intestinal mucosa barrier function and lung injury after trauma-hemorrhagic shock. *Shock* . 2002; 17(6):496-501.
  52. Coimbra R, Hoyt DB, Junger WG, Angle N, Wolf P, Loomis W, Evers MF. Hypertonic saline resuscitation decreases susceptibility to sepsis after hemorrhagic shock. *J Trauma.* 1997; 42(4):602-6; discussion 606-7.
  53. Powers KA, Zurawska J, Szasz K, Khadaroo RG, Kapus A, Rotstein OD. Hypertonic resuscitation of hemorrhagic shock prevents alveolar macrophage activation by preventing systemic oxidative stress due to gut ischemia/reperfusion. *Surgery.* 2005; 137(1):66-74.
  54. Fernandes TR, Pontieri V, Moretti AI, Teixeira DO, Abatepaulo F, Soriano FG, et al. Hypertonic saline solution increases the expression of heat shock protein 70 and improves lung inflammation early after reperfusion in a rodent model of controlled hemorrhage. *Shock.* 2007; 27(2):172-8.
  55. Horton JW, Maass DL, White DJ. Hypertonic saline dextran after burn injury decreases inflammatory cytokine responses to subsequent pneumonia-related sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* . 2006; 290(4):H1642-50.
  56. Cruz RJ Jr, Yada-Langui MM, de Figueiredo LF, Sinosaki S, Rocha e Silva M. The synergistic effects of pentoxifylline on systemic and regional perfusion after hemorrhage and hypertonic resuscitation. *Anesth Analg.* 2006; 102(5):1518-24.
  57. Deitch EA, Shi HP, Feketeova E, Hauser CJ, Xu DZ. Hypertonic saline resuscitation limits neutrophil activation after trauma-hemorrhagic shock. *Shock.* 2003; 19(4):328-33.
  58. Lagoa CE, de Figueiredo LF, Cruz RJ Jr, Silva E, Rocha e Silva M. Effects of volume resuscitation on splanchnic perfusion in canine model of severe sepsis induced by live *Escherichia coli* infusion. *Crit Care.* 2004; 8(4):R221-8.
  59. Garrido Adel P, Cruz Junior RJ, Poli de Figueiredo LF, Rocha e Silva M. Small volume of hypertonic saline as the initial fluid replacement in experimental hypodynamic sepsis. *Crit Care.* 2006; 10(2):R62.
  60. Kreimeier U, Brueckner UB, Schmidt J, Messmer K. Instantaneous restoration of regional organ blood flow after severe hemorrhage: effect of small-volume resuscitation with hypertonic-hyperoncotic solutions. *J Surg Res.* 1990; 49(6):493-503.
  61. Oi Y, Aneman A, Svensson M, Ewert S, Dahlgqvist M, Haljamäe H. Hypertonic saline-dextran improves intestinal perfusion and survival in porcine endotoxin shock. *Crit Care Med.* 2000; 28(8):2843-50.
  62. Luypaert P, Vincent JL, Domb M, Van der Linden P, Bleic S, Azimi G, Bernard A. Fluid resuscitation with hypertonic saline in endotoxic shock. *Circ Shock.* 1986; 20(4):311-20.
  63. Somell A, Sollevi A, Suneson A, Riddez L, Hjelmqvist H. Beneficial effects of hypertonic saline/dextran on early survival in porcine endotoxin shock. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005; 49(8):1124-34.
  64. Kristensen J, Modig J. Ringer's acetate and dextran-70 with or without hypertonic saline in endotoxin-induced shock in pigs. *Crit Care Med.* 1990; 18(11):1261-8.
  65. Kreimeier U, Frey L, Dentz J, Herbel T, Messmer K. Hypertonic saline dextran resuscitation during the initial phase of acute endotoxemia: effect on regional blood flow. *Crit Care Med.* 1991; 19(6):801-9.
  66. Thiel M, Buessecker F, Eberhardt K, Chouker A, Setzer F, Kreimeier U, et al. Effects of hypertonic saline on expression of human polymorphonuclear leukocyte adhesion molecules. *J Leukoc Biol.* 2001; 70(2):261-73.
  67. Rizoli SB, Kapus A, Parodo J, Rotstein OD. Hypertonicity prevents lipopolysaccharide-stimulated CD11b/CD18 expression in human neutrophils in vitro: role for p38 inhibition. *J Trauma.* 1999; 46(5):794-8; discussion 798-9.
  68. Rizoli SB, Kapus A, Parodo J, Fan J, Rotstein OD. Hypertonic immunomodulation is reversible and accompanied by changes in CD11b expression. *J Surg Res.* 1999; 83(2):130-5.
  69. Partrick DA, Moore EE, Offner PJ, Johnson JL, Tamura DY, Silliman CC. Hypertonic saline activates lipid-primed human neutrophils for enhanced elastase release. *J Trauma.* 1998; 44(4):592-7; discussion 598.
  70. Oreopoulos GD, Hamilton J, Rizoli SB, Fan J, Lu Z, Li YH, et al. In vivo and in vitro modulation of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 expression by hypertonicity. *Shock.* 2000; 14(3):409-14; discussion 414-5.
  71. Junger WG, Hoyt DB, Davis RE, Herdon-Remelius C, Namiki S, Junger H, et al. Hypertonicity regulates the function of human neutrophils by modulating chemoattractant receptor signaling and activating mitogen-activated protein kinase p38. *J Clin Invest.* 1998; 101(12):2768-79.
  72. Ciesla DJ, Moore EE, Gonzalez RJ, Biff WL, Silliman CC. Hypertonic saline inhibits neutrophil (PMN) priming via attenuation of p38 MAPK signaling. *Shock.* 2000; 14(3):265-9; discussion 269-70.
  73. Angle N, Cabello-Passini R, Hoyt DB, Loomis WH, Shre-



- ve A, Namiki S, Junger WG. Hypertonic saline infusion: can it regulate human neutrophil function? *Shock*. 2000; 14(5):503-8.
74. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003; 348(2):138-50. Review.
  75. Hashiguchi N, Lum L, Romeril E, Chen Y, Yip L, Hoyt DB, Junger WG. Hypertonic saline resuscitation: efficacy may require early treatment in severely injured patients. *J Trauma*. 2007; 62(2):299-306.
  76. Siritongtaworn P, Moore EE, Marx JA, Van Lighten P, Ammons LA, Bar-Or D. The benefits of 7.5% NaCl/6% dextran 70 (HSD) for prehospital resuscitation of hemorrhagic shock: improved oxygen transport. *Braz J Med Biol Res*. 1989; 22(2):275-8.
  77. Mazzoni MC, Borgström P, Intaglietta M, Arfors KE. Capillary narrowing in hemorrhagic shock is rectified by hyperosmotic saline-dextran reinfusion. *Circ Shock*. 1990; 31(4):407-18.
  78. Mazzoni MC, Borgström P, Intaglietta M, Arfors KE. Lumenal narrowing and endothelial cell swelling in skeletal muscle capillaries during hemorrhagic shock. *Circ Shock*. 1989; 29(1):27-39.
  79. Rocha-e-Silva M, Negraes GA, Soares AM, Pontieri V, Loppnow L. Hypertonic resuscitation from severe hemorrhagic shock: patterns of regional circulation. *Circ Shock*. 1986; 19(2):165-75.
  80. Crystal GJ, Gurevicius J, Kim SJ, Eckel PK, Ismail EF, Salem MR. Effects of hypertonic saline solutions in the coronary circulation. *Circ Shock*. 1994; 42(1):27-38.
  81. Younes RN, Aun F, Accioly CQ, Casale LP, Szajn bok I, Birolini D. Hypertonic solutions in the treatment of hypovolemic shock: a prospective, randomized study in patients admitted to the emergency room. *Surgery*. 1992; 111(4):380-5.
  82. Rocha e Silva M, Velasco IT, Nogueira da Silva RI, Oliveira MA, Negraes GA, Oliveira MA. Hyperosmotic sodium salts reverse severe hemorrhagic shock: other solutes do not. *Am J Physiol*. 1987; 253(4 Pt 2):H751-62.
  83. Mazzoni MC, Borgstrom P, Arfors KE, Intaglietta M. The efficacy of iso- and hyperosmotic fluids as volume expanders in fixed-volume and uncontrolled hemorrhage. *Ann Emerg Med*. 1990; 19(4):350-8.
  84. Veroli P, Benhamou D. Comparison of hypertonic saline (5%), isotonic saline and Ringer's lactate solutions for fluid preloading before lumbar extradural anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1992; 69(5):461-4.
  85. Hannon JP, Wade CE, Bossone CA, Hunt MM, Loveday JA. Oxygen delivery and demand in conscious pigs subjected to fixed-volume hemorrhage and resuscitated with 7.5% NaCl in 6% Dextran. *Circ Shock*. 1989; 29(3):205-17.
  86. Coimbra R, Junger WG, Hoyt DB, Liu FC, Loomis WH, Evers MF. Hypertonic saline resuscitation restores hemorrhage-induced immunosuppression by decreasing prostaglandin E2 and interleukin-4 production. *J Surg Res*. 1996; 64(2):203-9.
  87. Zallen G, Moore EE, Tamura DY, Johnson JL, Biffi WL, Silliman CC. Hypertonic saline resuscitation abrogates neutrophil priming by mesenteric lymph. *J Trauma*. 2000; 48(1):45-8.
  88. Corso CO, Okamoto S, Leiderer R, Messmer K. Resuscitation with hypertonic saline dextran reduces endothelial cell swelling and improves hepatic microvascular perfusion and function after hemorrhagic shock. *J Surg Res*. 1998; 80(2):210-20.
  89. Scalia SV, Taheri PA, Force S, Ozmen V, Lui D, Fish J, et al. Mesenteric microcirculatory changes in nonlethal hemorrhagic shock: the role of resuscitation with balanced electrolyte or hypertonic saline/dextran. *J Trauma*. 1992; 33(2):321-5.
  90. Hunter M, Lee J. Determination of fluid extraction and osmotic conductance sigma K in the lung with hypertonic NaCl infusion. II. Experiments. *Microvasc Res*. 1992; 44(3):319-33.
  91. Bauer M, Marzi I, Ziegenfuss T, Seeck G, Bühren V, Larsen R. Comparative effects of crystalloid and small volume hypertonic hyperoncotic fluid resuscitation on hepatic microcirculation after hemorrhagic shock. *Circ Shock*. 1993; 40(3):187-93.
  92. Junger WG, Liu FC, Loomis WH, Hoyt DB. Hypertonic saline enhances cellular immune function. *Circ Shock*. 1994; 42(4):190-6.
  93. Angle N, Hoyt DB, Coimbra R, Liu F, Herdon-Remelius C, Loomis W, Junger WG. Hypertonic saline resuscitation diminishes lung injury by suppressing neutrophil activation after hemorrhagic shock. *Shock*. 1998; 9(3):164-70.
  94. Rizoli SB, Rhind SG, Shek PN, Inaba K, Filips D, Tien H, et al. The immunomodulatory effects of hypertonic saline resuscitation in patients sustaining traumatic hemorrhagic shock: a randomized, controlled, double-blinded trial. *Ann Surg*. 2006; 243(1):47-57.
  95. Smith GJ, Kramer GC, Perron P, Nakayama S, Gunther RA, Holcroft JW. A comparison of several hypertonic solutions for resuscitation of bled sheep. *J Surg Res*. 1985; 39(6):517-28.
  96. Velasco IT, Rocha e Silva M, Oliveira MA, Oliveira MA, Silva RI. Hypertonic and hyperoncotic resuscitation from severe hemorrhagic shock in dogs: a comparative study. *Crit Care Med*. 1989; 17(3):261-4.
  97. Younes RN, Aun F, Tomida RM, Birolini D. The role of

- lung innervation in the hemodynamic response to hypertonic sodium chloride solutions in hemorrhagic shock. *Surgery*. 1985; 98(5):900-6.
98. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Daner RL, Cunnion RE, Ognibene FP. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med*. 1990; 113(3):227-42. Comment in: *Ann Intern Med*. 1990; 113(12):991-2.
  99. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med*. 1984; 100(4):483-90.
  100. Kien ND, Kramer GC. Cardiac performance following hypertonic saline. *Braz J Med Biol Res*. 1989; 22(2):245-8.
  101. Mouren S, Delayance S, Mion G, Souktani R, Fellahi JL, Arthaud M, et al. Mechanisms of increased myocardial contractility with hypertonic saline solutions in isolated blood-perfused rabbit hearts. *Anesth Analg*. 1995; 81(4):777-82.
  102. Wildenthal K, Skelton CL, Coleman HN 3rd. Cardiac muscle mechanics in hyperosmotic solutions. *Am J Physiol*. 1969; 217(1):302-6.
  103. Ben Haim SA, Edoute Y, Hayam G, Better OS. Sodium modulates inotropic response to hyperosmolarity in isolated working rat heart. *Am J Physiol*. 1992; 263(4 Pt 2):H1154-60.
  104. Kien ND, Reitan JA, White DA, Wu CH, Eisele JH. Cardiac contractility and blood flow distribution following resuscitation with 7.5% hypertonic saline in anesthetized dogs. *Circ Shock*. 1991; 35(2):109-16.
  105. Traverso LW, Bellamy RF, Hollenbach SJ, Witcher LD. Hypertonic sodium chloride solutions: effect on hemodynamics and survival after hemorrhage in swine. *J Trauma*. 1987; 27(1):32-9.
  106. Jonas J, Heimann A, Strecker U, Kempinski O. Hypertonic/hyperoncotic resuscitation after intestinal superior mesenteric artery occlusion: early effects on circulation and intestinal reperfusion. *Shock*. 2000; 14(1):24-9.
  107. Krausz MM. Controversies in shock research: hypertonic resuscitation--pros and cons. *Shock*. 1995; 3(1):69-72.
  108. Rabinovici R, Yue TL, Krausz MM, Sellers TS, Lynch KM, Feuerstein G. Hemodynamic, hematologic and eicosanoid mediated mechanisms in 7.5 percent sodium chloride treatment of uncontrolled hemorrhagic shock. *Surg Gynecol Obstet*. 1992; 175(4):341-54.
  109. Wade CE, Hannon JP, Bossone CA, Hunt MM, Loveday JA, Coppes RI Jr, Gildengorin VL. Neuroendocrine responses to hypertonic saline/dextran resuscitation following hemorrhage. *Circ Shock*. 1991; 35(1):37-43.
  110. Victorino GP, Newton CR, Curran B. Effect of hypertonic saline on microvascular permeability in the activated endothelium. *J Surg Res*. 2003; 112(1):79-83.
  111. Deb S, Martin B, Sun L, Ruff P, Burris D, Rich N, et al. Resuscitation with lactated Ringer's solution in rats with hemorrhagic shock induces immediate apoptosis. *J Trauma*. 1999; 46(4):582-8, discussion 588-9.
  112. Rhee P, Wang D, Ruff P, Austin B, DeBaux S, Wolcott K, et al. Human neutrophil activation and increased adhesion by various resuscitation fluids. *Crit Care Med*. 2000; 28(1):74-8. Comment in: *Crit Care Med*. 2000; 28(1):264-5.
  113. Alam HB, Stegalkina S, Rhee P, Koustova E. cDNA array analysis of gene expression following hemorrhagic shock and resuscitation in rats. *Resuscitation*. 2002; 54(2):195-206.
  114. Chen H, Inocencio R, Alam HB, Rhee P, Koustova E. Differential expression of extracellular matrix remodeling genes in rat model of hemorrhagic shock and resuscitation. *J Surg Res*. 2005; 123(2):235-44.
  115. Shields CJ, Winter DC, Wang JH, Andrews E, Laug WE, Redmond HP. Hypertonic saline impedes tumor cell-endothelial cell interaction by reducing adhesion molecule and laminin expression. *Surgery*. 2004; 136(1):76-83.
  116. Rizoli SB, Rotstein OD, Kapus A. Cell volume-dependent regulation of L-selectin shedding in neutrophils. A role for p38 mitogen-activated protein kinase. *J Biol Chem*. 1999; 274(31):22072-80.
  117. Gurfinkel V, Poggetti RS, Fontes B, da Costa Ferreira Novo F, Birolini D. Hypertonic saline improves tissue oxygenation and reduces systemic and pulmonary inflammatory response caused by hemorrhagic shock. *J Trauma*. 2003; 54(6):1137-45.
  118. Ciesla DJ, Moore EE, Biffi WL, Gonzalez RJ, Moore HB, Silliman CC. Hypertonic saline activation of p38 MAPK primes the PMN respiratory burst. *Shock*. 2001; 16(4):285-9.
  119. Chen HW, Kuo HT, Wang SJ, Lu TS, Yang RC. In vivo heat shock protein assembles with septic liver NF-kappaB/I-kappaB complex regulating NF-kappaB activity. *Shock*. 2005; 24(3):232-8.
  120. Rizoli SB, Kapus A, Fan J, Li YH, Marshall JC, Rotstein OD. Immunomodulatory effects of hypertonic resuscitation on the development of lung inflammation following hemorrhagic shock. *J Immunol*. 1998; 161(11):6288-96.
  121. Oreopoulos GD, Bradwell S, Lu Z, Fan J, Khadaroo R, Marshall JC, et al. Synergistic induction of IL-10 by hypertonic saline solution and lipopolysaccharides in murine peritoneal macrophages. *Surgery*. 2001; 130(2):157-65.

122. Coimbra R, Loomis W, Melbostad H, Tobar M, Porcides RD, Lall R, et al. Role of hypertonic saline and pentoxifylline on neutrophil activation and tumor necrosis factor- $\alpha$  synthesis: a novel resuscitation strategy. *J Trauma*. 2005; 59(2):257-64; discussion 264-5.
123. Powers KA, Woo J, Khadaroo RG, Papia G, Kapus A, Rotstein OD. Hypertonic resuscitation of hemorrhagic shock upregulates the anti-inflammatory response by alveolar macrophages. *Surgery*. 2003; 134(2):312-8.
124. Coimbra R, Junger WG, Liu FC, Loomis WH, Hoyt DB. Hypertonic/hyperoncotic fluids reverse prostaglandin E2 (PGE2)-induced T-cell suppression. *Shock*. 1995; 4(1):45-9.
125. Ciesla DJ, Moore EE, Zallen G, Biffi WL, Silliman CC. Hypertonic saline attenuation of polymorphonuclear neutrophil cytotoxicity: timing is everything. *J Trauma*. 2000; 48(3):388-95.
126. Ciesla DJ, Moore EE, Musters RJ, Biffi WL, Silliman CC. Hypertonic saline alteration of the PMN cytoskeleton: implications for signal transduction and the cytotoxic response. *J Trauma*. 2001; 50(2):206-12.
127. Arbabi S, Rosengart MR, Garcia I, Maier RV. Hypertonic saline solution induces prostacyclin production by increasing cyclooxygenase-2 expression. *Surgery*. 2000; 128(2):198-205.
128. Loomis WH, Namiki S, Ostrom RS, Insel PA, Junger WG. Hypertonic stress increases T cell interleukin-2 expression through a mechanism that involves ATP release, P2 receptor, and p38 MAPK activation. *J Biol Chem*. 2003; 278(7):4590-6.
129. Loomis WH, Namiki S, Hoyt DB, Junger WG. Hypertonicity rescues T cells from suppression by trauma-induced anti-inflammatory mediators. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001; 281(3):C840-8.
130. Horton JW, Maass DL, White J, Sanders B. Hypertonic saline-dextran suppresses burn-related cytokine secretion by cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001; 280(4):H1591-601.
131. Murao Y, Hata M, Ohnishi K, Okuchi K, Nakajima Y, Hiasa Y, et al. Hypertonic saline resuscitation reduces apoptosis and tissue damage of the small intestine in a mouse model of hemorrhagic shock. *Shock*. 2003; 20(1):23-8.
132. Bhagat L, Singh VP, Hietaranta AJ, Agrawal S, Steer ML, Saluja AK. Heat shock protein 70 prevents secretagogue-induced cell injury in the pancreas by preventing intracellular trypsinogen activation. *J Clin Invest*. 2000; 106(1):81-9.
133. Bhagat L, Singh VP, Song AM, van Acker GJ, Agrawal S, Steer ML, Saluja AK. Thermal stress-induced HSP70 mediates protection against intrapancreatic trypsinogen activation and acute pancreatitis in rats. *Gastroenterology*. 2002; 122(1):156-65.
134. Folch-Puy E, García-Movtero A, Iovanna JL, Dagorn JC, Prats N, Vaccaro MI, Closa D. The pancreatitis-associated protein induces lung inflammation in the rat through activation of TNF $\alpha$  expression in hepatocytes. *J Pathol*. 2003; 199(3):398-408.