

# Solução Salina Hipertônica para Prevenção de Insuficiência Renal em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Descompensada e Hiponatremia

*Hypertonic Saline Solution for Renal Failure Prevention in Patients with Decompensated Heart Failure*

Victor Sarli Issa, Fernando Bacal, Sandrigo Mangini, Rodrigo Moreno Dias Carneiro, Cristiano Humberto Naves de Freitas Azevedo, Paulo Roberto Chizzola, Silvia Moreira Ayub Ferreira, Edimar Alcides Bocchi

Instituto do Coração (InCor) - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - São Paulo, SP - Brasil

## Resumo

**Fundamento:** Hiponatremia e fenômenos congestivos indicam mau prognóstico na insuficiência cardíaca descompensada. A ocorrência de insuficiência renal está associada a aumento do risco de morte.

**Objetivo:** Avaliar a segurança e a eficácia da solução hipertônica em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada para prevenção de insuficiência renal.

**Métodos:** Participaram do estudo pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, congestão e hiponatremia. Além do tratamento padrão, os pacientes receberam solução salina hipertônica, e foram submetidos a avaliação tanto clínica como laboratorial.

**Resultados:** Foram incluídos 9 pacientes. A média das idades dos pacientes foi de 55 + 14,2 anos, sendo 5 (55,5%) do sexo masculino e 4 (44,5%), do feminino. Todos apresentavam classe funcional III-IV da New York Heart Association (NYHA), e 5 (55,5%) recebiam dobutamina. Todos apresentaram creatinina inicial acima de 1,4 mg/dl. A tonicidade média da solução foi de 4,39% + 0,018% (2,5% a 7,5%) e a duração do tratamento foi de 4,9 dias + 4,1 dias (1 dia a 15 dias). Não houve efeitos adversos graves; em nenhum caso houve piora clínica ou distúrbios neurológicos; hipocalemia ocorreu em 4 (44,5%) casos. A comparação das variáveis pré- e pós-tratamento demonstrou queda da uréia (105 mg/dl + 74,8 mg/dl vs. 88 mg/dl + 79,4 mg/dl;  $p = 0,03$ ) e aumento do volume urinário (1.183 ml/dia vs. 1.778 ml/dia;  $p = 0,03$ ); houve tendência a redução da creatinina (2,0 mg/dl + 0,8 mg/dl vs. 1,7 mg/dl + 1,0 mg/dl;  $p = 0,08$ ). Apesar da elevação do valor do sódio (131 mEq/l + 2,8 mEq/l vs. 134 mEq/l + 4,9 mEq/l) e da redução do peso (69,5 kg + 18,6 kg vs. 68,2 kg + 17,1 kg), não houve diferença estatisticamente significativa.

**Conclusão:** O uso de solução salina hipertônica em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada pode ser método terapêutico seguro e potencialmente relacionado a melhora clínica e de prevenção da insuficiência renal. (Arq Bras Cardiol 2007;89(4):251-255)

**Palavras-chave:** Soluções hipertônicas, baixo débito cardíaco, insuficiência renal, hiponatremia.

## Summary

**Background:** Hyponatremia and congestive phenomena indicate a bad prognosis in decompensated heart failure. The occurrence of renal failure is associated to an increased death risk.

**Objective:** To evaluate the safety and efficacy of the hypertonic saline solution in patients with decompensated heart failure for renal failure prevention.

**Methods:** Patients with decompensated heart failure, congestion and hyponatremia participated in the study. In addition to the standard treatment, the patients received hypertonic saline solution and were submitted to clinical as well as laboratory assessment.

**Results:** Nine patients were enrolled in the study. Mean age was 55 + 14.2 years, being 5 male (55.5%) and 4 (44.5%) female patients. All of them presented functional class III-IV of the New York Heart Association (NYHA), and 5 (55.5%) received dobutamine. All of them presented initial creatinine > 1.4 mg/dl. The mean tonicity of the solution was 4.39% + 0.018% (2.5% to 7.5%) and the duration of treatment was 4.9 days + 4.1 days (1-15 days). There were no severe adverse effects; none of the patients presented clinical worsening or neurologic disorders; hypokalemia occurred in 4 cases (44.5%). The comparison of the variables before and after treatment showed a decrease in urea (105 mg/dl + 74.8 mg/dl vs. 88 mg/dl + 79.4 mg/dl;  $p = 0.03$ ) and increase in the urinary volume (1,183 ml/day vs. 1,778 ml/day;  $p = 0.03$ ); there was no tendency to creatinine decrease (2.0 mg/dl + 0.8 mg/dl vs. 1.7 mg/dl + 1.0 mg/dl;  $p = 0.08$ ). Despite the elevation in sodium levels (131 mEq/l + 2.8 mEq/l vs. 134 mEq/l + 4.9 mEq/l) and weight decrease (69.5 kg + 18.6 kg vs. 68.2 kg + 17.1 kg), there was no statistically significant difference.

**Conclusion:** : The use of hypertonic saline solution in patients with decompensated heart failure can be a safe therapeutic method and potentially related to clinical improvement and renal failure prevention. (Arq Bras Cardiol 2007;89(4):229-233)

**Key words:** Hypertonic solutions; heart failure; renal insufficiency; hyponatremia.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Victor Sarli Issa •

Rua Fabia, 500 - 05051-030 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: victorissa@cardiol.br

Artigo recebido em 12/12/06; revisado recebido em 15/03/07; aceito em 16/04/07.

## Introdução

Pacientes com insuficiência cardíaca descompensada possuem características distintas, e determinados aspectos de sua apresentação têm recebido especial atenção em virtude da associação com pior prognóstico<sup>1,2</sup>. São marcadores conhecidos de pior prognóstico, entre outros, a idade avançada, a presença de hipotensão e choque, e a hiponatremia<sup>3,4</sup>. Nessas condições, a presença de insuficiência renal mostrou-se constituir importante fator de risco; mesmo a elevação da creatinina em 0,3 mg/dl em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada é marcador de maior risco de morte<sup>5</sup>.

Os fenômenos congestivos podem estar presentes em até 70% dos pacientes internados por insuficiência cardíaca descompensada<sup>2</sup>, sendo alta nessa população a proporção de doentes com resistência à ação de diuréticos<sup>6</sup>. Nessas condições, a ocorrência de insuficiência renal adquire importância ainda maior, podendo estar relacionada à redução abrupta do volume plasmático efetivo, ao uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina e de bloqueadores do receptor da angiotensina II, à presença de baixo débito cardíaco e a adaptações neuro-hormonais.

As estratégias de tratamento atualmente disponíveis incluem restrição hídrica, uso de diuréticos endovenosos, associação de diuréticos, e uso de inotrópicos<sup>7</sup>, métodos artificiais de ultrafiltração<sup>8</sup>, antagonistas da vasopressina<sup>9</sup> e peptídeos natriuréticos<sup>10</sup>. Entretanto, essas modalidades de tratamento não têm sido associadas a melhor prognóstico, e são limitadas por condições como disponibilidade, alto custo, baixa aceitação dos doentes às restrições dietéticas, resistência a diuréticos, e piora da função renal.

As soluções salinas hipertônicas foram testadas em diferentes situações clínicas de falência do sistema cardiovascular, como nos choques hemorrágico e séptico<sup>11</sup>. Recentemente, alguns autores propuseram o uso de solução salina hipertônica para o controle de fenômenos congestivos de pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, fenômenos congestivos e hiponatremia<sup>12-14</sup>.

Dessa forma, foi avaliada a segurança do uso de solução salina hipertônica numa série de pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, como estratégia para o controle de sintomas congestivos, correção de hiponatremia e prevenção de ocorrência de insuficiência renal.

## Métodos

Os pacientes foram selecionados para o estudo no período de dezembro de 2005 a novembro de 2006, em hospital universitário terciário dedicado à Cardiologia. Os critérios de inclusão foram: idade superior a 18 anos, presença de insuficiência cardíaca descompensada<sup>15</sup>, sódio sérico inferior a 135 mEq/L, e presença de sinais de congestão pulmonar (definida como presença de crepitações pulmonares ou de sinais radiológicos indicativos de congestão venosa pulmonar) ou de congestão sistêmica (indicada pela presença de edema de membros inferiores, ascite, hepatomegalia, e estase jugular superior a 4 cm a partir do ângulo do manúbrio do esterno), apesar de tratamento considerado padrão por pelo menos 48 horas. Foram considerados critérios de exclusão a presença de

causas específicas para a descompensação cardíaca (embolia pulmonar, isquemia miocárdica, arritmias, infecção, anemia) e a presença de valvopatias primárias.

**Intervenção** - O tratamento considerado padrão incluiu repouso, restrição de sal (2 g/dia) e de água, furosemida endovenosa, vasodilatador oral (inibidor da enzima de conversão da angiotensina, inibidor do receptor da angiotensina II ou associação de hidralazina e nitrato), espironolactona, e manutenção da dose de betabloqueador utilizada cronicamente pelo doente; na presença de sinais de baixo débito cardíaco, foi utilizada dobutamina. Além do tratamento padrão da insuficiência cardíaca descompensada, os pacientes receberam infusão de solução salina hipertônica administrada em veia periférica ao longo de uma hora, duas vezes por dia, associada a furosemida. A tonicidade da solução baseou-se em protocolos prévios<sup>10-12</sup>, sendo feitas modificações de acordo com a intensidade dos fenômenos congestivos, com o grau de hiponatremia, bem como com o risco presumido de insuficiência renal. A dose de diurético inicial esteve a critério do médico assistente do caso e foi modificada de acordo com a resposta inicialmente obtida.

**Variáveis estudadas** - Os pacientes foram submetidos a avaliação clínica diária, assim como foram aferidos o peso e o volume urinário. Ao longo da intervenção, foram medidos, no sangue periférico, o sódio, o potássio, a uréia, a creatinina e a hemoglobina.

**Análise estatística** - Os valores de variáveis contínuas são expressos como média  $\pm$  desvio padrão. Para a comparação das variáveis contínuas foi utilizado o teste *t* pareado de Student, e foram considerados estatisticamente significantes os valores de *p* inferiores a 0,05.

## Resultados

No total, 9 pacientes foram incluídos no estudo (tab. 1). Todos os pacientes apresentaram valor de creatinina acima do valor da normalidade; apenas 2 pacientes tiveram volume urinário superior a 1 ml/kg/min no dia anterior ao início da intervenção, e em 4 pacientes o volume urinário foi inferior a 0,5 ml/kg/min. Um dos pacientes encontrava-se em diálise peritoneal para controle de congestão.

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes estudados

| Variável               | n (%) / média $\pm$ DP |
|------------------------|------------------------|
| Número de pacientes    | 9                      |
| Idade (anos)           | 55 $\pm$ 14,2          |
| <b>Sexo</b>            |                        |
| Feminino               | 4 (44,4%)              |
| Masculino              | 5 (55,6%)              |
| Fibrilação atrial      | 3 (33,3%)              |
| Diabetes melito        | 3 (33,3%)              |
| Hipertensão arterial   | 3 (33,3%)              |
| Sinais de hipoperfusão | 3 (33,3%)              |
| Sinais de congestão*   | 9 (100%)               |

| Classe funcional (NYHA) |             |
|-------------------------|-------------|
| III                     | 1 (11,1%)   |
| IV                      | 8 (89,9%)   |
| Etiologia               |             |
| Chagásica               | 1 (11,1%)   |
| Isquêmica               | 3 (33,3%)   |
| Outras                  | 5 (55,6%)   |
| DDVE (mm)               | 61,5 ± 9,2  |
| FEVE                    | 32,3 ± 15,9 |
| Creatinina (mg/dl)      | 2 ± 0,8     |
| Sódio (mEq/l)           | 131 ± 2,8   |
| Hemoglobina (g/dl)      | 10,8 ± 2,5  |
| Inotrópico intravenoso  | 5 (55,6%)   |
| IECA/BRA                | 4 (44,4%)   |
| Hidralazina             | 6 (66,7%)   |
| Betabloqueador          | 4 (44,4%)   |
| Espironolactona         | 3 (33,3%)   |
| Furosemida intravenosa  | 9 (100%)    |
| Diurético tiazídico     | 4 (44,4%)   |

\* Edema de membros inferiores, crepitações pulmonares, ascite, hepatomegalia, estase jugular superior a 4 cm. n - número de pacientes; DP - desvio padrão; NYHA - New York Heart Association; DDVE - diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IECA - inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRA - bloqueador do receptor da angiotensina.

A tonicidade média da solução utilizada foi de 4,39% ± 0,018% (2,5 a 7,5%) e a duração do tratamento foi de 4,9 dias ± 4,1 dias (1 dia a 15 dias). Todos os pacientes receberam pelo menos um dia de tratamento, 8 pacientes receberam pelo menos dois dias de tratamento e 7 pacientes receberam pelo menos três dias de tratamento. Todos os pacientes toleraram a infusão da medicação. Não foram registrados efeitos adversos graves, e em nenhum dos casos houve piora da congestão pulmonar ou sistêmica. Não foram registrados distúrbios neurológicos. A dose média de furosemida endovenosa utilizada foi de 177,5 mg ± 177,7 mg (60 mg a 600 mg). A hipocalcemia com necessidade de reposição de potássio foi a complicação mais freqüente, ocorrendo em 4 (44,6%) casos.

A evolução das variáveis estudadas nos primeiros três dias de tratamento está apresentada na figura 1. A comparação entre os valores pré- e pós-tratamento das variáveis está demonstrada na tabela 2. Com a administração da solução salina hipertônica, houve queda dos níveis de uréia, aumento do volume urinário de 24 horas e tendência a queda da creatinina. Apesar da elevação do valor do sódio e da queda do peso dos pacientes, essas variáveis não alcançaram diferença estatisticamente significativa.

## Discussão

No presente trabalho, a administração de solução salina hipertônica a uma série de 9 pacientes com insuficiência cardíaca

descompensada esteve relacionada a aumento do volume urinário, tendência a aumento do sódio sérico, bem como a melhora de parâmetros da função renal, sem que tenham ocorrido efeitos adversos cardiovasculares ou neurológicos.

Soluções salinas hipertônicas foram testadas em situações clínicas de falência cardiovascular, como nos choques hemorrágico e séptico, sendo importantes as contribuições de autores nacionais nessa área<sup>10</sup>. Em modelos animais de hipovolemia, a infusão de solução salina hipertônica promove aumento da pressão arterial e do débito cardíaco. Esses efeitos são atribuídos ao aumento do volume plasmático, à vasodilatação periférica<sup>16</sup> e ao efeito inotrópico cardíaco direto<sup>17</sup>. A existência de vasodilatação tanto mesentérica como renal é particularmente importante, já que esses são os territórios mais intensamente hipoperfundidos em situações de hipovolemia<sup>16</sup>. Esse efeito hemodinâmico, associado à redução da viscosidade sanguínea e ao efeito imunomodulador<sup>18</sup>, torna a solução salina hipertônica potencialmente benéfica para pacientes com insuficiência cardíaca e sinais de congestão. Nessa condição, o uso habitual de diuréticos e vasodilatadores pode levar à redução do volume plasmático e à hipoperfusão tecidual, fenômenos relacionados a sinais clínicos de hipovolemia, como hipotensão arterial e elevação da uréia e da creatinina, ambos marcadores de pior prognóstico.

Neste estudo, o uso de solução salina hipertônica foi seguro, não sendo registrados sinais de piora da congestão tanto pulmonar como sistêmica. Historicamente, restringiu-se o uso da solução hipertônica em pacientes com cardiopatia. Tal limitação advém de modelos animais de choque, nos quais se observou ocorrência de hipotensão e arritmias após a infusão rápida de solução salina hipertônica<sup>19</sup>. Entretanto, não têm sido reportados efeitos adversos significativos em estudos fisiológicos em humanos<sup>20,21</sup> ou em estudos clínicos (choque cardiogênico por disfunção ventricular direita após embolia pulmonar<sup>22</sup> e insuficiência cardíaca<sup>10-12</sup>).

Os resultados deste estudo indicaram melhora clínica dos doentes com o uso de solução hipertônica, marcada por aumento do volume urinário e queda do peso dos pacientes. A redução do peso não alcançou diferença estatística, provavelmente limitada pelo tamanho da amostra. Esses dados estão de acordo com resultados de outros autores, que relataram melhora de fenômenos congestivos, avaliados tanto por parâmetros clínicos como por redução do nível do peptídeo natriurético tipo B<sup>10</sup>.

Embora, neste estudo, tenha sido registrada elevação do sódio sérico com o uso da solução hipertônica, a diferença não foi estatisticamente significativa, possivelmente limitada pelo tamanho da amostra. Esse achado está de acordo com a experiência de outros autores<sup>10-12</sup>. Nem em outros trabalhos publicados nem na nossa experiência a elevação do sódio esteve relacionada a surgimento de sintomas neurológicos.

Com o uso da solução salina hipertônica, foi observada queda do nível de uréia e tendência a redução do nível de creatinina sérica. Estudos anteriores, com pacientes em insuficiência cardíaca descompensada, sem drogas vasoativas e com função renal normal, também indicaram o valor protetor da solução salina hipertônica na função renal<sup>11</sup>. O achado no presente estudo, porém, tem especial valor por tratar-se de

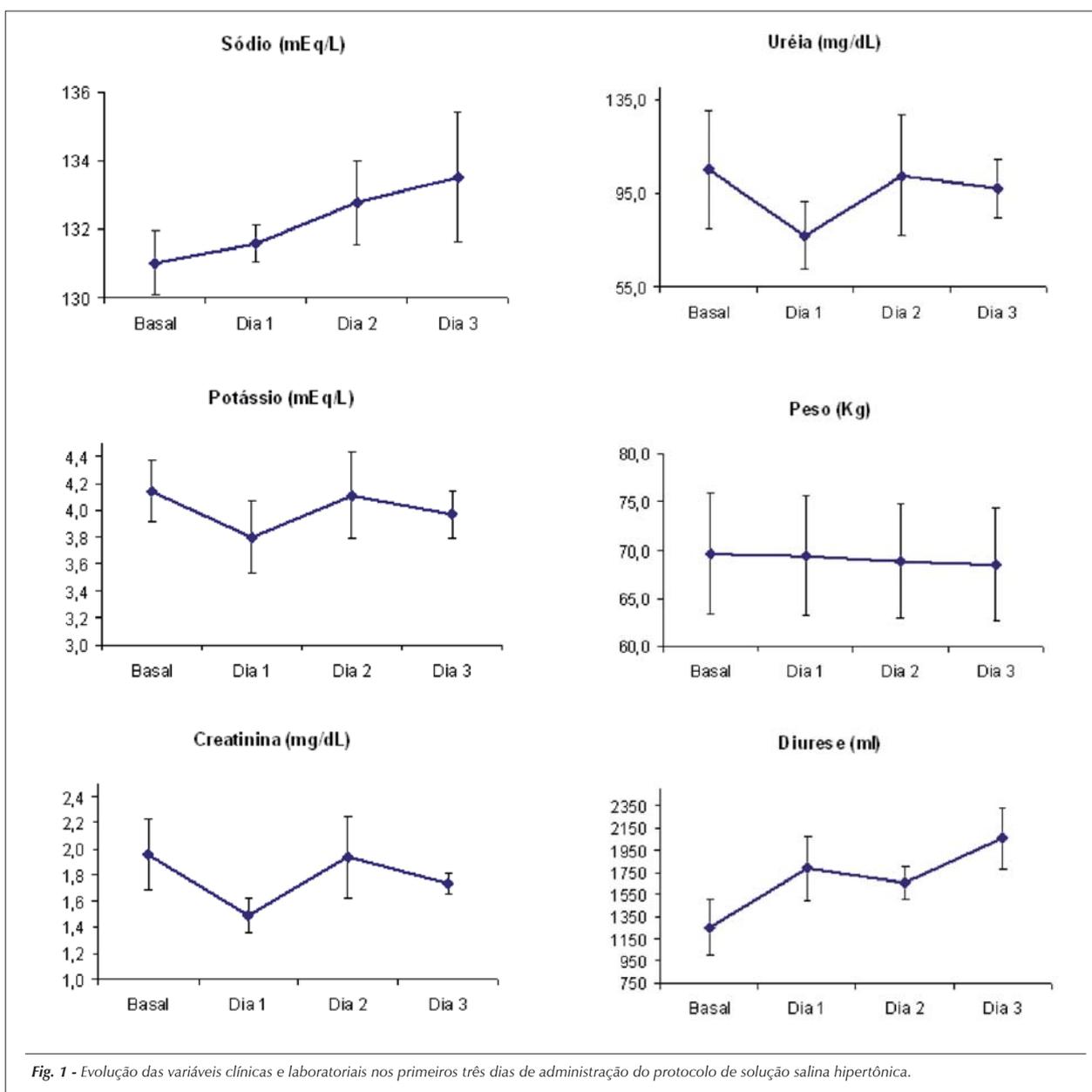


Tabela 2 - Variáveis clínicas e laboratoriais antes e após protocolo com solução salina hipertônica

| Variável           | Pré (média + DP) | Pós (média + DP) | Valor de p |
|--------------------|------------------|------------------|------------|
| Sódio (mEq/l)      | 131 ± 2,8        | 134 ± 4,9        | ns         |
| Potássio (mEq/l)   | 4,1 ± 0,7        | 4,0 ± 0,7        | ns         |
| Uréia (mg/dl)      | 105 ± 74,8       | 88 ± 79,4        | 0,03       |
| Creatinina (mg/dl) | 2,0 ± 0,8        | 1,7 ± 1,0        | 0,08       |
| Hemoglobina (g/dl) | 10,8 ± 2,5       | 10,6 ± 2,2       | ns         |
| Peso (kg)          | 69,5 ± 18,6      | 68,2 ± 17,1      | ns         |
| Diurese*           | 1.183            | 1.778            | 0,03       |

\* Comparação entre as 24 horas que antecederam o início do protocolo e as 24 horas após o término do protocolo. DP - desvio padrão; ns - não-significante.

amostra de pacientes de alto risco para desenvolvimento de insuficiência renal. O valor da solução salina hipertônica em população de alto risco para ocorrência ou piora do grau de insuficiência renal não havia sido relatado previamente.

**Limitações** - Os resultados encontrados estão de acordo com as evidências experimentais e clínicas relatadas por outros autores; entretanto, trata-se de estudo não-controlado, com limitado número de pacientes, e que não avaliou os efeitos da intervenção a longo prazo. Além disso, o protocolo utilizado permitiu o uso de solução salina com diferentes tonicidades e de diferentes doses de furosemida. A variabilidade das doses utilizadas foi intencional e fez parte da aquisição de experiência do grupo com essa nova forma de tratamento. Esses dois aspectos relacionados às doses dos medicamentos tornam a intervenção heterogênea, o que pode ter influenciado os resultados obtidos. É possível, ainda, que diferenças existentes tenham sido subestimadas, dado o tamanho limitado da amostra.

## Referências

- Sales AL, Villacorta H, Reis L, Mesquita ET. Anemia como fator prognóstico em uma população hospitalizada por insuficiência cardíaca descompensada. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 3 (84): 237-40.
- Rassi S, Barretto ACP, Porto CC, Pereira CR, Calaça BW, Rassi D. Sobrevida e fatores prognósticos na insuficiência cardíaca sistólica com início recente dos sintomas. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 4 (84): 309-13.
- Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, Greenberg BH, O'Connor CM, She L, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA.* 2006; 296: 2217-26.
- Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1797-804.
- Dries D, Exner D, Domanski M, Greenberg B, Stevenson L. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 681-9.
- Schrier RW. Role of diminished renal function in cardiovascular mortality: marker or pathogenetic factor? *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47:1-8.
- Cleland JG, Freemantle N, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail.* 2006; 8 (1): 105-10.
- Dahle TC, Blake D, Ali SS, Olinger CC, Bunte MC, Boyle AJ. Large volume ultrafiltration for acute decompensated heart failure using standard peripheral intravenous catheters. *J Card Fail.* 2006; 12 (5): 349-52.
- Gheorghide M, Gattis WA, O'Connor CM, Adams KF, Elkayam U, Barbagelata A, et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291 (16): 1963-71.
- Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, Costanzo MR, Berkowitz RL, LeJemtel TH, et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators; ADHERE Study Group. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46 (1): 65-7.
- Fellippe JJ de, Timoner J, Velasco IT, Lopes OU, Rocha e Silva M. Treatment of refractory hypovolaemic shock by 7.5% sodium chloride injections. *Lancet.* 1980; ii: 1002-4.

## Conclusão

A solução salina hipertônica tem o potencial de tornar-se método seguro e eficaz para melhora clínica e elevação do sódio de pacientes com insuficiência cardíaca descompensada com sinais de congestão e hiponatremia, com efeito protetor para a ocorrência de insuficiência renal nessas circunstâncias.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação Acadêmica

Não há vinculação desse estudo a programas de pós-graduação.

- Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, Fornaciari E, Di Gaudio F, Fasullo S, et al. Changes in brain natriuretic peptide levels and bioelectrical impedance measurements after treatment with high-dose furosemide and hypertonic saline solution versus high-dose furosemide alone in refractory congestive heart failure: a double-blind study. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 1997-2003.
- Licata G, Di Pasquale P, Parrinello G, Cardinale A, Scandurra A, Follone G, et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: long-term effects. *Am Heart J.* 2003; 145: 459-66.
- Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, Amato P, Cardinale A, Follone G, et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as a bolus, in refractory congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2000; 2: 305-13.
- Bocchi EA, Vilas-Boas F, Perrone S, Caamano AG, Clausell N, Moreira M da C, et al. I Latin American Guidelines for the Assessment and Management of Decompensated Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 85 (supl 3): 49-94; 1-48.
- Gazitua S, Scott JB, Chou CC, Haddy FJ. Effect of osmolarity on canine renal vascular resistance. *Am J Physiol.* 1969; 217: 1216-23.
- 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: H751-H762.
- Rocha-e-Silva M, Figueiredo LFP. Small volume hypertonic resuscitation of circulatory shock. *Clinics.* 2005; 60 (2): 159-72.
- Kien ND, Kramer GC, White DA. Acute hypotension caused by rapid saline infusion in anesthetized dogs. *Anesth Analg.* 1991; 73: 597-602.
- Boldt J, Zickmann B, Ballesteros M, Herold C, Dapper F, Hempelmann G. Cardiorespiratory responses to hypertonic saline solution in cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 1991; 51: 610-5.
- Oliveira SA, Bueno RM, Souza JM, Senra DF, Rocha e Silva M. Effects of hypertonic saline dextran on the postoperative evolution of Jehovah's Witness patients submitted to cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Shock.* 1995; 3: 391-4.
- Ramires JAF, Serrano CV, César LAM, Velasco IT, Rocha e Silva Jr 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.