

A história da salina 0.9%

Sherif Awad, Simon P. Allison, Dileep N. Lobo*

Division of Gastrointestinal Surgery, Wolfson Digestive Diseases Centre, Nottingham University Hospitals, Queen's Medical Centre, Nottingham NG7 2UH, UK

Resumo

Antecedentes e alvo: Nós visamos localizar as origens históricas da salina 0.9%, como ela veio a ser tão comumente utilizada atualmente, e considerar se seu uso continuado pode ser justificado.

Métodos: Nós procuramos os bancos de dados Medline, Science Citation Index, ScienceDirect e Google™ usando as palavras chave solução salina, fisiológica, solução de sal, cloreto de sódio, 0.9%, endovenosa, injeção, fluido, cólera, ressurreição, parenteral, história, histórico e origens.

Resultados: Acredita-se que o uso de salina 0.9% tenha sido originado durante a pandemia de cólera que varreu a Europa em 1831. Porém, um exame da composição dos fluidos utilizados pelos médicos pioneiros daquela era revelou soluções que não mantém nenhuma semelhança a 0.9% ou à denominada salina 'normal' que parece ter pequena base científica ou histórica para seu uso rotineiro, com exceção dos estudos de Hamburger da lise de células vermelhas *in vitro*.

Conclusões: A solução salina 0.9% utilizada atualmente não possui base histórica convincente. Dado que a composição de cloreto de sódio a 0.9% é dissimilar a maioria das soluções utilizadas no passado, e de nenhuma maneira é 'normal' ou 'fisiológica', nossa prática atual pode estar baseada em falácia e concepção histórica. *Clinical Nutrition* (2008) 27, 179-188.

PALAVRAS CHAVE Sodium chloride; 0.9% saline; Intravenous fluids; Parenteral fluids; Historical article; Origins

Introdução

A cada ano quase 10 milhões de litros de cloreto de sódio 0.9% (salina) são infundidos por via endovenosa no UK (dados de Baxter Healthcare, UK). Apesar de ser um dos cristalóides mais frequentemente utilizados para ressuscitação, substituição e manutenção, as origens da salina 0.9% permanecem obscuras.

Acredita-se que o uso de salina tenha sido originado durante a pandemia de cólera que varreu a Europa e chegou à Inglaterra em 1831.¹⁻⁹ Porém, as soluções utilizadas por Latta,¹⁰ Jennings¹¹ e outros pioneiros daquela era mostram pouca semelhança à salina 0.9%. Então, como a salina 0.9% se tornou em uso e quando foi aceita como 'normal' ou 'fisiológica'? Os alvos desta revisão são localizar as origens históricas da salina 0.9%, como ela veio a ser tão

comumente utilizada hoje, e considerar a justificativa para seu uso continuado.

* Corresponding author. Division of Gastrointestinal Surgery, E Floor, West Block, Nottingham University Hospitals, Queen's Medical Centre, Nottingham, NG7 2UH, UK. Tel.: +44 115 8231149; fax: +44 115 8231160.

E-mail address: dileep.lobo@nottingham.ac.uk (D.N. Lobo).

Estratégia de busca

Nós executamos buscas baseadas na internet no Medline (Ovid, PubMed, Embase) e Science Citation Index databases, diários históricos no ScienceDirect e na ferramenta de busca Google™ usando as palavras chave solução salina, fisiológica, solução de sal, cloreto de sódio, 0.9%, endovenosa, injeção, fluido, cólera, ressurreição, parenteral, história, histórico e origens em várias combinações com os operadores de Boolean



AND, OR e NOT. Nós também procuramos à mão os diários fundamentais, livros de ensino de história médica e a lista de referência dos artigos fundamentais.

História precoce: a chegada da cólera

A pandemia *Indian Blue Cholera* alcançou Sunderland no nordeste da Inglaterra em outubro de 1831 e estimulou os primeiros desenvolvimentos em terapia fluida intravenosa. Na ocasião, devido à limitada base de conhecimento, foram defendidos 76 tratamentos diferentes e ineficazes ou prejudiciais para a cólera,¹² incluindo “sangramento” como meio para “diminuir a congestão venosa”, êmese para libertar o corpo dos “venenos” e a inalação do protóxido de azoto (gás do riso, óxido nitroso) para “remediar a ausência de arterialização”.¹³

Um ano antes em Moscow, Hermann, químico do *Institute of Artificial Mineral Waters*, analisando o sangue de pacientes com cólera encontrou que ele havia perdido até 28% de sua fluidez. Ele concluiu que “os líquidos evacuados na cólera ... forma das partes constituintes do sangue que é desconstituído por seu desaparecimento ... por conseguinte o espessamento do sangue ... previne sua circulação”. Então, ele discutiu o tratamento para reduzir as evacuações responsáveis pela perda de fluido.³ O colega de Hermann, Jachnichen, injetou 6 oz (Veja Tabela 2) de água endovenosa em um paciente com cólera cujo pulso retornou durante um quarto de hora, embora ele tenha morrido duas horas após.^{3,14,15}

Em 1832 William Stevens observou que o sangue dos pacientes com febre amarela era mais escuro que o normal e que sua cor vermelha poderia ser restabelecida administrando soluções orais de “sais neutros não-purgantes”.¹⁶ Embora tenha informado ter tratado os pacientes com cólera com seu ‘plano salino’ o alvo de Stevens não foi a reidratação, mas a restauração do sangue à sua cor vermelha.

Em seu artigo seminal publicado na *Lancet* no 10º dia de dezembro de 1831, William Brooke O’Shaughnessy, na idade de 22 anos, há pouco tendo formado no *Edinburgh Medical School*, propôs um novo método para tratar a

cólera “pela injeção de sais altamente oxigenados no sistema venoso”.¹³ O’Shaughnessy notou que os efeitos da cólera eram a “estagnação universal do sistema venoso, e cessação rápida da arterialização do sangue”. Ele sugeriu que “se nós pudéssemos trazer certos sais de constituição altamente oxigenados razoavelmente em contato com o sangue preto da cólera, nós certamente poderíamos restabelecer suas propriedades arteriais ... Eu concebi a idéia de injetar nas veias tais substâncias então ... mais capaz de restabelecer isto às qualidades arteriais”. Ele recomendou injeção nas veias “dos sais que contêm a maior quantidade de oxigênio, e possuem a poderosa ação oxidante no sangue venoso ... o nitrato ou clorato de potássio”. Tendo testando sua proposta em um cachorro, sem efeitos da doença, ele recomendou que seu método fosse usado “nos casos assustadores nos quais a venissecção é impossível”.

Então, O’Shaughnessy viajou para Sunderland para estudar a doença¹⁷ e submeteu um relatório preliminar à *Lancet* detalhando as experiências no sangue em cólera.¹⁸ Seu relatório para o *Central Board of Health of London* também foi revisado posteriormente pela *Lancet*.¹⁹ Tendo apresentado um exame crítico do trabalho de Hermann e Stevens, ele chegou às seguintes conclusões relacionadas ao alvo do tratamento: “1º, restabelecer o sangue à sua gravidade específica natural; 2º, restabelecer sua deficiência salina. O primeiro destes pode ser efetuado apenas por absorção, através de embebimento, ou pela injeção de fluido aquoso nas veias. As mesmas observações, com modificações suficientemente óbvias, se aplicam ao segundo”. Ele recomendou injeção de água tépida nas veias mantendo uma solução dos sais normais do sangue. O revisor¹⁹ foi dizer de O’Shaughnessy “tendo a sua experiência, nós presumimos, o levou a abandonar as idéias anteriores relacionadas à eficácia superior de sais altamente oxigenados”. Então, estava claro que antes deste tempo O’Shaughnessy havia dado o pulo intelectual da teoria de oxigenação para realizar a primazia do sal e a reposição de água.



A evolução das soluções salinas

Menos de 7 semanas após as recomendações de O'Shaughnessy¹⁹ os primeiros casos de cólera foram tratados com soluções salinas intravenosas. Robert Lewins, médico em Leith, Edinburgh, informou os resultados deste novo tratamento para o *Central Board of Health in London* e os publicou na *Lancet* de 26 de maio de 1832.²⁰ Ele descreve testemunhar este tratamento em três de seis pacientes tratados por Thomas Latta a quem ele designa o “mérito de ter o primeiro recurso para esta prática”. Lewins descreveu os efeitos imediatos da injeção como “restabelecendo a corrente natural nas veias e artérias, de melhorando a cor do sangue, e recuperando as funções dos pulmões” como “o efeito mais maravilhoso e satisfatório” e injeções repetidas indicadas de grandes quantidades de solução guiadas pelo pulso e sintomas do paciente, mostrando assim um entendimento notavelmente moderno da necessidade de tratamento contínuo guiado por monitoramento fisiológico.

A solução utilizada por Latta, de acordo com Lewins,²⁰ consistiu de “dois drachms (Veja Tabela 2) de muriato, e duas scruples (Veja Tabela 2) de carbonato, de soda, para sessenta onças (Veja Tabela 2) de água”, uma composição diferente da informada por Latta na carta detalhada para o *Central Board of Health* após uma semana na qual ele esboçou a razão para usar soluções de sais e os resultados do tratamento.¹⁰ Latta, tendo lido as análises de O'Shaughnessy, tentou “restabelecer o sangue a seu estado natural” por administração de soluções salinas orais apenas para encontrar que isto agravou os sintomas de vômito e purgação. Então, ele “procedeu lançar o fluido imediatamente na circulação” e, sem “precedente de guia”, ele usou “dois a três drachms (Veja Tabela 2) de muriato de soda e duas scruples (Veja Tabela 2) do subcarbonato de soda em seis pints (Veja Tabela 2) de água”.¹⁰ Ele seguiu isto com uma descrição dos quatro casos iniciais tratados: uma mulher idosa que “alcançou os últimos momentos de existência”, uma mulher de 50 e “muito destituída” e uma “mulher jovem delicada”. Três dos quatro pacientes morreram e Latta atribuiu as mortes à “deficiência na

quantidade” de salina injetada, à presença de doença orgânica e à “aplicação tardia do remédio”.

Relatórios adicionais de Lewins²¹ e Craigie²² detalharam ao *Drummond Street Hospital* em Edinburgh o tratamento de mais pacientes com cólera. No primeiro, três de seis pacientes sobreviveram, e no último dois sobreviveram. A solução de Craigie²² consistia em um drachm (Veja Tabela 2) de muriato de soda, dez grãos (Veja Tabela 2) de carbonato de soda em duas libras (Veja Tabela 2) de *aqua calid* e novamente foi diferente das previamente descritas.

Murphy,²³ Macintosh²⁴ e Anderson²⁵ também relataram trabalhos de soluções intravenosas de sais, mas sem descrever sua composição. Controversamente, Murphy reivindicou que a idéia de fazer “um soro artificial ... lançar ... pelas veias” havia ocorrido a ele três semanas antes da publicação de Latta no *Lancet* de 2º de junho de 1832¹⁰ e citou duas testemunhas.

Embora o alvo declarado tenha sido substituir as perdas fluidas da cólera com soluções tão parecidas em composição quanto possível à do soro,²⁰ todas as soluções precoces utilizadas eram hipotônicas. Porém, dado que naquele momento a química médica estava em sua infância, é notável que estes médicos mostrassem tal perspicácia no tratamento desta doença invariavelmente fatal.

Composição das soluções de sais

Para entender como uma concentração de salina 0.9% entrou em uso geral, foi empreendido uma procura manual da literatura do início dos séculos 19º e 20º. Foram descritos os componentes das soluções em condições químicas tradicionais (Tabela 1) e as medidas farmacêuticas (Tabela 2). Nós recalculamos a composição das várias soluções^{3,6,10,20,22,26-41} e expressamos a composição iônica em mmol/l (Tabela 3).

Foi Latta em 1832 que, tendo modificado as soluções originais, inventou uma solução semelhante à concentração de eletrólitos vista no sangue.³¹ Esta solução contendo sódio 134 mmol/l Na⁺, 118 mmol/l Cl⁻ e 16 mmol/l HCO₃⁻ era

mais íntima à composição do plasma e, então, mais 'fisiológica' do que a salina 0.9%. Apesar disto, a solução de Latta não foi adotada por seus contemporâneos que não fizeram nenhuma referência adicional a ela. Realmente, nenhuma solução de composição semelhantemente fisiológica foi descrita até a de Sydney Ringer 50 anos após^{37,42} (Tabela 3). Uma possível explicação para isto pode ser a morte de Latta por tuberculose pulmonar em 1833.¹

Divergência na profissão médica: tratamento salino não próspero

Tendo ouvido falar do uso das injeções salinas intravenosas realizado por Latta e Lewins, O'Shaughnessy sugeriu que os resultados excederam os seus "na maioria das expectativas sanguíneas".⁴³ Porém, foram poucos os partidários deste novo tratamento e apareceram artigos descrevendo o fracasso das injeções salinas.⁴⁴⁻⁴⁶ Latta sentia necessidade de defender sua prática contra "parceiros na profissão culpados por rabiscar temas médicos nos jornais diários" e sentiu que "este era um crime para o qual eles não têm nenhuma desculpa".⁴⁷ Latta recorreu a Craigie que havia escrito a um jornal reivindicando crédito por descobrir o novo tratamento e havia citado a principal razão para qualquer fracasso de seu tratamento como a demora em seu uso até a doença estar avançada demais e também todos os outros tratamentos terem falhado. Até mesmo alguns dos sobreviventes eram inicialmente moribundos com "o pulso perdido, até mesmo na axila".

Embora Latta tenha entendido a necessidade de injeções repetidas guiadas pela resposta ao tratamento,¹⁰ muitos de seus contemporâneos não o fizeram e então subtrataram seus pacientes. Outras razões para o fracasso de tratamento salino incluem o uso de fluidos hipotônicos que causam hemólise, infecção devido à falta de esterilidade dos fluidos e do equipamento então em uso, e a inadvertida embolia de ar.⁴⁸

Tabela 1 Equivalentes modernos das condições utilizadas tradicionalmente

Nome tradicional	Moderno equivalente
Muriato de soda, sal comum	Cloreto de sódio
Carbonato de soda	Carbonato de sódio
Subcarbonato de soda	Bicarbonato de sódio
Aqua calid	Água quente
Sulfato de potassa	Sulfato de potássio
Fosfato de soda	Fosfato de sódio
Protóxido de azoto	Óxido nítrico

Tabela 2 Conversão das medidas farmacêuticas para os equivalentes métricos

Unidade tradicional	Equivalente métrico
<i>Peso</i>	
Grão	0.065 g
Scruple (20 grãos)	1.295 g
Drachm/dracma (3 scruples)	3.887 g
Onça (8 drachms)	31.104 g
Libra (12 onças)	373.241 g
<i>Volume</i>	
Drachm/dracma	3.552 ml
Onça (8 drachms)	28.413 ml
Pint (20 onças)	568.261 ml
Quarto (2 pints)	1136.522 ml
A história da salina 0.9%	181

Tabela 3 Composição das soluções salinas precoces

Nome da solução	Componentes	Equivalentes modernos	Equivalentes moderno, mmol/l de solução
1832: solução de Latta 1 ²⁰ s	2 drachms de muriato de soda, 2 dúvidas carbonato de soda, 60 onças de água	Na ⁺ 180 mmol, Cl ⁻ 133 mmol, CO ₃ ²⁻ 24 mmol, em 1.7 l de água	Na ⁺ 106 mmol/l, Cl ⁻ 78 mmol/l, CO ₃ ²⁻ 14 mmol/l
1832: solução de Latta 2 ¹⁰	2-3 drachms de mur HCO ₃ ⁻ 31 mmol, in 3.4 l água	Na ⁺ 164-230 mmol, Cl ⁻ 133-199 mmol, HCO ₃ ⁻ 31 mmol, em 3.4 l de água	Na ⁺ 48-68 mmol/l, Cl ⁻ 39-59 mmol/l, HCO ₃ ⁻ 9 mmol/l
1832: solução de Craigie 2 ²²	1 drachm de muriato de soda, 10 grãos de carbonato de soda, 2 pesos de calid aqua	Na ⁺ 77 mmol, Cl ⁻ 66 mmol, CO ₃ ²⁻ 6 mmol, in 746 ml água quente	Na ⁺ 103 mmol/l, Cl ⁻ 88 mmol/l, CO ₃ ²⁻ 8 mmol/l
1832: solução de Meikle ³²	4 drachms de muriato de soda, 4 dúvidas de carbonato de soda, 2 onças albume, 10 libras água	Na ⁺ 365 mmol, Cl ⁻ 267 mmol, CO ₃ ²⁻ 49 mmol, Albumen 62.2 g, em 3.73 l de água	Na ⁺ 98 mmol/l, Cl ⁻ 72 mmol/l, CO ₃ ²⁻ 13 mmol/l, albume 17 g/l
1832: solução de Latta 3 ³⁰	Meio drachm de muriato de soda, 8 grãos de subcarbonato de soda, 1 libra água saturada com protóxido de azoto	Na ⁺ 40 mmol, Cl ⁻ 34 mmol, HCO ₃ ⁻ 6 mmol, in 373 ml de água saturada com 'gás risonho'	Na ⁺ 107 mmol/l, Cl ⁻ 91 mmol/l, HCO ₃ ⁻ 16 mmol/l



QUINTESSÊNCIA

1832: solução de Latta 4 ³¹	“... a solução usada continha um terço de salina ...”	Na ⁺ 50 mmol, Cl ⁻ 44 mmol, HCO ₃ ⁻ 6 mmol, em 373 ml de água saturada com ‘gás do riso’	Na ⁺ 134 mmol/l, Cl ⁻ 118 mmol/l, HCO ₃ ⁻ 16 mmol/l
1849: solução de Henry Howlett 27	1 drachm sal comum, meio drachm de sulfato de potassa, 1 quarto água	Na ⁺ 66 mmol, Cl ⁻ 66 mmol, K ⁺ 22 mmol, SO ₄ ²⁻ 11 mmol, em 1.14 l de água	Na ⁺ 58 mmol/l, Cl ⁻ 58 mmol/l, K ⁺ 19 mmol/l, SO ₄ ²⁻ 10 mmol/l
1853: solução de Owen Rees 35	3 onças de cloreto de sódio, uma onça de fosfato de soda, Uma onças e meia de carbonato de soda, meia onça de sulfato de soda, porções pequenas de água destilada adicionada para tornar a solução com gravidade específica 1030	Na ⁺ 3.13 mol, Cl ⁻ 1.59 mol, PO ₄ ²⁻ 220 mmol, CO ₃ ²⁻ 440 mmol, SO ₄ ²⁻ 110 mmol, em xxx de água destilada	Como o volume de água usado não é conhecido, nós não podemos calcular as concentrações dos vários ânions e cátions.
1866: solução de Murchison 34	Um e meio drachms de cloreto de sódio, meio drachm de cloreto de potássio, 10 grãos de fosfato de soda, 5 grãos de carbonato de soda, 2 pints de água	Na ⁺ 114 mmol, Cl ⁻ 126 mmol, K ⁺ 26 mmol, PO ₄ ²⁻ 4 mmol, CO ₃ ²⁻ 3 mmol, em 1.136 l de água	Na ⁺ 130 mmol/l, Cl ⁻ 143 mmol/l, K ⁺ 29 mmol/l, PO ₄ ²⁻ 4.5 mmol/l, CO ₃ ²⁻ 3.4 mmol/l
1871: solução de Marsden 3	3 drachms de cloreto de sódio, meio drachm de subcarbonato de soda, 15 de grãos cloreto de potássio, 48 onças de água	Na ⁺ 234 mmol, Cl ⁻ 210 mmol, K ⁺ 12 mmol, HCO ₃ ⁻ 18 mmol, em 1.363 l de água	Na ⁺ 162 mmol/l, Cl ⁻ 154 mmol/l, K ⁺ 12 mmol/l, HCO ₃ ⁻ 17 mmol/l
1879: solução de Kronecker e Sander 29,a	6 gramas que sal de cozinha, 0.05 gramas hidróxido de sódio, em 1 litro água destilada	Na ⁺ 104 mmol, Cl ⁻ 103 mmol, OH ⁻ 1 mmol, em 1 litro de água destilada	Na ⁺ 104 mmol/l, Cl ⁻ 103 mmol/l, OH ⁻ 1 mmol/l
1883: solução de Egerton Jenning 28	50 grãos de cloreto de sódio, 3 grãos de cloreto de potássio, 25 grãos de sulfato de soda, 25 grãos de carbonato de soda, 2 grãos de fosfato de soda (Na ₃ PO ₄), 2 drachms álcool absoluto, em 20 onças de água	Na ⁺ 109.4 mmol, Cl ⁻ 58 mmol, K ⁺ 5 mmol, SO ₄ ²⁻ 11 mmol, CO ₃ ²⁻ 15 mmol, PO ₄ ²⁻ 1 mmol, álcool 7 ml, em 568 ml de água	Na ⁺ 190 mmol/l, Cl ⁻ 101 mmol/l, K ⁺ 5 mmol/l, SO ₄ ²⁻ 19 mmol/l, CO ₃ ²⁻ 26 mmol/l, PO ₄ ²⁻ 2 mmol/l, 12 ml álcool
1883: solução de Szumann 26	6 g sal comum, 1 g de carbonato sódico, em 1000 g água destilada	Na ⁺ 122 mmol, Cl ⁻ 103 mmol, CO ₃ ²⁻ 9 mmol, em 1 l água	Na ⁺ 122 mmol/l, Cl ⁻ 103 mmol/l, CO ₃ ²⁻ 9 mmol/l
1883: solução de Ringer 37,b	6 g cloreto de sódio, 3.1 g de lactato de sódio, 300 mg de cloreto de potássio e 200 mg de cloreto de cálcio em 1000 ml de água	Na ⁺ 130 mmol, K ⁺ 4 mmol, Ca ²⁺ 1.5 mmol, Cl ⁻ 109 mmol, C ₃ H ₅ O ₃ (lactato) 28 mmol, em 1 l de água	Na ⁺ 130 mmol/l, K ⁺ 4 mmol/l, Ca ²⁺ 1.5 mmol/l, Cl ⁻ 109 mmol/l, C ₃ H ₅ O ₃ (lactato) 28 mmol/l
1888: solução de Churton 39	3 drachms de cloreto de sódio, 18 grãos de clorato de potassa, 9 grãos de fosfato de soda, e 60 grãos de bicarbonato de soda, em 3 pints de água destilada	Na ⁺ 256 mmol, Cl ⁻ 219 mmol, PO ₄ ²⁻ 4.2 mmol, HCO ₃ ⁻ 46 mmol, em 1705 ml de água	Na ⁺ 150 mmol, Cl ⁻ 128 mmol, PO ₄ ²⁻ 2.5 mmol, HCO ₃ ⁻ 27 mmol
1891: solução de ichardson 36	30 de grãos cloreto de sódio, 15 fosfato de grãos de soda, 1 pint de água destilada	Na ⁺ 43 mmol, Cl ⁻ 31 mmol, PO ₄ ²⁻ 6 mmol, em 568 ml água	Na ⁺ 76 mmol/l, Cl ⁻ 55 mmol/l, PO ₄ ²⁻ 11 mmol/l
1892: solução de Pye-Smith 40	1 drachm de sal comum para 1 pint de água recentemente fervida	Na ⁺ 66 mmol, Cl ⁻ 66 mmol, em 568 ml de água	Na ⁺ 116 mmol/l, Cl ⁻ 116 mmol/l
1898: solução de Thelwall Thomas 41	6 partes de cloreto de sódio para 1000 partes de água esterilizada	Na ⁺ 103 mmol, Cl ⁻ 103 mmol, em 1000 ml água	Na ⁺ 103 mmol/l, Cl ⁻ 103 mmol/l
1932: solução de Hartmann 38,51-53	6 g de cloreto de sódio, 3.22 g lactato de sódio, 400 mg de cloreto de potássio e 270 mg de cloreto cálcio de em 1000 ml de água	Na ⁺ 131 mmol, K ⁺ 5 mmol, Ca ²⁺ 2 mmol, Cl ⁻ 111 mmol, C ₃ H ₅ O ₃ (lactato) 29 mmol, em 1 l de água	Na ⁺ 131 mmol/l, K ⁺ 5 mmol/l, Ca ²⁺ 2 mmol/l, Cl ⁻ 111 mmol/l, C ₃ H ₅ O ₃ (lactato) 29 mmol/l
0.9% cloreto de sódio	9 g cloreto de sódio em 1 l de água	Na ⁺ 154 mmol, Cl ⁻ 154 mmol, em 1 l de água	Na ⁺ 154 mmol/l, Cl ⁻ 154 mmol/l

^a Referência obtida de Foex.⁶

^b Conversão obtida de Moleiro.³³

Com a perda dos dois principais proponentes da salina pela morte de Latta e a partida O'Shaughnessy para a Índia em 1833, e com o final da epidemia de cólera na Inglaterra, houve um risco de que a salina fosse limitada aos livros de história. Felizmente, o avanço na fisiologia circulatória na metade do século 19,⁶ e a descoberta do efeito ressuscitante das soluções salinas em hemorragia^{11,40,41} e trauma²⁶ conduziram a um ressurgimento interessante.

Salina ‘indiferente’, ‘fisiológica’ ou ‘normal’

Foi fornecido ímpeto adicional ao interesse na composição das soluções de sais até o 19º século no estudo do nervo de rã isolado e músculo. Talvez os mais conhecidos destes tenham sido executados por Sydney Ringer^{33,37,42,49,50} que conduziu ao desenvolvimento e modificação subsequente da solução de Ringer, a base das soluções modernas como com Hartmann.^{37,38,51-53} Ringer fixou para “averiguar a influência que cada



constituente do sangue exerce na contração do ventrículo³⁷ e, tendo músculo de coração de rã banhado em preparações de soluções de diferentes componentes, encontrou que uma solução salina 0.75% “torna um fluido circulante excelente em experiências com o coração destacado”. Ele descobriu posteriormente que a solução salina previamente utilizada foi feita usando água de tubo fornecida pelo *New River Water Company* e não água destilada conforme planejado.³⁷ Ao repetir as experiências ele encontrou que o banho do músculo cardíaco em solução salina feita com água destilada fez o ventrículo crescer “mais fraco e mais fraco” conduzindo à cessação da contratilidade em aproximadamente 20 min. Ele concluiu que os efeitos que ele previamente havia obtido eram “devido a alguns dos componentes inorgânicos da água do tubo”.³⁷ A solução de Ringer (Tabela 3) foi desenvolvida como consequência destas observações e modificada posteriormente por Alexis Hartmann que acrescentou lactato de sódio a ela com o alvo de reduzir a acidose observada em crianças com diarreia, desidratação e oligúria.⁵³

Três décadas antes das experiências de Ringer, Koelliker havia observado que o nervo e o músculo preservaram sua irritabilidade e aparência durante muitas horas em soluções de 0.5-1% de cloreto de sódio que ele então denominou soluções ‘indiferentes’.⁵⁴ Nasse determinou posteriormente que a concentração ótima de sal para a preservação da irritabilidade dos tecidos era 0.6%. Hermann designou esta solução ‘água fisiológica’.⁵⁵ O termo ‘solução salina fisiológica’ parece ter sido popularizado depois das observações que as transfusões desta solução foram capazes de salvar as vidas de animais e humanos em hemorragia profusa.⁵⁵

Antes do final do século 19º, com o melhor entendimento dos princípios da permeabilidade de membrana, osmose e tonicidade fluida, percebeu-se que para o fluido ser ‘indiferente’ também tinha que ser isotônico com o soro. A solução 0.6% era isotônica com o soro da rã e era então apenas ‘indiferente’ ou ‘fisiológica’ neste animal. Hambúrguer encontrou depois que era necessária uma solução mais concentrada para a isotonicidade com o soro de mamíferos.⁵⁶ Porém, como Joseph e Meltzer declararam em 1911,⁵⁵

“As conseqüências destas novas concepções lentamente encontraram caminho na prática, e até mesmo para este dia o tema freqüentemente é tocado de uma forma livre”.

O primeiro uso registrado do termo ‘salina normal’ apareceu em um relatório publicado na *Lancet* no 29º dia de setembro de 1888.³⁹ Este descreveu um caso de ‘tumor maligno do piloro’ tratado na *Leeds General Infirmary* pelo Dr. Churton. O paciente havia sofrido durante um mês de vômitos, com ingestão oral mínima que o levou a se tornar, “moribundo ... prostrado e sem pulso” quando “lhe ordenaram transfusão de solução ‘salina normal’ para substituir assim o fluido perdido”. O paciente foi injetado com 34 onças fluidas deste fluido que não tinha nenhuma semelhança com a salina 0.9% (Tabela 3), com melhora imediata na condição. Injeções repetidas resultaram em melhora continuada.

Churton³⁹ menciona que “o sucesso da transfusão da solução salina normal denominada para substituir a água e os sais do sangue perdidos era mais permanente do que em cólera onde há um veneno; ou em casos de hemorragia e anemia onde células do sangue também estão ausentes ... é provável que pela injeção intravenosa de uma solução salina, ou uma mistura de tal solução com sangue, poderia ser obtida força para suportar ou reunir depois de uma operação (de qualquer tipo) da qual alguns pacientes exaustos caso contrário não puderam recuperar”. Spencer usou primeiramente o termo solução ‘sal normal’ em 1892,^{57,58} mas não descreveu a composição deste fluido. Estes autores^{39,57,58} não fizeram nenhuma menção das origens das condições ‘salina normal’ ou ‘sal normal’, mas pode-se especular que, como as condições foram postas em aspas, elas podem ter sido na ocasião um coloquialismo atual ao invés de ter qualquer base científica.

As condições tranqüilizadoras ‘normais’ e ‘fisiológicas’, agora são comumente aplicadas à salina 0.9%, enquanto não existe nenhuma validade científica, podem ter ajudado sua difundida aceitação na prática, apesar do fato de que não é quimicamente normal, insinuando uma concentração de 58.5 g NaCl/l, nem fisiológica, i.e. semelhante ao fluido extracelular.⁵⁹

Hamburquerque: pai esquecido da salina 0.9%?

Nenhuma das soluções salinas intravenosas descritas entre 1832 e 1895 guardam qualquer semelhança à salina 0.9% (Tabela 3). A primeira referência a uma solução semelhante à salina 0.9% apareceu em 1896.⁶⁰ Em seu artigo W.S. Lazarus-Barlow cita Hamburger como a principal autoridade para sugerir que uma concentração de 0.92% de salina era 'normal' para o sangue de mamíferos.⁶⁰

Hartog Jakob Hamburger era um químico fisiológico holandês, conferencista designado em fisiologia e patologia na *Utrecht Veterinary School* em 1888.⁶¹ Embora lembrado por seu 'fenômeno' (a troca de cloreto); seu 'intercâmbio' (proteção secundária), e sua 'lei' (que estabelece que quando o sangue se torna ácido, albuminas e fosfato passam dos corpúsculos vermelhos do sangue para o soro e os cloreto passam do soro para as células) em seu obituário⁶¹ nenhuma menção é feita de seu papel na evolução das soluções salinas. Em uma conferência na Universidade de Londres e publicada na *Lancet* de 19th November 1921, Hamburger⁵⁶ recorre ao próprio trabalho que "também tem sido freqüentemente negligenciado ultimamente". Ele foi originalmente inspirado pelo trabalho do botânico Hugo de Vries em 1882 da força com que células de plantas atraem a água.⁶² Um ano após Hamburger executou experiências sobre o efeito das soluções, com variadas concentrações de sal, na perda de matéria colorida dos eritrócitos.⁶³ Ele encontrou que "para cada sal poderia ser obtida uma concentração na qual até corpúsculos resistentes do sangue perderam sua matéria colorida" e especulou que "as soluções de sal utilizadas causaram um inchaço que vários dos corpúsculos de sangue não puderam resistir sem perder sua matéria colorida".

Aceita-se que o ponto de congelamento do soro humano é de -0.52°C . Hamburger, após comparar os "pontos de congelamento" do soro obtido de animais e humanos, concluiu que "o sangue da maioria de animais de sangue quente, inclusive o homem, era isotônico a uma solução de NaCl a 0.9 por cento., e não de 0.6 por cento, como geralmente pensado ... e que sempre havia sido chamada a solução fisiológica de NaCl".⁵⁶ Sua teoria ligando a isotonicidade da salina 0.9%

ao sangue humano, embora apoiada por sua evidência experimental, não foi universalmente aceita.⁶⁰ A evidência científica apoiando o uso de salina 0.9% na prática clínica parece estar baseada somente neste estudo *in vitro*. Permanece um mistério como ela entrou em uso geral como um fluido endovenoso *in vivo*. Talvez seja devido à facilidade, conveniência e baixo custo de misturar sal comum com água.

Aceitação na prática rotineira e problemas dos dias modernos: salina anormal

A terapia fluida com soluções salinas, na forma de proctóclise e hipodermóclise, tornou-se rotineira nos princípios do 20º século. Em 1911 Evans⁶⁴ declarou sua intenção para "soar uma nota de advertência contra o uso irrefletido e indiscriminado deste remédio" e dispersar a convicção errônea de que a administração de soluções de 'cloreto de sódio' apenas porque eram inofensivas e o sal estava presente em todos os alimentos, em fluidos do corpo, e incorretamente pensou ser prontamente excretado pelos rins. Tendo realçado os perigos da sobrecarga de sal e sua retenção, ele urgiu restringir seu uso para "essas condições nas quais mudanças quantitativas ou qualitativas no sangue-plasma apresentam indicações lógicas para sua aplicação" e onde "contra-indicações circulatórias ou renais não existem". Pareceria, da literatura subsequente, que o argumento de Evans para a precaução caiu em ouvidos surdos.

Por outro lado, o valor da solução salina administrada adequadamente é aparente do estudo realizado por Hartwell e Hoguet⁶⁵ em obstrução intestinal experimental em cachorros e seu tratamento através de infusões subcutâneas de 'salina normal', estabelecendo as fundações para a terapia salina em pacientes com obstrução intestinal.

Em 1913 Trout⁶⁶ informou um estudo de substituição fluida pós-operatória através de proctóclise em cerca de 2.000 pacientes tratados em 232 hospitais alocados para receber água de torneira ou enemas salinos 'normais'. Ainda, Trout reconheceu algumas falhas no delineamento experimental, este, no entanto, foi o primeiro estudo científico de administração de equilíbrio

fluido pós-operatório. Trout calculou que, usando salina normal, “nós estaríamos forçando em um paciente já debilitado, no espaço de 24 horas, a quantidade média de sal consumido como um condimento por um homem normal em um mês”. Ele também notou albuminúria passageira, usando salina que desapareceu 24 h após a água ter sido substituída, retornando novamente com o uso adicional de salina. Trout concluiu “os cirurgiões simplesmente vaguearam em empregar solução salina pelo reto sem fornecer alguma consideração séria ao que eles estavam fazendo, e tal é nossa desculpa para este artigo”.

Uma década após Rudolph Matas, considerado o criador da terapia fluida moderna,² introduziu o conceito de ‘gotejamento intravenoso continuado’,⁶⁷ mas também advertiu sobre os potenciais perigos das infusões salinas. Ele se referiu ao trabalho realizado por Roesse mostrando mudanças orgânicas no músculo cardíaco humano após infusões salinas, por Hoeszli que notou mudanças degenerativas no coração e rins de porcos da guiné 6-7 h após infusões salinas volumosas, e por Thiess que em 1910 apontando “que um homem saudável precisa de 17 g de sal por dia, mas recebe 27 g quando administrados 3 litros de salina 0.9 por cento. ... parte do sal é eliminada pelos rins, mas alguma é retida nos tecidos onde atrai líquidos e causa edema”.⁶⁸ Matas concluiu pelas razões anteriores que sua solução preferida era glicose 5% em lugar de salina.

Em 1936 Coller et al.⁶⁹ estudaram três grupos de pacientes pós-operatórios que receberam dextrose 5% uma “solução de cloreto de sódio, na solução de Ringer ou em água destilada”. Embora eles tenham usado uma ‘solução fisiológica de cloreto de sódio’ contendo 8.5 g de NaCl/l, eles novamente encontraram retenção fluida, quando as soluções salinas eram administradas por via endovenosa a pacientes cirúrgicos doentes, em contraste com dextrose 5% que foi excretada mais rapidamente.

A retenção fluida em pacientes pós-operatórios, recebendo infusões cristalóides, é exacerbada pela diminuição da habilidade para excretar um excesso de carga de sódio e água.⁷⁰⁻⁷⁴ Infelizmente esta clássica característica da resposta metabólica ao dano às vezes é esquecida.⁷⁵⁻⁷⁷ Que esta retenção fluida não é

inócua é mostrado pelo trabalho de vários autores que descreveram um aumento nas complicações pós-operatórias e resultados adversos associados ao excesso de administração de sódio e água no período perioperatório.⁷⁷⁻⁸⁷

Até mesmo voluntários saudáveis têm dificuldade com salina.⁸⁸⁻⁹¹ Quando foram comparadas 2-l infusões administradas por mais de 1 h ou salina 0.9% ou solução de Hartmann, em 6 h foram retidos 56% da salina infundida em contraste com apenas 30% da solução de Hartmann.⁹¹ Também foi vista uma marcada e contínua hiperclorêmia após a infusão salina. A infusão de grandes volumes de salina em voluntários saudáveis também mostrou produzir desconforto abdominal e dor, náusea, sonolência e diminuição da capacidade mental para executar tarefas complexas.⁹²

A hiperclorêmia persistente após infusões salinas⁹¹⁻⁹⁸ reflete a relação mais baixa $[Na^+]:[Cl^-]$ na salina (1:1) do que na solução de Hartmann (1.18:1) ou no plasma (1.38:1).⁹³ Enquanto infusões de salina 0.9% produzem uma significativa acidose hiperclorêmica, infusões de solução de Hartmann não alteram significativamente as concentrações de bicarbonato e cloreto ou o pH.^{91,94} A diminuição na abertura de ânion é mais pronunciada com salina do que com a solução de Hartmann e reflete a queda diferencial na concentração de albumina do soro.^{91,94} Como a molécula de albumina carregada negativamente responde por aproximadamente 75% da abertura de ânion,⁹⁹ a hipoalbuminemia dilucional aguda produzida por infusões cristalóides^{91,96} pode reduzir a abertura de ânion em 2.5 mmol/l para cada 10 g/l de queda da concentração de albumina do soro em pacientes extremamente doentes.^{100,101} Stewart¹⁰² descreveu uma abordagem matemática para o equilíbrio ácido base no qual a diferença de íons fortes ($[Na^+] + [K^+] - [Cl^-]$) é a importante determinante da concentração de íons H^+ . Uma diminuição na diferença de íons fortes está associada a uma acidose metabólica e a um aumento com uma alcalose metabólica. A concentração de cloreto é o principal contribuinte aniônico para a homeostasia do H^+ e a hiperclorêmia diminui a diferença de íons fortes, resultando em acidose metabólica.^{91,94,96,100,103-105}



Veech⁹³ enfatizou que o rim é lento para excretar uma carga excessiva de cloreto após a infusão de grandes quantidades de salina. Wilcox encontrou, em estudos em animais que a vasoconstrição renal contínua estava relacionada à hipocloremia que era potencializada através da depleção prévia de sal e relacionada à reabsorção tubular de cloreto¹⁰⁶ que parecia ser iniciada por um mecanismo intrarenal, acompanhado por uma redução na taxa de filtração glomerular. Wilcox também estabeleceu que, embora as mudanças no fluxo sanguíneo renal e na taxa de filtração glomerular tenham sido independentes das mudanças na reabsorção fracionária de sódio, elas correlacionaram bem com as mudanças na reabsorção fracionária de cloreto, enquanto foi sugerindo que correlacionaram com a resistência vascular renal na entrega de cloreto, mas não de sódio, para a alça de Henle.¹⁰⁶ A vasoconstrição induzida pelo cloreto pareceu ser específica para os vasos renais, de forma que a regulação do fluxo sanguíneo renal e taxa de filtração glomerular pelo cloreto poderiam ter anulado os efeitos da hiperosmolaridade na circulação renal.¹⁰⁶ Estudos adicionais em homens adultos jovens mostraram que a atividade da renina plasmática é suprimida 30 e 60 min após a infusão de cloreto de sódio, mas não após a infusão de bicarbonato de sódio, sugerindo que a renina e as respostas da pressão sanguínea ao cloreto de sódio são dependentes do cloreto.¹⁰⁷ Também foi mostrado que acidose hiperclorêmica, como resultado de infusões salinas, reduz o fluxo sanguíneo gástrico e diminui o pH intramucoso gástrico em pacientes idosos cirúrgicos,⁹⁷ e acidose respiratória e metabólica foram associadas ao prejuízo da motilidade gástrica em porcos.¹⁰⁸ Em pacientes que realizaram cirurgia colônica, sal e sobrecarga de água demoraram a recuperação da função gastrointestinal,⁸³ aumentaram as complicações e a permanência no hospital.^{83,84} Acidose também prejudica a contratilidade cardíaca, podendo diminuir a resposta a inotrópicos.

No nível celular, o sal e a sobrecarga de água podem resultar em acidificação do citosol, hiperpolarização da membrana, inativação das proteínas quinases e rompimento da fosforilação, conduzindo à disfunção celular.¹⁰⁹ Adicionalmente, há evidência crescente de que a

solução de cloreto de sódio 0.9% possui efeitos adversos nas células imunes. Embora estudos *in vitro* tenham demonstrado que a solução de cloreto de sódio 0.9% causa ativação dos neutrófilos humanos,¹¹⁰ não foi demonstrado um efeito na função dos neutrófilos em um estudo no qual voluntários humanos saudáveis foram infundidos com 2 l de salina 0.9%.¹¹¹ Recentes modelos animais de choque hemorrágico empregando cloreto de sódio 0.9% como um fluido de ressurreição, encontraram que isto conduziu a significativo infiltrado inflamatório pulmonar e diminuiu a oxigenação.¹¹² Foi sugerido que o uso de cloreto de sódio 0.9% pode exacerbar a ativação de neutrófilos relacionados ao dano, predispondo então o paciente a complicações infecciosas.¹¹³

Em 1934, Alexis Hartmann sugeriu que sua solução de Ringer com lactato era superior às infusões salinas no tratamento de diarreia infantil.³⁸ Publicações subseqüentes confirmaram sua superioridade para ressuscitação,^{94,95,97,114} podendo ser em parte devido à concentração mais baixa de cloreto da solução de Hartmann, bem como a suas propriedades de proteção.

Ainda não há nenhuma dúvida de que infusões salinas salvaram várias vidas na prática médica e cirúrgica, e isto poderia ter sido alcançado por um cristalóide equilibrado, com menos efeitos colaterais. Evans⁶⁴ põe isto em perspectiva comentando que, “não se pode falhar sendo impressionado pelo perigo ... (de) o descuido absoluto com que a solução salina freqüentemente é prescrita, particularmente no período pós-operatório.” e chegando a um estágio em que declarar, “... o papel desastroso desempenhado pela solução salina é freqüentemente perdido considerando as sérias condições que estimulam seu uso.”

A tentativa para encontrar uma preparação cristalóide verdadeiramente fisiológica para o trabalho científico e clínico tem andado por 175 anos e os resultados têm sido inevitavelmente um acordo. Em condições de falha circulatória periférica ou doença hepática, pode haver aumento da produção endógena de lactato ou diminuição da capacidade para metabolizar o lactato infundido.⁹³ Por outro lado, a proporção não fisiológica de cloreto na salina 0.9% causa outros problemas conforme

esboçado. Parece não haver nenhuma base histórica ou científica, com exceção dos estudos de Hamburger realizados *in vitro*, estudos de lise de células vermelhas,⁵⁶ para apoiar o uso continuado da salina 0.9% na prática clínica, salvo em casos envolvendo grandes perdas de cloreto, por exemplo, devido ao vômito. Também é extremamente duvidoso que, se uma variedade de fluidos endovenosos fosse projetada hoje em princípios baseados em evidência, a salina 0.9% figuraria proeminentemente. Um novo olhar para a fórmula cristalóide está atrasado. Enquanto isso há um forte caso para o uso de soluções mais próximas em composição ao Ringer lactato ou à solução de Hartmann ao invés da salina 0.9%, na maioria dos pacientes que requerem mais de 1.000-1.500 ml de solução cristalóide por dia para ressuscitação ou substituição.

Declaração de conflito de interesse

Nenhum dos autores tem um conflito de interesses para declarar.

Referências

1. Masson AHB. Latta e pioneer in saline infusion. Br J Anaesth 1971;43:681-6.
2. Mengoli LR. Excerpts from the history of postoperative fluid therapy. Am J Surg 1971;121:311-21.
3. Howard-Jones N. Cholera therapy in the 19th century. J Hist Med Allied Sci 1972;27:373-95.
4. Cosnett JE. The origins of intravenous fluid therapy. Lancet 1989;333:768-71.
5. Baskett TF. The resuscitation greats: William O'Shaughnessy, Thomas Latta and the origins of intravenous saline. Resuscitation 2002;55:231-4.
6. Foex BA. How the cholera epidemic of 1831 resulted in a new technique for fluid resuscitation. Emerg Med J 2003;20: 316-8.
7. Kleinman RE, Barness LA, Finberg L. History of pediatric nutrition and fluid therapy. Pediatr Res 2003;54:762-72.
8. Pelis K. Blood standards and failed fluids: clinic, lab, and transfusion solutions in London, 1868-1916. Hist Sci 2001; 39:185-213.
9. Barsoum N, Kleeman C. Now and then, the history of parenteral fluid administration. Am J Nephrol 2002;22:284-9.
10. Latta T. Malignant cholera. Documents communicated by the Central Board of Health, London, relative to the treatment of cholera by the copious injection of aqueous and saline fluids into the veins. Lancet 1832;18:274-7.
11. Jennings CE. The intravenous injection of fluid for severe haemorrhage. Part i. Lancet 1882;120:436-7.
12. Mackintosh J. Principles of pathology and practice of physic. 4th ed. London: Longman, Rees, Orme, Brown, et Green; 1836.
13. O'Shaughnessy WB. Proposal of a new method of treating the blue epidemic cholera by the injection of highly-oxygenated salts into the venous system. Lancet 1831;17:366-71.
14. Markus FCM. Rapport sur le cholera-morbus de Moscou. Moscow: de l'Imprimerie d'Auguste Semen; 1832. p. 27-28.
15. Jachnichen d-m. Memorie sur le cholera-morbus qui regne en Russie. Gazette Medicale de Paris 1831;2:85-8.
16. Stevens W. Observations on the healthy and diseased portions of the blood. London: John Murray; 1832. p. 25.
17. O'Shaughnessy WB. The cholera in the north of England. Lancet 1831;17:401-4.
18. O'Shaughnessy WB. Experiments on the blood in cholera. Lancet 1831;17:490.
19. O'Shaughnessy WB. Report on the chemical pathology of the blood in cholera, published by authority of the Central Board of Health. Lancet 1832;17:929-36.
20. Lewins R. Injection of saline solutions in extraordinary quantities into the veins of malignant cholera. Lancet 1832; 18:243-4.
21. Lewins R. Results of the injection practice in the Drummond Street hospital, Edinburgh. Lancet 1832;18:277.
22. Craigie T. Details of two cases of malignant cholera treated by venous injection, by Dr. Craigie, of Leith. Lancet 1832;18: 277-9.
23. Murphy TJ. Character and treatment of the malignant cholera at Liverpool. Trial of venous injections. Lancet 1832;18: 368-70.
24. Macintosh J. Note from Dr. Macintosh to Dr. Latta. Lancet 1832;18:279.
25. Anderson J. Cases of malignant cholera treated by the injection of saline fluids into the veins. Lancet 1832;18:369-70.
26. Annotations. Transfusion of saline solution (by Dr. Szuman). Lancet 1883;121:966-7.
27. Howlett H. Treatment of cholera by saline injection. Lancet 1849;54:269.
28. Jennings CE. The intravenous injection of saline fluids for cholera. Lancet 1883;122:125.



29. Kronecker H. Bemerkung uber lebensrettende Transfusion mit anorganischer Salzlosung bei Hunden. Berliner Klin Wochenschr 1879;16:767.
30. Latta T. Saline venous injections in cases of malignant cholera performed while in the vapour-bath. Part i. Lancet 1832;19: 173-6.
31. Latta T. Saline venous injection in cases of malignant cholera, performed while in the vapour-bath. Part ii. Lancet 1832;19: 208-9.
32. Meikle G. Trial of saline venous injections in malignant cholera at the Drummond Street Hospital, Edinburgh. Lancet 1832;18:748-51.
33. Miller DJ. Sydney Ringer; physiological saline, calcium and the contraction of the heart. J Physiol 2004;555:585-7.
34. Murchison Dr. Middlesex Hospital. Case of cholera treated with saline injections into the veins. (Under the care of Dr. Murchison). Lancet 1866;88:412.
35. Rees GO. Saline injections in cholera. Lancet 1853;62:313.
36. Richardson BW. On saline transfusions in cholera, haemorrhage, and chloroform collapse. Lancet 1891;138:701-2.
37. Ringer S. A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart. J Physiol 1883;4:29-42.
38. Hartmann AF. Theory and practice of parenteral fluid administration. JAMA 1934;103:1349-54.
39. Churton Dr. A case of scirrhus of the pylorus, with excessive vomiting; repeated intravenous injections of saline solution; remarks. Lancet 1888;132:620-1.
40. Pye-Smith RJ. Sheffield Public Hospital and Dispensary: five cases of intravenous injection of saline fluid for haemorrhage and collapse. Lancet 1892;139:913-5.
41. Thelwall Thomas W. Injection of saline solution in shock. Lancet 1898;152:1390-1.
42. Ringer S. Concerning the influence exerted by each of the constituents of the blood on the contraction of the ventricle. J Physiol 1882;3:380-93.
43. O'Shaughnessy WB. Proposal to combine stimulants and astringents with the aqueous and saline injections. Lancet 1832;18:281.
44. Elliotson J. Clinical lecture delivered by John Elliotson: malignant cholera, following continued fever. Trial and failure of the saline treatment. Lancet 1832;19:225-31.
45. Birtwhistle R. Treatment of the malignant cholera at Leeds. Lancet 1832;18:671.
46. Branson J. Extracts from papers on the malignant cholera, received from the Central Board of Health. Lancet 1832; 19:83.
47. Latta T. Reply to some objections offered to the practice of venous injections in cholera. Lancet 1832;18:428-30.
48. Green PH. Discovery of air in the heart after venous injection. Lancet 1832;18:440-1.
49. Baskett TF. The resuscitation greats: Sydney Ringer and lactated Ringer's solution. Resuscitation 2003;58:5-7.
50. Ringer S. A third contribution regarding the influence of the inorganic constituents of the blood on the ventricular contraction. J Physiol 1883;4:222-5.
51. Hartmann AF, Senn MJ. Studies in the metabolism of sodium r-lactate. I. Response of normal human subjects to the intravenous injection of sodium r-lactate. J Clin Invest 1932;11: 327-35.
52. Hartmann AF, Senn MJ. Studies in the metabolism of sodium r-lactate. II. Response of human subjects with acidosis to the intravenous injection of sodium r-lactate. J Clin Invest 1932;11:337-44.
53. Hartmann AF, Senn MJ. Studies in the metabolism of sodium r-lactate. III. Response of human subjects with liver damage, disturbed water and mineral balance, and renal insufficiency to the intravenous injection of sodium r-lactate. J Clin Invest 1932;11:345-55.
54. Koelliker. Wurzburger Verhandl 1857;7:145.
55. Joseph DR, Meltzer SJ. Some observations on the physiological action of sodium chloride. J Pharmacol Exp Ther 1911;2: 271-83.
56. Hamburger HJ. A discourse on permeability in physiology and pathology. Lancet 1921;198:1039-45.
57. Spencer HR. Intravenous injection of "normal" salt solution for the grave haemorrhages of midwifery. Part i. Lancet 1892;139:1289-91.
58. Spencer HR. Intravenous injection of "normal" salt solution for the grave haemorrhages of midwifery. Part ii. Lancet 1892;139:1357-9.
59. Wakim KG. "Normal" 0.9% salt solution is neither "normal" nor "physiological". JAMA 1970;214:1710.
60. Lazarus-Barlow WS. On the initial rate of osmosis of blood-serum with reference to the composition of "physiological saline solution" in mammals. J Physiol 1896;20:145-57.
61. Anon. HJ Hamburger (1859-1924). Nature 1959;183:648-9.
62. de Vries H. Koninkl. Akad. v. Wetensch. te Amsterdam, meeting of October 27th. Amsterdam, 1882.
63. Hamburger HJ. Koninkl. Akad. v. Wetensch. te Amsterdam, meeting of December 29th. Amsterdam, 1883.
64. Evans GH. The abuse of normal salt solution. JAMA 1911;57: 2126-7.



65. Hartwell JA, Hoguet JP. Experimental intestinal obstruction in dogs with especial reference to the cause of death and the treatment by large amounts of normal saline solution. *JAMA* 1912;54:82-7.
66. Trout HH. Proctoclysis e an experimental study. *Surg Gynecol Obstet* 1913;16:560-2.
67. Matas R. The continued intravenous "drip": with remarks on the value of continued gastric drainage and irrigation by nasal intubation with a gastroduodenal tube (jutte) in surgical practice. *Ann Surg* 1924;79:643-61.
68. Wiedhopf O, Hilgenberg F C. *Brun's Beiträge*; 1922, p. cxxvii.
69. Coller FA, Dick VS, Maddock WG. Maintenance of normal water exchange with intravenous fluids. *JAMA* 1936;107: 1522-7.
70. Coller FA, Campbell KN, Vaughan HH, Iob LV, Moyer CA. Postoperative salt intolerance. *Ann Surg* 1944;119:533-41.
71. Wilkinson AW, Billing BH, Nagy G, Stewart CP. Excretion of chloride and sodium after surgical operations. *Lancet* 1949; 1:640-4.
72. Le Quesne LP, Lewis AAG. Postoperative water and sodium retention. *Lancet* 1953;1:153-8.
73. Moore FD. *Metabolic care of the surgical patient*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1959.
74. Tindall SF, Clark RG. The influence of high and low sodium intakes on post-operative antidiuresis. *Br J Surg* 1981;68: 639-44.
75. Stoneham MD, Hill EL. Variability in post-operative fluid and electrolyte prescription. *Br J Clin Pract* 1997;51:82-4.
76. Lobo DN, Dube MG, Neal KR, Simpson J, Rowlands BJ, Allison SP. Problems with solutions: drowning in the brine of an inadequate knowledge base. *Clin Nutr* 2001;20: 125-30.
77. Tambyraja AL, Sengupta F, MacGregor AB, Bartolo DC, Fearon KC. Patterns and clinical outcomes associated with routine intravenous sodium and fluid administration after colorectal resection. *World J Surg* 2004;28:1046-51 (discussion 1051-2).
78. Moore FD, Shires G. Moderation. *Ann Surg* 1967;166:300-1.
79. Starker PM, Lasala PA, Askanazi J, Gump FE, Forse RA, Kinney JM. The response to TPN. A form of nutritional assessment. *Ann Surg* 1983;198:720-4.
80. Gil MJ, Franch G, Guirao X, Oliva A, Herms R, Salas E, et al. Response of severely malnourished patients to preoperative parenteral nutrition: a randomized clinical trial of water and sodium restriction (see comments). *Nutrition* 1997;13: 26-31.
81. Arieff AI. Fatal postoperative pulmonary edema: pathogenesis and literature review. *Chest* 1999;115:1371-7.
82. Alsous F, Khamiees M, DeGirolamo A, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Negative fluid balance predicts survival in patients with septic shock: a retrospective pilot study. *Chest* 2000;117:1749-54.
83. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1812-8.
84. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ording H, Lindorff-Larsen K, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg* 2003;238:641-8.
85. Lobo DN, Macafee DA, Allison SP. How perioperative fluid balance influences postoperative outcomes. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006;20:439-55.
86. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology* 2005; 103:25-32.
87. Jacob M, Chappell D, Rehm M. Clinical update: perioperative fluid management. *Lancet* 2007;369:1984-6.
88. Drummer C, Gerzer R, Heer M, Molz B, Bie P, Schlossberger M, et al. Effects of an acute saline infusion on fluid and electrolyte metabolism in humans. *Am J Physiol* 1992;262:F744-54.
89. Hahn RG, Svensen C. Plasma dilution and the rate of infusion of Ringer's solution. *Br J Anaesth* 1997;79:64-7.
90. Hahn RG, Drobin D. Urinary excretion as an input variable in volume kinetic analysis of Ringer's solution. *Br J Anaesth* 1998;80:183-8.
91. Reid F, Lobo DN, Williams RN, Rowlands BJ, Allison SP. (Ab)normal saline and physiological Hartmann's solution: a randomized double-blind crossover study. *Clin Sci (Lond)* 2003;104:17-24.
92. Williams EL, Hildebrand KL, McCormick SA, Bedel MJ. The effect of intravenous lactated Ringer's solution versus 0.9% sodium chloride solution on serum osmolality in human volunteers. *Anesth Analg* 1999;88:999-1003.
93. Veech RL. The toxic impact of parenteral solutions on the metabolism of cells: a hypothesis for physiological parenteral therapy. *Am J Clin Nutr* 1986;44:519-51.
94. Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1999;90: 1265-70.
95. Ho AM, Karmakar MK, Contardi LH, Ng SS, Hewson JR. Excessive use of normal saline in



- managing traumatized patients in shock: a preventable contributor to acidosis. *J Trauma* 2001; 51:173-7.
96. Lobo DN, Stanga Z, Simpson JAD, Anderson JA, Rowlands BJ, Allison SP. Dilution and redistribution effects of rapid 2-litre infusions of 0.9% (w/v) saline and 5% (w/v) dextrose on haematological parameters and serum biochemistry in normal subjects: a double-blind crossover study. *Clin Sci (Lond)* 2001; 101:173-9.
 97. Wilkes NJ, Woolf R, Mutch M, Mallett SV, Peachey T, Stephens R, Mythen MG. The effects of balanced versus saline-based hetastarch and crystalloid solutions on acid-base and electrolyte status and gastric mucosal perfusion in elderly surgical patients. *Anesth Analg* 2001;93:811-6.
 98. Wilkes NJ. Hartmann's solution and Ringer's lactate: targeting the fourth space. *Clin Sci (Lond)* 2003;104:25-6.
 99. Oh MS, Carroll HJ. The anion gap. *N Engl J Med* 1977;297: 814-7.
 100. Prough DS, Bidani A. Hyperchloremic metabolic acidosis is a predictable consequence of intraoperative infusion of 0.9% saline. *Anesthesiology* 1999;90:1247-9.
 101. Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencel V. Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med* 1998;26:1807-10.
 102. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983;61:1444-61.
 103. McFarlane C, Lee A. A comparison of Plasmalyte 148 and 0.9% saline for intra-operative fluid replacement. *Anaesthesia* 1994;49:779-81.
 104. Miller LR, Waters JH, Provost C. Mechanism of hyperchloremic metabolic acidosis. *Anesthesiology* 1996;84:482-3.
 105. Dorje P, Adhikary G, McLaren ID, Bogush S. Dilutional acidosis or altered strong ion difference. *Anesthesiology* 1997;87: 1011-2 (discussion 1013-4).
 106. Wilcox CS. Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest* 1983;71:726-35.
 107. Kotchen TA, Luke RG, Ott CE, Galla JH, Whitescarver S. Effect of chloride on renin and blood pressure responses to sodium chloride. *Ann Intern Med* 1983;98:817-22.
 108. Tournadre JP, Allaouchiche B, Malbert CH, Chassard D. Metabolic acidosis and respiratory acidosis impair gastro-pyloric motility in anesthetized pigs. *Anesth Analg* 2000;90:74-9.
 109. Cotton BA, Guy JS, Morris Jr A, Abumrad NN. The cellular, metabolic, and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. *Shock* 2006;26:115-21.
 110. Rhee P, Wang D, Ruff P, Austin B, DeBraux S, Wolcott K, et al. Human neutrophil activation and increased adhesion by various resuscitation fluids. *Crit Care Med* 2000;28:74-8.
 111. Williams RN, Hj-Ibrahim N, Nunes QM, Allison SP, Rowlands BJ, Robins RA, et al. The effect of intravenous infusion of 0.9% saline (sodium chloride) on neutrophil activation in healthy volunteers. *J Organ Dysfunction* 2006;2:166-72.
 112. 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;54:1137-45.
 113. 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:H1642-50.
 114. Healey MA, Davis RE, Liu FC, Loomis W, Hoyt DB. Lactated Ringer's is superior to normal saline in a model of massive hemorrhage and resuscitation. *J Trauma* 1998;45:894-8 (discussion 898-9).