

ESTUDO ORIGINAL

Administração de fluidos em cirurgia citorrredutora com quimioterapia intraperitoneal hipertérmica: nem muito nem muito pouco

Maria Elvira Castellanos Garijo^{a,*}, Ana Sepúlveda Blanco^a, José Tinoco Gonzalez^b, Alicia Merinero Casado^a, Juan Ignacio Medina de Moya^a, Gabriel Yanes Vidal^a, Ana Forastero Rodriguez^a, Cristobalina Ángeles Martín García^b, Francisco Cristobal Muñoz-Casares^b, Javier Padillo Ruiz^b

^a Virgen del Rocío Hospital, Department of Anesthesiology, Seville, Spain

^b Virgen del Rocío Hospital, Department of Surgery, Seville, Spain

Recebido em 29 de setembro de 2020; aceito em 19 de julho de 2021.

PALAVRAS-CHAVE:

Cirurgia citorrredutora;
Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica;
Fluidoterapia Intraoperatória;
Pressão Oncótica;
Principais complicações pós-operatórias

RESUMO:

Introdução: A fluidoterapia intraoperatória em cirurgia citorrredutora com quimioterapia intraperitoneal hipertérmica desempenha um papel importante na morbidade pós-operatória. Estudos encontraram associação entre sobrecarga de fluidoterapia e aumento de complicações pós-operatórias, aconselhando fluidoterapia intraoperatória restritiva. Nosso objetivo neste estudo foi comparar a morbidade associada à fluidoterapia intraoperatória restritiva versus não restritiva.

Métodos: Análise retrospectiva de um banco de dados coletado prospectivamente no Serviço de Anestesiologia do Hospital Virgen del Rocío, de dezembro de 2016 a abril de 2019. Cento e seis pacientes submetidos à cirurgia citorrredutora completa e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica foram divididos em duas coortes de acordo com a fluidoterapia recebida 1. Restritivo $\leq 9 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ (34 pacientes), 2. Não restritivo $\geq 9 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ (72 pacientes). Percentual de complicações maiores (Clavien-Dindo grau III-IV) e tempo de internação foram as principais variáveis de desfecho.

Resultados: Dos 106 pacientes inscritos, 68,9% eram mulheres; 46,2% tinham câncer de ovário, 35,84% câncer colorretal e 7,5% câncer peritoneal. A taxa média de administração de fluidos foi de $11 \pm 3,58 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$. O grupo restritivo sofreu um percentual significativamente maior de complicações grau III-IV de Clavien-Dindo (35,29%) em comparação com o grupo não restritivo (15,27%) ($p = 0,02$). O risco relativo associado à terapia restritiva foi de 1,968 (intervalo de confiança de 95%: 1,158–3,346). Também encontramos diferença significativa para o tempo de internação, 20,91 dias no grupo restritivo vs 16,19 dias no grupo não restritivo ($p=0,038$).

Conclusões: A restrição de fluidoterapia intraoperatória abaixo de $9 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ em cirurgia citorrredutora com quimioterapia intraperitoneal hipertérmica foi associada a um maior percentual de complicações pós-operatórias maiores.

Autor correspondente:

E-mail: elvira.castellanos.sspa@juntadeandalucia.es (M.E. Castellanos Garijo).

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.07.018>

© 2021 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Introdução

Embora sua etiologia seja heterogênea, a cirurgia citorrredutora peritoneal (CCR) é considerada uma entidade patológica com características e peculiaridades comuns a todas elas. Esse procedimento é caracterizado por longos períodos de extrema exposição superficial, que resulta em perda significativa de líquidos e proteínas, diminui o volume intravascular e é seguido de perfusão com quimioterapia intraperitoneal (HIPEC) a 42°C. A morbidade associada varia de 35% a 50%.¹⁻³

A reposição intraoperatória do volume perdido parece ser um ponto fundamental no manejo desses pacientes para garantir um volume intravascular que permita perfusão tecidual adequada;¹⁻⁵ no entanto, evitar a sobrecarga hídrica intraoperatória é importante para evitar o aumento da morbidade confirmado em vários estudos.⁶⁻¹⁰

É indiscutível que esta cirurgia requer monitoramento hemodinâmico avançado que garanta débito cardíaco e perfusão esplâncnica adequados.³⁻⁵ Recentemente, a terapia direcionada por metas tem sido aconselhada, e o uso da variação do volume sistólico (VVS) para guiar a fluidoterapia tornou-se difundido.¹²⁻¹⁵

No entanto, embora esses parâmetros hemodinâmicos sejam os melhores índices para prever a resposta do índice cardíaco de um paciente à administração de fluidos, esses parâmetros têm limitações e não devem ser confundidos com o volume intravascular real ou a pré-carga de um paciente. Além disso, trabalhos recentes questionam a acurácia da VVS como preditor de resposta de volume durante cirurgias abdominais de grande porte,¹⁵ e outros autores questionam a adequação da “dependência de pré-carga” por causa de suas consequências na microcirculação.¹⁶

Nosso objetivo neste estudo foi comparar a morbidade associada à fluidoterapia intraoperatória restritiva versus não restritiva em pacientes submetidos a CCR e HIPEC.

Métodos

Este foi um estudo observacional de duas coortes realizado no Serviço de Anestesiologia do Hospital Universitário Virgen del Rocío entre dezembro de 2016 e abril de 2019. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do centro (Portal de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía, protocolo número 1472 -N-19; data de aprovação 23 de outubro de 2019).

Pacientes adultos com diagnóstico de carcinomatose peritoneal primária ou secundária que foram submetidos a CCR e HIPEC programados foram incluídos neste estudo. Foram excluídos os pacientes nos quais a redução completa da massa tumoral não foi possível, os pacientes com menos de 18 anos de idade, os procedimentos em que a duração da cirurgia e a fluidoterapia administrada não foram registrados de forma confiável e os pacientes com deterioração clínica grave internados para cirurgia foram excluídos. (Figura 1)

Usamos paclitaxel para tumores ovarianos e peritoneais e mitomicina C para câncer colorretal, tumores de apêndice e pseudomixoma peritoneal usando uma técnica de coliseu abdominal aberto.

Coletamos dados dos pacientes para idade, comorbidades, estado físico da American Society of Anesthesiologists (ASA), índice de câncer peritoneal, tipo de tumor, tempo de intervenção (horas), número de anastomoses, quantidade e tipo de fluidoterapia (volume total e peso ajustado volume em $\text{ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$), hemoderivados, níveis proteicos pré e pós-operatórios, tempo de permanência na unidade de terapia intensiva e tempo de internação hospitalar.

Como desfechos variáveis, registramos as complicações maiores (grau III-IV) de acordo com a classificação de Clavien-Dindo,¹⁷ e tempo de internação.

Clavien-Dindo é uma classificação de complicações cirúrgicas em 5 graus:

- Grau I: Qualquer desvio do pós-operatório normal.
- Grau II: A necessidade de tratamento farmacológico com outras drogas que não seja permitida para complicações de grau I (transfusões de sangue).
- Grau III: Requer intervenção cirúrgica, endoscópica ou radiológica.
- Grau IV: Complicação com risco de vida que requer cuidados intensivos.
- Grau V: Óbito de um paciente.

Em todos os pacientes, realizamos anestesia combinada com peridural torácica e anestesia geral. Monitoramos o índice cardíaco dos pacientes usando os sistemas FloTrac ou VolumeView EV1000 (Edwards Lifesciences; Irvine, CA). Como fluidoterapia de manutenção, usamos um cristalóide balanceado (Plasma-Lyte®; Baxter Healthcare, Toongabbie, NSW, Austrália) e como colóide, soluções de hidroxietilamido, sob as restrições aplicadas pela Agência Europeia de Medicamentos, e albumina a 20%.

Extubamos 75,5% dos pacientes no centro cirúrgico e o restante em poucas horas, sem dificuldade. Apenas um paciente necessitou de ventilação mecânica, por 48 horas, e 38,7% dos pacientes necessitaram de norepinefrina nas primeiras horas de pós-operatório. A permanência média na unidade de terapia intensiva foi de 2 dias.

Nos primeiros 16 pacientes monitorados com EV1000 (Edwards Lifesciences; Irvine, CA), realizamos um total de 47 Termodiluições Transpulmonares, e apesar de uma administração média de fluidos de $11,5 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ [9,5–13,76] durante a cirurgia, os pacientes apresentaram, ao final da cirurgia, um Índice Global de Volume Diastólico Final (GEDI) mais baixo do que o inicial, 531 [460-603] versus 562 [495-624] mL/m^2 (valor normal entre 680-603] 800 mL/m^2). Utilizando a Água Pulmonar Extravascular indexada (ELWI), avaliamos a passagem desse fluido para o espaço intersticial e as possíveis repercussões da nossa fluidoterapia na função pulmonar, cuja média

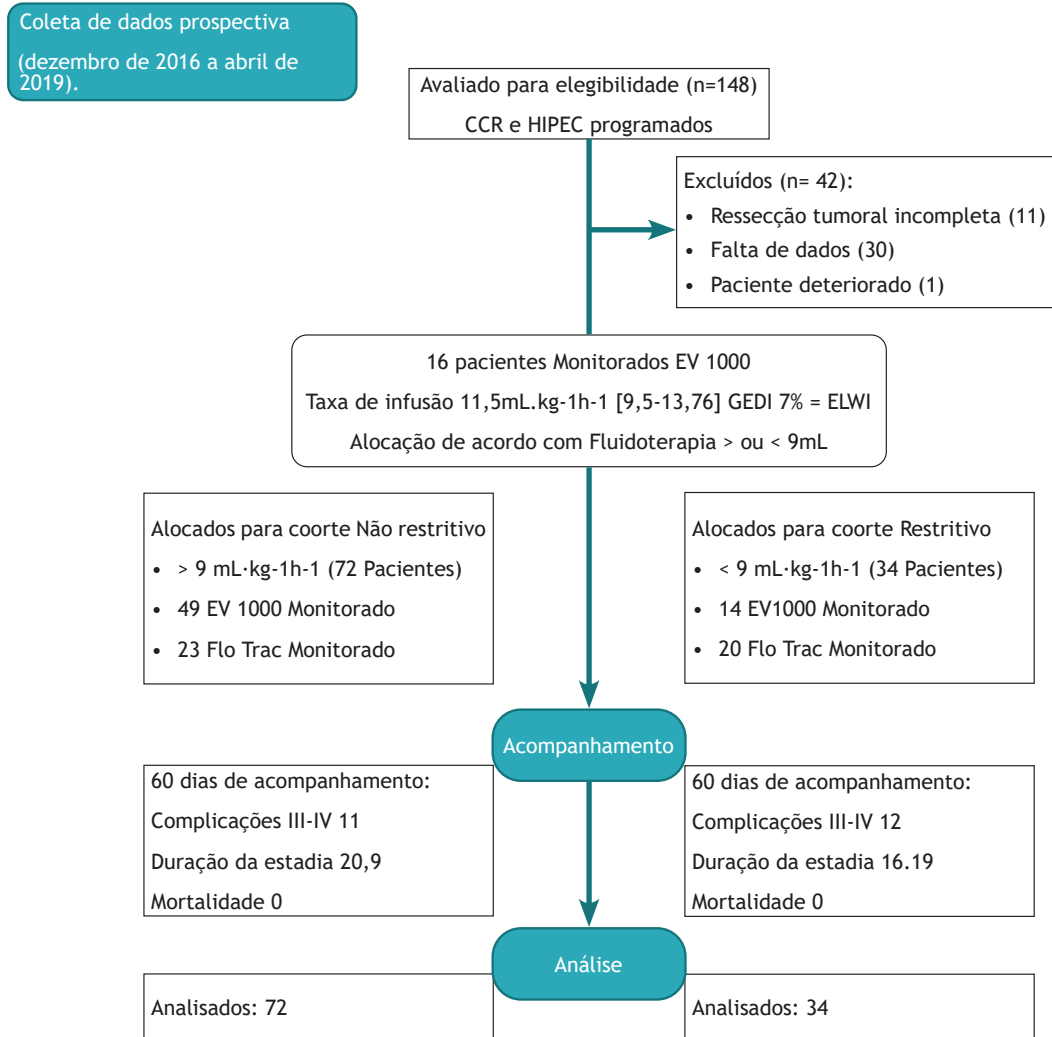


Figura 1 Diagrama de fluxo STROBE.

permaneceu inalterada em 8 mL.kg⁻¹. Portanto, podemos concluir que a terapia abaixo de 9 mL.kg⁻¹.h⁻¹ é restritiva na maioria dos casos.

Independentemente do monitoramento e dos desfechos utilizados, dividimos os pacientes em duas coortes de acordo com a fluidoterapia: fluidoterapia restritiva < 9 mL.kg⁻¹.h⁻¹ ou fluidoterapia não restritiva > 9 mL.kg⁻¹.h⁻¹.

Análise estatística

As variáveis qualitativas foram expressas com frequências absolutas e relativas. As variáveis quantitativas foram expressas com média e desvio padrão, e com mediana e intervalo interquartil, caso a distribuição não fosse normal. O teste do χ^2 foi utilizado para variáveis qualitativas, ou teste exato de Fisher, se necessário, e o teste t de Student ou análise de variância para variáveis quantitativas.

As diferenças entre os grupos foram estatisticamente significativas em $p < 0,05$ ou se o intervalo de confiança

de 95% da razão de chances excluiu um valor de 1. Os dados foram processados e analisados usando o pacote estatístico SPSS v24.0 (IBM Corp., Armonk, NY).

Resultados

Inscrevemos 106 pacientes submetidos à cirurgia citorrédutora e HIPEC; 46,22% foram diagnosticados com câncer de ovário, 35,84% com câncer colorretal, 7,5% com câncer peritoneal, 4,7% com pseudomixoma peritoneal, 3,77% com câncer apendicular e 1,97% com outros cânceres. As características gerais de nossos pacientes são mostradas na Tabela 1.

O volume médio de fluidoterapia intraoperatória foi de $11 \pm 3,58$ mL.kg⁻¹.h⁻¹. Quando analisamos os dados de todos os pacientes, encontramos acentuada variabilidade nos dados para pacientes com pesos em valores extremos; pacientes com peso < 50 kg (n = 4) receberam média de $16,24 \pm 1,7$ mL.kg⁻¹.h⁻¹, enquanto pacientes com peso > 85 kg (n =

Tabela 1 Características dos pacientes.

	Terapia não restritiva (n=72)		Terapia restritiva (n=34)	
	Porcentagem %	núm.	Porcentagem %	núm.
Sexo				
Feminino	77,8%	56	50%	17
Masculino	22,2%	16	50%	17
ASA				
I	5,6%	4	8,8%	3
II	70,8%	51	52,9%	18
III	23,6%	17	38,2%	13
Diabetes Mellitus	13,9%	10	14,7%	5
Hipertensão Arterial	30,5%	22	23,52%	8
DPOC	5,5%	4	2,9%	1
Tumor Primário				
Ovário	52,7%	38	32,3	11
Colorretal	29,2%	21	50%	
Peritoneal	6,9%	5	8,8%	
Pseudomixoma	4,2%	3	5,9%	
Apêndice	4,2%	3	2,9%	
	Média	DP	Média	DP
Idade	57,06	10,65	57,24	11,43
Peso	64,04	11,08	77	14,05
IMC	23,11	6,32	27,23	4,04
ICP	23,22	8,17	17,23	10,08

ASA, estado físico da Sociedade Americana de Anestesiologistas; IMC, índice de massa corporal; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; ICP, índice de câncer peritoneal. As variáveis qualitativas foram expressas com frequências absolutas e relativas. As variáveis quantitativas são expressas como Média e DP (Desvio Padrão).

12) receberam média de $8,4 \pm 2,44$ ml.kg⁻¹.h⁻¹, sugerindo que os anestesiológistas nem sempre estavam cientes de que volumes de líquidos excessivos ou insuficientes estavam sendo administrados.

Em contraste, a distribuição do volume de líquidos em pacientes com peso médio foi mais aleatória. O índice de massa corporal de nossos pacientes estava na faixa normal e semelhante em ambos os grupos.

As médias em cada grupo foram semelhantes para estado físico ASA, idade, número de anastomoses e duração da intervenção. Encontramos diferença significativa apenas em relação à maior taxa de câncer peritoneal no grupo que recebeu fluidoterapia não restritiva, e para os níveis de proteína no sangue pós-operatório, que foram maiores no grupo de terapia restritiva, conforme mostrado na Tabela 2.

Pacientes que receberam fluidoterapia restritiva a uma taxa média de $7,13 \pm 1,43$ ml.kg⁻¹.h⁻¹ sofreram uma porcentagem maior (12 de 34 pacientes no grupo restritivo; 35,29%) de complicações grau III e IV de Clavien-Dindo comparados com o grupo de terapia não restritiva, que recebeu fluidos a uma taxa média de $12,45 \pm 2,66$ ml.kg⁻¹.h⁻¹, com percentual de complicações graves de 15,27% (11/72 pacientes) (Qui quadrado; $p = 0,02$). Não houve mortalidade em 60 dias.

Tabela 2 Características dos pacientes em cada grupo.

Parâmetros	Terapia não restritiva (n=72)	Terapia restritiva (n=34)	Valor-p
ASA	2,18	2,29	0,325
Idade	57,06	57,24	0,937
Anastomoses	0,82	0,79	0,871
ICP	23,22	17,2	0,006
Horas de cirurgia	10,19	9,76	0,216
Unidades de Glóbulos vermelhos	0,43	0,18	0,101
Proteína Basal	7,26	8,96	0,208
Proteína Final	4,39	4,85	0,002
Relação Albumina/Cristaloide (g/L)	5,62	4,10	0,22
Duração da internação (dias)	16,19	20,91	0,038

ASA, Sociedade Americana de Anestesiologistas; ICP, índice de câncer peritoneal. Todos os dados são expressos como média.

A Tabela 3 mostra a quantidade de cristalóide, colóide e albumina que os pacientes receberam. Embora o tempo médio de permanência hospitalar nos 106 pacientes tenha

Tabela 3 Fluidoterapia intraoperatória.

Fluidoterapia	Média Total n=106	Restritiva n=34	Não-restritiva n=72
mL.kg-1. h-1 Total	11 ± 3,5	7,13 ± 1,4	12,82 ± 2,7
mL.kg-1. h-1 Cristaloides	10,46 ± 3,4	6,68 ± 1,3	12,24 ± 2,6
Colloids mL.kg-1.h-1	0,54 ± 0,6	0,44 ± 0,6	0,59 ± 0,5
HES 6% mL.kg-1. h-1	0,22 ± 0,6	0,22 ± 0,6	0,24 ± 0,5
HES 6% mL	158,82 ± 360	183,8 ± 344	145,83 ± 369
Albumin g	43,68 ± 42,3	28 ± 31,0	50 ± 45,2
Relação g Alb/L Crist.	5,15 ± 5,2	4,10 ± 5,5	5,62 ± 5
Unidades de Glóbulos Vermelhos	0,35 ± 0,74	0,18 ± 0,57	0,43 ± 0,80
Hemoglobina Basal	12,31 ± 1,62	12,35 ± 1,35	12,30 ± 1,75
Hemoglobina Final	11,05 ± 1,86	11,56 ± 2,08	10,82 ± 1,72
Creatinina Basal	0,74 ± 0,20	0,77 ± 0,17	0,72 ± 0,21
Creatinina Final	0,71 ± 0,21	0,75 ± 0,19	0,70 ± 0,22

HES, hetasamido.

Todos os dados são expressos como média (desvio padrão).

Tabela 4 Complicações de Clavien-Dindo.

Complicações de Clavien-Dindo	Restritivas (n=34)	Não-Restritivas (n=72)	Valor-p
Grau I-II. Complicações Menores (%)	(9/34) 26.5	(18/72) 25	p=0,10
-Íleo Pós-operatório	2	3	
-Infecção urinária	1	2	
-Transfusão de glóbulos vermelhos	1	8	
-Derrame pleural	0	1	
-LRA (Lesão Renal Aguda)	5	4	p=0,11
Grau III-IV. Principais complicações (%)	(12/34) 35.3	(11/72) 15.3	p=0,02
Complicação III	6	7	
-3a. Abscesso intra-abdominal (drenagem percutânea)	3	4	
-3b. Reoperação sob anestesia geral	3	3	
Complicação IV (Re-admissão na UTI)	6	4	
-Edema pulmonar	0	1	
-Choque séptico	2	1	
- Fuga anastomótica	4	2	
Duração da estadia:			
-Média	20,91	16,19	p=0,03
-Mediana	18 [11,5-24,5]	13.5 [11-18,75]	p=0,058
Mortalidade em 60 dias	0	0	

UTI, unidade de terapia intensiva.

Contagem e proporção de complicações. Tempo de permanência expresso em dias.

sido de 14,4 dias (IQR, 11–21), também encontramos um tempo de permanência maior para os pacientes que receberam terapia restritiva, com uma média de 20,91 dias em comparação com 16,19 dias no grupo não-grupo de terapia restritiva ($p = 0,02$).

As diferentes complicações pós-operatórias e o tempo de internação são mostrados na Tabela 4. A estimativa de risco para terapia restritiva foi de 1,968 (intervalo de confiança de 95%: 1,158–3,346).

Discussão

A cirurgia citorrredutora e a HIPEC envolvem perdas de líquidos muito maiores em comparação com outras cirurgias abdominais devido à extensa superfície de ressecção e à duração prolongada (média: 8–10 h)^{3,6,18}. É de grande importância individualizar o ponto de corte em relação à terapia restrita ou não restritiva neste tipo de procedimento e definir uma taxa de perfusão hídrica intraoperatória

ajustada ao peso do paciente e à duração do procedimento para evitar sobrecarga não intencional ou volumes deficitários associados aos valores de peso mais extremos.

Como solução, tem sido recomendada a terapia guiada por metas, que mantém uma taxa basal restritiva e orienta a fluidoterapia em forma de bolus adicionada em resposta ao aumento da VVS ou variação da pressão de pulso (VPP).¹¹⁻¹⁵

No entanto, os parâmetros dinâmicos, como o nome sugere, mudam frequentemente durante as diferentes fases da cirurgia, e o aumento do índice cardíaco de um paciente depende da pré-carga, bem como da contratilidade, frequência cardíaca e resistência vascular sistêmica. Isso é consistente com os achados do estudo OPTIMIZE15 em que a precisão dos poderes preditivos de VVS e VPP foi insuficiente para recomendar seu uso perioperatório em cirurgias abdominais de grande porte.

Além disso, a HIPEC envolve uma pressão intra-abdominal alta de até 10–14 mmHg^{18,19}, o que também afeta o poder preditivo da VVS e VPP. Díaz et al.,²⁰ em estudo realizado em suínos, descreveram a perda de correlação entre o aumento da VVS e do VPP e a resposta do índice cardíaco a um bolus de fluido após indução de hipertensão intra-abdominal.

Além disso, uma publicação recente questionou a adequação da “dependência da pré-carga” devido ao dano à perfusão microvascular que esse procedimento produz.¹⁶ Esse fato foi comprovado na circulação sublingual, que foi altamente correlacionada com a microcirculação intestinal e renal em vários estudos.²¹⁻²³ Esses fatores podem explicar nosso achado de que ocorreu um aumento significativo de complicações maiores em pacientes que receberam terapia restritiva, e uma revisão da literatura revelou resultados semelhantes.

Holte et al.⁶, realizaram um estudo randomizado controlado duplo-cego comparando a fluidoterapia perioperatória restritiva e liberal em 32 pacientes submetidos à cirurgia colônica. Embora o estudo tenha sido desenhado para detectar alterações na função pulmonar, também encontrou um aumento no total de complicações no grupo de terapia restritiva versus o grupo de terapia liberal: 18 vs 1, respectivamente ($p < 0,01$). Seis dos 16 pacientes no grupo restritivo (37,5%) sofreram complicações Clavien-Dindo grau III-IV em comparação com apenas um paciente (6,25%) no grupo de terapia liberal de fluidos. O estudo também mostrou um tempo de permanência significativamente maior no grupo de fluidoterapia restritiva versus o grupo de fluidoterapia liberal de 4 vs 2,5 dias, respectivamente ($p = 0,03$).

A CCR está associada a uma enorme perda de proteínas e albumina,³ que provoca queda da pressão oncótica e aumento da permeabilidade capilar que devemos tentar mitigar. Alguns ensaios clínicos randomizados demonstraram benefício com terapia guiada por metas e mostraram maior benefício com coloides em comparação com cristaloides,¹² mas sem confirmar se o benefício foi secundário à restrição significativa ou a uma proporção maior de coloides para preservar a pressão osmótica no intraoperatório com perda proteica acentuada.

É difícil chegar a um consenso sobre o volume de reposição hídrica se utilizarmos soluções completamente dife-

rentes²⁴, com diferentes proporções de coloides/cristaloides ou gramas de albumina/L de cristalóide. Ao contrário de estudos anteriores, em nosso trabalho, a proporção de coloides e albumina foi semelhante nos dois grupos.

Em relação aos cristaloides, em nosso estudo, utilizamos um cristalóide tamponado como o Plasma-Lyte®, que mantém melhor equilíbrio ácido-base durante a cirurgia em comparação com solução salina 0,9%. Uma solução salina a 0,9% causa mais distúrbios metabólicos, como sobrecarga salina e acidose hiperclorêmica²⁵ e deve ser evitada como fluido intraoperatório.²⁶ Além disso, a hiperclorêmia foi associada ao aumento da morbidade, disfunção renal e mortalidade em diferentes estudos.^{27,28}

Finalmente, ao contrário de outras cirurgias, uma vez que a ressecção é concluída, os pacientes submetidos a HIPEC recebem quimioterapia intraperitoneal, como mitomicina ou paclitaxel. Esses agentes estão associados à citotoxicidade e nefrotoxicidade²⁹, que podem ocorrer em taxas muito maiores em pacientes hipovolêmicos. Além disso, pacientes que desenvolvem lesão renal aguda com cirurgia citorrredutora e HIPEC apresentam taxas mais altas de morbidade maior e maior tempo de internação.³⁰

As principais limitações em nosso estudo são seu desenho retrospectivo e que todas as intervenções foram realizadas pela mesma equipe cirúrgica que realizou ressecções muito cuidadosas e prolongadas com grandes perdas de líquidos, mas com pouca perda de sangue. Embora o envolvimento de uma única equipe tenha aumentado a validade interna de nosso estudo, nossos resultados podem não extrapolar para todos os centros.

Conclusões

Nossos resultados mostraram que a restrição de volume não é uma solução e pode aumentar a morbidade. Serão necessários futuros estudos randomizados comparando a fluidoterapia direcionada a metas com administração fixa moderada de fluidos. Mas, o ensaio só será válido se o débito cardíaco adequado for controlado e garantido em ambos os grupos, e for utilizada uma relação coloide/cristalóide semelhante.

Conflitos de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Agradecemos a Jane Charbonneau, DVM, do Edanz Group (www.edanzediting.com/ac) por editar um rascunho deste manuscrito.

Referências

- Gusani NJ, Cho SW, Colovos C, et al. Aggressive surgical management of peritoneal carcinomatosis with low mortality in a high-volume tertiary cancer center. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(3):754-763.

2. Baratti D, Kusamura S, Laterza B, et al. Early and long-term postoperative management following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Gastrointest Oncol.* 2010;2(1):36-43
3. Raspé C1, Flöther L2, Schneider R, et al. Best practice for perioperative management of patients with cytoreductive surgery and HIPEC. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(6):1013-1027.
4. Malfroy S, Wallet F, Maucort-Boulch D, et al. Complications after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis: Risk factors for ICU admission and morbidity prognostic score. *Surg Oncol.* 2016 Mar;25(1):6-15.
5. Esquivel J, Angulo F, Bland RK, et al. Hemodynamic and Cardiac Function Parameters During Heated Intraoperative Intraperitoneal Chemotherapy Using the Open "Coliseum Technique". *Annals of Surgical Oncology.*2000;7:296-300.
6. Holte K, Foss N.B, Andersen J.L, et al. Liberal or restrictive fluid administration in fast-track colonic surgery: a randomized double-blind study. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, Volume 99, Issue 4, October 2007, Pages 500-508.
7. Joshi GP. Intraoperative fluid restriction improves outcome after major elective gastrointestinal surgery. *Anesth Analg.*2005;101(2): 601-605.
8. Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R, et al. Danish Study Group on Perioperative Fluid Therapy. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two Perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg.*2003; 238(5):641-648.
9. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, et al. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology.*2005;103(1):25-32.
10. Eng OS, Dumitra S, O'Leary M, et al. Association of Fluid Administration With Morbidity in Cytoreductive Surgery With Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *JAMA Surg.*2017;152(12):1156-1160.
11. Giglio MT, Marucci M, Testini M, et al. Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth.* 2009;103(5): 637-646
12. Colantonio L, Claroni C, Fabrizi L, et al. A randomized trial of goal directed vs. standard fluid therapy in cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Gastrointest Surg.*2015;19(4):722-729.
13. Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, et al. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology*, 2002; 97: 820-826.
14. Brienza N, Giglio MT, Marucci M, et al. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study, *Crit Care Med*, 2009;7: 2079-90.
15. MacDonald N, Ahmad T, Mohr O, et al. Dynamic preload markers to predict fluid responsiveness during and after major gastrointestinal surgery: an observational substudy of the OPTIMISE trial. *Br J Anaesthesia* 2015;114(4): 598-604.
16. Bouattour K, Teboul JL, Varin L, et al. Preload Dependence Is Associated with Reduced Sublingual Microcirculation during Major Abdominal Surgery. *Anesthesiology* 2019;130(4):541-549.
17. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004; 240(2):205-213.
18. Raue W, Tsilimparis N, Bloch A, et al. Volume Therapy and Cardiocirculatory Function during Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Eur Surg Res* 2009; 43:365-372.
19. Schluermann CN; Hoepfner J; Benk C, et al. Intra-abdominal pressure, Cardiac Index and vascular resistance during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a prospective observational study. *Minerva Anesthesiol.* 2016; 82(2):160-9.
20. Diaz F, Erranz B, Donoso A, et al. Influence of tidal volume on pulse pressure variation and stroke volume variation during experimental intra-abdominal hypertension. *BMC Anesthesiology* (2015) 15:127.
21. Verdant CL, De Backer D, Bruhn A, et al. Evaluation of sublingual and gut mucosal microcirculation in sepsis: a quantitative analysis. *Crit Care Med* 2009; 37:2875-81
22. Jacquet-Lagrèze M, Allaouchiche B, Restagno D, et al. Gut and sublingual microvascular effect of esmolol during septic shock in a porcine model. *Crit Care* 2015; 19:241
23. de Bruin AF, Kornmann VN, van der Sloot K, et al. Sidestream dark field imaging of the serosal microcirculation during gastrointestinal surgery. *Colorectal Dis* 2016; 18: O:103-10.
24. Ripollés J, Espinosa Á, Casans R, et al. Colloids versus crystalloids in objective-guided fluid therapy, systematic review and meta-analysis. Too early or too late to draw conclusions. *Braz J Anesthesiol.* 2015;65(4):281-91
25. Berend K, de Vries AP, Gans RO, Physiological Approach to Assessment of Acid-Base Disturbances. *N Engl J Med.* 2014; 9; 371(15):14334-45.
26. British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients. GIFTASUP. Powell-Tuck J, Gosling P, Lobo DN et al. (Updated March 2011).
27. McCluskey SA, Karkouti K, Wijesundera D, et al. Hyperchloremia after noncardiac surgery is independently associated with increased morbidity and mortality: a propensity-matched cohort study. *Anesth Analg.* 2013 Aug;117(2):412-21.
28. Shaw AD1, Bagshaw SM, Goldstein SL, et al. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. *Ann Surg.* 2012 May;255(5):821-9.
29. Kusamura D, Baratti R, Younan B, et al. Impact of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on systemic toxicity. *Ann. Surg Oncol.*2007; 14 (9): 2550-2558.
30. Naffouje SA, Tulla KA, Chorley R, et al. Acute kidney injury increases the rate of major morbidities in cytoreductive surgery and HIPEC. *Annals of Medicine and Surgery*;2018;35: 163-168.