



# **TRABALHO FINAL MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Medicina Intensiva

## **Será o ECMO uma das causas da alteração de parâmetros farmacocinéticos de antibióticos em doentes críticos? - Uma Revisão da Literatura**

Ana Catarina Gouveia Lima

**Orientado por:**

João Luís Jerónimo Antunes de Trindade Nave, MD

---

**JULHO'2022**

Dedico este Trabalho Final de Mestrado a todos aqueles que contribuíram para a minha formação desde tenra idade, familiares, namorado, “doutoras” e restantes amigos, por me acompanharem nesta aventura. Ao meu co-orientador, Drº João Nave, por me ter ajudado a redigir esta tese e a contribuir para esta tão linda especialidade, que é a **Medicina Intensiva**. E, acima de tudo, **a mim**, por ter chegado até aqui.

## RESUMO

Os doentes críticos frequentemente apresentam insuficiência respiratória ou cardiocirculatória grave, que pode ser refratária a uma abordagem convencional baseada em terapêutica médica e ventilação mecânica invasiva. Podem, por isso, necessitar de suporte adicional nomeadamente oxigenação por membrana extracorporeal (ECMO) até à resolução da patologia aguda ou como ponte para uma terapêutica definitiva. Nestes doentes é frequente a necessidade de terapêutica antibiótica, quer para tratamento da doença primária, quer pela ocorrência de complicações infecciosas. O uso de ECMO pode alterar a farmacocinética destes fármacos, principalmente no que toca ao volume de distribuição, *clearance* e retenção no próprio circuito, em doentes com condições que, por si só, são capazes de modificar estes fatores, como é o caso do síndrome da resposta inflamatória sistémica em que há um aumento da permeabilidade capilar, ou a ressuscitação com fluidos frequentemente usada em doentes críticos.

Esta revisão narrativa tem como objetivo analisar os efeitos do ECMO na farmacocinética de antibióticos. Para tal, foi realizada uma pesquisa na base de dados *Pubmed/MEDLINE* através de palavras-chave como ECMO, PK, *pharmacokinetics*, *antibiotics*, *extracorporeal membrane oxygenation*, *adults*. Os estudos selecionados para fazer parte desta revisão narrativa tinham de cumprir critérios, tais como: ser em língua inglesa e serem estudos de coorte, controlados e randomizados, caso-controle ou casos clínicos.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

## **ABSTRACT**

*Critically ill patients often present with severe respiratory or cardiocirculatory failure, which may be refractory to a conventional approach based on medical therapy and invasive mechanical ventilation. Therefore, they may need additional support, namely extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) until the acute pathology is solved or as a bridge to definitive therapy. In these patients, the need for antibiotic therapy is frequent, either to treat the primary disease or due to the occurrence of infectious complications. The use of ECMO can change the pharmacokinetics of these drugs, especially with regard to the volume of distribution, clearance and retention in the circuit itself, in patients with conditions that, by themselves, are capable of modifying these factors, such as Systemic Inflammatory Response Syndrome in which there is an increase in capillary permeability, or fluid resuscitation, often used in critically ill patients.*

*This narrative review aims to analyze the effects of ECMO on the pharmacokinetics of antibiotics. To this end, a search was performed in the Pubmed/MEDLINE database using keywords such as ECMO, PK, pharmacokinetics, antibiotics, extracorporeal membrane oxygenation, adults. The studies selected to be part of this narrative review had to fulfill criteria, such as: being in English and being cohort studies, controlled and randomized, case-control or clinical cases.*

## **ÍNDICE**

<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>5</b>
<b>METODOLOGIA</b>	<b>8</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>9</b>
AMICACINA	9
VANCOMICINA	10
LINEZOLIDE	12
MEROPENEM	13
PIPERACILINA-TAZOBACTAM	15
CEFTAZIDIME	17
CEFPIROME	17
OUTROS ANTIBIÓTICOS	18
<b>DISCUSSÃO</b>	<b>20</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>22</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>26</b>

## INTRODUÇÃO

Uma Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) integra doentes com multipatologia, em situações que acarretam risco significativo de vida, sendo as infeções uma das causas de internamento neste tipo de serviço ou de descompensação destes doentes. Estas infeções podem ser nosocomiais [1] ou adquiridas na comunidade [2], à semelhança do que se verifica noutros serviços de internamento hospitalares.

O estudo EPIC (*Extended Study on Prevalence of Infection in Intensive Care*), o maior estudo sobre prevalência de infeções em Unidades de Cuidados Intensivos e cuja primeira versão data de 1992 [3], reuniu dados de diferentes Unidades de Cuidados Intensivos inicialmente da Europa e nas suas últimas duas versões (EPIC *study* II em 2007 e EPIC *study* III em 2017 [5]) alargou a sua área geográfica de estudo, incluindo países de todo o mundo.

Neste estudo de 2017 em que participaram 1150 Unidades de Cuidados Intensivos de 88 países com dados de 15.165 doentes, verificou-se que em 54% destes havia suspeita ou confirmação de infeção.

Assim, o uso de antibióticos é recorrente em doentes críticos, sejam estes usados como terapêutica ou como profilaxia. Em termos de antibióticos utilizados como terapêutica, salienta-se o uso de penicilinas (18,1%), carbapenemes (16,0%), glicopéptidos (9,7%), quinolonas (5,7%) e aminoglicosídeos (4,3%) [5].

Mais ainda, quando há insuficiência respiratória em que a ventilação mecânica invasiva não consegue manter uma eficaz oxigenação e eliminação de dióxido de carbono, ou quando há incapacidade temporária por parte do coração para manter débito cardíaco adequado, é possível suportar estes sistemas em falência com Oxigenação por Membrana Extracorporeal (ECMO - *Extracorporeal Membrane Oxygenation*) como ponte para a recuperação ou para um tratamento definitivo.

O primeiro tipo de suporte extracorporeal foi desenvolvido nos anos 50 com o objetivo de realizar um *bypass* cardiopulmonar em cirurgias prolongadas [6]. Mais tarde, a sua indicação foi estendida a casos de falência cardiopulmonar. No entanto, estudos demonstraram que a sua utilização em adultos acarretava altas taxas de mortalidade [7] e, por isso, foi caindo desuso, sendo a população neonatal e pediátrica

a que beneficiou mais nesta altura do ECMO. Só com surgimento da pandemia do H1N1 e o estudo controlado randomizado CESAR (*Conventional Ventilatory Support versus Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Adult Respiratory Failure*) [8], que demonstrou a eficácia do ECMO em indivíduos com insuficiência respiratória aguda, é que a sua aplicação foi difundida na população adulta.

O relatório de estatística internacional sobre pacientes com suporte de ECMO de outubro de 2021 da Organização ELSO (*Extracorporeal Life Support Organization*) estima que 77.758 pacientes adultos estiveram sob tratamento de suporte com ECMO em 2020 [9].

Um circuito de ECMO é composto por três componentes principais: a bomba centrífuga, o oxigenador e um circuito de cânulas. Em traços gerais, o sangue venoso é drenado do organismo e é oxigenado no oxigenador, regressando, por fim, ao doente. Existem dois tipos de ECMO consoante o tipo de vaso para onde o sangue retorna: o venoarterial (ECMO VA), quando este regressa por meio de uma artéria ou venovenoso (ECMO VV), quando o sangue é devolvido ao organismo através de uma veia.

O ECMO VA está indicado em situações de insuficiência cardíaca aguda (ex: choque cardiogénico) em que o coração é incapaz de manter a perfusão de modo a satisfazer as necessidades metabólicas do organismo, podendo este ser utilizado na presença concomitante ou não de insuficiência respiratória. O ECMO VV é utilizado em casos de insuficiência respiratória em que a ventilação mecânica e terapêutica não são eficazes e cuja causa é reversível. Este tipo de ECMO pode ainda ser utilizado como ponte para um transplante pulmonar.

Em termos de locais de canulação, no ECMO VA em adultos habitualmente são usados os vasos femorais (artéria e veia), sendo o sangue drenado pela veia femoral e retornando pela artéria femoral. No ECMO VV habitualmente recorre-se à veia femoral e veia jugular, sendo feita a drenagem na veia femoral e retorno na veia jugular.

O circuito de ECMO tem ainda a vantagem de ser possível administrar medicação endovenosa, ligar um dispositivo de terapia de substituição renal contínua e monitorização de diferentes parâmetros.

Considerando que o ECMO foi amplamente utilizado em idade neonatal e pediátrica primeiro e só mais tarde em adultos, as alterações farmacocinéticas de antibióticos em doentes em ECMO foram primeiramente descritas em estudos com população pediátrica e/ou neonatal [11]. Para adultos e apesar do seu extenso uso

mais tardio, também existem alguns estudos que descrevem alterações farmacocinéticas de diferentes antibióticos no contexto de tratamento de suporte com ECMO e sobre alguns dos quais esta revisão narrativa vai incidir.

A importância desta revisão prende-se com o facto de nova evidência científica relevante ter sido publicada mais recentemente e que, por isso, não foi incluída em revisões literárias ou revisões anteriores da literatura, sendo a mais recente de 2018 [12]. Apesar de existirem artigos publicados com revisões acerca desta temática, estes são em escasso número.

Tendo em conta os antibióticos mais usados em contexto de Medicina Intensiva e os estudos existentes até à data sobre a temática, esta revisão irá incidir sobre os seguintes tipos de antibióticos: betalactâmicos (penicilinas, cefalosporinas e carbapenemes e inibidores das beta-lactamases), glicopéptidos, aminoglicosídeos e oxazolidinonas, especificamente o linezolide.

O objetivo desta revisão é reunir informação atualizada sobre a farmacocinética de alguns antibióticos supramencionados em doentes sob ECMO.

## METODOLOGIA

Para a redação desta Revisão Narrativa, foi realizada uma pesquisa na base de dados *Pubmed/MEDLINE* através de termos da *MeSH* como *Extracorporeal Membrane Oxygenation, pharmacokinetics, anti-bacterial agents, adult* com recurso ao operador booleano “AND” e sem período específico de publicação. Os estudos encontrados foram revistos de forma a apurar a sua elegibilidade. Língua de publicação diferente de inglês e português e estudos *ex-vivo* e *in-vivo* foram utilizados como critérios de exclusão. Por fim e de acordo com os critérios, os estudos foram selecionados por dois revisores.

A seguinte informação foi extraída de cada artigo: ano e país de publicação, nome do primeiro autor, tipo de estudo, amostra, antibiótico(s) em estudo, parâmetros farmacocinéticos analisados e resultados. A informação foi depois organizada com recurso a tabelas em folha *Excel*.

## RESULTADOS

Os artigos analisados nesta revisão da literatura encontram-se enumerados na tabela em anexo.

### AMICACINA

Num estudo observacional de Gélisse et al. (2016) [16] que contou com 50 doentes sob terapêutica de suporte com ECMO (ECMO-VA, n=43 e ECMO-VV, n=7) e com um grupo de controlo sem suporte de ECMO, foi administrada 25mg/kg de amicacina através de uma perfusão de 30 minutos. De forma a apurar o efeito do ECMO na farmacocinética da amicacina, foi medida a concentração plasmática máxima deste fármaco 30min após o término da perfusão (Cmax) e a concentração plasmática mínima, 24h após o término da perfusão (Cmin). A Cmax média em doentes em ECMO foi de 71,7 mg/L vs. 68,4 mg/L no grupo de controlo ( $p=0,36$ ).

Considerando que a Cmax seria insuficiente se inferior a 60mg/L, 26% dos doentes em ECMO tinham Cmax insuficiente ao passo que no grupo de controlo esta percentagem foi de 34% (17/50). A proporção de Cmax adequada (60mg/L < Cmax < 80mg/L) foi de 50% (25/50) no grupo com ECMO e no grupo de controlo, 36% (18/50). No que toca a uma Cmax excessiva (superior a 80mg/L), a proporção no grupo com ECMO foi de 24% (12/50) e 30% (15/50) nos doentes do grupo controlo.

Estes resultados de Gélisse et al. (2016) [16] demonstraram que não existe diferenças significativas entre o grupo de doentes com terapêutica de suporte com ECMO e o grupo de controlo no que concerne às concentrações plasmáticas máximas e mínimas de amicacina, pelo que sugere a utilização de ECMO não tem impacto considerável nestes parâmetros.

Mais ainda, um estudo observacional prospetivo de Touchard et al. (2018) [17] com administração equivalente de amicacina (25mg/kg em perfusão de 30min) e medição da concentração plasmática 30min (concentração plasmática máxima) e 24h após o término da perfusão em 106 pacientes com ECMO-VA (68%) e ECMO-VV (32%) demonstrou que a concentração plasmática máxima foi inferior a 60mg/L (objetivo: Cmax>60mg/L) em 41 pacientes (39%).

O estudo de Ruiz-Ramos et al. (2018) [18] incluiu 9 pacientes sob ECMO e 50 no grupo de controlo. Foi administrado 14,0mg/kg de amicacina e foram recolhidas 2 amostras de sangue de cada paciente entre as primeiras 72-96h após o início do

tratamento com este antibiótico - a primeira amostra mesmo antes da administração seguinte (C<sub>min</sub>) e a segunda 30min após o fim da perfusão (C<sub>max</sub>). Neste estudo, os parâmetros farmacocinéticos, nomeadamente o volume de distribuição (V<sub>d</sub>), a taxa constante de eliminação (K<sub>e</sub>) e *clearance* total do fármaco (Cl) foram calculados com base num modelo monocompartimental.

A C<sub>max</sub> média no grupo de pacientes com ECMO foi de 58,6 mg/L e a C<sub>min</sub> média de 9,58 mg/L. No que concerne ao volume de distribuição e *clearance*, foi possível constatar que no grupo de pacientes em ECMO, houve um maior volume de distribuição em comparação com o grupo de controlo (0,346 L/kg vs. 0,288 L/kg) e um menor *clearance* (1,581 L/h vs. 3,73 L/h). Os autores consideram que os resultados deste último parâmetro farmacocinético podem ser atribuídos a uma função renal abaixo dos valores normais, o que se verifica muitas vezes em doentes em ECMO, segundo a ELSO (*Extracorporeal Life Support Organization*, 2016) dado que a amicacina tem uma eliminação maioritariamente renal [15].

Bouglé et al. (2019) [19], num estudo que incluiu 6 medições de concentrações plasmáticas de amicacina provenientes de 6 doentes em ECMO, com uma dosagem de 20-25mg/kg e colhidas amostras 30min após o término da perfusão deste antibiótico, mostrou que concentrações plasmáticas de 4 pacientes (4/6 - 66,7%) foram consideradas subterapêuticas (intervalo de dose terapêutica de 60 a 80mg/L), propondo que as doses recomendadas de amicacina não atingem objetivos farmacocinéticos definidos pela literatura.

## **VANCOMICINA**

No que diz respeito à vancomicina, um estudo foi realizado por Donadello et al. (2014) [20] com 11 pacientes sob suporte com ECMO e 11 pacientes emparelhados pertencentes ao grupo de controlo, sem ECMO. Nestes, a antibioterapia foi realizada com uma dose de carga de vancomicina de 35mg/kg em 4h, seguido de uma perfusão contínua deste fármaco adaptada à *clearance* de creatinina (Ex: se >150L/min, dose diária de vancomicina - 45mg/kg) e de forma a obter concentrações plasmáticas de 20 a 30mg/L. Foram colhidas amostras de sangue em 3 tempos diferentes: 4h (T<sub>1</sub>), 12h (T<sub>2</sub>) e 24h (T<sub>3</sub>) após o início da terapêutica. Comparando o grupo com ECMO e o grupo de controlo, a concentração média de vancomicina foi de: 51mg/L e 45mg/L,

respetivamente, em T1; 23mg/L e 29 mg/L, respetivamente, em T2 e 20mg/L e 23mg/L, respetivamente, em T3. Estes resultados sugerem que as concentrações de vancomicina foram semelhantes entre os doentes com ECMO e sem ECMO, para as fases iniciais da terapêutica (3 amostras nas primeiras 24h). Além disto, e de acordo com a análise estatística deste estudo, a presença de ECMO fez aumentar 15% o *clearance* e diminuiu o volume de distribuição em 10%, mas estes resultados não apresentaram significância estatística, pelo que foi considerado que o volume de distribuição e *clearance* foram semelhantes no grupo de doentes com ECMO e no grupo de controlo.

Moore et al. (2016) [21] foram autores de um estudo acerca da farmacocinética da vancomicina em doentes em ECMO com enfoque em pacientes com excesso de peso. Foram realizadas medições da concentração plasmática de vancomicina 30, 60, 120 e 360min após a primeira perfusão, perfazendo um total de 65 concentrações plasmáticas analisadas, de 14 pacientes. A análise dos parâmetros farmacocinéticos tendo por base estas amostras, sugeriu uma tendência ligeira na diminuição do *clearance* e aumento do volume de distribuição no estado de equilíbrio, ainda que com pouca significância estatística. Dada a particularidade desta subpopulação no que toca à massa corporal, não é desprezível o maior volume de distribuição inerente ao excesso de peso/obesidade [14].

De acordo com as simulações realizadas no decurso deste estudo, observou-se que uma dosagem de 1000 mg 2 vezes ao dia ou 2000mg diariamente (doses mais altas ou mais frequentes poderiam aumentar a possibilidade de concentrações supraterapêuticas) para doentes com massa corporal igual ou inferior a 95 kg e uma dosagem diária de 3000mg, administradas em 2-3 vezes, em doentes com massa corporal entre os 95 e 149 kg permitia atingir concentrações mínimas adequadas. Estes achados sugerem que devem ser realizados ajustes na estratégia terapêutica com vancomicina em doentes em ECMO e que tenham excesso de peso/obesidade.

Num estudo retrospectivo de Park et al. (2015) [22] com 20 pacientes com terapêutica de suporte com ECMO e um grupo de controlo com 60 pacientes e cuja terapêutica com vancomicina foi de 1g de dose de carga seguida de 1g a cada 12h, foram colhidas amostras para análise da concentração plasmática deste antibiótico antes da terceira toma (concentração mínima inicial) e antes da quinta toma, de forma a obter a concentração plasmática do estado de equilíbrio.

Os resultados deste estudo demonstraram que 19 dos pacientes em ECMO (19/20 - 95%) tinham níveis sub-terapêuticos de vancomicina quando analisadas as amostras correspondentes à concentração mínima inicial, ao passo que no grupo de controlo, isto aconteceu em 40 pacientes (66,67%) -  $p = 0,013$ . Tendo em conta estes achados, foi necessário ajustar posteriormente a dose e frequência de toma com base nos cálculos dos parâmetros farmacocinéticos no grupo de doentes sob ECMO. Este estudo também considerou que a taxa constante de eliminação foi semelhante em ambos os grupos, apesar de no grupo de ECMO as concentrações mínimas iniciais não terem atingido as concentrações correspondentes alvo na maior parte dos doentes.

Herrera-hidalgo et al. (2018) [23] demonstrou um caso-clínico de um doente de uma Unidade de Cuidados Intensivos sob antibioterapia com vancomicina, 1500mg a cada 12h durante 1h e terapêutica de suporte com ECMO. Foram medidas as concentrações plasmáticas de vancomicina nos dias 5, 7 e 9 após o início da toma deste antibiótico, contrastando com outros estudos cujas medições de concentrações plasmáticas eram efetuadas na fase inicial de antibioterapia com vancomicina. A análise dos parâmetros farmacocinéticos sugere um *clearance* semelhante e um volume de distribuição significativamente mais baixo que o esperado quando comparado com estudos anteriores em que também se estudou o efeito do ECMO na farmacocinética da vancomicina.

Um estudo de Bouglé et al. (2019) [19] incluiu 5 medições de concentrações plasmáticas de vancomicina em doentes em ECMO, com uma dose diária de 2g e cuja concentração plasmática alvo do estado de equilíbrio era considerada adequada se estivesse entre 20mg/L e 30mg/L. 80% destes doentes cumpriu com este objetivo farmacocinético previamente estabelecido.

## **LINEZOLIDE**

No que diz respeito ao linezolid, um estudo de De Rosa et. al (2013) [24] realizado com 3 pacientes com terapêutica de suporte com ECMO e com antibioterapia com este antibiótico. A dose administrada foi de 600mg a cada 12h com uma perfusão de 1h e foram recolhidas amostras antes da toma seguinte ( $C_{min}$ ), 1h ( $C_{max}$ ), 2,5h, 4h, 6h e 8h após a administração endovenosa. De salientar que a MIC (minimum inhibitory concentration) para *Staphylococcus aureus* foram diferentes em cada paciente (1, 2 e

4mg/L) e que uma MIC igual ou inferior a 1ug/mL permitiu atingir os objetivos farmacocinéticos com um rácio de AUC(0-24h)/MIC superior ou igual a 80% enquanto que uma MIC superior a 1 fez diminuir o rácio de AUC(0-24h)/MIC. Este estudo sugere que uma MIC superior a 1ug/mL para *Staphylococcus aureus* em pacientes em terapêutica de suporte com ECMO e antibioterapia com linezolid pode não permitir cumprir os objetivos farmacocinéticos.

Nikolos et. al (2020) [25] reportou o caso-clínico de um doente de 55 anos com terapêutica de suporte com ECMO-VV por insuficiência respiratória secundária a pneumonia a MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) com MIC de 2 ug/mL e em contexto de transplante de pulmão direito. Este doente foi medicado com linezolid 600mg a cada 8h e foram colhidas amostras de sangue para determinação de concentração plasmática deste antibiótico 30min antes da 6ª dose administrada e 30min após a perfusão de 1h hora da 6ª dose, 0,4ug/mL e 1,7 ug/mL, respetivamente.

Foram considerados como objetivos farmacocinéticos para antibioterapia de linezolid contra MRSA, uma concentração mínima superior a 2ug/mL e um rácio de AUC(0-24h)/MIC superior a 80. No caso deste doente, a concentração mínima atingida foi de 0,35ug/mL e o rácio AUC(0-24h)/MIC foi de 10,8, valores estes significativamente mais baixos que o recomendado. No que toca ao *clearance* e volume de distribuição neste doente, estes parâmetros encontravam-se aumentados segundo os cálculos realizados.

Kühn et al. (2020) [26] num estudo observacional prospetivo, avaliou a concentração plasmática de diferentes antibióticos administrados por perfusão contínua em pacientes em ECMO e sem ECMO, como é o caso do linezolid. Foi considerado um intervalo alvo de concentração plasmática deste antibiótico entre 6,5-12mg/L e administrada uma dose diária de 1800mg. 35% dos doentes com ECMO (n=9) não atingiu o valor alvo de MIC vs. 15% dos doentes sem ECMO (n=10) que não atingiu MIC alvo, pelo que sugere a dose definida de linezolid nestes pacientes pode não ser suficiente para serem alcançadas as concentrações plasmáticas desejadas.

## **MEROPENEM**

Donadello et al. (2015) [27] realizaram um estudo caso-control, com 27 medições de concentração plasmática de meropenem em doentes em ECMO e 27

outras medições num grupo de controlo (sem ECMO). Neste estudo, a dose de meropenem administrada foi ajustada à *clearance* de creatinina, a concentração plasmática alvo foi superior ou igual a 8ug/mL, sendo ainda adequada se em 40% do tempo ocorrido estiver 4 vezes acima do MIC.

As concentrações plasmáticas de meropenem foram semelhantes nos doentes com ECMO e no grupo de controlo. Comparando os parâmetros farmacocinéticos de meropenem entre grupo de estudo e o grupo de controlo, respetivamente: Volume de distribuição - 0.46 L/kg (0.26–0.92) vs. 0.60 L/kg (0.42–0.90)  $p=0.26$ ; Tempo de semivida ( $t_{1/2}$ ) - 3.0h (2.1–4.8) vs. 2.9h (2.4–3.7)  $p=0.79$ ; *Clearance* 125 mL/min (63–198) vs. 144 mL/min (97–218)  $p=0.15$ . Estes resultados sugerem que não existiram diferenças significativas entre o grupo de doentes com ECMO e o grupo de controlo. De notar que o meropenem possuía um limiar de MIC menor e tinha um menor tempo necessário com concentração de meropenem acima do MIC, pelo que permite atingir os parâmetros farmacocinéticos mais facilmente, quer seja em doentes críticos em ECMO ou sem ECMO.

O estudo observacional e prospetivo de 2020 de Kühn et al. (2020) [26] também aferiu a concentração plasmática do meropenem administrado por perfusão contínua em pacientes em ECMO e sem ECMO. Neste estudo foi considerada sensibilidade ao meropenem (*enterobacteriaceae* e bactérias não-fermentadoras) se  $MIC \leq 2$  ug/mL e foi considerada uma concentração plasmática alvo  $> 8$  mg/L. Para doses *standard* de meropenem (3000mg diária), a concentração plasmática mediana do grupo de doentes com ECMO ( $n=12$ ) em comparação com doentes sem ECMO ( $n=64$ ) (15.0 vs. 17.8;  $p=0.020$ ), foi significativamente mais baixa. Por outro lado, para doses elevadas de meropenem (6000mg diária), não se verificou uma diferença estatisticamente significativa entre doentes em ECMO ( $n=6$ ) e não ECMO ( $n=15$ ) (16.9 vs. 37.8;  $p=0,372$ ).

O estudo de Bouglé et al. (2019) [19], demonstrou que em 2 doentes com terapêutica de suporte com ECMO, com antibioterapia com meropenem de 3-6g/dia e um MIC de 2 ug/mL, a proporção de casos com objetivos farmacocinéticos cumpridos foi de 100% (para os beta-lactâmicos, os objetivos farmacocinéticos definidos foram: concentração plasmática 4 vezes superior à MIC em, pelo menos, 50% do intervalo de dose e ainda, uma concentração plasmática superior à MIC em todo o intervalo de dose).

## PIPERACILINA-TAZOBACTAM

O estudo Kühn et. al (2020) [26] anteriormente referido neste trabalho, também analisou a associação de piperacilina/tazobactam. A dose diária utilizada para pacientes com função renal normal ou moderadamente diminuída foi de 13500mg e 9000mg se a taxa de filtração glomerular fosse inferior a 30mL/min, começando com uma dose de carga de 4,5g para ambos os casos. Este fármaco foi administrado através de perfusão contínua. Em termos de parâmetros farmacocinéticos desejados, esta associação de antibióticos foi considerada sensível se MIC menor ou igual a 8 mg/L e a concentração plasmática alvo superior a 32 mg/L. Para este estudo, foram colhidas amostras de 14 pacientes com terapêutica com ECMO, tendo sido incluídas 31 medições de concentração de piperacilina-tazobactam neste grupo de doentes e 54 outras medições provenientes de 34 doentes que não estavam sujeitos a ECMO. As amostras de sangue foram colhidas duas vezes por semana como parte do protocolo do serviço de cuidados intensivos onde foi realizado este estudo, em doentes com administração de fármacos através de perfusão contínua.

De notar que, apesar deste estudo abordar a associação piperacilina-tazobactam, apenas as concentrações de piperacilina foram medidas. A concentração plasmática média de piperacilina foi significativamente mais reduzida quando comparadas as concentrações do grupo de doentes em ECMO com o grupo de doentes que não estavam sob terapêutica com ECMO (32.3 vs. 52.9 mg/L, respetivamente,  $p=0,029$ ). As concentrações plasmáticas alvo de piperacilina previamente definidas não foram alcançadas em 48% dos pacientes em ECMO ao passo que estas concentrações não foram atingidas em menos de 15% dos doentes não sujeitos a ECMO. Neste estudo, considerou-se que a percentagem de ligação a proteínas plasmáticas de piperacilina foi de 20-30%, com base em artigos prévios acerca desta temática. Assim, assumindo uma fração de ligação às proteínas plasmáticas de 20%, as concentrações plasmáticas correspondentes seriam insuficientes em 22.2% de pacientes não-ECMO e 54.8% para pacientes ECMO. Ao considerar uma fração de ligação a proteínas plasmáticas de 30%, estas percentagens seriam ainda maiores (27.8% em pacientes não-ECMO vs. 64.5% em pacientes ECMO).

No estudo de Donadello et al. (2015) [27] já anteriormente referido, foi também realizada a análise da associação de piperacilina-tazobactam, no entanto

foram apenas mensuradas as concentrações de piperacilina, tal como no estudo de Kühn et. al (2020) [26]. Em termos de concentração plasmática alvo para esta associação, esta foi definida como igual ou superior a 64ug/mL de piperacilina. As concentrações determinadas foram consideradas adequadas se estivessem 4 vezes acima do MIC (para *Pseudomonas aeruginosa*) em, pelo menos, 50% do intervalo entre doses, insuficientes se estivessem abaixo da concentração alvo e excessivas se fossem 8 vezes maior que a MIC determinada previamente.

Foram obtidas, no total, 14 concentrações de piperacilina provenientes de 26 pacientes com terapêutica de suporte com ECMO e de 41 pacientes emparelhados do grupo de controlo. As concentrações plasmáticas de piperacilina-tazobactam definidas como adequadas, insuficientes e excessivas foram semelhantes nos doentes com ECMO e grupo de controlo. No que diz respeito aos parâmetros farmacocinéticos e comparando os dois grupos, o volume de distribuição no grupo ECMO foi 0.33 L/kg (0.26–0.46) vs. controlo 0.31 L/kg (0.21–0.41)  $p=0.49$ ; Tempo de semi-vida no grupo ECMO 2.0h (1.1–4.2) vs. controlo 1.6h (1.0–4.7)  $p=0.98$ ; clearance no grupo ECMO 156 mL/min (91–213) vs. controlo 134 mL/min (47–179)  $p=0.52$ . Assim, neste estudo não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de ECMO e não-ECMO em termos destes parâmetros farmacocinéticos.

O estudo de Bouglé et al. (2019) [19] já previamente mencionado, incluiu 19 medições de concentração plasmática de piperacilina. A dose escolhida para este antibiótico foi de 4g, 4 vezes ao dia, em perfusão estendida. A média de CT50 (concentração plasmática medida após passado 50% do tempo de intervalo entre doses) e Cmin (concentração plasmática medida imediatamente antes da toma seguinte) de piperacilina foi de 87 mg/L (52,8-155,1) e 61,2 mg/L (35,4-109,6), respetivamente. Para um alvo de MIC de *Pseudomonas aeruginosa* de 1mg/L e objetivos farmacocinéticos de CT50=64mg/L e Cmin=16mg/L, o objetivo farmacocinético para CT50 foi cumprido em 68,7% dos casos e Cmin em 93,7% dos casos. Considerando um outro alvo farmacocinético, nomeadamente a concentração plasmática desejada, ou seja, uma concentração plasmática 4 vezes superior à MIC em, pelo menos, 50% do intervalo entre doses e uma concentração plasmática superior à MIC durante todo o intervalo entre doses, a concentração plasmática foi considerada adequada em 80,5% dos casos.

## **CEFTAZIDIME**

Mais ainda, o estudo de Bouglé et al. (2019) [19], também demonstrou que em 3 doentes com terapêutica de suporte com ECMO e antibioterapia com ceftazidime de 6g/dia e um MIC de 8 ug/mL, a proporção de casos com objetivos farmacocinéticos (concentração plasmática de antibiótico 4 vezes superior à MIC em pelo menos 50% do intervalo entre doses e concentração plasmática acima da MIC durante todo o intervalo de dose) cumpridos foi de 100%.

O estudo de Kühn et. al (2020) [26] incluiu também pacientes sob terapêutica com ceftazidime: 7 no grupo de ECMO e 12 no grupo não-ECMO. Foi administrado, em perfusão contínua, 2g de dose de carga, seguidas de 6000mg se o doente em questão tivesse função renal normal ou ligeiramente diminuída e 4000mg se tivesse uma taxa de filtração glomerular inferior a 30 mL/min. Nenhum paciente de nenhum dos grupos obteve concentrações de ceftazidime insuficientes (abaixo da concentração plasmática alvo se igual ou inferior a 16mg/L). Deste modo e de acordo com este estudo, não foram observadas diferenças significativas para o ceftazidime em doentes em ECMO vs. doentes não-ECMO.

## **CEFPIROME**

Kang et al. (2020) [28] realizou um ensaio prospetivo em 15 doentes cujas amostras de sangue para determinação de concentração plasmática de cefpirome, foram recolhidas durante o uso do ECMO (apenas ECMO veno-arterial) e após este uso, em diferentes horas do término de administração do mesmo. A dose de antibiótico utilizada foi de 2g a cada 12h em bólus intravenoso. Este estudo utilizou diferentes metodologias de análise estatística para prever o comportamento deste antibiótico em doentes em ECMO. Por um lado, a presença de ECMO fez aumentar o clearance e o volume de distribuição central, de acordo com as simulações estatísticas realizadas neste estudo. Foi também proposto um regime de dose para a cefpirome com base num modelo farmacocinético populacional ajustado à creatinina sérica/função renal - por exemplo, 2g a cada 8h para bólus intravenoso e 2g a cada 12h se perfusão estendida até 4h, para infeções a *Pseudomonas aeruginosa*, em pacientes em ECMO com creatinina sérica até 0.9mg/dL. Este modelo também permitiu prever que um aumento na creatinina sérica, fazia diminuir a clearance de cefpirome, o que seria de

esperar uma vez que este antibiótico tem maior parte da sua excreção através dos rins [13].

## OUTROS ANTIBIÓTICOS

Os resultados apresentados para os seguintes antibióticos foram todos obtidos com base no trabalho realizado por Bouglé et al. (2019) [19] em pacientes em ECMO. As amostras de sangue em pacientes em antibioterapia com beta-lactâmicos foram colhidas após decorrido 50% do tempo de intervalo de dose (CT50) e imediatamente antes da toma seguinte (Cmin). Para pacientes em antibioterapia com aminoglicosídeos ou fluoroquinolonas, as amostras foram colhidas 30min após o término de uma perfusão de 30min.

Este estudo demonstrou que em 6 doentes com terapêutica de suporte com ECMO e antibioterapia com amoxicilina de 6g/dia e um MIC de 8mg/L, a proporção de casos com objetivos farmacocinéticos para este antibiótico beta-lactâmico (concentração plasmática de antibiótico 4 vezes superior à MIC em pelo menos 50% do intervalo de dose e concentração plasmática acima do MIC durante todo o intervalo de dose) foram cumpridos em 66,6% dos casos.

No que diz respeito ao cefepime, o estudo incluiu apenas 1 medição de concentração plasmática deste antibiótico. A dosagem diária definida foi de 6g e um MIC de 8 mg/L, a proporção de casos com objetivos farmacocinéticos cumpridos (objetivos estes já mencionados anteriormente para o caso dos beta-lactâmicos) foi de 100%, ou seja, nesta única medição, todos os objetivos farmacocinéticos foram atingidos.

O mesmo estudo de Bouglé et al. (2019) [19] também analisou a influência do ECMO em pacientes com antibioterapia com imipenem. Foram incluídas 10 medições de concentração plasmática deste antibiótico, com uma dose diária de 1g 3 vezes por dia. A média de CT50 e Cmin de imipenem foi de 7,3 mg/L (4,0-14,6) e 3,3 mg/L (1,8-5,4). Atendendo a um MIC de 4mg/L para *Pseudomonas aeruginosa* e objetivos farmacocinéticos de CT50 16mg/L e Cmin 4mg/L, o objetivo farmacocinético para CT50 foi cumprido em apenas um dos casos vs. Cmin apenas cumprido em 40%. Apenas 1 paciente cumpriu os objetivos farmacocinéticos e deste modo, 90% das doses foram consideradas subterapêuticas.

No caso da ciprofloxacina, este estudo analisou 2 casos de concentrações plasmáticas desta fluoroquinolona, com um regime diário de 800mg, e definido uma MIC de 0,5 ug/mL. Para as fluoroquinolonas, o objetivo farmacocinético estabelecido foi uma concentração plasmática máxima 8 vezes superior à MIC e este objetivo foi cumprido em apenas 50% dos casos.

Para o cefotaxime, foram analisadas 12 medições de concentração plasmática deste antibiótico provenientes de 12 pacientes. A média de CT50 e Cmin de cefotaxime foi de 64,7 mg/L (20,2-97,5) e 28,6 mg/L (7,3-42,1) para uma dose média diária de 7g. Para um alvo de MIC de *enterobacteriaceae* de 1mg/L e objetivos farmacocinéticos de CT50 4mg/L e Cmin 1mg/L, em 100% dos casos o objetivo farmacocinético para CT50 foi cumprido vs. Cmin cumprido em 81,8% dos casos.

Este estudo também incluiu uma medição de gentamicina (11,1mg/kg), o pico de concentração deste antibiótico na amostra analisada foi de 38,2mg/L, o que indica que encontrava-se no intervalo de dose terapêutica preconizado (30-40mg/L).

Outro aminoglicosídeo analisado neste estudo foi a tobramicina. Foi incluída uma medição deste antibiótico (7,1mg/kg) que atingiu um pico de concentração de 13,7mg/L e que encontra-se abaixo do intervalo de dose terapêutica preconizado (30-40mg/L).

## DISCUSSÃO

Considerando os estudos analisados para este trabalho, existe muita discrepância na forma como a terapêutica de suporte com ECMO influencia a farmacocinética de diferentes antibióticos. De todos os antibióticos investigados e segundo os estudos integrados nesta revisão, parece apenas haver concordância no que toca ao linezolid, com concentrações plasmáticas em doentes em ECMO abaixo do expectável para cada caso.

Em termos de limitações encontradas nos diversos estudos explorados, as amostras reduzidas na maior parte dos estudos constitui a primeira limitação. Mais ainda, o facto de os parâmetros farmacocinéticos escolhidos serem diferentes entre vários estudos, representa outra limitação. Alguns referiam o volume de distribuição e *clearance*, enquanto outros indicavam apenas as concentrações alvo ou concentrações mínimas com base na MIC. Em termos de análise estatística, nem todos os trabalhos permitiam avaliar a significância estatística dos seus resultados, apesar de haverem diferenças entre os grupos de doentes em ECMO e grupo de controlo, o que constitui outra limitação. Estudos com análise estatística mais sofisticada como o estudo de Kühn et al. (2020) [26] - Equações de Estimativas Generalizadas - permitiram perceber a influência dos diversos parâmetros nas concentrações plasmáticas de antibióticos, incluindo do ECMO ou o estudo de Touchard et al. (2018) [17] em que foi possível estimar a probabilidade de serem alcançadas determinadas concentrações plasmáticas.

De salientar outra limitação: muitos dos estudos analisados não descartavam a hipótese das eventuais alterações presentes em doentes em ECMO serem devido às particularidades dos doentes críticos, como por exemplo o estado pró-inflamatório que tem implicações no volume de distribuição dos fármacos. Em termos dos tipos de ECMO ou modelos utilizados, não foi possível averiguar se estes constituem fatores que influenciam a farmacocinética destes antibióticos, uma vez que não foi tido em conta este aspeto nos diferentes artigos revistos. O modelo de ECMO utilizado pode, por exemplo, fazer diferença em termos do grau de sequestração do fármaco no circuito.

Para o mesmo antibiótico, existe discrepância na forma como ECMO afeta os parâmetros farmacocinéticos entre diferentes estudos, assim torna-se difícil a criação

de *orientações* acerca da dosagem de antibióticos em doentes em ECMO. Tendo em conta isto, a experiência clínica com doentes em ECMO pode ser benéfica na prescrição de antibióticos para estes doentes, ainda que esta abordagem esteja sujeita a erros de natureza humana. Como forma de colmatar esta falha, a monitorização terapêutica de fármacos torna-se uma ferramenta útil para otimizar a dose destes fármacos e assim, aumentando a probabilidade de melhores outcomes para cada doente. Outra forma de colmatar esta lacuna, é utilizar modelos farmacocinéticos populacionais adaptados aos doentes críticos, mais especificamente a doentes em ECMO, de forma a prever as alterações farmacocinéticas, propor regimes de dose para determinado antibiótico com base nestes e avaliar outros parâmetros como a resposta ao tratamento.

Em termos de limitações inerentes a este trabalho, de salientar o reduzido número de artigos científicos para cada antibiótico, cada um deles integrando poucos doentes e assim, dificultando o estabelecimento de conclusões/ orientações acerca da relação entre o ECMO e os parâmetros farmacocinéticos.

Deste modo, é possível concluir que mais estudos precisam de ser realizados nesta área, com um maior número de doentes, com parâmetros farmacocinéticos a analisar bem definidos e análise estatística para perceber a forma como o ECMO influencia a farmacocinética de antibióticos em doentes sob este suporte.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Trilla A. Epidemiology of nosocomial infections in adult intensive care units. *Intensive Care Med.* 1994 Jul;20 Suppl 3:S1-4. doi: 10.1007/BF01745243. PMID: 7962982.
- [2] McLaughlin JM, Khan FL, Thoburn EA, Isturiz RE, Swerdlow DL. Rates of hospitalization for community-acquired pneumonia among US adults: A systematic review. *Vaccine.* 2020 Jan 22;38(4):741-751. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.10.101. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31843272
- [3] Vincent J, Bihari DJ, Suter PM, et al. The Prevalence of Nosocomial Infection in Intensive Care Units in Europe: Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *JAMA.* 1995;274(8):639–644. doi:10.1001/jama.1995.03530080055041
- [4] Vincent, J. L., Rello, J., Marshall, J., Silva, E., Anzueto, A., Martin, C. D., Moreno, R., Lipman, J., Gomersall, C., Sakr, Y., Reinhart, K., & EPIC II Group of Investigators (2009). International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*, 302(21), 2323–2329. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1754>
- [5] Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado FR, Marshall JC, Finfer S, Pelosi P, Brazzi L, Aditianingsih D, Timsit JF, Du B, Wittebole X, Máca J, Kannan S, Gorordo-Delsol LA, De Waele JJ, Mehta Y, Bonten MJM, Khanna AK, Kollef M, Human M, Angus DC; EPIC III Investigators. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA.* 2020 Apr 21;323(15):1478-1487. doi: 10.1001/jama.2020.2717. PMID: 32207816; PMCID: PMC7093816.
- [6] GIBBON JH Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minnesota Medicine.* 1954 Mar;37(3):171-85; passim. PMID: 13154149.
- [7] Zapol WM, Snider MT, Hill JD, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Severe Acute Respiratory Failure: A Randomized Prospective Study. *JAMA.* 1979;242(20):2193–2196. doi:10.1001/jama.1979.03300200023016
- [8] Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies, A., Jones, D., Bailey, M., Beca, J., Bellomo, R., Blackwell, N., Forrest, P., Gattas, D., Granger, E., Herkes, R., Jackson, A., McGuinness, S., Nair, P., Pellegrino, V., Pettilä, V., Plunkett, B., Pye, R., Torzillo, P., Webb, S., ... Ziegenfuss, M.

- (2009). Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*, 302(17), 1888–1895. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1535>
- [9] EXTRACORPOREAL LIFE SUPPORT ORGANIZATION. (n.d.). Extracorporeal Life Support Organization | ELSO. Retrieved June 6, 2022, from <https://www.elseo.org/Portals/0/Files/pdf/ELSO%20Annual%20Report%202020%20PRODUCED.pdf>
- [10] ELSO Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support Extracorporeal Life Support Organization, Version 1.4 August 2017 Ann Arbor, MI, USA [www.elseo.org](http://www.elseo.org)
- [11] Dagan, O., Klein, J., Gruenwald, C., Bohn, D., Barker, G., & Koren, G. (1993). Preliminary studies of the effects of extracorporeal membrane oxygenator on the disposition of common pediatric drugs. *Therapeutic drug monitoring*, 15(4), 263–266. <https://doi.org/10.1097/00007691-199308000-00001>
- [12] Tukacs M. (2018). Pharmacokinetics and Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adults: A Literature Review. *AACN advanced critical care*, 29(3), 246–258. <https://doi.org/10.4037/aacnacc2018439>
- [13] Strenkoski, L. C., & Nix, D. E. (1993). Cefpirome clinical pharmacokinetics. *Clinical pharmacokinetics*, 25(4), 263–273. <https://doi.org/10.2165/00003088-199325040-00002>
- [14] Cheymol G. (1993). Clinical pharmacokinetics of drugs in obesity. An update. *Clinical pharmacokinetics*, 25(2), 103–114. <https://doi.org/10.2165/00003088-199325020-00003>
- [15] Bodey, G. P., Valdivieso, M., Feld, R., & Rodriguez, V. (1974). Pharmacology of amikacin in humans. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 5(5), 508–512. <https://doi.org/10.1128/AAC.5.5.508>
- [16] Gélisse, E., Neuville, M., de Montmollin, E., Bouadma, L., Mourvillier, B., Timsit, J. F., & Sonnevile, R. (2016). Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) does not impact on amikacin pharmacokinetics: a case-control study. *Intensive care medicine*, 42(5), 946–948. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4267-x>
- [17] Touchard, C., Aubry, A., Eloy, P., Bréchet, N., Lebreton, G., Franchineau, G., Besset, S., Hékimian, G., Nieszkowska, A., Leprince, P., Luyt, C. E., Combes, A., & Schmidt, M. (2018). Predictors of insufficient peak amikacin concentration in critically ill patients on

- extracorporeal membrane oxygenation. *Critical care (London, England)*, 22(1), 199.  
<https://doi.org/10.1186/s13054-018-2122-x>
- [18] Ruiz-Ramos, J., Gimeno, R., Pérez, F., Ramirez, P., Villarreal, E., Gordon, M., Vicent, C., Remedios Marqués, M., & Castellanos-Ortega, Á. (2018). Pharmacokinetics of Amikacin in Critical Care Patients on Extracorporeal Device. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*, 64(5), 686–688.  
<https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000000689>
- [19] Bouglé, A., Dujardin, O., Lepère, V., Ait Hamou, N., Vidal, C., Lebreton, G., Salem, J. E., El-Helali, N., Petijean, G., & Amour, J. (2019). PHARMECMO: Therapeutic drug monitoring and adequacy of current dosing regimens of antibiotics in patients on Extracorporeal Life Support. *Anaesthesia, critical care & pain medicine*, 38(5), 493–497.  
<https://doi.org/10.1016/j.accpm.2019.02.015>
- [20] Donadello, K., Roberts, J. A., Cristallini, S., Beumier, M., Shekar, K., Jacobs, F., Belhaj, A., Vincent, J. L., de Backer, D., & Taccone, F. S. (2014). Vancomycin population pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation therapy: a matched cohort study. *Critical care (London, England)*, 18(6), 632.  
<https://doi.org/10.1186/s13054-014-0632-8>
- [21] Moore, J. N., Healy, J. R., Thoma, B. N., Peahota, M. M., Ahamadi, M., Schmidt, L., Cavarocchi, N. C., & Kraft, W. K. (2016). A Population Pharmacokinetic Model for Vancomycin in Adult Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*, 5(9), 495–502.  
<https://doi.org/10.1002/psp4.12112>
- [22] Park, S. J., Yang, J. H., Park, H. J., In, Y. W., Lee, Y. M., Cho, Y. H., Chung, C. R., Park, C. M., Jeon, K., & Suh, G. Y. (2015). Trough Concentrations of Vancomycin in Patients Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation. *PloS one*, 10(11), e0141016.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141016>
- [23] Herrera-Hidalgo, L., Guisado Gil, A. B., Gil Navarro, M. V., Martín Villén, L., Corcia Palomo, Y., & Martín Bermúdez, R. (2018). Therapeutic drug monitoring of vancomycin in a patient on extracorporeal membrane oxygenation therapy in intensive care unit. *European journal of clinical pharmacology*, 74(8), 1093–1094.  
<https://doi.org/10.1007/s00228-018-2473-x>
- [24] De Rosa, F. G., Corcione, S., Baietto, L., Ariaudo, A., Di Perri, G., Ranieri, V. M., & D'Avolio, A. (2013). Pharmacokinetics of linezolid during extracorporeal membrane

oxygenation. *International journal of antimicrobial agents*, 41(6), 590–591.

<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.01.016>

[25] Nikolos, P., Osorio, J., Mohrien, K., & Rose, C. (2020). Pharmacokinetics of linezolid for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia in an adult receiving extracorporeal membrane oxygenation. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 77(11), 877–881. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa066>

[26] Kühn, D., Metz, C., Seiler, F., Wehrfritz, H., Roth, S., Alqudrah, M., Becker, A., Bracht, H., Wagenpfeil, S., Hoffmann, M., Bals, R., Hübner, U., Geisel, J., Lepper, P. M., & Becker, S. L. (2020). Antibiotic therapeutic drug monitoring in intensive care patients treated with different modalities of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and renal replacement therapy: a prospective, observational single-center study. *Critical care (London, England)*, 24(1), 664. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03397-1>

[27] Donadello, K., Antonucci, E., Cristallini, S., Roberts, J. A., Beumier, M., Scolletta, S., Jacobs, F., Rondelet, B., de Backer, D., Vincent, J. L., & Taccone, F. S. (2015).  $\beta$ -Lactam pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation therapy: A case-control study. *International journal of antimicrobial agents*, 45(3), 278–282. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.11.005>

[28] Kang, S., Jang, J. Y., Hahn, J., Kim, D., Lee, J. Y., Min, K. L., Yang, S., Wi, J., & Chang, M. J. (2020). Dose Optimization of Cefpirome Based on Population Pharmacokinetics and Target Attainment during Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 64(5), e00249-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.00249-20>

## ANEXOS

### ANEXO A - TABELA COM OS ARTIGOS INCLUÍDOS NESTA REVISÃO

Nº Artigo	Título do Artigo	Antibiótico	Tipo de Antibiótico	Tipo de estudo	População
1	<i>Pharmacokinetics of linezolid during extracorporeal membrane oxygenation</i>	Linezolid	Oxazolidinonas	Estudo de caso	3
2	<i>Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) does not impact on amikacin pharmacokinetics: a case-control study</i>	Amicacina	Aminoglicosídeos	Caso-control	46
3	<i>Predictors of insufficient peak amikacin concentration in critically ill patients on extracorporeal membrane oxygenation</i>	Amicacina	Aminoglicosídeos	Estudo observacional, prospectivo	106
4	<i>Pharmacokinetics of Amikacin in Critical Care Patients on Extracorporeal Device</i>	Amicacina	Aminoglicosídeos	Estudo observacional, prospectivo	4
5	<i>Vancomycin population pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation therapy: a matched cohort study</i>	Vancomicina	Glicopéptidos	Estudo de coorte	11
6	<i>A Population Pharmacokinetic Model for Vancomycin in Adult Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy</i>	Vancomicina	Glicopéptidos	Estudo observacional, prospectivo	14
7	<i>Trough Concentrations of Vancomycin in Patients Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation</i>	Vancomicina	Glicopéptidos	Estudo observacional, retrospectivo	20

Nº Artigo	Artigo	Antibiótico	Tipo de Antibiótico	Tipo de estudo	População
8	<i>Therapeutic drug monitoring of vancomycin in a patient on extracorporeal membrane oxygenation therapy in intensive care unit</i>	Vancomicina	Glicopéptidos	Estudo de caso	1
9	<i>Pharmacokinetics of linezolid for methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia in an adult receiving extracorporeal membrane oxygenation</i>	Linezolide	Oxazolidinonas	Estudo de caso	1
10	<i>PHARMECMO: Therapeutic drug monitoring and adequacy of current dosing regimens of antibiotics in patients on Extracorporeal Life Support</i>	Amoxicilina Piperacilina Cefotaxime Ceftazidine Cepepime Imipenem Vancomicina Ciprofloxacina Gentamicina	Penicilinas Cefalosporinas Carbapenemes Glicopéptido Quinolona Aminoglicosídeos	Estudo prospectivo	68
11	<i>Beta-lactam pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation therapy: A case-control study</i>	Meropenem Piperacilina-tazobactam	carbapenem penicilina + inibidor betalactamase	Estudo caso-control	41
12	<i>Dose optimization of cefpirome based on population pharmacokinetics and target attainment during Extracorporeal Membrane Oxygenation</i>	Cefpirome	Cefalosporina	Estudo prospectivo	15
13	<i>Antibiotic therapeutic drug monitoring in intensive care patients treated with different modalities of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and renal replacement therapy: a prospective, observational single-center study</i>	Ceftazidime Piperacilina-tazobactam Meropenem Linezolide	Cefalosporinas Carbapenemes Penicilina + inibidor betalactamases	Estudo Prospectivo	30