

Marta López-Sánchez¹, Ignacio Moreno-Puigdollers², Maria Isabel Rubio-López¹, Iratxe Zarragoikotxea-Jauregui², Rosario Vicente-Guillén², Maria Pilar Argente-Navarro²

Farmacocinética da micafungina em pacientes tratados com oxigenação por membrana extracorpórea: um estudo observacional prospectivo

Pharmacokinetics of micafungin in patients treated with extracorporeal membrane oxygenation: an observational prospective study

1. Departamento de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla - Santander, Espanha.

2. Departamento de Anestesiologia e Reanimação, Hospital Universitario La Fé - Valencia, Espanha.

RESUMO

Objetivo: Determinar os níveis plasmáticos e o comportamento farmacocinético da micafungina em pacientes tratados com oxigenação por membrana extracorpórea.

Métodos: As amostras foram colhidas por meio de pontos de acesso antes e depois da membrana, em dois hospitais espanhóis de nível terciário. Os momentos para o cálculo das curvas farmacocinéticas foram antes da administração do fármaco, e 1, 3, 5, 8, 18 e 24 horas após o início da infusão nos dias 1 e 4 de tratamento. Calcularam-se a área sob a curva, a depuração do fármaco, o volume de distribuição e a meia-vida plasmática por meio de análise farmacocinética não compartimental.

Resultados: Os valores farmacocinéticos analisados no primeiro e quarto dias de

tratamento não mostram qualquer diferença de concentração entre amostras colhidas antes da membrana e após a membrana, e o comportamento farmacocinético foi similar na vigência de diferentes falências de órgãos. A área sob a curva antes da membrana no dia 1 foi de 62,1 (IC95% 52,8 - 73,4) e a área sob a curva após a membrana nesse mesmo dia foi de 63,4 (IC95% 52,4 - 76,7), com $p = 0,625$. A área sob a curva antes da membrana no dia 4 foi de 102,4 (IC95% 84,7 - 142,8), enquanto a área sob a curva após a membrana nesse mesmo dia foi de 100,9 (IC95% 78,2 - 138,8), com $p = 0,843$.

Conclusão: Os parâmetros farmacocinéticos da micafungina não foram alterados significativamente.

Descritores: Oxigenação por membrana extracorpórea; Micafungina/farmacocinética; Adulto

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 24 de setembro de 2019

Aceito em 28 de janeiro de 2020

Autor correspondente:

Marta López-Sánchez
Servicio de Medicina Intensiva
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Avenida de Valdecilla S/N
39008 Santander (Cantabria)
Espanha
E-mail: marta.lopezs@scsalud.es

Editor responsável: Pedro Póvoa

DOI: 10.5935/0103-507X.20200044

INTRODUÇÃO

O uso da oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) aumentou nos últimos anos, principalmente em razão dos bons resultados obtidos durante a epidemia de influenza A (H1N1) em 2009⁽¹⁻³⁾ e o desenvolvimento tecnológico acrescentado aos sistemas (bombas centrífugas, membranas de longa duração e biocompatibilidade com todos os componentes, juntamente da redução da necessidade de anticoagulação sistêmica).⁽⁴⁾ O sistema fornece dois tipos de suporte: respiratório (ECMO venovenosa - VV) e cardiorrespiratório (ECMO venoarterial - VA). Na ECMO VV, uma grossa cânula venosa (femoral ou jugular) drena o sangue do paciente, que é direcionado por meio de uma bomba centrífuga através da membrana de oxigenação. O sangue oxigenado é devolvido ao paciente



por meio de outra cânula venosa, femoral ou jugular. Na ECMO VA, o sangue é devolvido por uma cânula arterial (aórtica, subclávia ou femoral).⁽⁵⁾ É fato bem conhecido que os pacientes críticos sofrem importantes modificações farmacocinéticas, que são determinadas pela presença de uma resposta inflamatória, da disfunção de órgãos, por interações medicamentosas, hipoalbuminemia, diminuição da depuração renal e uso de terapias de suporte como terapia de substituição renal contínua e ECMO.^(6,7) Em geral, o volume de distribuição (Vd) aumenta, enquanto a depuração (CL) e a eliminação do fármaco diminuem durante a ECMO, porém em pacientes com síndrome de resposta inflamatória sistêmica/sepse, ou por causa de sequestro do fármaco pelo circuito, ocorre aumento da depuração.⁽⁸⁾ O uso da dose ideal de fármacos antimicrobianos por meio da titulação e determinação de níveis plasmáticos em conformidade com alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas pode melhorar a sobrevivência e evolução clínica de pacientes críticos.⁽⁶⁾ O início da ECMO leva a uma série de importantes alterações farmacocinéticas que são descritas a seguir. Hemodiluição, preenchimento da tubulação, sequestro do fármaco, falência de órgãos e hidrofília do fármaco aumentam o Vd.^(7,8) Mais ainda, ocorre sequestro do fármaco em nível da membrana celular e restante do sistema, dependente da lipofília, ionização, ligação a proteínas plasmáticas e tamanho da molécula do fármaco,⁽⁷⁾ ocorrendo maior sequestro com fármacos lipofílicos e com elevada ligação proteica.^(7,9) A diminuição da ligação a proteínas plasmáticas aumenta a concentração do fármaco não ligado, o que resulta em um aumento do Vd, especialmente para fármacos com elevada ligação a proteínas.⁽⁷⁾ A menor depuração de fármacos pelo rim na presença de falência renal e o uso concomitante de terapias de substituição renal podem aumentar a CL, e estes são dois fatores que alteram a eliminação do fármaco em pacientes com ECMO. O metabolismo do fármaco pode ser alterado em pacientes submetidos à ECMO em razão da redução aguda do fluxo sanguíneo hepático, e as alterações na função enzimática hepática na ECMO reduzem a depuração de medicamentos eliminados por via hepática.⁽⁸⁾ Em sua maior parte, os estudos farmacocinéticos em pacientes sob ECMO foram conduzidos em neonatos, sendo que os fármacos melhor estudados foram sedativos, analgésicos e antimicrobianos. Em adultos, até aqui, publicaram-se poucos estudos com relação a antifúngicos em pacientes tratados com ECMO.^(10,11) Os níveis do voriconazol (um fármaco lipofílico) se encontram reduzidos, sendo recomendado que se proceda ao monitoramento de seus

níveis plasmáticos.^(10,11) No caso da caspofungina, os níveis são variáveis.^(10,11) Recente estudo farmacocinético com micafungina na população pediátrica demonstrou um Vd e uma CL maior em pacientes sob ECMO em comparação a pacientes sem ECMO.⁽¹²⁾

O objetivo deste estudo foi estudar a farmacocinética da micafungina em pacientes críticos tratados com ECMO. O conhecimento do comportamento do fármaco nestes pacientes é necessário para o manejo e a posologia da micafungina.

MÉTODOS

Conduzimos um estudo observacional, prospectivo, não intervencional e não ligado a fármacos a respeito da farmacocinética e segurança de micafungina em pacientes adultos tratados com ECMO em dois hospitais espanhóis: a unidade de terapia intensiva (UTI) do *Hospital Universitario Marqués de Valdecilla*, em Santander, e o Departamento de Anestesiologia e Reanimação do *Hospital Universitario La Fe*, em Valência. Administrou-se micafungina profilaticamente a todos os pacientes. O estudo foi realizado no período entre janeiro de 2015 e abril de 2016, e a análise farmacocinética foi realizada no *Hospital del Mar*, Barcelona, na Espanha. Este estudo foi autorizado pelos Comitês de Ética correspondentes (aprovação CEIC número 17/2014), tendo se obtido a assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por parte de todos os participantes ou seus representantes legais.

Os critérios para inclusão foram: pacientes adultos (acima de 18 anos de idade) tratados com ECMO, que receberam ou estavam recebendo tratamento ou profilaxia com uso de micafungina em razão da confirmação ou suspeita de infecção fúngica. Como critérios de exclusão, consideramos os pacientes que estivessem participando de outro ensaio clínico durante sua participação neste estudo e/ou pacientes com programação de transferência para outro departamento do hospital ou para outro hospital nas 24 horas após a data de sua inclusão no estudo.

As variáveis do estudo foram dados demográficos, que incluíram idade, peso, sexo, estatura, índice de massa corporal, doenças concomitantes, escore *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) II, escore *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS) II, escore de *Candida*, dias de permanência na UTI, diagnóstico de admissão à UTI, dados de análises laboratoriais (função hepática, função renal, proteína total, albumina e outros parâmetros de perfil hepático, hemograma completo e coagulação), diurese e balanço hídrico diário. Os dados

referentes à ECMO incluíram tipo de suporte (VV ou VA), posicionamento da cânula, volume de preenchimento da tubulação, número e tipos das substituições da membrana e fluxo da ECMO por ocasião da coleta das amostras.

Lesão renal aguda foi definida como aumento da creatinina sérica de 26 μ mol/L acima do valor basal dentro de 48 horas, ou aumento da creatinina de 1,5 vez o valor basal, ou débito urinário inferior a 0,5mL/kg/hora por 6 horas.

Insuficiência hepática aguda foi definida como elevação de transaminases e bilirrubinas três vezes acima do valor basal, juntamente de um nível de Razão Normalizada Internacional (RNI) acima de 1,5 ou atividade de protrombina inferior a 50%.

Registraram-se os efeitos adversos da micafungina, assim como qualquer efeito associado com a utilização de fármacos hepatotóxicos em combinação com micafungina.

A dose de administração de micafungina foi de 100mg diluídos em 100mL de solução salina a 0,9% em uma infusão de 60 minutos, sempre com os equipos protegidos contra a luz para prevenir degradação. Colheram-se amostras de sangue de 5mL, protegidas da luz, nos dias 1 e 4 do tratamento com micafungina. As amostras foram colhidas por meio de um ponto de acesso antes e um após a membrana de oxigenação (respectivamente, pontos de entrada e saída). Os momentos da coleta para efeitos de cálculo de curvas farmacocinéticas completas foram os seguintes: antes da administração do fármaco (momento vale ou zero), imediatamente após a infusão endovenosa (pico após 1 hora ou pico ao final da infusão), e 3, 5, 8, 18 e 24 horas após o início da infusão. As amostras foram centrifugadas a 1.000g por 10 minutos a 4°C. O plasma sobrenadante foi dividido em alíquotas de 150 μ l, que, por sua vez, foram congeladas a -80°C até sua análise. A mensuração da concentração total de micafungina (frações livre e ligada a proteínas) foi realizada por meio da técnica de cromatografia líquida de alto desempenho. Trata-se de uma técnica analítica linear (coeficiente de linearidade - CL > 0,99) na faixa de concentrações estudadas, com valores de acurácia entre 85% e 115% e precisão (coeficiente de variação < 20%) para a variabilidade no próprio dia e entre diferentes dias, respectivamente, com limite de quantificação de 0,5mg/L. A curva de concentração plasmática em relação ao tempo foi gerada com as concentrações de micafungina nos momentos de avaliação estabelecidos. Calcularam-se os parâmetros farmacocinéticos área sob a curva (ASC), CL, Vd e tempo de meia-vida plasmática (t/2) com análise farmacocinética não compartimental e utilização de um método não paramétrico: teste de Mann-Whitney e Wilcoxon *signed-*

rank (teste pareado, um dia em relação ao outro). Para análise da precisão, calcularam-se os intervalos de confiança por meio de *bootstrapping* com técnica de mil repetições e utilização do método *percentile bootstrap adjusted* (BCa).

O cálculo das diferenças na concentração de micafungina na entrada e na saída da membrana do oxigenador permitiu calcular o grau de extração pelo equipamento. Deve-se lembrar que podem ocorrer perdas de micafungina na tubulação e na cânula, assim como na bomba centrífuga.

Apenas os dados epidemiológicos e clínicos contínuos são apresentados como as respectivas médias e desvios padrão (DP), e os dados categóricos são apresentados como números absolutos, em razão do pequeno tamanho da amostra. Os demais parâmetros que incluíram a concentração máxima (Cmax) e a concentração mínima (Cmin) são apresentados como mediana.

A comparação de todos os parâmetros entre a “entrada” e a “saída” sempre foi não estatisticamente significativa, com $p > 0,05$ em todos os casos, no dia 1 e no dia 4.

Quando comparamos os valores na “entrada” e na “saída”, cada paciente foi seu próprio controle, e utilizamos o teste de Wilcoxon. O mesmo ocorreu quando comparamos o dia 1 e o dia 4. Quando comparamos diferentes grupos, por exemplo, homens e mulheres, utilizamos um teste para amostras independentes (teste de Mann-Whitney).

Para estimar o modelo não comportamental utilizamos o programa PKSolver, enquanto o programa R foi utilizado para as análises estatísticas.

RESULTADOS

Recrutaram-se 12 pacientes entre 18 de março de 2015 e 18 de janeiro de 2016 (10 meses), sendo dez deles do *Hospital Universitario La Fe* e dois do *Hospital Universitario Marqués de Valdecilla*. Oito pacientes eram do sexo masculino (66,7%) e a média de idade de toda a coorte foi de 54 (DP de 13) anos (Tabela 1).

A indicação de utilização de ECMO VA foi choque cardiogênico após cardiectomia, ou insuficiência ventricular direita (n = 9) e suporte respiratório intraoperatório para um paciente submetido a transplante pulmonar (n = 1). Os dois pacientes remanescentes necessitaram de ECMO VV (16,7%) para síndrome do desconforto respiratório agudo como ponte até o transplante pulmonar. Em todos os casos, a canulação foi realizada por um acesso femoral periférico. O equipamento utilizado na maioria dos pacientes foi a ECMO MAQUET Cardiohelp® (Rastatt, Alemanha) com membrana HLS (91,7%), exceto em um

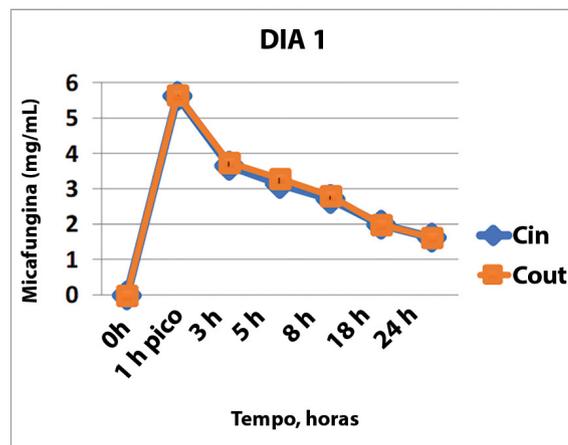
Tabela 1 - Dados demográficos e clínicos

	N = 12
Idade (anos)	54 ± 13
Sexo masculino	8/12
Peso (kg)	71 ± 14
Diagnóstico, número casos/total	
Choque cardiogênico após cardiectomia	9/12
Insuficiência ventricular direita após transplante pulmonar	2/12
Insuficiência respiratória, ponte para transplante pulmonar	1/12
APACHE II	24 ± 6
Lesão renal aguda	4/12
Insuficiência hepática	5/12
Suporte com ECMO	
Venoarterial	10/12
Venovenosa	2/12
Membrana do circuito de ECMO	
HLS	11/12
PLS	1/12
Proteínas plasmáticas (g/L)	46 ± 11
Bilirrubina total (μmol/L)	30,8 ± 15,4

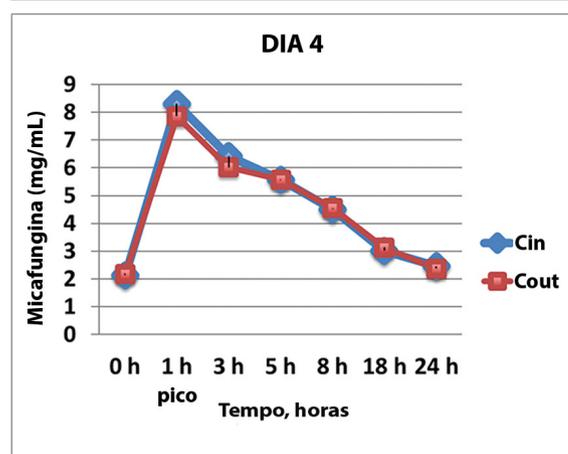
APACHE - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; ECMO - oxigenação por membrana extracorpórea. Resultados expressos por média ± DP ou n/n total.

caso (8,3%), no qual se utilizou a membrana PLS, também da MAQUET. Dentre os pacientes, 33% apresentaram algum grau de lesão renal aguda, segundo os critérios *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), embora nenhum dos pacientes tenha demandado o uso de terapia de substituição renal. Com a utilização das definições a seguir de elevação de transaminases e bilirrubinas três vezes acima do basal, juntamente de nível de RNI acima de 1,5 ou atividade de protrombina menor que 50%, observou-se insuficiência hepática em 41,7% dos pacientes.

Colheram-se amostras de dez pacientes no primeiro dia de tratamento com micafungina, e de oito pacientes no quarto dia de tratamento. Dentre os 12 pacientes cujas amostras foram colhidas, em seis deles as amostras foram colhidas tanto no primeiro quanto no quarto dias de tratamento. A farmacocinética de micafungina no primeiro dia de tratamento não demonstrou qualquer diferença de concentração entre as amostras colhidas antes da membrana de ECMO (Cin) e as colhidas após a membrana (Cout), como se pode observar na figura 1A. A ASCin no dia 1 foi de 62,1mg.h/L (intervalo de confiança de 95% - IC95% 52,8 - 73,4) e a ASCout no dia 1 foi de 63,4mg.h/L (IC95% 52,4 - 76,7), com $p = 0,625$. Os demais dados farmacocinéticos para o dia 1 (Cmax, Cmin, Vd e CL) são apresentados na tabela 2 (sem diferenças



A



B

Figura 1 - Concentrações de micafungina determinadas em amostras em 24 horas a partir do acesso antes da oxigenação por membrana extracorpórea (Cin) e do acesso após a oxigenação por membrana extracorpórea (Cout) no dia 1 (A) e no dia 4 (B).

significantes). Os dados farmacocinéticos de micafungina no quarto dia de tratamento não mostraram qualquer diferença em termos de concentração entre as amostras colhidas antes da ECMO (Cin) e após a membrana (Cout), como se pode observar na figura 1B. A ASCin no dia quatro foi de 102,4mg.h/L (IC95% 84,7 - 142,8), e a ASCout no dia quatro foi de 100,9mg.h/L (IC95% 78,2 - 138,8), com $p = 0,843$. Os dados farmacocinéticos para o dia 4 (Cmax, Cmin, Vd, CL) são apresentados na tabela 2 (sem diferenças significantes). Não se encontraram diferenças significantes na comparação entre as AUCout nos dias 1 e 4 do tratamento nos pacientes com lesão renal aguda ou lesão hepática, em comparação com os pacientes sem essas complicações (Tabela 3). Não se observou candidemia nos pacientes tratados com ECMO que receberam micafungina profilaticamente.

Tabela 2 - Parâmetros farmacocinéticos dos dias 1 e 4

	ASC in (mg.h/L)	ASC out (mg.h/L)	Vd in (L)	Vd out (L)	Cmax in (mg/L)	Cmax out (mg/L)	Cmin in (mg/L)	Cmin out (mg/L)	CL in (L/h)	CL out (L/h)
Dia 1	54,9	54,1	28,6	27,2	5,85	4,95	1,41	1,41	1,07	0,99
Dia 4	88,8	81,0	16,1	18,1	12,20	6,75	1,80	1,75	0,71	0,77

ASC - área sob a curva; Vd - volume de distribuição; Cmax - concentração plasmática máxima; Cmin - concentração plasmática mínima; CL - coeficiente de linearidade. Concentração plasmática máxima e concentração plasmática mínima apresentados como mediana. Área sob a curva, coeficiente de linearidade e volume de distribuição foram analisados com os testes Wilcoxon *signed-rank* e Mann-Whitney

Tabela 3 - Parâmetros farmacocinéticos com lesão renal aguda ou insuficiência hepática nos dias 1 e 4

	Sem LRA ASC _{out}	LRA ASC _{out}	Sem insuficiência hepática ASC _{out}	Insuficiência hepática ASC _{out}
Dia 1	61,9	69,3 p = 0,71	66,1	61,6 p = 0,91
Dia 4	95,1	106,7 p = 0,88	116,6	85,2 p = 0,68

LRA - lesão renal aguda; ASC - área sob a curva. A área sob a curva foi analisada com os testes Wilcoxon *signed-rank* e Mann-Whitney.

DISCUSSÃO

Os pacientes com necessidade de ECMO têm fisiologia instável, com falência de múltiplos órgãos, seja como resultado da doença primária que levou à necessidade de ECMO, ou como quando o quadro se complica por infecções nosocomiais.⁽¹³⁾ Igualmente, a ECMO pode ser um contribuinte importante para a inflamação sistêmica relacionada à ECMO.⁽¹⁴⁾ A presença de infecções adquiridas em pacientes de ECMO tem taxa de mortalidade associada de 50%.⁽¹⁵⁾ Assim, o uso empírico ou mesmo profilático de terapêutica antimicrobiana é comumente prescrito, assumindo que tal tratamento obterá o mesmo nível de eficácia planejado com as doses padrão recomendadas para pacientes não tratados com ECMO. Há muito poucos estudos a respeito da utilização de antifúngicos em pacientes durante o tratamento com ECMO. Ao que sabemos, esta é a primeira análise farmacocinética de uma equinocandina em uma série de pacientes adultos tratados com ECMO. Quando se prescreve fluconazol para crianças tratadas com ECMO, a dose necessita ser aumentada,⁽¹⁶⁾ assim como os níveis de voriconazol devem ser monitorados.⁽¹⁰⁾ Atualmente, os dados referentes à micafungina são muito limitados,^(17,18) assim como os da caspofungina.^(10,11) Níveis plasmáticos, ASC e outros dados farmacocinéticos da micafungina obtidos neste estudo são coerentes com os observados em outros estudos conduzidos em pacientes críticos^(19,20) ou submetidos a técnicas de substituição renal extracorpórea.⁽²¹⁾ A ausência de absorção de micafungina pela membrana e circuitos de ECMO foi demonstrada, afastando a necessidade de aumentar as doses do fármaco em pacientes com esse tipo de suporte, particularmente durante a fase de manutenção da terapêutica medicamentosa. Estes achados foram também previamente observados por diferentes autores,

não obstante em casos isolados⁽²²⁾ ou em crianças,⁽¹²⁾ que têm níveis mais altos de Vd e depuração.

Um estudo que comparou a farmacocinética da micafungina em um grupo controle de pacientes sem ECMO com a de pacientes em utilização de ECMO, identificou redução de 23% na AUC no grupo com ECMO, entretanto ocorreu uso de hemodiálise em quatro pacientes.⁽²³⁾ Nenhum de nossos pacientes necessitou de hemofiltração. A adsorção pelo hemofiltro parece ser a explicação mais provável quando este é instalado em linha com um sistema de ECMO. Em um estudo *ex-vivo*, a recuperação de micafungina foi de 91%, quando se removeu o hemofiltro que se achava em linha.

As concentrações plasmáticas de micafungina em pacientes com ECMO VV pareceram similares às dos pacientes tratados com ECMO VA, o que sugere que a presença de recirculação pela ECMO VV (uma porção do sangue oxigenado retorna ao sistema venoso e imediatamente volta a ser drenado para o circuito de ECMO via o lume da cânula; este fenômeno aumentaria o tempo que o fármaco permanece dentro do circuito de ECMO) não afeta a farmacocinética da micafungina.^(24,25) Não observamos qualquer diferença significativa na farmacocinética da micafungina entre pacientes com e sem lesão renal aguda ou comprometimento hepático, semelhantemente aos resultados relatados por alguns outros autores.^(19,26) Isso pode sugerir que não é necessário reduzir as doses de micafungina para esses pacientes. Dito isto, as concentrações de albumina nos pacientes com disfunção hepática grave são mais baixas, e isso pode aumentar a fração de micafungina livre, embora ocorra concentração plasmática total mais baixa com redução da ASC. Segundo outros autores, isso não é considerado clinicamente relevante, não sendo recomendados ajustes

da dose para pacientes com disfunção hepática moderada ou grave.⁽²⁷⁾ A ASC após uma dose diária de 100mg de micafungina em adultos saudáveis foi de 132,6mg.h/L e, em pacientes de UTI, foi de 78,6mg.h/L.⁽¹⁹⁾ Pacientes na UTI (sem ECMO) estão sujeitos a características farmacocinéticas gravemente alteradas, o que inclui variações de Vd e CL, em comparação a pacientes sem condições críticas. É passível de debates se uma ASC mais baixa teria consequências clínicas significantes. Se temos como objetivo para pacientes tratados com ECMO uma ASC mais próxima à obtida em adultos saudáveis, são necessárias uma dose de ataque de 200mg e uma dose de manutenção subsequente de 150mg/dia, para que se obtenham níveis plasmáticos adequados, especialmente se os pacientes têm disfunção hepática, quando se espera ASC menor.⁽¹⁹⁾ As concentrações de micafungina medidas na fase de manutenção do tratamento farmacológico são mais altas do que as MIC90 publicadas para *Candida albicans* (0,03µg/mL).^(27,28) A razão entre ASC de concentração plasmática do fármaco em função do tempo e a concentração inibitória mínima (MIC) foi de 3,413 para *C. albicans*. Uma razão ASC/MIC > 3,000 (eficácia clínica para espécies de *Candida não-parapsilosis*)^(26,27) foi obtida na fase de manutenção, com utilização de pontos de corte inferiores a 0,034mg/L.

Nossos dados sugerem que se podem obter níveis plasmáticos adequados de micafungina em pacientes críticos muito complexos, com e sem lesão renal aguda e comprometimento hepático, que necessitam de ECMO e sem hemofiltração. Contudo, a possibilidade de generalizar este estudo é limitada, em razão do tamanho pequeno de nossa amostra e pela falta de dados que relacionem a informações farmacocinéticas com desfechos centrados no paciente.

CONCLUSÃO

Em nossa série de pacientes tratados com oxigenação por membrana extracorpórea, os parâmetros farmacocinéticos de micafungina não foram alterados de forma significativa, incluindo os pacientes que apresentavam quadros leves ou moderados de lesão renal aguda ou lesão hepática.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Dr. Luis Miguel Molinero Casares pelas análises estatísticas para este artigo.

Financiamento

Este estudo recebeu financiamento sem restrições da Astellas Pharma SA (Espanha).

ABSTRACT

Objective: To determine micafungin plasma levels and pharmacokinetic behavior in patients treated with extracorporeal membrane oxygenation.

Methods: The samples were taken through an access point before and after the membrane in two tertiary hospitals in Spain. The times for the calculation of pharmacokinetic curves were before the administration of the drug and 1, 3, 5, 8, 18 and 24 hours after the beginning of the infusion on days one and four. The area under the curve, drug clearance, volume of distribution and plasma half-life time with a noncompartmental pharmacokinetic data analysis were calculated.

Results: The pharmacokinetics of the values analyzed on the first and fourth day of treatment did not show any concentration

difference between the samples taken before the membrane (Cin) and those taken after the membrane (Cout), and the pharmacokinetic behavior was similar with different organ failures. The area under the curve (AUC) before the membrane on day 1 was 62.1 (95%CI 52.8 - 73.4) and the AUC after the membrane on this day was 63.4 (95%CI 52.4 - 76.7), $p = 0.625$. The AUC before the membrane on day 4 was 102.4 (95%CI 84.7 - 142.8) and the AUC was 100.9 (95%CI 78.2 - 138.8), $p = 0.843$.

Conclusion: The pharmacokinetic parameters of micafungin were not significantly altered.

Keywords: Extracorporeal membrane oxygenation; Micafungin/pharmacokinetics; Adult

REFERÊNCIAS

1. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, Griffiths MJ, Harrison DA, Grieve R, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA*. 2011;306(15):1659-68.

2. Patroniti N, Zangrillo A, Pappalardo F, Peris A, Cianchi G, Braschi A, et al. The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A(H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks. *Intensive Care Med*. 2011;37(9):1447-57.

3. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2009;302(17):1888-95.
4. Rehder KJ, Turner DA, Bonadonna D, Walczak RJ, Rudder RJ, Cheifetz IM. Technological advances in extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure. *Expert Rev Respir Med*. 2012;6(4):377-84.
5. Reeb J, Olland A, Renaud S, Lejay A, Santelmo N, Massard G, et al. Vascular access for extracorporeal life support: tips and tricks. *J Thorac Dis*. 2016;8(Suppl 4):S353-63.
6. Tsai D, Lipman J, Roberts JA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations for the optimization of antimicrobial delivery in the critically ill. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(5):412-20.
7. Shekar K, Fraser JF, Smith MT, Roberts JA. Pharmacokinetic changes in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Crit Care*. 2012;27(6):741.e9-18.
8. Shah AG, Peahota M, Thoma BN, Kraft WK. Medication complications in extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Clin*. 2017;33(4):897-920.
9. Shekar K, Roberts JA, Barnett AG, Diab S, Wallis SC, Fung YL, et al. Can physicochemical properties of antimicrobials be used to predict their pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation? Illustrative data from ovine models. *Crit Care*. 2015;19:437.
10. Spriet I, Annaert P, Meersseman P, Hermans G, Meersseman W, Verbesselt R, et al. Pharmacokinetics of caspofungin and voriconazole in critically ill patients during extracorporeal membrane oxygenation. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(4):767-70.
11. Ruiz S, Papy E, Da Silva D, Nataf P, Massias L, Wolff M, et al. Potential voriconazole and caspofungin sequestration during extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med*. 2009;35(1):183-4.
12. Atmizguine J, Hornik CP, Benjamin DK Jr, Brouwer KL, Hupp SR, Cohen-Wolkowicz M, et al. Pharmacokinetics and safety of micafungin in infants supported with extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(11):1204-10.
13. Moreno I, Soria A, López Gómez A, Vicente R, Porta J, Vicente JL, et al. [Extracorporeal membrane oxygenation after cardiac surgery in 12 patients with cardiogenic shock]. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2011;58(3):156-60.
14. Park M, Costa EL, Maciel AT, Hirota AS, Vasconcelos E, Azevedo LC. Acute hemodynamic, respiratory and metabolic alterations after blood contact with a volume priming and extracorporeal life support circuit: an experimental study. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012;24(2):137-42.
15. Schmidt M, Bréchet N, Hariri S, Guiguet M, Luyt CE, Makri R, et al. Nosocomial infections in adult cardiogenic shock patients supported by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Infect Dis*. 2012;55(12):1633-41.
16. Watt KM, Benjamin DK Jr, Cheifetz IM, Moorthy G, Wade KC, Smith PB, et al. Pharmacokinetics and safety of fluconazole in young infants supported with extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(10):1042-7.
17. Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK Jr, Piper L, Cheifetz IM, Moran C, Liu P, et al. Safety and pharmacokinetics of multiple-dose anidulafungin in infants and neonates. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(5):702-7.
18. Aguilar G, Ferriols R, Carbonell JA, Ezquer C, Alonso JM, Villena A, et al. Pharmacokinetics of anidulafungin during venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care*. 2016;20(1):325.
19. Muilwijk EW, Lempers VJ, Burger DM, Warris A, Pickkers P, Aarnoutse RE, et al. Impact of special patient populations on the pharmacokinetics of echinocandins. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(6):799-815.
20. Martial LC, Ter Heine R, Schouten JA, Hunfeld NG, van Leeuwen HJ, Verweij PE, et al. Population pharmacokinetic model and pharmacokinetic target attainment of micafungin in intensive care unit patients. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(10):1197-206.
21. Maseda E, Grau S, Villagran MJ, Hernandez-Gancedo C, Lopez-Tofiño A, Roberts JA, et al. Micafungin pharmacokinetic/pharmacodynamic adequacy for the treatment of invasive candidiasis in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(6):1624-32.
22. Maseda E, Grau S, Hernandez-Gancedo C, Suarez-de-la-Rica A, Aguilar L, Gilsanz F. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of micafungin in a surgical critically ill patient during extracorporeal carbon dioxide removal and continuous renal replacement therapy. *J Crit Care*. 2015;30(5):1129-30.
23. Mourvillier V, Jullien V, Trouillet JL, Ruckly S, Capellier G, Wolff M, et al. Increase micafungin dose for patients under ECMO [abstract]. 27th ECCMID. Vienna, April 22-25; 2017.
24. Watt KM, Cohen-Wolkowicz M, Williams DC, Bonadonna DK, Cheifetz IM, Thakker D, et al. Antifungal extraction by the extracorporeal membrane oxygenation circuit. *J Extra Corpor Technol*. 2017;49(3):150-9.
25. Abrams D, Bacchetta M, Brodie D. Recirculation in venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J*. 2015;61(2):115-21.
26. Hebert MF, Smith HE, Marbury TC, Swan SK, Smith WB, Townsend RW, et al. Pharmacokinetics of micafungin in healthy volunteers, volunteers with moderate liver disease, and volunteers with renal dysfunction. *J Clin Pharmacol*. 2005;45(10):1145-52.
27. Pfaller MA, Messer SA, Diekema DJ, Jones RN, Castanheira M. Use of micafungin as a surrogate marker to predict susceptibility and resistance to caspofungin among 3,764 clinical isolates of *Candida* by use of CLSI methods and interpretive criteria. *J Clin Microbiol*. 2014;52(1):108-14.
28. Andes D, Ambrose PG, Hammel JP, Van Wart SA, Iyer V, Reynolds DK, et al. Use of pharmacokinetic-pharmacodynamic analyses to optimize therapy with the systemic antifungal micafungin for invasive candidiasis or candidemia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(5):2113-21.