

# POTÊNCIA REDEFINIDA

UM TRATAMENTO INOVADOR PARA OS DOENTES INFETADOS POR VIH

**RECOMENDADO<sup>1,2,\*</sup>**

**EACS**

**DHHS**

**DOVATO é indicado para o tratamento da infeção por VIH-1 em pesem pelo menos 40 kg, sem resistência conhecida ou suspeita**

\*Recomendado como 1ª linha de tratamento nas:1,2

- Guielines EACS: em doentes com AgHBs negativa, CV de VIH <500,000 cópias/mL e contagem de células CD4+ > 200 células/mm<sup>3</sup>.

- Guielines DHHS: em doentes com AgHBs negativa, CV de VIH <500,000 cópias/mL e que apenas iniciam a TARV depois do teste de genótipo para a transcritase reversa e teste para VHB.

Nos estudos GEMINI 1&2 foi utilizada a dosagem de 50 mg DTG + 300 mg 3TC.

A imagem apresentada é meramente ilustrativa e não retrata um doente real.

As reações adversas mais frequentemente notificadas com DOVATO foram cefaleias (3%), diarreia (2%), náuseas (2%) e insónias (2%).<sup>3</sup>

## INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

**NOME DO MEDICAMENTO:** Dovato. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA E FORMA FARMACÉUTICA:** Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de dolutegravir e 300 mg de lamivudina. **INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS:** tratamento da infeção pelo VIH-1 em adultos e adolescentes maiores de 12 anos de idade com pelo menos 40 kg, sem resistência conhecida ou suspeita à classe de inibidores da integrase ou à lamivudina. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO:** deve ser prescrito por médicos experientes no controlo da infeção por VIH. Adultos e adolescentes (maiores 12 anos de idade com pelo menos 40 kg): um comprimido 1x/dia. Ajustes de dose: está disponível uma formulação separada de dolutegravir quando está indicado um ajuste de dose devido a interações medicamentosas (p. ex., rifampicina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina, fenobarbital, ervas de São João, ultra-vitina (sem inibidores da protease potenciadas), efavirenz, nevirapina ou tipranavir/ritonavir). Deve consultar-se o RCM do dolutegravir. Doses sequenciais: Se o doente se esquecer de tomar uma dose de Dovato, deve tomá-la assim que possível, desde que a próxima dose não esteja prevista no prazo de 4 horas. Se o doente, não deve tomar a dose esquecida e deve retomar o esquema posológico habitual. Idosos (≥ 65 anos): Os dados disponíveis são limitados. Não é necessário ajuste de dose. **Compromisso renal:** Não se recomenda com depuração da creatinina < 50 ml/min. Não é necessário ajuste de dose no compromisso renal ligeiro. **Compromisso hepático:** Não é necessário ajuste de dose no compromisso hepático ligeiro ou moderado (Child-Pugh grau A ou B). Não existem dados disponíveis no compromisso hepático grave (Child-Pugh grau C), pelo que Dovato deve ser utilizado com precaução nestes doentes. **População pediátrica:** A segurança e eficácia de Dovato em crianças menores de 12 anos ou com peso < 40 kg não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. **Modo de administração:** Via oral. Pode ser tomado com ou sem alimentos. **CONTRA-INDICAÇÕES:** Hipersensibilidade a qualquer das substâncias ativas ou excipientes. Administração concomitante com medicamentos com janela terapêutica estreita, que sejam substratos do transportador de cationes orgânicos (OCT2, incluindo entre outros, a fampicilina). **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** As reações adversas mais frequentemente notificadas foram cefaleias (3%), diarreia (2%), náuseas (2%) e insónias (2%). A reação adversa mais grave notificada com dolutegravir foi uma reação de hipersensibilidade que incluiu erupção cutânea e efeitos hepáticos graves. **Doenças do sangue e do sistema linfático:** Pouco frequentes: neutropenia, anemia, trombocitopenia. **Muito raras:** Aplasia pura dos glóbulos vermelhos. **Doenças do sistema imunitário:** Pouco frequentes: hipersensibilidade, síndrome de reconstituição imunológica. **Doenças do metabolismo e da nutrição:** Muito raras: acidose láctica. **Perturbações do foro psiquiátrico:** Frequentes: depressão, ansiedade, insónia, sonhos anormais; Pouco frequentes: ideação suicida ou tentativa de suicídio (principalmente em doentes com história

# Dovato

dolutegravir/lamivudina



**EFICÁCIA  
ELEVADA  
E DURADOURA<sup>3,4</sup>**



**ELEVADA  
BARREIRA  
À RESISTÊNCIA<sup>3,4</sup>**



**MENOR  
EXPOSIÇÃO  
A ARVs<sup>5</sup>**

adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade e que  
ou suspeita à classe de inibidores da integrase, ou à lamivudina.<sup>5</sup>

pré-existente de depressão ou doença psiquiátrica). Doenças do sistema nervoso: Muito frequentes: cefaleia. Frequentes: tonturas, sonolência. Muito raras: neuropatia periférica, parosteia. Doenças gastrointestinais: Muito frequentes: náuseas, diarreia. Frequentes: vômitos, flatulência, dor/desconforto abdominal. Raras: pancreatite. Afecções hepatobiliares: Pouco frequentes: hepatite. Raras: insuficiência hepática aguda. Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: Frequentes: erupção cutânea, prurido, alopecia. Muito raras: angioedema. Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos: Frequentes: artralgia, afecções musculares incluindo mialgia. Raras: rabdomiolise. Perturbações gerais e alterações no local de administração: Frequentes: fadiga. Exames complementares de diagnóstico: Frequentes: Aumentos da CPK e da ALT/AST. Raras: aumentos da amilase. Alterações nos parâmetros bioquímicos laboratoriais a dolutegravir foi associado a aumentos na creatinina sérica que ocorreram na primeira semana de tratamento. Durante as primeiras quatro semanas de tratamento com dolutegravir mais lamivudina, ocorreram aumentos na creatinina sérica que se mantiveram estáveis ao longo de 48 semanas. Estas alterações não são consideradas clinicamente relevantes uma vez que não refletem uma alteração na taxa de filtração glomerular. Em alguns doentes com coinfeção por hepatite B e/ou C, foram observados aumentos das valências bioquímicas hepáticas consistentes com síndrome de reconstituição imunológica, especialmente naqueles em que a terapêutica anti-hepatite B foi suspensa. O peso e os níveis de lipídios e glicose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antiretroviral. Foram notificadas casos de esteatose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a TARV. Em doentes infetados por VIH com deficiência imunológica grave à data de instituição da TARV, pode ocorrer uma reação inflamatória a patógenos oportunistas assintomáticos ou residuais. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e hepatite autoimune) também têm sido notificadas; no entanto, o tempo de início do sintoma é mais variável e estas acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. TITULAR DA AIM: ViiV Healthcare BV, Huis ter Heideweg 62, 3706 LZ Zeist, Holanda. DATA DA REVISÃO DO TEXTO: 01 Abril 2020. Está disponível informação por manuseio sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. O titular da AIM do DOVATO é ViiV Healthcare BV. Para mais informações deverá contactar o representante local do titular da AIM, ViiVHV, Unipessoal Lda, R. Dr. António Loureiro Borges, n.º 3, Arquiparque-Miraflores, 1495-131 Algés, NIPC-509117961 | Tel: +351 21 09 40 801 | Fax: +351 21 09 40 901. Medicamento sujeito a receita médica restrita, de utilização reservada a centros de saúde especializados. Sujeito a regime de avaliação prévia. Para mais informações ou em caso de suspeita de acontecimento adverso contactar o Departamento Médico da ViiV Healthcare - Tel: +351 21 09 40 801.

Referência de: 1. Guidelines EACS versão 10.0, novembro 2018. Disponível em: <https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.0-portuguese.pdf>. Consultado em junho, 2020. 2. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services, December, 2019. Disponível em: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Consultado em junho, 2020. 3. Cahn P, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010;53(3):310-319. 4. Van Wyck et al. AIDS 2019. S166 WEAB483LB. E RCM DOVATO, abril 2020.



As Marcas Registradas são propriedade ou licença das empresas do grupo ViiV Healthcare  
©2020 empresas do grupo ViiV Healthcare ou sob licença.

ViiV Healthcare, Unipessoal Lda  
R. Dr. António Loureiro Borges, n.º 3 | Arquiparque-Miraflores | 1494013 Algés, Portugal  
NIPC-509117961 | TEL: +351 21 094 08 01 | FAX: +351 21 094 09 01 | RMAP-DUM-ADNT-190301 | junho 2020

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

# Capnocytophaga canimorsus: Causa rara e fatal de choque séptico

# Capnocytophaga canimorsus: Rare and fatal cause of septic shock

/ J. Sevilha / M. Oliveira / M. Calle / M. Viana

Serviço de Patologia Clínica, Centro Hospitalar  
do Tâmega e Sousa, E.P.E. Penafiel. Portugal

Correspondência:

Joana Raquel Barbosa Sevilha

(Serviço de Patologia Clínica, Centro Hospitalar  
Tâmega e Sousa, E.P.E.)

Av. Hospital Padre Américo 210, 4564-007

Guilhufe, Penafiel, Portugal

Tel.: 00351 255 714 000

Email: joanabarbosasevilha@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por  
qualquer entidade.

Artigo recebido em

15/04/2020

Artigo aceite para publicação em

28/10/2020

## / Resumo

*Capnocytophaga canimorsus* é um bacilo Gram-negativo frequentemente isolado na saliva de animais de estimação que pode ser transmitido aos humanos. Relatamos um caso de choque séptico causada por este microrganismo.

Apresenta-se um caso clínico de um homem de 52 anos com hábitos etílicos ativos, com infeção por esta bactéria. O doente apresentava pancitopenia, aumento de lactatos na gasometria de sangue arterial e disfunção multiorgânica. Foi isolado nas hemoculturas o microrganismo *C. canimorsus*. O doente esteve sob tratamento antimicrobiano com meropenemo, acabando por falecer ao 3.º dia de internamento.

**Palavras-chave:** *Capnocytophaga canimorsus*, infeção, choque séptico

## / Abstract

*Capnocytophaga canimorsus* is a Gram-negative bacillus frequently isolated in pets' saliva that can be transmitted to humans. We present a clinical case of a 52-year-old man with heavy alcohol consumption, with infection by this microorganism. The patient had pancytopenia, increased lactates in arterial blood gas analysis and multiorgan dysfunction. The microorganism *C. canimorsus* was isolated in bacterial blood culture. The patient was under antimicrobial treatment with meropenem and died after 3 days of hospitalization.

**Keywords:** *Capnocytophaga canimorsus*, infection, septic shock

## / Introduction

*Capnocytophaga canimorsus* é um bacilo Gram negativo, anaeróbico comensal comumente presente na orofaringe de muitos animais como gatos e cães, podendo ser transmitido aos seres humanos através da saliva, arranhões ou mordidas<sup>(1)</sup>.

As infeções por *C. canimorsus* ocorrem em todo o mundo. Foram relatados casos nos EUA, Canadá, Europa, Austrália. Quando relacionada a mordidas ou arranhões de animais, a infeção ocorre geralmente dois a três dias após a contaminação, mas os sintomas podem aparecer após duas ou até quatro semanas. As infeções sistémicas por *C. canimorsus* atingem, principalmente, pessoas de meia idade e idosos, ocorrendo 2% dos casos antes dos 20 anos e 61% após os 50 anos.<sup>(2)</sup>

Em pessoas previamente saudáveis, este microrganismo causa geralmente infeções assintomáticas ou reações locais sem gravidade. Doentes idosos, esplenectomizados, com cirrose hepática, abuso crónico de álcool, beta-talassemia ou hemocromatose (acúmulo de ferro que constitui um ambiente favorável para o crescimento do *C. canimorsus*) ou doentes com imunossupressão são quase sempre casos de pior prognóstico<sup>(3,4)</sup>. As infeções sistémicas por *C. canimorsus* são de mau prognóstico. A mortalidade associada a infeção por *C. canimorsus* é de 30-36%<sup>(5)</sup>.

Os doentes podem apresentar sintomas locais como eritema da pele na zona da mordedura e secreção purulenta pelo local da ferida, ou outros sintomas cutâneos como erupção macular ou maculopapular (13% dos casos), mas principalmente púrpura (37%) frequentemente petequial. Estes doentes também podem apresentar sintomas como astenia, dispneia ou dor abdominal, e num quadro sistémico de infeção por este microrganismo o doente pode desenvolver sépsis, meningite, endocardite, pneumonia ou até mesmo artrite séptica<sup>(3,4)</sup>. As septicemias fulminantes por *C. canimorsus* são geralmente

complicadas com coagulopatia intravascular disseminada (34% dos casos), insuficiência renal aguda (27%), síndrome de dificuldade respiratória (17%) e choque (29%).

*C. canimorsus* é uma bactéria de crescimento lento, que necessita de incubação dos meios de cultura em estufa por mais tempo que outros microrganismos. Esta bactéria necessita de condições nutricionais particulares, o seu crescimento é ideal numa atmosfera com 5-10% de CO<sub>2</sub> e a uma temperatura de 35+/-2 °C<sup>(6)</sup>.

Nas formas ligeiras, o tratamento de primeira linha no caso de infeção por *C. canimorsus* é a amoxicilina associada a ácido clavulânico. Numa sépsis por *C. canimorsus* o tratamento recomendado é Penicilina G endovenosa durante duas semanas, sendo as alternativas as cefalosporinas de espetro alargado. Em pacientes alérgicos à penicilina, o tratamento poderá ser efetuado com clindamicina com sulfametoxazol-trimetoprim ou fluoroquinolonas. Os aminoglicosídeos, penicilinas anti-estafilocócicas, colistina e cefalosporinas de primeira geração são antibióticos que não têm qualquer eficácia neste tipo de microrganismo<sup>(3)</sup>.

## / Caso clínico

Apresenta-se um caso clínico de um homem de 52 anos com hábitos etílicos ativos, mas não quantificados, sem história prévia de contacto ou mordedura de animal, trazido ao Serviço de Urgência (SU) por crise tónico-clónica, da qual resultou queda da própria altura e traumatismo crânio-encefálico occipital. O doente apresentava pancitopenia (quadro 1), aumento de lactatos e disfunção multiorgânica.

À admissão, o doente encontrava-se vígil, colaborante e orientado, mas com sinais de má perfusão periférica, pelo que se realizou

QUADRO 1 – ESTUDO ANALÍTICO

|                                | Admissão SU              | Resultados anteriores (2013) | Valores de Referência           |
|--------------------------------|--------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| Hemoglobina                    | 11 g/dL                  | 8,8 g/dL                     | 13,9 – 16,3 g/dL                |
| Plaquetas                      | 12x10 <sup>3</sup> /μL   | 174x10 <sup>3</sup> /μL      | 150 – 400 x 10 <sup>3</sup> /μL |
| Leucócitos                     | 0,95x10 <sup>3</sup> /μL | 8.10x10 <sup>3</sup> /μL     | 4,5 – 11 x 10 <sup>3</sup> /μL  |
| Ureia                          | 70 mg/dL                 | 16 mg/dL                     | 10 – 50 mg/dL                   |
| Creatinina                     | 2,74 mg/dL               | 0,6 mg/dL                    | 0,81 – 1,44 mg/dL               |
| Bilirrubina Total              | 1,70 mg/dL               | -                            | 0,3 – 1,2 mg/dL                 |
| Bilirrubina Direta             | 0,80 mg/dL               | -                            | < 0,2 mg/dL                     |
| Transaminase Oxalacética (TGO) | 172 UI/L                 | -                            | 10 – 37 UI/L                    |
| Transaminase G. Pirúvica (TGP) | 36 UI/L                  | -                            | 10 – 37 UI/L                    |
| Albumina                       | 2,8 g/dL                 | -                            | 3,5 – 5,2 g/dL                  |
| Desidrogenase Láctica          | 829 UI/L                 | -                            | 135 – 225 UI/L                  |
| Creatinafosfoquinase           | 3958 UI/L                | -                            | 10 – 172 UI/L                   |
| PCR                            | 136 mg/L                 | -                            | < 5 mg/L                        |

uma gasometria de sangue arterial que revelou aumento dos lactatos (10,4 mmol/l).

Nos exames de imagem, a radiografia de tórax apresentava hipodensidades na base esquerda e nos ápices, e peri-hilares bilateralmente (Figura 1). Na tomografia computadorizada cranioencefálica não se observaram quaisquer alterações de relevo.

Analicamente apresentou uma pancitopenia (hemoglobina de 11 g/dL, leucócitos de  $0,95 \times 10^3/\mu\text{L}$  e plaquetas de  $12 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), aumento dos valores de PCR (136 mg/L), creatinafosfoquinase (3958 UI/L) e desidrogenase láctica (829 UI/L), assim como alterações dos marcadores de função renal e hepática (Quadro 1). Na visualização do esfregaço de sangue periférico, com coloração por método automatizado de May-Grünwald Giemsa, observaram-se neutrófilos hipossegmentados, hipogranulares, com vacúolos no citoplasma e a presença de bactérias (Figura 2).

Por todo o contexto clínico muito reservado e com mau prognóstico vital a curto prazo, decidiu-se internar o doente na Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes (UCIP), colhendo-se hemoculturas ainda no SU e tendo-se iniciado empiricamente antibioterapia com ceftriaxone 2 g e azitromicina 500 mg endovenosos após a colheita.

Em menos de 24h as hemoculturas colhidas no SU positivaram, tendo sido feitas subculturas em meio de gelose de chocolate, incubado em atmosfera de aerobiose a  $35 \pm 2$  °C. Após 24h de incubação, observou-se o crescimento de colónias (Figura 3) cuja coloração pelo método de Gram revelou tratar-se de um bacilo Gram negativo. Para identificação do microrganismo, utilizou-se

espectrometria de massa (MALDI-TOF), identificando o microrganismo como *Capnocytophaga canimorsus*, ajustando-se a terapêutica para meropenemo 1 g endovenoso.

Devido à baixa reserva funcional prévia, ao quadro séptico e ao mau prognóstico do quadro clínico, o doente acabou por falecer dentro de um dia apesar da otimização da terapêutica.



Figura 1 – Radiografia de tórax realizada à admissão.

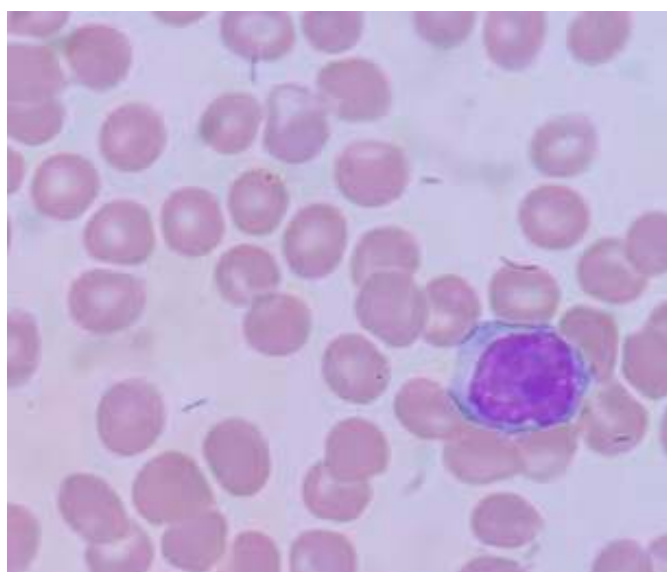


Figura 2 – Esfregaço de sangue periférico com a visualização de bactérias no sangue (coloração May-Grünwald Giemsa).



Figura 3 – Subculturas em meio de gelose de chocolate, incubado durante 24h em atmosfera de aerobiose a  $35 \pm 2$  °C.

