

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

"Recomendado como 1º linha de tratamento nas:<sup>12</sup>

- Guidelines EACS: em doentes com AgHBs negativo, CV de VIH <500,000 cópias/ml. e contagem de células CD4\* >200 células/mm².
- «Guidelines DHHS: em doentes com AgHBs regativo, CV de VIH <500,000 cápias/m.L. e que apenas iniciem a TARV depais do teste de genotipagem para a transcriptase reversa e teste para VHB.

  Nos estudos GEMINI1&2 foi utilizada a dosagem de 50 mg DTB + 300 mg STC.

A imagem apresentada é meramente fustrativa e não retrata um do ente real.

As reagões adversas mais frequentemente natificadas com DOVATO foram cefaleias (3%), diarreia (2%), náuseas (2%) e insánias (2%),

#### INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

NOME DO MEDICAMENTO: Dovoto, COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA E FORMA FARMACĒUTICA: Codo comprimido revestido por peliculo contém50 mg de dolute gravir e 300 mg de lamivudino. INDICAÇÕES TERAPĒUTICAS: tratamento do infeção polo VIH-1 em adultos e adolescentes maiores de 12 anos de idade com pelo menos 40 kg, sem resistência conhecido ou suspeito à classe de inhibitores do integras e ou à lamivudino. POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO: deve ser presento por médicos experientes no controlo do infeção por VIH. Adultos e adolescentes (motores 12 anos de idade com pelo menos 40 kg): um comprimido fx/dio. Ajustes de dose, está disponível uma formulação esparada de doutegravir quando está indicado um ajuste de dose devido a interações medicamentos as (p. ex., rifamplcina, contemazepina, o xambazepina, finababital, ervados São João, etravitiro (sem inhibitores da protease potenciados), efovirera, nevirajmo ou tiprament/intenavir). De verá consultar-se o RCM do dolutegravir. Doses esquecidas e dever retemar o esquerar de termar uma dose de Dovoto, dave tomá-la assim que presente, desde que a proteina dose não estala prevista no prezo de 4 horas. São estáver, não dave tomar a dose esquecidas e dave retemar o esquerar peció gio habitual. Moses (2 65 anos). Os dados disponíveis são limitados. Não é necessário ajuste da dose no compromisso renal: Não se recomendo com depuração da creatirina < 50 ml/min. Não é necessário ajuste da dose no compromisso renal: Não se recomendo com depuração da creativina < 50 ml/min. Não é necessário ajuste da dose no compromisso renal: Não se recomendo com depuração da creativina < 50 ml/min. Não é necessário ajuste da dose no compromisso renal: Não se recomendo com depuração do creativina « 50 ml/min. Não é necessário ajuste da dose no compromisso renal: Não se recomendo com depuração dos deventes esquerar os compromisso hapático ilgairo. Compromisso hapático: Não exestem dados disponíveis no compromisso hapático ilgairo. Compromisso hapático dos poditirios. A seguração dos estalados deve









## 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>

pri-adstanta da depressão audiconça psiquiátrica). Daengas do sistema nervoso: Muito frequentes: cafalata Frequentes: tonturas, sanolândo Muito raros: nauropatio partiários, parestasia. Daengas gastraintestinais: Muito frequentes: náuseas, diameto Frequentes: vámitos, flatulância, dor/desconforto abdominal Raros: panareativa. Afeções hepatabiliares: Pouco frequentes: hepatita Raros: insuficância hepática aguda Afeções dos tecidos autitineos e subautáneos. Frequentes: arquetos: artralgia, afeções musculareas lincularido midigial Raros: rabdomitificas. Perturbogões gerais e alterações no local de administraçõe: Frequentes: fodga. Exames complementares de diagnósticos: Frequentes: Aumentos do CPK e da ALT/AST Raros: aumentos do amitos. Alterações nos local de administrações: Frequentes do CPK e da ALT/AST Raros: aumentos do amitos. Alterações nos local de administrações: Frequentes: fodga. Exames complementares de diagnósticos: Frequentes: Aumentos do CPK e da ALT/AST Raros: aumentos do amitos. Alterações nos parametros bioquímicos laboratoriais o dultagravir foi associado a aumentos acreatirina sérica que accorrer ma primeira semana de tratamento com dolutagravir mais lamivudina, coarreram aumentos acumentos acumentos acumentos acumentos acumentos acumentos acumentos acumentos em antiveram estávais ao longo de 48 semanas. Estas abarações não são considerados alinicamente relevantes uma vez que não refletem uma alteraçõe na taxo de filtraçõe giornarular. Em alguns doentes com coinfeção por hapatita B e/ou C, foram observados aumentos dos valores bioquímicos hapáticos consistentes com síndrome de reconstituição internológica, especialmente requeites em que a tarações para para de foi suspensa. O paso e aníveis de lipidos e glucos en sangue podem aumentor durante a terapêdica antirestravírico. Foram notificados casos de estemecrose, particularmento em decentes de risco identificados, doenga por VIH avanção do a vasigão prolongado a TARC. Em deentes infertados por VIH com deficiência imunicágica grave à data de insti

Reference 1, Guidelines EACS sensits 18.0, nevenitre 2018, Department and Adelegacets, Guidelines for the Use of Adelegacets (Guidelines for Adelegacets) (Fig. 1) and Adelegacets) (Fig. 2) and Adelegacets) (Fig. 2)



As Marcas Registratas eto propriedade auticonças das empresas do grupo VIV Healthcase. 62030 empresas do grupo VIV Healthcare ou sob licença. 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  $\mathcal{C}$ . canimorsus. O doente esteve sob tratamento antimicrobiano com meropenemo, acabando por falecer ao  $3.0^\circ$  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 comummente 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 CO2 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 antiestafilocócicas, 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	12x10³/μL	174x10³/μL	150 - 400 x 10³/μL
Leucócitos	0,95x10³/μL	8.10x10³/μL	4,5 – 11 x 10³/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 Lática	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.

Analiticamente apresentou uma pancitopenia (hemoglobina de 11 g/dL, leucócitos de 0,95x10³/ $\mu$ L e plaquetas de 12x10³/ $\mu$ L), aumento dos valores de PCR (136 mg/L), creatinafosfoquinase (3958 UI/L) e desidrogenase lática (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.

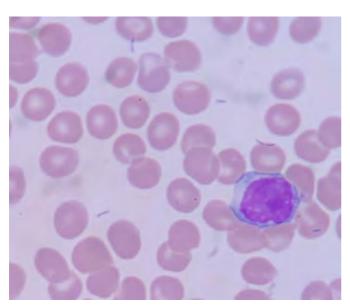
Em menos de 24h as hemoculturas colhidas no SU positivaram, tendo sido feitas subculturas em meio de gelose de chocolate, incubado em atmosfera de aerobiose a 35+/2 °C. Após 24h de incubação, observou-se o crescimento de colónias (Figura 3) cuja coloração pelo método de Gram revelou tratar-se de um bacilo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

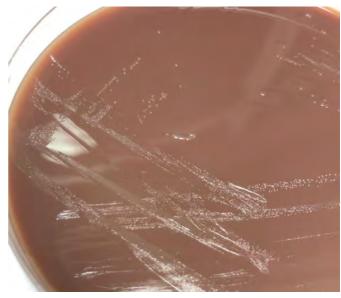
Devido à baixa reserva funcional prévia, ao quadro séptico e ao mau prognóstico do quadro clínico, o doente acabou por falecer dentro de um dia apesar da otimização da terapêutica.



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+/2 °C.

#### / Discussão

*C. canimorsus* é uma bactéria de crescimento fastidioso e faz parte da flora oral de cães e gatos. Geralmente, a mordedura de cão causa lesões leves e poucos pacientes desenvolvem complicações.

É um microrganismo potencialmente perigoso relacionado com quadros de sépsis, meningite, osteomielite, endocardite, pneumonia ou artrite séptica<sup>(3, 4)</sup>.

A infeção por *C. canimorsus* pode provocar septicémia fulminante em indivíduos suscetíveis, como o caso dos esplenectomizados ou com história de abuso de álcool, pelo que, quanto mais rápidos a suspeita clínica, o diagnóstico microbiológico e a administração precoce de antimicrobiano adequado, maior será a probabilidade de sobrevivência. Contudo, em 40% dos casos, não existe fator de risco identificado.

A profilaxia antibiótica é dificultada pela natureza polimicrobiana da maioria das feridas por mordeduras. Contudo, a amoxicilina com ácido clavulânico constitui uma primeira escolha, quer para adultos, quer para crianças com um mês ou mais de idade<sup>(7)</sup>. Recomenda-se a profilaxia antibiótica nas situações de risco

elevado à infeção, como o caso de feridas profundas, onde possa haver a necessidade de drenagem e sutura da ferida, doentes imunodeprimidos, sob tratamento de imunossupressores, esplenectomizados, alcoolismo, diabéticos ou com próteses de válvulas cardíacas.

A profilaxia pós-exposição com a administração da vacina contra a raiva (vacina inativada) está indicada nas situações como arranhões ou mordedura sem sangramento, arranhões ou mordeduras transdérmicas simples ou múltiplas, contaminação de membranas mucosas com saliva e lambeduras em pele não íntegra e deve ser administrada imediatamente, ou o mais precocemente possível, independentemente do tempo decorrido após o contacto, desde que não existam sintomas, sendo a avaliação do estado vacinal contra o tétano também preconizada(8). Em Portugal a profilaxia antirrábica não se justifica em toda a população, uma vez que o último caso de raiva canina ou selvagem no país foi em 1960<sup>(9)</sup>. No entanto, deverá ser administrada em pessoas provenientes de áreas geográficas de risco para a raiva, definidas pela OMS, que tenham tido exposição a animal potencialmente infetado, quer essas pessoas sejam imunocompetentes ou com alterações do sistema imunitário(10).

#### / References

- 1. Gaastra W, Lipman LJ. Capnocytophaga canimorsus. Vet Microbiol. 2010 Jan 27;140(3-4):339-46.
- 2. Lion C, Escande F, Burdin JC. Capnocytophaga canimorsus infections in human: review of the literature and cases report. Eur J Epidemiol. 1996 Oct;12(5):521–33.
- 3. Butler T. Capnocytophaga canimorsus: an emerging cause of sepsis, meningitis, and post-splenectomy infection after dog bites. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015 Jul;34(7):1271-80.
- 4. Bertin N, Brosolo G, Pistola F, Pelizzo F, Marini C, Pertoldi F, Vriz O. Capnocytophaga canimorsus: An Emerging Pathogen in Immunocompetent Patients-Experience from an Emergency Department. J Emerg Med. 2018 Jun;54(6):871–875.
- 5. Hundertmark M, Williams T, Vogel A, Moritz M, Bramlage P, Pagonas N, Ritter O, Sasko B.

- Capnocytophaga canimorsus as Cause of Fatal Sepsis. Case Rep Infect Dis. 2019 May 23:2019:3537507.
- 6. Janda JM, Graves MH, Lindquist D, Probert WS. Diagnosing Capnocytophaga canimorsus infections. Emerg Infect Dis. 2006 Feb;12(2):340-2.
- 7. National Institute for Health and Care Excellence (2019). Human and animal bites: antimicrobial prescribing guidance. (NICE Guideline Draft for consultation). Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ng10137/documents/evidence-review. [Accessed 10 July 2020].
- 8. Direção-Geral da Saúde (2013). Profilaxia da raiva humana. (Orientação n.º 003/2013).
- 9. Available from: https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0032013-de-15032013-jpg.aspx. [Accessed June 2020].
- 10. Diário da República (2020). Definição das normas técnicas de execução regulamentar do Programa Nacional de Luta e Vigilância Epidemiológica da Raiva Animal e Outras Zoonoses (PNLVERAZ). (Despacho n.º 1254/2020). Available from: https://dre.pt/home/-/dre/128571991/details/5/maximized?serie=IIEtparte\_filter=31Etdreld=128562992 [Accessed August 2020].
- 11. Direção-Geral da Saúde (2017). Procedimento para disponibilização da reserva estratégica nacional de imunoglobulina contra a raiva (REN IgR). (Orientação n.º 007/2017). Available from: https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-ecirculares-normativas/norma-n-0072017-de-12062017-pdf.aspx. [Accessed August 2020].