

# NEFROLITÍASE ASSOCIADA AO USO DE INDINAVIR: RELATO DE CASO

NEPHROLITHIASIS TRIGGERED BY INDINAVIR USE: CASE REPORT

EULARINO DE SOUZA PATARO TEIXEIRA\*, AUGUSTO CÉSAR SOARES DOS SANTOS JUNIOR\*, ÊNIO ROBERTO PIETRA PEDROSO\*\*

## RESUMO

O sulfato de indinavir, em associação com inibidores de transcriptase reversa, promove, de forma efetiva, aumento da contagem de células CD4+ e redução da carga viral (ARN-VIH) em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida. Esse inibidor da protease provoca nefrolitíase em até 34,4% dos pacientes. Em decorrência do uso ainda freqüente deste antiretroviral, seus efeitos adversos devem ser prontamente reconhecidos e prevenidos, quando possível. Este trabalho descreve a associação de litíase urinária com manifestações clínicas exuberantes com o uso de indinavir.

**Palavras-chave:** Indinavir / efeitos adversos; Litíase

## INTRODUÇÃO

O sulfato de indinavir é um inibidor de protease extremamente efetivo, capaz de promover aumento da contagem dos linfócitos T CD4+ e diminuição dos títulos de VIH-ARN em pacientes portadores de SIDA, em associação com inibidores da transcriptase reversa.

O estudo ACTG 320 mostrou que a taxa de progressão de pacientes com SIDA para a morte reduziu pela metade quando tratados com esquema que incluía o indinavir, comparado com outro grupo em uso de zidovudina e lamivudina<sup>1</sup>. Este esquema terapêutico mostrou-se eficaz mesmo em estágios avançados da doença<sup>2</sup>. O proto-

colo Merck 035 demonstrou, também, que proporção significativa de pacientes com SIDA apresenta supressão viral por mais de três anos com o uso de indinavir<sup>3</sup>. Cerca de dois terços dos pacientes com SIDA em uso de indinavir, combinado com inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos, apresentava carga viral indetectável por, no mínimo, três anos<sup>4</sup>.

Além da bem documentada eficácia clínica, virológica e imunológica, o indinavir é um dos medicamentos com os mais longos dados de estudos prospectivos, inclusive a respeito de sobrevida<sup>5</sup>. Assim como outros inibidores de protease, possui a vantagem de requerer múltiplas mutações para aquisição de resistência e preservar os inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos como futuras opções terapêuticas, caso haja falha da terapia em atingir os resultados desejados<sup>5</sup>.

\* Acadêmicos de medicina do 10º Período da Faculdade de Medicina da UFMG,

\*\* Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG.

Faculdade de Medicina, Serviço de Doenças Infecto-Parasitárias,  
Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço para correspondência:  
Rua Grão Pará, número 895, apto 1300,  
Bairro Funcionários.  
CEP 30150-341 -  
Belo Horizonte - MG.  
E-mail: eularino@medicina.ufmg.br

Data de Submissão:  
30/10/03  
Data de Aprovação:  
01/03/04

O uso de indinavir, entretanto, representa risco significativo de desencadear urolitíase<sup>6-8</sup>. A dor no flanco, com ou sem hematúria, ocorre em 12,4% (4,7% a 34,4%) dos adultos e em 29% das crianças que o usam<sup>8-10</sup>.

Outros medicamentos, notadamente aciclovir, sulfonamidas, metotrexate e triantereno, estão associados com a produção de cristais insolúveis na urina<sup>11</sup>. A precipitação intratubular desses cristais pode levar à insuficiência renal aguda (IRA). Os pacientes que requerem tratamento com essas drogas possuem fatores de risco adicionais para a nefrolitíase, como depleção de volume intravascular e insuficiência renal subjacente, o que propicia maior probabilidade de deposição intrarrenal de cristais<sup>11</sup>. Os cálculos associados ao uso de indinavir são constituídos, principalmente, por cristais de sulfato de indinavir, e a nefrolitíase não parece associar-se ao uso de outros inibidores da protease<sup>1,8</sup>. Cerca de 10% dos pacientes com litíase por indinavir têm necessidade de interromper terapia<sup>1,10</sup>.

A dosagem inicialmente preconizada do indinavir é de 800mg a cada oito horas, diferindo do saquinavir, ritonavir e nelfinavir pela necessidade de ser ingerido uma hora antes ou duas após as refeições<sup>9</sup>. O uso concomitante em baixa dosagem de ritonavir (100mg a cada 12 horas), um potente inibidor da enzima microsomal citocromo P-450 3A4, proporciona aumento da biodisponibilidade e meia-vida do indinavir, possibilitando o uso de 800mg a cada 12 horas, o que elimina a necessidade de restrição alimentar<sup>5,12-14</sup>. Entretanto, a incidência de nefrolitíase parece aumentar com o uso dessa associação<sup>5,15</sup>. O indinavir possui elevada excreção urinária e baixa solubilidade no pH urinário fisiológico. Os pacientes desenvolvem, como consequência, cálculos urinários compostos predominantemente por indinavir ou por sua associação a outras substâncias, como o oxalato de cálcio. Possui interações farmacocinéticas com outras drogas, o que eleva a sua concentração plasmática, e a concomitância de desidratação pode aumentar o risco de formação de cálculos<sup>16</sup>. O aumento do pH urinário com redução na excreção de ácido cítrico contribui para baixa solubilidade urinária do indinavir e, conseqüentemente sua saturação com litíase<sup>16</sup>.

A frequência cumulativa de nefrolitíase aumenta com o tempo de exposição ao indinavir<sup>10</sup>. Em alguns casos, a nefrolitíase associada ao uso de indinavir tem sido relacionada à IRA e à pielonefrite, com ou sem bacteriúria<sup>10</sup>.

Os cálculos de sulfato de indinavir são de difícil diagnóstico com quaisquer dos métodos de imagem. A tomografia computadorizada (TC), inclusive, não é capaz de identificar cálculos formados apenas por indinavir<sup>10,17,18</sup>. A ultra-sonografia (US) é o método que melhor diagnostica a litíase por indinavir, principalmente pela presença oca-

sional de hidronefrose, clínica sugestiva e ausência de sinais radiológicos que denunciem o cálculo<sup>17,18</sup>.

De maneira similar a outras formas de urolitíase, os sintomas típicos da calculose por indinavir são dor aguda no flanco e hematúria<sup>10</sup>. Outras manifestações renais associadas ao indinavir incluem IRA, fibrose intersticial e disúria<sup>6-8</sup>. A ingestão de água na quantidade mínima de 150mL/hora, nas três horas que se sucedem à ingestão de indinavir, e acima de 1500mL/dia, minimiza o risco da formação de cristais<sup>1,7,9,10</sup>.

A nefrotoxicidade, entretanto, pode se desenvolver mesmo nas pessoas aparentemente bem hidratadas<sup>7-9</sup>. Os pacientes em uso de indinavir devem ser estimulados a relatar qualquer sintoma sugestivo de nefrolitíase, como dor no flanco ou hematúria.

A urolitíase por indinavir geralmente responde bem ao tratamento conservador, com hidratação, controle da dor e interrupção temporária dos anti-retrovirais<sup>10</sup>. Todos os pacientes em uso de indinavir devem ter a função renal avaliada e monitorizada regularmente<sup>16</sup>.

Durante o episódio agudo de nefrolitíase, deve-se estimular a promoção de grande hidratação, assim como a interrupção temporária dos anti-retrovirais por um a três dias, ou até a descontinuidade definitiva do indinavir<sup>9</sup>.

A IRA pode ser prevenida, se antecipada por dosagem adequada da droga, expansão de volume intravascular, promoção de alto débito urinário e, se necessário, alcalinização da urina<sup>11</sup>. O tratamento da insuficiência renal estabelecida inclui reposição de volume, suporte dialítico, caso haja necessidade, e prevenção de futura exposição a nefrotoxinas<sup>11</sup>.

## RELATO DE CASO

RAS, 36 anos, feodérmico, profissional de serviços gerais, solteiro, sem filhos, natural e procedente de Belo Horizonte (MG), encaminhado ao Ambulatório Orestes Diniz / Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infeciosas e Parasitárias / Prefeitura de Belo Horizonte – UFMG, em maio de 2001, após internação hospitalar no mês anterior por 18 dias. Apresentava perda de 15 kg em um ano e, há um mês, astenia, alopecia, dor nos membros inferiores e lombalgia contínuas. Diagnosticar-se nessa ocasião, pielonefrite aguda. A sorologia para o HIV foi positiva.

Retornou ao controle três meses após. Esteve internado neste período, por duas vezes, devido a cefaléia, vômitos, hemiparesia direita, placas esbranquiçadas e removíveis na língua e úlcera genital rasa e dolorosa, precedida de vesículas. A TC de crânio mostrou calcificações bilaterais nos núcleos da base e lesão hipodensa periventricular esquerda com efeito de massa. Foi realizado tratamento

para neurotoxoplasmose com sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico. Administrou-se, ainda, aciclovir, 200mg cinco vezes/dia por sete dias, e fluconazol, 100mg por vinte dias. As sorologias para o vírus linfocitotrófico humano I/II e o VDRL não eram reatoras; a IgG e a IgM para toxoplasmose e citomegalovírus eram positivas e negativas, respectivamente. Foram prescritos indinavir, zidovudina e lamivudina.

Cerca de duas semanas após, o paciente passou a apresentar dor torácica ventilatório-dependente à esquerda, cefaléia frontal constante, pulsátil, e náuseas. O exame clínico estava normal. Prescreveu-se amoxicilina 500mg, de 8/8 horas, por 14 dias.

O paciente passou a ser examinado quinzenalmente. Na avaliação seguinte, apresentava melhora, entretanto drenava, há três dias, secreção purulenta pelo ânus. A contagem de linfócitos T CD4+ era de 321 células/mm<sup>3</sup>, T CD8+ = 494 células/mm<sup>3</sup> e a relação CD4/CD8 = 0,65. Prescreveu-se doxiciclina 100mg, duas vezes ao dia, por uma semana.

Cerca de 15 dias após, relatava disúria, hematúria, urina fétida e dor em cólicas no flanco esquerdo. Apresentava dor à punho-percussão lombar esquerda como também à palpação abdominal correspondendo à junção uretero-pélvica ipsilateral. O abdômen estava tenso e contraído. Constatou-se ausência de história familiar de litíase urinária. A carga viral estava abaixo do limite inferior de detecção. A urinálise apresentava leucócitos (++) e agregados de leucócitos. A ultra-sonografia de rins e vias urinárias revelou dois cálculos no terço médio do rim esquerdo, medindo 11mm o maior, e 5mm o menor. O indinavir foi substituído pela associação ritonavir-saquinavir. Cerca de um ano após, mantinha-se assintomático.

## DISCUSSÃO

Cerca de 30 dias após o início do tratamento anti-retroviral, paciente com SIDA, neurotoxoplasmose, candidíase oral e herpes genital relatou dor lombar e pélvico-ureteral, além de hematúria sem oxalúria, fosfatemia, aminoacidúria ou xantinúria, sendo revelado pela US dois cálculos ureterais, ipsilaterais à sintomatologia urológica. Toda a queixa não se manteve até um ano após a substituição do indinavir no esquema antirretroviral.

Com relação ao diagnóstico diferencial e possíveis causas associadas à hematúria na faixa etária dos 20 aos 40 anos, destacam-se a litíase, infecções e neoplasias como as causas mais freqüentes<sup>19</sup>. Todavia, inúmeras outras doenças também podem apresentar hematúria como evidência clínica de sua presença. A hematúria total sugere sangramento originário do trato urinário alto ou da bexiga<sup>17</sup>.

Ao exame físico, a ausência de hipertensão arterial, alterações de ritmo cardíaco, petéquias e edema enfraquece a hipótese de doença com manifestações sistêmicas como causa da hematúria. A ausência à microscopia do sedimento urinário de cilindros hemáticos ou granulosos afasta sua origem parenquimatosa. A presença de hemácias íntegras torna improváveis as afecções glomerulares. É freqüente a associação entre infecção urinária e hematúria discreta. A negatividade da urocultura torna a infecção urinária remota.

Na maior parte dos casos, a origem da dor, inicialmente lombar e com irradiação típica, conduz ao diagnóstico<sup>19</sup>. Na cólica hepatobiliar, a origem da dor localiza-se quase sempre no hipocôndrio direito e epigástrico. Na hérnia discal, a dor irradia-se para a coxa, atingindo, por vezes, toda a parte posterior da perna e chegando ao calcanhar, agravando-se com a mobilização e melhorando, quase sempre, com o repouso. A dor do paciente não apresentou correspondência com essas alterações.

Outras situações que podem provocar distensão aguda da cápsula renal (trombose da veia renal, nefrite e pielonefrite) podem dificultar o diagnóstico<sup>19</sup>. Contudo, esta dor raramente tem a irradiação típica da cólica renal, fixando-se, na maior parte das vezes, na região costovertebral e hipocôndrio; é incomodativa, quase sempre difusa e raramente bilateral. Abscessos e tumores são exemplos de situações que podem envolver a cápsula renal e a gordura perirrenal, apresentando dor irradiada ao longo do trajeto do nervo gênito-abdominal, do cordão ou dos vasos ovarianos ou espermáticos. Isso torna o diagnóstico diferencial difícil; contudo, raramente, há início agudo da dor, tal como é característico da passagem de um cálculo.

É importante lembrar que, depois de várias horas de obstrução ureteral, a urina acaba por encontrar o seu caminho para o retroperitônio (devido ao extravasamento, há irritação do peritônio e agravamento da náusea e dos vômitos), levando o quadro de cólica a ser confundido com outras situações abdominais, tais como gastroenterite, colite, salpingite, apendicite, úlcera perfurada ou mesmo peritonite<sup>19</sup>. O doente em cólica renal está sempre agitado; o que sofre de peritonite prefere a imobilidade e opta por posição típica: deitado, imóvel, com os joelhos flexionados.

Na obstrução do aparelho urinário, a cólica renal se apresenta como episódio inaugural em, aproximadamente, 80% dos casos<sup>19</sup>. A forma aguda é a apresentação mais comum, e a composição cálcica a mais freqüente. Os cálculos de oxalato de cálcio são radiopacos, podendo formar cálculos mistos com outras substâncias, como o indinavir, o que explicaria a visualização deles ao exame ultrasonográfico, como na presente descrição.

O Indinavir é um antiretroviral efetivo e potente. A urolitíase representa efeito colateral significativo e não deve limitar sua aplicação clínica. É preciso conhecer esse efeito colateral e evitar que ele provoque alterações deletérias sobre o rim.

A hidratação oral com pelo menos dois litros de água representa opção terapêutica efetiva contra a deposição de cristais de indinavir na urina.

A urolitíase em pacientes com imunodeficiência pode favorecer a estase urinária e contribuir para que haja pielonefrite com riscos potenciais de septicemia e IRA. Esse risco impõe atenção especial para o uso de indinavir e deve ser considerado em pronto atendimento ou em serviços de urgência.

## ABSTRACT

A case of nephrolithiasis related to the use of indinavir sulfate is described. This drug, in association with reverse transcriptase inhibitors, effectively promotes a rise in the CD4+ T cell count and a decrease in the levels of HIV-RNA in AIDS patients. This protease inhibitor elicits the development of nephrolithiasis in up to 34.4% of patients. Since indinavir sulfate is a frequently prescribed drug, its side effects should be well known and avoided whenever possible.

**Keywords:** Indinavir / adverse effects

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Plosker GL, Noble S. Indinavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 1999; 58:1165-203.
- 2- Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 1997; 337:725-33.
- 3- Gulick R, Mellors J, Havlir D. Indinavir (IDV), zidovudine (ZDV), and lamivudine (3TC): 5-year follow-up. Program and abstracts of The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 8-11, 2001. Buenos Aires, Argentina; 2001. Abstract 215.
- 4- Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Meibohm A, Condra JH et al. 3-Year Suppression of HIV viremia with Indinavir, Zidovudine, and Lamivudine. *Ann Intern Med* 2000; 133:35-9.
- 5- Centers for Disease Control and Prevention. Report of the NIH panel on Clinical Practices for Treatment of HIV and Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults Adolesc 2003; 47:1-92.
- 6- Tashima KT, Horowitz JD, Rosen S. Indinavir nephropathy. *N Engl J Med* 1997; 336:138-40.
- 7- Daudon M, Estepa L, Viard JP, Joly D, Jungers P. Urinary stones in HIV-1 positive patients treated with indinavir. *Lancet* 1997; 349:1294-5.
- 8- Kopp JB, Miller KD, Mican JA, Feuerstein IM, Vaughan E, Baker C, et al. Crystalluria and urinary tract abnormalities associated with indinavir. *Ann Intern Med* 1997; 127:119-25.
- 9- Merck & Company Inc. Crixivan® (indinavir sulfate) capsules prescribing information. West Point, PA; 2001.
- 10- Wu DS, Stoller ML. Indinavir urolithiasis. *Curr Opin Urol* 2000; 10:557-61.
- 11- Perazella MA. Crystal-induced acute renal failure. *Am J Med* 1999; 106:459-65.
- 12- Solas C, Petit N, Ortoni M, Durand A, Gastaut JA, Lacarelle B. Experience of a combination including indinavir 400 mg plus ritonavir 200 mg twice daily in HIV-infected patients: pharmacokinetic data. *Pathol Biol (Paris)* 2002; 50:565-7.
- 13- Cooper CL, van Heeswijk RP, Gallicano K, Cameron DW. A review of low-dose ritonavir in protease inhibitor combination therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1585-92.
- 14- Plosker GL, Scott LJ. Saquinavir: a review of its use in boosted regimens for treating HIV infection. *Drugs* 2003; 63:1299-324.
- 15- Moyle GJ, Back D. Principles and practice of HIV-protease inhibitor pharmacoenhancement. *HIV Med* 2001; 2:105-13.
- 16- Famularo G, Di Toro S, Moretti S et al. Symptomatic crystalluria associated with indinavir. *Ann Pharmacother* 2000; 34:1414-8.
- 17- Bendhack DA, Damião R, editors. Guia prático de urologia. Rio de Janeiro: SBU – Sociedade Brasileira de Urologia; 1999.
- 18- Schwartz BF, Schenkman N, Armenakas NA, Stoller ML. Imaging characteristics of indinavir calculi. *J Urol* 1999; 161:1085-7.
- 19- Santos JM, Santos KT. Urinary obstruction due to lithiasis. *Braz J Urol* 2000; 26: 360-71.