

Alterações renais causadas por litotripsia extracorpórea por ondas de choque (LECO)

Lara Cheidde, Nestor Schor, Ita Pfeferman Heilberg

O sucesso da LECO no tratamento dos cálculos renais e ureterais tem difundido amplamente sua utilização. Apesar das novas gerações de litotripsores, o procedimento não está isento de efeitos lesivos. O dano morfológico e funcional do tecido renal tem sido demonstrado experimentalmente. As alterações radiológicas têm sido transitórias. Em nível celular são descritos efeitos lesivos sobre a capacidade de reprodução da célula. Enzimas urinárias têm sido utilizadas na tentativa de monitorar os efeitos, porém os resultados têm sido contraditórios. Os autores concluem que até o presente momento não existe marcador adequado para avaliação de um possível dano renal decorrente da LECO.

Disciplina de Nefrologia, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP
Endereço para correspondência: Ita Pfeferman Heilberg
Rua Botucatu, 740 - Vila Clementino
CEP 04023-900 - São Paulo, SP
Tels.: (011) 576-4242/ 574-6300 - Fax: (011) 573-9652
E-mail: ipheilberg@nefro.epm.br

Urolitíase, Cálculos Renais, Litotripsia, Enzimas Urinárias, Testes de Função Renal
Urolithiasis, Kidney Calculi, Lithotripsy, Urinary Enzymes, Kidney Function Tests

Introdução

A Litotripsia Extracorpórea por Ondas de Choque (LECO) tem sido utilizada como tratamento para cálculos renais e ureterais com sucesso há mais de uma década. ¹ Os primeiros trabalhos demonstraram mais de 80% de fragmentação efetiva do cálculo de modo que 90% dos pacientes permanecem livres de cálculos. ² Estes resultados têm sido confirmados em estudos posteriores que relataram que a combinação da litotripsia percutânea com a LECO promoveu uma redução significativa dos cálculos residuais de 60 para 10%. ³ Estima-se que a indicação de intervenção cirúrgica para cálculos renais, em torno de 30%, antes da

introdução da LECO, tenha sido reduzida para 3% e, em aproximadamente 70% dos casos, a LECO é utilizada como monoterapia. ⁴

Estudos iniciais indicaram que a incidência de danos no tecido renal de pacientes submetidos a LECO era pequena, sendo que a maior complicação foi a obstrução ureteral pelos fragmentos dos cálculos, necessitando de litotomia percutânea ou de instrumentação ureteral (8 a 9% dos casos). ⁵ Entretanto, estudos mais recentes têm indicado que a incidência e extensão dos efeitos agudos ao tecido renal parece ser maior do que se acreditava inicialmente e que a possibilidade de complicações crônicas deva ser investigada. ⁶⁻¹⁸

Estudos experimentais

Em estudos experimentais, a aplicação de ondas de choque em animais provoca hemorragia em quase todas as estruturas, que é posteriormente substituída por um foco de fibrose intersticial. ⁶ Outros experimentos ^{7, 8} encontraram alterações microscópicas importantes como a perda difusa dos cílios e microvilosidades na superfície da célula renal tubular, vacuolização, descamação celular e ruptura glomerular. O estudo histopatológico da gordura perinefrética ⁹ antes e após a LECO demonstra marcada congestão e

L. Cheidde et al - Alterações renais em LECO

ruptura de capilares com focos de hemorragia, enquanto que a parede da pelve e do ureter apresentam ruptura focal do uroendotélio. Após um mês, a mesma avaliação demonstrou sinal de fibrose e organização na submucosa, na camada muscular e na gordura perinefrética. Apesar dos mecanismos de lesão celular não estarem muito bem definidos, as hipóteses mais prováveis são de que as forças de tensão e compressão, o efeito térmico, a agressão pelos radicais livres e o fenômeno de cavitação exerçam efeito lesivo.⁷ A cavitação forma-se a partir de pequenas bolhas de vapor ou ar decorrentes da injúria provocada pelos picos de pressão em zonas focais. A mobilização dessas pequenas bolhas de vapor ou ar no interior destas cavidades pode lesar o tecido.^{10, 11}

Banner e col.¹² investigando rins de porcos após LECO descreveram glomerulopatia mesangioproliferativa associada com depósitos de C3 e traços de IgG, que apareceram 48 horas após o tratamento com diferentes tipos de litotriposores. No entanto, a presença de lesão no rim contralateral sugere que fatores proliferativos, em resposta aos debrís originários da resolução do hematoma causado pelo procedimento, estejam participando do processo.

O dano do tecido renal durante a realização da LECO têm sido demonstrado morfológica e funcionalmente.¹³ Enquanto a hematúria macroscópica ocorre transitoriamente em quase todos os pacientes, o sangramento perirenal e o hematoma têm sido menos comuns (0,2 a 0,7%).¹⁴ Alguns pacientes têm apresentado piora da função renal,¹⁵ aumento significativo da excreção urinária de albumina¹⁶ e aumento da pressão diastólica.^{17, 18}

Avaliação por Imagem

Outros pesquisadores têm avaliado os danos renais agudos através de imagens como ultra-som, urografia excretora e ressonância magnética.^{19 - 22} Esta última, quando realizada imediatamente após a LECO demonstrou anormalidades morfológicas em mais de metade dos pacientes,²² tendo sido observada perda da definição córticomédular, fluido perirenal e hemorragia subcapsular e cística que desapareceram em 3 meses na grande maioria dos pacientes. Essas alterações sugerem dano suficiente do néfron ou da vasculatura renal para causar extravasamento de sangue e urina para o espaço extracelular. Apesar de todos os

pacientes apresentaram hematúria, nem todos apresentaram evidências de trauma renal na ressonância magnética. Os pacientes previamente hipertensos desenvolveram mais comumente hematoma perinefrético,¹⁴ principalmente se o controle pressórico estivesse insatisfatório.

Proteínas Urinárias

A mensuração de proteínas urinárias tem sido utilizada para avaliar o dano renal pós LECO. O aumento da excreção de proteínas de alto peso molecular com albumina e IgG sugere alteração da permeabilidade glomerular.²³ O aumento das proteínas de baixo peso molecular, como β 2-microglobulina e proteína de Tamm-Horsfall, se deve à reabsorção inadequada pelas células tubulares, devido a alterações resultantes da exposição às ondas de choque.²³ Esta maior excreção de proteínas urinárias é transitória, retornando aos níveis normais após 4 dias. Utilizando-se anticorpos monoclonais específicos para antígenos das células epiteliais renais, Schlunze e cols.²⁴ observaram aumento na excreção de antígenos do túbulo distal 12 a 24 horas pós LECO em comparação com os valores pré-tratamento, sugerindo que o procedimento possa provocar alterações a nível de epitélio tubular distal.

Gilbert e cols.²⁵ sugerem a ocorrência transitória de proteinúria atingindo níveis nefróticos, que pode ou não ser acompanhada de hematúria. Segundo estes investigadores, somente os pacientes com obstrução urinária prévia à LECO apresentaram alteração no Ritmo de Filtração Glomerular (RFG) nos primeiros 3 meses após o procedimento, avaliado pela depuração de creatinina, sem interferência sobre parâmetros tubulares, avaliados pela fração de excreção de sódio.

Vários investigadores têm utilizado enzimas urinárias na tentativa de monitorar os efeitos da LECO, com resultados contraditórios.²⁶⁻⁴⁷ Vários fatores têm sido apontados como causadores dessa contradição: as condições técnicas (uso de diferentes aparelhos com diferentes princípios,^{41, 48} energia utilizada, foco e números de choques^{37, 39, 41, 48}), as condições clínicas dos pacientes tratados (tipo de anestesia durante a LECO,³³ localização e número de cálculos,^{33, 37} sexo,^{33, 34, 49} dano renal obstrutivo pré-existente,^{33, 34} infecção do trato urinário (ITU) ou antibioticoterapia,³⁴ LECO prévia,^{39,40} a seleção e interpretação dos resultados (enzimas de diferentes compartimentos celulares,^{38, 39, 50}

diferenças na sensibilidades dos métodos para determinar atividade enzimática, momento de coletar as amostras de urina após a LECO,^{29, 30, 40} diferenças nas bases de referência para expressar excreção enzimática e o cálculo estatístico).

As principais enzimas utilizadas têm sido a N-acetil-b-D-glucosaminidase (NAG), a desidrogenase láctica (DHL), a β 2-microglobulina, a alanina aminopeptidase (AAP), a fosfatase alcalina (FA) e γ -glutamyl-transferase (γ GT). A NAG é uma hidrolase encontrada em muitos tecidos e fluidos de mamíferos. No rim pode ser detectada em altas concentrações nas frações subcelulares lisossomais dos túbulos proximais e distais. Na urina de indivíduos saudáveis ela encontra-se em baixas concentrações, aumentando muito após danos renais primários ou secundários como falência renal, rejeição de transplante, nefrotoxicidade, hipertensão no diabetes e em alguns erros congênitos do metabolismo. Após danos tubulares renais agudos, a NAG aumenta em poucas horas, apresentando um pico que retorna ao normal em 4 a 7 dias. O retorno aos valores normais pode ser usado como um indicador de melhora do dano tecidual pela cicatrização, porém a consequência em termos funcionais do processo cicatricial ainda não está estabelecida. Tem sido observado que a atividade do DHL aumenta em doenças renais, como por exemplo a necrose tubular, a rejeição aguda do transplante e em alguns carcinomas renais. Baseados nesses dados, Marcellán e Servio³⁵ estudaram as variações da NAG e do DHL em amostras de sangue e de urina, antes e 24 horas após a realização da LECO. Os resultados obtidos pré e pós LECO demonstraram aumento significativo de NAG no soro e de DHL tanto no soro quanto na urina. No entanto, os valores obtidos encontravam-se dentro dos limites da normalidade. O aumento do NAG urinário não foi significativo e, a princípio, não houve correlação entre o número de choques e o aumento enzimático.

A nova geração de litotripsores induz geralmente completa desintegração do cálculo, porém, houve aumento do número de choques por sessão. Baseado nisso, Trinchieri e cols.³⁹ analisaram as alterações enzimáticas entre amostras simples de sangue e urina pré e pós 24 horas da litotripsia entre diferentes litotripsores. Eles encontraram um aumento significativo na excreção urinária de NAG tanto após LECO com Dornier modificado, quanto com o piezoelétrico, porém, a CPK urinária (creatininafosfoquinase) apresentou aumento significativo somente com o litotripsor

piezoelétrico, demonstrando que o mecanismo de injúria celular difere entre os litotripsores. O nível sérico de DHL aumentou com ambos os litotripsores. Elevados níveis enzimáticos foram observados em pacientes submetidos a altas taxas de impulsos. Após tratamentos subseqüentes, o aumento do NAG no segundo e terceiro tratamento foi maior do que no primeiro, porém os valores retornaram ao normal em 10 dias.

Já Karlsen e Berg³⁰ encontraram aumento significativo na excreção urinária de albumina, β 2-microglobulina, NAG, FA. A possível explicação seria um dano tubular com reabsorção incompleta de albumina e β 2-microglobulina e aumento na excreção de NAG e FA, evidenciando danos tubulares decorrentes da LECO. O controle realizado após 2 semanas e após 3 meses demonstraram que esses valores retornam ao normal e, portanto, esses danos seriam transitórios.

Em estudos em animais, Morris e cols.⁴² avaliaram a excreção de NAG e γ GT na urina de 24 horas de coelhos nefrectomizados submetidos à LECO. Após 30 dias do experimento, a excreção dessas enzimas encontrava-se aumentada, porém o mesmo ocorreu com o grupo controle, tornando difícil determinar se a elevação da enzimúria ocorreu devido a um efeito farmacológico do anestésico (ketamina ou xylazina) ou devido à lesão renal resultante da diminuição na perfusão renal decorrente da hipotensão induzida pelo anestésico. Considerando esse aspecto e, especialmente, os intervalos selecionados para a mensuração de enzimas urinárias após a LECO, Jung e cols.⁴³ reavaliaram a excreção de 3 enzimas de borda em escova a AAP, a FA e a γ GT e de uma enzima lisossomal, a NAG. Nenhuma alteração importante na enzimúria pós LECO foi encontrada, sugerindo que as enzimas urinárias não foram um bom marcador para avaliar injúria tecidual, ao menos neste trabalho.

Biologia Celular

No campo da biologia celular tem-se investigado a utilização de ondas de choque de alta energia em células tumorais "in vitro", tendo sido constatado um processo rápido de ruptura celular ou perda da capacidade de reprodução. Portanto, tem sido aventada sua utilização na terapia de alguns tumores, tanto "in vitro" quanto "in vivo" associadas ou não a drogas anticancerígenas.^{51 - 58}

L. Cheidde et al - Alterações renais em LECO

Estudos recentes têm descrito aumento significativo dos níveis de TGO, TGP, CPK e DHL no meio de cultura após o tratamento com ondas de choque de alta energia, sugerindo danos na membrana celular.^{51, 59} A dificuldade de se relacionar a lise celular e a viabilidade das células com o número de choques aplicados ou com a voltagem utilizada pode ser devido à existência de diferenças importantes entre as várias linhagens celulares.⁶⁰⁻⁶² Além disso, estudos comparativos “in vitro” entre diferentes tipos de litotripsores sugerem que os efeitos citotóxicos das ondas de choque de alta energia eletrohidráulica e piezoelétrica⁶³ são diferentes. Aparentemente, a força piezoelétrica causa menos danos celulares, mesmo quando o número de choques é dobrado.⁶⁴ Laudone e cols.⁶⁵ observaram que a fragmentação do cálculo aumenta significativamente na presença de interfaces acústicas como nos níveis de ar-fluido dentro do recipiente ou das interfaces sangue-endotélio dentro do tecido e que a pressão gerada pela onda de choque é menor no tecido do que no fluido, já que o tecido atenua a onda de choque.

Portanto, até o presente momento tem-se demonstrado que a LECO apesar de ser o tratamento de escolha para a maioria dos cálculos não é inócua, e de que deve-se observar a evolução a longo prazo desses pacientes. Muitos estudos ainda serão necessários para elucidar seus possíveis efeitos colaterais, visto não existir nenhum marcador de lesão adequada para acompanhar e avaliar a magnitude da agressão renal a que os pacientes são eventualmente submetidos.

Summary

The Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (ESWL) successful results in the treatment of urinary stones has widespread its utilization. However even new generation of lithotriptors are not devoid of complications. Morphological and functional kidney damage have been suggested. The radiological alterations are transitory but the histopathological studies have demonstrated cellular injury with impairment of the reproductive capacity. Urinary enzymes have been utilized to monitorize such effects but the results have been controversial. The authors review the subject and conclude that an optimal or ideal marker for ESWL-induced kidney damage is still not available.

Referências

1. Chaussy C, Schmiedt E, Jocham D et al. First clinical experience with extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *J Urol.* 1982; 127: 417-420
2. Chaussy C, Schmiedt E. Shock wave treatment for stones in the upper urinary tract. *Urol Clin North Am.* 1983; 10: 743-750
3. Eisenberger F, Fuchs G, Miller K et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy and endourology an ideal combination for the treatment of kidney stones. *World J Urol.* 1985; 3: 41-45
4. Riehle R, Fair W, Vaughan E. Extracorporeal shock wave lithotripsy for upper urinary tract calculi. *JAMA.* 1986; 255: 2043-2047
5. Chaussy C and Schmiedt E. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) for kidney stones: an alternative to surgery? *Urol Radiol.* 1984; 6: 80-87
6. Delius M, Enders G, Xuan ZR, Liebich HG, Brendel W. Biological effects of shock waves in dogs-dose dependence. *Ultrasound Med Biol.* 1988; 14: 117-122
7. Kelley JM. Extracorporeal shock wave lithotripsy of urinary calculi. Theory, efficacy, and adverse effects. *West J Med.* 1990; 153: 65-69
8. Lingeman JE, McAteer JA, Kempson SA, Evan AP. Bioeffects of extracorporeal shock wave lithotripsy. Strategy for research and treatment. *Urol Clin North Am.* 1988; 15:507-514
9. Hegazy AR, Ishak AE and El-Kateb S. The effect of ESWL on the kidney: histopathological study. Fifth World Congress on Endourology and ESWL, Cairo, Egypt, 1987
10. Delius M. This month in Investigative Urology: effect of extracorporeal shock waves on the kidney. *J Urol.* 1988; 140: 390
11. Fischer N, Muller HM, Gullan A, Sohn M, Deutz FJ, Rubben H and Lutzeyer W. Cavitation effects: possible cause of tissue injury during extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Endourol.* 1988; 2: 215
12. Banner B, Ziersmer D and Collins L. Proliferative glomerulopathy following extracorporeal shock wave lithotripsy in the pig. *J Urol.* 1991; 146: 1425-1428
13. Ackaert KSJ and Schröder FH. Effects of extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) on renal tissue. A review. *Urol Res.* 1989; 17: 3-7
14. Knapp PM, Kulb TB, Lingeman JE, Newman DM, Mertz JH, Mosbaugh PG and Steele RE. Extracorporeal shock wave lithotripsy induced perirenal hematomas. *J Urol.* 1988; 139: 700-703
15. Williams CM, Kraude JV, Newman RC, Peterson JC, Thomas WC. Extracorporeal shock wave lithotripsy: long-term complications. *A J R.* 1988; 150: 311-315

L. Cheidde et al - Alterações renais em LECO

16. Haak T, Jungmann E, Jonas D, Usadel KH. Stones and lithotripsy. (letter). *Lancet*. 1993; 341: 1150-1151
17. Lingeman JE, Woods JR, Toth PD. Blood pressure changes following extracorporeal shock wave lithotripsy and other forms of treatment for nephrolithiasis. *JAMA*. 1990; 263: 1789-1794
18. Almeida JC, Lima ML, Ferreira U, Netto Jr NR. Blood pressure changes after extracorporeal shock wave lithotripsy in normotensive patients. *J Urol*. 1993; 150: 1765-1767
19. Umekawa T, Kohri K, Yamate T, Amasaki N, Ishikawa Y, Takada M, Iguchi M, Kurita T. Renal damage after extracorporeal shock wave lithotripsy evaluated by Gd-DTPA-Enhance Dynamic Magnetic Resonance Imaging. *Urol Int*. 1992; 48: 415-419
20. Baumgartner BR, Dickey KW, Ambrose SS et al. Kidney changes after extracorporeal shock wave lithotripsy: Appearance on MR Imaging *Radiology*. 1987; 163: 531-534
21. Torii T, Machida T, Oonishi Y et al. Renal damage after extracorporeal shock wave lithotripsy detected by magnetic resonance imaging. *Jpn J Urol*. 1988; 79: 1323-1327
22. Kaude JV, Williams CM, Millner MR, Scott KN, Finlayson B. Renal Morphology and function immediately after extracorporeal shock wave lithotripsy. *A J R*. 1985; 145: 305-313
23. Steimann J, Wilbert DM, Strohmeier WL, Fluchter SH, Bichler KH. Glomerular and tubular changes after ESWL measured by urinary proteins. 6th World Congress on Endourology and ESWL, Paris, France
24. Schulze H, Falkenberg FH, Mondorf AN, Engelmann O and Serge T. Enhance excretion of kidney derived antigens in the urine of patients after ESWL. *J Urol*. 1988; 139: 323A
25. Gilbert BR, Riehle RA, Vaughan ED. Extracorporeal shock wave lithotripsy and its effects on renal function. *J Urol*. 1988; 139: 482-485
26. Jung K, Brien G, Kirschner P, Schröder K, Schmiedt T. Excretion of urinary enzymes after extracorporeal shock wave lithotripsy. *Clin Chem*. 1989; 35: 2000-2001
27. Cvorisec D, Matissic D, Stavljenic A, Borso G, Jung K, Kirschner P, Wille A, Brien G. Excretion of urinary enzymes after extracorporeal shock wave lithotripsy. *Clin Chem*. 1992; 38(4): 607-608
28. Karlin G, Schulsinger D, Urivetsky M, Smith AD. Absence of persisting parenchymal damage after extracorporeal shock wave lithotripsy as judge by excretion of renal tubular enzymes. *J Urol*. 1992; 144: 13-14
29. Kishimoto T, Senju M, Yamamoto K, Sakamoto W, Iimori M, Kanasawa Y, Wada S, Maekawa M. Effects of high energy shock wave exposure on renal function during extracorporeal shock wave lithotripsy for kidney stones. *Eur Urol*. 1990; 18: 290-298
30. Karlsen SJ, Berg KJ. Acute changes in kidney function following extracorporeal shock wave lithotripsy for renal stones. *Brit J Urol*.; 1991; 67: 241
31. Karlsen SJ, Berg KJ. Acute changes in kidney function following extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with a solitary functioning kidney. *J Urol*. 1991; 145: 253-256
32. Assimos DG, Boyce WH, Furr EG, Espeland MA, Harrison LH and Kroovand RL. Urinary enzyme levels after extracorporeal shock wave lithotripsy. (Abstract 157). *J Urol*. 1987; 137(part 2): 143A
33. Assimos DG, Boyce WH, Furr EG, Espeland MA, Holmes RP, Harrison LH and Kroovand RL and McCullough DL. Selective elevation of urinary enzyme levels after extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol*. 1989; 142: 687-690
34. Krongrad A, Saltzman B, Tannenbaum M, Droller MJ. Enzymuria following extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL).(Abstract 645). *J Urol*. 1988; 139: 324A
35. Marcellán FRJ, Servio LI. Evaluation of renal damage in extracorporeal lithotripsy by shock waves. *Eur Urol*. 1986; 12: 73
36. Trinchieri A, Mandressi A, Zanetti G, Ruopollo M, Tombolini P, Pisani E. Renal tubular damage after renal stone treatment. *Urol Res*. 1988; 16: 101-104
37. Kitada S, Kuramoto H, Kumasawa J, Yamaguchi A, Nakasu H, Hara S. Effects of extracorporeal shock wave lithotripsy on urinary excretion of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase. *Urol Int*. 1989; 44(1): 35-37
38. Kishimoto T, Yamamoto K, Sugimoto T, Yoshihara H, Maekawa M. Side effects of extracorporeal shock-wave exposure in patients treated by extracorporeal shock wave lithotripsy for upper urinary tract stone. *Eur Urol*. 1986; 12: 308-313
39. Trinchieri A, Zanetti G, Tombolini P, Mandressi A, Ruopolo M, Tura M, Montanari E, Pisani E. Urinary NAG excretion after anesthesia-free extracorporeal lithotripsy of renal stones: a Marker of early tubular damage. *Urol Res*. 1990; 18: 259-262
40. Sakamoto W, Kishimoto T, Nakatani T, Ameno Y, Ohyama A, Kamizuru M, Yasumoto R, Maekawa M. Examination of aggravating factors of urinary excretion of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase after extracorporeal shock wave lithotripsy. *Nephron*. 1991; 58: 205-209
41. Morris JS, Husmann DA, Wilson WT, Denstedt J, Fulgham PF, Clayman RV, Preminger GM. A comparison of renal damage induced by varying modes of shock wave generation. *J Urol*. 1991; 145: 864-867
42. Morris JS, Husmann DA, Wilson WT, Preminger GM. Temporal effects of shock wave lithotripsy. *J Urol*. 1991; 145:881-883
43. Jung K, Kirschner P, Wille A and Brien G. Excretion of urinary enzymes after extracorporeal shock wave lithotripsy: a critical reevaluation. *J Urol*. 1993; 149(6): 1409-1413
44. Hasegawa S, Kato K, Takashi M, Zhu Y, Obata K, Kinukawa T, Miyake K. Increased levels of calbindin-D in serum and urine from patients treated by extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol*. 1993; 149: 1414-1418

L. Cheidde et al - Alterações renais em LECO

45. Erkizan O, Ayder AR, Minareci S, Lekili M, Dincel C. NAG,GGT, Creatinine, Urea and Creatinine Clearance before and after ESWL. *Int Urol Nephron*. 1994; 26: 159-262
46. Hasegawa S, Kato K, Takashi M, Zhu Y, Yokoi K, Ando T, Obata K, Kondo A, Miyake K. Effects of extracorporeal shock wave lithotripsy for urolithiasis on concentrations of Creatine Kinase Isozymes in patient serum and urine. *Urol Int*. 1992; 48: 420-424
47. Alkibay T, Karabas O, Hizek N, Bozkirli I. Urinary glycosaminoglycan excretion following extracorporeal shock wave lithotripsy. *Int Urol Nephrol*. 1993; 25: 321-326
48. Folbert W. Pressure-optimized lithotripsy with the Siemens Lithostar: successful and tissue-protecting treatment of urinary stones. *Eurol Urol*. 1990; 17: 51-57
49. Ackaert KS, Hop WC, Heemskerk CA, Schröder FH. Risk factors in outpatient extracorporeal shock wave lithotripsy. *Eurol Urol*. 1989; 16: 349-353
50. Haupt G, Haupt A, Donovan JM, Drach GW, Chaussy C. Short-term changes of laboratory values after extracorporeal shock wave lithotripsy: A comparative study. *J Urol*. 1989; 142: 259-262
51. Rahman M. In vitro effects of high-energy shock waves alone and combined with anticancer drugs on human bladder cancer cells. *Urol Int*. 1994; 53: 12-17
52. Russo P, Stephenson RA, Miles C, Huryk R, Hesston WD, Melamed MR, Fair WR. High-energy shock waves suppress tumor growth in vitro and in vivo. *J Urol*. 1996; 135: 626-628
53. Randazzo RF, Chaussy CG, Fuchs GH, Bhuta SM, Lovrekovich H. The in vitro and in vivo effects of extracorporeal shock wave on malignant cells. *Urol Res*. 1988; 16: 419-426
54. Hoshi S, Orikasa S, Kuwahara M, Suzuki K, Shirai S, Yoshikawa K, Nose M. Shock wave and THP-adriamycin for treatment of rabbit's bladder cancer. *Jpn J Cancer Res*. 1992; 83: 248-250
55. Russo P, Stephenson RA, Hesston WD, Fair WR. The in vitro effect of high-energy shock waves on human prostate cancer cell line PC-3. *Proc Am Assoc Cancer Res*. 1985; 26: 267
56. Russo P, Hesston W, Fair W. Suppression of in vitro and in vivo tumor growth by high-energy shock waves. *Surg Forum*. 1985; 36: 646
57. Russo P, Miles C, Huryk R, Hesston WD, Fair W. Histopathologic and ultrastructural correlates of tumor growth suppression by high-energy shock waves. *J Urol*. 1987; 137: 338-341
58. Maruyama M, Asano T, Uematsu T, Nakagohri T, Hasegawa M, Miyauchi H, Iwashita C, Isono K. Enhancement of the antitumor effect by combined use of high-energy shock waves and ATX-70. *Jpn J Cancer Res*. 1995; 86: 800-801
59. Strohmaier WL, Bichler KH, Deetjen P, Kleinknecht S, Pedro M, Wilbert DM. Damaging effects of high-energy shock waves on cultured Madin Darby canine kidney (MDCK) cells. *Urol Res*. 1990; 18: 255-258
60. Kaver I, Kroontz Jr WW, Wilson JD, Guice JM, Smith MJV. Effects of lithotripter-generated high energy shock waves on mammalian cells in vitro. *J Urol*. 1992; 147: 215-219
61. Brummer F, Brenner J, Brauner T, Hulser DF. Effect of shock waves on suspended and immobilized L1210 cells. *Ultrasound Med Biol*. 1989; 15: 229-239
62. Van Dongen JW, Van Steenbrugge GJ, Romijn JC, Schröder FH. The cytotoxic effect of high energy shock waves on human prostatic tumour cells lines. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1989; 25: 1173-1179
63. Smith FL, Carper SW, Hall JS, Gilligan BJ, Madsen EL and Storm FK. Cellular effects of piezoelectric versus electrohydraulic high energy shock waves. *J Urol*. 1992; 147: 491-495
64. Clayman R. et al. A comparison of the in vitro cellular effects on shockwaves generated by electrohydraulic, electromagnetic and piezoelectric sources, 5th Symposium on Shockwave Lithotripsy, Indianapolis, 1989
65. Laudone VP, Morgan TR, Huryk RF, Hesston WDW, Fair WR. Cytotoxicity of high-energy shock waves: methodologic considerations. *J Urol*. 1989; 141: 965

Artigo recebido em 25 de setembro de 1997 e aceito para publicação em 23 de janeiro de 1998.
