

JOAQUIM FRANCISCO DE ALMEIDA CLARO

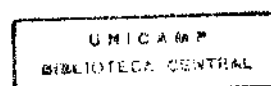
EFEITOS DAS ONDAS DE CHOQUE NO CRESCIMENTO E NA FUNÇÃO RENAL

ESTUDO EXPERIMENTAL EM RATOS

Tese apresentada ao Curso de
Pós-Graduação de Cirurgia para obtenção do
Título de Doutor.

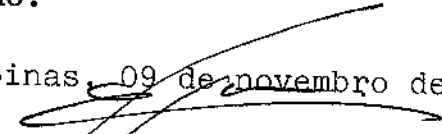
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

1994



Este exemplar dorresponde à versão final da Tese de **Doutorado**, apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, para obtenção do título de DOUTOR em Cirurgia do médico **JOAQUIM FRANCISCO DE ALMEIDA' CLARO**.

Campinas, ~~09 de novembro~~ de 1994.



PROF.DR. UBIRAJARA FERREIRA
ORIENTADOR

ORIENTADOR

PROFESSOR DR. UBIRAJARA FERREIRA

Tese realizada na Disciplina
de Urologia do Departamento de Cirurgia e no
Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental
da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

À minha família.

Ao Mestre
Nelson Rodrigues Netto Jr., pelo que me
ensinou, pelo exemplo que me guiou.

Ao Amigo
Ubirajara Ferreira, pela orientação precisa e
consciente, pela amizade sincera.

Ao Amigo
Fernandes Denardi, pesquisador crítico,
companheiro valoroso na atual linha de
pesquisa.

"Eu vejo o futuro
repetir o passado
Eu vejo um museu
de grandes novidades
o tempo não pára."

Cazuza

Agradecimentos

A todos que me ajudaram a alcançar esta etapa, tornando possível concretizar este estudo.

Meus sinceros agradecimentos:

- Ao Professor Dr. Luiz Balthazar Saldanha, professor docente-livre do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela orientação minuciosa e pela dedicação, paciência e competência na avaliação histológica.

- À Professora Dra. Yara Juliano e ao Professor Dr. Neil Ferreira Novo, professores adjuntos da Disciplina de Bioestatística do Departamento de Medicina Preventiva da Escola Paulista de Medicina, pelo carinho e competência na orientação e pelo desenvolvimento da análise estatística.

- Ao Professor Dr. José Francisco Figueiredo, professor docente-livre de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica, responsável pelo Laboratório de Conservação de Órgãos do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, pela sua valiosa orientação na avaliação funcional e interpretação deste estudo.

- À Fabiana Sampaio Antonielli de Paula, bióloga e Marlene Rocha de Quadros, farmacêutica do Laboratório de Conservação de Órgãos da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, pela orientação e realização do estudo metabólico.

- À Comissão de Ensino e Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein, pela permissão para utilização do litotritador do hospital.

- Ao Dr. José Carlos Longo, responsável pelo serviço de Litotricia Extracorpórea do Hospital Israelita Albert Einstein, pela dedicação, amizade e paciência durante a utilização do litotritador, aos domingos.

- À Siemens do Brasil, pelo fornecimento de um deflagrador de ondas eletromagnéticas, para a realização do experimento.

- À Ana Cristina de Moraes, bióloga e William Adalberto Silva, técnico de Laboratório, do Laboratório de Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas, pela amizade, interesse e participação em todas as etapas deste estudo, tornando possível sua realização.

- Ao Dr. Enrico Ferreira Martins de Andrade, residente de urologia do Hospital da Beneficência Portuguesa de São Paulo, pela colaboração no levantamento das referências bibliográficas.

- À Professora Helena Ultramar, pela revisão final do texto.

- A inúmeras outras pessoas que, no convívio diário, apoiaram e colaboraram para a realização desse estudo.

SUMÁRIO

SIGLAS E ABREVIACÕES	01
INTRODUÇÃO	02
OBJETIVOS	11
MATERIAL E MÉTODOS	13
1. Animais de Experimentação	14
2. Preparo dos Animais	14
2a. Anestesia	14
2b. Colocação do Marcador Radiopaco na Loja Renal	14
3. Grupos Experimentais e Parâmetros a serem estudados	15
4. Pesagem dos Animais	16
5. Exposição a Ondas de Choque de Alta Energia	16
6. Tempo de Obtenção dos Dados	18
7. Obtenção das Amostras de Urina	18
8. Sacrifício dos Animais, Obtenção das Amostras de Sangue e Nefrectomia esquerda	18
9. Determinação das Dosagens de Lítio, Sódio, Potássio e Creatinina no Plasma	19
10. Determinação das Frações de Excreção do Lítio, Sódio e Potássio e da Depuração do Lítio e Creatinina	19
11. Preparo e Pesagem dos Rins	21
12. Fixação dos Rins para o Estudo Anátomo-Patológico	21
13. Análise Estatística	21

RESULTADOS	23
1. Avaliação Funcional	29
2. Avaliação Morfológica	39
2a. Exame Macroscópico	43
2b. Avaliação Histológica	43
DISCUSSÃO	45
1. Discussão da Metodologia	46
1a. Grupos de Experimentação	46
1b. Escolha do Litotridor	47
1c. Escolha de Energia Utilizada durante a Exposição às Ondas de Choque	47
1d. Modelo para a Avaliação Funcional	50
2. Discussão dos Resultados	50
2a. Avaliação Morfológica	51
2b. Avaliação Funcional	54
CONCLUSÕES	59
RESUMO	61
ABSTRACT	64
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
APÊNDICE	77

Siglas e Abreviações

Para facilitar a leitura do texto, tabelas e figuras é conveniente transcrever as expressões correspondentes às siglas e abreviações empregadas na redação deste estudo.

L.E.O.C. litotricia extracorpórea por ondas de choque

O.C.A.E. ondas de choque de alta energia

Kv Kilovolts

mEq/l milequivalentes por litro

mg/l miligramas por litro

Li lítio

Na sódio

K potássio

creat creatinina

Fe fração de excreção

Cl índice de depuração

U concentração urinária

P concentração plasmática

V volume urinário por minuto, por 100 g de rato

mcI/min microlitro por minuto

g gramas

INTRODUÇÃO

Desde a sua introdução por Chaussy e col., em 1980, a litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC) passou a ser considerada o método de escolha para o tratamento da litíase renal (Chaussy e col., 1980; Drach e col., 1986, Lingeman e col., 1986, Mulley e col., 1988).

Em 1990, já existiam, em atividade, cerca de 300 litotritores distribuídos por 32 países, e mais de 500.000 pessoas haviam sido submetidas a essa nova modalidade terapêutica (Chaussy & Fuchs, 1989; Kelley, 1990).

Apesar da experiência clínica, algumas perguntas fundamentais sobre a LEOC ainda continuam sem resposta definitiva.

PRINCÍPIOS DA ONDA DE CHOQUE

O princípio inicial da geração da onda de choque foi a variação súbita de voltagem entre dois eletrodos imersos em água não-ionizada, ocasionando a evaporação, com conseqüente formação de bolhas de ar, que ao se expandirem, transmitiam e propagavam um pico de elevação de pressão (Chaussy e col., 1980).

Atualmente, os litotritores, chamados de segunda geração, possuem um gerador de ondas de choque eletromagnético, que funciona como um sistema de alto-falante, onde uma mola elétrica é montada sobre um suporte de cerâmica. Uma membrana metálica é oposta à mola e separada desta por uma membrana que vibra. Um capacitor descarrega energia elétrica na mola e a passagem da corrente elétrica produz uma forte onda eletromagnética. Por repulsão, a membrana é rapidamente defletida, gerando uma onda acústica, que se transmite para o meio adjacente. Assim, ao passar para esse meio (água), a onda acústica forma uma onda de choque. Finalmente, a onda de choque é direcionada por uma lente acústica.

Devido à resistência efetiva imposta à sua compressão, forças de tensão pulverizam o cálculo, a partir de suas camadas mais externas. Basicamente, as forças de tensão

são as ondas de choque, refletidas e refratadas, que criam uma zona de baixa pressão, após sua propagação na área de contato. Essas forças diminuem a capacidade do cálculo de resistir à pressão longitudinal, levando a fraturas de fora para dentro do cálculo (Brendel, 1986).

EFEITO CELULAR DA ONDA DE CHOQUE

As investigações com ondas de choque de alta energia (O.C.A.E.) estão voltadas, principalmente, para seu uso contra células neoplásicas. Contudo, esses estudos podem nos fornecer informações valiosas quanto ao efeito das O.C.A.E. nas células normais.

Russo e col. (1986) utilizando células de carcinoma da próstata de ratos e de melanoma humano, verificaram uma diminuição seletiva das fases G₂ e M do ciclo celular, após exposição a 800 e 1500 ondas de choque. A complementação desse estudo, com a fase "in vivo", demonstrou um retardo no crescimento do tumor.

Oosterhof e col. (1989) também verificaram uma ação anti-proliferativa do tumor após O.C.A.E.

Da mesma forma, Randazzo e col. (1988) examinaram os índices de viabilidade, crescimento e aderência celular, além das características ultramicroscópicas do carcinoma renal e de células embrionárias de rim humano "in vitro". As células do carcinoma renal foram tratadas com 1400 a 2000 ondas de choque, com 18 Kv de intensidade, o que causou uma diminuição significativa na viabilidade, crescimento e aderência das suas células, comparadas com as células embrionárias do rim humano. A microscopia eletrônica revelou lesão importante em ambos os tipos de células, mais acentuada após 120 horas.

A verificação de alterações celulares após ondas de choque levantou a questão da vulnerabilidade celular em pacientes submetidos à L.E.O.C.

Em estudo pioneiro, Chaussy (1986) demonstrou não haver lesão de células normais expostas às O.C.A.E. Contudo, Yang e col. (1988) verificaram um efeito citotóxico das ondas de choque em osteócitos. O efeito era dose-dependente e apenas 500 ondas de

choque com intensidade de 18 Kv já reduziam a viabilidade celular para 50%, além de reduzir sua capacidade de formar colônias.

Smith e col. (1992) notaram a rotura da membrana celular numa grande proporção de células expostas a ondas de choque. Além disso, um número significativo das células consideradas viáveis não se replicava em estudos de clones celulares. Esse último fenômeno ocorria nas células expostas às O.C.A.E., mas não naquelas expostas a ondas de choque geradas por um cristal piezoelétrico.

Kaver e col.(1992), estudando cultura de células "in vitro" expostas às O.C.A.E., verificaram que a lesão celular é causada por, pelo menos, dois processos diferentes. O primeiro, a lise celular, imediata, devido à rotura da membrana celular. Possivelmente esse processo ocorre ainda durante o tratamento, já que debris das células podem ser observados nas amostras, examinadas imediatamente após a exposição às ondas de choque. Além disso, células que não sofreram lise podem ser afetadas, apresentando diminuição da sua capacidade reprodutiva, avaliada através da formação de colônias celulares. Para ambos os processos, a variável mais importante é o número de ondas de choque administrado. A voltagem aplicada parece não apresentar significado importante. Esse estudo demonstrou ainda que, tanto a lise, quanto a perda da capacidade reprodutiva celular, aumentam de forma exponencial com o número de ondas de choque aplicado. A lise apresentou maior sensibilidade à variação do número de ondas de choque, que à perda da capacidade reprodutiva. Porém, Laudone e col. (1989) comprovaram que o efeito das O.C.A.E. difere, significativamente, entre culturas de células em suspensão e células teciduais, tornando difícil, senão impossível, a comparação entre estudos "in vitro" e "in vivo". Além disso, ao tentar reproduzir os resultados obtidos por outros investigadores, os autores concluíram que a escolha do tipo de tumor para estudos "in vitro" tem um papel importante nos resultados. Por causa disso, esses estudos deveriam ser realizados em animais de experimentação.

EFEITO TISSULAR

Chaussy, em 1986, demonstrou que as ondas de choque passam, através dos tecidos, com atenuação muito pequena da onda de energia. Estudos subseqüentes com animais revelaram apenas graus mínimos de lesão tissular, que se resolveram prontamente. Ainda em 1986, Chaussy obteve alto índice de fragmentação de cálculos introduzidos no rim de cães, não observando alteração tissular ou da função renal. Porém, nesse mesmo estudo foi relatada extensa rotura alveolar e vascular dos pulmões expostos às O.C.A.E.

Racker e col. (1988) verificaram uma perda difusa dos microvilos e cílios na superfície celular de túbulos, vacuolização, descamação e rotura glomerular em rins submetidos às O.C.A.E.

Devido à possibilidade de exposição de vértebras às ondas de choque em crianças, a tíbia proximal de ratos de 5 semanas de vida foi submetida a 1500 ondas de choque, com intensidade de 20 Kv. Os animais foram sacrificados duas, quatro e dez semanas após o tratamento. Em 44% dos animais encontrou-se displasia focal da placa de crescimento. Em 33% deles a displasia era extensa. (Yeaman, 1989).

Numa avaliação ampla dos efeitos agudos e crônicos da L.E.O.C. sobre os vários tecidos, Graff e col. (1987) utilizaram coelhos para demonstrar a presença de hemorragia e ulceração do reto, hematomas intra e intermusculares e hemorragia subperiosteal 48 horas após a exposição às O.C.A.E. Cronicamente, foi relatada necrose asséptica, lesão de osteócitos e remodelação do osso.

Gunasekaram e col. (1989) verificaram alterações morfológicas no rim de coelhos. Sete dias após a exposição às O.C.A.E. ocorriam hemorragia subcapsular focal, dilatação tubular e hemorragia intersticial. Cronicamente (dois meses após o experimento), a única alteração era fibrose intersticial focal. Quando os dois rins eram tratados, só se verificou uma alteração transitória da depuração da creatinina e da concentração de hemoglobina livre na urina. Em contraste com os achados de Chaussy, Brendel (1986) relatou a presença de hemorragia renal, edema intersticial e petéquias na cápsula renal após aplicação de O.C.A.E. no rim de cães.

Da mesma forma, Newman e col. (1987) relataram a presença de hemorragia corticomedular em todo o rim de cães sacrificados entre 48 e 72 horas, após a aplicação de O.C.A.E. Em 75% dos rins havia também hemorragia ou hematoma perirrenal. Trinta dias após o tratamento, verificou-se apenas fibrose renal.

Outros estudos demonstraram alterações macroscópicas nos rins expostos às O.C.A.E., que incluíam aumento do tamanho do órgão, hematoma subcapsular e hemorragias: muscular, do parênquima, da cápsula, do hilo renal e da gordura perirrenal (Delijs e col., 1988, Jaeger e col., 1988). No estudo histológico, foi relatada hemorragia focal e difusa, com trombose das veias arqueadas e interlobulares, além de dilatação tubular. Cronicamente, três meses após a exposição às O.C.A.E., não se verificou nenhuma alteração macroscópica. Nessa fase, o estudo histológico demonstrou várias áreas focais de fibrose e depósito de cálcio (Jaeger e col., 1988). A microscopia eletrônica revelou que a parede das células e arteríolas era o local mais atingido (Delijs e col., 1988).

Muschter e col. (1987) observaram hematomas intra e perirrenais e necrose do parênquima agudamente após O.C.A.E.

Begun e Lawson (1988) descreveram alterações crônicas causadas pelas ondas de choque, representadas por cicatrizes focais circundadas por áreas vascularizadas, além de fibrose perivascular, hialinização glomerular e lesão tubular, lembrando as lesões do estágio final da insuficiência renal.

Resultados semelhantes foram obtidos por Fajardo e col. (1990), ao estudarem rins de coelhos submetidos às O.C.A.E. Os autores descreveram alterações agudas macroscópicas, representadas por contusões do parênquima renal, hemorragia intersticial e hematomas subcapsulares. Os animais submetidos à microangiografia apresentavam inúmeros pontos de lesão vascular, com extravasamento cortical, subcapsular e medular do contraste utilizado, devido à rotura das artérias e veias arqueadas. Na fase crônica, esse mesmo estudo revelou espessamento fibrótico da cápsula renal e cicatrizes no parênquima renal, com aumento da consistência do rim. Os microangiogramas realizados nesta fase demonstraram fibrose focal, predominante na camada cortical mais externa, comprovada pelo aumento do número de glomérulos e diminuição dos vasos eferentes. Em vários animais notaram-se também áreas de vasos aberrantes, provavelmente colaterais, adjacentes a grandes áreas avasculares associadas a cicatrizes do parênquima.

Van Arsdalen e col. (1991) estudaram o efeito das O.C.A.E. no crescimento do rim e osso de coelhos. Contrariamente aos achados de Recker e col. (1988), os autores não

verificaram nenhuma alteração aguda ao exame físico dos animais. Seis meses após o tratamento, os coelhos também não apresentaram nenhuma alteração. Os rins e os ossos tinham peso normal e não havia nenhuma alteração histológica.

Também com objetivo de avaliar as lesões vasculares, Weber e col. (1992) injetaram um preparado à base de silicone e borracha através da aorta, para evidenciar a angioarquitetura renal. A seguir, os rins eram retirados. O exame macroscópico revelou hematomas subcapsulares e hemorragia intersticial e intra-piélica. À microscopia notou-se rotura das veias interlobares e arqueadas, levando a extravasamento intersticial, subcapsular e piélico. A principal alteração vascular ocorreu nas vênulas; as arteríolas foram menos atingidas, embora houvesse até mesmo oclusão completa de artérias arqueadas.

Banner e col. (1991) relataram o aparecimento de proliferação mesangial dos glomérulos, com deposição de complemento C3, que se iniciava 48 horas após a exposição às ondas de choque e aumentava depois de um mês.

EXPERIÊNCIA CLÍNICA

Desde a sua primeira aplicação, há mais de uma década, a rápida aceitação da litotricia extracorpórea por ondas de choque proporcionou um vasto conhecimento e grande experiência no tratamento de pacientes com litíase urinária.

Clinicamente, são observadas alterações morfológicas e funcionais. Dentre as manifestações morfológicas, a hematúria macroscópica está presente em virtualmente todos os pacientes (Lingeman e col., 1989, Claro e col., 1991, Claro e col., 1992).

Cerca de 0,66% dos pacientes tratados por L.E.O.C. necessitam de hemotransfusão, devido a sangramentos intensos, por causa de contusões ou hematomas renais (Kaude e col., 1985, Knapp & Kulb, 1987, Knapp e col., 1988).

Estudos utilizando a ressonância nuclear magnética após a L.E.O.C. verificaram que entre 63% e 85% dos pacientes apresentaram uma ou mais alterações morfológicas, variando desde simples contusões até extensos hematomas perirrenais (Kaude e col., 1985, Knapp & Scott, 1987, Williams e col., 1988).

Além disso, já foram relatadas elevações importantes das dosagens séricas e urinárias de bilirrubina, creatinina, transaminase glutâmica oxaloacética, glucosaminidase, beta galactosidase glutamil transpeptidase e vários casos de pancreatite aguda, com elevação da amilase sérica (Lingeman e col., 1986).

Outros estudos, utilizando renograma com radioisótopos, demonstraram diminuição importante no fluxo plasmático renal, depois da L.E.O.C., (Kaude e col., 1985, Williams e col., 1988, Williams & Thomas, 1989), além de lesão renal aguda, constatada através da cintilografia renal com gálio (Norman e col., 1992).

A possível repercussão clínica dessas alterações foi verificada pelo aumento da creatinina sérica (Kulb e col., 1986) e dos níveis de pressão diastólica (Lingeman e col., 1990, Claro e col., 1991), levando até mesmo ao aparecimento de hipertensão arterial após L.E.O.C. (Lingeman & Kulb, 1987, Lingeman e col., 1990, Montgomery e col., 1989, Claro e col., 1992, Yokoyama e col., 1992).

Apesar disso, o efeito das ondas de choque no rim em crescimento é pouco conhecido.

A explicação deve-se ao fato das crianças responderem por apenas 2% a 3% de todos os casos de litíase (Sinno e col., 1979).

Compilando-se a literatura no período entre 1986 e 1992, conseguiu-se reunir 158 crianças com litíase urinária, submetidas à litotricia extracorpórea por ondas de choque, ainda assim incluindo os casos de litíase ureteral (Newman e col., 1986, Kroovand e col., 1987, Sigman e col., 1987, Kramolowsky e col., 1987, Frick e col., 1988, Abara e col., 1990, Vandeursen e col., 1991, Thomas e col., 1992, Conrad e col., 1992). A maioria desses estudos analisou apenas a eficácia deste tipo de tratamento, não avaliando as possíveis alterações do crescimento e da função renal a longo prazo.

Objetivos

A intensa utilização da L.E.O.C. e a falta de conhecimento de seus efeitos no tecido renal em crescimento, estimularam o desenvolvimento de um modelo experimental visando esclarecer dúvidas importantes nessa área do conhecimento médico, bem como gerar subsídios para novas linhas de pesquisa, ligadas à utilização das ondas de choque de alta energia em outros tipos de tecidos e de doenças.

O presente estudo tem como objetivo verificar o efeito das ondas de choque de alta energia:

1. No crescimento dos animais;
2. No crescimento renal;
3. Na função do rim em crescimento;
4. Na microestrutura renal
5. Analisar a relação entre o efeito e a intensidade da onda de choque.

Material e Métodos

1. Animais de Experimentação.

Foram utilizados 35 ratos (*Ratus Norvergicus*, variedade *Albinus*, originariamente da raça Wistar) machos, fornecidos pelo Biotério da Universidade Estadual de Campinas.

2. Preparo dos animais para o experimento.

2a. Anestesia

Os animais foram anestesiados por inalação de éter etílico em campânula própria. Durante a colocação cirúrgica do marcador radiopaco, a exposição às O.C.A.E. e o sacrifício do animal, a anestesia foi mantida também por meio de inalação de éter etílico, utilizando-se algodão embebido com o agente anestésico e colocado em um copo de vidro de tamanho adequado para adaptação ao focinho do animal. Houve um acidente anestésico que levou ao óbito do animal.

2b. Colocação do marcador radiopaco na loja renal.

Com trinta dias de vida, após tricotomia e antissepsia, os animais foram submetidos à incisão do flanco esquerdo, com tesoura, seccionando-se os planos da parede abdominal até atingir-se a cavidade peritoneal. A seguir, o rim esquerdo era exposto e a loja renal marcada com fio de borracha banhado em sulfato de bário, radiopaco, provenientes de compressas de gaze detectáveis aos raios X*. Em seguida, o rim era reposicionado na loja renal. A parede era fechada em dois planos; o profundo (peritônio e músculos) e o superficial (aponeurose e pele), com pontos separados de algodão nº 0.

O ato cirúrgico foi limpo, porém não estéril.

*Ray-Tec, Johnson & Johnson, São José dos Campos

3. Grupos Experimentais e Parâmetros a serem Estudados.

Com 40 dias de vida, os animais foram pesados e a seguir submetidos a um sorteio para constituição de três grupos:

Grupo Controle - nove animais, com peso entre 140g e 196g, peso mediano de 170g, que não foram expostos às ondas de choque;

Grupo 1 - 10 animais, pesando entre 136g e 193g, peso mediano de 150g, submetidos a 1000 ondas de choque de 16,0 Kv de intensidade; e

Grupo 2 - 15 animais, com peso variando de 146g a 185g, peso mediano de 167g, submetidos a 1000 impulsos de 17,2 Kv de intensidade.

Parâmetros a serem estudados

- Peso Corpóreo

- Peso do Rim

- Concentrações plasmáticas de lítio, sódio, potássio e creatinina

- Frações de excreção de lítio, sódio e potássio.

- Depuração de lítio e de creatinina.

- Morfologia Renal:

- a) Macroscópica

- b) Microscópica

4. Pesagem dos animais

Os animais foram pesados no dia da exposição às O.C.A.E e no dia do seu sacrifício, utilizando-se a mesma balança (Denver Instruments, mod. AL 5000).

5. Exposição às Ondas de Choque de Alta Energia (O.C.A.E.)

Um dia antes do experimento foi realizada radiografia simples de todos os animais, para confirmar a localização do marcador radiopaco na loja renal esquerda.

(Fotografia nº 1)



O litotridor utilizado foi o Lithostar*, localizado no Hospital Israelita Albert Einstein, em São Paulo. Este litotridor consiste de dois geradores de ondas de choque, acoplados numa mesa radiológica, contendo ainda dois sistemas de fluoroscopia para localização do cálculo. Um plano de fluoroscopia nos dá a projeção ântero-posterior, utilizado

*Siemens Medizinisch Technik, Alemanha

para a localização coronal do cálculo. O segundo plano de fluoroscopia dá uma visão da projeção oblíqua, servindo, portanto, para a localização vertical do cálculo.

As ondas de choque são geradas por descargas eletromagnéticas. O pico de pressão é induzido por movimentos rápidos de uma membrana sob meio líquido (água). O gerador produz uma pressão que varia de 200 bar até 380 bar. A pressão utilizada é escolhida pela variação da voltagem empregada, de 13 Kv até 19 Kv de intensidade. As ondas de pressão se propagam através de interfaces, resultando num foco em forma de elipse, de cerca de 11mm x 90mm (Tabela 1)

Tabela 1- Características do Lithostar*

gerador de onda de choque	eletromagnético
sistema de foco	lentes acústicas
formas de contato com o paciente	bolsa de água e gel
localização do cálculo	intensificador de imagem de raios X, com 2 planos
seletor de energia	Kilovolts (11 a 19)
área de foco	11mm x 90 mm
distância focal	113mm
pressão máxima	380 bar

A única modificação necessária para aplicação das ondas de choque, no rim esquerdo dos animais, foi a colocação de uma bolsa de água entre o gerador das ondas de choque e os animais. Essa modificação permitiu a localização desses rins, na área de foco do litotritador.

*El - Damanhoury e col. (1991)

6. Tempo de Obtenção dos Dados

- Peso corpóreo : os animais foram pesados duas vezes: a primeira, com 40 dias de vida e a segunda, com 7 meses e 10 dias, quando foram sacrificados.
- Peso do rim e
- Dosagem de lítio, sódio, potássio e creatinina no plasma e na urina.

Esses dados foram obtidos quando os ratos tinham 7 meses e 10 dias de idade, ou seja, 6 meses depois da exposição às O.C.A.E. nos grupos 1 e 2.

7. Obtenção das Amostras de Urina.

Às 17 horas do dia anterior à coleta da urina foi administrada, uma sobrecarga de lítio de 100 mEq/100 g de peso do rato. A seguir, os animais foram deixados em jejum. Após completar doze horas de jejum, foi realizada a primeira administração de água destilada, num volume correspondente a 5% do peso do rato. Aguardavam-se 60 minutos e repetia-se o procedimento. Depois disso, esperamos mais trinta minutos e iniciamos o experimento. Os animais permaneceram na gaiola metabólica durante duas horas para a coleta da urina.

Tanto a sobrecarga de lítio, quanto a administração de água destilada foram realizadas por gavagem, ou seja, através de uma cânula oro-gástrica semi-rígida.

8. Sacrifício dos Animais, Obtenção das Amostra de Sangue e Nefrectomia Esquerda.

Imediatamente após a coleta da urina, os animais foram retirados das gaiolas metabólicas, anestesiados, colocados em suporte próprio e submetidos a tóraco-laparotomia mediana. O coração foi puncionado com agulha e seringa heparinizadas para obtenção da amostra de sangue. A seguir, o coração foi seccionado, completando-se, assim, a sangria e o sacrifício do animal. Finalmente, foi realizada a nefrectomia esquerda.

9. Determinação das Dosagens de Lítio, Sódio, Potássio e Creatinina no Plasma e na Urina

O sangue obtido foi centrifugado para separação do plasma, transferido para outro tubo, fechado e conservado em congelador a -15°C , até o momento das dosagens.

Para as dosagens do lítio, sódio e potássio, utilizou-se o fotômetro de chama (Bausch & Lomb, mod. 262), para leitura direta das suas concentrações, no plasma e na urina.

As dosagens de creatinina, no plasma e na urina, foram realizadas pelo método colorimétrico, baseado na reação de Jaffé (Henry, 1969). Para a leitura das concentrações plasmáticas e urinárias da creatinina, utilizou-se o espectofotômetro (Bausch & Lomb, mod. 282).

10. Determinação das Frações de Excreção do Lítio, Sódio e Potássio e da Depuração do Lítio e Creatinina

Os valores da fração de excreção do lítio, sódio e potássio foram obtidos dividindo-se o produto das concentrações urinárias de cada íon e plasmática de creatinina, pelo produto das concentrações plasmáticas de cada íon e urinária de creatinina. Esses valores foram expressos em porcentagem.

$$\text{Ex.: } \text{FeLi} = \frac{\text{ULi} \times \text{P creat.}}{\text{PLi} \times \text{V creat.}} \% , \text{ onde}$$

U ... concentração urinária (mEq/l) e

P ... concentração plasmática (mEq/l).

Os valores da depuração do lítio e creatinina foram obtidos multiplicando-se a razão entre a concentração urinária e plasmática de cada substância, pelo volume urinário por minuto, corrigido para 100 g de peso do animal em estudo.

Esses valores foram expressos em mcl/min/100g rato.

$$\text{Ex.: } Cl_{Li} = \frac{U_{Li}}{P_{Li}} \times V, \text{ onde}$$

U ... concentração urinária (mEq/l)

P ... concentração plasmática (mEq/l) e

V ... volume urinário (mcl/min/100g rato).

O volume urinário (V) foi obtido dividindo-se a diurese de cada rato, pelo tempo de avaliação metabólica, ou seja, duas horas, e corrigida para 100 g de peso corpóreo de cada rato:

$$V = \frac{\text{diurese (mcl)}}{120 \text{ min}/100\text{g rato}}$$

Ex.: animal 1, grupo controle (Tabela 2)

P = 417 g, diurese = 14,1 ml; então:

$$V = \frac{14,1 \text{ ml}}{120 \text{ min} \times 4,17 \text{ g}}$$

$$V = 28,17 \text{ mcl/min}/100\text{g rato}$$

11. Preparo e Pesagens dos Rins.

Após a sangria e o sacrifício dos animais, o rim esquerdo foi retirado, limpo de outros tecidos e de aderências com o marcador radiopaco, enxugado com gaze e pesado sempre na mesma balança (August Sauter modelo Ebingen 123).

12. Fixação dos Rins para o Estudo Anátomo-Patológico

Imediatamente após a pesagem, o rim era imerso em fixador de Dubosque-Brasil, por um período de duas horas. A seguir, o rim era transferido para outro frasco, para fixação com formol a 10%, até a confecção do bloco de parafina.

Na confecção das lâminas, utilizamos o corte mais central do rim, realizado com o micrótomo. As colorações utilizadas foram a hematoxilina-eosina, tricrômico de Masson, hematoxilina-fosfotúngstica e prata-ácido-salicílico (PAS).

13. Análise Estatística

Para análise dos resultados, foram utilizados testes paramétricos e não paramétricos, dependendo da natureza da distribuição dos valores ou da variabilidade das medidas efetuadas. Os seguintes testes foram aplicados:

1. Análise de variância a um critério (Sokal, 1969), com o objetivo de comparar os três grupos estudados, em relação aos valores do lítio, sódio, potássio e creatinina no sangue e na urina. Quando demonstrou diferença significativa, esta análise foi completada pelo teste de contrastes de Scheffé (Sokal, 1969).

2. Análise de variância por postos de Kruskal-Wallis (Siegel, 1975), com a finalidade de comparar os três grupos estudados, em relação às diferenças percentuais observadas entre os valores dos pesos dos animais, obtidos aos 40 dias e com 7 meses e 10 dias de vida, chamados de pesos pré e pós exposição às O.C.A.E. O valor das diferenças percentuais foi calculado segundo a fórmula:

$$\text{diferença percentual} = \frac{\text{Peso Pós} - \text{Peso Pré}}{\text{Peso Pré}} \times 100$$

A mesma análise foi aplicada para comparar os três grupos quanto ao valor da relação peso rim, dividido pelo peso rato, das frações de excreção de lítio, sódio e potássio e da depuração de lítio e creatinina. Quando demonstrou diferença significativa, esta análise foi completada pelo teste das comparações múltiplas (Hollander, 1973)

3. Teste da Partição do quiquadrado para tabelas 2xN (Cochran, 1954), quando se compararam os três grupos, em relação à presença de alterações anátomo-patológicas, depois da exposição às ondas de choque.

Em todos os testes fixou-se em 0,05 ou 5% (alfa menor ou igual a 0,05) o nível para rejeição da hipótese de nulidade, assinalando-se, com um asterisco, os valores significantes.

Resultados

Os grupos controle, 1 e 2 foram considerados homogêneos em relação ao peso corpóreo dos ratos, medido antes da exposição às ondas de choque de alta energia (Tabela 5).

Todos os animais submetidos às O.C.A.E. apresentaram hematúria macroscópica agudamente. Seis meses após o experimento, no período de avaliação metabólica, nenhum animal apresentou hematúria macroscópica.

Durante a realização do estudo metabólico, um rato do grupo 2 aspirou a sonda de gavagem e apresentou parada respiratória. Os dados deste animal foram considerados apenas na avaliação morfológica dos resultados.

Os resultados obtidos com a avaliação funcional e morfológica estão representados por meio de tabelas e texto.

O texto é constituído pelas explicações das fórmulas, utilizadas no estudo funcional e conclusões estatísticas relacionadas aos parâmetros apresentados.

As concentrações urinárias de lítio, sódio, potássio e creatinina não possuem significado biológico, tendo sido utilizadas na obtenção dos valores da fração de excreção desses íons e dos índices de depuração do lítio e da creatinina. Por causa disso, estas tabelas são apresentadas no Apêndice.

As tabelas, com o estudo estatístico, também se encontram no Apêndice.

Tabela 2. Resultados do grupo controle

ANIMAL	PESQ(g) PRÉ	PESQ(g) PÓS	SOLUÇÃO de água destilada (ml)	DIURESE (ml) (120 min)	LITIO (mEq/l)		SÓDIO (mEq/l)		POTÁSSIO (mEq/l)		CREATININA (mg/l)		PESO DO RIM (g)	MORFOLOGIA	
					SANGUE	URINA	SANGUE	URINA	SANGUE	URINA	SANGUE	URINA		MACROSCÓPICA	MICROSCÓPICA
1	150	417	4,2	14,1	0,13	0,21	153	0,1	4,3	2,4	0,69	7,34	1,1381	normal	normal
2	167	490	4,9	16,2	0,13	0,36	149	0,1	3,9	3,8	0,88	9,83	1,5286	normal	normal
3	140	394	3,9	29,6	0,10	0,35	149	0,2	3,6	2,3	0,70	6,40	0,9118	normal	normal
4	157	483	4,8	21,8	0,12	0,26	149	0,1	3,9	1,6	0,78	7,13	1,0611	normal	normal
5	196	594	5,9	19,9	0,12	0,36	159	0,5	4,9	4,9	0,54	6,58	1,3620	normal	normal
6	170	373	3,8	17,5	0,15	0,35	150	0,5	3,4	3,3	0,70	6,40	1,3450	normal	normal
7	165	451	4,5	16,3	0,12	0,43	147	0,1	3,6	2,1	1,40	12,78	1,5877	normal	normal
8	177	434	4,3	10,7	0,14	0,38	144	0,2	3,3	3,1	0,99	11,54	1,4775	normal	normal
9	176	454	4,5	15,0	0,14	0,41	148	0,1	2,8	3,6	0,78	9,76	1,6333	normal	normal

Tabela 3. Resultados do grupo 1 (1000 impulsos x 16,0 Kv)

ANIMAL	PESO(g) PRÉ	PESO(g) PÓS	SOLUÇÃO de água destilada (ml)	DIURESE (ml) (120 min)	LÍTIQ (mEq/l)		SÓDIO (mEq/l)		POTÁSSIO (mEq/l)		CREATININA (mg/l)		PESO DO RIM (g)	MORFOLOGIA	
					SANGUE	URINA	SANGUE	URINA	SANGUE	URINA	SANGUE	URINA		MACROSCÓPICA	MICROSCÓPICA
1	143	402	4,0	14,9	0,19	0,80	144	0,1	3,2	0,9	0,63	9,91	0,9798	normal	normal
2	140	422	4,2	17,2	0,14	0,25	149	0,3	3,6	4,2	0,95	7,49	1,0974	normal	normal
3	142	384	3,8	16,0	0,16	0,31	146	0,1	4,5	3,9	1,02	8,16	0,8851	normal	normal
4	176	530	5,3	16,2	0,14	0,27	145	0,1	4,0	2,4	0,67	9,91	1,0851	normal	normal
5	136	420	4,2	21,0	0,15	0,35	149	0,1	3,7	0,7	0,73	8,49	0,8168	normal	normal
6	172	512	5,1	17,2	0,14	0,38	156	0,1	3,6	3,3	1,16	9,55	1,1721	normal	normal
7	150	442	4,4	16,0	0,16	0,23	157	0,1	3,7	1,2	0,75	15,10	1,0769	normal	normal
8	193	458	4,5	14,2	0,14	0,34	149	0,1	3,9	3,1	0,75	7,73	1,1457	normal	normal
9	175	427	5,2	16,7	0,14	0,56	147	0,3	3,6	4,7	0,66	15,23	1,0870	normal	normal
10	167	452	4,5	21,5	0,13	0,27	149	0,1	3,5	2,2	0,69	8,13	1,1544	normal	normal

Tabela 4. Resultados do grupo 2 (1000 impulsos x 17,2 Kv)

ANIMAL	PESO(g) PRÉ	PESO(g) PÓS	SOLUÇÃO de água destilado (ml)	DIURESE (ml) (120 min)	LITIO (mEq/l)		SODIO (mEq/l)		POTÁSSIO (mEq/l)		CREATININA (mg/l)		PESO DO RIM (g)	MORFOLOGIA	
					SANGUE	URINA	SANGUE	URINA	SANGUE	URINA	SANGUE	URINA		MICROSCÓPICA	MICROSCÓPICA
1*	172	487	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,5285	normal	alterado
2	150	409	4,0	20,2	0,17	0,25	150	0,1	4,2	1,5	1,01	6,80	1,1407	normal	alterado
3	168	435	4,3	19,5	0,15	0,23	145	0,1	4,2	1,0	1,50	4,35	1,4775	normal	alterado
4	146	431	4,3	22,5	0,16	0,25	146	0,2	3,6	1,0	1,31	5,34	1,0170	normal	alterado
5	148	481	4,8	18,5	0,16	0,26	150	0,1	4,7	1,7	0,72	7,67	1,1221	normal	alterado
6	152	392	3,9	16,0	0,14	0,21	130	0,1	4,0	1,4	0,63	5,65	0,8950	normal	alterado
7	172	542	5,4	13,8	0,12	0,34	155	0,1	5,5	1,7	0,73	8,34	1,1802	normal	alterado
8	182	475	4,7	23,9	0,14	0,36	152	0,3	4,3	2,2	0,61	8,34	1,1677	normal	alterado
9	168	540	5,4	12,5	0,14	0,25	151	0,1	5,8	1,3	0,96	11,12	1,1051	normal	alterado
10	165	474	4,7	18,3	0,15	0,30	154	0,4	4,3	2,1	0,78	8,50	1,1644	normal	alterado
11	167	463	4,6	16,1	0,19	0,18	163	0,4	5,1	0,0	0,60	7,97	1,1589	normal	alterado
12	164	457	4,5	15,2	0,18	0,39	140	0,1	5,0	2,6	0,85	8,13	1,1544	normal	alterado
13	146	402	4,0	21,2	0,15	0,19	132	0,1	3,5	1,4	0,64	5,19	0,9798	normal	alterado
14	176	497	4,9	18,1	0,15	0,36	151	0,1	4,9	3,0	0,69	9,76	1,1214	normal	alterado
15	185	484	4,8	15,9	0,16	0,31	144	0,1	4,0	2,9	0,90	9,64	1,1020	normal	alterado

* O animal I aspirou a sonda de gavagem e evoluiu com parada respiratória

Tabela 5. Ratos dos Grupos Controle, 1 e 2 segundo o peso corpóreo (g) antes da exposição às O.C.A.E.

ANIMAL	CONTROLE	GRUPO 1	GRUPO 2
1	150	143	172
2	167	140	150
3	140	142	168
4	157	176	146
5	196	136	148
6	170	172	152
7	165	150	172
8	177	193	182
9	176	175	168
10		167	165
11			167
12			164
13			146
14			176
15			185
MÉDIA	166,4	159,4	164,1
DESVIO PADRÃO	16,4	19,6	12,9

ANÁLISE DE VARIÂNCIA
(CONTROLE X GRUPO 1 X GRUPO 2)

F calculado = 0,49 F crítico = 3,32

Os grupos não diferem significativamente

Os três grupos são homogêneos quanto ao peso corpóreo antes da exposição às O.C.A.E.

1. Avaliação Funcional

**Tabela 6. Valores do Lítio no sangue (mEq/l)
após a exposição às O.C.A.E.**

ANIMAL	CONTROLE	GRUPO 1	GRUPO 2
1	0,13	0,19	0,17
2	0,13	0,14	0,15
3	0,10	0,16	0,16
4	0,12	0,14	0,16
5	0,12	0,15	0,14
6	0,15	0,14	0,12
7	0,12	0,16	0,14
8	0,14	0,14	0,14
9	0,14	0,14	0,15
10		0,13	0,19
11			0,18
12			0,15
13			0,15
14			0,16
MÉDIA	0,13	0,15	0,15
DESVIO PADRÃO	0,01	0,02	0,02

**ANÁLISE DE VARIÂNCIA
(CONTROLE X GRUPO 1 X GRUPO 2)**

F calculado = 7,04* F crítico = 3,32
Os grupos diferem significativamente

**TESTE DE SCHEFFÉ
CONTROLE < GRUPO 1 E GRUPO 2**

Os valores do lítio no sangue dos grupos 1 e 2 são maiores que no grupo controle.

**Tabela 7. Valores da fração de excreção de lítio
após a exposição às O.C.A.E.**

ANIMAL	CONTROLE	GRUPO 1	GRUPO 2
1	15,18	26,76	21,84
2	27,00	22,64	52,87
3	38,28	24,21	38,32
4	23,70	13,03	15,26
5	24,62	20,06	16,72
6	25,52	32,96	24,80
7	39,26	7,14	18,80
8	23,29	23,56	15,40
9	23,41	17,33	23,23
10		17,62	7,11
11			22,65
12			15,62
13			16,97
14			18,08
MÉDIA	26,70	20,53	21,98

ANÁLISE DE VARIÂNCIA
(CONTROLE X GRUPO 1 X GRUPO 2 para FeLi)

F calculado = 4,52 F crítico = 5,99
Os grupos não diferem significativamente
Não há diferença na fração de excreção de lítio nos três grupos

Tabela 8. Valores da depuração de lítio (mcl/min/100g rato) após a exposição às O.C.A.E.

ANIMAL	CONTROLE	GRUPO 1	GRUPO 2
1	45,52	130,05	60,52
2	76,59	60,65	57,28
3	219,12	67,27	67,94
4	81,49	49,12	52,08
5	83,75	97,22	51,02
6	91,23	75,98	60,12
7	107,92	43,36	107,82
8	55,76	62,75	34,45
9	80,63	105,63	81,50
10		83,33	27,45
11			60,05
12			55,67
13			72,84
14			52,50
NÉDIA	93,52	77,44	60,09

**ANÁLISE DE VARIÂNCIA POR POSTOS DE KRUSKAL-WALLIS
(CONTROLE X GRUPO 1 X GRUPO 2 para CILi)**

F calculado = 5,85 F crítico = 5,99
Os grupos não diferem significativamente
Não há diferença na depuração de lítio nos três grupos.

**Tabela 9. Valores do sódio no sangue (mEq/l)
após a exposição às O.C.A.E.**

ANIMAL	CONTROLE	GRUPO 1	GRUPO 2
1	153	144	150
2	149	149	145
3	149	146	146
4	149	155	158
5	159	149	138
6	150	156	155
7	147	157	152
8	144	149	151
9	148	147	154
10		149	163
11			140
12			132
13			151
14			144
MÉDIA	149,8	150,1	148,5
DESVIO PADRÃO	4,21	4,41	8,29

**ANÁLISE DE VARIÂNCIA
(CONTROLE X GRUPO 1 X GRUPO 2)**

F calculado = 0,22 F crítico = 3,32
Os grupos não diferem significativamente
Não há diferença nos valores do sódio no sangue nos três grupos.

Tabela 10. Valores da fração de excreção de sódio após a exposição às O.C.A.E.

ANIMAL	CONTROLE	GRUPO 1	GRUPO 2
1	0,006	0,004	0,009
2	0,006	0,024	0,023
3	0,014	0,008	0,033
4	0,073	0,004	0,005
5	0,041	0,005	0,008
6	0,036	0,007	0,005
7	0,007	0,003	0,014
8	0,012	0,006	0,005
9	0,054	0,008	0,023
10		0,005	0,018
11			0,007
12			0,009
13			0,004
14			0,006
MÉDIA	0,03	0,01	0,01

ANÁLISE DE VARIÂNCIA POR POSTOS DE KRUSKAL-WALLIS
(CONTROLE X GRUPO 1 X GRUPO 2 para valores FeNa)
F calculado = 7,85* F crítico = 5,99
Os grupos diferem significativamente
TESTE DE COMPARAÇÕES MÚLTIPLAS - CONTROLE > GRUPO 1
Os valores da fração de excreção de sódio no grupo 1 são menores que no grupo controle.
Não houve diferença entre o grupo 2 e os grupos controle e 1

**Tabela 11. Valores do potássio no sangue (mEq/l)
após a exposição às O.C.A.E.**

ANIMAL	CONTROLE	GRUPO 1	GRUPO 2
1	4,3	3,2	4,2
2	3,9	3,6	4,2
3	3,6	4,5	3,6
4	3,9	4,0	4,7
5	4,9	3,7	4,0
6	3,4	3,6	5,5
7	3,6	3,7	4,3
8	3,3	3,9	5,8
9	2,8	3,6	4,3
10		3,5	5,1
11			5,0
12			3,5
13			4,9
14			4,0
MÉDIA	3,74	3,73	4,50
DESVIO PADRÃO	0,61	0,35	0,68

**ANÁLISE DE VARIÂNCIA
(CONTROLE X GRUPO 1 X GRUPO 2)**

F calculado = 7,11* F crítico = 3,32

Os grupos diferem significativamente

**TESTE DE SCHEFFÉ
GRUPO 2 > CONTROLE E GRUPO 1**

Os valores do potássio no sangue do grupo 2 são maiores que dos grupos controle e 1.

Tabela 12. Valores da fração de excreção de potássio (%) após a exposição às O.C.A.E.

ANIMAL	CONTROLE	GRUPO 1	GRUPO 2
1	5,25	1,74	5,20
2	9,50	14,37	8,20
3	7,10	10,64	6,80
4	4,50	4,00	3,30
5	8,20	1,56	7,80
6	10,60	10,85	2,60
7	6,42	1,33	3,70
8	8,00	7,47	1,90
9	10,30	5,57	4,40
10		5,21	1,10
11			5,40
12			4,90
13			4,30
14			6,70
MÉDIA	7,76	6,27	4,45

ANÁLISE DE VARIÂNCIA POR POSTOS DE KRUSKAL-WALLIS
(CONTROLE X GRUPO 1 X GRUPO 2 para valores de FeK)

F calculado = 7,06* F crítico = 5,99
Os grupos diferem significativamente

TESTE DE COMPARAÇÕES MÚLTIPLAS - CONTROLE > GRUPO 2

Os valores da fração de excreção de potássio no grupo 2 são menores que no grupo controle
Não houve diferença entre o grupo 1 e os grupos controle e 2.

**Tabela 13. Valores da creatinina no sangue (mg/dl)
após a exposição às O.C.A.E.**

ANIMAL	CONTROLE	GRUPO 1	GRUPO 2
1	0,69	0,63	1,01
2	0,88	0,95	1,50
3	0,70	1,02	1,31
4	0,78	0,67	0,72
5	0,54	0,73	0,63
6	0,70	1,16	0,73
7	1,40	0,75	0,61
8	0,99	0,75	0,96
9	0,78	0,66	0,78
10		0,69	0,60
11			0,85
12			0,64
13			0,69
14			0,90
NÉDIA	0,83	0,80	0,85
DESVIO PADRÃO	0,25	0,18	0,27

**ANÁLISE DE VARIÂNCIA
(CONTROLE X GRUPO 1 X GRUPO 2)**

F calculado = 0,13 F crítico = 3,32
Os grupos não diferem significativamente
Não há diferença nos valores da creatinina no sangue nos três grupos.

Tabela 14. Valores da depuração da creatinina (mcl/min/100g rato) após a exposição às O.C.A.E.

ANIMAL	CONTROLE	GRUPO 1	GRUPO 2
1	299,74	485,86	277,10
2	282,71	267,79	108,33
3	572,39	277,77	177,33
4	343,81	376,75	341,43
5	340,19	484,59	305,05
6	357,46	230,47	242,40
7	274,94	607,34	573,27
8	239,49	266,29	223,44
9	344,51	609,37	350,60
10		467,05	384,92
11			265,10
12			356,38
13			429,28
14			293,23
MÉDIA	339,47	407,33	309,13

ANÁLISE DE VARIÂNCIA POR POSTOS DE KRUSKAL-WALLIS
(CONTROLE X GRUPO 1 X GRUPO 2 para CL creat)

F calculado = 2,32 F crítico = 5,99
Os grupos não diferem significativamente
Não há diferença nos valores da depuração de creatinina nos três grupos.

2. Avaliação Morfológica

Tabela 15. Valores da diferença percentual do peso calculados a partir dos pesos antes e depois da exposição às O.C.A.E.

	CONTROLE			GRUPO 1			GRUPO 2		
ANIMAL	PRE	POS	$\Delta \%$	PRE	POS	$\Delta \%$	PRE	POS	$\Delta \%$
1	150	417	178	143	402	181	172	482	183
2	167	490	193	140	422	201	150	409	172
3	140	394	181	142	354	170	168	435	158
4	157	483	207	176	530	201	146	431	195
5	196	594	203	136	420	208	148	481	225
6	170	373	119	172	512	197	152	392	157
7	165	451	173	150	442	194	172	542	215
8	177	434	145	193	458	137	182	475	160
9	176	454	157	175	427	144	168	540	221
10				167	452	170	165	474	187
11							167	463	177
12							164	457	178
13							146	402	175
14							176	497	182
15							185	484	161
MÉDIA	166,4	454,4	172,9	159,4	441,9	180,3	164,1	464,6	183,1
DESVIO PADRÃO	16,4	64,9		19,6	51,0		12,9	45,1	

ANÁLISE DE VARIÂNCIA POR POSTOS DE KRUSKAL-WALLIS
(CONTROLE X GRUPO 1 X GRUPO 2 para valores delta %)

F calculado = 0,44 F crítico = 5,99
Os grupos não diferem significativamente
Não há diferença na taxa de crescimento, avaliada pelo ganho percentual, dos três grupos.

**Tabela 16. Valores da relação peso rim sobre peso rato
após a exposição às O.C.A.E.**

ANIMAL	CONTROLE	GRUPO 1	GRUPO 2
1	0,0027	0,0024	0,0031
2	0,0031	0,0026	0,0027
3	0,0023	0,0023	0,0033
4	0,0021	0,0020	0,0023
5	0,0022	0,0019	0,0023
6	0,0036	0,0022	0,0022
7	0,0035	0,0024	0,0021
8	0,0034	0,0025	0,0024
9	0,0035	0,0023	0,0020
10		0,0025	0,0024
11			0,0025
12			0,0025
13			0,0024
14			0,0022
15			0,0022
MÉDIA	0,00	0,00	0,00

ANÁLISE DE VARIÂNCIA POR POSTOS DE KRUSKAL-WALLIS
(CONTROLE X GRUPO 1 X GRUPO 2 para valores peso rim / peso rato)
F calculado = 4,45 F crítico = 5,99
Os grupos não diferem significativamente
Não há diferença na relação entre o peso do rim e o peso do rato, nos três grupos.

**Tabela 17. Alteração anátomo-patológica renal
após a exposição às O.C.A.E.**

GRUPO	PRESENTE	AUSENTE	TOTAL	% DE PRESENÇA
CONTROLE	0	9	9	0,00
GRUPO 1	0	10	10	0,00
GRUPO 2	15	0	15	100,00
TOTAL	15	19	34	44,12

TESTE DO QUIQUADRADO

X^2 calculado = 34,00* X^2 crítico = 5,99

Os grupos diferem significativamente

PARTIÇÃO DO QUIQUADRADO

X^2 crítico = 4,45

1ª - (controle e grupo 1) X grupo 2

X^2 calculado = 34,00*

2ª - controle e grupo 1

X^2 calculado = 0,00

grupo 2 > controle e grupo 1

A alteração anátomo-patológica está significativamente mais presente no grupo 2 que nos grupos controle e 1.

2a. Exame Macroscópico

A inspeção cirúrgica dos rins, imediatamente antes da nefrectomia, revelou ausência de hematomas renal ou perirrenal. Não havia também nenhuma cicatriz ou sinal de contração renal. À palpação, verificou-se que os rins apresentavam consistência normal.

Em todos os animais havia aderência entre o rim e o marcador radiopaco.

Macroscopicamente não havia nenhuma diferença entre os rins dos grupos de experimento e o controle.

2b. Avaliação Histológica

O exame histológico dos quinze rins dos animais do grupo 2 (expostos a 1000 ondas de choque com 17,2 Kv de intensidade) apresentou alteração discreta. Os rins dos animais dos grupos controle e 1 não apresentaram nenhuma alteração (Tabela 17).

A hematoxilina-eosina revelou intensa congestão glomerular (Fotografia 2).

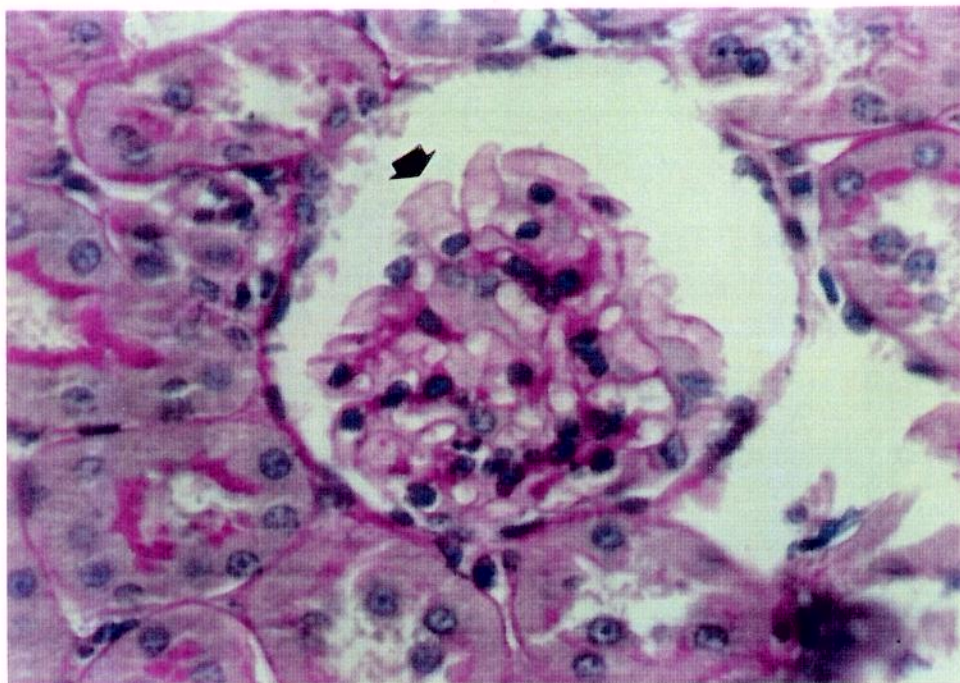
A coloração com o tricrômico de Masson demonstrou interstício sem fibrose, cápsula renal preservada, sem hematomas ou vasos neo-formados, além de evidenciar a presença de hemácias na cápsula de Bowman dos glomérulos (fotografia 3).

Com a prata-ácido-salicílico verificamos que não havia alteração da membrana basal glomerular, dos túbulos renais e nem da cápsula de Bowman.

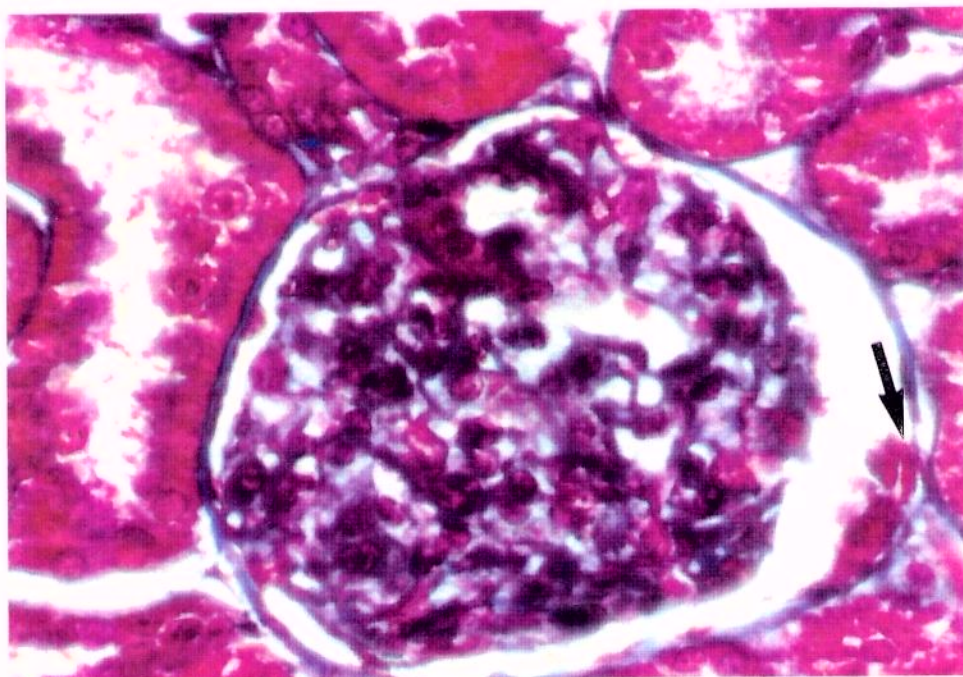
Na coloração com a hematoxilina-fosfotúngstica, observou-se que não existiam trombos hemáticos, nem fibrina, na luz vascular de capilares glomerulares ou peri-tubulares.

Resumindo, o estudo histológico com a microscopia óptica revelou alteração tissular crônica no grupo 2, representada por congestão glomerular intensa e presença de hemácias na cápsula de Bowman dos glomérulos. Não houve fibrose ou cicatriz renal decorrente das ondas de choque.

Fotografia 2. Congestão glomerular no grupo 2 (1000 x 17,2 Kv)
(Hematoxilina-eosina, aumento de 259x)



Fotografia 3. Presença de hemácias na cápsula de Bowman no grupo 2 (1000 x 17,2 Kv)
(Tricrômico de Masson, aumento de 494x)



Discussão

1. Discussão da Metodologia

1a. Grupos de Experimentação

A escolha do rato, como animal de experimentação, deveu-se a ser bem conhecido o processo de crescimento renal nessa espécie. Além disso, por ser um animal pequeno, de fácil manipulação, com ciclo de vida relativamente curto, muito resistente, com baixo custo de manutenção e facilidade no controle de parâmetros, o rato é amplamente utilizado em estudos experimentais, tanto morfológicos quanto fisiológicos. (Denardi, 1992).

O potencial biológico de cada animal depende da faixa etária em que se encontra. Mackay e col. (1932), McCreight & Sulkin (1959), Barrows Jr. e col. (1962), Karp e col. (1971), Dicker & Shirley (1973), Galla e col. (1974) e Soukupová e col. (1975) demonstraram que ratos mais jovens apresentam comportamento diferente de ratos adultos, caracterizado, principalmente, por crescimento proporcional mais acentuado da massa renal nos ratos jovens.

Contudo, o crescimento renal no rato não é contínuo e uniforme. De 30 a 99 dias, entre 80 e 200g, a contagem nuclear permanece constante, embora o peso renal aumente. Após esse período, a contagem nuclear volta a aumentar novamente (Zumoff & Pachter, 1964). Esse intervalo coincide com a fase de maturação sexual (Enesco & Leblond, 1962; Zumoff & Pachter, 1964, Winick & Noble 1965).

Ao realizarmos a exposição a ondas de choque de alta energia, os animais estavam com 40 dias de vida, com peso corpóreo variando de 136g a 196g. A análise de variância demonstrou não haver diferença estatística entre os grupos.

Pelo fato de um rim não poder ser controle do contra-lateral (Araújo, 1978), fixamos o rim esquerdo como órgão de referência. Esse rim foi escolhido para evitar uma possível lesão hepática causada pelas O.C.A.E.

Seis meses após a exposição às O.C.A.E., quando foram colhidas amostras de urina e sangue e realizada a nefrectomia esquerda, os animais estavam com 7 meses e 10 dias de vida, pesando entre 354 e 594g.

Esses dados assumem fundamental importância para o estudo, já que a avaliação dos animais, seis meses após o experimento, caracteriza a experiência como crônica e a idade dos animais permite a análise dos efeitos das ondas de choque, na fase adulta de ratos expostos às O.C.A.E., quando eram infantis.

1b. Escolha do litotritor.

Embora os resultados obtidos com os litotritores de primeira geração sejam excelentes, com índice de fragmentação do cálculo em torno de 90% (Drach e col, 1986), existem várias desvantagens na sua utilização, entre elas a necessidade de anestesia e da submersão do paciente na água, o que dificulta o seu manuseio. Além disso, a submersão do paciente tem um efeito hipotensor importante (Chaussy & Fuchs, 1989).

Os litotritores de segunda geração dispensam a submersão do paciente e a anestesia, reduzindo, consideravelmente, os riscos da litotricia extracorpórea por ondas de choque. O Lithostar tem apresentado índices de fragmentação do cálculo, que variam de 80,3% até 95,1% (El-Damanhoury e col, 1991, Netto e col., 1992)

No caso particular da litotricia por ondas de choque em rins em crescimento, ou seja, em crianças, as características do Lithostar (Tabela 1) permitem o posicionamento do paciente, sem modificações técnicas, além da exposição de uma área menor do rim às ondas de choque, o que torna a L.E.O.C., pelo menos teoricamente, mais segura (Vandeursen e col, 1991; Thomas e col, 1992).

1c. Escolha da energia utilizada durante a Exposição às Ondas de Choque.

Apesar das vantagens técnicas na utilização do litotritor Lithostar em pacientes de pequena estatura citados acima, os principais estudos experimentais para avaliação de lesão tecidual foram realizados com o litotritor modelo HM-3*.

Graças a estudos recentes, a partir de 1988, firmou-se o conceito que não é necessário o emprego de um grande número de ondas de choque, para avaliarmos seus efeitos sobre vários tecidos. Delius e col. (1988) demonstraram que existiam lesões teciduais a partir de 500 ondas de choque, mas que não havia diferença ao comparar os efeitos de 1500 com 3000 ondas de choque.

Fajardo e col., em 1990, estudaram coelhos, entre 2,0 e 3,0 Kg de peso, submetidos a 2000 ondas de choque com 18 Kv de intensidade. Por outro lado, Van Arsdalen e col., em 1991, utilizaram coelhos com peso médio de 2,0 Kg, expostos a 1000 ondas de choque de 18 Kv de intensidade. No mesmo ano, Banner e col. submeteram quatro porcos com

*Dornier MedizinTechnik Gmbh, Alemanha

peso médio de 30 Kg à exposição que variou de 500 impulsos com 18 Kv de intensidade até 4.000 ondas de choque de 20 Kv. Em todos os grupos houve lesão tecidual.

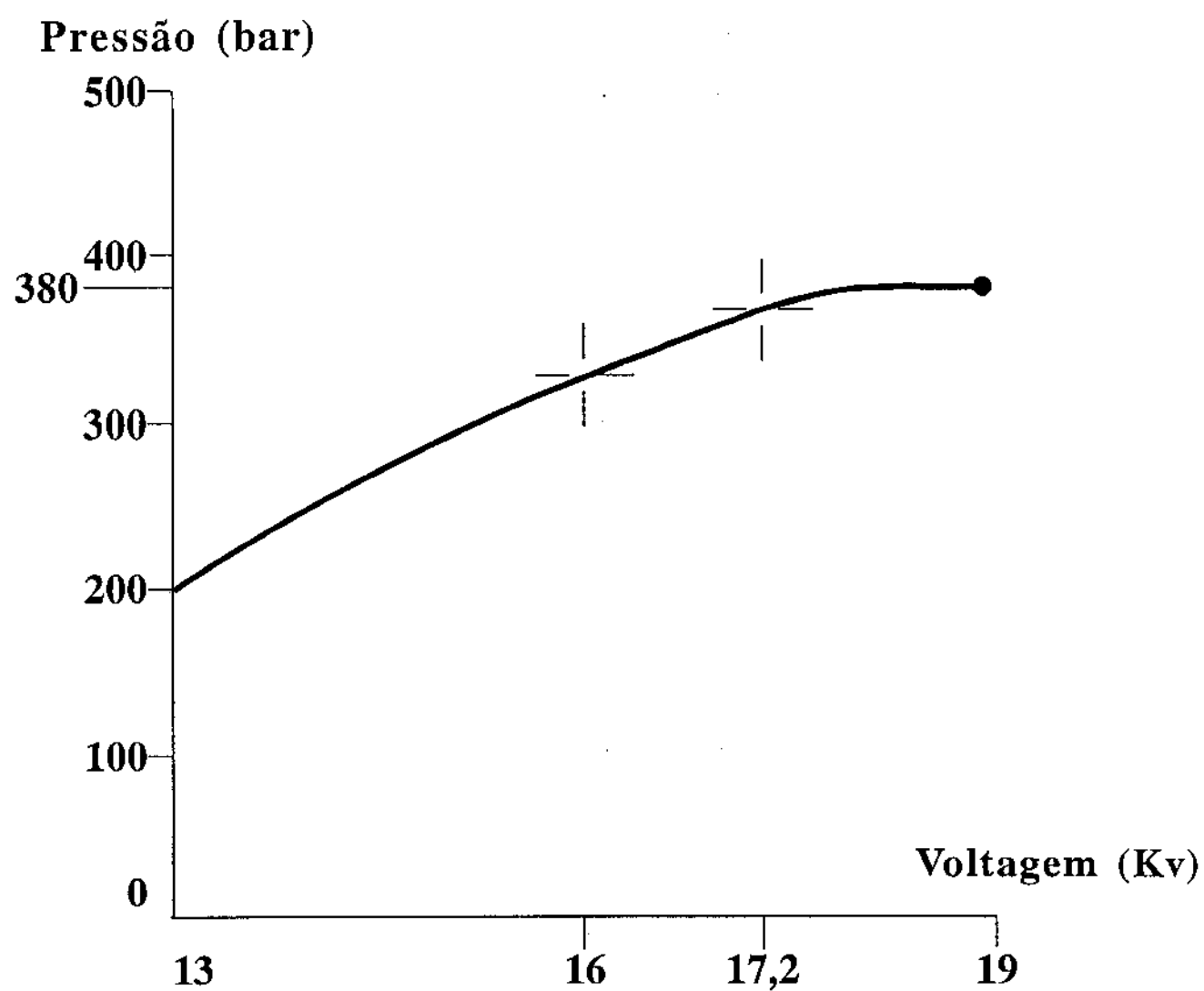
Weber e col., em 1992, utilizaram ratos submetidos a 1.000 ondas de choque de 18 Kv, para montar, com sucesso, seu modelo experimental.

Por causa do nosso material de estudo, ratos Wistar, com peso variando de 136 a 196 g, optamos pela utilização de 1000 ondas de choque. Dessa forma, procuramos assegurar a manifestação dos possíveis efeitos das ondas de choque, já que utilizamos um número bem superior a 500 ondas, estabelecido como limite mínimo para a ocorrência de lesões teciduais (Deliuss e col, 1988).

Por outro lado, a escolha da intensidade utilizada no experimento deveu-se a uma particularidade do litotritador. Embora no Lithostar a voltagem empregada varie de 13,0 Kv até 19,0 Kv, a pressão efetivamente transmitida ao tecido não acompanha essa variação como relação direta (Tabela 18).

Por isso, embora tenhamos utilizado a voltagem de 16 Kv no grupo 1 e 17,2 Kv no grupo 2, em vez da voltagem máxima de 19 Kv, a pressão transmitida ao rim nos dois grupos, foi bastante elevada, em torno de 300 bar no grupo 1 e acima de 350 bar, portanto muito próximo do limite de 380 bar, no grupo 2 (Tabela 18).

A escolha dessas voltagens possibilitou a preservação do deflagrador de ondas de choque, sem prejuízo do experimento.

Tabela 18. Curva de Calibragem da Pressão

* dados fornecidos pela Siemens Medizinische Technik

1d. Modelo para a Avaliação Funcional.

Com a administração de cloreto de lítio na concentração de 0,06 mEq/100g de peso corpóreo em dose única, obteve-se um nível plasmático de lítio estável por um período entre 12 e 24 horas (Garcia, 1992). Após sua administração, o lítio apresenta uma fase rápida de excreção urinária, nas primeiras horas, seguida por uma fase lenta que perdura por vários dias. No período compreendido entre 12 e 18 horas depois da administração de lítio, a excreção urinária, com sobrecarga prévia de água é semelhante à não estimulada. Apesar da diurese estimulada, a concentração urinária de lítio encontra-se na faixa de leitura confiável, apresentando fator de correção de 0,982, utilizando-se o fotômetro de chama (Garcia, 1992).

Assim, a sobrecarga de lítio propicia uma situação próxima à fisiológica, pois não exige anestesia, procedimentos cirúrgicos ou restrição dos animais de experimentação. Além disso, o lítio estimula a diurese, sem alterar a excreção urinária de íons e proteínas, possibilitando vantagens técnicas e maior sensibilidade na avaliação da função renal em gaiolas metabólicas (Garcia, 1992).

2. Discussão dos Resultados

A ocorrência de lesão renal, de forma aguda, foi caracterizada pela hematúria macroscópica, presente em todos os animais dos grupos 1 e 2. Nesse estudo, a hematúria só pode ser explicada por ação tecidual direta das O.C.A.E., já que não havia cálculo ou fragmentos de cálculos que pudessem justificar um sangramento.

O fato da hematúria ter ocorrido, igualmente, nos animais do grupo 1 e do grupo 2, sugere que esse efeito das O.C.A.E. não seja dose-dependente.

2a. Avaliação Morfológica.

Em 1991, Kaji e col. e Van Arsdalen e col. não encontraram diferença significativa no crescimento de coelhos expostos às O.C.A.E. e sacrificados 16 semanas e seis meses mais tarde. O crescimento renal também não foi afetado.

Esses dados foram confirmados por Thomas e col. (1992), que acompanharam 12 crianças submetidas à litotricia extracorpórea por ondas de choque, por um período médio de 149 semanas.

Em relação às alterações histológicas causadas pelas O.C.A.E., os relatos da literatura são discordantes. Estudos iniciais demonstraram que as ondas de choque passavam através dos tecidos sofrendo pouca atenuação na sua energia e, portanto, produzindo lesões teciduais mínimas (Chaussy & Schmiedt, 1983, Chaussy, 1986). Contrariando esses achados, Brendel (1986) relatou a presença de lesões agudas importantes devido às O.C.A.E.

Por outro lado, na fase crônica, a única alteração encontrada foi fibrose intersticial (Newman e col, 1986, Jaeger e col., 1988, Gunasekaran e col., 1989). Contudo, Begun & Laswon (1988) encontraram lesões renais crônicas muito semelhantes ao quadro histológico da insuficiência renal crônica.

Fajardo e col., em 1989, demonstraram alterações após a exposição às O.C.A.E., com espessamento e fibrose capsular e cicatrizes parenquimatosas, verificadas por microangiogramas. Histologicamente, os autores encontraram aumento do número de glomérulos e áreas avasculares.

Ao estudar rins de porcos, Banner e col. (1991) descreveram uma glomerulopatia mesangioproliferativa que se iniciava 48 horas após a exposição às O.C.A.E.

Weber e col. (1991) encontraram alterações vasculares importantes durante a perfusão arterial e venosa de rins de ratos submetidos às O.C.A.E., com grandes extravasamentos intersticiais, subcapsulares e piélicos, causados por rotura aguda de veias interlobares e arqueadas. Microscopicamente, os autores encontraram lesões de vênulas, oclusão de artérias arqueadas e capilares glomerulares. Esses achados já haviam sido descritos à microscopia eletrônica, por Delius e col., em 1988.

Embora esses estudos tenham avaliado os efeitos crônicos das O.C.A.E., os animais de experimentação se encontravam na idade adulta.

Crescimento Renal e do Animal

Para avaliar os efeitos das ondas de choque no tecido renal em crescimento, Van Arsdalen e col. (1991) estudaram coelhos infantis submetidos a 1.000 ondas de choque de 18 Kv. Os animais foram sacrificados após atingir a maturidade, seis meses depois do experimento. Não houve alteração no crescimento do animal, nem do rim. Também não houve lesão histológica, a arquitetura renal e o número de glomérulos estavam preservados e não foi encontrado nenhum foco de fibrose intersticial.

Contrariamente a esses dados, Kaji e col. (1991) relataram alterações histológicas importantes em coelhos infantis submetidos a ondas de choque entre 500 e 3000 impulsos com intensidades variando de 26 Kv a 29 Kv. Essas alterações incluíam atrofia tubular, destruição glomerular, espessamento capsular e da parede arteriolar e fibrose intersticial e perivascular.

No presente estudo, o crescimento dos animais foi semelhante nos três grupos. Essa conclusão foi possível pela comparação da taxa de crescimento dos animais (Tabela 15). A taxa de crescimento de cada animal foi obtida pela fórmula:

$$\frac{\text{peso pós} - \text{peso pré}}{\text{peso pré}} \times 100$$

Como ainda poderia restar a dúvida de que a taxa de crescimento dos animais fosse mantida pelo rim contra-lateral, foi avaliada também a taxa de crescimento do rim exposto às O.C.A.E. Essa taxa foi obtida dividindo-se o peso rim pelo peso do rato no momento do sacrifício. Também não houve diferença no crescimento renal nos três grupos (Tabela 16).

Da mesma forma, o exame macroscópico mostrou rins sem nenhuma alteração, com aspecto e consistência normais.

Assim, podemos concluir que as ondas de choque de alta energia não causaram nenhum prejuízo para o crescimento renal e nem do animal.

Histologia

Por outro lado, na avaliação histológica dos rins expostos às O.C.A.E., verificou-se diferença significativa entre os três grupos. Nessa avaliação ficou evidente o efeito dose-dependente das ondas de choque de alta energia. Todos os animais submetidos a 1.000 ondas de choque de 17,2 Kv de intensidade apresentaram alterações histológicas. Por outro lado, em nenhum animal exposto a 1.000 ondas de choque de 16,0 Kv houve lesão histológica (Tabela 17).

A alteração histológica encontrada no presente estudo foi bastante discreta, caracterizada apenas pela presença de hemácias na cápsula de Bowman dos glomérulos e congestão glomerular (Fotografias 2 e 3). Apesar das colorações especiais utilizadas, não encontramos fibrose, hematomas, vasos neo-formados ou trombos hemáticos ou de fibrina na luz de vasos e de capilares glomerulares e peri-tubulares. A membrana basal glomerular, os túbulos renais e da cápsula de Bowman estavam íntegros.

Provavelmente, isto se deveu às características do litotritador escolhido (Tabela 18), que possibilitaram a exposição de uma pequena área às ondas de choque, à pressão transmitida ao tecido renal, que não ultrapassou 380 bar (Tabela 1), e ao número de impulsos utilizados, muito mais próximo de um tratamento real do que os utilizados por Kaji e col., em 1991. Assim, esse modelo foi capaz de evitar danos teciduais importantes, sem que na prática clínica houvesse prejuízo para o tratamento (Vandeursen e col., 1991; Thomas e col., 1992).

2b. Avaliação Funcional

Embora o tipo de avaliação funcional do presente estudo não tenha sido utilizado anteriormente, alterações agudas e crônicas da função renal, decorrentes da litotrícia extracorpórea por ondas de choque já foram descritas por vários autores.

Em 1985, Kaude e col. relataram perda da função renal em dez de 33 pacientes submetidos à litotrícia extracorpórea. Essa perda de função foi constatada pela diminuição do fluxo plasmático renal efetivo depois do tratamento. Esses dados foram posteriormente confirmados por Williams e col. (1988) e por Williams & Thomas (1989).

Kulb e col. (1986) notaram um aumento da creatinina sérica em três de uma série de 68 pacientes com rim único. Porém, uma vez que a reserva de néfrons do rim é muito grande, a dosagem da creatinina sérica é pouco confiável na avaliação da função renal.

Em 1987, Bomanji e col. relataram diminuição significativa da filtração glomerular, detectada em 30% dos pacientes estudados agudamente, através de renograma.

Gilbert e col. (1988) relataram a presença de proteinúria até três meses depois da litotrícia extracorpórea, embora não tenha havido diferença estatística na filtração glomerular, fração de excreção de sódio e osmolalidade urinária. Esses dados sugerem alteração da permeabilidade da membrana basal glomerular, causada pelas ondas de choque.

Ao estudar coelhos, cujos dois rins foram expostos a 3.000 ondas de choque de 20 Kv de intensidade, Gunasekaran e col. (1989) encontraram diminuição transitória da depuração de creatinina. Em 1991, Karlsen & Berg analisaram 12 pacientes com rim único, três dias após a litotrícia extracorpórea. A filtração glomerular diminuiu, o fluxo plasmático renal, creatinina e aldosterona séricas não se alteraram. Esses autores verificaram queda da renina plasmática. A causa provável dessa alteração foi a imersão do paciente na água e a expansão do volume extracelular durante a litotrícia extracorpórea.

Da mesma forma, Chandhoke e col. (1992) estudaram 31 pacientes com rim único, ou com insuficiência renal moderada. A taxa de deterioração da função renal foi semelhante, quando os pacientes foram tratados por nefrolitotrícia percutânea ou por L.E.O.C. até o nível de 3,0 mg/dl de creatinina sérica. Quatro pacientes com creatinina sérica maior que 3,0 mg/dl submetidos a L.E.O.C. evoluíram bem agudamente, porém apresentaram queda da função renal, necessitando de diálise num seguimento de dois anos.

Em 1992, Thomas e col. avaliaram 12 crianças com idade média de 9,4 anos e não notaram nenhuma alteração da função renal, num seguimento médio de 3 anos.

Ao estudar um modelo experimental com coelhos de sete semanas de vida, Kaji e col. (1991) também não notaram qualquer alteração da função renal com 16 semanas de seguimento. Porém, nesse estudo, a função renal foi avaliada apenas pelas dosagens de uréia e creatinina no sangue.

Contrariamente, Harmon e col. (1992) relataram perda da função renal em oito macacos jovens. Nos animais que receberam 1.500 ondas de choque de 15 Kv não houve alteração, porém na dose de 2.000 impulsos de 18Kv a perda da função renal foi significativa, persistindo nos dois anos de seguimento.

Em 1991, Neal e col. também constataram perda da função renal, com diminuição do fluxo plasmático renal corrigido, em oito macacos infantis. Os autores relataram aumento importante da renina periférica, durante três semanas. Porém, cronicamente foi constatada uma queda gradual dos níveis de renina.

No presente estudo, a função renal foi avaliada seis meses após a exposição às O.C.A.E. As alterações mais evidentes ocorreram no grupo 2, ou seja, nos animais que receberam 1.000 ondas de choque de 17,2 Kv de intensidade. Esse grupo de animais apresentou elevação significativa nas concentrações plasmáticas de lítio e de potássio em relação ao grupo controle (Tabelas 6 e 11). A fração de excreção de potássio (Tabela 12) também estava alterada, com diminuição significativa no grupo 2 em relação ao grupo controle.

Além disso, o índice de depuração do lítio (Tabela 8) demonstrou uma forte tendência de inferioridade no grupo 2 em relação ao grupo controle. Porém, não houve diferença estatística nesses valores.

Por outro lado, o grupo 1, exposto a 1000 ondas de choque de 16,0 Kv de intensidade, apresentou as seguintes alterações:

- concentração plasmática de lítio significativamente superior ao grupo controle (Tabela 6).
- fração de excreção de sódio significativamente inferior ao grupo controle (Tabela 10).

Quando comparados entre si, os grupos 1 e 2 apresentaram diferença estatisticamente significativa apenas em relação à concentração plasmática de potássio, que foi maior no grupo 2 do que no grupo 1 (Tabela 11).

A concentração de sódio no plasma foi semelhante nos três grupos estudados (Tabela 9). Também foram semelhantes nos três grupos a fração de excreção de lítio, a concentração plasmática de creatinina e o índice de depuração da creatinina (Tabelas 7, 13 e 14).

Três hipóteses principais devem ser consideradas para explicar essas alterações funcionais após a exposição do rim às O.C.A.E:

- lesão direta da adrenal
- lesão do túbulo distal do néfron
- hipoaldosteronismo hiporreninêmico

Lesão Direta da Adrenal

Essa lesão poderia causar uma hiposecreção de aldosterona que não fosse totalmente compensada pela glândula contralateral.

Lesão do Túbulo Distal do Néfron

A segunda hipótese seria uma lesão do túbulo distal do néfron, local onde ocorre secreção de potássio, com provável alteração no canal seletivo de potássio (Giebisch e col., 1986). Contudo, essa hipótese não explicaria a concentração plasmática de lítio aumentada nos grupos 1 e 2, nem a tendência de diminuição da depuração do lítio no grupo 2.

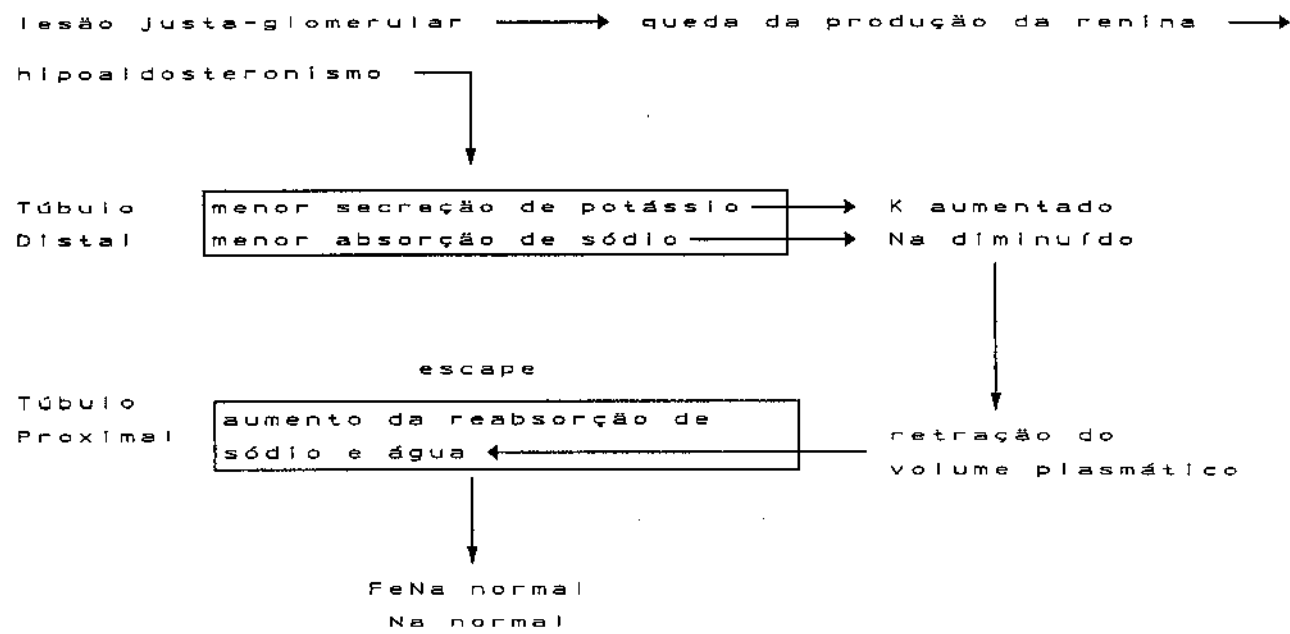
Hipoaldosteronismo Hiporreninêmico

A terceira e mais provável hipótese, para justificar as alterações descritas, seria o hipoaldosteronismo hiporreninêmico (Ballermann e col. 1986). Geralmente essa alteração ocorre em pacientes idosos, com insuficiência de múltiplos órgãos, insuficiência renal crônica ou diabetes mellitus. Porém, pode ocorrer também devido a nefropatias túbulo-intersticiais. O mecanismo fisiopatológico dessa síndrome é a redução da produção ou da liberação da renina renal, com uma estimulação inadequada para a secreção de aldosterona pela adrenal. A produção da renina renal pode ser reduzida por perda ou lesão das células justa-glomerulares

da mácula densa (Ballermann e col., 1986). No presente estudo, essa lesão seria causada pelas ondas de choque de alta energia.

Nesse caso, a lesão das células justa-glomerulares levaria a uma queda na produção de renina, com diminuição da produção de aldosterona, causando inicialmente uma menor secreção de potássio no túbulo distal do néfron, com hiperpotassemia. Por outro lado, levaria à menor reabsorção de sódio no túbulo distal e hiponatremia. A seguir, a retração do volume extracelular, causada pela hiponatremia, levaria ao fenômeno de escape, com grande aumento da reabsorção de sódio no túbulo proximal, o que acabaria por compensar a absorção de sódio no néfron como um todo, normalizando a concentração plasmática do sódio (Giebisch e col., 1986). (Esquema 1)

Esquema 1 - Hipoaldosteronismo Hiporreninêmico



A manutenção da fração de excreção de potássio diminuída dever-se-ia à queda permanente de sódio e água no túbulo distal (Giebisch e col., 1986). No presente estudo, essa hipótese é apoiada pela verificação de concentrações plasmáticas de lítio significativamente elevadas nos grupos 1 e 2 (Tabela 6).

O lítio é considerado um "marcador", que acompanha o sódio nos processos de absorção e secreção tubular pelo néfron (Garcia, 1992). O fato desse "marcador" se encontrar elevado no sangue dos animais expostos às O.C.A.E., por causa do aumento da absorção tubular deste íon, pode ser a comprovação de que estaria ocorrendo uma hiperabsorção compensatória de sódio no néfron, para manutenção da natremia em níveis normais.

Causa especial interesse o fato dessa síndrome freqüentemente levar à hipertensão arterial volume-dependente (Ballermann e col., 1986).

Os mecanismos, pelos quais as ondas de choque de alta energia causam lesão tecidual, ainda não estão totalmente elucidados (Kelley, 1990). Embora a ação direta das ondas de choque em tecidos com resistências diferentes não possa ser descartada (Delius, 1988), essa hipótese parece pouco provável. Segundo Banner e col.(1991), a lesão tecidual causada pela L.E.O.C. seria por uma resposta celular a debris e fatores de ativação liberados pelo hematoma em resolução.

Contudo, o mecanismo mais aceito seria o fenômeno da cavitação que ocorre como resultado da irradiação com ultra-som de alta frequência (Kaver e col. 1992). O aumento de temperatura e de pressão associados às bolhas de cavitação formadas por este processo são suficientes para produzir radicais livres de vapor d'água. Estes radicais livres são iguais aos produzidos na radiólise da água por radiação ionizada (Spinks & Woods, 1964). Nesse caso, é bem conhecida a interação desses radicais com a perda de capacidade reprodutiva das células, medida por ensaios clonogênicos (Elkind, 1985), e já relatada após O.C.A.E. por Kaver e col. (1992). Coleman e col. (1987) e Crum (1988) confirmaram que o fenômeno da cavitação também ocorre pela passagem de ondas de choque de alta energia em meio líquido. Em 1988, Morgan e col. mediram indiretamente a produção de radicais livres nessas circunstâncias. Além disso, a implosão das bolhas de cavitação pode levar à formação de jatos líquidos (microjatos), com grande velocidade e aceleração, produzindo forças suficientemente violentas para causar erosão em superfícies metálicas (Coleman e col. 1987, Crum, 1988).

Assim, em condições que favoreçam à cavitação, o dano celular e a lesão tecidual podem ocorrer por motivos químicos e mecânicos (Laudone e col. 1989)

Conclusões

Nas condições do presente estudo, concluímos que as ondas de choque de alta energia:

1. Não inibiram o crescimento dos animais, pois a porcentagem de ganho por peso foi semelhante nos três grupos.
2. Não inibiram o crescimento renal, pois a relação entre o peso do rim e do animal foi semelhante nos três grupos.
3. Causaram alteração crônica da função renal. As alterações são compatíveis com hipoaldosteronismo hiporreninêmico, constatada pela elevação das concentrações plasmáticas de lítio e potássio e pela queda da fração de excreção de potássio, verificada no grupo 2, em relação ao grupo controle.
4. Causaram lesão histológica renal permanente, constatada pela alteração anátomo-patológica presente no grupo 2.
5. Apresentaram efeito dose-dependente sobre a função e morfologia renais. As alterações funcionais foram mais marcantes e as histológicas exclusivas dos animais submetidos a maior intensidade de ondas de choque.

Resumo

Apesar da rápida aceitação da litotrícia extracorpórea por ondas de choque, pouco se conhece sobre seus efeitos nos tecidos em crescimento. Para avaliar os efeitos das ondas de choque de alta energia no rim em crescimento foram estudados 34 ratos Wistar machos. Ao completar 30 dias de vida, os animais foram submetidos a cirurgia para colocação de marcador radiopaco na loja renal esquerda. Com 40 dias de vida e peso médio de 160 g, após confirmação radiológica do posicionamento do marcador, os ratos foram divididos em 3 grupos: grupo controle - 9 ratos; grupo 1 - 10 ratos submetidos a 1000 ondas de choque de 16,0 Kv de intensidade e grupo 2 - 15 ratos expostos a 1000 ondas de choque de 17,2 Kv de intensidade. Os três grupos eram homogêneos em relação ao peso corpóreo antes da exposição às ondas de choque. Depois de 6 meses, quando os ratos tinham 7 meses e 10 dias de vida, com peso médio de 454 g, foi realizado o estudo metabólico da função renal e avaliação morfológica. O estudo funcional foi realizado em gaiolas metabólicas. Os animais foram submetidos a sobrecarga de lítio para sensibilização dos resultados. Os seguintes parâmetros foram avaliados: concentrações plasmáticas de lítio, sódio, potássio e creatinina; frações de excreção de lítio, sódio e potássio e o índice de depuração do lítio e da creatinina. Os animais foram pesados para avaliação do crescimento corpóreo. Os rins foram retirados e pesados para análise do crescimento do órgão. A avaliação histológica foi realizada pela coloração de hematoxilina-eosina, tricrômico de Masson, para verificação de tecido cicatricial e fibrose, hematoxilina-fosfotúngstica, para pesquisa de trombos organizados nos glomérulos, túbulos ou vasos renais e pelo PAS para análise da integridade das membranas do túbulos, glomérulos e da cápsula de Bowman. Na análise estatística, foi utilizada a análise de variância simples para os valores paramétricos e o teste de Kruskal-Wallis, para os valores não-paramétricos. Não houve diferença estatística no crescimento corpóreo dos animais, nem no crescimento renal. A função renal foi comprometida de maneira marcante no grupo que recebeu 1000 ondas de choque de 17,2 Kv de intensidade. Essa alteração foi constatada pela diferença estatística nos seguintes parâmetros: concentração plasmática de lítio e potássio superiores e frações de excreção de sódio e de potássio inferiores ao grupo controle.

Apenas os animais desse grupo apresentaram lesão histológica renal, caracterizada pela presença de hemácias na cápsula de Bowman dos glomérulos e congestão glomerular. Essas alterações são compatíveis com hipoaldosteronismo hiporreninêmico, causado por lesão das células do aparelho justa-glomerular da mácula densa.

Embora as ondas de choque de alta energia não tenham inibido o crescimento corpóreo do animal ou do rim, produziram alterações funcionais e histológicas no rim em crescimento.

Abstract

The long-term effects of extracorporeal shock wave lithotripsy (E.S.W.L) on children treated by renal calculi are unclear. To study the chronic bio-effects of this treatment on immature animals we evaluated 34 Wistar white rats. At 40 days of age, with an average weight of 166 g the animals were divided into 3 groups: control group - 9 rats received no shock waves; group 1 - 10 rats received 1000 shock waves at 16.0 Kv and group 2 - 15 animals received 1000 shock waves at 17.2 Kv. Six months later, at maturity (7 months 10 days of age), the following parameters were measured: body weight, renal weight, blood sodium, potassium, lithium and creatinine, fractional sodium, potassium and lithium excretion and clearance of lithium and creatinine. The kidneys were grossly and histologically studied. We found no significant change in over-all animal and renal growth in the post-E.S.W.L. groups versus the control group. However, there were significant changes in the renal function, mainly in group 2. The animals of this group presented significant increased in blood lithium and potassium besides significant decreased in the fractional potassium excretion compared to control group. Furthermore, the 1000 x 17.2 Kv group showed permanent histological renal changes, including red cells in the Bowman's capsula and glomerular congestion. We conclude that E.S.W.L. does not affect over-all animal either renal growth. By the other hand, it can cause significant changes in renal function and permanent histological damage.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS;

NBR 6023 - Referências Bibliográficas Rio de Janeiro. 1989. 19p

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. List of Journals indexed in Index Medicus.

Washington, 1989. 198p. (NIH Publication, nº 89.267)

ABARA, E., MERGUERIAN, P.A., McLOIRE, G.A. et al. Lithostar extracorporeal shock wave lithotripsy in children. J. Urol., Baltimore, v. 144:489-491, 1990

ARAUJO, C.G. Efeitos da coclofosfamida sobre o crescimento renal compensatório. Estudo experimental em ratos nefrectomizados. Botucatu, 1987. 147p. Tese (Livre Docência). Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista.

BALLERMANN, B.J., LEVENSON, D.J., BRENNER, B.M. Renin angiotensin, kinins, prostaglandins and leukotrienes. In: BRENNER, B.M., RECTOR, F.C. Jr. The Kidney. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1986. p.281-340.

BANNER, B., ZIESMER, D., COLLINS, L.A. Proliferative glomerulopathy following extracorporeal shock wave lithotripsy in the pig. J. Urol., Baltimore, v. 146, p. 1425-1428, 1992

BARROWS Jr., C.H., ROEDER, L.M. OLEWINE, D.A. Effect of age on renal compensatory hypertrophy following unilateral nephrectomy in the rat. J. Gerontol., Washington, v. 17 p.148-150, 1962.

BEGUN, F.P., LASWON, R.K. Renal Injury from focused eletrohydraulic shock waves. Sixth World Congress, on Endourology and extracorporeal Shock Wave Lithotripsy, Paris, 1988.

BOMANJI, J., BODDY, S.A., BRITTON, K.E. et al. Radionucle evaluation pre and post-extracorporeal shock wave lithotripsy for renal calculi. J. Nucl. Med., Chicago, c. 28, p. 1284-1289, 1987.

BRENDEL, W. Shock Waves: A new physicxal principle in medicine. Eur. Surg. Res., Basel, v. 18 p. 177-180, 1986.

CHANDHOKE, P.S., ALBALA, D.M., CLAYMAN, R.V. Long-term comparison of renal function in patients with solitary kidneys and/or moderate renal insufficiency undergoing extracorporeal shock wave lithotripsy or percutaneous nephrolithotomy. J. Urol., Baltimore, v. 147, p. 1226-1230, 1992.

CHAUSSY, C.G., BRENDEN, W., SCHMIEDT, E. Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. Lancet, London, v. 2, p. 1265-1268, 1980.

CHAUSSY, C.G., SCHMIEDT, E. Shock wave treatment for stones in the upper urinary tract. Urol. Clin. North Am., Philadelphia, v. 10, p. 743-750, 1983.

CHAUSSY, C. Technical concept, experimental research and clinical application, in Extracorporeal shock wave lithotripsy, Basel, S. Karger AG, 1986.

CHAUSSY, C.G., FUNCHS, G.J. Current state and future developments of noninvasive treatment of human urinary stones with extracorporeal shock wave lithotripsy. J. Urol., Baltimore, v. 141, p.782-789, 1989.

CLARO, J.A., FERREIRA, U., NETTO, N.R.Jr. et al. Alterações pressóricas após litotrícia extracorpórea em pacientes normotensos. J. Bras. Urol., São Paulo, v. 17, p. 249-252, 1991.

CLARO, J.A., NETTO, N.R.Jr., LIMA, M.L., SEGRE, R. Hipertensão arterial após litotrícia extracorpórea. Rev. Bras. Med., São Paulo, v. 49, p. 734-740, 1992.

COCHRAN, W.G. Some methods for strenghtening the common χ^2 test. Biometrics, Tallahasee, v. 10, p. 417-454, 1954.

COLEMAN, A.J., SAUNDERS, J.E., CRUM, L., DYSON, M. Acoustic cavitation generated by an extracorporeal shockwaver lithotripter. Ultrasound Med. Biol., Oxford, v. 13, p. 69-76, 1987.

CRUM, L.A. Cavitation microjets as a contributory mechanism for renal calculi desintegration in E.S.W.L. J. Urol., Baltimore, v. 140, p. 1587-1590, 1988.

DELIUS, M. Effect of extracorporeal shock waves on the kidney. J. Urol., Baltimore, v. 140, p. 390, 1988.

DELIUS, M., ENDERS, G. XUAN, Z. et al. Biological effects of shock waves: Kidney damage by shock waves in dogs-dose-dependent. Ultrasound Med. Biol., Oxford, v. 14, p. 117-122, 1988.

DENARDI, F. Destrução e crescimento renal compensatório. Estudo experimental em ratos. Botucatu, 1992, 121 p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina - Universidade Estadual Paulista.

DICKER, S.E., SHIRLEY, D.G. Compensatory hipertrophy of contralateral kidney after unilateral ureteral ligation. J. Physiol., London, v. 228, p. 193-202, 1973.

DRACH, G.W., DRETHER, S., FAIR, W. et al. Report of the United States Cooperative Study of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy. J. Urol., Baltimore, v. 135, p. 1127-1133, 1986.

EL-DAMANHOURY, H., SCHARFE, T. RUTH, J. et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy of urinary calculi: Experience in treatment of 3,278 patients using the Siemens Lithostar and Lithostar Plus. J. Urol., Baltimore, v. 145, p. 484-488, 1991.

ELKIND, M.M. DNA damage an cell killing: cause and effect. Cancer, Philadelphia, v. 56, p. 2351-2363, 1985.

ENESCO, M., LEBLOND, C.P. Increase in cell number as a factor in the growth of the organs and tissues of the young male rat. J. Embryol. Exp. Morphol., Cambridge, v. 10, p. 530-562, 1962.

FAJARDO, L.L., HILLMAN, B.J., WEBER, C. et al. Microvascular changes in rabbit kidneys after extracorporeal shock wave treatment. Invest. Radiol., Baltimore, v. 25, p. 664-669, 1990.

FISCHER, N., MULLER, H.M., GULHAN, A. et al. Cavitation effects: Possible cause of the tissue injury during extracorporeal shock wave lithotripsy. J. Endourol., New York, v. 2, p. 215-218, 1988.

GALLA, J.H., KLEIN-ROBBENHAAR, T., HAYSLETT, J. P. Influence of age on the compensatory response in growth and function to unilateral nephrectomy. Yale J. Biol. Med., New Haven, v. 47, p. 218-226, 1974.

GARCIA, W.E. Estudo do manuseio tubular de íons durante a hipertrofia renal compensatória. Campinas, 1992, 157p, Tese (Doutorado) Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas.

GIEBISCH, G., MALNIC, G. BERLINER, R.W., Renal transport and control of potassium excretion. In: BRENNER, B.M., RECTOR, F.C.Jr. The kidney, Philadelphia: W. B. Saunders Co. 1986, p. 177-205.

GILBERT, B.R., RIEHLE, R.A., VAUGHAN, E.P. Extracorporeal shock wave lithotripsy and its effect on renal function. J. Urol., Baltimore, v. 139, p. 482-485, 1988.

GRAFF, J., PATOR, J., RICHTER, K.D. Effect of high energy shock waves on body tissue. Fifth Word Congress of Endourology and Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy, Cairo, 1987.

GUNASEKARAN, S., DONOVAN, J.M., CHUAPIL, M., DRACH, G.W. Effect of extracorporeal shock wave lithotripsy on the structure and function of rabbit kidney. J. Urol., Baltimore, v. 141, p. 1250-1254, 1989.

HARMOM, E.P., THOMAS, R. NEAL, D.E. long-term effects of pediatric shock wave lithotripsy. An animal model. J. Urol., Baltimore, v. 147, p. 257-A, 1992.

HENRY, R.J., Química Clínica: bases y principios. Barcelona: 1969, p. 353-364

HOLLANDER, M., WOLF, D.A., Nonparametric statistical methods. New York, John Wiley & Sons, 1973, 503p.

JAEGER, P. REDHA, F., UHLSCHMID, G., HAURI, D. Morphological changes in canine kidneys following extracorporeal shock wave treatment. J. Endourol., New York, v. 2, p. 205-213, 1988.

KAJI, D.M., XIE, H.W., HARDY, B.E. et al. The effects of extracorporeal shock wave lithotripsy on renal growth, function and arterial blood pressure in an animal model. J. Urol., Baltimore, v. 146, p. 544-547, 1991.

KARLSEN, S.J., BERG, K.J., Acute changes in renal function following extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with a solitary functioning kidney. J. Urol., Baltimore, v. 145, p. 253, 256, 1991.

KARP, R., BRASEL, J.A., WINICK, M. Compensatory kidney growth after uninephrectomy in adult and infant rats. Am. J. Dis. Child., Chicago, v. 121, p. 186-188, 1971.

KAUDE, J.V., WILLIAMS, C.M., MILLNER, M.R. et al. Renal morphology and function immediately after extracorporeal shock wave lithotripsy. A.J.R., Baltimore, v. 145, p. 305-313, 1985.

KAVER, I., KOONTZ, W.W.Jr., WILSON, J.D. et al. Effects of lithotripter-generated high energy shock waves on mammalian cells in vitro. J. Urol., Baltimore, v. 147, p. 215-219, 1992.

KELLEY, J. M. Extracorporeal shock wave lithotripsy of urinary calculi. Theory, efficacy and adverse effects. West. J. Med., San Francisco, v. 153, p. 65-69, 1990.

KNAPP, P.M., KULB, T.B. Extracorporeal shock wave lithotripsy induced preirenal hematomas. J. Urol., Baltimore, v. 137, p. 142-A, 1987.

KNAPP, P.M., SCOTT, J.W., Magnetic resonance imaging following extracorporeal shock wave lithotripsy. J. Urol., Baltimore, v. 137, p. 287-A, 1987.

KNAPP, KULB, T.B., LINGEMAN, J.E. et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy-induced perirenal hematomas. J. Urol., Baltimore, v. 139, p. 700-703, 1988.

KRAMOLOWSKY, E.V., WILLOUGHBY, B.L., LOENING, S.A. Extracorporeal shock wave lithotripsy in children. J. Urol., Baltimore, v. 137, p. 939-941, 1987.

KROOVAND, R.L., HARRISON, L.H., McCULLOUGH, D.L. Extracorporeal shock wave lithotripsy in childhood. J. Urol., Baltimore, v. 138, p. 1106-1108, 1987.

KULB, T.B., LINGEMAN, J.E., COURY, T.A. et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with a solitary kidney. J. Urol., Baltimore, v. 136, p. 786-789, 1986.

LAUDONE, U.P., MORGAN, T.R., HURYK, R.F. et al. Cytotoxicity of high energy shock waves: Methodologic considerations. J. Urol., Baltimore, v. 141, p. 965-968, 1989.

LINGEMAN, J.E., NEWMAN, R.C., MERTZ, J.H.O. et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy. The Methodist Hospital of Indiana experience. J. Urol., Baltimore, v. 135, p. 1134-1137, 1986.

LINGEMAN, J.E., KULB, T.B. Hypertension following extracorporeal shock wave lithotripsy. J. Urol., Baltimore, v. 137, p. 142-A, 1987.

LINGEMAN, J.E., WOODS, J.R., TOTH, P.O., et al. The role of lithotripsy and its side effects. J. Urol., Baltimore, v. 141, p. 793-797, 1989.

LINGEMAN, J.E., WOODS, J.R., TOTH, P.D. Blood pressure changes following extracorporeal shock wave lithotripsy and other forms of treatment for nephrolithiasis. JAMA, Chicago, v. 263, p. 1789-1794, 1990.

MACKAY, E.M., MACKAY, L.L., ADDIS, T. The degree of compensatory renal hypertrophy following unilateral nephrectomy. The influence of age. J. Exp. Med., New York, v. 56, p. 225-265, 1932.

McCREIGHT, C.E., SULKIN, N.M., Cellular proliferation in the kidney of young and senile rats following unilateral nephrectomy. J. Gerontol., Washington, v. 14, p. 440-443, 1959.

MONTGOMERY, B.S.I., COLE, R.S., PALFREY, E.L.H., SHUTTLEWORTH, K.E.D. Does extracorporeal shock wave lithotripsy cause hypertension? Br. J. Urol., Edinburgh, v. 64, p. 567-571, 1989.

MORGAN, T.R., LAUDONE, V.P., HESTON, W.D.W. et al. Free radical production by high energy shock waves - comparison with ionizing radiation. J. Urol., Baltimore, v. 139, p. 186-189, 1988.

MULLEY, A.G.Jr., CARLSON, K.J., DRETHER, S.P. Extracorporeal shock wave lithotripsy: Slam-bang effects, silent side effects? AJR, Baltimore, v. 150, p. 316-318, 1988.

MUSCHTER, R., SCHMELLER, N.T., SCHEU, W. et al. E.S.W.L. and renal damage. An experimental study using the Modified Dornier lithotripter HM-3. Fifth World Congress on Endourology and Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy. Cairo, 1987.

NEAL, D.E.Jr., KAACK, M.B. HARMON, E.P. et al. Renin production after experimental extracorporeal shock wave lithotripsy: a primate model. J. Urol., Baltimore, v. 146, p. 548-550, 1991.

NETTO, N.R.Jr., LEMOS, G.C., CLARO, J.F.A. Extracorporeal shock wave lithotripsy with lithostar lithotripter. Urology, Ridgewood, v. 40, p. 430-434, 1992.

NEWMAN, D.M., COURY, T., LINGEMAN, J.E. et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy experience in children. J. Urol., Baltimore, v. 136, p. 238-240, 1986

NEWMAN, R., HACKETT, R., SENIOR, D. Pathologic effects of E.S.W.L. on canine renal tissues. Urology, Ridgewood, v. 29, p. 194-200, 1987.

NORMAN, R.W., BUTLER, G.J., MACDIARMID, A., MATIN, R.H. 111 Indium-oxine-labeled leukocytes and 67 gallium citrate as indicators of renal injury following extracorporeal shock wave lithotripsy. J. Urol., Baltimore, v. 148, p. 1022-1024, 1992.

OOSTERHOF, G.O.N., SMITS, G.A.H.J., de RUYTER, J.E. The in vitro effect of eletromagnetically generated shock waves (Lithostar) on the Dunning R3327 PAT-2 rat prostatic cancer cell-line. A potentiating effect on the in vitro cytotoxicity of vinblastin. Urol. Res., Berlin, v. 17, p. 13-19, 1989.

RANDAZZO, R.F., CHAUSSY, C.G., FUCHS, G.J. et al. The in vitro and in vivo effects of extracorporeal shock waves on malignant cells. Urol. Res., Berlin, v. 16, p. 419-429, 1988.

RECKER, F., RUBEN, H., HOFSTADTER, F. et al. Ultramorphological acute and long-term lesions of E.S.W.L. in rat kidney. Sixty World Congress on Endourology and Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy. Paris, 1988.

RUSO, P., STEPHENSON, R.A., MIES, C. et al. High energy shock waves suppress tumor growth in vitro and in vivo. J. Urol., Baltimore, v. 135, p. 626-628, 1986.

SIEGEL, S. Estadística no paramétrica., Mexico, Trillas, 1975, 346p.

SIGMAN, M., LAUDONE, V.P., JENKINS, A.D. et al. Initial experience with extracorporeal shock wave lithotripsy in children. J. Urol., Baltimore, v. 138, p. 839-841, 1987.

SINNO, K., BOYCE, W.H., RESNICK, M.I. Childhood urolithiasis. J. Urol., Baltimore, v. 121, p. 662-664, 1972.

SMITH, D.P., GRAHAM, J.B., PRYSTOWSKY, J.B. et al. The effects of ultrasound guided shock waves during early pregnancy in sprague-dawley rats. J. Urol., Baltimore, v. 147, p. 231-234, 1992.

SOKAL, R.R., RHOLF, F.J. Biometry. San Francisco, W. H. Freeman and Company, 1969, 776p.

SOUKUPOVÁ, M., HNEVSKOVSKY, D., NAJBRT, T. Effect of age on kidney hyperplasia in the rat after unilateral nephrectomy. Advanc. Exp. Med. Biol., New York, v. 53, p. 297-305, 1975.

SPINKS, J.M., WOODS, R.J. An introduction to radiation chemistry. New York, John Wiley and Sons, 1964, 155p.

THOMAS, R., FRENTZ, J.M., HARMON, E., FRENTZ, G. Effect of extracorporeal shock wave lithotripsy on renal function and body height in pediatric patients. J. Urol., Baltimore, v. 148, p. 1064-1066, 1992.

YANG, C., HESTON, W.D., GULATI, H.S. et al. The effect of high energy shock waves (HESW) on human bone marrow. Urol. Res., Berli, v. 16, p. 965-968, 1988.

YEAMAN, L.D., JEROME, C.P., McCULLOUGH, D.L. Effects of shock waves in the structure and growth of the immature rat epiphysis. J. Urol., Baltimore, v. 141, p. 670-674, 1989.

YOKOYAMA, M., SHOJI, F., YANAGIZAWA, R. et al. Blood pressure changes following extracorporeal shock wave lithotripsy for urolithiasis. J. Urol., Baltimore, v. 147, p. 553-558, 1992.

WEBER, C., MORAN, M.E., BRAUM, E.T., DRACH, G.W. injury of rat renal vessels following extracorporeal shock wave treatment. J. Urol., Baltimore, v. 147, p. 476-481, 1992.

WILLIAMS, C.M., KAUDE, J.V., NEWMAN, R.C. et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy long-term complications. AJR, Baltimore, v. 150, p. 311-315, 1988.

WILLIAMS, C.M., THOMAS, W.C. Permanently decreased renal blood flow and hypertension after lithotripsy. N. Engl. J. Med., Boston, v. 321, p. 1269-1270, 1989.

WINICK, M., NOBLE, A. Quantitative changes in DNA, RNA and protein during prenatal and postnatal growth in the rat. Dev. Biol., New York, v. 12, p. 451-466, 1965.

VAN ARSDALEN, K.N., KURZWELL, S., SMITH, J., LEVIN, R. Effect of lithotripsy on immature rabbit bone and kidney development. J. Urol., Baltimore, v. 146, p. 213-216, 1991.

VANDEURSEN, H., DEVOS, P. BAERT, L. Electromagnetic extracorporeal shock wave lithotripsy in children. J. Urol., Baltimore, v. 145, p. 1229-1231, 1991.

ZUMOFF, B. PACHTER, M.R. Studies of rat kidney and liver growth using total nuclear counts. Am. J. Anat., Philadelphia, v. 114, p. 479-493, 1964.

Apêndice

Tabela 1. Valores do peso corpóreo dos animais antes da exposição
às O.C.A.E

GRUPO CONTROLE

150/167/140/157/196/170/165/177/176

GRUPO 1

143/140/142/176/136/172/150/193/175/167/

GRUPO 2

172/150/168/146/148/152/172/182/168/165/167/164/146/176/185/

GRUPO	N	MÉDIA	DESVIO
CONTROLE	9	166.444	16.3944
1	10	159.400	19.5744
2	15	164.067	12.8811

Análise de Variância

VAR G.L	S.Q.	Q.M.
ENT 2	249.882	124.941
DENT 31	7921.588	255.535
TOT 33	8171.471	0.000

Não significativa

Tabela 2. Valores do lítio na urina (mEq/l) após exposição às
O.C.A.E.

Animal	Controle	Grupo 1	Grupo 2
1	0,21	0,80	0,25
2	0,36	0,25	0,23
3	0,35	0,31	0,25
4	0,26	0,27	0,26
5	0,36	0,35	0,21
6	0,35	0,38	0,34
7	0,43	0,23	0,36
8	0,38	0,34	0,25
9	0,41	0,56	0,38
10		0,27	0,18
11			0,39
12			0,19
13			0,36
14			0,31
Média	0,35	0,38	0,29
desvio padrão	0,07	0,18	0,07

Análise de Variância

(controle X grupo 1 X grupo 2)

F calculado= 2,11

F crítico= 3,32

Os grupos não diferem significativamente.

Nao há diferença nos valores do lítio na urina entre os três grupos.

Tabela 3. Valores do sódio no urina (mEq/l) após exposição às
O.C.A.E.

Animal	Controle	Grupo 1	Grupo 2
	0,1	0,1	0,1
2	0,1	0,3	0,3
3	0,2	0,1	0,2
4	0,1	0,1	0,1
5	0,5	0,1	0,1
6	0,5	0,1	0,1
7	0,1	0,1	0,3
8	0,2	0,1	0,1
9	0,1	0,3	0,4
10		0,1	0,4
11			0,1
12			0,1
13			0,1
14			0,1
Média	0,21	0,14	0,16
desvio			
padrão	0,20	0,11	0,14

Análise de Variância

(controle X Grupo 1 X grupo 2)

F calculado= 0,62

F crítico= 3,32

Os grupos não diferem significativamente.

Nao há diferença entre os valores do sódio na urina entre os três grupos.

Tabela 4. Valores do Potássio na urina (MEg/l) após a exposição às O.C.A.E.

Animal	Controle	Grupo 1	Grupo 2
1	2,4	0,9	1,5
2	3,8	4,2	1,0
3	2,3	3,9	1,0
4	1,6	2,4	1,7
5	4,9	0,7	1,4
6	3,3	3,3	1,7
7	2,1	1,2	2,2
8	3,1	3,1	1,3
9	3,6	4,7	2,1
10		2,2	0,8
11			2,6
12			1,4
13			3,0
14			2,9
Média	3,1	2,67	1,76
desvio padrão	1,02	1,42	0,71

Análise de Variância

(controle X grupo 1 X grupo 2)

F calculado= 4,48* F crítico= 3,32

Os grupos diferem significativamente.

Teste de Scheffé

controle > grupo 2

Os valores do potássio na urina do grupo 2 são menores que do grupo controle. Não há diferença entre grupo 1 e os grupos controle e 2.

Tabela 5. Valores da creatinina na urina (mg/dl) após a exposição às O.C.A.E.

Animal	Controle	Grupo 1	Grupo 2
1	7,34	9,91	6,80
2	9,03	7,49	4,35
3	6,40	8,16	5,34
4	7,13	9,91	7,67
5	6,58	8,49	5,65
6	6,40	9,55	8,34
7	2,78	15,10	8,34
8	1,54	7,73	11,12
9	9,76	15,23	8,50
10		8,13	7,97
11			8,13
12			5,19
13			9,76
14			9,64
Média	8,55	9,97	7,63
desvio padrão	2,38	2,87	1,95

Análise de Variância

(controle X grupo 1 X grupo 2)

F calculado= 2,84

F crítico= 3,32

Os grupos não diferem significativamente.

Não há diferença nos valores da creatinina na urina entre os três grupos.

Tabela 6. Valores do lítio no sangue (mEq/l) após a exposição às O.C.A.E.

Grupo	Controle
	.13/.13/.1/.12/.12/.15/.12/.14/.14/
Grupo 1	
	.19/.14/.16/.14/.15/.14/.16/.14/.14/.13/
Grupo 2	
	.17/.15/.16/.16/.14/.12/.14/.14/.15/.19/.18/.15/.15/.16/

GRUPO	N	MÉDIA	DESVIO
CONTROLE	9	0.128	0.0148
		0.13	0.01
1	10	0.149	0.0173
		0.15	0.02
2	14	0.154	0.0179
		0.15	0.02

Análise de Variância

VAR G.L.	S.Q.	Q.M.
ENT 2	0.004	0.002
DENT 30	0.009	0.000
TOT 32	0.013	0.000
F calculado= 7.038	F crítico= 3.32	

SCHEFFÉ

média controle	<	média 1	v crit= 0.02
média controle	<	média 2	v crit= 0.02
média 1	=	média 2	v crit= 0.02

Controle < grupo 1 e grupo 2

Tabela 7. Valores do lítio na urina (mEq/l) após a exposição às O.C.A.E.

Grupo	Controle
	.21/.36/.35/.26/.36/.35/.43/.38/.41
Grupo 1	
	.8/.25/.31/.27/.35/.38/.23/.34/.56/.27
Grupo 2	
	.25/.23/.25/.26/.21/.34/.36/.25/.38/.18/.39/.19/.36/.31/

GRUPO	N	MÉDIA	DESVIO
Controle	9	0.346	0.0695
1	10	0.376	0.1763
2	14	0.283	0.0723

Análise de Variância

VAR G.L	S.Q.	Q.M.
ENT 2	0.054	0.027
Dent 30	0.386	0.013
TOT 32	0-440	0.000
F calculado= 2.111	F crítico (2,30)= 3.32	

Não significativa

Tabela 8. Valores da fração de excreção de lítio(%) após a exposição às O.C.A.E.

Análise de Variância por postos de Kruskal-Wallis

Amostra # controle

VALOR: 15.18 27 38.28 23.7 24.62 25.52 39.26 28.29 23.41

Média dos valores: 26.70

Soma de postos: 205

Media dos postos: 22.78

N=9

Amostra # 1

Valor: 26.76 22.64 24.21 13.03 20.06 32.96 7.14 28.56

17.33 17.62

Posto: 27 16 23 3 14 29 2 21 10 11

Média dos valores: 20:53

Soma de postos: 156

Média dos postos: 15.60

N= 10

Amostra # 2

Valor: 21.84 52.87 38.32 15.26 16.72 24.8 18.8 15.4 23.23

7.11 22.65 15.62 16.97 18.08

Posto: 15 33 31 5 8 25 13 6 18 1 17 7 9 12

Média dos valores: 21.98

Soma dos postos: 200

Média dos postos: 14.29

H calculado = 4.52

Graus de liberdade = 2

Valor crítico (.05) = 5.99

Valor crítico (.01) = 9.21

Não significativa

Tabela 9. Valores da depuração de lítio (mcl/min/100g rato) após a exposição às O.C.A.E.

Análise de Variância por postos de Kruskal-Wallis

Amostra # controle

Valor: 45.52 76.29 219.12 81.49 83.75 91.23 107.98 55.76
80.63

Posto: 4 21 33 23 26 27 31 10 22

Média dos valores: 93.52

Soma de postos: 197 Média dos postos: 21.89

Amostra # I

Valor: 130.05 60.65 67.27 49.12 97.22 75.98 43.36 68.75
105.63 82.33

Posto: 32 15 17 5 28 20 3 16 29 25

Média dos valores: 77.44

Soma de postos : 190 Média dos postos: 19.00

Amostra # 2

Valor: 60.52 57.28 67.94 52.08 51.02 60.12 107.82 34.45
81.5 27.45 60.05 55.67 72.84 52.5

Posto: 14 11 18 7 6 13 30 2 24 1 12 9 19 8

Média dos valores: 60.09

Soma dos postos: 174 Média dos postos: 12.43

N=14

H calculado = 5.85

Graus de liberdade = 2

Valor crítico (.05) = 5.99

Valor crítico (.01) = 9.21

Não significativa

Tabela 10. Valores do sódio no sangue (mEq/l) após a exposição às
O.C.A.E.

Grupo Controle

153/149/149/159/150/147/144/148/

Grupo I

144/149/146/155/149/156/157/149/147/149/

Grupo 2

150/145/146/148/138/155/152/151/154/163/140/132/151/144/

GRUPO	N	MÉDIA	DESVIO
Controle	9	149.778	4.2065
1	10	150.100	4.4083
2	14	148.500	8.2904

Análise de Variância

VAR G.L	S.Q.	Q.M.
ENT 2	17.394	8.697
Dent 30	1209.939	40.331
TOT 32	1227.333	0.000
F calculado= 0.216	F crítico= 3.32	

Não significativa

Tabela 11. Valores do sódio na urina (mEq/l) após a exposição às
O.C.A.E.

Grupo Controle

0,1/0,1/.2/.1/.5/.5/0,1/.2/.1/

Grupo 1

0,1/.3/.1/.1/0,1/.1/0,1/0,1/.3/.1/

Grupo 2

0,1/0,1/.2/0,1/0,1/0,1/.3/.1/.4/.4/.1/.1/.1/.1/

GRUPO	N	MÉDIA	DESVIO
Controle	9	0,21	0.1986
1	10	0,14	0.1155
2	14	0,16	0.1437

Análise de Variância

VAR G.L	S.Q.	Q.M.
ENT 2	0.029	0.015
DENT 30	0.704	0.023
TOT 32	0.733	0.000
F calculado= 0.622	F crítico= 3.32	

Não significativa

Tabela 12. Valores da fração de excreção de sódio (%) após a exposição às O.C.A.E.

Análise de variância por postos de Kuskal-Wallis

Amostra # Controle

Valor: .006 .006 .014 .073 .041 .036 .007 .012 .054
Posto: 11.5 11.5 25.5 35 33 32 15 24 34
Média dos valores: 0.03
Soma de postos: 221.5 Média dos postos: 24.61

Amostra # I

Valor: .004 .024 .008 .004 .005 .007 .003 .006 .008 .005
Posto: 3 30 18.5 3 7 15 1 11.5 18.5 7
Média dos valores: 0.01
Soma de postos: 114.5 Média dos postos: 11.45

Amostra # 2

Valor: .009 .023 .033 .005 .008 .005 .014 .005 .023 .018
.007 .009 .004 .006
Posto: 21.5 28.5 31 7 18.5 7 25.5 7 28.5 27 15 21.5 3
11.5
Média dos valores: 0.01
Soma de postos: 294 Média dos postos: 18.38
N=14

H calculado= 7.85
Graus de liberdade= 2
Valor crítico (.05) = 5.99
Valor crítico (.01) = 9.21
Significante

Teste de Comparações Múltiplas		
(Amostra-X,Amostra-Y)	Módulo das Diferenças	dms
(controle 1)	13.16*	11.27*
(controle 2)	6.24	10.22
(1,2)	6.93	9,89

Controle > grupo I

Tabela 13. Valores do potássio no sangue (mEq/l) após a exposição às O.C.A.E.

Grupo	Controle									
4.3 /3.9 /3.6 /3.9 /4.9/ 3.4 /3.6 /3.3 /2.8 /										
Grupo 1										
3.2 /3.6 /4.5 /4 / 3.7/3.6/3.7/3.9/3.6/3.5/										
Grupo 2										
4.2/4.2/3.6/4.7/4/5.5/4.3/5.8/4.3/5.1/5/3.5/4.9/4/										
GRUPO				N	MÉDIA			DESVIO		
Controle				9	3.744			0.6064		
1				10	3.730			0.3466		
2				14	4.507			0.6833		
VAR G.L				S.Q.			Q.M.			
ENT 2				4.784			2.392			
DENT 30				10.093			0.336			
TOT 32				14.876			0.000			
F calculado= 7.110*				F crítico (2,30)= 3.32						
Scheffé										
Média controle = média 1 V crit= 0.69										
Média controle < média 2 V crit= 0.64										
Média 1 < média 2 V crit= 0.62										

Tabela 14. Valores do potássio na urina (mEq/l) após a exposição às O.C.A.E.

Grupo controle

2.4/3.8/2.3/1.6/4.9/3.3/2.1/3.1/3.6/

Grupo 1

.9/4.2/3.9/2.4/.7/3.3/1.2/3.1/4.7/2.2/

Grupo 2

1.5/1/1/1.7/1.4/1.7/2.2/1.3/2.1/.8/2.6/1.4/3/2.9/

GRUPO	N	MÉDIA	DESVIO
Controle	9	3.011	1.0203
1	10	2.660	1.4152
2	14	1.757	0.7057

Análise de Variância

VAR G.L	S.Q.	Q.M.
ENT 2	9.798	4.899
DENT 30	32.827	1.094
TOT 32	42.625	0.000
F calculado=4.477*		F crítico (2,30)= 3.32

SCHEFFÉ

Média controle = Média 1 V crit= 1.24

Média controle > Media 2 V crit= 1.15

Media 1 = Média 2 V crit= 1.12

Tabela 15. Valores da fração de excreção de potássio (9%) após a exposição às O.C.A.E.

Análise de Variância Por Postos de Kruskal-Wallis

Amostra # Controle										
Valor:	5.25	9.5	7.1	4.5	8.2	10.6	6.42	8	10.3	
Posto:	17	28	23	13	26.5	30	20	25	29	
Média dos valores: 7.76										
Soma de postos:	211.5								Média dos postos:	23.50
N=9										

Amostra # I										
Valor:	1.74	14.37	10.64	4	1.56	10.85	1.33	7.47	5.57	5.21
Posto:	4	33	31	10	3	32	2	24	19	16
Média dos valores: 6.27										
Soma de Postos:	174								Média dos Postos:	17.40
N=10										

Amostra # 2												
Valor:	5.2	8.2	6.8	3.3	3.8	2.6	3.7	1.9	4.4	1.1	5.4	4.9
	4.3	6.7										
Posto:	15	26.5	22	7	9	6	8	5	12	1	18	14
											11	21
Média dos valores: 4.45												
Soma de postos: 175.5			Média dos postos: 12.54									
N=14												

H calculado = 7.06
Graus de liberdade= 2
Valor crítico (.05)=5.99
Valor crítico(.01)=9.21
Significante

Teste de comparações múltiplas		
(Amostra-X,Amostra-Y)	Módulo das Diferenças	dms
(controle,1)	6.10	10.64
(controle,2)	10.96	9.89
(1,2)	4.86	9.58

controle > grupo 2

Tabela 16. Valores da creatinina no sangue (mg/dl) após a exposição às O.C.A.E.

Grupo Controle

.69/.88/.7/.78/.54/.7/1.4/.99/.78/

Grupo 1

.63/.95/1.02/.67/.73/1.16/.75/.75/.66/.69/

Grupo 2

1.01/1.5/1.31/.72/.63/.73/.61/.96/.78/.6/.85/.64/.69/.9/

GRUPO	N	MÉDIA	DESVIO
Controle	9	0.829	0.2489
1	10	0.801	0.1789
2	14	0.852	0.2701

Análise de Variância

VAR	S.Q.	Q.M.
ENT 2	0.015	0.008
DENT 30	1.732	0.058
TOT 32	1.747	0.000
F calculado=0.132	F crítico (2,30)=3.32	

Não significante

Tabela 17. Valores da creatinina na urina (mg/dl) após a exposição às O.C.A.E.

Grupo Controle

7.34/9.03/6.4/7.13/6.58/6.4/12.78/11.54/9.76/

Grupo 1

9.91/7.49/8.16/9.91/8.49/9.55/15.1/7.73/15.23/8.13/

Grupo 2

6.8/4.35/5.34/7.67/5.65/8.34/8.34/11.12/8.5/7.97/8.13/5.19/9.76/
9.64/

GRUPO	N	MÉDIA	DESVIO
1	9	8.551	2.3752
2	10	9.970	2.8711
3	14	7.629	1.9504

Análise de Variância

VAR G.L	S.Q.	Q.M.
ENT 2	31.999	15.999
DENT 30	168.777	5.626
TOT 32	200.775	0.000
F calculado = 2.844	F crítico (2,30) = 3.32	

Não significativa

Tabela 18. Valores da depuração da creatinina (mcl/min/100g rato)
após a exposição às O.C.A.E.

Análise de variância por postos de Kruskal-Wallis

Amostra # Controle

Valor: 299.74 282.71 572.39 343.81 340.19 357.46 274.94
239.49 344.51

Posto: 15 13 30 19 17 23 10 5 20

Média dos valores: 339.47

Soma de postos: 152 Média dos postos: 16.89

N=9

Amostra # I

Valor: 485.86 267.79 277.77 376.75 484.59 230.47 607.34
266.29 609.37 467.05

Posto: 29 9 12 24 28 4 32 8 33 27

Média dos valores: 407.33

Soma de postos: 206 Média dos postos: 20.60

Amostra # 2

Valor 277.1 108.33 177.33 341.43 305.04 242.4 573.27
223.44 350.6 384.92 265.1 356.38 429.28 293.23

Posto: 11 1 2 18 16 6 31 3 21 25 7 22 26 14

Média dos valores: 309.13

Soma de postos: 203 Média dos postos: 14.50

N=14

H calculado = 2.32

Graus de liberdade = 2

Valor crítico (.05) = 5.99

Valor crítico (.01) = 9.21

Nao significativa

Tabela 19. Valores da diferença porcentual do peso calculados antes e depois da exposição às O.C.A.E.

Análise de Variância por postos de Kruskal-Wallis

Amostra # Controle

Valor: 178 193 181 207 203 119 173 145 157

Posto: 16.5 23 18.5 30 29 1 13 4 5.5

Média dos valores: 172.89

Soma de postos: 140.5

Média dos postos: 15.61

N=9

Amostra # I

Valor: 181 201 170 201 208 197 194 137 144 170

Posto: 18.5 27.5 10.5 27.5 31 26 24 2 3 10.5

Média dos valores: 180.30

Soma de postos: 180.5

Média dos postos: 18.05

N=10

Amostra # 2

Valor: 183 172 158 195 225 157 215 160 221 187 177 178

175 182 161

Posto: 21 12 7 25 34 5.5 32 8 33 22 15 16.5 14 20 9

Média dos valores: 183.07

Soma de Postos: 274

Média dos postos: 18.27

N=15

H calculado= .44

Graus de liberdade= 2

Valor crítico= (.05)= 5.99

Valor crítico= (.01)= 9.21

Tabela 20. Valores da relação peso rim sobre peso rato após a exposição às O.C.A.E.

Análise de Variância por postos de Kruskal-Wallis

Amostra # Controle

Valor: .0027 .0031 .0023 .0021 .0022 .0036 .0035 .0034
.0035

Posto: 26.5 28.5 13 4.5 8 34 32.5 31 32.5

Média dos valores: 0.00

Soma de postos: 210.5 Média dos postos: 23.39

N=9

Amostra # I

Valor: .0024 .0026 .0023 .002 .0019 .0022 .0022 .0024
.0025 .0023 .0025

Posto: 18 25 13 2.5 1 8 18 22.5 13 22.5

Média dos valores: 0.00

Soma de postos: 143.5 Média dos postos: 14.35

N=10

Amostra # 2

Valor: .0031 .0027 .0033 .0023 .0023 .0022 .0021 .0024
.002 .0024 .0025 .0025 .0024 .0022 .0022

Posto: 28.5 26.5 30 13 13 8 4.5 18 2.5 18 22.5 22.5
18 8 8

Média dos valores: 0.00

Soma de postos: 241 Média dos postos: 16.07

N=15

H calculado= 4.45

Graus de liberdade=

Valor crítico (.05) = 5.99

Valor crítico (.01) = 9.21

Não significativa

Tabela 21. Alteração anátomo-patológica após a exposição às
O.C.A.E.

Grupo/alteração	Presente	Ausente	Total	Proporção de Presença
Controle	0*	9	9	0,00% A
1	0*	10	10	0,00% B
2	15	0	15	100,00% C
TOTAL	15	19	34	44,12%

Qui Quadrado

$$\chi^2_{34.000} * \chi^2 = (2gl; 5\%) = 5.991$$

Participação do Qui Quadrado

$$ABVSC \quad \chi^2 = 34.000*$$

$$A \text{ Vs } C \quad \chi^2 = 0.000$$

Todas comparações da partição $\rightarrow \chi(1gl, 5\%) = 3.841$