

POLINEUROPATIA UREMICA

ESTUDO CLINICO-ELETRONEUROGRAFICO DE 33 CASOS

*LINEU CESAR WERNECK **
*ADYR SOARES MULINARI ***
*AUGUSTO LAFFITE ****
*LUIZ BORE KESIKOWSKI *****

Charcot em 1877¹¹ e Osler em 1892⁴¹ foram os primeiros a chamar a atenção para a neuropatia da insuficiência renal crônica, mas foram Sorel e Caffort⁵¹, em 1936, que a caracterizaram como entidade mórbida definida.

Em 1963, Asbury e col.² publicaram o primeiro estudo anátomo-clínico da polineuropatia na insuficiência renal crônica, demonstrando desmielinização e destruição dos cilindros-eixo, principalmente nas porções distais dos nervos. Esta neuropatia existe em estadio sub-clínico e pode ser detectada precocemente pela medida da velocidade da condução nervosa motora (VCNM) ou sensitiva⁴⁴, que foi realizada pela primeira vez por Hausmanova-Petrusewicz e col. em 1962¹⁹. Com a diminuição progressiva da função renal, os sintomas clínicos se evidenciam quando a depuração da creatinina endógena está abaixo de 10 ml/minuto^{5,22,35,44}.

Com a difusão dos procedimentos dialíticos, aumentando a sobrevivência dos pacientes com insuficiência renal crônica, foi preconizada a instituição precoce da diálise, tão logo surgissem os primeiros sintomas da neuropatia urêmica ou quando a VCNM diminuísse^{21,34}. Outros trabalhos sugerem que a VCNM e alterações clínicas regridem com a continuidade das diálises e, portanto, a aferição da mesma seria um método adequado para o seguimento dos pacientes^{21,25,56}. No entanto, outros autores julgam que o método da VCNM não é adequado para o diagnóstico deste tipo de pacientes^{12,24,40,47,58}. Outros critérios deveriam ser utilizados, bem como lançar mão de outros meios eletrofisiológicos, como a paleostesiometria e a excitabilidade do nervo ulnar^{28,33,36}.

A fim de esclarecer esta controvérsia realizamos este estudo para tentar correlacionar as manifestações clínicas com a diminuição da VCNM e verificar se existe alguma variação conforme o tipo de diálise empregado (hemodiálise x diálise peritoneal).

Trabalho realizado nas Disciplinas de Neurologia e Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná: * Professor Assistente de Neurologia; ** Professor Titular de Nefrologia; *** Professor Assistente de Nefrologia; **** Professor Assistente de Estatística.

CASUISTICA

Foram estudados 33 pacientes, com idade variando entre 18 e 58 anos, todos com insuficiência renal crônica. Eram 24 do sexo masculino e 9 do feminino. O tempo médio da doença renal conhecido foi entre um mês e 12 anos: 22 pacientes apresentavam glomerulonefrite crônica; cinco, nefrosclerose; três, pielonefrite crônica; um, doença policística do rim; um, nefrocalcinose; um, nefrectomia acidental de rim único traumático. Em todos os pacientes havia retenção nitrogenada importante, tendo a uréia plasmática variado entre 103 a 405 mg/dl. e a creatinina plasmática entre 5 a 22 mg/dl (tabela 1). Os casos de número 1 a 10 foram mantidos em tratamento conservador e utilizados como controle; os de número 11 a 20 mantidos em hemodiálise; os de número 21 a 33 em diálise peritoneal. As diálises peritoneais eram realizadas com a técnica padrão e por cateter de permanência de silástico tipo Tenckhoff 53,55,57. As hemodiálises foram realizadas com fístulas externas, através de cânula artério-venosa tipo Scribner^{45,46} ou fístula interna cirúrgica^{4,8,10}. Foram usados dialisadores em fluxo paralelo (Kiil) e tubular (Dow Cordis Hollow Fiber mod. 3, Gambro-Lundia Nova 13,5 e Ultra Flow II) (Tabela 2).

METODO

Exame neurológico foi realizado concomitante à aferição da VCNM, a fim de procurar uma correlação entre os achados eletrográficos e as manifestações clínicas. Foram registrados somente os achados positivos ou negativos pertinentes ao estudo.

Cada um dos sintomas encontrados foi classificado de acordo com a sua intensidade de 0 a ++++. Assim, para *fasciculações*, *cãimbras*, *pernas inquietas*, *parestesias* e *pés queimantes*. 0 significa ausência, + eventual, ++ frequentes e +++ constantes. Para *força muscular* 0 corresponde a normal (Grau 5 do Medical Research Council Memorandum 1943-MRCM), + diminuição discreta (grau 4 + MRCM), ++ redução moderada (grau 4 - MRCM) e +++ severa (grau 3 e abaixo MRCM). Para *hipoestesia distal para tacto fino* e *dor*, 0 significa ausência de anormalidades, + hipoestesia distal da implantação dos artelhos, ++ hipoestesia distal do tornozelo e +++ hipoestesia acima do tornozelo. Para *hiperestesia plantar dolorosa*, 0 corresponde a ausência, + dor leve, ++ dor moderada e +++ dor insuportável. Para *sentido de vibração*, testado com diapasão de 256 ciclos, 0 corresponde ao normal com o controle, isto é, o paciente deixa de sentir a vibração ao mesmo tempo que o examinador, + diminuição pouco antes do examinador, ++ diminuição muito antes do examinador e +++ ausência de percepção vibratória. Para *sentido de posição*, 0 corresponde a ausência de anormalidades, + discreta diminuição, ++ diminuição moderada e +++ diminuição severa. Para *reflexos profundos nos membros inferiores*, 0 significa reflexos normais, + reflexo patelar normal com hiporreflexia de aquiliano, ++ reflexo patelar hipoativo com arreflexia de aquiliano e +++ arreflexia de membros inferiores.

A fim de fazer uma gradação por pontos, cada sintoma teve a sua intensidade (+) multiplicada por um fator. Este fator é variável de acordo com o sintoma e foi dado em relação aos achados da literatura^{22,32} e comparando com os nossos pacientes

| Caso | Sexo | Idade (anos) | Doença renal básica | Síndromes associadas | Tempo de doença (meses) | Uréia (mg/dl) | Creatinina (mg/dl) |
|------|------|--------------|---------------------|-------------------------|-------------------------|---------------|--------------------|
| 1 | M | 28 | GNC | Hipertensão arterial | 60 | 405 | 15 |
| 2 | F | 43 | GNC | Hipertensão arterial | 72 | 211 | 17 |
| 3 | M | 19 | GNC | Hipertensão arterial | 48 | 314 | 17 |
| 4 | M | 49 | NE | | 24 | 194 | 6 |
| 5 | M | 22 | GNC | | 108 | 126 | 5 |
| 6 | F | 26 | GNC | Hipertensão arterial | 72 | 180 | 8 |
| 7 | F | 38 | GNC | Hipertensão arterial | 96 | 220 | 9 |
| 8 | M | 31 | GNC | | 12 | 180 | 10 |
| 9 | M | 18 | GNC | | 18 | 192 | 8 |
| 10 | M | 20 | GNC | | 6 | 169 | 15 |
| 11 | M | 48 | NE | Hipertensão arterial | 48 | 235 | 18 |
| 12 | M | 35 | GNC | Hipertensão arterial | 108 | 237 | 16 |
| 13 | M | 50 | PNC | Hipertensão arterial | 60 | 212 | 18 |
| 14 | M | 42 | NFC | | 1 | 126 | 16 |
| 15 | M | 51 | GNC | | 96 | 194 | 11 |
| 16 | M | 28 | GNC | Hipertensão arterial | 56 | 172 | 13 |
| 17 | M | 41 | RP | Hipertensão arterial* | 120 | 184 | 13 |
| 18 | M | 37 | GNC | Hipertensão arterial | 96 | 207 | 19 |
| 19 | M | 36 | GNC | Hipertensão arterial | 90 | 256 | 17 |
| 20 | M | 37 | GNC | Hipertensão arterial | 102 | 105 | 12 |
| 21 | M | 37 | NC | | 14 | 254 | 13 |
| 22 | F | 43 | NE | Hipertensão arterial | 48 | 246 | 12 |
| 23 | F | 35 | GNC | Hipertensão arterial | 36 | 160 | 13 |
| 24 | M | 43 | GNC | Hipertensão arterial | 18 | 211 | 12 |
| 25 | F | 40 | GNC | | 24 | 273 | 14 |
| 26 | M | 33 | GNC | Hipertensão arterial | 24 | 174 | 17 |
| 27 | F | 23 | GNC | Hipertensão arterial | 10 | 121 | 13 |
| 28 | M | 44 | PNC | | 96 | 240 | 12 |
| 29 | F | 37 | GNC | Hipertensão arterial | 34 | 170 | 6 |
| 30 | F | 23 | PNC | Hipertensão arterial | 47 | 330 | 19 |
| 31 | M | 58 | NE | | 48 | 282 | 13 |
| 32 | M | 50 | NE | Hipertensão arterial ** | 60 | 200 | 16 |
| 33 | M | 48 | GNC | Hipertensão arterial | 144 | 170 | 22 |

Tabela 1 — Dados relativos aos 33 pacientes: F = feminino; M = masculino; GNC = glomerulonefrite crônica; NE = nefrosclerose; PNC = pielonefrite crônica; RP = doença policística do rim; NC = nefrocalcinose; NFC = nefrectomia de rim único congênito; * associada a aneurismas intracranianos; ** associada a nefrolitíase.

mais afetados. Sintomas muito frequentes e que surgiam precocemente, tiveram um peso menor, e os que surgem tardiamente, valor maior. Assim, arbitrariamente distribuimos: fator 1 para fasciculações, câimbras e sentido de vibração diminuído; fator 2 para pernas inquietas, parestesias, hipoestesia distal para tacto fino e hiperestesia plantar dolorosa; fator 3 para pés queimantes, hiporreflexia de membros inferiores e hipoestesia distal para dor; fator 4 para diminuição da força muscular distal e sentido de posição diminuído.

| Caso | Tempo em tratamento (meses) | Horas semanais | Via de acesso | Tipo de dialisador | Sistema de proporção |
|----------------------------|-----------------------------|----------------|---------------|--------------------|----------------------|
| Hemodiálise: | | | | | |
| 11 | 5 | 14 | F.ext. | UF II | RSP |
| 12 | 5 | 24 | F.ext. | KILL-DC | DW |
| 13 | 6 | 14 | F.ext. | UF II | RSP |
| 14 | 12 | 24 | F.ext. | KILL-DC | DW |
| 15 | 12 | 12 | F.ext. | GAMBRO | DW |
| 16 | 26 | 14 | F.int. | UF II | RSP |
| 17 | 47 | 14 | F.int. | UF II | RSP |
| 18 | 55 | 20 | F.ext. | KILL | DW |
| 19 | 58 | 12 | F.ext. | KILL-GAMBRO | DW |
| 20 | 72 | 18 | F.ext. | KILL-DC | DW |
| Diálise peritoneal: | | | | | |
| 21 | 4 | 36 | PR | | |
| 22 | 5 | 36 | PR | | |
| 23 | 6 | 36 | PR | | |
| 24 | 6 | 36 | PR | | |
| 25 | 6 | 36 | PR | | |
| 26 | 8 | 36 | PR | | |
| 27 | 10 | 36 | CP | | |
| 28 | 12 | 36 | PR | | |
| 29 | 12 | 36 | PR | | |
| 30 | 17 | 36 | PR | | |
| 31 | 21 | 36 | PR | | |
| 32 | 40 | 36 | PR | | |
| 33 | 40 | 36 | PR | | |

Tabela 2 — Duração do tratamento dialítico, horas semanais e tipo de diálise: F.ext. = fístula externa; F.int. = fístula interna; PR = punções repetidas; CP = cateter de permanência; UF II = Ultra flow II; KILL = Western Gear; DC = Dow cordis hollow fiber mod. 3; GAMBRO = Gambro lundia 13.5; RSP = Recirculating single pass; DW = Drake Willock.

De acordo com o resultado obtido, foram classificados clinicamente em A (mínimo), quando a gradação obtida pela soma da intensidade dos sintomas multiplicados pelo seu respectivo fator perfazia de 0 a 10 pontos; B (leve), quando perfazia de 11 a 20 pontos; C (moderado), quando atingia de 21 a 30 pontos; D (severo) quando passava de 31 pontos.

Foi realizada a medida da condução nervosa motora em todos os pacientes, utilizando eletromiógrafo com estimulador da Medical Instruments Inc., Los Angeles, modelo H3V3. Os valores foram obtidos pelo método clássico descrito na literatura, nos nervos mediano, ulnar e peroneiro. Para cada nervo estudado individualmente, eram verificadas as latências distais (LD) e proximais (LP), a partir de estímulo elétrico ativado no trajeto do nervo. A duração e a intensidade dos estímulos eram variáveis, de acordo com o caso, a fim de obter a contração muscular. Esta contração era captada através de eletrodos cutâneos, colocados nos músculos oponente do polegar,

abdutor do quinto dedo da mão e extensor curto dos dedos do pé. Após o registro das latências, era realizada a medida da distância (D) entre os pontos estimulados e o cálculo correspondente 18,50.

$$\frac{D}{LP - LD} = \text{Velocidade (metros/segundo)}$$

A temperatura ambiente foi mantida entre 18 e 24 graus centígrados e os pacientes sempre aquecidos, com temperatura normal nas extremidades. Foram tomadas todas as precauções para evitar erros decorrentes do método 17,49. Nos pacientes submetidos a diálise, as conduções foram realizadas antes e depois do procedimento dialítico.

RESULTADOS

Os sintomas e sinais mais frequentes foram diminuição do senso de vibração em 79%, hipoestesia distal para o tacto em 70%, câimbras 67%, diminuição da força muscular distal e parestesia em 58%. Nos pacientes mantidos em tratamento conservador (controles), houve menor incidência de pernas inquietas, pés queimantes e hiperestesia plantar dolorosa. No grupo submetido a hemodiálise, o sintoma mais importante foi a ocorrência de câimbras, possivelmente relacionada ao tipo de diálise e hipoestesia distal para tacto e sentido de vibração diminuído. Quando os dois tipos de diálise foram comparados, verificou-se predomínio de quase todos os sintomas e sinais no grupo de hemodiálise. Os únicos sintomas que predominaram no grupo de diálise peritoneal foram hipoestesia distal para dor e fasciculações (Tabela 3 e figura 1).

| Exame neurológico | Grupo controle 10 casos | Grupo hemodiálise 10 casos | Grupo diál.periton. 13 casos | Total |
|-------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------|
| Fasciculações | 3 | 2 | 5 | 10 |
| Câimbras | 6 | 8 | 8 | 22 |
| Pernas inquietas | 1 | 7 | 5 | 13 |
| Parestesias | 7 | 7 | 5 | 19 |
| Pés queimantes | 1 | 5 | 5 | 11 |
| Força muscular distal diminuída | 7 | 6 | 6 | 19 |
| Hiperestesia plantar dolorosa | 2 | 5 | 4 | 11 |
| Hipoestesia distal para dor | 5 | 4 | 7 | 16 |
| Hipoestesia distal para tacto | 7 | 8 | 8 | 23 |
| Sentido de posição diminuído | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Sentido de vibração diminuído | 7 | 9 | 10 | 26 |
| Hiporreflexia de membros inferiores | 4 | 3 | 3 | 10 |

Tabela 3 — Freqüência dos sintomas e sinais encontrados em 33 pacientes, conforme o grupo estudado.

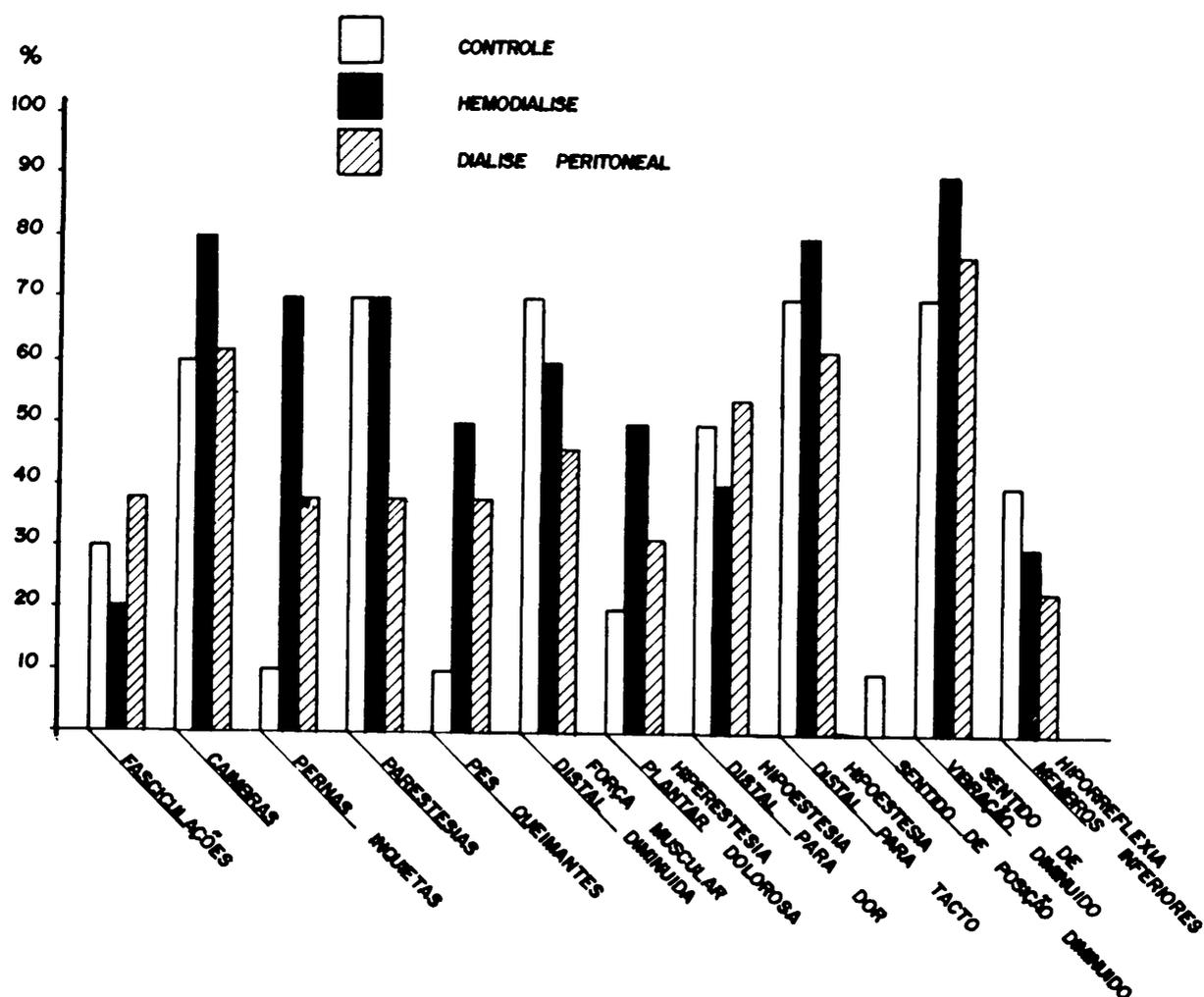


Figura 1 — Percentagem de sinais e sintomas em 33 pacientes com polineuropatia urêmica, conforme o grupo de estudo.

De acordo com a nossa classificação, os pacientes foram assim distribuídos, conforme a graduação clínica obtida: A — 14 (30,40%); B — 21 (45,65%); C — 7 (15,21%); D — 4 (8,69%). Nessa distribuição foram somadas todas as avaliações de cada paciente. Portanto, os casos 28, 30 e 33 foram incluídos duas vezes; os casos 17 e 32, três vezes; os casos 19 e 20, quatro vezes (Tabela 4). Nos pacientes em que foi possível um seguimento a longo prazo, notamos que no grupo em hemodiálise dois progrediram seus sintomas (caso 17 e 20) e um permaneceu estável (caso 19). No grupo de diálise peritoneal, em dois regrediram os sintomas (casos 28 e 30), um permaneceu estável (caso 32) e um progrediu (caso 33). Os casos que progrediram de ambos os grupos (casos 17, 20 e 33), concomitante à piora e agravamento dos sintomas clínicos, desenvolveram hiperparatireoidismo secundário à insuficiência renal, tanto laboratorial como clinicamente (Tabela 5).

As modificações da VCNM nos grupos submetidos à diálise crônica, mostraram pouca variação, em relação aos procedimentos. Os valores pré e pós diálise são praticamente idênticos nos 3 nervos avaliados (Tabela 6).

A VCNM revelou alterações na média global dos valores normais utilizados em nosso laboratório nos nervos mediano, ulnar e peroneiro, nos grupos controle, hemodiálise e diálise peritoneal (Tabela 7). Foi possível estudar 46 determinações efetuadas

| Caso | Duração do tratamento (meses) | Gradação das manifestações clínicas | Condução nervosa motora (metros/segundo) | | |
|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|--|-------|-----------|
| | | | Mediano | Ulnar | Peroneiro |
| Controle | | | | | |
| 1 | | 17 | 55,1 | 48,8 | 38,8 |
| 2 | | 12 | 48,8 | 43,8 | 42,1 |
| 3 | | 2 | 51,5 | 54,0 | 38,0 |
| 4 | | 33 | 49,0 | 47,5 | 31,0 |
| 5 | | 18 | 53,7 | 55,7 | 38,1 |
| 6 | | 14 | 44,5 | 48,5 | 38,0 |
| 7 | | 25 | 51,1 | 56,5 | 42,3 |
| 8 | | 8 | 47,2 | 51,7 | 41,2 |
| 9 | | 14 | 43,5 | 38,5 | 24,5 |
| 10 | | 3 | 51,5 | 55,6 | 37,1 |
| Hemodiálise | | | | | |
| 11 | 5 | 16 | 41,5 | 39,5 | 32,0 |
| 12 | 5 | 20 | 37,7 | 40,5 | 30,2 |
| 13 | 6 | 20 | 53,3 | 47,0 | 42,0 |
| 14 | 2 | 14 | 45,7 | 48,7 | 34,2 |
| 15 | 12 | 16 | 43,0 | 52,0 | 32,1 |
| 16 | 26 | 7 | 38,5 | 40,2 | 28,7 |
| 17 | 6 | 3 | 42,7 | 41,5 | 36,2 |
| | 42 | 14 | 39,6 | 45,3 | 26,9 |
| | 47 | 18 | 36,0 | 37,5 | 27,0 |
| 18 | 55 | 54 | 34,8 | 32,7 | 20,4 |
| 19 | 22 | 23 | 43,3 | 49,3 | 24,9 |
| | 32 | 22 | 44,0 | 48,3 | 28,4 |
| | 58 | 18 | 42,8 | 46,2 | 32,3 |
| | 68 | 23 | 40,0 | 43,5 | 29,0 |
| 20 | 25 | 4 | 53,9 | 56,0 | 39,4 |
| | 36 | 16 | 51,5 | 55,3 | 41,7 |
| | 64 | 22 | 58,0 | 48,7 | 48,1 |
| | 72 | 33 | 45,0 | 47,5 | 33,0 |
| Díálise peritoneal | | | | | |
| 21 | 4 | 2 | 44,0 | 49,5 | 33,0 |
| 22 | 5 | 16 | 54,0 | 48,5 | 37,5 |
| 23 | 6 | 20 | 52,8 | 47,6 | 37,1 |
| 24 | 6 | 5 | 60,0 | 49,5 | 35,0 |
| 25 | 6 | 12 | 47,0 | 56,7 | 33,5 |
| 26 | 8 | 2 | 51,0 | 45,5 | 27,5 |
| 27 | 10 | 18 | 45,0 | 45,5 | 39,5 |
| 28 | 6 | 25 | 43,7 | 40,7 | 17,3 |
| | 12 | 11 | 48,6 | 40,9 | 24,7 |
| 29 | 12 | 19 | 50,8 | 61,2 | 35,3 |
| 30 | 9 | 30 | 34,8 | 41,3 | 24,3 |
| | 17 | 15 | 33,5 | 33,5 | 24,0 |
| 31 | 21 | 2 | 47,0 | 49,0 | 34,2 |
| 32 | 9 | 4 | 47,7 | 46,5 | 37,1 |
| | 24 | 7 | 42,0 | 47,9 | 37,8 |
| | 40 | 9 | 48,6 | 43,4 | 37,0 |
| 33 | 24 | 7 | 45,0 | 44,5 | 31,7 |
| | 40 | 36 | 41,6 | 46,7 | 27,4 |

Tabela 4 — Duração do tratamento (diálise), gradação das manifestações clínicas e condução nervosa motora nos 33 pacientes. Casos 17, 19, 20, 28, 30, 32 e 33 foram estudados diversas vezes durante a sua evolução. Descrição no texto da classificação da gradação clínica e unidades utilizadas nesta tabela.

| Caso | Período entre avaliações | Sintomatologia | Velocidade de condução nervosa |
|--------------------|--------------------------|----------------|--------------------------------|
| Hemodiálise | | | |
| 17* | 41 meses | aumentou | diminuiu |
| 19 | 46 | estável | aumentou |
| 20* | 47 | aumentou | diminuiu |
| Diálise peritoneal | | | |
| 28 | 6 meses | diminuiu | aumentou |
| 30 | 8 | diminuiu | estável |
| 32 | 16 | estável | estável |
| 33* | 16 | aumentou | diminuiu |

*Tabela 5 — Correlação entre a progressão dos sinais clínicos e velocidade de condução nervosa motora do nervo peroneiro em 7 pacientes, com seguimento de 6 a 47 meses: * hiperparatireoidismo secundário.*

em ocasiões diferentes nos 33 casos. Houve diminuição da VCNM abaixo do limite normal em 39 ocasiões (84,78%) no nervo mediano; em 38 ocasiões (82,60%) no nervo ulnar e em 45 ocasiões (97,82%) no nervo peroneiro. O nervo mais afetado foi o peroneiro, com valores abaixo do normal em 97,82% das determinações e o menos lesado o ulnar, com valores anormais somente em 82,60%. Quando os casos foram separados em grupos, o menos lesado foi o ulnar no grupo controle, o mediano no grupo de hemodiálise e no grupo de diálise peritoneal não houve diferença entre os nervos dos membros superiores. Nos três grupos predominou a anormalidade no nervo peroneiro (Tabelas 4 e 7, figura 2).

Como o peroneiro foi o nervo mais afetado na condução nervosa, passaremos a utilizá-lo para as comparações clínico-eletrográficas. Verificamos que a média do grupo controle foi $37,11 \pm 1,73$ m/seg, o do grupo de hemodiálise foi de $33,41 \pm 1,51$ m/seg. e o grupo de diálise peritoneal foi de $31,88 \pm 2,15$ m/seg. No teste "t" de Student, a comparação entre o grupo controle com hemodiálise e hemodiálise com diálise peritoneal não foi significativa. Entre o grupo controle com o de diálise peritoneal, este teste foi significativo, demonstrando que na diálise peritoneal houve um decréscimo mais importante da velocidade de condução nervosa motora, quando comparado com a hemodiálise. A comparação entre períodos semelhantes de tratamento nos grupos de hemodiálise e diálise peritoneal (1-12 meses de hemodiálise *versus* 4-12 meses de diálise peritoneal e 22-47 meses de hemodiálise *versus* 17-40 meses de diálise peritoneal), não foram também significantes pelo teste "t" de Student. Esta análise revela que ambos os métodos são idênticos, quando comparada a condução nervosa motora na manutenção dos pacientes.

| Caso | Condução nervosa motora (metros/segundo) | | | | | | Gradação das manifestações clínicas | Duração do tratamento (meses) |
|---------------------------|--|------|-------|------|-----------|------|-------------------------------------|-------------------------------|
| | Mediano | | Ulnar | | Peroneiro | | | |
| | Pré | Post | Pré | Post | Pré | Post | | |
| Hemodiálise | | | | | | | | |
| 12 | 37,7 | 38,4 | 40,5 | 41,5 | 30,2 | 31,5 | 20 B | 5 |
| 14 | 45,7 | 47,5 | 48,7 | 51,0 | 34,2 | 36,6 | 14 B | 2 |
| 16 | 38,5 | 42,0 | 40,2 | 42,0 | 28,7 | 28,4 | 7 A | 26 |
| 17 | 42,7 | 43,2 | 41,5 | 43,3 | 36,2 | 37,2 | 3 A | 6 |
| | 39,6 | 40,0 | 45,3 | 42,5 | 26,9 | 25,5 | 14 B | 42 |
| | 36,0 | 42,5 | 37,5 | 44,0 | 27,3 | 27,5 | 18 B | 47 |
| 18 | 34,8 | 38,3 | 32,7 | 31,1 | 20,4 | 21,7 | 54 D | 55 |
| 19 | 43,3 | 48,7 | 49,3 | 53,1 | 24,9 | 29,2 | 23 C | 22 |
| | 44,0 | 44,5 | 48,3 | 52,3 | 28,4 | 27,6 | 22 C | 32 |
| | 42,8 | 46,9 | 46,2 | 45,3 | 32,3 | 29,2 | 18 B | 58 |
| 20 | 53,9 | 54,4 | 56,0 | 61,2 | 39,4 | 43,0 | 4 A | 25 |
| | 51,5 | 49,0 | 55,3 | 52,5 | 41,7 | 42,1 | 16 B | 36 |
| | 58,0 | 59,4 | 48,7 | 54,7 | 48,1 | 44,2 | 22 C | 64 |
| | 54,0 | 44,5 | 47,6 | 45,0 | 36,4 | 30,5 | 33 D | 72 |
| Médias | 44,5 | 45,7 | 45,6 | 47,1 | 32,5 | 32,4 | | |
| Diálise peritoneal | | | | | | | | |
| 21 | 44,0 | 47,0 | 49,5 | 42,5 | 33,0 | 34,5 | 2 A | 4 |
| 22 | 54,0 | 56,0 | 48,5 | 45,5 | 37,5 | 42,4 | 16 B | 5 |
| 23 | 52,8 | 50,0 | 47,6 | 52,8 | 37,1 | 41,0 | 20 B | 6 |
| 25 | 47,0 | 46,1 | 56,7 | 56,0 | 33,5 | 31,7 | 12 B | 6 |
| 26 | 51,0 | 42,5 | 45,5 | 41,0 | 27,5 | 25,5 | 2 A | 8 |
| 28 | 43,7 | 53,9 | 40,7 | 40,9 | 17,3 | 19,9 | 26 C | 6 |
| 29 | 50,8 | 54,2 | 61,2 | 61,6 | 35,3 | 38,7 | 19 B | 12 |
| 30 | 34,8 | 50,0 | 41,3 | 47,6 | 24,3 | 32,0 | 30 C | 9 |
| | 33,5 | 40,0 | 33,5 | 38,7 | 24,0 | 28,6 | 15 B | 17 |
| 31 | 47,0 | 47,2 | 49,0 | 53,7 | 34,2 | 35,2 | 2 A | 21 |
| 32 | 47,7 | 47,2 | 46,5 | 48,0 | 37,1 | 37,6 | 4 A | 9 |
| | 42,0 | 46,5 | 47,9 | 47,8 | 37,8 | 38,3 | 7 A | 24 |
| 33 | 45,0 | 43,5 | 44,5 | 42,0 | 31,7 | 36,7 | 7 A | 24 |
| | 41,6 | 41,2 | 46,7 | 39,3 | 27,4 | 27,5 | 36 D | 40 |
| Médias | 45,3 | 47,6 | 47,1 | 46,9 | 31,3 | 33,5 | | |

Tabela 6 — Condução nervosa motora nos pacientes mantidos em tratamento dialítico, com valores antes e depois das diálises. Valores correspondem a pelo menos duas determinações nos dias próximos. Pacientes 17, 19, 20, 30, 32 e 33 foram avaliados mais de uma vez. Médias antes e depois das diálises nos nervos mediano, ulnar e peroneiro.

A VCNM do nervo peroneiro foi correlacionada com a gradação clínica, revelando tendência à diminuição da mesma quando o estadió clínico era mais comprometido. No entanto, pela análise estatística (variância), não obtivemos resultado estatisticamente significativo, pelo pequeno número de casos nos estadios C e D (Figura 3).

Nos sete casos em que foi possível um seguimento clínico por período prolongado, conseguimos obter certa correlação entre a gradação clínica e a VCNM. Em todas ocasiões em que aumentou a sintomatologia clínica (casos 17, 20 e 33), houve conco-

| Grupo | Número de avaliações | Condução nervosa motora (metros/segundo) | | | | | |
|--------------------|----------------------|--|-------------|-------|-------------|-----------|-------------|
| | | Mediano | | Ulnar | | Peroneiro | |
| Controle | 10 | 49,5 | (55,1-43,5) | 50,1 | (56,5-38,5) | 37,1 | (42,3-24,5) |
| Hemodiálise | 18 | 44,9 | (58,0-34,8) | 46,3 | (56,0-32,7) | 33,4 | (48,1-20,4) |
| Diálise peritoneal | 18 | 46,5 | (54,0-33,5) | 46,5 | (61,2-33,5) | 31,8 | (39,5-17,3) |
| Total | 46 | 46,9 | (58,0-33,5) | 47,4 | (61,2-32,7) | 34,1 | (48,1-17,3) |
| Normal * | 50 | 63,9 | (73,3-53,6) | 66,5 | (80,7-53,4) | 52,5 | (66,0-43,2) |

Tabela 7 — Médias das conduções nervosas motoras em 33 pacientes, durante 48 determinações, comparadas com o normal: os valores normais do Laboratório de Eletromiografia da Disciplina de Neurologia, obtidos em 50 pessoas normais.

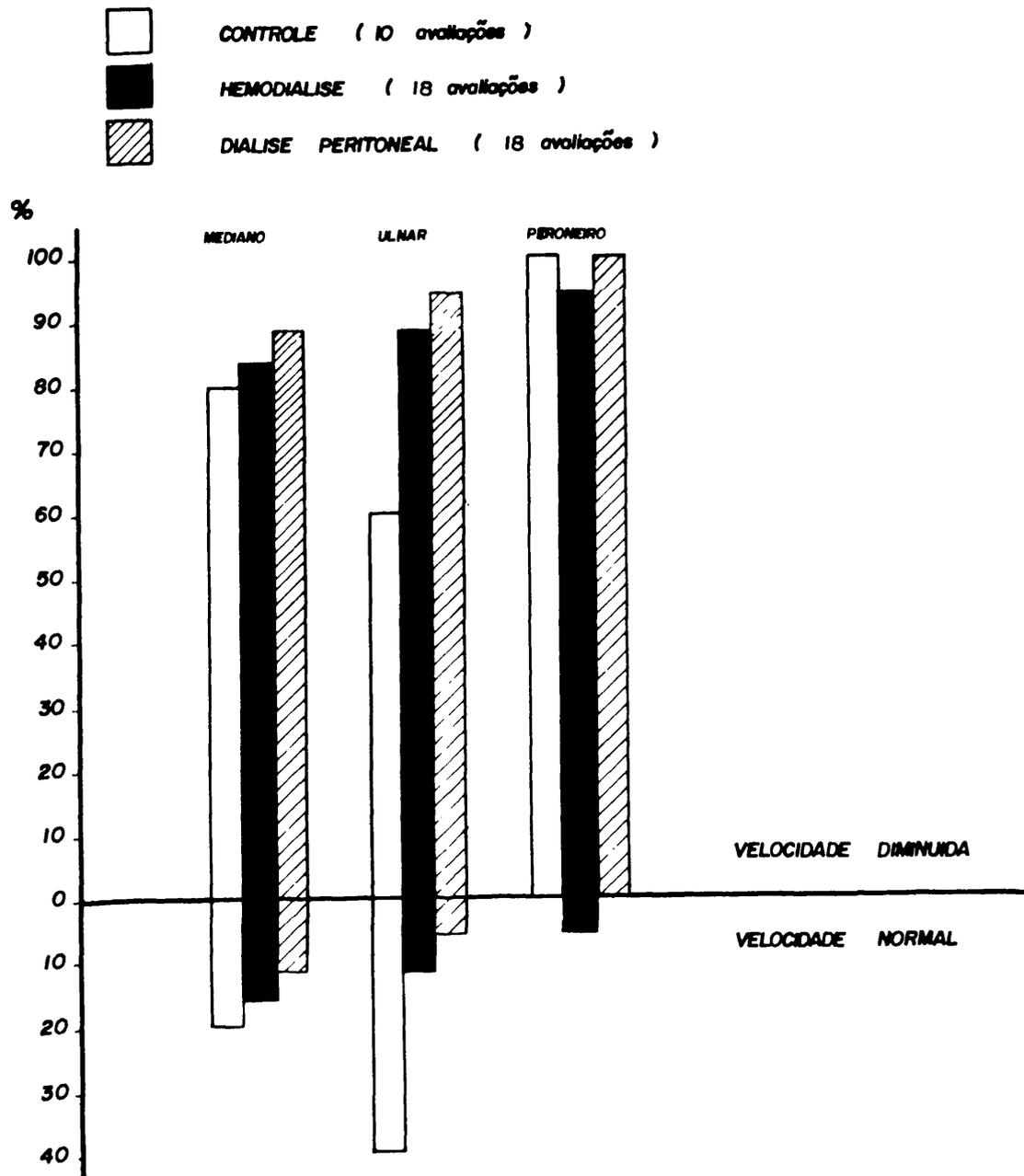


Fig. 2 — Percentagem das velocidades de condução nervosa motora anormais em 33 pacientes com polineuropatia urêmica, conforme o grupo de estudo (46 determinações diferentes).

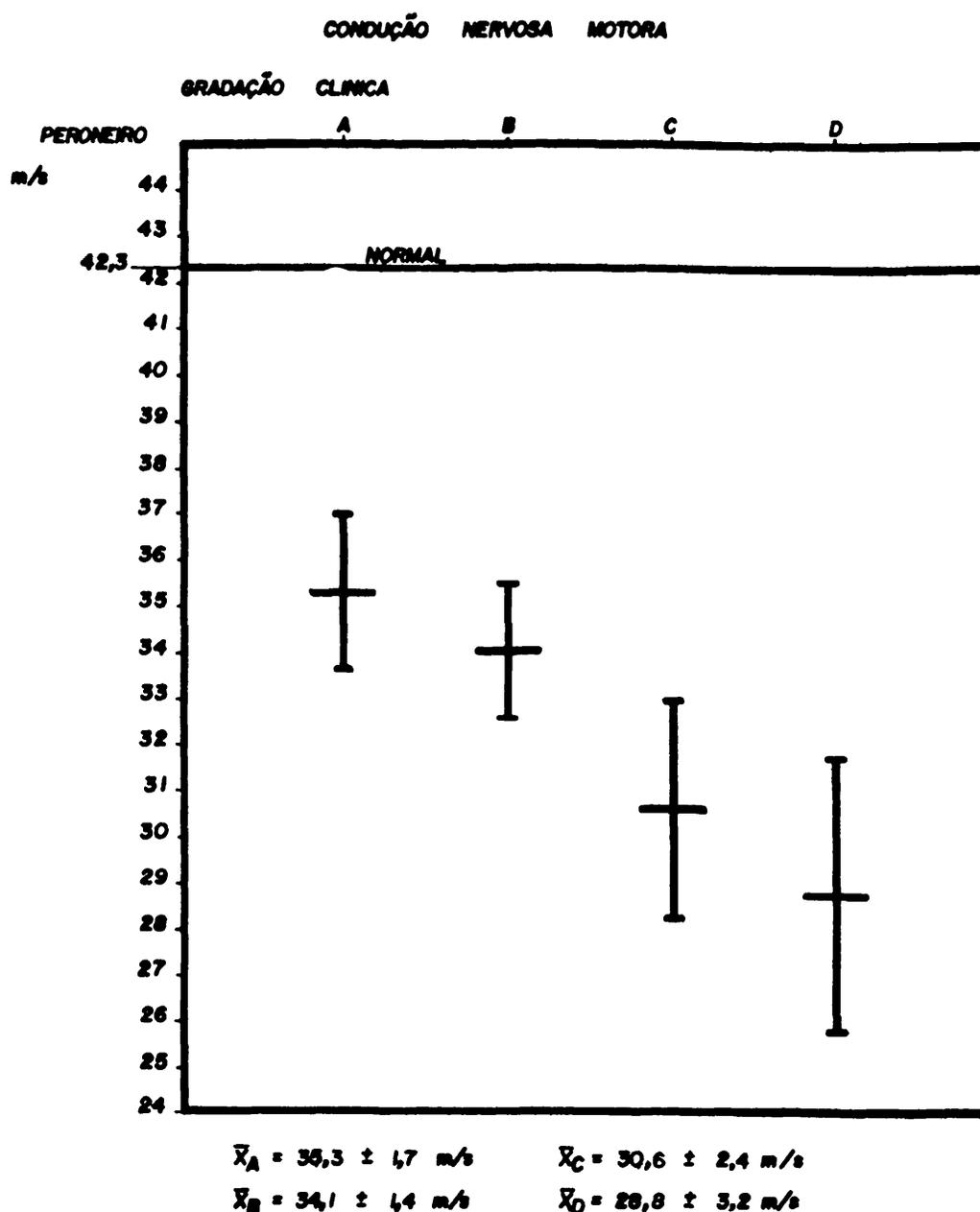


Fig. 3 — Distribuição (variância) entre a graduação clínica e a velocidade de condução nervosa motora no nervo peroneiro, em 33 pacientes com polineuropatia urêmica.

mitante diminuição da velocidade de condução nervosa motora. Quando os pacientes tiveram a sintomatologia estabilizada ou reduzida, a VCNM aumentou ou permaneceu estável (casos 19, 28, 30 e 32) (Tabela 5).

COMENTARIOS

A neuropatia da insuficiência renal crônica é do tipo misto, com predominância dos sintomas e sinais sensitivos, muito mais comum nos membros inferiores que nos superiores^{5,15,24,28,31,32}. Aparentemente depende do tempo de duração da doença e idade dos pacientes. A neuropatia não se limita aos nervos periféricos, mas pode envolver o nervo facial^{29,54}, os nervos viscerais^{22,52}, sendo inclusive sugerido o envolvimento muscular primário⁹.

A patogenia da neuropatia urêmica não está esclarecida. Desde a primeira descrição foi levantada a hipótese de um fator metabólico^{2,16,20,44}, sem relação com os distúrbios eletrolíticos presentes nestes pacientes⁴². A ação tóxica foi sugerida por vários autores, como por exemplo, a da metilguanidina, a do mioinositol e dos ácidos fenólicos ou outros produtos do metabolismo protéico, que são acumulados nos pacientes urêmicos^{3,7,14,35,40,46}. Estes produtos iriam interferir na função da membrana do axônio^{34,39}, no fluxo axoplásmico do axônio^{3,13} (Dyck-Brimijoin, informação pessoal), no metabolismo do neurônio^{7,15,26,40,48} ou diretamente nas células de Schwann^{1,14}. Os fatores tóxicos seriam moléculas de peso molecular médio (entre 300 e 1500), cuja passagem não seria permitida pelas membranas dos dialisadores. Foi verificado que os pacientes que possuem níveis altos destas moléculas, são os que apresentam maior envolvimento neurológico^{23,27,47}. Portanto, os pacientes submetidos à diálise peritoneal teriam menos moléculas de peso médio, porque o peritônio as dialisaria com facilidade, determinando menor grau de neuropatia.

Não conseguimos demonstrar esta diferença entre os pacientes em hemodiálise e diálise peritoneal, tanto clínica como eletrograficamente. Talvez porque embora o peritônio seja a membrana ideal para diálise, pela sua condição anatômica, não permite uma "dialysance" de uréia acima de 30 ml/minuto, determinando assim, a longo prazo, o acúmulo de tais fatores. Outra possibilidade aventada foi que a hipertensão arterial severa que estes pacientes geralmente apresentam, ocasiona vasoconstrição exagerada da "vasa nervorum"^{16,43}. Qualquer que seja a hipótese correta, a maioria dos pacientes melhoram rapidamente da neuropatia, logo que são transplantados, sendo inclusive relatado que, entre 1-2 semanas, a maioria dos sintomas clínicos apresentam discreta remissão³⁷ e a condução nervosa aumenta^{7,16,30,38,40}.

No nosso grupo de pacientes, obtivemos boa correlação entre a sintomatologia clínica e o nível da VCNM quando utilizamos o nervo peroneiro. Concorramos com os achados de Blag e col. e com Kominami e col. que indicam que os nervos mediano e ulnar não se prestam para índices de avaliação^{5,28}. Nos nossos pacientes, o nervo ulnar foi afetado somente em 82,60% e o mediano em 84,78% dos casos. Utilizando o nervo peroneiro, encontramos alterações na quase totalidade (97,82%), como foi relatado recentemente por Nielsen³⁴. Acreditamos que quanto mais longo for o nervo, maior dificuldade existirá para manter a sua estrutura na porção distal, pela disfunção do fluxo axoplásmico, decorrente de fatores tóxicos. O hiperparatireoidismo secundário observado nos pacientes que pioraram clínica e eletrograficamente, não permite no momento tirar conclusões em relação à neuropatia (fenômeno paralelo? interferência no fluxo axoplásmico? ação do paratormônio diretamente no sistema nervoso?).

Em conclusão, acreditamos que a condução nervosa motora do nervo peroneiro é a que mais subsídios fornece para o seguimento e avaliação dos pacientes com insuficiência renal crônica, apresentando tendência para diminuir à medida que a sintomatologia clínica progride, sem mostrar nenhuma preferência pelo tipo de diálise empregada.

RESUMO

Neste estudo foram avaliados 33 pacientes com polineuropatia e insuficiência renal crônica. A idade dos pacientes variou entre 18 e 58 anos, sendo 26 do sexo masculino e 9 do feminino. Todos os pacientes apresentavam níveis de uréia acima de 100 mg/dl e creatinina acima de 5,0 mg/dl. 10 pacientes foram mantidos com hemodiálise crônica, 13 com diálise peritoneal semanal e 10 com tratamento clínico conservador (controles).

Foram realizadas medidas da condução nervosa motora nos nervos mediano, ulnar e peroneiro em todos os pacientes, concomitante com a avaliação clínica. Os pacientes foram divididos em grupos, conforme a intensidade da neuropatia presente.

Os sintomas mais frequentes foram diminuição do senso de vibração, câimbras e hipoestesia distal para tacto. O nervo mais afetado foi o peroneiro (97,82%), seguido do mediano e ulnar. O procedimento dialítico alterou pouco a condução nervosa, quando as aferições eram realizadas antes e depois da mesma diálise. Não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos de hemodiálise e diálise peritoneal na avaliação clínica ou eletroneurográfica. Em 7 pacientes seguidos por vários anos, a condução nervosa manteve-se estável em dois, aumentou em dois e baixou em três, acompanhando a evolução dos sintomas. Nos três que pioraram, houve desenvolvimento paralelo de hiperparatireoidismo secundário.

Os autores concluem que o nervo peroneiro é o que melhores condições fornece para o seguimento e avaliação clínica dos pacientes com uremia, apresentando tendência para diminuir a condução nervosa, quando existe piora da sintomatologia, sem relação com o tipo de diálise empregado.

SUMMARY

Uraemic neuropathy: a clinical-electroneurographic study in 33 patients.

The clinic-neurographic study of 33 patients with renal failure and polyneuropathy is reported. The patient's age ranged between 18 and 58 years-old; 24 were males and 9 female. All the patients had blood urea levels above 100 mg/dl. and creatinine levels above 5,0 mg/dl. Ten patients were maintained by repetitive haemodialysis twice a week; thirteen with weekly peritoneal dialysis; ten with conservative methods (controls).

All the patients had motor nerve conduction velocities (VCNM) measured in the median, ulnar and peroneal nerves, at same time of the clinical avaiation. According to the intensity of the neuropathy the patients were divided in four groups.

Decreased vibratory sense, cramps and distal hipoestesia for fine touch were the most frequent symptoms disclosed. The peroneal VCNM was decreased in 97,82% of the cases, followed by the median (84,78%) and ulnar (82,60%).

The authors did not find a significant alteration in the VCNM before and after dialysis, and between the kind of dialysis used (peritoneal and haemodialysis). In 7 patients followed for years, the VCNM was stable in 2, increased in 2 and decreased in 3, when they become stable, improved or worsened their symptoms. Secondary hyperparathyroidism develops in the 3 patients who worsened the symptoms and decreases their VCNM.

The authors found the peroneal VCNM studies very useful and was the one who gave more data regarding the evaluation and follow-up of the patients with uraemia, showing a tendency of the VCNM decreased with worsening of the clinical symptoms, without relationship with the kind of dialysis procedure (peritoneal or haemodialysis).

REFERENCIAS

1. APPENZELLER, O.; KORNFELD, M. & MacGEE, J. — Neuropathy in chronic renal disease: a microscopic, ultrastructural and biochemical study of sural nerve biopsies. *Arch. Neurol. (Chicago)* 24:449, 1971.
2. ASBURY, A. K.; VICTOR, M. & ADAMS, R. D. — Uremic polyneuropathy. *Arch. Neurol. (Chicago)* 8:413, 1963.
3. BAKKE, L. — Uraemic polyneuropathy. *Acta Neurol. Scand.* 46:205, 1970. (Supl. 43).
4. BEVEN, E. G. & HERTZER, N. R. — Construction of arteriovenous fistulas for hemodialysis. *Surg. Clin. N. Amer.* 55:1125, 1975.
5. BLAGG, C. R.; KEMBLE, F. & TAVERNER, D. — Nerve conduction velocity in relationship to the severity of renal disease. *Nephron* 5:290, 1968.
6. BOEN, S. T. — Kinetics of peritoneal dialysis. *Medicine (Baltimore)* 4:243, 1961.
7. BOLTON, C. F.; LINDSAY, R. M. & LINTON, A. L. — Uremic neuropathy in patients on different hemodialysis schedules. *Neurology (Minneapolis)* 27:396, 1977.
8. BRESCIA, M. J.; CIMINO, J. E.; APPEL, K. & HURWICK, B. J. — Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *New England J. Med.* 275:1089, 1966.
9. BUCHTHAL, F. — Electrophysiological abnormalities in metabolic myopathies and neuropathies. *Acta Neurol. Scand.* 46:129, 1970 (Supl. 43).
10. BUTT, K. M.; KOUNTZ, S. L. & FRIEDMAN, E. A. — Angioaccess for hemodialysis: which, when, why. *Clin. Nephrol.* 3:207, 1975.
11. CHARCOT, J. M. — *Leçons sur les maladies du foie et des voies biliaires et des reins.* Progrès Medical, Paris, 1877.
12. COOMES, E. N.; BERLYNE, G. M. & SHAW, A. B. — Incidence of neuropathy in non-dialysed chronic renal failure patients. *In Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association, Excerpta Medica, International Congress Series* 2:138, 1965.

13. DAVISON, P. F. — Axoplasmic transport: physical and chemical aspects. *In The Neurosciences — 2nd. Study Program*, Editado por Schmitt, F.O., Rockefeller Univ. Press, New York, 1970.
14. DAYAN, A. D.; GARDNER-THORPE, C.; DOWN, P. F. & GLEADE, R. I. — Peripheral neuropathy in uremia. *Neurology (Minneapolis)* 20:649, 1970.
15. DYCK, F. J.; JOHNSON, W. J.; LAMBERT, E. H. & O'BRIEN, P. C. — Segmental demyelination secondary to axonal degeneration in uremic neuropathy. *Mayo Clin. Proc.* 46:400, 1971.
16. FUNCK-BRENTANO, J. L.; CHAUMONT, P. & VANTELON, J. — Polynévrite au cours de l'urémie chronique: évolution après transplantation rénale (10 observations personnelles). *Nephron* 5:31, 1968.
17. GASSEL, M. M. — Sources of error in motor nerve conduction studies. *Neurology (Minneapolis)* 14:825, 1964.
18. GOODGOLG, J. & EBERTEIN, A. — *Electrodiagnosis of Neuromuscular Disease*. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1972.
19. HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ, I.; EMERYK, B. & LAO, H. — Analyse électromyographique de l'hyperkaliémie dans l'insuffisance rénale. *J. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. Suppl.* 22:154, 1962.
20. JEBSEN, R. H. & TENCKHOFF, H. — Comparison of motor and sensory nerve conduction velocity in early uremic polyneuropathy. *Arch. Phys. Med. & Rehab.* 50:124, 1969.
21. JEBSEN, R. H.; TENCKHOFF, H. & HONET, J. C. — Natural history of uremic polyneuropathy and effects of dialysis. *New Engl. J. Med.* 277:327, 1967.
22. JENNEKENS, F. G. I.; MESS, E. J. D. & SPIJK, D. M. — Clinical aspects of uraemic polyneuropathy. *Nephron* 8:414, 1971.
23. KJELISTRAND, C. M.; PETERSEN, R. J.; EVANS, R. L.; SHIDMAN, J. R., von HARTITZSH, B. & BULSEMEYER, T. J. — A test of the "midler molecule hypothesis: Neuropathy in nephrectomized patients. *Proc. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs XIX Annual Meeting*, April 1973, Boston (Resumo).
24. KOMINAMI, N.; TYLER, R.; HAMPERS, C. L. & MERRIL, J. P. — Variation in motor nerve conduction velocity in normal and uremic patients. *Arch. Intern. Med.* 128:235, 1971.
25. KONOTEY-AHULU, F. I. D.; BAILLOD, R.; COMTY, C. M.; HERON, J. R.; SHALDON, S. & THOMAS, P. K. — Effect of periodic dialysis on the peripheral neuropathy of end-stage renal failure. *Brit. Med. J.* 2:1212, 1965.
26. LYNCH, P. G.; YUILL, G. W. & NICHOLSON, J. A. H. — Acute polyneuropathy complicating chronic renal failure. *Nephron* 8:278, 1971.
27. MAN, N. K.; TERLAIN, B.; PARIS, J.; WERNER, G.; SAUSSE, A. & FUNCK-BRENTANO, J. L. — An approach for "middle molecules" identification in artificial kidney dialysate: application to neuropathy prevention. *Proc. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs, XIX Annual Meeting*, April 1973, Boston (Resumo).
28. McQUILLEN, M. P.; PROCOPIS, P. G. & LUKE, R. G. — Nerve excitability in chronic renal disease. *Proc. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs, XIX Annual Meeting*, April 1973, Boston (Resumo).

29. MILLER, D. W.; NELSON, J. A. & BENDER, L. F. — Measurement of latency in facial nerve in normal and uremic persons. *Arch. Phys. Med. & Rehab.* 51:413, 1970.
30. NIELSEN, V. K. — Recovery from peripheral neuropathy after renal transplantation. *Acta Neurol. Scand.* 46:207, 1970, Supl. 43.
31. NIELSEN, V. K. — The peripheral nerve function in chronic renal failure: clinical symptoms and signs. *Acta Med. Scand.* 190:105, 1971.
32. NIELSEN, V. K. — The peripheral nerve function in chronic renal failure: inter-correlation of clinical symptoms and signs and clinical grading of neuropathy. *Acta Med. Scand.* 190:113, 1971.
33. NIELSEN, V. K. — The peripheral nerve function in chronic renal failure: an analysis of the vibratory perception threshold. *Acta Med. Scand.* 191:287, 1972.
34. NIELSEN, V. K. — The peripheral nerve function in chronic renal failure: sensory and motor conduction velocity. *Acta Med. Scand.* 194:445, 1973.
35. NIELSEN, V. K. — The peripheral nerve function in chronic renal failure: the relationship between sensory and motor nerve conduction and kidney function, azotemia, age, sex and clinical neuropathy. *Acta Med. Scand.* 194:455, 1973.
36. NIELSEN, V. K. — The peripheral nerve function in chronic renal failure: longitudinal course during terminal renal failure and regular hemodialysis. *Acta Med. Scand.* 195:155, 1974.
37. NIELSEN, V. K. — The peripheral nerve function in chronic renal failure: recovery after renal transplantation-clinical aspects. *Acta Med. Scand.* 195:163, 1974.
38. NIELSEN, V. K. — The peripheral nerve function in chronic renal failure: recovery after renal transplantation: electrophysiological aspects. *Acta Med. Scand.* 195:171, 1974.
39. NIELSEN, V. K. — The peripheral nerve function in chronic renal failure: decremental nerve conduction in uremia? *Acta Med. Scand.* 196:83, 1974.
40. OH, J. S.; CLEMENTS, R. S.; LEE, Y. M. & DIETHELM, A. G. — Rapid improvement in nerve conduction velocity following renal transplantation. *Ann. Neurology* 4:369, 1978.
41. OSLER, W. — *The Principles and Practices of Medicine.* Appleton, New York, 1892.
42. PAKKENBERG, H.; CHRISTOFFERSEN, P.; NIELSEN, B. & LARSEN, N. A. — Polyneuropathy in patients with uraemia treated with dialysis. *Acta Neurol. Scand.* 46:206, 1970 (Supl. 43).
43. POPOVITZER, M. M.; ROSEBAUM, B. J.; GORDON, A. & MAXWELL, M. — Relief of uremic polyneuropathy after bilateral nephrectomy. *New Engl. J. Med.* 281:949, 1969.
44. PRESWICK, G. & JEREMY, D. — Subclinical polyneuropathy in renal insufficiency. *Lancet* 2:731, 1964.
45. QUINTON, W. E.; DILLARD, D. H.; COLLE, J. J. & SCRIBNER, B. H. — Eight months experiences with silastic-teflon bypass cannulas. *Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs* 7:136, 1961.

46. QUINTON, W.; DILLARD, D. H. & SCHRIBNER, B. H. — Cannulation of blood vessels for prolonged hemodialysis. *Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs* 6:104, 1960.
47. RASKIN, N. H. & FISHMAN, R. A. — Neurologic disorders in renal failure. *New Engl. J. Med.* 294:204, 1976.
48. RECORD, N. B.; PRICHARD, J. W.; GALLAGHER, B. B. & SELIGSON, D. — Phenolic acids in experimental uremia: a potential role of phenolic acids in the neurological manifestation of uremia. *Arch. Neurol. (Chicago)* 21:387, 1969.
49. SYMPSON, J. A. — Fact and fallacy in measurement of conduction velocity in motor nerves. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 24:381, 1964.
50. SMORTO, M. P. & BASMAJIAN, J. V. — *Clinical Electroneurography.* The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1972.
51. SOREL, M. R. & CAFFORT, R. — Les polynévrites urémiques. *Press Med.* 4:80, 1936.
52. SORIANO, G. & EISINGER, R. P. — Abnormal response to the Valsalva maneuver in patients on chronic hemodialysis. *Nephron* 9:251, 1972.
53. STRIKER, G. E. & TENCKHOFF, H. — A transcutaneous prosthesis for prolonged access to the peritoneal cavity. *Surgery* 69:70, 1971.
54. TAYLOR, N.; JEBSEN, R. H. & TENCKHOFF, H. A. — Facial nerve conduction latency in chronic renal insufficiency. *Arch. Phys. Med. & Rehab.* 51:259, 1970.
55. TENCKHOFF, H. — *Chronic Peritoneal Dialysis.* University of Washington Press, Seattle, 1974.
56. TENCKHOFF, H.; BOEN, P. S.; JEBSEN, R. H. & SPIEBLER, J. H. — Polyneuropathy in chronic renal insufficiency. *J.A.M.A.* 192:91, 1965.
57. TENCKHOFF, H. & SCHECHTER, H. — A bacteriological safe peritoneal access. *Trans. Amer. Soc. Artif. Inter. Organs* 14:181, 1968.
58. VERSACI, A. A.; OLSEN, K. J.; McMAIN, P. B.; NAKAMOTO, S. & KOLFF, W. J. — Uremic polyneuropathy and motor nerve conduction velocities. *Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs* 10:328, 1964.

Disciplina de Neurologia — Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná — Rua General Carneiro 180 — 80000 Curitiba, PR — Brasil.