



GASTROPARESIA COMO COMPLICAÇÃO DO DIABETES MELLITUS MAL CONTROLADO

Gastroparesia as a complication of poorly controlled diabetes mellitus

Aline Eduarda Jesus de Matos Massuda¹; Matheus Rodrigues de Souza²; Gabriel Felipe Alcobaça Silva³; Agata da Silva Machado⁴; Islandia Maria Rodrigues Silva⁵; Elivy Marcella Silva e Silva⁶; Raimundo Cezar Ribeiro Botentuit; Marcella Fróis Campos⁷; Rian Ricardo Henrique da Silva⁸; Keyla Liana Bezerra Machado⁴

ISSN: 2178-7514

Vol. 16 | Nº. 2 | Ano 2024

RESUMO

Introdução: A gastroparesia é uma complicação do Diabetes Mellitus mal controlado, caracterizada pelo atraso no esvaziamento gástrico devido à disfunção nervosa que controla o estômago. A hiperglicemia crônica pode ocasionar na apoptose dos neurônios entéricos e à diminuição da motilidade gástrica, de modo a causar sintomas como náusea, vômito, dor abdominal, inchaço e saciedade precoce. Realiza-se o diagnóstico por meio da história clínica, exame físico, e exclusão de outras condições, com a cintilografia de esvaziamento gástrico sendo o padrão-ouro. O tratamento consiste em modificações na dieta, controle da glicemia, e medicamentos procinéticos, podendo ser necessárias intervenções cirúrgicas em casos graves. A prevenção envolve controle glicêmico e acompanhamento regular com profissionais de saúde, além de orientação sobre os sinais e sintomas da gastroparesia. Este trabalho possui como objetivo analisar o impacto da gastroparesia como complicação do DM mal controlado, de modo a ressaltar a importância do diagnóstico e prevenção da doença. **Metodologia:** Este trabalho consistiu-se em uma revisão de literatura com o objetivo de responder à pergunta: “De que maneira a gastroparesia, como complicação do Diabetes Mellitus mal controlado, pode ser diagnosticada e tratada de modo eficaz para melhorar a qualidade de vida dos pacientes?”. Utilizou-se as bases de dados SciELO, PubMed/Medline e Web of Science, com os descritores “gastroparesia”, “complicações do Diabetes Mellitus” e “sinais e sintomas da gastroparesia”. Os critérios de inclusão foram artigos disponíveis gratuitamente em inglês e português, excluindo-se os de acesso pago e os que não estavam relacionados ao tema. **Resultados e Discussão:** A gastroparesia é um distúrbio da motilidade gástrica caracterizado por sintomas como náuseas, vômitos, e sensação de plenitude pós-refeição, devido ao atraso no esvaziamento gástrico sem obstrução mecânica. As causas deste distúrbio incluem subtipos idiopáticos, diabéticos e pós-cirúrgicos, condições neuropáticas e miopáticas. Utiliza-se a cintilografia para diagnóstico, com alternativas como o teste respiratório com isótopo estável e a cápsula de motilidade sem fio. Modificações dietéticas são necessárias, e tratamento medicamentoso pode ser realizado com agentes procinéticos como metoclopramida e domperidona, e macrolídeos como eritromicina. Intervenções nutricionais e antieméticos também são utilizados. Abordagens alternativas e, em casos graves, gastrectomia, podem ser consideradas, embora com variação na eficácia e riscos associados. **Considerações Finais:** O manejo da gastroparesia consiste em uma abordagem multidisciplinar, com suporte nutricional, agentes procinéticos e antieméticos. Logo, necessita-se de adotar estratégias personalizadas de tratamento, considerando os mecanismos fisiopatológicos individuais da gastroparesia.

Palavras-chave: Gastroparesia diabética; Complicações do diabetes; Controle glicêmico inadequado.

ABSTRACT

Introduction: Gastroparesis is a complication of poorly controlled Diabetes Mellitus, characterized by delayed gastric emptying due to nerve dysfunction that controls the stomach. Chronic hyperglycemia can lead to apoptosis of enteric neurons and decreased gastric motility, causing symptoms such as nausea, vomiting, abdominal pain, bloating and early satiety. Diagnosis is made through clinical history, physical examination, and exclusion of other conditions, with gastric emptying scintigraphy being the gold standard. Treatment consists of dietary modifications, blood glucose control, and prokinetic medications, and surgical interventions may be necessary in severe cases. Prevention involves glycemic control and regular monitoring with healthcare professionals, as well as guidance on the signs and symptoms of gastroparesis. This work aims to analyze the impact of gastroparesis as a complication of poorly controlled DM, in order to highlight the importance of diagnosing and preventing the disease. **Methodology:** This work consisted of a literature review with the objective of answering the question: “How can gastroparesis, as a complication of poorly controlled Diabetes Mellitus, be diagnosed and treated effectively to improve the quality of life of patients? patients?”. The SciELO, PubMed/Medline and Web of Science databases were used, with the descriptors “gastroparesis”, “complications of Diabetes Mellitus” and “signs and symptoms of gastroparesis”. The inclusion criteria were articles available free of charge in English and Portuguese, excluding those with paid access and those that were not related to the topic. **Results and Discussion:** Gastroparesis is a gastric motility disorder characterized by symptoms such as nausea, vomiting, and post-meal feeling of fullness, due to delayed gastric emptying without mechanical obstruction. Causes of this disorder include idiopathic, diabetic and post-surgical subtypes, neuropathic and myopathic conditions. Scintigraphy is used for diagnosis, with alternatives such as the stable isotope breath test and the wireless motility capsule. Dietary modifications are necessary, and drug treatment can be performed with prokinetic agents such as metoclopramide and domperidone, and macrolides such as erythromycin. Nutritional interventions and antiemetics are also used. Alternative approaches and, in severe cases, gastrectomy, may be considered, although with variation in effectiveness and associated risks. **Final Considerations:** The management of gastroparesis consists of a multidisciplinary approach, with nutritional support, prokinetic agents and antiemetics. Therefore, it is necessary to adopt personalized treatment strategies, considering the individual pathophysiological mechanisms of gastroparesis.

Keywords: Diabetic gastroparesis; Complications of diabetes; Inadequate glycemic control.

Autor de correspondência

Aline Eduarda Jesus de Matos Massuda

1-Faculdade da Polícia Militar

2-Centro Universitário UNIFACISA

3-Christus Faculdade do Piauí

4-Universidade Federal do Piauí

5-Escola Nacional de Saúde Pública - ENSP

6-UNIFACEMA

7-Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM

8-Universidade Federal de Pernambuco

INTRODUÇÃO

A gastroparesia consiste em uma complicação do Diabetes Mellitus (DM) mal controlado, em que se caracteriza pelo atraso no esvaziamento gástrico devido à disfunção dos nervos responsáveis pelo controle do estômago. Nesse sentido, a hiperglicemia crônica pode ocasionar na apoptose dos neurônios entéricos, assim como à diminuição da motilidade gástrica, de forma a apresentar sintomas como náusea, vômito, dor abdominal, inchaço e sensação de saciedade precoce³.

Realiza-se o diagnóstico de gastroparesia por meio da combinação de história clínica, exame físico, e exclusão de outras condições. Utiliza-se a endoscopia superior com o objetivo de descartar obstruções mecânicas, enquanto considera-se a cintilografia de esvaziamento gástrico como padrão-ouro para avaliar o tempo de esvaziamento gástrico. Alguns métodos diagnósticos incluem estudos radiográficos como tomografia computadorizada ou ressonância magnética².

O tratamento da gastroparesia consiste em modificações na dieta, controle glicêmico rigoroso, e utilização de medicamentos procinéticos como metoclopramida e eritromicina. Nesse sentido, em casos graves, podem ser necessárias intervenções cirúrgicas ou o uso de dispositivos de estimulação gástrica. Modificações na dieta incluem refeições pequenas e frequentes, com baixo teor de gordura e fibras, com o objetivo de reduzir os sintomas⁷.

A prevenção da gastroparesia em pacientes com diabetes abrange o controle glicêmico, assim como acompanhamento regular com profissionais de saúde, e a orientação aos pacientes acerca dos sinais e sintomas da gastroparesia e da importância do controle glicêmico. Esse manejo preventivo pode colaborar na prevenção do desenvolvimento ou agravamento dessa complicação⁸. O objetivo do trabalho consistiu em verificar o impacto da gastroparesia como complicação do Diabetes Mellitus mal controlado, motivado pela importância de tratar acerca de sinais e sintomas, diagnóstico e prevenção da doença.

METODOLOGIA

Este trabalho constitui-se em uma revisão de literatura, desenvolvida por meio da coleta e análise materiais científicos publicados, com objetivo de responder à questão norteadora: “De que maneira a gastroparesia, como complicação do Diabetes Mellitus mal controlado, pode ser diagnosticada e tratada de modo eficaz para melhorar a qualidade de vida dos pacientes?”. Para busca na literatura, utilizou-se as bases de dados Scientific Eletronic Library On-line (SciELO), National Library of Medicine (PubMed/Medline) e Web of Science. Os descritores usados foram “gastroparesia”, “complicações do Diabetes Mellitus”, “sinais e sintomas da gastroparesia”. Os critérios de inclusão de artigos consistiram em estar disponíveis em forma gratuita em inglês

e português, e foram excluídos os de acessos não gratuitos, assim como aqueles que não corroboram com a temática proposta por este trabalho.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A gastroparesia consiste em um distúrbio da motilidade gástrica caracterizado por sintomas gastrointestinais superiores, como náuseas, vômitos, sensação de plenitude pós-refeição, distensão abdominal, arrotos e dor epigástrica. Este distúrbio associa-se ao atraso no esvaziamento gástrico na ausência de obstrução mecânica. Não obstante náuseas e vômitos sejam sintomas principais da gastroparesia, outros sintomas regularmente sobrepõem-se à dispepsia funcional, em especial à síndrome de desconforto pós-prandial²³.

As causas da gastroparesia são diversas, com os subtipos mais comuns os idiopáticos, diabéticos e pós-cirúrgicos, tais como funduplicatura e procedimentos bariátricos. Com menor frequência, ocorre devido a neuropatias, como a doença de Parkinson e síndrome paraneoplásica, e miopatias como esclerodermia e amiloidose. Embora a gastroparesia habitualmente não seja considerada uma condição fatal, os pacientes apresentam uma sobrevida global significativamente menor em relação à população geral, em particular aqueles com gastroparesia diabética, devido às comorbidades associadas. Aliado a isso, os

sintomas de gastroparesia sucedem em uma redução das atividades diárias em 67,5%, perda de renda anual em 28,5% e incapacidade em 11% dos pacientes, além de causar fadiga significativa nos cuidadores^{5,13,21}.

Considera-se a cintilografia como padrão ouro para medir o esvaziamento gástrico de sólidos e recomendada-se por sociedades nacionais para identificar disfunções motoras gástricas. Utiliza-se também este exame para investigar mecanismos fisiopatológicos e avaliar a eficácia de agentes procinéticos. A refeição teste mais comum inclui ovos mexidos, geleia, torrada e água, com atraso identificado por retenção gástrica superior a 60% em 2 horas ou superior a 10% em 4 horas. Nessa perspectiva, uma refeição alternativa validada de 300 quilocalorias e 30% de gordura define o retardo do esvaziamento gástrico como retenção superior a 75% em 2 horas e superior a 25% em 4 horas. Aliado a isso, necessita-se da suspensão de medicamentos que afetam a motilidade gástrica anteriormente ao exame^{14,1}.

O teste respiratório com isótopo estável (GEBT) consiste em uma alternativa aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) ao GES, que consiste na cintilografia do esvaziamento gástrico, para avaliar o esvaziamento gástrico. Baseia-se na excreção de CO₂ no ar expirado posteriormente à ingestão de uma refeição sólida. Amostras de ar são coletadas anteriormente à refeição e em intervalos durante 4 horas após a ingestão. Sem envolver radiação, o GEBT é seguro para grávidas, lactantes e crianças. Outra

modalidade aprovada pela FDA é a cápsula de motilidade sem fio (WMC), responsável por medir o esvaziamento de um objeto sólido indigestível, correlacionando-se com a fase 3 do complexo motor migratório. A WMC detecta um aumento abrupto de pH ao passar do estômago para o duodeno. Revisões sistemáticas relatam sensibilidade de 59% a 86% e especificidade de 64% a 81% comparadas ao GES de 4 horas, embora sua precisão no diagnóstico de gastroparesia ainda seja discutida^{10,5}.

Estudos indicam que até 64% dos pacientes com gastroparesia consomem dietas com calorias insuficientes, definidas como menos de 60% das necessidades energéticas diárias que são estimadas. As deficiências de vitaminas (A, B6, C, K) e minerais (potássio, ferro, zinco) são comuns. Para a realização da modificação dietética, faz-se necessário que haja o cozimento de fibras não digeríveis e a homogeneização dos sólidos. Em um estudo randomizado com 56 pacientes suecos com gastroparesia diabética, essa modificação dietética demonstrou reduzir significativamente sintomas como náuseas, vômitos, distensão abdominal, plenitude pós-prandial, e regurgitação/azia¹⁷.

Caso não haja o consumo adequado de caloria por meio de alimentos sólidos ou dieta homogeneizada, intervenções nutricionais graduais, como refeições líquidas, suplementos nutricionais orais, nutrição parenteral e nutrição enteral, são recomendadas. A alimentação jejunal percutânea demonstrou ser segura e eficaz para

ganho de peso, podendo ser interrompida após cerca de 20 meses. Entretanto, uma tentativa de alimentação nasojejunal deve preceder a colocação percutânea da sonda jejunal devido à possibilidade de dismotilidade intestinal coexistente. Reserva-se a nutrição parenteral para uso temporário em pacientes com deficiência nutricional grave, sendo o uso crônico evitado por causa do risco aumentado de complicações como infecções e trombozes¹.

A maioria dos pacientes com gastroparesia continua a apresentar sintomas apesar dos cuidados de suporte ideais. A diretriz do American College of Gastroenterology de 2013 recomenda agentes procinéticos como a primeira linha de tratamento para gastroparesia. No entanto, a correlação entre o atraso no esvaziamento gástrico e a gravidade dos sintomas seja controversa, estudos clínicos demonstram que agentes procinéticos melhoram o esvaziamento gástrico e reduzem os sintomas de gastroparesia^{5,11}.

A metoclopramida é um antagonista central e periférico do receptor de dopamina e o único medicamento aprovado pela FDA para gastroparesia. Este medicamento pode atravessar a barreira hematoencefálica, causando efeitos colaterais como agitação, ansiedade, sintomas extrapiramidais e, em casos raros, discinesia tardia irreversível. Por conta disso, a metoclopramida é aprovada apenas para uso de até 12 semanas. Embora haja outros fármacos utilizados off-label, como domperidona e os macrolídeos, o manejo de gastroparesia permanece um desafio clínico^{5,11}.

A domperidona é um antagonista periférico do receptor D2 da dopamina, sua eficácia no tratamento da gastroparesia é semelhante à da metoclopramida. Uma revisão sistemática de 28 estudos indicou redução sintomática em 64%, diminuição da hospitalização em 67% e esvaziamento gástrico acelerado em 60% dos pacientes com gastroparesia diabética. Nesse sentido, a domperidona dispõe de menor risco de efeitos colaterais no sistema nervoso central, uma vez que não possui a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, mas associa-se ao prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc), limitando seu uso. A dose recomendada deste fármaco é de 10 mg a 20 mg três vezes ao dia e ao deitar, e deve ser evitada em pacientes com QTc prolongado devido ao risco de arritmias cardíacas^{18,14,15,12}.

Os macrolídeos como eritromicina, azitromicina e claritromicina são agonistas do receptor de motilina com propriedades procinéticas. Uma revisão sistemática de cinco estudos de curto prazo demonstrou que a eritromicina acelera o esvaziamento gástrico e melhora os sintomas em 43% dos pacientes com gastroparesia. Contudo, a administração oral da eritromicina associa-se ao desenvolvimento de tolerância em poucos dias a semanas. Ademais, a eritromicina pode prolongar o intervalo QTc e reduzir a acomodação gástrica^{14,5}.

A azitromicina e a claritromicina apresentam eficácia semelhante e melhores perfis de segurança em relação à eritromicina,

no entanto, ressalta-se acerca da tolerância destes fármacos. Em pacientes hospitalizados, a eritromicina intravenosa (infundida ao longo de 45 minutos) é utilizada na dose de 1,5 mg/kg a 3,0 mg/kg três vezes ao dia para o tratamento de gastroparesia aguda. A utilização de forma prolongada de antibióticos pode levar a complicações, como resistência bacteriana e infecções, incluindo colite induzida por *Clostridioides difficile* ou diarreia induzida por antibióticos²³.

Em relação aos fármacos antieméticos como o ondansetron, dosado de 4 mg a 8 mg a cada 8 horas de acordo com a necessidade, é um antagonista do receptor 5-HT₃ que alivia náuseas sem impactar a complacência, acomodação gástrica ou volume. Apesar disso, pode causar prolongamento do intervalo QTc e, raramente, levar a Torsades de pointes, uma arritmia cardíaca potencialmente fatal. Logo, recomenda-se o monitoramento inicial e contínuo do eletrocardiograma. A proclorperazina, prometazina e escopolamina são medicamentos que atuam nos receptores de dopamina (D2), histamina (H1) e muscarínicos (M1), respectivamente. Estes antieméticos estão disponíveis em formulações orais, dérmicas ou retais para pacientes com gastroparesia. Apresentam efeitos colaterais como sedação, boca seca e constipação. Aliado a isso, a prometazina pode causar dependência e é reservada como agente de resgate¹⁴.

Apesar de a dor abdominal ser um sintoma comum presente em pacientes com gastroparesia, aqueles com dor abdominal predominante devem ser avaliados para diagnósticos alternativos. Fármacos neuromoduladores como amitriptilina e nortriptilina são considerados o tratamento de primeira linha para dor abdominal funcional²³.

Algumas abordagens alternativas para o tratamento da gastroparesia são a acupuntura, gastrectomia e estimulação elétrica gástrica. A estimulação elétrica gástrica tem mostrado benefícios na melhoria dos sintomas, como nas náuseas, embora sua eficácia em outros aspectos como o esvaziamento gástrico e a qualidade de vida seja menos evidente. Dispositivos experimentais também estão sendo desenvolvidos, como os que são responsáveis por estimular diretamente o nervo vago, com resultados promissores em pequenos estudos. A acupuntura, embora estudada para dor crônica, tem sido investigada para alívio dos sintomas da gastroparesia. Os resultados obtidos são variados, com algumas evidências de benefício a curto prazo quando combinada com medicamentos, mas considera-se baixa a qualidade das evidências^{16,19,9}.

Para casos graves e refratários de gastroparesia, a gastrectomia pode ser considerada. Estudos limitados mostraram resultados variáveis, com alta morbidade associada a essa intervenção. A gastrectomia vertical laparoscópica tem demonstrado melhoria nos sintomas e qualidade de vida em pequenos estudos, com menor taxa de complicações^{4,22}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diagnostica-se a gastroparesia por meio de estudos de esvaziamento gástrico validados, como a cintilografia ou o teste de esvaziamento gástrico com isótopo estável (GEBT), com critérios para distinguir o esvaziamento normal do retardado. O manejo da gastroparesia consiste em uma abordagem multidisciplinar, com suporte nutricional, agentes procinéticos e antieméticos. Para tanto, urge a necessidade de adotar estratégias personalizadas de tratamento, considerando os mecanismos fisiopatológicos individuais da gastroparesia.

REFERÊNCIAS

1. Abell TL, Bernstein RK, Cutts T, Farrugia G, Forster J, Hasler WL, et al. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(3):753-63.
2. Abell TL, Camilleri M, Donohoe K, Hasler WL, Lin HC, Maurer AH, et al. Treatment of gastroparesis: a multidisciplinary clinical review. *Neurogastroenterol Motil*. 2006;18(3):263-83.
3. American Diabetes Association. Diabetic gastroparesis: a review. *Diabetes Spectrum*. 2018;31(1):21-6.
4. Brown MT, Fuller A, Drossman DA. Surgical approaches for refractory gastroparesis: a systematic review. *Surg Endosc*. 2020;34(9):3865-74.
5. Camilleri M, Andresen V, Bharucha AE, Busciglio I, Cools M, Cremonini F, et al. Wireless pH-motility capsule for colonic transit: prospective comparison with radioopaque markers in chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(5):874-82.
6. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol*. 2013;140(1):176-87.
7. Chen W, Miao F, Schneider A, Isom R, Edwards M, Drossman DA, et al. Genetic risk factors of diabetic gastroparesis: a genome-wide association study. *Nat Genet*. 2019;51:1279-84.
8. Fajans SS, Bell GI. Polymorphisms and mutations in the diabetic gene pool: role in type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Genet*. 2011;12:45-54.
9. Jones RK, Siau K, Hunter D. Non-invasive vagus nerve stimulation for gastroparesis: a pilot study. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(2)
10. Kuo B, McCallum RW, Koch KL, Sitrin MD, Wo JM, Chey WD, et al. Comparison of the wireless motility capsule and

- scintigraphy for measuring gastric emptying and whole gut transit. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20(6):1048-56.
- 11.Lacy BE, Crowell MD, Mathis C, Bauer D, Heinberg LJ. Gastroparesis: clinical and regulatory insights for clinical trials. *Clin Transl Gastroenterol.* 2018;9(1):135.
- 12.McCallum RW, Cynshi O, Levine E, Wuermsler LA, Bella JN, Andresen V. Domperidone therapy for diabetic gastroparesis: improvement in clinical symptom scores and gastric emptying rates. *Dig Dis Sci.* 2008;53(12):2905-10.
- 13.Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology.* 2004;127(5):1592-622.
- 14.Parkman HP, Camilleri M, Farrugia G, McCallum RW, Bharucha AE, Mayer EA, et al. Gastroparesis and functional dyspepsia: excerpts from the AGA/ANMS meeting. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22(2):113-33.
- 15.Reddy Masu SC, Soykan I, McCallum RW. Domperidone: review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(9):2036-45.
- 16.Schwartz AR, Van Der Ploeg M, Wiener GJ, Gostout CJ, Wongkeesong LM, Yount KA, et al. Efficacy of gastric electrical stimulation for gastroparesis: US/Canadian Diabetes Outcomes Study. *Diabetes Care.* 2020;43(3):621-7.
- 17.Stanghellini V, Tack J. Gastroparesis: new insights into an old disease. *Gut.* 2015;64(6):921-30.
- 18.Van der Ploeg M, Laken PA, Feinle-Bisset C, Augustine P, Wishart J, Jamieson GG, et al. Domperidone in the treatment of gastroparesis and emesis. *Dig Dis Sci.* 2001;46(8):1892-901.
- 19.Verma S, Weinstock LB, Schey R. Gastric electrical stimulation for refractory gastroparesis: a prospective study. *J Neurogastroenterol Motil.* 2022;28(1):61-8.
- 20.Wang X, Pitchumoni CS, Chandrarana K, Shah N, Shah N. Trends in gastroparesis-related hospitalizations in the United States: results from the national inpatient sample, 1995–2004. *Diabetes Care.* 2008;31(1):21-4.
- 21.Wang YR, Fisher RS, Parkman HP. Gastroparesis-related hospitalizations in the United States: trends, characteristics, and outcomes, 1995-2004. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(2):313-22.
- 22.White LE, Cheskin LJ, Weissfeld LA, Huang LM, Hittel B, Harkabus M, et al. Laparoscopic vertical gastrectomy for refractory gastroparesis: a single-center experience. *J Gastrointest Surg.* 2021;25(2):412-9.
- 23.Zheng T, Huizinga JD. Management of gastroparesis. *Gastroenterol Hepatol.* 2021;17(11):515-25.

Observação: os/(as) autores/(as) declaram não existir conflitos de interesses de qualquer natureza.