

Influência do glúten na inflamação neurológica no Autismo: uma revisão de literatura

Influence of gluten on neurological inflammation in Autism: a literature review

DOI:10.34119/bjhrv6n6-114

Recebimento dos originais: 13/10/2023

Aceitação para publicação: 15/11/2023

Lucyneide Rocha Lima

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: Rua Josué Montello, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: lucyneiderocha@hotmail.com

Aline Oliveira Araujo

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: Bequimão, Alameda 7, 93, São Luís – MA, CEP: 65061-560

E-mail: araujoaline888@gmail.com

Thaís Cristina Guimarães Dutra

Graduanda de Medicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: Rua Josué Montello, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: thaiscgd@hotmail.com

Angélica Silva Varão Lopes

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: Rua Josué Montello, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: angeldiouro@gmail.com

Andressa Silva de Carvalho Barreto

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: Rua Josué Montello, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: andressabarreto_@hotmail.com

Giulliana Melo Carneiro de Freitas Santos

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco

Endereço: Av. Cel. Colares Moreira, 443, Jardim Renascença, São Luís - MA,

CEP: 65075-441

E-mail: giullianams@outlook.com

Renan Fialho e Silva

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: Rua Josué Montello, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: renan.fialho.silva@gmail.com

Carlos Eduardo de Araújo Carvalho

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: Rua Josué Montello, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: carloseducarvvalho2001@gmail.com

Maria Eduarda Rossigalli Castrechini Nogueira

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade dos Grandes Lagos

Endereço: R. Dr. Eduardo Nielsen, 960, Jardim Novo Aeroporto, São José do Rio Preto - SP,
CEP: 15030-070

E-mail: dudacastrechini@gmail.com

Rachel Fernandes Álvares

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Unieuro

Endereço: Av. das Nações, Trecho 0, Conjunto 5, Brasília – DF, CEP: 70200-001

E-mail: rachelfamed@gmail.com

Thayna Barbosa Pereira

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: Rua Josué Montello, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: thaynabarbosa21@hotmail.com

Elaine Oliveira Araujo

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: Bequimão, Alameda 7, 93, São Luís – MA, CEP: 65061-560

E-mail: elaineoliveiraaraujo85@gmail.com

Nadya Nunes da Silva

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Unieuro

Endereço: Av. das Nações, Trecho 0, Conjunto 5, Brasília – DF, CEP: 70200-001

E-mail: nadya.nuness@gmail.com

Theresa Kerolayne Sousa Andrade

Residente em Psiquiatria

Instituição: Hospital Nina Rodrigues SES-MA

Endereço: Av dos Holandeses, Edifício Ari Oliveira, Ponta da Areia

E-mail: kerolaynemedufma@gmail.com

Greta Maria Murad da Costa

Residente em Urgência e Emergência

Instituição: Centro Médico Maranhense

Endereço: Rua Laerte Santos, 51, Pacífico 1 b11, Fialho

E-mail: muradgreta@gmail.com

RESUMO

Introdução: O transtorno do espectro do autismo (TEA) é caracterizado por comprometimento no desenvolvimento neurológico, alterações nas interações sociais e nas habilidades de comunicação, que podem ser acompanhadas por estereotípias e processamento sensorial anormal. Além disso, crianças com TEA podem apresentar padrões restritos e repetitivos de comportamento, como aderência excessiva a rotinas, interesses fixos e intensos em objetos específicos, hipersensibilidade ou hipoatividade sensorial e seletividade alimentar. **Objetivo:** Tem como objetivo compreender e verificar a influência do glúten a inflamação neurológica no autismo. **Metodologia:** Configura-se como uma revisão integrativa realizada com as bases Google Scholar e Scientific Electronic Library On-line (SciELO), onde foram selecionados 7 artigos, publicados entre os anos de 2018 e 2023, nos idiomas português e inglês. **Discussão:** Os resultados obtidos apontam que a dieta sem glúten e sem caseína em crianças e adolescentes com TEA é capaz de reduzir significativamente alguns sintomas, como hiperatividade, agressividade, sintomas gastrointestinais. Além de aumentar os níveis de atenção e melhorar a fala. Foi visto ainda, que há uma comunicação muito importante entre a microbiota do trato gastrointestinal e o cérebro para que ocorra desenvolvimento cognitivo e comportamental normal, demonstrando que ela tem papel fundamental no neurodesenvolvimento. **Conclusão:** Portanto, conclui-se que as alterações gastrointestinais em autistas contribuem para a má degradação e absorção de proteínas grandes, como o glúten consequentemente causar inflamação. Acredita-se que essa inflamação trabalhe como neuropeptídios e fazendo com que a função neurológica seja alterada. Porém, ainda existem diversas lacunas no conhecimento científico acerca dos benefícios e malefícios, que essa alimentação e suplementação específica pode acarretar ao desenvolvimento psicomotor de crianças com diagnóstico do TEA, sendo necessários mais estudos acerca dessa relação.

Palavras-chave: Autismo, glúten, inflamação, influência neurológica.

ABSTRACT

Introduction: Autism spectrum disorder (ASD) is characterized by impaired neurological development, changes in social interactions and communication skills, which may be accompanied by stereotypies and abnormal sensory processing. Furthermore, children with ASD may present restricted and repetitive patterns of behavior, such as excessive adherence to routines, fixed and intense interests in specific objects, sensory hypersensitivity or hypoactivity, and food selectivity. **Objective:** It aims to understand and verify the influence of gluten on neurological inflammation in autism. **Methodology:** It is configured as an integrative review carried out with the Google Scholar and Scientific Electronic Library On-line (SciELO) databases, where 7 articles were selected, published between 2018 and 2023, in Portuguese and English. **Discussion:** The results obtained indicate that a gluten-free and casein-free diet in children and adolescents with ASD is capable of significantly reducing some symptoms, such as hyperactivity, aggression, and gastrointestinal symptoms. In addition to increasing attention levels and improving speech. It was also seen that there is a very important communication between the microbiota of the gastrointestinal tract and the brain for normal cognitive and behavioral development to occur, demonstrating that it has a fundamental role in neurodevelopment. **Conclusion:** Therefore, it is concluded that gastrointestinal changes in

autistic people contribute to the poor degradation and absorption of large proteins, such as gluten, consequently causing inflammation. This inflammation is believed to work like neuropeptides and cause neurological function to be altered. However, there are still several gaps in scientific knowledge about the benefits and harms that this specific diet and supplementation can have on the psychomotor development of children diagnosed with ASD, and more studies are needed on this relationship.

Keywords: Autism, gluten, inflammation, neurological influence.

1 INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro do autismo (TEA) é caracterizado por comprometimento no desenvolvimento neurológico, alterações nas interações sociais e nas habilidades de comunicação, que podem ser acompanhadas por estereotípias e processamento sensorial anormal. Comumente os sintomas do transtorno começam na infância e tendem a persistir na adolescência e na vida adulta. Por se tratar de um espectro os sintomas são variáveis podendo pessoas com TEA viver de forma independente e outras terem deficiências graves e requerem cuidados e apoio ao longo de toda a vida (OLIVEIRA, P. O et al.,2021).

Decerto, alguns dos principais sintomas do TEA na infância podem incluir déficits na comunicação social, como dificuldade em estabelecer e manter socialmente satisfatórios adaptados, dificuldades na reciprocidade social e na compreensão de sinais sociais não verbais. Além disso, crianças com TEA podem apresentar padrões restritos e repetitivos de comportamento, como aderência excessiva a rotinas, interesses fixos e intensos em objetos específicos e hipersensibilidade ou hipoatividade sensorial (APA, 2013).

O TEA tem sido alvo de estudos desde a década de 40, mais especificamente foi Leo Kanner o primeiro pesquisador a empenhar esforços na pesquisa da temática e a partir de suas observações, formulou os primeiros conceitos. O assunto tornar-se ainda mais desafiador quando se fala das estereotípias manifestas ao longo da infância. Este desafio tornar-se ainda maior para os pais por terem que aprender juntos a lidar com a criança autista. Os esforços incluem desde a compreensão da maneira que ela percebe o mundo até a sua seletividade alimentar (ALVES, 2023). Sobre os transtornos alimentares, a seletividade alimentar é um grave problema nutricional no que se trata da recusa alimentar, dificuldade de consumir novos e variados alimentos. Tal seleção de alimentos está diretamente relacionada à textura e consistência o que afeta, principalmente, o gosto por frutas e verduras, reduzindo o teor nutricional das refeições. (FELIPE et al.,2021).

Porém ainda existem diversas lacunas no conhecimento científico acerca dos benefícios e malefícios, que essa alimentação e suplementação específica pode acarretar ao desenvolvimento psicomotor de crianças com diagnóstico do TEA (OLIVEIRA, P. O e et al.,2021). Há uma comunicação muito importante entre a microbiota do trato gastrointestinal e o cérebro para que ocorra desenvolvimento cognitivo e comportamental normal. Considerando que o desenvolvimento da microbiota intestinal ocorra, prioritariamente, durante a infância, juntamente com o desenvolvimento cerebral, ela tem papel fundamental no neurodesenvolvimento. Isso representa que uso de antibióticos e alimentação com fórmula no início da vida podem contribuir com o surgimento do autismo (FELIPE et al., 2021).

Dessa forma, relacionado ao trato gastrintestinal há relação do TEA com seletividade e recusa alimentar, diarreias, flatulências e desnutrição. Dietas restritivas sem glúten e caseína, além de uso de prebióticos e antibióticos específicos são terapêuticas promissoras, por regularem positivamente microbiota intestinal, reduzir doenças inflamatórias associadas e aliviar a sintomatologia intestinal (OLIVEIRA, P. O et al.,2021). Intervenções dietéticas como restrição de glúten e caseína, componentes potencialmente alérgenos, refletem na melhora desses desconfortos e de alguns outros sintomas do autismo. Peptídeos maiores, derivados da quebra incompleta de proteínas de certos alimentos (trigo, cereais, leite e derivados), por meio da maior permeabilidade intestinal e da infiltração pela barreira hematoencefálica, geram comportamentos e atividades anormais (FELIPE e al, 2021).

Diante desse cenário de alta prevalência de alterações gastrintestinais, estudos recentes têm levantado evidências que associam a relação da disbiose intestinal com as alterações gastrintestinais e neurológicas em crianças com TEA. Além disso, atualmente, tem sido muito discutida a elevada participação dos alimentos ultra processados na dieta infantil (FELIPE et al.,2021). Os resultados obtidos apontam que a dieta sem glúten e sem caseína em crianças e adolescentes com TEA é capaz de reduzir significativamente alguns sintomas, como hiperatividade, agressividade, sintomas gastrintestinais. Além de aumentar os níveis de atenção e melhorar a fala (SILVA et al., 2020).

Continuo a isso, o presente trabalho, através de uma revisão de literatura tem como objetivo compreender e verificar a influência do glúten a inflamação neurológica no autismo.

2 METODOLOGIA

Este estudo configura-se como uma revisão integrativa realizada por meio do levantamento bibliográfico nos diretórios: Google Scholar Scientific Electronic Library Online (SciELO). Os descritores utilizados na pesquisa seguiram o DeCs(Descritores em Saúde) e

o Medical Subject Headings (MeSH), nos idiomas português e inglês, utilizando os seguintes termos: “Glúten” (Gluten), “Inflamação” (Inflamacion), “Neurológica” (Neurological) e “Autismo” (Autism). Desta busca, foram encontrados 7 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados entre os anos de 2018 e 2023, todos nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, que abordavam a temática a Influência do glúten na inflamação neurológica no autismo. Os critérios de exclusão foram: resumos em eventos, artigos que não cumpriam os critérios de inclusão supracitados e artigos duplicados.

Com isso, a seleção resultou em 7 artigos que foram submetidos à análise seletiva, exploratória e interpretativa para os dados para este estudo. Os resultados foram apresentados em um quadro, de forma a identificar as obras e ordenar o conteúdo estudado. No tocante aos aspectos éticos, este projeto de pesquisa não será submetido ao Comitê de Ética correspondente à região, conforme os aspectos éticos e legais dispostos na Resolução N° 466, de 12 de dezembro de 2012, na qual está dispensado o parecer em casos de pesquisas com dados secundários em banco de dados público. Portanto, este trabalho não necessita de aprovação em Comitê de Ética em pesquisa, por utilizar dados públicos e secundários.

3 RESULTADOS

Os resultados dos artigos pesquisados apresentam-se no quadro 1. Dessa forma, a escolha dos artigos usados para essa revisão integrativa foi realizada por meio da literatura do título, resumo e dos artigos completos encontrados conforme a metodologia dessa revisão de literatura. Dessa maneira, de acordo com o mecanismo de busca foram encontrados 40 artigos. Porém, dentre esses, apenas 8 artigos foram utilizados para a produção do presente estudo, uma vez que os outros não se encaixavam nos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos.

Quadro 1: resultados acerca do tema do artigo.

Autor, ano	Título	Objetivo	Resultados
Silva e et al.,2021.	Análise do uso da dieta sem glúten e sem cafeína em crianças e adolescentes com transtorno do espectro autismo.	Realizar uma revisão de literatura acerca da dieta sem glúten e sem caseína em pessoas com TEA, a fim de promover conforto no tratamento e manutenção da saúde.	Os resultados obtidos apontam que a dieta sem glúten e sem caseína em crianças e adolescentes com TEA é capaz de reduzir significativamente alguns sintomas, como: hiperatividade, agressividade, sintomas gastrointestinais.
Meneses e et al.,2018.	Interferência alimentar na capacidade cognitiva do indivíduo com transtorno espectro autista.	Analisar as alterações de comportamento de crianças autistas relacionadas à ingestão de	Pode-se concluir que o indivíduo autista necessita de uma maior cuidado e atenção dos

		alimentos e os sintomas apresentados pelos portadores do transtorno.	pais/responsáveis em relação a sua alimentação, logo melhora os possíveis sintomas gastrointestinais e consequentemente melhora da qualidade de vida contribuindo positivamente para o desenvolvimento da criança.
Araruna, 2018.	Influência da Alimentação no Tratamento de crianças com transtorno do espectro do autismo.	Compreender a influência da alimentação no desenvolvimento de crianças autistas.	Os estudos apresentados mostraram que o glúten e a caseína podem ter um importante impacto na vida desses portadores, uma vez que causam danos às microvilosidades do intestino contribuindo para a má absorção tanto do glúten e da caseína como de nutrientes.
Oliveira, E.C.R e et al.,2023.	A relação entre fatores alimentares e a manifestação de sintomas no transtorno no espectro autista	Identificar os principais dados publicados sobre a relação entre alguns nutrientes e a manifestação dos sintomas relacionados à enfermidade	Conclui-se que alguns nutrientes como vitamina D, ácido fólico, ômega 3 e a isenção de derivados de glúten e caseína na dieta mostram-se como contribuintes na melhoria dos sintomas e manifestação da doença.
Oliveira, P.C e et al.,2021.	Ingestão alimentar e fatores associados a Etiopatogênese do Transtorno do Espectro Autista	Analisar a ingestão alimentar e alterações gastrointestinais, além de fatores associados a etiopatogênese do TEA em crianças.	Conclui-se que a ingestão alimentar e as alterações gastrointestinais de crianças com TEA desse estudo não apresentaram padrões diferentes de crianças normais.
Sousa, B. F e et al.,2021.	Distúrbios gastrointestinais no transtorno do espectro autista: revisão integrativa	Distúrbios gastrointestinais no transtorno do espectro autista: revisão integrativa	Observou-se que o glúten e a caseína podem ter um importante impacto na vida dos portadores de TEA, uma vez que podem estar associados à danos às microvilosidades intestinais, contribuindo para má absorção destas substâncias e desconforto gastrointestinal.
Silva,N.R.R, 2020.	Perfil nutricional, comportamento alimentar e estratégias nutricionais de crianças	compreender, através da revisão de literatura, qual o perfil nutricional e comportamento alimentar mais frequente de	Conclui-se que o perfil nutricional, comportamento alimentar e as estratégias nutricionais foram em

	com transtornos do espectro autista: uma revisão de literatura	crianças com TEA, assim como as principais estratégias nutricionais mais empregadas que possam interferir positivamente em aspectos gerais de comportamento e alimentação	sua maioria eficientes para transgredir comportamento alimentar não saudável e sintomas gastrointestinais, indicando uma melhora na qualidade de vida dessas crianças
--	--	---	---

Fonte: próprio autor.

4 DISCUSSÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição neuropsiquiátrica que afeta o desenvolvimento na infância e se caracteriza por alterações na comunicação social, padrões restritos e repetitivos de comportamento e interesses (VIANA, G. A, 2023). Este transtorno, é caracterizada também por apresentar incapacidade e atrasos no desenvolvimento, afetando a interação social, comportamentos diferenciados, como déficits de comunicação verbal e não verbal, comportamentos repetitivos e restritivos, falta de interesse em atividades novas e em alguns casos atrasos cognitivos (ARARUNA,2018). Os primeiros registros de autismo ocorreram por volta do ano de 1940. Cerca de uma década depois começaram a desenvolver estudos sobre a doença em questão, porém, o autismo ainda possui uma etiologia desconhecida (SILVA et al., 2020).

Desde os primeiros anos de vida até a idade adulta, os sintomas do autismo podem se manifestar de maneiras distintas, exigindo uma compreensão abrangente e uma abordagem individualizada para cada pessoa. O TEA na infância é caracterizado por sintomas esses sintomas relacionados à comunicação social e comportamentos restritos e repetitivos. A avaliação diagnóstica envolve uma abordagem multidisciplinar e o uso de testes específicos, visando identificar os sintomas e características que são consistentes com o diagnóstico de TEA (VIANA, G. A, 2023).

Devido a esses sintomas característicos, o transtorno do espectro autista pode ser dividido em cinco grupos, sendo eles: I- Transtorno autista (autismo clássico); II- Síndrome de Asperger (afeta a capacidade de se socializar e comunicar, não apresenta nenhum retardo mental e desenvolve a linguagem na idade esperada); III- Transtorno desintegrativo (regressão comportamental, cognitivo e da linguagem de 2 a 10 anos após o desenvolvimento inicial inteiramente normal, assim como a linguagem); IV- TGD-Transtorno global do desenvolvimento- não especificado (indivíduos com características autistas e não se adaptam a qualquer dos outros tipos); V- Síndrome de Rett (um distúrbio genético do desenvolvimento

do cérebro pós-natal, causada por um defeito de um único gene que afeta predominantemente meninas). (APA,1994)

Os estudos apontam o autismo com uma sequência de três domínios no diagnóstico, a reciprocidade social tendo como base a comunicação não verbal como gestos e contato visual que está diminuída nessas crianças, a comunicação verbal e, comportamentos motores sensoriais repetitivos e restritivos como o uso de objetos (brinquedos girando), gestos repetitivos com o corpo, como mexer com a mão, os dedos. São comportamentos que podem estar associados à deficiência intelectual, o comportamento restritivo é prevalente em crianças mais velhas e ocorrem independente de deficiência intelectual e na fala (ARARUNA,2018).

Essa avaliação precoce e precisa é fundamental para fornecer intervenções e suporte adequado às crianças com TEA, auxiliando em seu desenvolvimento e qualidade de vida. Dentro desta proposta, o diagnóstico é referenciado em achados clínicos: anamnese e observação de comportamentos, e, no que se refere ao tratamento, destaca-se a associação de intervenções medicamentosas e como padrão ouro a Terapia Cognitivo Comportamental. (VIANA, G. A, 2023).

O autismo não é uma doença única, apresenta-se como um distúrbio de desenvolvimento complexo, definido de um ponto de vista comportamental, com etiologias múltiplas e podendo apresentar graus variados de severidade. Um fator muito importante é a habilidade cognitiva. A consciência de que as manifestações comportamentais são heterogêneas e de que há diferentes graus de acometimento e, provavelmente múltiplos fatores etiológicos, deu origem ao termo Transtornos do Espectro do Autismo (SILVA et al., 2021).

Em bebês, os principais sintomas podem incluir dificuldades na interação social, falta de contato visual, atrasos no desenvolvimento da linguagem e comportamentos repetitivos. À medida que a criança cresce, os sintomas podem se manifestar por meio de dificuldades de comunicação, déficits nas habilidades sociais, interesses restritos e comportamentos repetitivos. Na adolescência, podem surgir desafios adicionais, como ansiedade social, dificuldades na adaptação a mudanças e sensibilidade sensorial aumentada. Na fase adulta, sintomas persistentes de déficits na comunicação, dificuldades sociais, interesses restritos e comportamentos repetitivos podem continuar a impactar a vida diária (VIANA, G.A,2023).

O transtorno do espectro autista (TEA) representa uma complexa desordem no neurodesenvolvimento, com anormalidades no sistema límbico e cerebelar, estruturas importantes no controle motor e emocional do ser humano. Além desta anormalidade, observa-se, alteração metabólica direcionada para a importância de alguns nutrientes da alimentação do paciente autista (SILVA et al.,2021). O processo de alimentação requer que todos os sistemas

sensoriais e outras funções corporais estejam funcionando bem e de forma coordenada, e dificuldades em uma ou mais áreas contribui para o desenvolvimento de alterações alimentares. A falta de estímulos sensoriais, afetivos e sociais pode ter como consequência um atraso do desenvolvimento das esferas cognitiva, afetiva e relacional (PAIVA et al., 2020).

Crianças com TEA são bastante seletivas e resistentes ao novo, dificultando a inserção de novas experiências com alimentos. Consequentemente, deve-se ter o cuidado de não deixar ingerir alimentos que não sejam saudáveis. Comportamentos repetitivos e interesses restritos podem ter papel importante na seletividade dietética dessas crianças (ARARUNA, 2018). Essa seletividade alimentar está intimamente relacionada a presença de alterações no processamento sensorial, que se refere ao modo como o Sistema Nervoso Central (SNC) gera a informação sensorial, provocando sensibilidade. Além disso, os portadores do TEA são extremamente sensíveis a cheiros, cores, texturas e temperatura, levando à diminuição da variedade e da quantidade de alimentos aceitos por elas, o que pode trazer consequências nutricionais caso não haja uma intervenção nutricional e participação familiar (PAIVA e at.,2020).

A alimentação é um fator muito influenciado nos portadores de TEA. Estudos revelam que cerca de 80% dos autistas possuem seletividade alimentar e 95% se recusam a experimentar novos alimentos, o mesmo se faz um agravante para deficiências nutricionais (SILVA et al.,2021). Dessa forma, em pessoas com TEA é comum que essa seletividade passe para o extremo, como percebido ao longo dos estudos, e isso implica na introdução de novos alimentos, fatores comuns nestes indivíduos. A seletividade alimentar é a dificuldade da aceitação de novos alimentos ou alimentos com texturas ou sabores, que o autista ou a pessoa que tem seletividade pode apresentar, ante a introdução alimentar, é importante salientar que não é algo que só se nota em quadros de TEA, uma pessoa sem síndrome alguma também pode apresentar seletividade alimentar, mas o mais comum é termos crianças autistas com esse sintoma na alimentação, já que seu organismo é mais sensível (ALVES, 2023).

Compreendendo que o desenvolvimento neurológico depende também das experiências e vivências da criança, trazer o lúdico durante a intervenção se torna fundamental para o processo de maturação cognitiva e motora, além de outras áreas como o sistema sensório-motor, considerando que, durante a infância, ocorrem dinâmicas no sistema nervoso, conhecidas como mudanças plásticas e neuroplasticidade principalmente dos neurônios, às mudanças do ambiente. A reorganização neural ocorre após a exposição a determinados estímulos e a atividade lúdica vai proporcionar esses estímulos, sendo possível explorar recursos internos e

desenvolver habilidades que são fundamentais para a apropriação do universo simbólico ao qual cada indivíduo pertence, tanto quanto descobrir o próprio (PAIVA et al., 2020).

Observou-se que a alimentação dos pacientes com TEA deve ser extremamente cuidadosa por isso que os cuidados para a ingestão de alimentos que podem vim agravar mais seus sintomas devem ser observados. Estudos observaram que a atividade anormal do sistema imunológico, durante períodos cruciais do neurodesenvolvimento pode participar das alterações neurológicas características dos TEA, bem como da intensidade da resposta imunológica (MENESES, 2018). Além das características citadas que estão associadas a falhas no desenvolvimento da linguagem e interação social, o portador do TEA pode apresentar desordens gastrointestinais como diminuída produção de enzimas digestivas, inflamação da parede intestinal, permeabilidade intestinal alterada, alterações na microbiota intestinal e alergia alimentar, o que pode agravar seu quadro clínico (PAIVA et al., 2020). É também comum a presença de alergias alimentares, alterações metabólicas, problemas gastrointestinais (GI), inflamação e epilepsia (SILVA et al., 2021).

Para melhor compreender e tratar o paciente TEA, deve-se levar em consideração quatro áreas primordial, que são: inflamação intestinal, sintomas gastrointestinais, anormalidades metabólicas com problemas com a desintoxicação e desequilíbrio imunológico. Ele acredita que, para o tratamento ser bem-sucedido devem dar (MARCELINO, 2010). Isso se deve ao fato de que as alterações biológicas relatadas em relação ao funcionamento gastrointestinal causam problemas relacionados à metabolização de substâncias provenientes da alimentação e permite a passagem de compostos nocivos, causando inflamação intestinal e alterações no metabolismo cerebral devido à ultrapassagem pela barreira hematoencefálica, o que pode levar ao surgimento de comportamentos característicos do TEA (PAIVA et al., 2020). A conexão cérebro-intestinal tem sido reconhecida e seu envolvimento com o sistema gastrointestinal respaldado em inúmeras das funções normais do intestino, bem como em transtornos neuropsiquiátricos (MENESES, 2018). Nesse sentido, há um crescente interesse no eixo intestino-cérebro por seu envolvimento em distúrbios gastrointestinais funcionais e do neurodesenvolvimento, no qual o TEA está inserido. O eixo intestino-cérebro consiste na comunicação bidirecional entre o sistema nervoso central e o sistema nervoso entérico, conectando os centros emocional e cognitivo do cérebro às funções intestinais periféricas por meio de ligações neurais, endócrinas, imunes e humorais, ou seja, a ingestão alimentar vai estar diretamente ligada ao eixo intestino-cérebro (PAIVA et al., 2021)

Existe hipóteses de que esses sintomas sucedam por conta de respostas imunes contra as proteínas alimentares, além de uma permeabilidade intestinal anormal. Os estudos apontam

que provavelmente, essas ocorrências teriam como resultado, a absorção de peptídeos parcialmente digeridos, seguido de uma atuação opióide no Sistema Nervoso Central (SNC) por meio da barreira hematoencefálica (SILVA et al.,2021). . Os fatores mencionados são importantes pois alterações nos hábitos alimentares e distúrbios do trato gastrointestinal também são descritos como fatores de interferência direta na etiologia e sintomatologia desse quadro podendo impactar negativamente (PAIVA et al.,2020).

Além dos sinais motores que os autistas apresentam, a permeabilidade intestinal e alergia alimentar são sintomas de alta relevância. Os estudos apontam esse problema gastrointestinal devido ao alto índice de: dor abdominal, distensão, constipação e diarreia (SILVA et al., 2021). As crianças com o referido transtorno, em sua maioria, apresentam vários problemas de saúde além do autismo, o diagnóstico e tratamento pode tornar-se ainda mais complexo. Em alguns casos, estas crianças podem apresentar quadro de regressão no desenvolvimento de sistemas como a fala, interação com o meio em que vivem e no sistema motor, tudo causado pela presença de toxinas existentes em alimentos que estão (MENESES,2018). Esses distúrbios gastrointestinais estão relacionados a problemas comportamentais nessas crianças, várias dessas apresentaram sintomas graves como refluxo esofágico, dor abdominal, diarreia, constipação e edema, que podem ser ocasionados por um rompimento da microbiota intestinal endógena, promovendo crescimento de microrganismos patogênicos, que produzem neurotoxinas. Esses sintomas podem estar associados a uma ruptura do intestino, ocasionando a má absorção de grandes proteínas, como a gliadina e podem causar inflamação e são precursores de neuropeptídes que altera neurológica (SIIVA et al.,2021).

Entre os as alterações mais frequentemente identificadas nos portadores de TEA estão as desordens gastrointestinais como diminuição da produção de enzimas digestivas, inflamações da parede intestinal e alteração da permeabilidade intestinal. A existência de um padrão anormal de permeabilidade intestinal permite que nutrientes que não foram completamente digeridos cheguem à corrente sanguínea e alcancem a barreira hematoencefálica (ARARUNA, 2018). Além de apresentarem microbiota intestinal diferente, autistas apresentam níveis diferentes de metabólitos bacterianos como maior quantidade de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) nas fezes e alteração na função e metabolismo de neurotransmissores como a serotonina. Os AGCC têm efeitos na fisiologia do sistema nervoso e, taxas altas, podem causar atraso no desenvolvimento e até convulsões. A serotonina está elevada em cerca de 30% das crianças com TEA. Essa substância é produzida em sua maior parte no trato gastrointestinal e regula o neurodesenvolvimento, possuindo grande importância na função social e no comportamento repetitivo (FELIPE et al., 2021). As alterações

gastrointestinais em autistas contribuem para a má degradação e absorção de proteínas grandes, como o glúten e a caseína e conseqüentemente causar inflamação. Acredita-se que essa inflamação trabalhe como neuropeptídios e fazendo com que a função neurológica seja alterada (SILVA et al., 2021).

Esses sintomas podem estar associados a uma ruptura na mucosa do intestino, ocasionando a má absorção de grandes proteínas, como a gliadina e caseína, que podem causar inflamação e são precursores de neuropeptídeos que alteram a função neurológica (MENESES, 2018). Os peptídeos do glúten e caseína, podem ter alguma relação na patologia do autismo, porém, ainda não há evidências conclusivas de que podem ser os causadores da doença, ou que interfiram de fato na absorção dos micronutrientes (MARCELINO,2010). As substâncias opióides são derivadas de algumas proteínas da alimentação comum, tais como: o glúten e a caseína. Assim a terapia nutricional específica voltada para o paciente autista torna-se um dos primeiros pontos a ser discutido como tratamento (MENESES, 2018). Estudos experimentais descreveram alterações de comportamento em animais e disfunções de áreas do cérebro após sobrecarga de peptídeos opióides derivados do glúten e da caseína. Indivíduos portadores de TEA que aderiram a uma dieta isenta de glúten e lactose apresentaram melhora nos sintomas da doença. Nestes estudos observou-se melhora na permeabilidade intestinal contribuindo para a melhora clínica (ARARUNA, 2018)

As substâncias provenientes do processo digestivo incompleto, denominadas exorfina conduzem a elevada concentração de peptídeos opióides circulantes e estes, por terem ação semelhante ao peptídeo opióide B-endorfina, atuam sobre o sistema nervoso central, induzindo o agravamento da enfermidade. É possível identificar elevados níveis de algumas substâncias no sangue dos pacientes, que são: gluteomorfina e caseomorfina. Estes peptídeos apresentam similaridade às substâncias opióides e às suas ações no sistema nervoso central. Também promovem outros efeitos, tais como redução do número de células nervosas do sistema nervoso central e inibição de alguns neurotransmissores (ARARUNA, 2018). Além disso, pode haver relação entre a automimidade e a ingestão destes peptídeos levando à alterações neuronais (ARARUNA, 2018). Dessa forma, ambas as proteínas não são digeridas completamente, gerando peptídeos que podem agir como substâncias opiláceas, explicando possíveis psicopatologias autistas (OLIVEIRA, P. O et al.,2021).

O glúten e a caseína são transformados em peptídeos que são denominados gliadinomorfina (a quebra da proteína do glúten) e caseomorfina (a quebra da proteína da caseína). Esses peptídeos são complexas cadeias longas de aminoácidos e exigem um bom funcionamento da produção enzimática para serem devidamente quebrados e absorvidos por

funções orgânicas. Vários estudos médicos-científicos mostram que o autista, possuem deficiências de produção enzimática com pouca ou nenhuma produção da enzima DPP IV responsável pela quebra desses peptídeos, quanto o desequilíbrio da flora intestinal, provocando o intestino permeável e deixando que essas substâncias entrem na corrente sanguínea e se liguem aos receptores opiáceos no cérebro (MARCELINO, 2010). Alguns autores afirmam que o glúten e a caseína causam sensação de prazer, além de hiperatividade, falta de concentração, irritabilidade e com isso dificuldade na interação social. Pesquisas relatavam que, crianças com o transtorno do espectro do autismo que aderiram a uma dieta livre de glúten e caseína apresentaram uma significativa melhora dos sintomas (ARARUNA,2018).

Os cuidados alimentares e nutricionais em perturbações do espectro do autismo são constantemente associados a uma dieta restritiva ao glúten e a caseína (principal proteína do leite e seus derivados). Os estudos demonstraram uma redução do comportamento autista e melhoria das habilidades de comunicação em crianças autistas submetidas a uma dieta com restrição do glúten e da caseína (OLIVEIRA, P. O et al.,2021). Pesquisas estão sendo desenvolvidas com o intuito de determinar alergias e sensibilidades alimentares em crianças autistas e possíveis benefícios que se pode obter através de dietas isentas de glúten e caseína. Na década de 80, pesquisadores perceberam uma possível relação entre certos comportamentos característicos do autismo com a presença de alimentos com glúten e caseína. A caseína é uma proteína encontrada no leite e derivados, o glúten é uma substância encontrada no trigo, cevada, aveia, centeio e derivados (ARARUNA, 2018).

Assim pode-se afirmar que a alimentação livre de açúcar, salicilato, lactose, corantes, caseína, glúten e outros auxilia no desenvolvimento de uma alimentação saudável em no caso de pacientes com autismo que possuem um metabolismo mais sensível, os benefícios podem ser incontáveis. O corante, por exemplo, pode aumentar sintomas de hiperatividade e quando retirados da alimentação do autista, ele é capaz de se concentrar mais, manter o foco e se sentir mais calmo. Ao retirar a caseína, o indivíduo pode ter uma melhora no sistema intestinal e mental, já que esta age como uma espécie de droga no organismo do autista. A retirada total de lactose no caso em que se tenha uma alimentação livre dela, beneficia um bom funcionamento do sistema digestivo e intestinal como a diminuição dos gases e inchaços (ALVES, 2023). A dieta sem glúten e sem caseína se faz necessária em pessoas portadoras de TEA visto que pode melhorar os sintomas e promover a qualidade de vida, diante disso foi percorrido uma revisão de literatura para comprovar sua eficiência ou ineficiência, além de apontar que papel do nutricionista é indispensável (SILVA et al.,2021).

Desse modo, conclui-se que é imprescindível que esses pacientes, especialmente no caso de crianças, recebam intervenção adequada no que se refere ao acompanhamento nutricional, pois observa-se carência de informação ofertada aos pais, cuidadores e aos próprios pacientes, quanto a importância da alimentação no TEA. Conhecer as principais alterações do comportamento alimentar é de extrema importância para garantir abordagem completa e segura a cada paciente (FELIPE et al.,2021). Logo, levando em consideração que a alimentação no desenvolvimento de crianças autistas requer especial atenção, verificou-se a necessidade de estudo sobre o transtorno do espectro do autismo, para que se possa compreender os benefícios que a alimentação pode trazer no tratamento do autismo, em relação à isenção do glúten e caseína, e à suplementação de vitaminas e minerais (ARARUNA,2018). Alimentos com glúten, caseína, corantes, glutamato, aspartame e muito açúcar são comprovadamente um problema para crianças autistas. A retirada desses alimentos pode fazer com que tenha uma diminuição do comportamento auto agressivo uma vez que não irá deixá-los desconfortáveis (TGI), melhora na afetividade, linguagem verbal e não verbal, uma vez que tem a melhora dos problemas gastrointestinais e melhora do sono (MARCELINO, 2010).

A intervenção dietética pode promover uma melhora significativa nos sintomas do TEA e se tem discutido muito acerca da dieta sem glúten e sem caseína (SGSC), visto que estudos apontam que a restrição dessa proteína, em autistas, causam a diminuição dos distúrbios (SILVA et al., 2021). A intervenção dietética para manter e melhorar a saúde física e bem estar é um assunto amplamente pesquisado e discutido. Especulações sobre a dieta poder similarmente afetar a saúde mental e o bem estar particularmente em casos de psiquiatria e comportamento sintomatologia abre várias possibilidades para potencialmente melhorar a qualidade de vida. Evidências sugestivas relatam que dieta sem glúten, sem caseína pode melhorar sintomas centrais e periféricos. A maioria dos estudos publicados indica mudanças positivas na apresentação dos sintomas após a intervenção dietética. Em particular, alterações em áreas da comunicação, atenção e hiperatividade (MENESES, 2018).

5 CONCLUSÃO

O TEA é um transtorno do neurodesenvolvimento que compromete áreas cerebrais com funções muito importantes no organismo humano e o seu diagnóstico envolve diversas observações clínicas e a aplicação de testes específicos. As disfunções neurológicas identificadas em áreas específicas do cérebro de portadores de TEA podem explicar grande parte dos sintomas clínicos (déficit perceptivo, emocional e cognitivo) manifestados (ARARUNA, 2018). O autismo corresponde a um quadro complexo, sendo necessário

abordagens multidisciplinares, visando não somente, a questão educacional e a socialização, mas, principalmente a questão alimentar na tentativa de estabelecer abordagens terapêuticas eficazes com melhoria significativa. Este transtorno que afeta em sua grande maioria o sexo masculino, entre as idades de 2 e 3 anos de vida, que compromete o seu desenvolvimento na fase adulta (MENESES,2018).

Além dos sintomas já citados, o autismo possui uma alta seletividade alimentar, que interfere diretamente na ingestão de alimentos não saudáveis, dentre esses alimentos uma das substâncias mais presentes é o glúten. O glúten é uma molécula que é transformada em peptídeo complexo de cadeia longa de aminoácidos e exige um bom funcionamento da produção enzimática para ser devidamente quebrados e absorvidos por funções orgânicas. Além disso, este peptídeo apresenta similaridade às substâncias opióides e às suas ações no sistema nervoso central, também promovem outros efeitos, tais como redução do número de células nervosas do sistema nervoso central e inibição de alguns neurotransmissores. Com isso, estudos demonstram que essa inflamação possivelmente trabalhe como neuropeptídios no SNC fazendo com que a função neurológica seja alterada, ademais, que alguns sintomas podem estar associados a uma ruptura na mucosa do intestino, ocasionando a má absorção de grandes proteínas, que podem causar inflamação e são precursores desses neuropeptídeos que alteram a função neurológica nos autistas.

Logo, novos estudos são importantes para aprimorar as pesquisas envolvendo o autismo, problemas gastrointestinais, ingestão alimentar e inflamação neurológica. Estes estudos serão importantes para maiores esclarecimentos aprimorando os tratamentos envolvendo a nutrição, inflamação neurológica e transtorno do espectro autista. Entretanto, estudos atuais vêm mostrando que ingestão de lactose, caseína e o glúten tem grande influência no comportamento do portador de autismo e quando retirados da dieta, vários sintomas são amenizados. Evidências sugestivas relatam que dieta sem glúten, sem caseína pode melhorar sintomas neurológicos centrais e periféricos. Outrossim, outros resultados obtidos, apontam que a dieta sem glúten e sem caseína em crianças e adolescentes com TEA é capaz de reduzir alguns sintomas, como hiperatividade, agressividade, sintomas gastrointestinais além de aumentar os níveis de atenção e melhorar a comunicação verbal e não verbal.

Desse modo, conclui-se que é imprescindível que esses pacientes, especialmente no caso de crianças, recebam intervenção adequada no que se refere ao acompanhamento nutricional e tratamento no quesito da seletividade alimentar. Além disso, é necessário o aumento de compartilhamento de informações sobre o assunto para pais, cuidadores e professores, pois observa-se carência de informação ofertada aos pais, cuidadores e aos próprios pacientes,

quanto a importância da alimentação no TEA e sua interferência nos demais sistemas do corpo humano e na própria sintomatologia da doença ao longo do desenvolvimento infantil.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (5ª ed.). Washington, DC: Associação Americana de Psiquiatria, 2013.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual de Diagnóstico e Estatística de Distúrbios Mentais DSM-IV. São Paulo: Manole, 1994.

SILVA, Francyne. Análise do uso da dieta sem glúten e sem caseína em crianças e adolescentes com transtorno do espectro autismo. Repertório Universitário da Anima (RUNA), 2021. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/24013>.

MENESES, R. D. C. G. et al. Interferência alimentar na capacidade cognitiva do indivíduo com transtorno espectro autista. **VI Encontro Internacional de Jovens Investigadores. Editora Realize**, 2018. Disponível em: http://www.editorarealize.com.br/editora/anais/join/2019/TRABALHO_EV124_MD4_SA47_ID1431_21082019202831.pdf.

ARARUNA, Luiza Leal. Influência da alimentação no tratamento de crianças com transtorno do espectro do autismo. Repertório Centro Universitário de Brasília – UniCEUB. Brasília, 2018. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/prefix/13302/1/21553987.pdf>.

OLIVEIRA, E. C. R.; NEWMANN, K. R. da S.; JESUS, C. M. de; ARAÚJO, R. L. de S. A RELAÇÃO ENTRE FATORES ALIMENTARES E A MANIFESTAÇÃO DE SINTOMAS NO TRANSTORNO NO ESPECTRO AUTISTA. **Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro**, [S. l.], v. 3, n. 1, 2023. Disponível em: <https://revista.unipacto.com.br/index.php/multidisciplinar/article/view/634>.

OLIVEIRA, P. C.; TEIXEIRA, G. de G.; RUBIO, R. M.; VIEIRA, M. P.; DIAS, D. M.; ROSA, A. de M.; CUPERTINO, M. do C. Ingestão alimentar e fatores associados a Etiopatogênese do Transtorno do Espectro Autista / Food intake and factors associated with Etiopatogenesis of Autistic Spectrum Disorder. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 4, n. 1, p. 1086–1097, 2021. DOI: 10.34119/bjhrv4n1-096. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/23097>.

SOUSA, B. F. de; MOURA, J. C. S.; CARVALHO, L. M. F. de; MORAES, K. M. Gastrointestinal disorders in autism spectrum disorder: an integrative review. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 10, n. 15, p. e536101523375, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i15.23375. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/23375>

SILVA, Natacha Rochelle Ribeiro da. Perfil nutricional, comportamento alimentar e estratégias nutricionais de crianças com transtornos do espectro autista: uma revisão de literatura. 2020. 31f. Artigo (Graduação em Nutrição) - Centro Universitário Fametro, Fortaleza, 2020. Disponível em: <http://repositorio.unifametro.edu.br/handle/123456789/371>.

ALVES, Laudiceia Rodrigues. AUTISMO E ALIMENTAÇÃO: UMA NOVA VISÃO PARA O TRATAMENTO. TCC (Graduação em Especialização em formação de professores e práticas esportivas), CIÊNCIAS HUMANAS: EDUCAÇÃO - Instituto Federal Goiano. Campus Ipameri, 2023. Disponível em: <https://repositorio.ifgoiano.edu.br/handle/prefix/3790>.

VIANNA, G. A.; DOS SANTOS, M. F. R.; CAVICHINI, P. A.; MARTINS, V. B. Transtornos do Espectro Autista ao longo do desenvolvimento humano. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 6, n. 5, p. 19571–19580, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n5-010. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/62709>.

FELIPE, J. S.; CARVALHO, A. C. C.; LAMOUNIER, C. N.; HANNA, G. M.; DAIA, I. C. G.; OLIVEIRA, L. M. de; MOURA, L. R. Relação entre o espectro autista e os transtornos alimentares / Relationship between autistic spectrum and eating disorders. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 4, n. 1, p. 1310–1324, 2021. DOI: 10.34119/bjhrv4n1-113. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/23210>.

PAULA, F. M. de; SILVÉRIO, G. B.; JORGE, R. P. C.; FELÍCIO, P. V. P.; MELO, L. de A.; BRAGA, T.; CARVALHO, K. C. N. de. Transtorno do Espectro do Autismo: impacto no comportamento alimentar/ Autism Spectrum Disorder: impact on eating behavior. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 3, n. 3, p. 5009–5023, 2020. DOI: 10.34119/bjhrv3n3-083. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/10562>.

ALMEIDA, A. K. de A.; FONSECA, P. C. de A.; OLIVEIRA, L. A.; SANTOS, W. R. C. C.; ZAGMIGNAN, A.; OLIVEIRA, B. R. de; LIMA, V. N.; CARVALHO, C. A. de. Consumo de ultraprocessados e estado nutricional de crianças com transtorno do espectro do autismo. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, [S. l.], v. 31, n. 3, 2018. DOI: 10.5020/18061230.2018.7986. Disponível em: <https://ojs.unifor.br/RBPS/article/view/7986>.

PAIVA, G. da S. J. de; GONÇALVES, Édira C. B. de A. Educação nutricional e autismo: qual caminho seguir. **RAÍZES E RUMOS**, [S. l.], v. 8, n. 2, p. 98–114, 2020. DOI: 10.9789/2317-7705.2020.v8i2.98-114. Disponível em: <https://seer.unirio.br/raizeserumos/article/view/10245>.

MENDONÇA, Victor Arthur Silva de. Neurodivergentes - Autismo na Contemporaneidade – Belo Horizonte: Manduruva Edições Especiais, 2019. 99p. ISBN: 978-85-906814-3-4.

OLIVEIRA, C. R. de A. ; SOUZA, J. C. . Neurobiology of infantile autism . **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 10, n. 1, p. e11910111495, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i1.11495. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/11495>.

MARCELINO, C. Autismo Esperança pela Nutrição. História de Vida, Lutas, Conquistas e muitos Ensinaamentos. São Paulo: M. Books do Brasil Editora Ltda, 2010.

AZEVEDO, Schirlene Sheila Dantas de. Abordagem nutricional com dietas de restrição no Transtorno do Espectro Autista: uma investigação dos últimos dez anos. 2023. 56fl. (Trabalho de Conclusão de Curso – Monografia), Curso de Bacharelado em Nutrição, Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité – Paraíba – Brasil, 2023. Disponível em: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/handle/riufcg/28900>.

HONORATO, Julia de Barros dos Santos et al. Glúten em evidência: traduzindo a ciência para plataforma de mídia digital. TCC(graduação)- Universidade Federal de Santa Catarina. Centro de Ciências da Saúde. Nutrição. 2021. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/223249>.