**INTERVENÇÕES NUTRICIONAIS E O USO DE PROBIÓTICOS NA MELHORA DA QUALIDADE DA MICROBIOTA INTESTINAL DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)**

Késia de Oliveira Araújo[[1]](#footnote-1)

Camilla de Jesús Pires [[2]](#footnote-2)

**RESUMO**

O Transtorno do Espectro Autista é descrito como um transtorno neurológico, caracterizado por comportamentos atípicos. Com isso, muitas crianças apresentam particularidades em suas preferências alimentares, além de distúrbios gastrointestinais, podendo ocasionar dores abdominais, diarreias e gases. Vale destacar que a ligação entre intestino e cérebro é um fator decisivo na qualidade de vida de crianças autistas. Diante desse contexto, o artigo tem como objetivo avaliar os efeitos da intervenção nutricional com o uso de probióticos visando a melhoria de qualidade de vida das crianças com Transtorno do Espectro Autista por meio do estabelecimento de uma microbiota saudável. A pesquisa foi realizada por meio de um estudo integrativo de literatura. Para a coleta de dados, utilizou-se as bases SciELO (Scientific Eletronic Library Online), Pubmed (U.S. Nacional Library of Medicine) e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), por meio dos descritores: probióticos, autismo, intervenção nutricional e microbiota. A partir das informações obtidas, foi constatado que crianças com Transtorno do Espectro Autista, muitas vezes, podem apresentar desconfortos gastrointestinais e, por meio de estratégias nutricionais adequadas, o quadro de sintomas destes pacientes pode ser amenizado. A terapia nutricional é aplicada através da alimentação saudável e do uso de probióticos, os quais apresentam resultados benéficos na modulação da microbiota intestinal destas crianças, resultando também na melhora de fatores comportamentais. A partir disso, é importante destacar a relevância de intervenções nutricionais, pois algumas estratégias alimentares e o uso de probióticos, isolados ou combinados, melhoram a qualidade de vida de crianças autistas que apresentam evidências gastrointestinais de microbiota desregular.

**Palavras-chave:** Probióticos. Autismo. Intervenção nutricional. Microbiota.

**1 INTRODUÇÃO**

Atualmente, de acordo com a visão da neurociência, o autismo é caracterizado como um transtorno de neurodesenvolvimento. Com isso, é possível afirmar que se trata de condições neurológicas percebidas na infância, geralmente antes dos três anos de idade, e que acompanham o indivíduo durante toda a vida, afetando seu desenvolvimento pessoal, social e profissional, pois envolvem algumas particularidades atípicas (Benute *et al.,* 2020).

No Brasil, os casos de autismo atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) se voltam a uma categoria de diagnóstico especificada como Transtornos Globais de Desenvolvimento (TGD). O transtorno global se difere de um transtorno específico, pois afeta uma variedade de funções psíquicas. Dessa maneira, essa condição traz algumas características, tais como déficit de atenção, particularidades em interação social e comportamentos repetitivos e restritivos (Girianeli *et al.,* 2023).

De acordo com a World Health Organization (WHO) (2023), considera-se que em todo o mundo, cerca de uma a cada cem crianças possui autismo. Esse valor representa apenas uma estimativa e pode variar consideravelmente, pois a prevalência do autismo em países de baixa e média renda ainda é desconhecida.

As causas do autismo são diversas e podem variar desde combinações em fatores genéticos até questões ambientais, como a exposição a produtos tóxicos pela mãe durante o período gestacional. Assim, a etiologia pode variar pela individualidade e realidade de cada ser humano, afetando-o de maneira distinta (Wang *et al.,* 2023).

No que tange à alimentação, diversas particularidades podem afetar a qualidade de vida de crianças com autismo. Durante as refeições, destacam-se alguns aspectos importantes como a seletividade alimentar que limita a quantidade de alimentos disponíveis, a recusa por alimentos oferecidos mesmo com terapia alimentar aplicada e a falta de disciplina alimentar, podendo causar deficiências nutricionais (Agnes; Almeida, 2024).

É relevante destacar que pacientes pediátricos com TEA frequentemente apresentam problemas gastrointestinais, bem como disfunções no sistema imunológico, o que facilita inflamações intestinais mais graves. Além disso, muitas crianças podem apresentar sensibilidade e alergias a alguns alimentos, o que causa principalmente dores abdominais e diarreias. Por isso, é fundamental estar atento a alimentação dessas crianças autistas para tratar os desequilíbrios e disfunções na microbiota intestinal (Al-Beltagi *et al.,* 2023).

Atualmente, a ligação entre intestino e cérebro vem sendo muito estudada por seu envolvimento com disfunções gastrointestinais e no neurodesenvolvimento. Essa relação se volta principalmente para a comunicação bidirecional entre o sistema nervoso central e o sistema nervoso entérico, realizando conexões entre centros emocionais e cognitivos do cérebro com funções intestinais periféricas por meio de ligações endócrinas, neurais, humorais e imunológicas. Assim, uma microbiota saudável permite um equilíbrio nos circuitos neuronais; do contrário, pode acontecer alterações nos níveis de neurotransmissores e hormônios (Fischer; Do Couto Araújo, 2024).

Considerando o eixo intestino-cérebro, é necessário destacar a importância de uma modulação da microbiota. Os probióticos, por sua vez, destacam-se por reestabelecer um equilíbrio em uma microbiota afetada, exercendo efeitos em condições psicológicas e de neurotransmissão. Eles são caracterizados como microrganismos vivos que, quando usados em quantidades adequadas, causam efeito positivo ao hospedeiro, podendo normalizar a proporção de bactérias intestinais inadequadas no TEA, amenizando os sintomas (Gonçalves *et al.,* 2023).

Diante desse contexto, é importante ressaltar a necessidade do acompanhamento nutricional, tendo em vista que a Nutrição tem um papel importante na evolução destas crianças. A partir de intervenções nutricionais, é possível obter melhora no quadro do paciente com TEA, reduzindo sintomas que podem alterar sua qualidade de vida (Gomes, 2022).

**2 OBJETIVO**

Avaliar os efeitos da intervenção nutricional com o uso de probióticos visando a melhoria de qualidade de vida das crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA) por meio do estabelecimento de uma microbiota saudável.

**3 MÉTODO**

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, método este que analisa os resultados alcançados por meio de diversas pesquisas em formato ordenado e abrangente (Mendes; Silveira; Galvão, 2019).

A pesquisa foi realizada nas bases de dados SciELO (Scientific Eletronic Library Online), Pubmed (U.S. Nacional Library of Medicine) e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), utilizando os descritores: probióticos, autismo, intervenção nutricional e microbiota.

Os critérios de inclusão utilizados foram artigos de estudos de caso, estudos randomizados, estudos pilotos, duplo-cegos, revisões bibliográficas, artigos completos e com acesso gratuito, publicados entre 2019 e 2024 nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, e que abordassem o tema proposto. Para a exclusão dos artigos, os critérios adotados foram estudos incompletos, fora do período estabelecido, artigos duplicados nas bases de dados, em outros idiomas fora do padrão estabelecido, estudos pagos e que tangenciassem ao tema.

**4 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Inicialmente, foram identificados 31 artigos, dos quais 22 não estavam dentro dos critérios de inclusão e 9 inseriram-se dentro dos critérios. Os estudos selecionados encontram-se expostos no Quadro 1 para composição da revisão integrativa.

**Tabela 1 –** Exposição dos artigos selecionados.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Artigo** | **Autor/Ano** | **Título** | **Objetivo** |
| 1 | MAGAGNIN, Tayná *et al.,* 2021. | Aspectos alimentares e nutricionais de crianças e adolescentes com Transtorno do Espectro Autista. | Compreender os hábitos, dificuldades e as estratégias alimentares de crianças e adolescentes com Transtorno do Espectro Autista (TEA). |
| 2 | OLIVEIRA, Pâmela Lima de; SOUZA, Ana Paula Ramos, 2022. | Terapia com base em integração sensorial em um caso de Transtorno do Espectro Autista com seletividade alimentar. | Analisar a relação entre seletividade alimentar e a disfunção do processamento sensorial em criança com Transtorno do Espectro Autista (TEA) e acompanhar sua evolução com abordagem terapêutica de intervenção sensorial. |
| 3 | SANCTUARY, Megan R. *et al.,* 2019. | Estudo piloto de suplementação de probiótico/colostro na função intestinal de crianças com autismo e sintomas gastrointestinais. | Avaliar a tolerabilidade de um probiótico (*Bifidobacterium infantis*) em combinação com um produto de colostro bovino  (BCP) como fonte de oligossacarídeos prebióticos e avaliar GI, microbioma e fatores imunológicos em crianças com TEA e comorbidades gastrointestinais. |
| 4 | SCHMITT, Lauren M. *et* *al.,* 2023. | Resultados de um estudo de fase ib do SBy121, uma formulação probiótica experimental, um ensaio clínico randomizado e controlado em pacientes com Transtorno do Espectro Autista. | Avaliar a segurança e tolerabilidade de doses múltiplas de SB-121 em indivíduos com transtorno do espectro autista. |
| 5 | SANTOCCHI, Elisa *et al.,* 2020. | Efeitos da suplementação probiótica sobre sintomas gastrointestinais, sensoriais e centrais no Transtorno do Espectro Autista. | Avaliar os efeitos dos probióticos sobre o autismo em um estudo duplo-cego randomizado e controlado por placebo em 85 estudantes com TEA. |
| 6 | KONG, Xue-Jun *et al.,*2021. | Terapia combinada de probióticos e ocitocina em pacientes com Transtorno do Espectro Autista: um estudo randomizado, duplo-cego, teste piloto controlado por placebo. | Medir simultaneamente o índice clínico dos sintomas principais do TEA, o perfil do microbioma intestinal e os níveis de ocitocina e marcadores inflamatórios no sangue para avaliar a eficácia da terapia combinada e identificar fatores impactantes com valor preditivo para os resultados do tratamento. |
| 7 | GUIDETTI, Cristina *et al.,* 2022. | Estudo randomizado duplo-cego cruzado para avaliar uma mistura probiótica em doenças gastrointestinais e sintomas comportamentais de crianças autistas. | Investigar se uma mistura de probióticos podem aliviar sintomas comportamentais além de gastrointestinais. |
| 8 | ZENG, Ping *et al.,* 2024. | Efeito dos probióticos em crianças com Transtorno do Espectro Autista: uma meta-análise. | Analisar o resultado dos probióticos no tratamento de crianças com TEA. |
| 9 | WU, Yuqi; SU, Qi, 2024. | Aproveitando o microbioma intestinal: até que ponto os pré/probióticos podem aliviar a ativação imunológica no transtorno do espectro autista? | Mapear de forma abrangente a associação entre os sintomas clínicos do TEA e táxons bacterianos específicos e avaliar a eficácia dos pré/probióticos na modulação da composição da microbiota. |

**Fonte**: Autor próprio, 2024.

Crianças com TEA podem apresentar maiores riscos a desenvolverem dificuldades alimentares e, com isso, apresentarem disfunções gastrointestinais. Isso se dá, principalmente, pela recusa de alimentos saudáveis proveniente da seletividade alimentar. A partir disso, o estudo de Magagnin *et al.* (2021) destacou que boa parte dos pais relataram que as crianças autistas constantemente manifestam sintomas como dores abdominais, diarreia, constipação e náuseas. Isso se deve a preferência e prevalência de alimentos industrializados na alimentação destas crianças no dia a dia. Os pais ressaltaram também que, ao apresentarem alimentos mais saudáveis a seus filhos, as estratégias sensoriais foram as mais eficazes, pois as crianças tocam os alimentos por meio de brincadeiras e, com o tempo, a repulsão diminui continuamente.

Em concordância com o estudo anterior, Oliveira e Souza (2022) expuseram que estratégias nutricionais em um paciente pediátrico com TEA e seletividade alimentar é um processo lento. Nesse estudo, através da terapia nutricional e do uso de estratégias como brincar com o alimento cru e depois cozido, sentindo sua textura e cheiro, além de vê-lo em diversos pratos e preparos diferentes, a criança começou a se adaptar ao alimento. Após um ano, o paciente já conseguia realizar refeições com pratos antes não aceitos e com alimentos essenciais para suprir suas necessidades nutricionais, como frutas e legumes.

Por outro lado, é relevante mencionar que a terapia probiótica em crianças com TEA apresenta resultados positivos no trato gastrointestinal. Assim, Sanctuary *et al.* (2019), a partir do estudo piloto de suplementação de probiótico *Bifidobacterium* *infantis* em combinação com um produto de colostro bovino (BCP) como fonte de oligossacarídeos probióticos para avaliar microbiota e fatores imunológicos em crianças com TEA e comorbidades gastrointestinais, destacaram uma notória diminuição dos sintomas antes relatados, tais como dor associada a evacuações, diarreia e melhora na consistência das fezes. Além disso, os pais das crianças relataram que elas manifestaram aumento do apetite e vontade de consumir novos alimentos.

Tal achado também foi observado e confirmado no estudo de Santocchi *et al.* (2020), onde foi possível ressaltar a eficácia da atuação da suplementação probiótica na disbiose intestinal, reduzindo o sofrimento e a interocepção causada por sintomas gastrointestinais, melhorando consequentemente a sensibilidade multissensorial da criança.

Os estudos de Kong *et al.* (2021) e Guidete *et al.* (2022) corroboram a informação divulgada pelo estudo de Santocchi *et al.* (2020). Todas estas pesquisas apresentaram efeitos positivos quanto à melhora da microbiota e dos sintomas gastrointestinais após a intervenção com probióticos. Ademais, a administração destes microrganismos demonstrou ainda uma melhora comportamental, fator que se deve a inexistência do estresse causado por muitos sintomas gastrointestinais.

Zeng *et al.* (2024) afirmam também que os probióticos tem uma vantagem na modulação do desenvolvimento do cérebro, através de ligações que envolvem uma variedade de mecanismos como mediadores imunológicos e neurais em neurônios aferentes, vagais e espinhais, bem como hormônios intestinais por meio das vias metabólicas. Portanto, os probióticos melhoram uma série de sintomas gastrointestinais em crianças autistas, apesar das mudanças comportamentais não serem estatisticamente significantes, pequenas mudanças podem ser notadas a partir de uma aquisição de saúde na microbiota gastrointestinal.

Já no estudo de Schmitt *et al.* (2023), o tratamento oral com o probiótico *Limosilactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) foi associado à redução de déficits sociais por meio da modulação do eixo intestino-cérebro. É importante destacar que *L. reuteri* é uma bactéria probiótica que coloniza naturalmente a camada mucosa externa dos intestinos, estimulando a produção de mucina pelas células caliciformes e protegendo as células intestinais de patógenos oportunistas. Logo, os autores observaram uma melhora comportamental indicando que o tratamento pode ser benéfico para pessoas diagnosticadas com TEA.

É importante destacar que independente do grau, problemas gastrointestinais são prevalentes entre pessoas que apresentam dificuldades alimentares. A ligação entre microbiota intestinal, comportamento e bem-estar apresentam inúmeros desafios, apesar da necessidade de mais estudos para melhor comprovação do caso, o uso de probióticos demonstram maneiras eficazes na resolução de muitos dos principais sintomas gastrointestinais apresentados por pacientes com TEA. Isso destaca a relevância da priorização da saúde intestinal visando melhora na qualidade de vida. Assim, estratégias alimentares e uso de alguns probióticos podem oferecer resultados promissores na restauração do estado nutricional e da microbiota de crianças com TEA (Wu; SU, 2024).

**5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A partir do exposto, é possível afirmar que os métodos de intervenções nutricionais são eficazes por trazerem efeitos benéficos para pacientes autistas com disfunções intestinais resultantes de uma microbiota desregular. A terapia nutricional, por meio da estratégia sensorial, destaca-se por reverter situações como a recusa de alimentos devido à presença da seletividade alimentar nestes indivíduos.

O estudo explanou o potencial de probióticos e relatou sua eficácia frente a microbiota de pacientes com TEA. Logo, foi possível estabelecer essa relação pela melhora de sintomas gastrointestinais de crianças durante e após o uso de probióticos, pois o comportamento agressivo dos pacientes muitas vezes se voltam para desconfortos e desequilíbrios gastrointestinais. Constatou-se ainda que dietas baseadas em alimentos industrializados podem ter um efeito negativo sobre a qualidade de vida destas crianças.

A partir disso, é possível comprovar a relevância da Nutrição no acompanhamento e fornecimento de apoio a alimentação de crianças com TEA. Ademais, apesar da necessidade de mais estudos, o uso de probióticos e as intervenções nutricionais podem ser estratégias fundamentais para melhorar a qualidade de vida da criança com TEA.

**REFERÊNCIAS**

AGNES, Mariana Hammes; ALMEIDA, Simone Gonçalves.A conexão entre a saúde intestinal e o autismo, explorando a importância da microbiota intestinal na manifestação dos sintomas autistas e possíveis intervenções nutricionais**.** **Research, Society and Development,** v. 13, n. 6, p. e13613646132-e13613646132, 2024. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/381721522\_A\_conexao\_entre\_a\_saude\_intestinal\_e\_o\_autismo. Acesso em: 19 de agosto de 2024

AL-BELTAGI, Mohammed *et al*., Papel da Saúde gastrointestinal no comportamento de crianças com TEA. **World journal of clinical pediatrics,** v. 12, n. 4, p. 171, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc10518744/>. Acesso em: 19 de agosto de 2024.

BENUTE, Gláucia R. Guerra *et al.* Transtorno do espectro autista (TEA): desafios da inclusão. **Vol II. São Paulo: Centro Universitário São Camilo,** 2020. Disponível em: <https://saocamilo-sp.br/_app/views/publicacoes/outraspublicacoes/nape_volume_02_13abr_FINAL.pdf>. Acesso em: 19 de agosto de 2024.

FISCHER, Audrey Ribeiro; DO COUTO ARAÚJO, Hayslla Mikaella. Microbiota intestinal versus saúde mental: descobertas que podem impactar protocolos de tratamento psiquiátrico**. Debates em Psiquiatria,** v. 14, p. 1-23, 2024. Disponível em: <https://revistardp.org.br/revista/article/view/1074>. Acesso em: 20 de agosto de 2024.

GIRIANELLI, Vania Reis *et al*. Diagnóstico precoce do autismo e outros transtornos do desenvolvimento, Brasil. **Revista de Saúde Pública,** v. 57, p. 21, 2023. Disponível em: [https://www.scielo.br/j/rsp/a/JBftZkCxZ6SYbqkJhyvCGYP/abstract/?lang=pt#](https://www.scielo.br/j/rsp/a/JBftZkCxZ6SYbqkJhyvCGYP/abstract/?lang=pt). Acesso em: 19 de agosto de 2024.

GUIDETTI, Cristina *et al*. Randomized double-blind crossover study for evaluating a probiotic mixture on gastrointestinal and behavioral symptoms of autistic children. **Journal of clinical medicine**, v. 11, n. 18, p. 5263, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36142909/>. Acesso em: 21 de agosto de 2024.

GOMES, Amanda Botelho *et al.* A importância da nutrição adequada em crianças portadora de transtorno do espectro do autismo e melhoria de vida. **Research, Society and Development,** v. 11, n. 14, p. e583111436778-e583111436778, 2022. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/365259693_A_importancia_da_nutricao_adequada_em_criancas_portadora_de_transtorno_do_espectro_do_autismo_e_melhoria_de_vida>. Acesso em: 19 de agosto de 2024.

GONÇALVES, Tatiane Gomes *et al.,* Intervenções terapêuticas na microbiota intestinal e as mudanças dos sintomas do transtorno do espectro autista. **Arquivos de Ciências da Saúde da** **UNIPAR**, v. 27, n. 5, p. 3331-3356, 2023. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1435231>. Acesso em: 19 de agosto de 2024.

KONG, Xue-Jun *et al*. Terapia combinada de probióticos e ocitocina em pacientes com Transtorno do Espectro Autista: um estudo randomizado, duplo-cego, teste piloto controlado por placebo. **Nutrients**, v. 13, n. 5, p. 1552, 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34062986/. Acesso em: 25 de agosto de 2024.

MAGAGNIN, Tayná *et al.* Aspectos alimentares e nutricionais de crianças e adolescentes com transtorno do espectro autista. **Physis: Revista de saúde coletiva,** v. 31, p. e310104, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-73312021310104>. Acesso em: 05 de setembro de 2024.

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Uso de gerenciamento de referências bibliográficas na seleção dos estudos primários em revisão integrativa. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 28, p. e20170204, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-2017-0204>. Acesso em: 30 de agosto de 2024.

OLIVEIRA, Pâmela Lima de; SOUZA, Ana Paula Ramos de. Terapia com base em integração sensorial em um caso de Transtorno do Espectro Autista com seletividade alimentar. **Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional**, v. 30, p. e2824, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/2526-8910.ctoRE21372824>. Acesso em: 21 de agosto de 2024.

SANTOCCHI, Elisa *et al.* Efeitos da suplementação probiótica sobre sintomas gastrointestinais, sensoriais e centrais no Transtorno do Espectro Autista. **Frontiers in psychiatry**, v. 11, p. 550593, 2020. Disponível em:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7546872/. Acesso em: 21 de agosto de 2024.

SANCTUARY, Megan R. *et al*. Estudo piloto de suplementação de probiótico/colostro na função intestinal de crianças com autismo e sintomas gastrointestinais. **PloS one,** v. 14, n. 1, p. e0210064, 2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30625189/. Acesso em: 21 de agosto de 2024.

SCHMITT, Lauren M. *et al*. Resultados de um estudo de fase ib do SBy121, uma formulação probiótica experimental, um ensaio clínico randomizado e controlado em pacientes com Transtorno do Espectro Autista. **Scientific Reports,** v. 13, n. 1, p. 5192, 2023. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36997569/. Acesso em: 21 de agosto de 2024.

WANG, Ling *et al*. Transtorno do Espectro Autista: Fatores de risco do neurodesenvolvimento, mecanismo biológico e terapia de precisão. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 3, p. 1819, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36768153/>. Acesso em: 07 de setembro de 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Autism**. 2023. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders. Acesso em: 07 de setembro de 2024.

WU, Yuqi; SU, Qi. Aproveitando o microbioma intestinal: até que ponto os pré/probióticos podem aliviar a ativação imunológica no transtorno do espectro autista? **Nutrients**, v. 16, n. 15, p. 2382, 2024. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39125263/. Acesso em: 06 de setembro de 2024.

ZENG, Ping *et al*. Efeito dos probióticos em crianças com Transtorno do Espectro Autista: uma meta-análise. **Italian Journal of Pediatrics,** v. 50, n. 1, p. 120, 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11191217/>. Acesso em: 21 de agosto de 2024.

1. Graduanda em Nutrição – Christus Faculdade do Piauí. [↑](#footnote-ref-1)
2. Pós-graduada em Nutrição Clínica Funcional e Estética - Docente da Christus Faculdade do Piauí. [↑](#footnote-ref-2)