

### PROBIÓTICOS: ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS NO MANEJO DA DOR

**João Pedro dos Santos Correia<sup>1</sup>;**

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia.

<https://orcid.org/0009-0002-0247-3082>

**Mariana Bastos de Souza<sup>2</sup>;**

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia.

<https://orcid.org/0000-0002-4491-1629>

**Sthefane Silva Santos<sup>3</sup>;**

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia.

<https://orcid.org/0000-0001-5985-7218>

**Alyne Almeida de Lima<sup>4</sup>;**

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia.

<https://orcid.org/0000-0002-6174-7402>

**Cristiane Flora Villarreal<sup>5</sup>;**

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia.

<https://orcid.org/0000-0002-0113-7864>

**Max Denisson Maurício Viana<sup>6</sup>.**

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia.

<https://orcid.org/0000-0002-1650-4460>

**RESUMO:** A dor é uma experiência complexa, multifatorial, resultante de um distúrbio patológico ou lesão, que também envolve componentes biopsicossociais. Embora a dor seja reconhecida como importante problema mundial, seu controle ainda representa um desafio da medicina contemporânea, para qual a resposta farmacológica é insatisfatória e com efeitos adversos significativos. Assim, novas estratégias de tratamento são emergentes. Nos últimos anos, evidências crescentes sugerem que a suplementação com probióticos pode reduzir a dor de origens diversas, por meio da modulação de neurotransmissores, metabólitos, ou ainda da resposta inflamatória. Assim, o presente estudo objetivou discutir o emprego de probióticos como estratégias promissoras no manejo da dor. Trata-se de uma revisão narrativa, retrospectiva, exploratória e qualitativa, baseada na pesquisa de artigos científicos nas bases de dados: PubMed, SciELO e Lilacs, estabelecendo critérios de seleção

da amostra. Foram selecionados 45 artigos. Diversas evidências científicas têm reforçado o potencial de probióticos na modulação de condições dolorosas ao regular a microbiota intestinal. Em modelos pré-clínicos e clínicos de dor, cepas probióticas, com destaque para os gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, demonstraram melhores perfis de atividade. No cenário pré-clínico, diversas cepas apresentaram propriedades antinociceptivas, particularmente em modelos de dor inflamatória e neuropática. Os efeitos foram associados à modulação de citocinas e neurotransmissores. Os ensaios clínicos também reforçam os efeitos terapêuticos dos probióticos em diversos tipos de dor em crianças e adultos. Frente à diversidade de mecanismos no controle da dor, é sugerido um perfil de ação modificador do curso da doença. A baixa evidência de efeitos adversos, dependência ou tolerância ressaltam a segurança e configuram a suplementação probiótica como uma estratégia tolerável e de grande interesse comercial e industrial. Essas descobertas ampliam as perspectivas para o manejo da dor, destacando a importância da microbiota e dos probióticos como estratégias terapêuticas promissoras, com importante potencial tecnológico para geração de produtos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Dor. Probioticoterapia. Analgésico.

## PROBIOTICS AS A THERAPEUTIC STRATEGY IN PAIN MANAGEMENT

**ABSTRACT:** Pain is a complex, multifactorial experience, resulting from a pathological disorder or injury, which also involves biopsychosocial components. Although pain is recognized as an important global problem, its control still represents a challenge for contemporary medicine, for which the pharmacological response is unsatisfactory and with significant adverse effects. Thus, new treatment strategies are emerging. In recent years, increasing evidence suggests that supplementation with probiotics can reduce pain of different origins, through the modulation of neurotransmitters, metabolites, or even the inflammatory response. Thus, the present study aimed to discuss the use of probiotics as promising strategies in pain management. This is a narrative, retrospective, exploratory and qualitative review, based on research of scientific articles in the databases: PubMed, SciELO and Lilacs, establishing sample selection criteria. 45 articles were selected. Various scientific evidences have reinforced the potential of probiotics in modulating painful conditions by regulating the intestinal microbiota. In preclinical and clinical pain models, probiotic strains, especially the *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* genera, demonstrated better activity profiles. In the preclinical setting, several strains have shown antinociceptive properties, particularly in models of inflammatory and neuropathic pain. The effects were associated with the modulation of cytokines and neurotransmitters. Clinical trials also reinforce the therapeutic effects of probiotics on different types of pain in children and adults. Given the diversity of mechanisms for controlling pain, an action profile that modifies the course of the disease is suggested. The low evidence of adverse effects, dependence or tolerance highlights the safety and configures probiotic supplementation as a tolerable strategy of

great commercial and industrial interest. These discoveries expand the perspectives for pain management, highlighting the importance of the microbiota and probiotics as promising therapeutic strategies, with important technological potential for generating products.

**KEY-WORDS:** Pain. Probiotic therapy. Analgesic.

## INTRODUÇÃO

A dor é uma condição complexa e multifatorial, que envolve aspectos físicos, sociais, culturais e emocionais (Leão Ferreira *et al.*, 2016). A prevalência global da dor é significativa e foi estimada em 34,1% em 2022 (Macchia; Delaney; Daly, 2024). No Brasil, a compreensão epidemiológica da dor ainda é escassa, mas estudos apontam que a prevalência seja acima de 35% da população adulta e com mais de 50 anos (Mullachery; Lima-Costa; Filho, 2023; Santiago *et al.*, 2023). A dor é debilitante e impacta diretamente na qualidade de vida, limitando a funcionalidade e a produtividade dos indivíduos acometidos, resultando no aumento da dependência e na redução da capacidade de realizar atividades laborais e domésticas (Fonseca; Lopes; Ramos, 2013). Para além de limitações físicas, a dor pode ser um fator desencadeador de transtornos de saúde mental, como depressão, ansiedade e distúrbios do sono (Capela *et al.*, 2009; Lemos *et al.*, 2019).

Diferentes classificações são atribuídas à condição dolorosa a depender da sua duração e origem, podendo ser, respectivamente, aguda ou crônica; e nociceptiva, neuropática ou nociplástica (IASP, 2024; Trouvin; Perrot, 2019). Nessa perspectiva, as estratégias terapêuticas utilizadas variam de acordo com os tipos de dor, incluindo, por exemplo, o uso de anticonvulsivantes para controle de dores neuropáticas, ou o emprego de analgésicos não-opioides para condições agudas. Contudo, os tratamentos farmacológicos apresentam limitações, pois visam o controle sintomático da dor, e ainda, apresentam diversas contraindicações e efeitos adversos limitantes (McDonagh *et al.*, 2020; Amaechi *et al.*, 2021).

Esse cenário reforça a necessidade de disponibilização de novas alternativas terapêuticas na clínica da dor. Nesse contexto, estudos de pesquisa básica e clínica têm sido desenvolvidos para auxiliar no desenvolvimento de novas estratégias para o controle da dor e na elucidação dos mecanismos envolvidos na dor crônica (Paladini *et al.*, 2023). Entre as novas abordagens consideradas promissoras para o controle da dor crônica está a probioticoterapia, que foi originalmente proposta com base no conhecimento da relação da microbiota com as vias neurais, imunológicas e endócrinas. Estudos, como o de Guo *et al.* (2019), têm ressaltado os efeitos dos probióticos no controle da dor a partir da modulação da microbiota intestinal. Corroborando essa ideia, Lin *et al.* (2020) demonstraram que a utilização de probióticos, especialmente cepas de *Lactobacillus*, tem sido vinculada a uma modulação positiva de mediadores anti-inflamatórios e a uma modulação negativa de mediadores pró-inflamatórios, os quais estão relacionados à sensibilização dos nociceptores. Revisões sistemáticas recentes também suportam esse racional da aplicação

da probióticoterapia no manejo da dor (Gonzalez-Alvarez *et al.*, 2023; Liu *et al.*, 2023).

Sendo assim, diante das evidências do envolvimento da microbiota intestinal na modulação da dor e o uso de probióticos para esta finalidade, o presente capítulo revisou estudos recentes que fornecem as bases científicas e evidências clínicas para essa aplicação terapêutica.

## REFERENCIAL TEÓRICO

A dor é considerada uma experiência subjetiva que pode ser modificada em termos de intensidade e pode cursar de diferentes maneiras de acordo com cada indivíduo (Raja *et al.*, 2020). De acordo com a temporalidade dos sintomas, a dor pode ser classificada como aguda e crônica e, quanto a sua origem, em nociceptiva, neuropática ou nociplástica. A dor nociceptiva envolve a estimulação persistente de nociceptores térmicos, químicos ou mecânicos, com ativação das vias de transmissão da dor. Deriva de um dano ao tecido não neural, diferentemente da dor neuropática que decorre da lesão ao sistema nervoso somatossensorial. A dor neuropática é descrita como queimação, formigamento, choques, além de disestesia ou alodinia (IASP, 2024; Petroianu; Aloum; Adem, 2023). A dor nociplástica é caracterizada pela nocicepção alterada apesar da ausência de evidências claras de dano tecidual que resulta na ativação de nociceptores. As manifestações mais frequentes incluem dor generalizada no corpo e fadiga. São mais prevalentes em indivíduos com doença reumática autoimune, como pacientes com osteoartrite, condição de origem inflamatória (IASP, 2024; Kaplan *et al.*, 2024).

A dor é resultado dos sinais que chegam ao sistema nervoso central decorrente da ativação dos nociceptores. Esta é a transmissão nociceptiva fisiológica. Inicialmente, ocorre a detecção de estímulos nocivos, como inflamação, calor excessivo, frio intenso ou lesão mecânica. O sinal é transmitido por fibras sensoriais aferentes e convertido em impulsos nervosos para o corno dorsal da medula espinal. Esse processo envolve a despolarização das fibras nervosas, gerando potenciais de ação. Após, a transmissão é mediada por fibras secundárias para o tálamo, responsável pelo processamento e reorganização dos estímulos, que por sua vez são transmitidos ao córtex cerebral, responsável pela interpretação da dor (Golan *et al.*, 2014).

No entanto, alterações nesse processo podem contribuir para a cronicidade da dor, como a sensibilização dos neurônios aferentes primários. O aumento da sensibilidade desses neurônios caracteriza a sensibilização periférica, e pode ser desencadeada por diferentes estímulos, como ativação repetida ou intensa dos nociceptores, inflamação, dano tecidual e padrões moleculares associados a patógenos. Por conseguinte, o aumento da sensibilidade desses neurônios pode desencadear o aumento da sensibilidade também do sistema nervoso central, o que caracteriza a sensibilização central. Nesses casos, o sistema nervoso central apresenta hiperatividade mesmo sem estímulos sensoriais ou dolorosos (alodínia); ou amplifica o sinal sensorial na presença do estímulo (hiperalgesia)

(Volcheck *et al.*, 2023; Yang *et al.*, 2022).

A complexidade fisiopatológica da dor crônica, que envolve mecanismos de sensibilização e plasticidade neuronal duradouros, se traduz em baixa eficácia analgésica da terapia farmacológica. As estratégias farmacológicas atualmente disponíveis para o tratamento da dor envolvem analgésicos opioides e não-opioides, anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE), relaxantes musculares, antidepressivos e anticonvulsivantes, combinados ou não, a depender da duração e origem da dor (Amaechi; Huffman; Featherstone, 2021). Os tratamentos farmacológicos gerenciam o desconforto, porém oferecem alívio da dor por curtos períodos e apresentam efeitos adversos significativos, o que dificulta a adesão dos pacientes ao tratamento (Cavalli *et al.*, 2019).

Com base nas limitações da farmacoterapia atual, novas perspectivas de tratamentos estão emergindo visando a modulação da dor e melhoria na qualidade de vida. Investigações recentes têm explorado o eixo microbiota-intestino-cérebro, e sua correlação com vias neuroimunendócrinas, destacando os potenciais efeitos terapêuticos promovidos pela regulação da microbiota intestinal, por exemplo, no controle da dor neuropática (Fiore *et al.*, 2023). Tem sido demonstrado que a microbiota intestinal desempenha um papel na sensibilização central e periférica, influenciando na neuroinflamação. A microbiota pode ativar células da barreira hematoencefálica, modular a microglia e células imunes que liberam citocinas como TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6, quimiocinas e neuropeptídeos. Dessa forma, a microbiota exerce um papel importante na modulação da dor e em outros processos neuroinflamatórios (Guo *et al.*, 2019).

Evidências recentes têm sugerido que a modulação intestinal, por meio da suplementação probiótica, é uma estratégia promissora no tratamento da dor e síndromes metabólicas (Ding *et al.*, 2021; Lin *et al.*, 2020). A Associação Científica Internacional de Probióticos e Prebióticos na declaração de consenso, definiu os probióticos como microrganismos – bactérias e leveduras – vivos com potencial terapêutico cientificamente demonstrado em concentrações adequadas (Hill *et al.* (2014). Cepas probióticas têm a capacidade de modular a composição da microbiota intestinal, promovendo um equilíbrio entre as bactérias benéficas e as patogênicas, bem como regulam mecanismos fisiológicos (Di Vincenzo *et al.*, 2024). Essa modulação se reverte em efeitos terapêuticos, que vêm sendo demonstrados em condições clínicas, como síndrome do intestino irritável e dor crônica (Defaye *et al.*, 2020; Pak *et al.*, 2024).

Estudos recentes têm demonstrado o potencial analgésico em nível pré-clínico e clínico de cepas de ambos os gêneros. Dentre as cepas probióticas com maior nível de evidência de efeitos terapêuticos na dor, destacam-se aquelas pertencentes aos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (Martoni *et al.*, 2020; Santos *et al.*, 2024; Shabani *et al.*, 2023). Ambos incluem bactérias *gram* positivas encontradas tipicamente no trato gastrointestinal de humanos. São aplicadas principalmente em alimentos fermentados, mas não se limitam à fermentação. Os metabólitos produzidos durante o processo de fermentação, como os

ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), também possuem aplicações terapêuticas devido a ação antimicrobiana, antioxidante e imunomoduladora (Chen; Chen; Ho, 2021; Minj *et al.*, 2021).

Ensaio pré-clínicos têm demonstrado que a administração de determinadas cepas probióticas exercem efeitos antinociceptivos em modelos de dor nociplástica e neuropática em camundongos. Em modelo de dor neuropática em roedores, Lee *et al.* (2023) evidenciaram que a lesão de nervo periférico pode alterar a composição da microbiota intestinal, resultando em disbiose. Esse desequilíbrio foi associado ao aumento da expressão de TNF- $\alpha$  na medula espinal e à sensibilização nociceptiva, que contribuem para o desenvolvimento da dor neuropática. Ainda, neste estudo, a suplementação probiótica dos camundongos induziu efeito positivo na regulação da microbiota, reduziu as alterações do limiar nociceptivo e a expressão de mediadores pró-inflamatórios na medula, evidenciando modulação dos mecanismos envolvidos na manutenção da dor neuropática. Mediadores pró-inflamatórios, como citocinas e quimiocinas, atuam nos nociceptores desencadeando e intensificando a sensação dolorosa (Lin *et al.*, 2020; Ji *et al.*, 2018)

Corroborando esse achado, Shabani *et al.* (2023) observaram que suplementação combinada de probióticos contendo *L. plantarum*, *L. delbrueckii*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, e *Bifidobacterium bifidum* induziu efeitos antinociceptivos em ratos em modelo de dor neuropática de lesão por constrição crônica do nervo ciático. Os animais foram tratados com a combinação probiótica por 21 dias consecutivos por via oral. Os resultados indicaram que as cepas probióticas atenuaram a nocicepção e modularam o estresse oxidativo no nervo ao aumentar a atividade de enzimas antioxidantes.

Em modelo de dor neuropática induzida pelo quimioterápico paclitaxel, Cuozzo *et al.* (2021) demonstraram que a administração de uma formulação probiótica preveniu o desenvolvimento da neuropatia em camundongos. Os animais foram tratados por 40 dias antes da indução do modelo e por 44 dias após, com a finalidade de testar a eficácia da formulação na prevenção da dor neuropática. O tratamento com o probiótico foi capaz de restaurar a integridade da barreira intestinal e prevenir a sensibilização nociceptiva, em paralelo à redução de marcadores inflamatórios como, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6. Além disso, foi evidenciada a capacidade da probioticoterapia de modular os receptores opioides e canabinoides na medula espinal, que são envolvidos com a transmissão e processamento central e periférico da dor.

Além do envolvimento de citocinas pró-inflamatórias e do estresse oxidativo, os neurotransmissores glutamato e GABA estão associados a abundantes vias de sinalização fisiológicas que modulam as condições de dor. Diante de um estímulo doloroso, as fibras aferentes primárias, que se projetam para o corno dorsal da medula espinal, são capazes de modular a liberação de glutamato ao fazer sinapses com interneurônios glutamatérgicos. Isso desencadeia a transmissão nociceptiva para o córtex. No entanto, diante da aplicação recorrente do estímulo e eventual dano tecidual, ocorre uma adaptação na transmissão

que caracteriza a sensibilização central na dor crônica, contribuindo para a cronicidade da dor (Xie *et al.*, 2023). Assim, o glutamato é um importante alvo no manejo da dor. Recentemente, Royo *et al.* (2023) demonstraram que o tratamento de roedores com cepas de *Bifidobacterium adolescentis* é capaz de reduzir as concentrações séricas de glutamato após duas semanas de tratamento. Apesar de não ter elucidado o mecanismo associado, um estudo anterior o propôs.

Em modelo de dor visceral em ratos, foi demonstrado que a suplementação com *Bifidobacterium dentium* aumenta a produção do neurotransmissor inibitório ácido gama-aminobutírico (GABA), e esse efeito é associado a propriedades antinociceptivas (Pokusaeva *et al.*, 2016). Os autores propuseram que a cepa probiótica é produtora ativa de GABA e capaz de reduzir a hipersensibilidade visceral em ratos com retenção fecal, modulando a atividade dos neurônios sensoriais pela indução da expressão da enzima glutamato descarboxilase  $\beta$  (*gadB*). A enzima *gadB* converte o glutamato em GABA, o que sugere um mecanismo de ação no probiótico na regulação da dor. Além disso, as sinapses das fibras aferentes com interneurônios GABAérgicos que interrompem a transmissão nociceptiva, o que pode ser um outro mecanismo associado ao GABA que resulta em efeitos antinociceptivos (Comitato; Bardoni, 2021).

Na esfera da dor inflamatória, em modelo de osteoartrite, foi evidenciado que camundongos tratados com cepas de *Lactobacillus acidophilus* apresentaram redução da nocicepção inflamatória aguda no joelho, como também da progressão da doença. Tais efeitos foram associados à produção de AGCC e mediadores anti-inflamatórios, que levaram à dessensibilização de neurônios sensoriais periféricos, como também redução das enzimas que degradam a cartilagem, resultando em um alívio dos sintomas da osteoartrite (O-Sullivan *et al.*, 2022). Corroborando estes achados, Jhun e colaboradores (2023) demonstraram que o tratamento com *Lactobacillus rhamnosus* inativados pelo calor são eficazes na redução da inflamação e intensidade da nocicepção na osteoartrite induzida em ratos. Os resultados foram relacionados à redução nos níveis de expressão da quimiocina pró-inflamatória CCL2 e seu receptor CCR2 e da modulação de GABA. Em conjunto, é possível observar o potencial terapêutico da probioticoterapia em nível pré-clínico em modelos de dor de diversas origens. A pluralidade dos mecanismos envolvidos às propriedades antinociceptivas é uma característica importante que sustenta a hipótese neuroimunendócrina.

Ensaio clínico também têm corroborado o potencial analgésico dos probióticos. Martoni e colaboradores (2020) avaliaram a eficácia terapêutica de duas cepas probióticas, *Lactobacillus acidophilus* DDS-1 e *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* UABla-12, no tratamento da dor abdominal em indivíduos adultos. Após 56 dias de tratamento, ambas as cepas induziram efeitos positivos na redução da intensidade da dor abdominal, possivelmente devido ao aumento de AGCC. Em outro ensaio clínico conduzido por Jafari *et al.* (2022), foi identificado que tanto a combinação probiótica (*pool*), composto por *B. lactis*, *L. acidophilus*, *B. bifidum* e *L. rhamnosus*, quanto um probiótico de monocepa, *L. reuteri*, são eficazes na

redução da dor abdominal funcional em crianças.

Um estudo realizado com pacientes de fibromialgia evidenciou que a suplementação com probióticos utilizando duas cepas de *Lactobacillus* (*L. acidophilus* e *L. rhamnosus*), *Bifidobacterium longum* e *Saccharomyces boulardii*, atenuou a dor, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Este resultado foi associado ao efeito neuromodulador, principalmente na regulação de serotonina e dopamina, melhorando também o humor dos pacientes, e questões relacionadas à depressão (Aslan Çin *et al.*, 2024).

Coletivamente, os estudos em modelos experimentais pré-clínicos e ensaios clínicos analisados fornecem evidências dos efeitos terapêuticos dos probióticos em diversos tipos de dor. Os mecanismos envolvidos na analgesia dos probióticos incluem redução da neuroinflamação e do estresse oxidativo, e modulação da sinalização neural, que compreendem eventos envolvidos na indução e manutenção da dor crônica. Essa propriedade é importante no gerenciamento clínico da dor, porque os fármacos atuais conferem alívio insatisfatório da dor e possuem ação apenas paliativa, sem interferir nos seus mecanismos fisiopatológicos. No entanto, vale ressaltar que os mecanismos subjacentes dos probióticos requerem estudos mais aprofundados para serem melhor compreendidos, uma vez que existem variadas espécies e cepas com suas especificidades posológicas e de mecanismos.

## METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa, retrospectiva, exploratória e qualitativa, baseada na pesquisa bibliográfica de artigos científicos em bases de dados *online*, com o intuito de realizar os objetivos propostos. As buscas foram realizadas nas bases de dados: PubMed, SciELO e LILACS, utilizando os descritores: “pain”, “microbiota” e “probiotics” pareados do modo descrito, entre os meses de janeiro a março de 2024. Os trabalhos foram selecionados seguindo critérios pré-estabelecidos e, posteriormente, os resultados foram compilados, organizados e analisados.

Foram incluídos no estudo artigos de livre acesso, completos, publicados entre os anos de 2015 e 2024, redigidos nas línguas portuguesa e inglesa e que fossem pertinentes ao tema, assim, excluindo aqueles que não abrangem tais critérios. Em seguida, foram analisados os títulos e resumos dos artigos com intuito de averiguar se os mesmos estavam conforme os objetivos e critérios de seleção do estudo. Em caso de inconsistências, o artigo foi lido completamente para determinação e inclusão na revisão. Ao final, 45 artigos foram selecionados.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os estudos aqui analisados, a probioticoterapia exerce modulação da dor, possivelmente mediada por vias neuroimunendócrinas, apresentando bom potencial terapêutico na dor crônica. Por outro lado, é notório que apesar dos resultados obtidos até aqui, faz-se necessária maior robustez nos achados de estudos clínicos, que forneçam melhores níveis de evidência da eficácia clínica dos probióticos no controle da dor crônica. Estudos adicionais permitirão ainda a padronização de diretrizes e protocolos terapêuticos que poderão beneficiar pacientes com dor de diversas origens, bem como contribuir para a inovação tecnológica e geração de produtos.

## DECLARAÇÃO DE INTERESSES

Nós, autores deste trabalho, declaramos que não possuímos conflitos de interesses de ordem financeira, comercial, política, acadêmica e pessoal.

## FINANCIAMENTO

Agradecemos às agências financiadoras: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (processo 402270/2021-5 e bolsas); INCITE: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB, processo e bolsas: PIE0009/2022); Universidade Federal da Bahia (UFBA/PROPCI/JOVEMPESQ: processo 007/2022 e bolsas).

## REFERÊNCIAS

AMAECHI, O.; HUMAN, M. M.; FEATHERSTONE, K. Pharmacologic Therapy for Acute Pain. **American Family Physician**, v. 104, n. 1, p. 63–72, 1 jul. 2021.

ASLAN ÇİN, N. N. et al. Effect of prebiotic and probiotic supplementation on reduced pain in patients with fibromyalgia syndrome: a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. **Psychology, Health & Medicine**, v. 29, n. 3, p. 528–541, 2024.

AKTER, N. Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Physiopathology, Diagnosis and Treatment. **Delta Medical College Journal**, v. 7, n. 1, p. 35–48, 2019.

CAPELA, C. et al. Associação da qualidade de vida com dor, ansiedade e depressão. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 16, p. 263–268, 2009.

CAVALLI, E. et al. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. **International Journal of Immunopathology and Pharmacology**, v. 33, p. 2058738419838383, 22 mar. 2019.

CHEN, J.; CHEN, X.; HO, C. L. Recent Development of Probiotic Bifidobacteria for Treating Human Diseases. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 9, 2021.

COMITATO, A.; BARDONI, R. Presynaptic Inhibition of Pain and Touch in the Spinal Cord: From Receptors to Circuits. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 1, 2021.

CUOZZO, M. et al. Effects of Chronic Oral Probiotic Treatment in Paclitaxel-Induced Neuropathic Pain. **Biomedicines**, v. 9, n. 4, p. 346, 2021.

DEFAYE, M. *et al.* Microbiota: a novel regulator of pain. **Journal of Neural Transmission**, v. 127, n. 4, p. 445–465, 2020.

DI VINCENZO, F. *et al.* Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. **Internal and Emergency Medicine**, v. 19, n. 2, p. 275–293, 2024.

DING, L.-N. et al. Effects of Probiotic Supplementation on Inflammatory Markers and Glucose Homeostasis in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, p. 770861, 2021.

FIORE, N et al. Pain-resolving immune mechanisms in neuropathic pain. **Nature Reviews Neurology**, v. 19, n. 4, p. 199–220, 1 abr. 2023

FONSECA, J. C.; LOPES, M. J.; RAMOS, A. F. Pessoas com dor e necessidades de intervenção: revisão sistemática da literatura. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 66, p. 771–778, 2013.

GOLAN, D. *et al.* **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan Ltda, 2014.

GONZALEZ-ALVAREZ, M. E. et al. Correlation between the Altered Gut Microbiome and Lifestyle Interventions in Chronic Widespread Pain Patients: A Systematic Review. **Medicina**, v. 59, n. 2, p. 256, 2023.

GUO, R. et al. Pain regulation by gut microbiota: molecular mechanisms and therapeutic potential. **British Journal of Anaesthesia**, v. 123, n. 5, p. 637–654, 1 nov. 2019.

HILL, C. et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. **Nature reviews**. Gastroenterology & hepatology, v. 11, n. 8, p. 506–14, 2014.

IASP. TERMINOLOGY. *In*: INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN (IASP). Disponível em: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>. Acesso em: 18 maio 2024.

JAFARI, S. S. et al. Ability of polymicrobial probiotic and mono-strain probiotic to reduce functional abdominal pain in children: a randomized clinical trial. **Clinical and Experimental Pediatrics**, 31 out. 2022.

JI, R.-R. et al. Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread

Pain. **Anesthesiology**, v. 129, n. 2, p. 343–366, ago. 2018.

JHUN, J.-Y. et al. Oral Administration of Lactobacillus rhamnosus Ameliorates the Progression of Osteoarthritis by Inhibiting Joint Pain and Inflammation. **Cells**, v. 10, n. 5, p. 1057–1057, 29 abr. 2021.

KAPLAN, C. M. *et al.* Deciphering nociplastic pain: clinical features, risk factors and potential mechanisms. **Nature Reviews Neurology**, p. 1–17, 2024.

LEÃO FERREIRA, K. A. S. et al. Prevalence of chronic pain in a metropolitan area of a developing country: a population-based study. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 74, p. 990–998, 2016.

LEE, J. et al. Nerve injury-induced gut dysbiosis contributes to spinal cord TNF- $\alpha$  expression and nociceptive sensitization. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 110, p. 155–161, 1 maio 2023.

LEMOS, B. D. O. et al. The impact of chronic pain on functionality and quality of life of the elderly. **Brazilian Journal Of Pain**, v. 2, n. 3, 2019.

LIU, L. et al. Gut microbiota in chronic pain: Novel insights into mechanisms and promising therapeutic strategies. **International Immunopharmacology**, v. 115, p. 109685, 2023.

LIN, B. et al. Gut microbiota regulates neuropathic pain: potential mechanisms and therapeutic strategy. **The Journal of Headache and Pain**, v. 21, n. 1, 17 ago. 2020.

MACCHIA, L.; DELANEY, L.; DALY, M. Global pain levels before and during the COVID-19 pandemic. **Economics & Human Biology**, v. 52, p. 101337, 2024.

MARTONI, C. J.; SRIVASTAVA, S.; LEYER, G. J. Lactobacillus acidophilus DDS-1 and Bifidobacterium lactis UABla-12 Improve Abdominal Pain Severity and Symptomology in Irritable Bowel Syndrome: Randomized Controlled Trial. **Nutrients**, v. 12, n. 2, p. 363, 30 jan. 2020.

MCDONAGH, M. S. et al. **Nonopioid Pharmacologic Treatments for Chronic Pain**. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2020.

MELO, R. C., PAUFERRO, M. R. V. Educação em saúde para a promoção do uso racional de medicamentos e as contribuições do farmacêutico neste contexto. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 5, p. 32162-32173, 2020.

MERCHÁN-HAMANN, E., TAUILL, P. L. Proposta de classificação dos diferentes tipos de estudos epidemiológicos descritivos. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, p. e2018126, 2021.

MINJ, J. *et al.* Bio-functional properties of probiotic Lactobacillus: current applications and research perspectives. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 61, n. 13, p.

2207–2224, 2021.

MULLACHERY, P. H.; LIMA-COSTA, M. F.; FILHO, A. I. de L. Prevalence of pain and use of prescription opioids among older adults: results from the Brazilian Longitudinal Study of Aging (ELSI-Brazil). **The Lancet Regional Health – Americas**, v. 20, 2023.

NUR, N. et al. Effect of prebiotic and probiotic supplementation on reduced pain in patients with fibromyalgia syndrome: a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. **Psychology, health & medicine**, p. 1–14, 24 maio 2023.

O-SULLIVAN, I. et al. Lactobacillus acidophilus Mitigates Osteoarthritis-Associated Pain, Cartilage Disintegration and Gut Microbiota Dysbiosis in an Experimental Murine OA Model. **Biomedicines**, v. 10, n. 6, p. 1298, 2022.

PAK, R. et al. The Gut Microbiota and Chronic Pain. **Current Pain and Headache Reports**, v. 28, n. 4, p. 259–269, 2024.

PALADINI, A. et al. Looking Back, Moving Forward in Pain Medicine. **Cureus**, 5 set. 2023.

PETROIANU, G. A.; ALOUM, L.; ADEM, A. Neuropathic pain: Mechanisms and therapeutic strategies. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 11, 2023.

POKUSAEVA, K. et al. GABA-producing Bifidobacterium dentium modulates visceral sensitivity in the intestine. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 29, n. 1, p. e12904, 25 jul. 2016.

ROYO, F. et al. Orally Administered Bifidobacterium adolescentis Diminishes Serum Glutamate Concentration in Mice. **Microbiology spectrum**, v. 11, n. 4, 17 ago. 2023.

SANTIAGO, B. V. M. et al. Prevalence of chronic pain in Brazil: A systematic review and meta-analysis. **Clinics**, v. 78, p. 100209, 2023.

SANTOS, S. et al. Technological Trends Involving Probiotics in the Treatment of Diabetic Neuropathy: A Patent Review (2009-2022). **Current Diabetes Reviews**, v. 20, n. 3, p. e220523217168, 2024.

SHABANI, M. et al. Evaluating the Effects of Probiotic Supplementation on Neuropathic Pain and Oxidative Stress Factors in an Animal Model of Chronic Constriction Injury of the Sciatic Nerve. **Basic and Clinical Neuroscience Journal**, v. 0, n. 0, p. 1–19, 4 dez. 2021.

TROUVIN, A.-P.; PERROT, S. New concepts of pain. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 33, n. 3, p. 101415, 2019.

VOLCHECK, M. M. et al. Central sensitization, chronic pain, and other symptoms: Better understanding, better management. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 90, n. 4, p. 245–254, 2023.

XIE, R.-G. et al. Presynaptic glutamate receptors in nociception. **Pharmacology &**

**Therapeutics**, v. 251, p. 108539, 2023.

YANG, J.-X. *et al.* Potential Neuroimmune Interaction in Chronic Pain: A Review on Immune Cells in Peripheral and Central Sensitization. **Frontiers in Pain Research**, v. 3, 2022.

YU, C. *et al.* Lactobacillus plantarum ZJUIDS04 alleviates DSS-induced colitis via modulating gut microbiota. **Journal of Functional Foods**, v. 109, p. 105794, 1 out. 2023.