

UNICESUMAR - CENTRO UNIVERSITÁRIO DE MARINGÁ
CAMPUS CURITIBA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

**EFEITO E POSSÍVEIS BENEFÍCIOS DO TRIPTOFANO NO TRANSTORNO DA
ANSIEDADE**

CAROLINE THEREZA BÓRIO

CURITIBA – PR

2022

CAROLINE THEREZA BÓRIO

**EFEITO E POSSÍVEIS BENEFÍCIOS DO TRIPTOFANO NO TRANSTORNO DA
ANSIEDADE**

Artigo apresentado ao curso de graduação em
Nutrição da UniCesumar – Centro
Universitário de Maringá como requisito
parcial para a obtenção do título de bacharela
em Nutrição, sob a orientação da Profa. Dra.
Andrea Emanuela Chaud Hallvass.

CURITIBA – PR

2022

ATA DE DEFESA PÚBLICA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos 08 dias do mês de novembro de 2022,
às 20:10 horas, em sessão pública na sala 29 da
UniCesumar (Curitiba), na presença da Banca Examinadora presidida pelo(a) Professor(a)
Índira Emoneucla Chaud Mallvas e
composta pelos examinadores:

1. Ina Lucio Cardoso Riborio
2. Alyne Fernanda Lipiski
3. Índira E. B. Mallvas

o(a) aluno(a) CAROLINE THEREZA BÓRIO

apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado:

Efeito e possíveis benefícios do triptefano no tratamento
da ansiedade

como requisito curricular indispensável para a integralização do curso de Bacharelado em

Nutrição. Após reunião, a Banca Examinadora deliberou e decidiu pela
APROVAÇÃO do referido trabalho, divulgando o resultado formalmente ao

aluno e demais presentes e eu, na qualidade de Presidente da Banca, lavrei a presente ata
que será assinada por mim, pelos demais examinadores e pelo aluno.

Mallvas

Presidente da Banca Examinadora

[Assinatura]
Examinador 01

[Assinatura]
Examinador 02

Caroline D. Bório
Acadêmico (s)

EFEITO E POSSÍVEIS BENEFÍCIOS DO TRIPTOFANO NO TRANSTORNO DA ANSIEDADE

Caroline Thereza Bório

RESUMO

O transtorno da ansiedade é um problema frequente e notório no estilo de vida atual. A Organização Mundial da Saúde destaca a ocorrência de uma prevalência global e regional do transtorno de ansiedade. O Brasil é o país com o maior número de pessoas ansiosas no mundo. A regulação do humor e da ansiedade está relacionada com o neurotransmissor serotonina, sendo o aminoácido triptofano seu principal precursor. O triptofano é um aminoácido essencial, ou seja, o organismo humano não consegue sintetizar, sendo obtido através da proteína dietética. Possivelmente, o contexto de baixas concentrações disponíveis de triptofano para a síntese de serotonina cerebral pode contribuir para aumentar a ansiedade, alterar o estilo alimentar, e pode hipoteticamente modificar o humor ao manejar a absorção de triptofano pelo cérebro. Esta revisão integrativa de literatura teve por objetivo apontar se o aporte de alimentos ricos em triptofano auxiliam no bem-estar emocional como forma de contribuir para a redução da progressão dos sintomas da ansiedade. Foram revisados artigos científicos de estudos clínicos randomizados em plataformas eletrônicas, publicados nos últimos 10 anos que tiveram como desfecho primário ou secundário da análise se o triptofano foi favorável ou não aos sintomas da ansiedade em homens e mulheres acima de 18 anos. O estudo focou em analisar resultados por meio de técnicas de suplementação com um hidrolisado proteico e por meio de métodos dietéticos. Os resultados sugerem uma tendência positiva de se consumir alimentos ricos em triptofano para que o seu efeito na liberação da serotonina no SNC traga seus devidos benefícios sobre os transtornos de ansiedade, e a intervenção de suplemento hidrolisado de proteína sugerem que a alteração dos níveis de triptofano pode beneficiar os grupos observados, no entanto, abre-se lacunas para pesquisas posteriores de larga escala acerca do efeito do triptofano sobre o transtorno de ansiedade. Embora as publicações encontradas demonstrem efeitos positivos modestos sobre os estados de humor, bem-estar e transtornos de ansiedade, os resultados são inconsistentes, dado que poucos estudos clínicos abordaram os efeitos do consumo de triptofano dietético em transtornos de ansiedade, bem como o impacto da utilização dessa suplementação modifica a

atividade de sinapses de serotonina no sistema nervoso central. Faz-se necessários novos ensaios clínicos randomizados que busquem objetivamente melhorar o humor e desfechos clínicos observáveis de transtornos de ansiedade através da manipulação dietética do triptofano.

Palavras-chave: Alimentação. Ansiedade. Serotonina. Transtorno de ansiedade. Triptofano.

EFFECT AND POSSIBLE BENEFITS OF TRYPTOPHAN IN ANXIETY DISORDER

ABSTRACT

Anxiety disorder is a frequent and notorious problem in today's lifestyle. The World Health Organization highlights the occurrence of a global and regional prevalence of anxiety disorder. Brazil is the country with the highest number of anxious people in the world. The regulation of mood and anxiety are related to the neurotransmitter serotonin, with the amino acid tryptophan being its main precursor. Tryptophan is an essential amino acid, that is, the human body cannot synthesize it, being obtained through dietary protein. Possibly, the context of low available tryptophan concentrations for brain serotonin synthesis may contribute to increased anxiety, eating change style, and may hypothetically modify mood by managing the brain's uptake of tryptophan. This systematic review aimed to point out whether the intake of foods rich in tryptophan helps in emotional well-being as a way of contributing to the reduction of the progression of anxiety symptoms. Scientific articles from randomized clinical trials on electronic platforms, published in the last 10 years, which had as a primary or secondary outcome of the analysis, whether tryptophan was favorable or not to anxiety symptoms in men and women over 18 years were reviewed. The study focused on analyzing results through supplementation techniques with a protein hydrolyzate and through dietary methods. The results suggest a positive tendency to consume foods rich in tryptophan so that its effect on the release of serotonin in the CNS brings its due benefits on anxiety disorders, and the intervention of hydrolyzed protein supplement suggests that the alteration of tryptophan levels may benefit the groups observed, however, it opens up gaps for further large-scale research on the effect of tryptophan on anxiety disorder. Although the publications found demonstrate modest positive effects on mood states, well-being and anxiety disorders, the results are inconsistent, given that few clinical studies have addressed the effects of dietary tryptophan consumption on anxiety disorders, as well as the impact of use of this supplementation modifies the activity of serotonin synapses in the central nervous system. New randomized clinical trials that objectively seek to improve mood and observable clinical outcomes of anxiety disorders through dietary manipulation of tryptophan are needed.

Keywords: Food. Anxiety. Serotonin. Anxiety disorder. Tryptophan.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Metabolismo do triptofano.	14
Figura 2 - Síntese de L-Triptofano em 5-HT.....	15
Figura 3 - Síntese de serotonina.	15
Figura 4 - Interação bidirecional eixo intestino-cérebro.	16
Figura 5 - Vias do triptofano	17
Figura 6 - Diagrama de fluxo PRISMA.	20

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Avaliação de qualidade metodológica por CASP.	21
Tabela 2 - Descrição dos artigos encontrados.	22

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

A	Retinol
AAAD	L-Aminoácido aromático descarboxilase
ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
Acetil-CoA	Acetilcoenzima A
ATD	Depleção aguda de triptofano
BHE	Barreira Hematoencefálica
B3	Ácido nicotínico
B6	Piridoxina
B9	Ácido fólico
B12	Cobalamina
C	Ácido ascorbico
CASP	Critical Appraisal Skills Programme
COVID - 19	Corona Virus Disease 2019
DECS	Descritores em Ciências da Saúde
DOPA	L-Aminoácido aromático descarboxilase
DSM - 5	Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais
IDO	Indoleamina 2,3-dioxigenase
KYN	Quinurenina
KYNA	Ácido quinurênico
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

LNAA	Aminoácidos grandes e neutros
MEDLINE	Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica
MESH	Medical Subject Headings
MG	Magnésio
NAD	Nicotinamida-adenina-dinucleotídeo
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPA	Organização Pan-Americana da Saúde
QUIN	Ácido quinolínico
SNC	Sistema nervoso central
TDO	Triptofano 2,3-dioxigenase
TPH	Triptofano hidroxilase
TRP	Triptofano
TRY	Triptofano
TRYCATS	Catabólitos do triptofano
5 - HT	5 Hidroxitriptamina
5 - HTP	5 Hidroxitriptofano

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	OBJETIVOS	11
2.1	OBJETIVO GERAL.....	11
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
3	HIPÓTESE.....	11
4	METODOLOGIA.....	11
5	DESENVOLVIMENTO.....	13
5.1	METABOLISMO DO TRIPTOFANO E SÍNTESE DE SEROTONINA.....	13
5.2	EIXO INTESTINO-CÉREBRO	15
5.3	TRIPTOFANO E TRANSTORNO DA ANSIEDADE	18
6	RESULTADOS	19
7	DISCUSSÃO	23
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO	25
	REFERÊNCIAS	27

1 INTRODUÇÃO

O transtorno da ansiedade é um problema frequente e notório no estilo de vida atual. A Organização Mundial da Saúde destaca a ocorrência de uma prevalência global e regional do transtorno de ansiedade. Estima-se que 3,6% da população mundial sofrem de transtorno da ansiedade (OMS, 2017). O Brasil é o país com o maior número de pessoas ansiosas no mundo: 18,6 milhões de brasileiros, ou seja, 9,3% da população convive com essa condição (OMS, 2018). Em 2020 houve um aumento de casos após a pandemia de COVID-19 segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPA, 2022).

A organização mundial da saúde apresenta uma definição de transtorno de ansiedade e suas variações:

"são caracterizados por medo e preocupação excessivos e distúrbios comportamentais relacionados. Os sintomas são graves o suficiente para resultar em sofrimento significativo ou prejuízo significativo no funcionamento. Existem vários tipos diferentes de transtornos de ansiedade, tais como: transtorno de ansiedade generalizada (caracterizado por preocupação excessiva), transtorno de pânico (caracterizado por ataques de pânico), transtorno de ansiedade social (caracterizado por medo e preocupação excessivos em situações sociais), transtorno de ansiedade de separação (caracterizada por medo ou ansiedade excessivos sobre a separação daqueles indivíduos com os quais a pessoa tem um vínculo emocional profundo) e outros." (OMS, 2022).

Essa condição se manifesta através de sintomas cognitivos, psicológicos e físicos, como pânico, medo, inquietação, problemas de sono, suor, falta de ar, náuseas (DSM-5, 2014). O diagnóstico é feito por psiquiatras baseado em ferramentas e questionários a fim de obter detalhes históricos, sintomáticos e dos possíveis fatores desencadeantes da ansiedade. (KACHANI e CORDÁS, 2021, p. 244). Os métodos de tratamento podem ser de diversas modalidades, terapia da conversa, tratamento de gerenciamento de estresse e farmacológico (GIACOBBE e FLINT, 2018). AUCOIN e colaboradores (2021) reconhecem que embora muitos pacientes considerem essas terapias benéficas, um número significativo de indivíduos relata que essas opções de tratamento não são acessíveis, toleráveis ou eficazes no alívio adequado dos sintomas de ansiedade.

Neurotransmissores do sistema nervoso central (SNC) como a serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT) exercem função direta na ansiedade e nas emoções consequentes

dela. Estudos sobre serotonina são importantes quando falamos de transtorno de ansiedade, nela estão associadas funções biológicas, psicológicas e comportamentais que refletem na modulação do humor (KACHANI E CORDÁS, 2021, p. 240). Cerca de 90% da serotonina é sintetizada no intestino pelas células enterocromafins e 5% no tronco cerebral nos núcleos da rafe e transportada pelo axônio para alcançar áreas de todo cérebro (GIBSON, 2018). Sua principal matéria prima são os nutrientes como o aminoácido triptofano, sais minerais como o magnésio e zinco, vitaminas como B6, B12 e ácido fólico (KACHANI E CORDÁS, 2021, p. 125). O triptofano, ponto de início da síntese de 5-HT não pode ser sintetizado pelo ser humano e, portanto, deve ser obtido de fontes alimentares (GIBSON, 2018) como, ovo, soja, sementes, peixe e carne (AUCOIN et al., 2021).

Como descrito por KACHANI E CORDÁS (2021): "A maioria dos neurotransmissores são produzidos com base em precursores da dieta [...] a alimentação pode ser uma aliada ou mais um gatilho para o agravamento dos sintomas ansiosos."

Desta forma, a psiquiatria nutricional é uma abordagem terapêutica em progresso que consiste em intervenções nutricionais na prevenção e tratamento dos desequilíbrios na atividade neurotransmissora, desempenhando um papel significativo nos transtornos de saúde mental que pode ser usado como coadjuvante aos tratamentos tradicionais e tem a vantagem de reduzir os efeitos colaterais adversos. Muito se tem estudado sobre as intervenções nutricionais que demonstram um efeito antidepressivo, mas pouco praticada na área clínica (WALSH, 2018).

Essa pesquisa teve como foco estudar por meio de uma revisão integrativa, se o aporte de alimentos ricos em triptofano podem auxiliar no bem-estar emocional como forma de contribuir para a redução da progressão dos sintomas da ansiedade.

Baseada nas evidências, há interesse no conhecimento de abordagens nutricionais para a melhora do bem-estar mental. Essa pesquisa se justifica ao investigar o papel da alimentação na influência para o seu público-alvo, proporcionando benefícios nas manifestações psíquicas e comportamentais do Transtorno da Ansiedade.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O presente trabalho tem como objetivo geral apontar se o aporte de alimentos ricos em triptofano auxiliam no bem-estar emocional como forma de contribuir para a redução da progressão dos sintomas da ansiedade.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar artigos científicos sobre a ansiedade e triptofano.
- Conhecer como o mecanismo bioquímico e fisiológico converte triptofano em serotonina.
- Analisar a relação e a influência do triptofano nos Transtornos da Ansiedade.
- Identificar alimentos que contenham triptofano.
- Apontar os possíveis benefícios gerados pelo triptofano nas manifestações psíquicas e comportamentais do Transtorno da Ansiedade.

3 HIPÓTESE

H0: O aporte de alimentos ricos em triptofano auxilia no aumento da sensação de bem-estar.

H1: O aporte de alimentos ricos em triptofano não auxilia no aumento da sensação de bem-estar.

4 METODOLOGIA

O presente estudo tem como metodologia a revisão integrativa de literatura, que possui a finalidade de compilar e sintetizar resultados de pesquisas sobre uma questão delimitada, de

maneira sistemática e ordenada, contribuindo para o aprofundamento do conhecimento do tema investigado (MENDES, et al., 2008).

A construção dos dados foi realizada nas seguintes etapas: (1) elaboração da pergunta norteadora, (2) definição dos descritores e dos critérios para inclusão/exclusão de artigos; (3) amostragem (seleção dos artigos); (4) categorização dos estudos; (5) definição das informações a serem extraídas dos trabalhos revisados; (6) síntese do conhecimento evidenciado nos artigos analisados e apresentação da revisão integrativa.

Para orientar o estudo, formulou-se a seguinte questão norteadora: “O aporte de alimentos naturais ricos em triptofano podem auxiliar no Transtorno da Ansiedade?”

A pesquisa foi realizada por meio de um levantamento bibliográfico através das seguintes plataformas eletrônicas: Pubmed; Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Medical Literature and Retrieval System Online (MEDLINE). Os artigos foram selecionados com base nos seguintes critérios de inclusão: estudos realizados com homens e mulheres adultos (acima de 18 anos), publicações dos últimos 10 anos, isto é, de janeiro de 2012 até abril de 2022, nos idiomas inglês, espanhol e português (Brasil), que tiveram como desfecho primário ou secundário da análise se o triptofano foi favorável ou não aos sintomas da ansiedade. Foram excluídos artigos repetidos em uma ou mais bases de dados, revisões e pesquisas que não estiveram alinhadas com o tema proposto.

A pesquisa foi direcionada em várias combinações dos seguintes termos descritores de pesquisa: "Ansiedade", "Serotonina", "Triptofano", "Transtornos da Ansiedade", "Alimentação" e "Anxiety", "Serotonin", "Tryptophan", "Anxiety disorder", "Food", conforme os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH), em português e inglês. Foram realizados os cruzamentos entre os descritores por meio da estratégia de pesquisa combinada com o operador booleano "AND" ou "E" e "OR ou Ou".

Foi realizada a pré-seleção dos artigos por meio da leitura criteriosa dos títulos e resumos, no intuito de verificar a adequação dos mesmos aos critérios estabelecidos, identificação dos artigos e a tabulação no editor de planilhas Excel e organizados em: ano de publicação, título, local, tipo de pesquisa, objetivo da pesquisa, n amostral, intervenção, resultados e conclusão. Após essa seleção, os artigos foram ainda submetidos a um instrumento de avaliação de qualidade metodológica: Critical Appraisal Skills Programme (CASP).

5 DESENVOLVIMENTO

5.1 METABOLISMO DO TRIPTOFANO E SÍNTESE DE SEROTONINA

O triptofano é um aminoácido essencial, ou seja, o organismo humano não consegue sintetizar, sendo obtido através da proteína dietética. Foi descoberto no hidrolisado de caseína do leite por Sir FG Hopkins em 1901 em experimentos com dieta de camundongos (BARIK, 2020). Participa de diversas funções no organismo, e é um precursor da serotonina um neurotransmissor monoaminérgico que atua na modulação do humor, no ciclo sono-vigília, na motivação, na percepção da dor e na função neuroendócrina. (LE FLOCH, et al, 2011); (GIBSON, 2018).

A proteína alimentar é a fonte primária de triptofano, presente no ovo, soja, sementes, peixes, carnes, bananas, grão-de-bico, oleaginosas, leite, peru, chocolate amargo, uva e seu fermentar alcoólico (JÚNIOR, et al., 2021); (MAFFEI, 2020). A ingestão de triptofano recomendada é de 5 mg/kg peso (Recommended Dietary Allowance – RDA, 1989).

Após a ingestão da proteína dietética ocorre a hidrólise e absorção pelo intestino em L-Triptofano, onde a maior parte é disponibilizada na circulação sanguínea na forma ligada à albumina e o restante na forma livre que atravessa a barreira hematoencefálica (BHE) para o SNC através do transportador dos aminoácidos neutros (JÚNIOR, et al., 2021); (SCHOPMAN, 2021).

A concentração plasmática de triptofano é determinada pelo balanço entre a ingestão dietética e sua remoção do plasma para síntese de proteínas (JÚNIOR, et al., 2021). A biodisponibilidade de triptofano pode ser aumentada com uma refeição rica em carboidratos que estimula a secreção de insulina, diminuindo as concentrações de aminoácidos neutros concorrentes (valina, isoleucina, leucina, tirosina, fenilalanina, metionina e histidina) e elevando o transporte de triptofano para o cérebro (KIKUCHI, et al., 2020).

Existem duas principais vias metabólicas do triptofano, a da 5-HT e da KYN (CARVALHO et al., 2017).

A rota de maior constância no organismo humano (em torno de 95%), é a via da quinurenina (KYN) que ativa a enzima indolamina 2,3-dioxigenase (IDO) ou a enzima triptofano 2,3-dioxigenase (TDO) convertendo triptofano em Niacina (Vitamina B3) como produto final e a segunda via é a da 5-HT (em torno de 1%), pela ação da enzima triptofano hidroxilase (TPH) converte triptofano em 5-hidroxitriptofano (5-HTP), em 5-HT e em

melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) no SNC, o restante do triptofano ingerido na dieta é direcionado para a síntese proteica e melanina (CARVALHO et al., 2017).

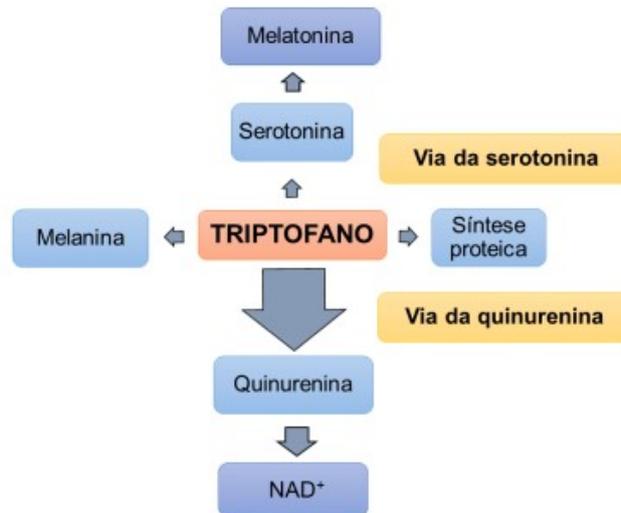


Figura 1 - Metabolismo do triptofano. Fonte: Carvalho et al., 2017.

Moléculas de L-triptofano entram nos neurônios pré-sinápticos (serotoninérgicos, glândula pineal e neurônios catecolaminérgicos) junto com íons Na^+ através do canal catiônico Na/K . No citoplasma do axônio do neurônio, o triptofano é hidroxilado em 5-hidroxitriptofano, pela ação da enzima TPH. Em uma segunda etapa, ainda no citoplasma, o 5-HTP é descarboxilado por outra enzima a L-aminácido descarboxilase (AAAD ou DOPA descarboxilase) sendo transformado em 5-HT. Após sintetizada, é concentrada e armazenada no interior de vesículas localizadas nos axônios, corpos celulares e dendritos dos neurônios serotoninérgicos (BAKSHI e TADI, 2021).

A serotonina está presente em nove grupos de corpos celulares na ponte e mesencéfalo, mas, núcleos da rafe são o principal local de liberação. Após a despolarização neuronal, há liberação de serotonina na fenda sináptica para exercer sua função, ela pode difundir-se para fora da fenda sináptica e ligar-se ao receptor pós-sináptico ou ser recaptada pela célula pré-sináptica (BAKSHI e TADI, 2021).

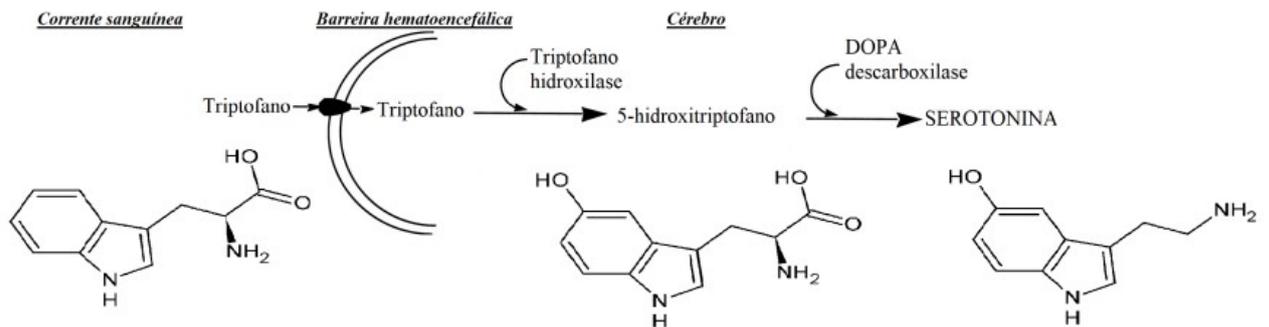


Figura 2 - Síntese de L-Triptofano em 5-HT. Fonte: Veloso, 2018.

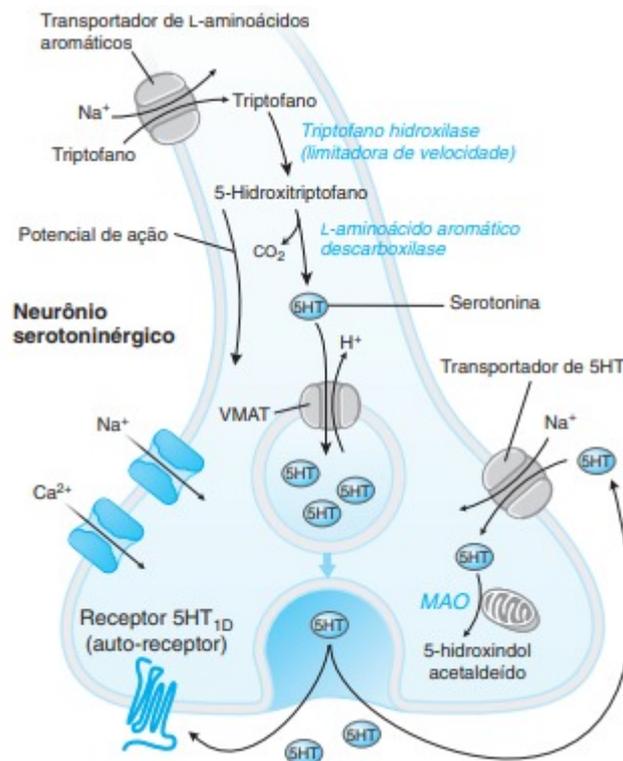


Figura 3- Síntese de serotonina. Fonte: GOLAN, et al., 2014, p. 188.

Para produzir serotonina são necessários outros cofatores como magnésio, vitamina B1, B6, B9, B12 e Omega-3 (SEZINI e GIL, 2014) (KACHANI E CORDÁS, 2021). Segundo Sezini e Gil (2014), essas vitaminas, minerais e o aminoácido triptofano estão diretamente envolvidos na fisiopatologia da depressão e ansiedade.

5.2 EIXO INTESTINO-CÉREBRO

Há séculos Hipócrates disse “todas as doenças começam no intestino”. Atualmente, estudos sobre o papel do eixo intestino-cérebro nas doenças neuropsiquiátricas vem avançando (KACHANI e CORDÁS, 2021 p.138).

O eixo intestino-cérebro se refere à comunicação entre o trato gastrointestinal e o SNC, que ocorre de forma bidirecional, ligando a função do intestino e a interferência da sua microbiota aos centros emocionais e cognitivos do cérebro (JENKINS et al., 2016).

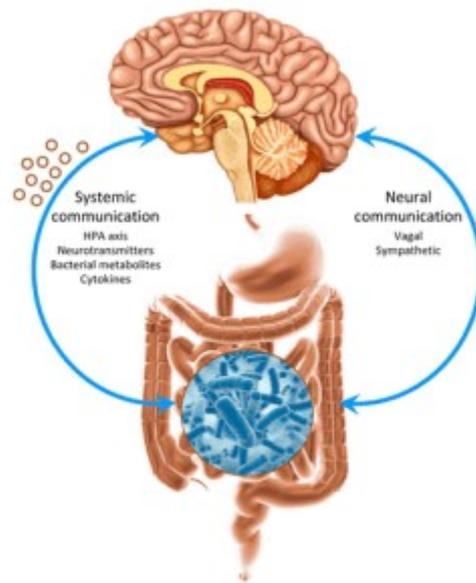


Figura 4 - Interação bidirecional eixo intestino-cérebro. Fonte: Simões, 2016.

O triptofano e a síntese de serotonina estão intimamente relacionados com o eixo intestino-cérebro, pois é dentro das células enterocromafins do intestino que é biossintetizada 90% da serotonina, sendo apenas 5% nos neurônios da rafe no cérebro, e o restante no tecido periférico ou no sangue (FERNSTROM, 2016).

A regulação entre a biodisponibilidade de triptofano e a formação de serotonina pelo intestino acontece principalmente através da via da quinurenina (KYN) (JENKINS, et al., 2016). A ingestão de alimentos que podem aumentar a disponibilidade de triptofano no organismo produz serotonina e melatonina, no entanto, também ativa a enzima triptofano 2,3-dioxigenase (TDO) resultando em metabólitos deste aminoácido, como a KYN e seus derivados catabólitos (STRASSER, et al., 2016).

É importante ressaltar que esse processo da quinurenina é uma via na qual várias enzimas desempenham um papel que resultam em muitos catabólitos com propriedades neuroativas (TRYCATs) (EVRENSEL, et al., 2020); (SONGTACHALERT, et al., 2018). Em

condições de estresse, o cortisol também induz a ação da enzima TDO (PIRES, et al., 2022). Na presença de inflamação, o catabolismo do triptofano, ativa a enzima indoleamina-2, 3-dioxinase (IDO) que também induz a via da quinurenina (SONGTACHALERT, et al., 2018).

Conforme explicado acima, a via da quinurenina é a principal via de catabolismo do triptofano. Essa via atua tanto degradativa quanto biossintética para vários metabólitos biologicamente ativos. Regularmente, a maior parte do triptofano transportado na via da quinurenina é oxidada via acetil-CoA, no entanto, alguns são convertidos em ácido quinurênico (KYNA) um agente neuroprotetor, ácido quinolínico (QUIN) uma molécula neurotóxica e, finalmente, ácido nicotínico (vitamina B-3, niacina) e, nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD⁺) (FERNSTROM, 2016) (PIRES, et al., 2022).

Jenkins e colaboradores (2016) deixam claro que há evidências mostrando os metabólitos da via quinurenina em sintomas comportamentais e cognitivos de doenças neurológicas, mas que os efeitos desta relação entre a ingestão de triptofano e esta via ainda não está elucidada.

Outra peça-chave na síntese de serotonina através dos níveis de triptofano envolve a microbiota intestinal. Um desequilíbrio dessa comunidade bacteriana (disbiose) afeta diretamente o sistema serotoninérgico (EVRENSEL, et al., 2020).

Quando níveis suficientes de triptofano são ingeridos, alcançam o intestino grosso e importantes metabólitos são produzidos pelas bactérias intestinais. Dentre esses metabólitos, os compostos indólicos, são os principais, exercendo um papel importante na função da barreira e imunidade intestinal, funções anti-inflamatórias, antidiabéticas, antimicrobianas e anticancerígenas (FERNSTROM, 2016); (ZHU et al., 2021); (LI et al., 2021).

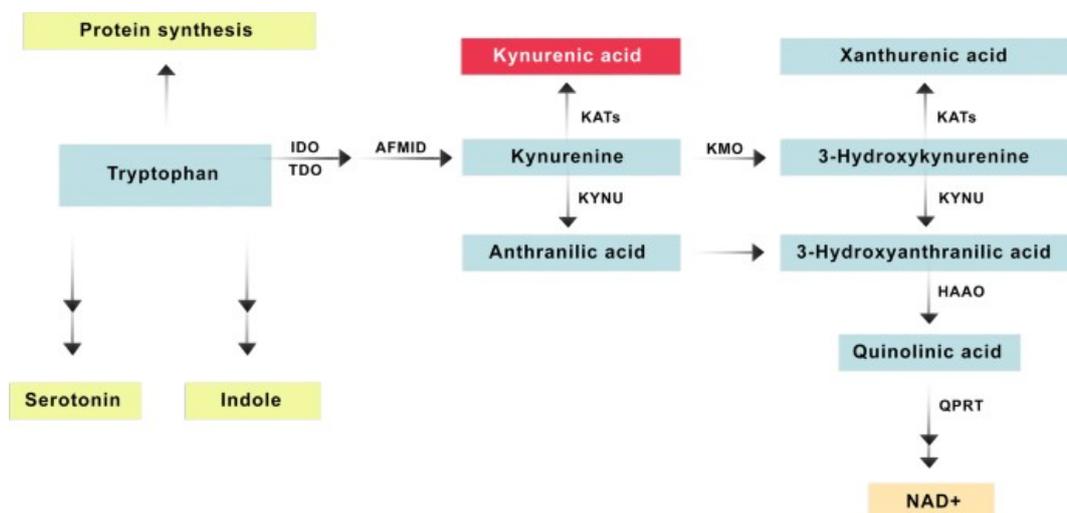


Figura 5 - Vias do triptofano. Fonte: Walczak, et al., 2020.

5.3 TRIPTOFANO E TRANSTORNO DA ANSIEDADE

Os transtornos de ansiedade contêm um conjunto de características comportamentais de medo, apreensão, desconforto, constante sentimento de angústia e perturbações relacionadas a antecipação de ameaça futura ou de algo desconhecido (DSM-5, 2014).

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos mentais (DSM-5, 2014) tais transtornos ansiosos diferem entre si pelos tipos de objetos ou situações que induzem temor e esquiva e pelo conteúdo dos pensamentos ou crenças associados. São eles, transtorno de ansiedade de separação, mutismo seletivo, transtorno de ansiedade social, fobia específica, transtorno de pânico, agorafobia, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de ansiedade induzido por substância/medicamento, transtorno de ansiedade decorrente de outra condição médica, transtorno de ansiedade não específica, e cada variável é diagnosticado pelo psiquiatra quando os sintomas não são consequência dos efeitos fisiológicos do uso de uma substância/medicamento ou de outra condição médica, bem como não são mais bem explicados por outro transtorno mental.

Essa condição pode alterar a modulação do sistema nervoso autônomo simpático e apresentar sintomas físicos cardiovasculares como palpitações, frequência respiratória e no sistema digestório (PINHEIRO, et al., 2018).

É importante destacar que os transtornos de ansiedade são mais prevalentes entre as mulheres do que os homens, numa média global de 4,6% contra 2,6% (OMS, 2017). Em razão dos esteroides sexuais (estrogênio, progesterona e testosterona) que modulam a expressão de genes transportadores de serotonina, criando uma diferença na biodisponibilidade de 5-HT entre homens e mulheres (SONGTACHALERT, et al., 2018).

Segundo Lindseth e colaboradores (2015), a serotonina está relacionada na regulação do humor e da ansiedade, sendo o aminoácido triptofano seu principal precursor, uma vez que há baixas concentrações disponíveis de triptofano para a síntese de serotonina cerebral, pode contribuir para aumentar a ansiedade e a depressão.

Considerado o triptofano um aminoácido adquirido com base na dieta, alterar o estilo alimentar pode hipoteticamente modificar o humor ao manejar a absorção de triptofano pelo cérebro (SOH e WALTER, 2011).

Rocha e colaboradores (2020) destacam a relevância do controle do transtorno de ansiedade composto por uma alimentação saudável rica em nutrientes como o triptofano, vitaminas do complexo B, vitamina C, vitamina A, ômega-3, a suplementação de minerais

como magnésio, cálcio e zinco. Além disso, uma dieta associada rica em antioxidantes também pode contribuir para o nível de triptofano elevado (STRASSER, et al., 2016).

A carência de serotonina é responsável por várias doenças, incluindo a depressão. Em compensação, seu excesso pode desencadear transtornos de depressão e ansiedade (MAFFEI, 2020). Estudos observados por Haleem (2017) sugerem que a modulação dietética excessiva pode diminuir a neurotransmissão da serotonina porque a disponibilidade de triptofano para a síntese de 5-HT é diminuída. Isto ocorre associado a um controle de feedback que compromete a homeostase dos neurotransmissores no cérebro.

Dados analíticos de uma revisão indicaram que existem poucos estudos publicados em humanos que manipulam os níveis plasmáticos de triptofano apenas por meio da dieta, a maioria dos estudos empíricos usa suplementação, infusões intravenosas ou técnicas de depleção de triptofano (ATD) para avaliar os níveis de triptofano e serotonina (SOH e WALTER, 2011). Entretanto, os resultados dos estudos são controversos em relação aos efeitos dos níveis de triptofano no humor e na ansiedade (LINDSETH, et al., 2015).

6 RESULTADOS

A estratégia para seleção dos artigos científicos que foi implementada para realizar esta revisão foi baseada em uma busca nas bases de dados que resultou no número total do PUBMED 882 artigos, enquanto o número total no LILACS foi de 4 artigos e no MEDLINE 595 artigos. Foram selecionados considerando o título do artigo e o resumo 98 artigos, os critérios de exclusão foram estudos em animais, artigos repetidos em uma ou mais bases de dados e fora da faixa etária de análise. Desses 98 artigos, 42 foram selecionados para a próxima etapa, após exclusão de pesquisas que não estavam alinhadas com o tema proposto.

Em seguida, foi realizada triagem considerando o tipo de pesquisa e excluído revisões e estudos de caso, a impossibilidade de obter um texto na íntegra, e idiomas que não estavam previstos na metodologia, dos quais, 7 artigos foram selecionados para avaliação de qualidade metodológica (CASP), 1 deles foi considerado inelegível para esta revisão integrativa. Do total de artigos encontrados foram selecionados para o estudo 6 artigos.

A figura 6 apresenta o diagrama com os resultados encontrados com base na busca dos descritores nas bases de dados definidas.

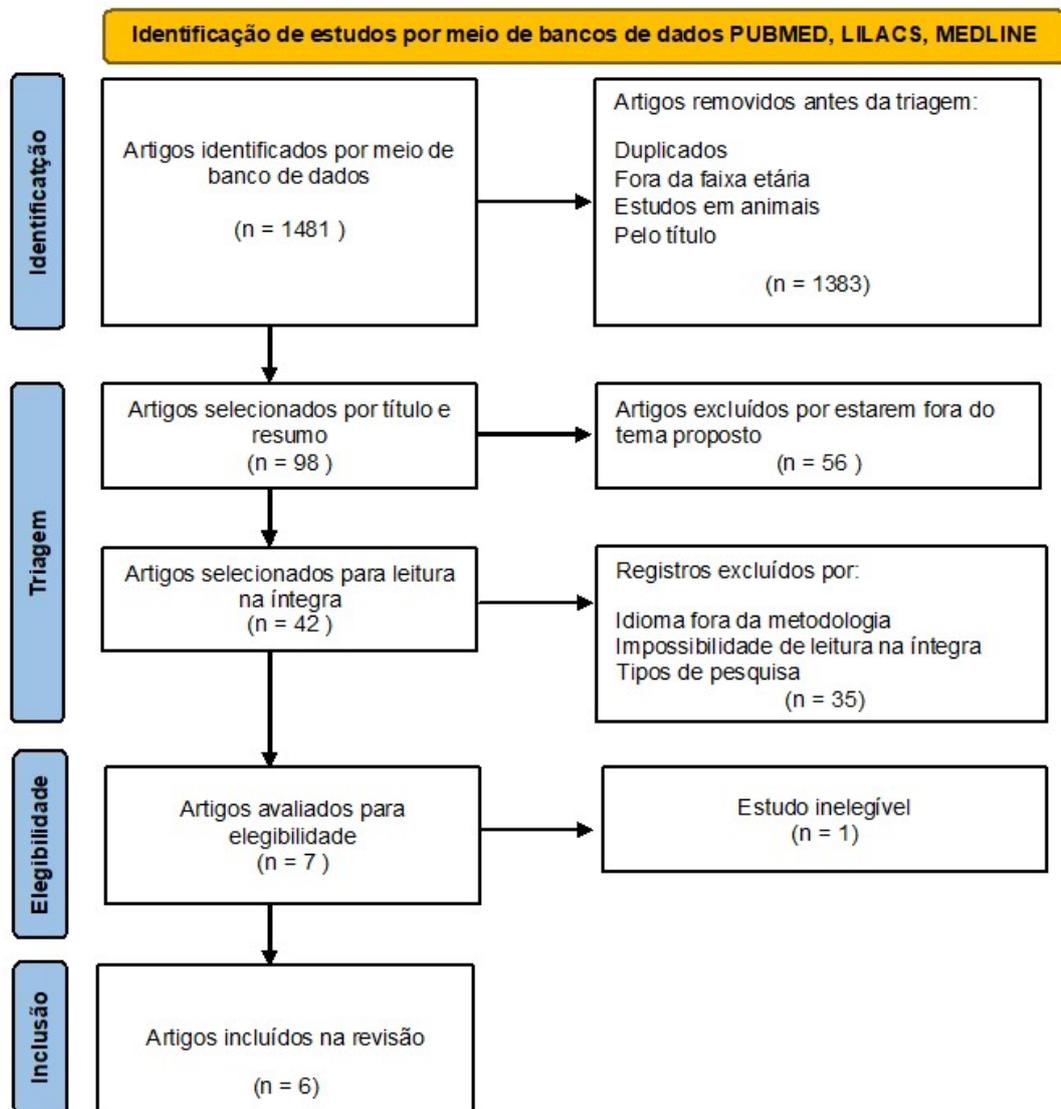


Figura 6 - Diagrama de fluxo PRISMA.

Quanto ao nível de evidência, após o levantamento dos artigos usou-se o check-list CASP composto de 13 perguntas para a avaliação de qualidade metodológica. O objetivo desta ferramenta é verificar se os resultados desses estudos são válidos, através dos critérios de resposta “SIM”, “NÃO” e “NÃO POSSO DIZER” para cada pergunta. Foram classificados 6 artigos como de qualidade moderada e viés reduzido, tendo apenas 1 considerado de baixa qualidade.

A tabela 1 a seguir refere-se à avaliação dos artigos por rigor metodológico do CASP.

ESTUDOS	O estudo abordou uma questão de pesquisa claramente focada?	A atribuição dos participantes às intervenções foi randomizada?	Todos os participantes que entraram no estudo foram contabilizados na sua conclusão?	Os participantes estavam "cegos" para a intervenção que receberam?	Os investigadores estavam "cegos" para a intervenção que estavam dando aos participantes?	As pessoas que avaliaram/analísaram os resultados foram "cegas"?	Os grupos de estudo eram semelhantes no início do estudo controlado randomizado?	Além da intervenção experimental, cada grupo de estudo recebeu o mesmo nível de cuidado (ou seja, eles foram tratados igualmente)?	Os efeitos da intervenção foram relatados de forma abrangente?	A precisão da estimativa da intervenção ou efeito do tratamento foi relatada?	Os benefícios da intervenção experimental superam os danos e custos?	Os resultados podem ser aplicados à sua população local/no seu contexto?	A intervenção experimental fornecerá maior valor às pessoas sob seus cuidados do que qualquer uma das intervenções existentes?
Bravo et al, 2013	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Gibson et al, 2014	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Lindseth et al, 2015	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mohajeri et al, 2015	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Chojnacki et al, 2020	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Martínez-Rodríguez et al, 2020	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Zahar et al, 2022	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Sim ● Não ● Não posso dizer ●

Tabela 1- Avaliação de qualidade metodológica por CASP.

Nesta revisão integrativa, foram selecionados cinco artigos (83%) do Pubmed e um artigo (17%) do Medline, as pesquisas foram realizadas em Londres, Estados Unidos, Espanha, Polônia, e Suíça e 100% dos artigos foram publicados em inglês. Quanto ao ano de publicação, um artigo (17%) foi publicado em 2014, dois artigos (33%) em 2015, dois artigos (33%) em 2020 e um artigo (17%) foi publicado em 2022. No que se refere ao periódico de publicação, três artigos foram publicados em revista científica de nutrição, um em revista de enfermagem psiquiátrica e dois em revista científica internacional.

Na tabela 2, encontra-se a descrição dos artigos incluídos nesta revisão.

Título do artigo	Autor / Ano	Tipo de pesquisa	N	Intervenção e Tempo	Resultados	Conclusão
Efeitos do tratamento agudo com uma proteína hidrolisada rica em triptofano nos aminoácidos plasmáticos, humor e funcionamento emocional em mulheres idosas	Gibson et al., 2014	Ensaio clínico duplo-cego randomizado, controlado por hidrolisado de proteína da clara do ovo	60 Mulheres idade entre 45 a 60 anos.	Foram utilizados 2 e 4 g de LumiVida™ (DSM Nutritional Products Ltd., Kaiseraugst, Suíça) um digestor hidrolítico e enzimático de uma proteína branca de ovo. Que contém aproximadamente 0,13 e 0,27 g TRP, respectivamente e menos LNAA's concorrentes. Por 1 dia.	O hidrolisado de proteína rico em TRP produziu o aumento esperado da dose na proporção de TRP plasmático para grandes aminoácidos neutros concorrentes. O hidrolisado de proteína rico em TRP (apenas 2 g) impediu o declínio do bem-estar. Esta dose de tratamento resultou em uma mudança significativa no processamento emocional em direção a palavras positivas e redução do viés negativo na avaliação de expressões faciais negativas.	O consumo de uma dose baixa de hidrólise de proteína rica em TRP pode ter efeitos benéficos na função emocional que poderiam promover sentimentos de bem-estar, possivelmente conferindo resistência à deterioração do humor em indivíduos saudáveis ou episódios depressivos.
O tratamento crônico com uma proteína hidrolisada rica em triptofano melhora o processamento emocional, os níveis de energia mental e o tempo de reação em mulheres de meia-idade	Mohajeri et al., 2015	Ensaio clínico duplo-cego randomizado, controlado por hidrolisado de proteína da clara do ovo	60 Mulheres idade entre 45 e 60 anos.	Receberam bebida teste LumiVida™, uma formulação hidrolisada de proteína de clara de ovo 0,5 g duas vezes por dia, contendo aproximadamente 70 mg de Trp no total/dia. Por 19 dias.	Os resultados do presente estudo mostram que em mulheres idosas saudáveis, a ingestão de baixa dose de LumiVida™ (a bebida teste rica em Trp) resultou em um aumento imediato e temporário significativo da razão Trp:LNAA e em melhorias modestas, mas significativas, na aspectos específicos do humor.	Concluiu que o consumo diário de uma dose baixa de LumiVida™ tem efeitos benéficos modestos no processamento emocional, no tom hedônico e no tempo de reação; promove sentimentos de energia mental, e pode resultar em uma melhora marginal na qualidade do sono.
Os efeitos do triptofano dietético em distúrbios afetivos	Lindseth et al., 2015	Ensaio clínico duplo-cego randomizado	25 Homens e Mulheres idade ≥ 18 anos.	Dieta 1: baixa em triptofano continha 5 mg/kg de peso corporal/dia. Dieta 2: com triptofano elevado continha 10 mg/kg/dia. Por 4 dias.	Os escores da Escala de Ansiedade de Zung foram analisados após o consumo de triptofano dietético alto e baixo. Utilizando-se um teste t amostrado emparelhado, os escores de ansiedade foram significativamente menores (emparelhado t = 2,2, p = 0,04) quando os participantes consumiram triptofano alto em comparação com o baixo consumo de triptofano. Os escores de ansiedade mostraram melhora significativa nos participantes que consumiram mais triptofano dietético.	Os resultados deste estudo indicaram que consumir menos triptofano dietético resultou em mais ansiedade em comparação com quando os mesmos indivíduos consumiam mais triptofano.
Efeitos psicológicos e do sono da dieta mediterrânea enriquecida com triptofano e magnésio em mulheres com fibromialgia	Martínez-Rodríguez et al., 2020	Ensaio clínico randomizado	22 Mulheres com idade entre 40 e 60 anos com fibromialgia.	Receberam uma dieta mediterrânea enriquecida com altas doses de TRY e MG (60 mgs de TRY e 60 mg de MG), enquanto o grupo controle recebeu a dieta padrão do Mediterrâneo. Por 16 semanas.	Foram observadas diferenças significativas entre os grupos após a intervenção para os escores médios de ansiedade característica (p = 0,001) e perturbação do humor (p = 0,001).	Concluiu que a dieta mediterrânea enriquecida com triptofano e magnésio reduziu sintomas de ansiedade, perturbação do humor, mas não melhorou a qualidade do sono em mulheres com fibromialgia.
Ingestão e metabolismo de triptofano em idosos com transtornos do humor	Chojnacki et al., 2020	Testes clínicos	N = 90. 60 Mulheres e 30 Homens com idade entre 36 e 85 anos.	Foi registrado o tipo e a quantidade de produtos consumidos por dia durante 21 dias antes das investigações (Diário alimentar). A ingestão média de TRP foi então calculada. Após 21 dias, foram realizados testes bioquímicos de sangue e urina. Por 4 anos.	A ingestão diária média de TRP foi significativamente menor no grupo III do que nos dois grupos restantes, mas o grupo III também foi caracterizado por maiores níveis urinários de KYN, KynA, XA e QA em comparação com indivíduos adultos mais jovens e pacientes idosos sem transtornos de humor.	Em conclusão, os idosos com transtornos de humor consumiram menos triptofano do que seus pares sem distúrbios mentais. Os idosos com transtornos de humor também foram caracterizados por uma potente via kynurenina do metabolismo do triptofano.
O hidrolisado de proteína rica em triptofano na dieta pode impactar agudamente as medidas fisiológicas e psicológicas de humor e estresse em adultos saudáveis	Zahar et al. 2022	Ensaio clínico duplo-cego randomizado, controlado por hidrolisado de proteína do ovo EPH	N = 45. 25 Mulheres e 20 Homens com idade entre 25 e 45 anos. Saudáveis.	Duas doses diferentes de EPH em chocolate (NA2R) (Grupo 1: 0,5 g e Grupo 2: 1 g) contendo aproximadamente 34 mg e 67 mg. Por 1 dia.	Em comparação com a referência, a dose de 1 g EPH aumentou a biodisponibilidade do triptofano da linha de base, relacionados à ativação parassimpática, ao mesmo tempo em que mostra diferenças na resposta neural tardia às emoções negativas versus neutras. Análises pós-hoc indicaram uma diferença de gênero na biodisponibilidade do triptofano de base e exames posteriores sugeriram que a mudança na classificação de humor depende da interação entre gênero e mudança da linha de base da biodisponibilidade do triptofano.	No geral, este estudo sugere que baixos níveis de EPH rico em triptofano em uma matriz alimentar impactam positivamente o humor ou o estresse em ambientes agudos e adiciona ao corpo de evidências que ligam as fontes do triptofano e da dieta com esses benefícios.

Tabela 2 - Descrição dos artigos encontrados.

7 DISCUSSÃO

Na presente revisão foram selecionados 6 estudos, sendo 3 artigos realizados por meio de técnicas de suplementação com um hidrolisado proteico e 3 artigos por meio de métodos dietéticos. Alterar a ingestão dietética de proteínas e carboidratos pode teoricamente modificar o humor ao manipular a absorção de triptofano pelo cérebro. Foi investigado nesta pesquisa se o aporte de alimentos ricos em triptofano auxilia no aumento da sensação de bem-estar e os possíveis benefícios sobre os transtornos de ansiedade.

A principal limitação desta revisão é que foram encontrados poucos estudos publicados em humanos que manipulam os níveis plasmáticos de triptofano apenas por meio da dieta. A maioria dos estudos eram realizados em animais ou usavam técnicas de depleção de triptofano para alterar os níveis de triptofano e serotonina. Dos artigos selecionados, um estudo tinha grupo com patologia de fibromialgia, e outro estudo com idosos com transtornos de humor, os demais estudos investigaram uma população saudável.

No estudo de Linseth e colaboradores (2015), sobre os efeitos do triptofano dietético em distúrbios afetivos em 25 jovens entre homens e mulheres por 4 dias, foi concluído que o aumento da ingestão dietética de triptofano pode afetar a depressão e os escores de humor de pessoas saudáveis, resultando em sintomas menos depressivos e irritabilidade, diminuição da ansiedade e melhores estados de humor quando mais triptofano (10 mg/kg de peso/dia) estava presente em sua dieta, assim como no estudo anterior. No entanto, não teve efeito significativo nos níveis de cortisol salivar. Os resultados do presente estudo podem ter generalização limitada devido à pequena amostra homogênea e um tempo maior de estudo deve ser analisado. Dado que poucos estudos clínicos abordaram os efeitos do consumo de triptofano dietético em transtornos afetivos como humor, depressão e ansiedade, em indivíduos saudáveis, novas pesquisas são recomendadas.

No estudo de Martinez-Rodriguez e colaboradores (2020), sobre os efeitos psicológicos e do sono da dieta mediterrânea enriquecida com triptofano e magnésio em mulheres com fibromialgia, foi concluído que uma alta dose de triptofano (TRY) e magnésio (MG) (60 mg de TRY e 60 mg MG) por 22 mulheres de meia-idade durante 16 semanas tiveram efeitos benéficos modestos no processamento emocional, ansiedade e depressão, avaliados por escores de ansiedade, após a intervenção, caracterizados por menor tendência a perceber situações como ameaçadoras, menos instabilidade emocional, sentimentos reduzidos

de tristeza, solidão e medo, além da diminuição da perturbação do humor e reduziu possíveis distúrbios alimentares e insatisfação com a imagem corporal, mas não modificou a qualidade do sono, esses transtornos são prevalentes em mulheres com fibromialgia. Os resultados se mostraram positivos, mas em estudos futuros o efeito específico de triptofano deve ser avaliado de forma isolada e o número de participantes pode ser aumentado.

Chojnacki e colaboradores (2020), em seu estudo sobre a ingestão e metabolismo de triptofano em idosos com transtornos do humor, através do registro da ingestão diária de triptofano entre 60 mulheres e 30 homens por 21 dias, foi concluído que os idosos com transtornos de humor consumiram menos triptofano do que seus pares sem distúrbios mentais. Os idosos com transtornos de humor também foram caracterizados por uma potente via quinurenina do metabolismo do triptofano detectado pela análise de metabólitos de triptofano (TRP) por exames de urina. Embora a pesquisa tenha como amostra um número maior de mulheres do que homens, não houve diferença entre eles nos resultados. Algumas limitações foram levantadas neste estudo, entre elas, o número de pessoas, o instrumento de avaliação psiquiátrica baseado apenas na Escala de Depressão de Hamilton e as informações fornecidas da dieta baseado apenas na confiabilidade dos participantes. Portanto, novas pesquisas devem determinar se a suplementação dietética com triptofano pode ser benéfica na prevenção e tratamento de transtornos de humor em idosos.

No trabalho de Gibson e colaboradores (2014), sobre os efeitos do tratamento agudo com uma proteína hidrolisada rica em triptofano nos aminoácidos plasmáticos, humor e funcionamento emocional em mulheres idosas, foi concluído que o consumo de uma dose baixa de hidrólise de proteína rica em TRP, LumiVida™ 2g que contém 0,13g de triptofano pode ter efeitos benéficos na função emocional que poderiam promover sentimentos de bem-estar, possivelmente conferindo resistência à deterioração do humor em indivíduos saudáveis ou episódios depressivos. Entretanto são necessários mais estudos sobre essa dosagem.

Na pesquisa de Mohajeri e colaboradores (2015), também testando um hidrolisado de proteína LumiVida™, sobre o tratamento crônico com uma proteína hidrolisada rica em triptofano melhora o processamento emocional, os níveis de energia mental e o tempo de reação em mulheres de meia-idade saudáveis, resultou em um aumento imediato na razão triptofano e aminoácidos grandes neutros (TRP/LNAA) como consequência a biodisponibilidade do triptofano, concluindo que o consumo diário de uma dose baixa de LumiVida™ 0,5 g duas vezes ao dia contendo 35 mg de triptofano tem efeitos benéficos modestos no humor, processamento emocional, no tom hedônico e no tempo de reação. Os autores pontuam que esse hidrolisado promove sentimentos de energia mental,

particularmente em tempos exigentes, e pode resultar em melhora marginal na qualidade do sono.

Na publicação recente de Zahar e colaboradores (2022) com a equipe da Nestlé Research sobre o hidrolisado de proteína rica em triptofano na dieta pode impactar agudamente as medidas fisiológicas e psicológicas de humor e estresse em adultos saudáveis, foi feita uma comparação com a referência, e concluiu com que, a dose de 1g de hidrolisado de proteína de ovo (EPH) contendo 67 mg de TRP presente na substituição parcial do açúcar do recheio de creme sabor avelã de um wafer com cobertura de chocolate ao leite, testado nas proporções de triptofano:aminoácidos neutros grandes (Razão TRP/LNAA) no plasma sanguíneo aumentou a biodisponibilidade do triptofano da linha de base, e, ambas as doses melhoraram os parâmetros de variabilidade da frequência cardíaca relacionados à ativação parassimpática, ao mesmo tempo, em que mostra diferenças na resposta neural tardia às emoções negativas em relação a neutras. O estudo também demonstrou uma tendência positiva no sexo masculino e uma tendência negativa no sexo feminino, o que foi de encontro com estudos sobre a variação da biodisponibilidade de TRP entre homens e mulheres, demonstrando uma fragilidade no estudo do ponto de vista de equilíbrio nos gêneros dos grupos. Foi demonstrado um impacto relativamente baixo nas quantidades de TRP do EPH em medidas cognitivas, de humor e estresse, possivelmente via biodisponibilidade de TRP, portanto, outros estudos confirmatórios são necessários para afirmar esses achados.

Dessa forma, esta revisão demonstrou relevância na importância de se consumir alimentos ricos em triptofano para que o seu efeito na liberação da serotonina no SNC traga seus devidos benefícios sobre os transtornos de ansiedade, mas apesar disso, abre-se lacunas para pesquisas posteriores de larga escala acerca do efeito do triptofano sobre o transtorno de ansiedade, para entender como esse processo ocorre, assim como, tamanho de amostras maiores, estudos padronizados quanto ao tipo de intervenção e análise, estudos concentrados na dieta, mecanismos de biodisponibilidade e a relação de gênero com o humor e os alimentos que contenham triptofano.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO

Poucas evidências estão disponíveis sobre os efeitos da dieta contendo triptofano sobre os transtornos de ansiedade e o humor. Embora as publicações encontradas demonstrem efeitos modestos sobre os estados de humor, bem-estar e transtornos de ansiedade, este estudo

indicou resultados positivos de que a intervenção dietética ou por suplementação em hidrolisado de proteína demonstra melhoria na razão TRP/LNAA e nos escores de ansiedade.

Contudo, os resultados são inconsistentes, dado que poucos estudos clínicos abordaram os efeitos do consumo de triptofano dietético em transtornos de ansiedade, bem como o impacto da utilização dessa suplementação modifica a atividade de sinapses de serotonina no sistema nervoso central.

É importante destacar que os estudos se mostram heterogêneos e que, até então, nenhuma revisão sistemática foi realizada acerca da suplementação de triptofano para desfechos clínicos de ansiedade observáveis. É necessário muito cuidado ao avaliar as conclusões dos estudos citados nessa revisão, tendo em vista que na melhor das hipóteses, os efeitos são modestos a mínimos, podendo não ser clinicamente relevantes no contexto clínico dos transtornos de ansiedade. Portanto, faz-se necessários novos ensaios clínicos randomizados que busquem responder objetivamente se a suplementação com triptofano promove alteração em desfechos clínicos observáveis de transtornos de ansiedade, bem como o tempo e a dose necessária para o surgimento desses possíveis efeitos.

REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

AUCOIN, Monique; LACHANCE, Laura; NAIDOO, Umadevi; REMY, Daniella; SHEKDAR, Tanisha; SAYAR, Negin; CARDOZO, Valentina; RAWANA, Tara; CHAN, Irina; COOLEY, Kieran. **Diet and Anxiety: A Scoping Review**. *Nutrients*, 2021, 13, 4418.

BAKSHI, A; TADI, P. **Biochemistry, Serotonin**. 2021 Jul 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32809691.

BARIK, S. **The Uniqueness of Tryptophan in Biology: Properties, Metabolism, Interactions and Localization in Proteins**. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 20;21(22):8776. DOI: 10.3390/ijms21228776.

CARVALHO, Michelle S.; MASA, Caroline D.; NUNES, Dayane F. S.; YONAMINEA, Camila M.; HAYASHIA, Mirian A. F. **Metabolismo do triptofano em transtornos mentais: Um enfoque na esquizofrenia**. a Laboratório Interdisciplinar de Neurociências Clínicas (LiNC), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM), São Paulo, São Paulo, Brasil. *Vitalle* 29 n. 2 (2017) 44-56.

CHOJNACKI, C.; POPLAWSKI, T.; CHOJNACKI, J.; FILA, M.; KONRAD, P.; BLASIAK, J. **Tryptophan Intake and Metabolism in Older Adults with Mood Disorders**. *Nutrients*. 2020 Oct 18;12(10):3183. doi: 10.3390/nu12103183. PMID: 33081001; PMCID: PMC7603218.

EVRENSEL, A.; ÜNSALVER, B. Ö.; CEYLAN, M. E. **Immune-Kynurenine Pathways and the Gut Microbiota-Brain Axis in Anxiety Disorders.** *Adv Exp Med Biol.* 2020;1191:155-167. doi: 10.1007/978-981-32-9705-0_10. PMID: 32002928.

FERNSTROM, J. D. **A Perspective on the Safety of Supplemental Tryptophan Based on Its Metabolic Fates.** *J Nutr.* 2016 Dec;146(12):2601S-2608S. doi: 10.3945/jn.115.228643. Epub 2016 Nov 9. PMID: 27934651.

Food and Nutrition Board. **Recommended Dietary Allowances.** National Academy of Sciences - National Research Council. Ed. 10. 1989.

GIACOBBE, P. FLINT, A. **Diagnosis and Management of Anxiety Disorders.** *BEHAVIORAL NEUROLOGY AND PSYCHIATRY*, 3, 24, 893-919, Jun 2018.

GIBSON, E. L. **Tryptophan supplementation and serotonin function: genetic variations in behavioural effects.** *Proc Nutr Soc.* 2018 May;77(2):174-188. DOI: 10.1017/S0029665117004451. Epub 2018 Jan 25. PMID: 29368666.

GIBSON, E. L.; VARGAS, K.; HOGAN, E.; HOLMES, A.; ROGERS, P. J.; WITTEWER, J.; KLOEK, J.; GORALCZYK, R.; MOHAJERI, M. H. **Effects of acute treatment with a tryptophan-rich protein hydrolysate on plasma amino acids, mood and emotional functioning in older women.** *Psychopharmacology (Berl).* 2014 Dec;231(24):4595-610. doi: 10.1007/s00213-014-3609-z. Epub 2014 May 25. PMID: 24858376; PMCID: PMC4231284.

GOLAN, David E.; JUNIOR, Armen H. Tashjian; ARMSTRONG, Ehrin J.; ARMSTRONG, April W. **Princípios de Farmacologia.** A Base Fisiopatológica da Farmacologia. 3ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

HALEEM, D. J. **Improving therapeutics in anorexia nervosa with tryptophan.** Life Sci. 2017 Jun 1;178:87-93. doi: 10.1016/j.lfs.2017.04.015. Epub 2017 Apr 22. PMID: 28438641.

JENKINS, T. A.; NGUYEN, J. C.; POLGLAZE, K. E.; BERTRAND, P. P. **Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis.** Nutrients. 2016 Jan 20;8(1):56. doi: 10.3390/nu8010056. PMID: 26805875; PMCID: PMC4728667.

JÚNIOR, D. T. S.; VERDE, T. F. C. L.; LANDIM, A. S. R. **Alimentos Ricos Em Triptofano E Seu Efeito Na Liberação Da Serotonina E Possíveis Benefícios No Transtorno De Ansiedade.** Research, Society and Development 10.14 (2021).

KACHANI, Adriana Trejger; CORDÁS, Táki Athanássios. **Nutrição em Psiquiatria.** 2. ed. São Paulo: Manole, 2021.

KIKUCHI, Asako M.; TANABE, Aya; IWAHORI, Yoshihiro. **A systematic review of the effect of L-tryptophan supplementation on mood and emotional functioning.** Journal of Dietary Supplements, 10 Apr 2020.

LE FLOC'H, N.; OTTEN, W; MERLOT, E. **Triptofano metabolismo, da nutrição a potenciais aplicações terapêuticas.** Aminoácidos 41, 1195-1205 (2011).

LI, X.; ZHANG, B.; HU, Y.; ZHAO, Y. **New Insights Into Gut-Bacteria-Derived Indole and Its Derivatives in Intestinal and Liver Diseases.** Front Pharmacol. 2021 Dec 13;12:769501. doi: 10.3389/fphar.2021.769501. PMID: 34966278; PMCID: PMC8710772.

LINDSETH, G.; HELLAND, B.; CASPERS, J. **The effects of dietary tryptophan on affective disorders.** Archives of Psychiatric Nursing, v. 29, n. 2, p. 102-107, apr.; 2015. doi: 10.1016/j.apnu.2014.11.008. Epub 2014 Dec 9. PMID: 25858202; PMCID: PMC4393508.

MAFFEI, Massimo. E. **5-Hydroxytryptophan (5-HTP):** Natural Occurrence, Analysis, Biosynthesis, Biotechnology, Physiology and Toxicology. International Journal of Molecular Sciences. 2020 Dec 26; 22(1):181. doi: 10.3390/ijms22010181. PMID: 33375373; PMCID: PMC7796270.

MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ, A. RUBIO-ARIAS, J. Á.; RAMOS-CAMPO, D. J.; RECHEGARCÍA, C.; LEYVA-VELA, B.; NADAL-NICOLÁS, Y. **Psychological and Sleep Effects of Tryptophan and Magnesium-Enriched Mediterranean Diet in Women with Fibromyalgia.** Int J Environ Res Public Health. 2020 Mar 26;17(7):2227. doi: 10.3390/ijerph17072227. PMID: 32224987; PMCID: PMC7178091.

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. **Revisão integrativa:** método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. Texto & Contexto - Enfermagem. 2008, v. 17, n. 4, pp. 758-764.

MOHAJERI, M. H.; WITTEWER, J.; VARGAS, K.; HOGAN, E.; HOLMES, A.; ROGERS, P. J.; GORALCZYK, R.; GIBSON, E. L. **Chronic treatment with a tryptophan-rich protein hydrolysate improves emotional processing, mental energy levels and reaction time in middle-aged women.** British Journal of Nutrition, jan., 2015, 113(2), p. 350-365. doi:10.1017/S0007114514003754.

Organização Pan-Americana da Saúde. **Pandemia de COVID-19 desencadeia aumento de 25% na prevalência de ansiedade e depressão em todo o mundo, 2022.** Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/2-3-2022-pandemia-covid-19-desencadeia-aumento-25-na-prevalencia-ansiedade-e-depressao->

SOH, Nerissa. L., WALTER, Garry. **Tryptophan and depression: Can diet alone be the answer?**. Acta Neuropsychiatrica, v. 23, ed. 1, p. 3-11, fev., 2011. DOI: 10.1111/j.1601-5215.2010.00508.x.

SONGTACHALERT, Tanya; ROOMRUANGWONG, Chutima; CARVALHO, A. F.; BOURIN, Michel; MAES, Michel. **Anxiety Disorders: Sex Differences in Serotonin and Tryptophan Metabolism**. Bentham Science Publishers. Emirados Árabes Unidos, Vol 18, Ed. 19, pp. 1704-1715, 2018.

STRASSER, B.; GOSTNER, J. M.; FUCHS, D. **Mood, food, and cognition: role of tryptophan and serotonin**. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2016 Jan;19(1):55-61. doi: 10.1097/MCO.0000000000000237. PMID: 26560523.

VELOSO, Leticia O. **Serotonina N-acetiltransferase: Um estudo Bioinformático**. Universidade Federal de Uberlândia. Ituiutaba – MG, p. 01-30, 2018.

WALCZAK, K.; WNOROWSKI, A.; TURSKI, W. A.; Plech, T. **Kynurenic acid and cancer: facts and controversies**. Cell Mol Life Sci. 2020 Apr;77(8):1531-1550. doi: 10.1007/s00018-019-03332-w. Epub 2019 Oct 28. PMID: 31659416; PMCID: PMC7162828.

WALSH, William J. **O poder dos nutrientes: como a bioquímica natural está substituindo os remédios psiquiátricos no tratamento de distúrbios mentais**. 1. ed. Rio de Janeiro: Versal, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates, 2017**.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. (2022, 8 June.) **Mental disorders**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>. Acesso em: 20 abr. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The Burden of Mental Disorders in the Region of the Americas, 2018**. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49578/9789275120286_eng.pdf?sequence=10&isAllowed=y. Acesso em: 18 abr. 2022.

ZAHAR, Sélina; SCHNEIDER, Nora; MAKWANA, Aidan; CHAPMAN, Stephen; CORTHESEY, John; AMICO, Maïlis; HUDRY, Julie. **Dietary tryptophan-rich protein hydrolysate can acutely impact physiological and psychological measures of mood and stress in healthy adults**, Nutritional Neuroscience. Mar., 2022, p. 1-10. DOI: 10.1080/1028415X.2022.2047435.

ZHU, Y; ZHAO, J.; LUO, L.; GAO, Y.; BAO, H.; LI, P.; ZHANG, H. **Research progress of indole compounds with potential antidiabetic activity**. Eur J Med Chem. 2021 Nov 5;223:113665. doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113665. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34192642.