

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CLAUDIA REGINA DE SOUZA

EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DA  
DEPRESSÃO E ANSIEDADE: UMA OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS  
DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

CURITIBA  
2022

CLAUDIA REGINA DE SOUZA

EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DA  
DEPRESSÃO E ANSIEDADE: UMA *OVERVIEW* DE REVISÕES SISTEMÁTICAS  
DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Fábio Seigi Murakami

Co-orientadora: Profa. Dra. Thais Martins  
Guimarães

CURITIBA  
2022

Souza, Claudia Regina de

Eficácia e segurança dos probióticos no tratamento da depressão e ansiedade [recurso eletrônico]: uma *overview* de revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados / Claudia Regina de Souza – Curitiba, 2022.  
1 recurso online: PDF.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2022.

Orientador: Prof. Dr. Fábio Seigi Murakami  
Coorientador: Profa. Dra. Thais Martins Guimarães

1. Probióticos. 2. Depressão. 3. Ansiedade. 4. Revisão sistemática.  
I. Murakami, Fábio Seigi. II. Guimarães, Thais Martins. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 615.329

Maria da Conceição Kury da Silva CRB 9/1275



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS - 40001016042P8

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **CLAUDIA REGINA DE SOUZA** intitulada: **EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS PROBIÓTIOS NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO E ANSIEDADE: UMA OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**, sob orientação do Prof. Dr. FÁBIO SEIGI MURAKAMI, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 27 de Abril de 2022.

Assinatura Eletrônica

28/04/2022 17:50:01.0

FÁBIO SEIGI MURAKAMI

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

28/04/2022 18:25:53.0

HELENA HIEMISCH LOBO BORBA

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

29/04/2022 17:09:53.0

ROSSANA CALEGARI DOS SANTOS

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Ao meu marido Emanuel,  
Aos meus pais, Angela e José,  
pelo incentivo, base e apoio.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, gostaria de agradecer aos meus pais, José e Angela, por todo o suporte e motivação durante todo o meu percurso, sempre preocupados em me oferecer uma educação de qualidade e me proporcionarem o melhor.

Agradeço ao Emanuel, por me inspirar na vida acadêmica, por todo o apoio pelo companheirismo, por dedicar tanto amor, paciência e carinho e por me incentivar a concluir este trabalho mesmo durante tempos difíceis de pandemia.

Agradeço a minha família e amigos, que fazem parte de todos os momentos importantes da minha vida e desse momento não ficaram de fora, mesmo que indiretamente, me incentivando, apoiando e compartilhando alegrias.

Gostaria de agradecer a todos os colegas do laboratório QUALITEC pelos risos, companheirismo e por me ajudarem a concluir essa etapa de maneira mais leve. Em especial, gostaria de agradecer ao André, Raul e Mariana pela parceria neste trabalho. Ainda, agradeço o ombro amigo, especialmente da Andressa, que me entendeu e apoiou quando mais precisei.

Agradeço à Universidade Federal do Paraná e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas por mais uma oportunidade. Agradeço a CAPES pelo auxílio financeiro, sem o qual não seria possível realizar minha formação.

Por fim, agradeço aos meus orientadores Prof. Dr. Fábio S. Murakami e Profa. Dra. Thais Guimarães pelos ensinamentos, paciência e dedicação ao meu trabalho. Assim como a todos que de alguma forma contribuíram com esse trabalho.

## RESUMO

A depressão e a ansiedade são os transtornos mentais com maior prevalência no mundo, os quais causam diversas consequências à saúde humana. No Brasil, 5,8% da população é afetada por depressão e 9,3% por ansiedade. Sabe-se que a microbiota intestinal tem influência no sistema nervoso central. Por esse motivo, o consumo de probióticos pode atuar como uma alternativa para o tratamento desses transtornos. Portanto, o objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos do uso de probióticos em pacientes diagnosticados com depressão e ansiedade através de uma revisão sistemática de revisões sistemáticas com ou sem meta-análises (*overview*). As buscas foram conduzidas no Pubmed, Scopus e Web of Science. A eficácia e a segurança foram avaliadas através dos resultados de mudança nos scores da escala de depressão e ansiedade dos estudos e no aparecimento de eventos adversos. A qualidade dos estudos foi avaliada pela ferramenta AMSTAR 2. Ao todo, 15 revisões sistemáticas foram incluídas. O resultado do AMSTAR 2 revelou que dez estudos (66,6%) obtiveram avaliação considerada “Moderada”, três estudos (20%) foram classificados com qualidade “Baixa” e dois (13,3%) estudos obtiveram qualidade “Criticamente Baixa”. A maioria dos estudos apresentou resultados satisfatórios no consumo de probióticos no tratamento da depressão e ansiedade para pessoas diagnosticadas. Os eventos adversos foram poucos citados nos estudos e, quando citados, não houve diferença significativa quando comparados ao grupo placebo. Os resultados reunidos nesse estudo podem auxiliar em tomadas de decisão em relação ao tratamento dos transtornos de depressão e ansiedade para pacientes diagnosticados com essas condições.

Palavras-chave: probiótico, depressão, ansiedade, revisão sistemática.

## **ABSTRACT**

Depression and anxiety are the most prevalent mental disorders in the world, which have different consequences for human health. In Brazil, 5.8% of the population is affected by depression and 9.3% by anxiety. It is known that the intestinal microbiota has an influence on the central nervous system. For this reason, the consumption of probiotics can act as an alternative for the treatment of these disorders. Therefore, the aim of this study was to evaluate the use of probiotics in patients diagnosed with depression and anxiety through an overview (systematic review of systematic reviews with or without meta-analyses). Searches were conducted on Pubmed, Scopus and Web of Science. Efficacy and safety were evaluated through the results of changes in the depression and anxiety scale scores of the studies and the appearance of adverse events. The quality of the studies was assessed using the Amstar 2 tool. A total of 15 systematic reviews were included. The Amstar 2 result revealed that ten studies (66.6%) were classified as "moderate", three studies (20%) were classified as "low" quality and two (13.3%) studies were classified as "critically low". Most studies showed satisfactory results in the consumption of probiotics in the treatment of depression and anxiety for diagnosed people. Adverse events were rarely mentioned in the studies and, when mentioned, there was no significant difference when compared to the placebo group. The results gathered in this study can help in decision making in relation to aid in the treatment of depression and anxiety disorders for diagnosed patients.

Keywords: probiotic, depression, anxiety, systematic review.

## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| FIGURA 1: VISÃO GERAL DO EIXO CÉREBRO-INTESTINO .....                          | 21 |
| FIGURA 2: ETAPAS PRINCIPAIS DA OVERVIEW.....                                   | 23 |
| FIGURA 3: FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DOS ESTUDOS ADAPTADO DO PRISMA<br>(2020) ..... | 28 |

## **LISTA DE QUADROS**

|   |    |
|---|----|
| QUADRO 1: ESTRATÉGIA DE BUSCA NA BASE DE DADOS PUBMED .....   | 24 |
| QUADRO 2: ESTRATÉGIA DE BUSCA NA BASE DE DADOS SCOPUS .....   | 25 |
| QUADRO 3: ESTRATÉGIA DE BUSCA NA BASE DE DADOS WEB OF SCIENCE | 26 |

## **LISTA DE TABELAS**

|   |    |
|---|----|
| TABELA 1: CARACTERÍSTICAS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS.....        | 30 |
| TABELA 2: RESULTADO DA QUALIDADE METODOLÓGIA PELO AMSTAR-2..... | 35 |

## SUMÁRIO

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO</b> .....   | <b>13</b> |
| 1.1 OBJETIVOS.....  | 14        |
| 1.1.1 Objetivo geral.....   | 14        |
| 1.1.2 Objetivos específicos.....  | 14        |
| <b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....  | <b>16</b> |
| 2.1 DEPRESSÃO.....  | 16        |
| 2.2 ANSIEDADE.....  | 17        |
| 2.3 PROBIÓTICOS.....  | 17        |
| 2.4 EIXO INTESTINO-CÉREBRO.....   | 20        |
| <b>3 METODOLOGIA</b> .....  | <b>23</b> |
| 3.1 REGISTRO DO PROTOCOLO.....  | 23        |
| 3.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....   | 24        |
| 3.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA.....  | 24        |
| 3.4 SELEÇÃO DE ESTUDOS.....   | 26        |
| 3.5 EXTRAÇÃO DE DADOS.....  | 26        |
| 3.6 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE.....   | 27        |
| <b>4 RESULTADOS</b> .....   | <b>28</b> |
| 4.1 RESULTADOS DE EFICÁCIA.....   | 32        |
| 4.2 RESULTADOS DE SEGURANÇA.....  | 33        |
| 4.3 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA.....  | 34        |
| <b>5 DISCUSSÃO</b> .....  | <b>36</b> |
| <b>6 CONCLUSÃO</b> .....  | <b>38</b> |
| <b>REFERÊNCIAS</b> .....  | <b>39</b> |
| <b>APÊNDICE 1 - ESTUDOS EXCLUÍDOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA APÓS A LEITURA NA ÍNTEGRA E JUSTIFICATIVAS</b> ..... | <b>45</b> |
| <b>ANEXO 1: QUESTIONÁRIO AMSTAR-2</b> .....   | <b>49</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

Os probióticos compreendem uma das classes de micro-organismos de elevada significância e têm recebido considerável atenção recentemente (LOMELI, 2017). Os primeiros estudos de probióticos foram realizados por Metchnikoff e Tissier (1907), que fizeram sugestões científicas sobre o uso de probióticos de bactérias (LOMELI, 2017).

Os benefícios dos micro-organismos probióticos para o organismo humano são diversos, uma vez que promovem a diminuição da população de patógenos, estabilizam a microbiota intestinal, aumentam a absorção de minerais, aliviam a constipação, estimulam o sistema imunológico, previnem infecções urogenitais, inibem efeitos mutagênicos, reduzem os níveis séricos de colesterol e possuem efeitos anti-hipertensivos (FRITZEN-FREITE, 2013). Além disso, os probióticos auxiliam na prevenção da diarreia infantil, na osteoporose, alergias alimentares e distúrbios atópicos, reduzem a diarreia, controlam as doenças inflamatórias intestinais e protegem contra o câncer de cólon e bexiga (LOMELI, 2017). Desta forma, o mercado mundial de probióticos vem correspondendo a 30% do mercado global de alimentos funcionais, resultando em aproximadamente 50 bilhões de dólares por ano (KIA et al., 2018).

Estudos recentes mostram que a microbiota tem influência bidirecional do eixo cérebro-intestino, impactando no sistema nervoso central (SNC). Segundo Romijn e colaboradores (2008) o eixo cérebro-intestino engloba, de maneira fisiológica, os sinais nervosos aferentes e eferentes, endócrinos, nutricionais e imunológicos entre o SNC e o sistema gastrointestinal.

No Brasil, a prevalência de depressão chega a 5,8% da população, o que representa mais de 11 milhões de casos no total, e a prevalência de ansiedade chega a 9,3%, o equivalente a mais de 18 milhões de pessoas acometidas por esse transtorno (WHO, 2017).

Devido ao conhecimento do eixo cérebro-intestino, uma dieta saudável e o consumo de probióticos podem atuar como alternativa prática e natural para o tratamento desses transtornos (ZAGÓRSKA et al, 2020).

Os micro-organismos probióticos pertencem a diferentes gêneros e espécies, tanto de bactérias como leveduras, e para que eles exerçam suas funções a viabilidade é crucial e deve ser superior a  $6 \log \text{ UFC mL}^{-1}$  ou  $\text{g}^{-1}$  durante toda a

validade do produto. Isso se relaciona com a dose mínima diária recomendada para ingestão de micro-organismos probióticos (8-9 log células viáveis, obtidas pelo consumo de 100 gramas de produto com 6-7 log células viáveis mL<sup>-1</sup> ou g<sup>-1</sup>) (FRITZEN-FREITE, 2013).

Segundo a RDC nº 241 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA de 26 de julho de 2018, o termo probiótico se refere a micro-organismos vivos benéficos à saúde do hospedeiro, quando administrados em quantidades adequadas. Ainda, por definição, psicobióticos são micro-organismos que promovem benefícios na saúde dos pacientes que sofrem de doenças psiquiátricas (DINAN et al. 2013). Os micro-organismos mais utilizados como probióticos são as espécies dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, de modo que alguns deles são utilizados na indústria nos alimentos fermentados e não-fermentados (BUSTAMANTE et al., 2017). Esses gêneros têm a capacidade de secretar ácido gama-aminobutírico (GABA), o principal neurotransmissor inibitório no cérebro, cuja disfunção pode contribuir com ansiedade e depressão (COSTA et al., 2020)

Dessa forma, o presente trabalho visa avaliar os efeitos do consumo de probióticos em pacientes diagnosticados com depressão e ansiedade através de uma *overview*, avaliando também a qualidade da evidência disponível.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo geral

Avaliar os efeitos do uso de probióticos em pacientes diagnosticados com depressão e/ou ansiedade.

### 1.1.2 Objetivos específicos

- Compilar informações de revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) que avaliaram o uso dos probióticos na depressão e/ou ansiedade;
- Avaliar a evidência secundária da eficácia dos probióticos no tratamento da depressão e ansiedade;
- Verificar a segurança do uso de probióticos no tratamento da depressão e ansiedade;

- Avaliar a qualidade metodológica das revisões sistemáticas.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 DEPRESSÃO

A depressão é um transtorno mental que pode prejudicar a capacidade de um indivíduo diariamente. As pessoas deprimidas podem ter diversos sintomas, como sentirem-se tristes, ansiosas, vazias, inúteis, irritadas, podem perder o interesse em realizar atividades diárias, comer demais ou perder o apetite, ter problemas de concentração, dificuldade em tomar decisões e, em casos mais sérios, podem tentar ou cometer suicídio (HUANG, WANG, HU, 2016).

A Organização Mundial da Saúde, no mais recente conjunto de Estimativas Globais de Saúde (2015), estima que 4,4% da população global apresenta depressão. Além disso, cita que a depressão é mais comum entre mulheres (5,1%) do que em homens (3,6%).

Estima-se que de 30% a 50% dos casos de depressão não são diagnosticados, o que se deve a fatores relacionados aos pacientes e aos médicos. Com relação aos pacientes, pode ser explicado pelo preconceito quanto ao diagnóstico ou a descrença no tratamento. Já em relação aos médicos, deve-se a falta de treinamento, falta de tempo, reconhecimento apenas dos sintomas físicos da depressão, entre outros (FLECK et al, 2003).

O diagnóstico de transtornos depressivos pode ser realizado por meio da história clínica do paciente, da presença de sinais e sintomas e do tempo de permanência desses sinais. Assim, é possível realizar a aplicação de escalas específicas que contribuem na avaliação dos sintomas, no estabelecimento do diagnóstico, no acompanhamento e no resultado do tratamento destinado ao paciente (TIER et al, 2007).

A depressão deveria ser comumente tratada de forma globalizada, isto é, deve-se utilizar de maneira conjunta a psicoterapia, as mudanças no estilo de vida e a terapia farmacológica (SOUZA, 1999). Entretanto, desde a década de 80, a terapia farmacológica com antidepressivos tem sido a maior modalidade de intervenção no tratamento de transtornos depressivos. De 1987 a 1997, o uso de antidepressivos para diagnosticados com transtorno depressivo maior aumentou de 37% para 74%. O uso antidepressivos deve ser corretamente seguido para evitar remissões. Entretanto, ocorreu o aumento do uso indiscriminado, levando a efeitos adversos indesejados e

contribuindo para o uso de outros medicamentos. Por esse motivo, estudos recentes estão em busca de estratégias não farmacológicas para o tratamento da depressão (NADEEM et al, 2019).

## 2.2 ANSIEDADE

A ansiedade é um estado normal, que possibilita a detecção de ameaças em potencial. Ela pode remeter a aspectos do futuro como, por exemplo, apreensão por não poder controlar ou prever situações de repulsa e manter o foco para esses eventos aversivos. Em alguns casos, quando um paciente ansioso não consegue se adequar a esses estímulos e passa a apresentar os sintomas de forma exacerbada, caracterizam-se os Transtornos de Ansiedade (DESOUZA et al., 2013).

Os transtornos de ansiedade podem aparecer como inquietação, dificuldade de concentração, distúrbios do sono, fadiga, tremores, entre outras características. Assim como a depressão, a ansiedade pode trazer consequências na qualidade de vida do paciente (FERNANDEZ et al, 2017).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2022), ocorreu um aumento de 25% na prevalência global de ansiedade e depressão após o primeiro ano da pandemia de COVID-19, atingindo principalmente jovens e mulheres.

Existem diversas escalas que são aplicadas para mensurar o estado de ansiedade do paciente. As escalas mais utilizadas de avaliação clínica são: Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A), Escala de Ansiedade de Beck, Escala Clínica de Ansiedade, Escala Breve de Ansiedade e Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (ANDRADE; GORENSTEIN, 1998).

Um dos maiores limitantes para a correta avaliação da ansiedade é a sua semelhança com sintomas depressivos, em que muitos pesquisadores não separam as duas condições (ANDRADE; GORENSTEIN, 1998).

## 2.3 PROBIÓTICOS

Os primeiros registros de consumo de bebidas com bactérias pelos humanos datam de 2000 anos atrás. Apesar dessa longa história, Metchnikoff realizou o primeiro estudo científico relacionado aos probióticos somente em 1907 (SARAO; ARORA, 2017). Ao longo dos anos, pesquisadores questionaram se essas bactérias eram capazes de sobreviver, colonizar e realizar benefícios no trato gastrointestinal. Com isso, estudos foram executados e, no início da década de 1920, os efeitos terapêuticos dos probióticos na digestão foram documentados e defendidos (SOCCOL et al., 2010).

O termo probiótico foi usado pela primeira vez por Lilly e Stillwel (1965), para descrever substâncias secretadas por um organismo que estimulam o crescimento de outro (SARAO; ARORA, 2017). Logo, Parker (1974) utilizou o termo para se referir a suplementos alimentares destinados a animais, incluindo micro-organismos e substâncias que afetam o equilíbrio da microbiota intestinal (COPPOLA; TURNER, 2003).

A evolução do termo continuou com Fuller (1989), que caracterizou os probióticos como suplementos alimentares que contêm bactérias vivas que favorecem o equilíbrio da microbiota intestinal, pois exercem efeito benéfico no hospedeiro. Diversas outras definições foram sugeridas ao longo do tempo. Segundo a RDC nº 241 da ANVISA, de 26 de julho de 2018, o termo probiótico atualmente se refere a micro-organismos vivos benéficos à saúde do hospedeiro quando administrados em quantidades adequadas.

Entre esses benefícios, pesquisas enumeram a diminuição das infecções gastrointestinais, redução do colesterol sérico, atividade antimicrobiana, melhora do metabolismo da lactose, propriedades antimutagênicas e anticarcinogênicas, a diminuição dos sintomas da síndrome do intestino irritável e da dermatite atópica (COGHETTO; BRIQUES; AYUB, 2016).

Diversos estudos descrevem como essas bactérias agem como barreira protetora no trato gastrointestinal, como participam da ativação do sistema imunológico e contribuem para uma melhor digestão e absorção de nutrientes (ARAÚJO-URIBE et al., 2018). Ainda, a literatura descreve que os probióticos podem promover a proteção do organismo do hospedeiro contra micro-organismos indesejáveis (SOCCOL et al., 2010).

A ingestão de culturas de bactérias probióticas também estimula o crescimento de micro-organismos desejados e reforça naturalmente o sistema de

defesa do organismo. A justificativa para que isso ocorra pode ser pela diminuição do pH luminal devido à produção de ácidos graxos de cadeias pequenas, ácido acético, ácido láctico ou ácido propiônico por esses micro-organismos, que tornam os nutrientes vitais indisponíveis para patógenos, por alterar o potencial redox do ambiente e por produzir peróxido de hidrogênio, bacteriocinas ou outras substâncias inibitórias (ANAL; SINGH, 2007).

O mecanismo de ação dos probióticos não é totalmente conhecido, entretanto existe a possibilidade de que seja multifatorial. Alguns mecanismos como aprimoramento da barreira epitelial, aumento da adesão na mucosa intestinal, inibição da adesão de patógenos, exclusão competitiva de micro-organismos patogênicos, produção de substâncias antimicrobianas e modulação do sistema imune podem explicar a maneira pela qual os probióticos promovem benefícios ao organismo do hospedeiro (BERMUDEZ-BRITO et al., 2012).

Por esse motivo, a seleção de bactérias probióticas deve atender alguns critérios como: ser de origem humana, ter estabilidade frente ao ácido e à bile, ter capacidade de aderir à mucosa intestinal, ter capacidade de colonizar o trato gastrointestinal humano, ter a capacidade de produzir compostos antimicrobianos e ser metabolicamente ativo no intestino (OLIVEIRA et al., 2002).

Os probióticos devem sobreviver para que possam povoar o intestino humano. A sobrevivência é uma das questões de maior relevância ligada à promoção de benefício a saúde por bactérias probióticas (ANAL; SINGH, 2007). A viabilidade dos probióticos tem sido relacionada a diversos fatores, incluindo a acidez titulável, pH, peróxido de hidrogênio, conteúdo de oxigênio dissolvido, temperatura de armazenamento, espécies e cepas de produtos lácteos fermentados, concentração de ácido láctico e acético e a concentração de proteína do soro (ANAL; SINGH, 2007).

Os micro-organismos mais utilizados como probióticos são dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacteria*. Entretanto, outros gêneros têm sido empregados como *Enterococcus*, *Bacillus*, *Streptococcus* e até mesmo leveduras como *Saccharomyces cerevisiae* e *Saccharomyces boulardii* (MARTÍN et al., 2015; SOCCOL et al., 2010).

O gênero *Bacillus spp.* tem ganhado crescente destaque devido as suas vantagens frente aos outros micro-organismos (AMOAHA et al., 2019). Araújo-Urbe et al. (2018) mostraram em seus estudos que bactérias do gênero *Bacillus* tiveram maior viabilidade, quando testadas a 144°C, em comparação às do gênero *Lactobacillus*. Isso indica que a melhor tolerância contra temperaturas dos *Bacillus* provavelmente

se deve ao fato desses micro-organismos produzirem esporos, que permitem a tolerância a ambientes de condições extremas.

O consumo dos probióticos ocorre principalmente depois do uso de antibióticos, que destroem a microbiota do trato digestivo. Além disso, é recomendado o consumo diário para que os micro-organismos benéficos ou úteis estejam presentes em maior número na flora intestinal (SOCCOL et al., 2010).

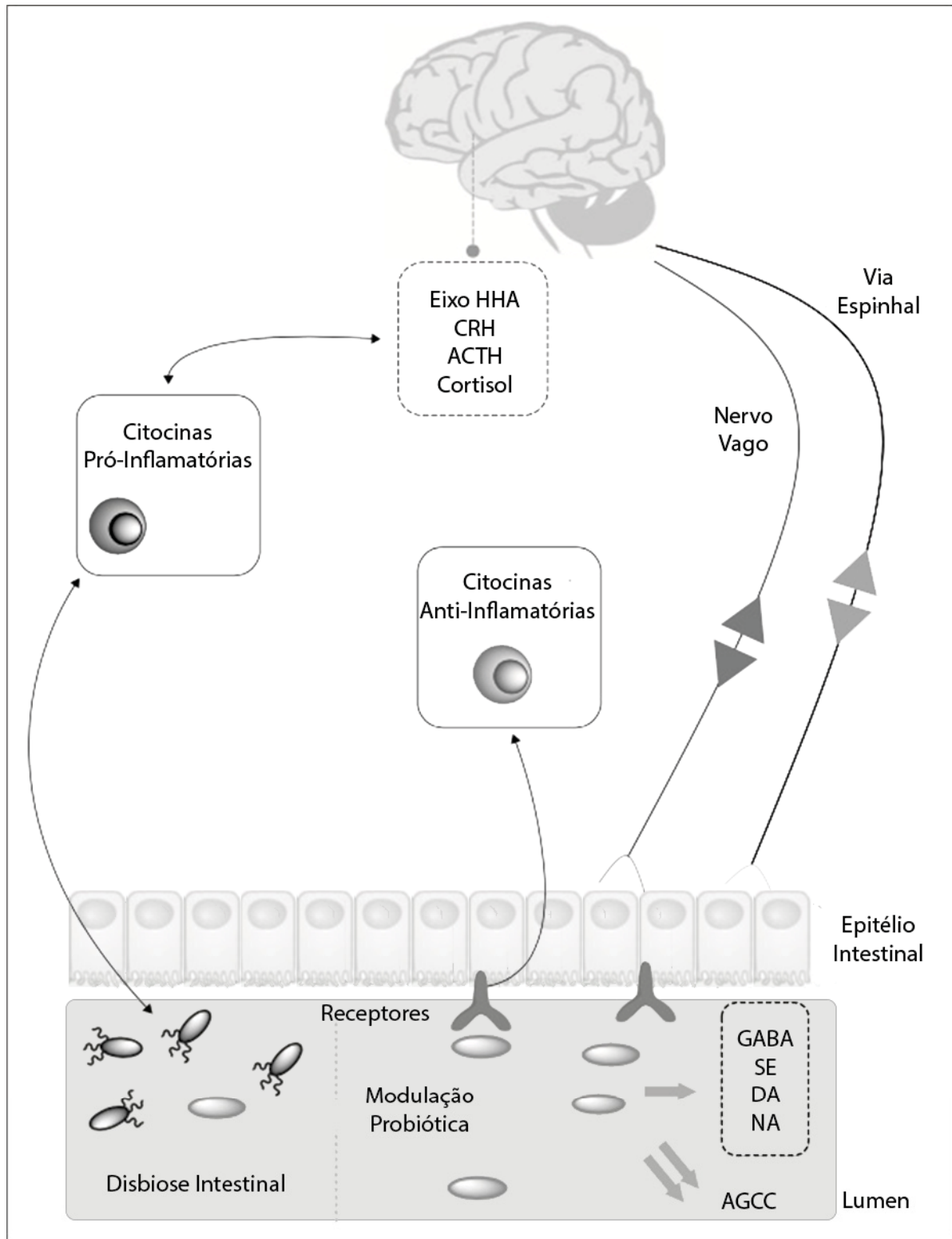
## 2.4 EIXO INTESTINO-CÉREBRO

O Eixo Intestino-Cérebro é um sistema regulatório bidirecional que envolve o cérebro, o sistema nervoso central e o ambiente intestinal. O ambiente intestinal inclui as células humanas, microbianas, metabólitos e produtos químicos neuroativos e substratos energéticos. Essa ligação se deve a inervação do sistema nervoso entérico ao trato gastrointestinal, o pâncreas e a vesícula biliar, assim, relacionando o intestino e sua microbiota à imunidade, função endócrina, sistema nervoso e regulação do comportamento humano (FURTADO; DA SILVA; WALFALL, 2018). A FIGURA 1 ilustra uma visão geral do funcionamento do eixo intestino-cérebro.

Diversos estudos apontam a relação entre a saúde intestinal e os estados de depressão e ansiedade. Sabe-se que além dos cuidados de saúde mental, outras estratégias como a suplementação com probióticos podem auxiliar no tratamento (SCHNORR; BACHNER, 2016).

Os pacientes com depressão podem apresentar composição da microbiota intestinal diferente de indivíduos saudáveis, com menor diversidade e com maiores níveis de marcadores inflamatórios. Ainda, pacientes que apresentam condições intestinais, como a síndrome do intestino irritável, costumam ter ansiedade e depressão como comorbidades (SOUZEDO; BIZARRO; PEREIRA, 2020).

FIGURA 1: VISÃO GERAL DO EIXO INTESTINO-CÉREBRO



FONTE: Adaptado de ZAGÓRSKA et al (2020).

LEGENDA: O intestino transmite sinais ao sistema nervoso central por meio de uma via bidirecional envolvendo o nervo vago e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), o sistema nervoso entérico, as células endócrinas e as células imunes. As bactérias contidas na microbiota intestinal secretam ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), metabólitos e neurotransmissores como o GABA (ácido gama-aminobutírico), noradrenalina (NA), dopamina (DA) e serotonina (SE). Quando ocorre a disbiose

intestinal ocorre o aumento da produção de citocinas e respostas pró-inflamatórias, que podem influenciar no eixo HHA, desregulando os níveis dos hormônios liberador de corticotrofina (CRH) e adrenocorticotrófico (ACTH), favorecendo o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos. Por sua vez, os probióticos, por meio da interação com receptores, induzem a secreção de citocinas anti-inflamatórias, que podem evitar o aparecimento desses transtornos.

### 3 METODOLOGIA

O delineamento do trabalho foi conduzido de acordo com o Handbook da Cochrane e as recomendações para revisões sistemáticas e meta-análises do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) (HIGGINS, 2020; MOHER, 2009).

A *overview* foi realizada para sintetizar as informações existentes sobre a eficácia e a segurança do uso de probióticos em pacientes com depressão e/ou ansiedade. Para isso, foram realizadas diversas etapas de processo, que estão resumidas na FIGURA 2.

FIGURA 2: ETAPAS PRINCIPAIS DA OVERVIEW



FONTE: O autor (2021).

#### 3.1 REGISTRO DO PROTOCOLO

O protocolo foi registrado no PROSPERO (*International Prospective Registry of Systematic Reviews*), sob o número CRD42021246244, e disponibilizado por meio do seguinte link: [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42021246244](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021246244). O PROSPERO é um banco de dados internacional para registro de revisões

sistemáticas, desenvolvido pelo Center of Reviews and Dissemination (CRD) da Universidade de York na Inglaterra.

### 3.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

As revisões sistemáticas incluídas foram publicadas até maio de 2022. Avaliaram o uso de probióticos no tratamento de pacientes diagnosticados com depressão e/ou ansiedade e compararam o uso de probiótico e algum tratamento ou placebo.

A *overview* considerou revisões sistemáticas com ou sem meta-análises de ensaios clínicos randomizados. Estudos publicados em caracteres não-romanos foram excluídos.

### 3.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca foi realizada nas bases de dados Pubmed (que inclui PubMed Central e Medline), Scopus e Web of Science. Nenhum filtro de ano e nenhuma restrição de idioma foram aplicados.

A busca conduzida apresentou os seguintes termos e suas variações:

- (1) População: (depression OR depressive OR depressing OR depressive disorder OR melancholia OR melancholy OR anxiety OR anxiety disorders OR nervousness OR anxiousness PR anxieties OR anxiousness OR hypervigilance OR uneasiness)
- (2) Intervenção: (probiotic OR probiotics OR symbiotic)
- (3) Tipo de estudo: (systematic review OR meta-analysis OR scoping review).

A busca foi adaptada para cada base de dados, conforme apresentado nos quadros a seguir (QUADRO 1, 2 e 3).

QUADRO 1: ESTRATÉGIA DE BUSCA NA BASE DE DADOS PUBMED

|  |   |
|--|---|
|  | Depression [MH] OR Depression* [TIAB] OR Depressive [TIAB] OR Depressing OR “Depressive Disorder” [MH] OR Melancholia* [TIAB] OR Melancholy [TIAB] OR Anxiety [TIAB] OR Anxiety [MH] OR Anxiety Disorders [MH] OR Angst [TIAB] OR Nervousness [TIAB] OR |
|--|---|

|        |   |  |
|--------|---|--|
| PUBMED | 1   | Anxiousness [TIAB] OR Anxieties [TIAB] OR Anxiousness [TIAB] OR Hypervigilance [TIAB] OR Uneasiness [TIAB] |
|        | AND   |  |
|        | 2   | Probiotics [MH] OR Probiotic* [TIAB] OR Symbiotic* [TIAB]  |
|        | AND   |  |
| 3      | “Systematic Reviews as Topic” [MH] OR meta-analyses [TIAB] OR meta-analysis [TIAB] OR “systematic review” [TIAB] OR “Systematic Review” [Publication Type] OR “Meta-Analysis as Topic” [MH] OR “Meta-Analysis” [Publication Type] OR systematic[sb] |  |

QUADRO 2: ESTRATÉGIA DE BUSCA NA BASE DE DADOS SCOPUS

|        |     |  |
|--------|-----|--|
| SCOPUS | 1   | TITLE-ABS-KEY (Depression* OR Depressive OR Depressing OR “Depressive Disorder” OR Melancholia* OR Melancholy OR Anxiety OR Anxiety OR “Anxiety Disorders” OR Angst OR Nervousness OR Anxiousness OR Anxieties OR Anxiousness OR Hypervigilance OR Uneasiness) |
|        | AND |  |
|        | 2   | TITLE-ABS-KEY (Probiotic* OR Symbiotic*)   |
| AND    |     |  |

|  |   |   |
|--|---|---|
|  | 3 | TITLE-ABS-KEY (“systematic review” OR “meta-analysis” OR “metanalysis” OR “meta-analyses” OR “meta-analyzes”) |
|--|---|---|

QUADRO 3: ESTRATÉGIA DE BUSCA NA BASE DE DADOS WEB OF SCIENCE

|                |     |   |
|----------------|-----|---|
| WEB OF SCIENCE | 1   | TS=(Depression* OR Depressive OR Depressing OR “Depressive Disorder” OR Melancholia* OR Melancholy OR Anxiety OR Anxiety OR “Anxiety Disorders” OR Angst OR Nervousness OR Anxiousness OR Anxieties OR Anxiousness OR Hypervigilance OR Uneasiness) |
|                | AND |   |
|                | 2   | TS=(Probiotic* OR Symbiotic*)   |
|                | AND |   |
|                | 3   | TS=(meta-analyses OR meta-analysis OR “systematic review”)  |

### 3.4 SELEÇÃO DE ESTUDOS

Primeiramente, todas as duplicatas foram removidas das referências. Em seguida, dois revisores independentes avaliaram títulos e resumos dos artigos, aplicando os critérios de elegibilidade. As divergências foram discutidas e avaliadas por um terceiro revisor. Os artigos elegidos foram lidos na íntegra por dois revisores independentes, para selecionar aqueles que realmente atenderam aos critérios.

### 3.5 EXTRAÇÃO DE DADOS

Dois revisores de maneira independente realizaram a extração de dados e coletaram a informação sobre os estudos: título, ano de publicação, presença de

conflito de interesse, país de publicação, financiamento, presença de meta-análise, tipo de meta-análise conduzida, população, número de estudos, probióticos utilizados, dosagem, duração do tratamento, resultados relevantes (eficácia e segurança) e descontinuidade no tratamento.

### 3.6 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

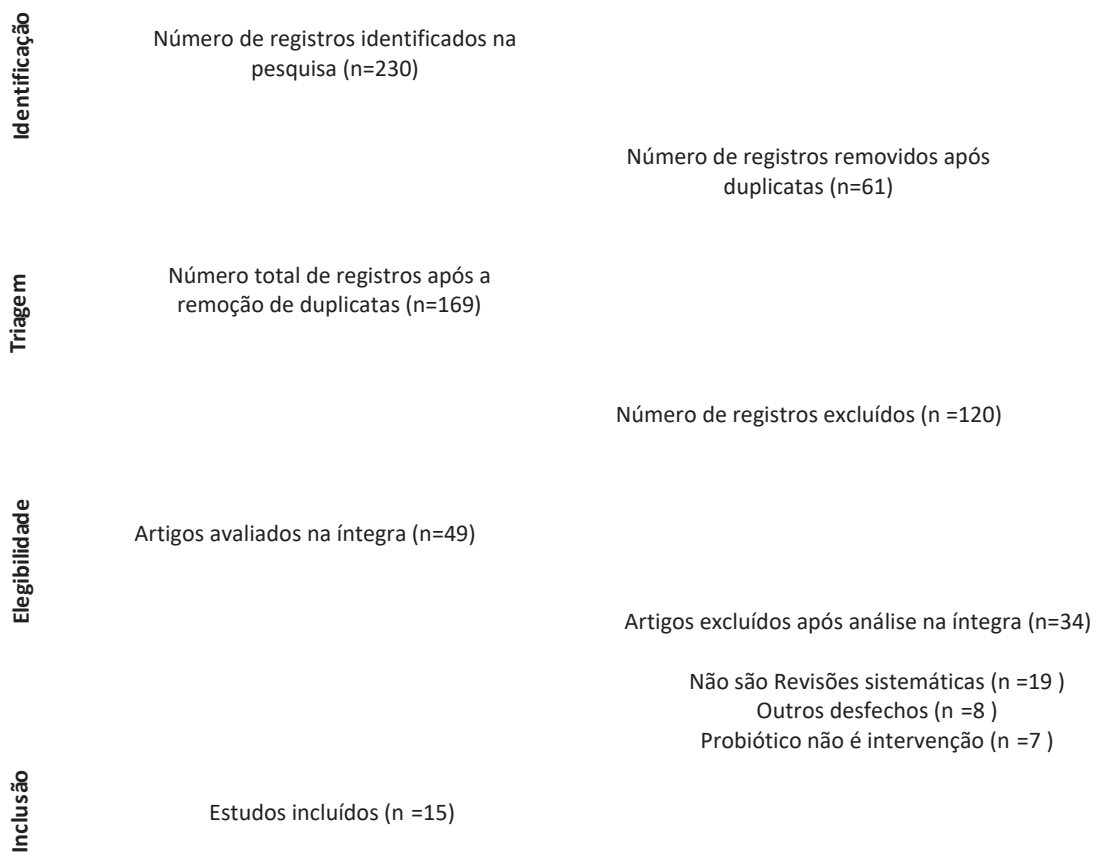
Os domínios de avaliação crítica propostos pelo Handbook da Cochrane para revisões sistemáticas foram aplicados. Para avaliar a qualidade das revisões sistemáticas, utilizou-se o instrumento AMSTAR-2 (*Assessment of Multiple Systematic Reviews*). O AMSTAR-2 determina se o conteúdo mais importante das revisões sistemáticas foi fornecido. Este instrumento contém 16 itens, que avaliam a confiança geral nos resultados da revisão em: alta, moderada, baixa e criticamente baixa (SHEA et. al, 2017).

A ferramenta foi aplicada para cada estudo incluído por dois revisores independentes e, em caso de discordância, um terceiro revisor foi consultado.

## 4 RESULTADOS

Após a busca nas bases de dados e remoção das duplicatas, foram recuperados 169 artigos para a triagem de títulos e resumos, dos quais 49 foram selecionados para a leitura na íntegra. Ao final do processo de seleção dos artigos, 15 revisões sistemáticas foram incluídas para a extração de dados, conforme o fluxograma abaixo (FIGURA 3).

FIGURA 3: FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DOS ESTUDOS ADAPTADO DO PRISMA (2020)



Os estudos incluídos foram publicados entre 2016 e 2020 com produção em 11 países diferentes: Irã (2), Canadá (2), Estados Unidos (2), China (2), Portugal (1), Polônia (1), Japão (1), Taiwan (1), Irlanda (1), Reino Unido (1), Singapura (1). Dos estudos incluídos, 11 deles eram revisões sistemáticas com meta-análise. Todos os

estudos avaliaram o uso de probióticos do gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, sendo que alguns deles também avaliaram outros gêneros em conjunto a esses. Os probióticos foram administrados como intervenção em diversas formas farmacêuticas, na maioria dos casos como cápsulas e sachês. A duração dos estudos levou em média de 6 a 12 semanas. Outras informações foram coletadas e estão contidas na TABELA 1.

TABELA 1: CARACTERÍSTICAS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS

| Autor, ano                      | País           | Financiamento | Conflito de interesse | Número de estudos incluindo depressão / total de estudos | Número de estudos incluindo ansiedade / total de estudos | Meta-análise (sim ou não) | Controle      | Tipo de Bactéria  | Duração      | Forma Farmacéutica                                | Escala de avaliação  | Efeitos Adversos  | Descontinuação   |
|---------------------------------|----------------|---------------|-----------------------|--|--|---------------------------|---------------|---|--------------|---|--|---|--|
| Amirani et. al, 2020            | Irã            | Sim           | Não                   | 9/12   | 1/12   | Sim                       | Sim           | <i>Lactobacillus Bifidobacterium, B. coagulans</i>        | 6-12 semanas | Cápsulas, sachês e alimentos contendo probióticos | HAMD = Hamilton depression rating scale, BDI = Beck Depression Inventory, HAD = Hospital Anxiety and Depression Scale<br>HAM-D - Hamilton Rating Scale for Depression, MADRS - Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, Epidemiologic Studies Depression Scale | N/R   | N/R  |
| Barbosa and Vieira-Coelho, 2019 | Portugal       | Não           | Não                   | 3/11   | 0/11   | Não                       | Sim (placebo) | <i>Lactobacillus Bifidobacterium, B. coagulans</i>        | 8-12 semanas | N/R   |  | N/R   | N/R  |
| Chao et. al, 2020               | China          | Sim           | N/R                   | 7/10   | 7/10   | Sim                       | Sim (placebo) | <i>Lactobacillus Bifidobacterium</i>                      | 6-8 semanas  | Sachês e cápsulas                                 | HAMD = Hamilton depression rating scale, BDI = Beck Depression Inventory, HAD = Hospital Anxiety and Depression Scale  | N/R   | N/R  |
| Goh et al, 2019                 | Taiwan         | Sim           | Não                   | 5/19   | 2/19   | Sim                       | Sim (placebo) | <i>Lactobacillus, Bifidobacterium</i>                     | 4-8 semanas  | Cápsulas, iogurtes, tabletes e sachês             | BDI = Beck Depression Inventory, DASS = Depression Anxiety Stress Scale, HDRS = Hamilton Depression Rating Scale, HADS= Hospital Anxiety and Depression Scale  | Não foram observadas diferenças significativas nos eventos adversos entre os dois grupos, exceto por uma maior incidência de desconforto abdominal no grupo probiótico. | Nenhuma diferença foi encontrada na descontinuação do tratamento por todas as causas e na descontinuação devido a eventos adversos entre os grupos probiótico e placebo. |
| Huang, Wang and Hu, 2016        | China          | Sim           | Não                   | 1/5  | 0/5  | Sim                       | Sim           | <i>Lactobacillus, Bifidobacterium</i>                     | 8 semanas    | Cápsulas  | BDI = Beck Depression Inventory<br>HAM-D= Hamilton Depression Rating Scale, BDI = Beck Depression Inventory, MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, CES-D = Center for Epidemiologic Studies – Depression Scale                                      | N/R   | N/R  |
| Liu, Walsh and Sheehan, 2019    | Estados Unidos | Yes           | N/R                   | 4/29   | 0/29   | Sim                       | Sim           | <i>Lactobacillus, Bifidobacterium, Bacillus coagulans</i> | 8 semanas    | N/R   | QIDS-SR16 = Quick Inventory of Depressive Symptomatology, DASS = depression anxiety and stress scale, HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale, EQ-5D-5L = EuroQol 5 dimensions and 5 levels measure of health and wellbeing, BDI= Beck Depression Inventory | N/R   | N/R  |
| Ng et al, 2017                  | Singapura      | N/R           | Não                   | 3/12   | 0/12   | Sim                       | Sim           | <i>Lactobacillus, Bifidobacterium</i>                     | 8-10 semanas | Freeze-dried, spray-dried                         | Os probióticos são bem tolerados, sem eventos adversos relatados pelos 1349 pacientes participantes dos dez estudos incluídos.   | N/R   | N/R  |

|                               |                |     |     |       |      |     |                      |  |              |                     |  |  |   |
|-------------------------------|----------------|-----|-----|-------|------|-----|----------------------|--|--------------|---------------------|--|--|---|
| Nikolova et al., 2019         | Reino Unido    | Não | Não | 3/3   | 0/3  | Sim | Sim (placebo)        | <i>Lactobacillus, Bifidobacterium</i>  | 8 semanas    | Cápsula e sachê     | BDI = Beck Depression Inventory, MADRS = Montgomery-Asberg Depression Scale  | Os suplementos probióticos foram bem tolerados, sem eventos adversos graves relacionados. Os eventos adversos mais comumente relatados nos dois estudos restantes foram queixas gastrointestinais, náuseas e alteração do apetite. | Baixa taxa de abandono em todos os estudos. |
| Pirbaglou et al., 2016        | Canadá         | Não | Não | 1/10  | 0/10 | Não | Sim (placebo)        | <i>Lactobacillus, Bifidobacterium</i>  | 8 semanas    | Cápsula             | BDI = Beck Depression Inventory  | N/R  | N/R   |
| Huang, Wang and Hu, 2016      | Japão          | Não | Não | 6/6   | 0/6  | Sim | Sim (placebo)        | <i>Lactobacillus, Bifidobacterium</i>  | 6-8 semanas  | N/R                 | BDI = Beck Depression Inventory, HAMD = Hamilton depression rating scale, BAI = Beck Anxiety Inventory   | N/R  | N/R   |
| Sanada et. al., 2020          | Japão          | Não | Não | 10/10 | 0/10 | Sim | Sim (placebo/outros) | <i>Lactobacillus, Bifidobacterium</i>  | 8 semanas    | N/R                 | BDI = Beck Depression Inventory, HAMD = Hamilton depression rating scale, BAI = Beck Anxiety Inventory   | N/R  | N/R   |
| Smith et al., 2019            | Estados Unidos | N/R | Não | 6/12  | 0/12 | Não | Sim (placebo)        | <i>Lactobacillus, Bifidobacterium</i>  | 6-8 semanas  | Cápsula, sachê e pó | BDI = Beck Depression Inventory, DASS = Depression Anxiety Stress Scale, LEIDS = Leiden Index of Depression Sensitivity, HAD = Hospital Anxiety and Depression Scale, HAMD = Hamilton depression rating scale, | N/R  | Desconhecido                                |
| Vaghef-Mehrabany et al., 2019 | Irã            | Não | Não | 4/12  | 0/12 | Sim | Sim (placebo)        | <i>Lactobacillus, Bifidobacterium, Bacillus coagulans, Clostridium butyricum</i> | 8-14 semanas | N/R                 | HAMD = Hamilton depression rating scale, BDI = Beck Depression Inventory, HAD = Hospital Anxiety and Depression Scale,   | N/R  | N/R   |
| Wallace and Milev, 2017       | Canadá         | Yes | No  | 1/6   | 0/6  | No  | Yes (placebo)        | <i>Lactobacillus, Bifidobacterium</i>  | 8 semanas    | N/R                 | BDI = Beck Depression Inventory  | N/R  | N/R   |
| Zagórska et al., 2020         | Polônia        | N/R | Não | 6/20  | 1/20 | Sim | Sim (placebo)        | <i>Lactobacillus, Bifidobacterium, Bacillus coagulans, Clostridium butyricum</i> | 6-8 semanas  | Cápsulas e sachês   | BDI = Beck Depression Inventory, HAMD = Hamilton depression rating scale, HAD = Hospital Anxiety and Depression Scale  | N/R  | N/R   |

Fonte: O autor (2021). LEGENDA: N/R = não relatado

#### 4.1 RESULTADOS DE EFICÁCIA

Huan et al. (2016) avaliaram estudos com pacientes saudáveis e com o diagnóstico de depressão. A meta-análise realizada no estudo em pacientes diagnosticados mostrou que o consumo de probióticos diminuiu significativamente o score da escala de depressão avaliado (MD=-0,30, 95% CI (-0,51—0,09),  $p = 0,005$ ) quando comparado ao grupo controle.

Nikolova (2019) analisaram três estudos e não observaram redução significativa dos sintomas depressivos quando comparado com o grupo placebo (SMD = 0,826, 95% CI (-0,527-2,178),  $p = 0,231$ ;  $I^2 = 94,7$ ). Ainda, essa meta-análise identificou uma alta heterogeneidade entre os estudos. Ao retirar da análise um estudo que não avaliou pacientes que tomaram antidepressivos concomitantemente aos probióticos (ROMIJN et al, 2008), os autores observaram diferença estatística sobre a diminuição dos sintomas depressivos, porém, a heterogeneidade se manteve alta (SMD = 1,371, 95% CI (0,130–2,613),  $p = 0,03$ ;  $I^2 = 88,3$ ).

Vaghef-Mehrabany (2019) avaliaram quatro estudos nos quais foi feito o consumo de probiótico para melhorar a condição de depressão em pacientes com transtorno depressivo maior. Diversos estudos avaliados mostram que houve diferença estatística significativa entre os grupos, diminuindo os scores nas escalas BDI (*Beck Depression Inventory*) e DASS (*Depression, anxiety and stress scale*).

Sanada e colaboradores (2020) também obtiveram melhora significativa nos sintomas depressivos quando comparados com o grupo controle (SMD = -0.60, 95% CI = -0.88 to -0.33,  $p < 0.001$ ), ao analisar os pacientes por meio da escala BDI.

Smith et al., 2019 não realizaram meta-análise em seus estudos, mas observaram melhora nos scores de depressão e nos sintomas relacionados em seis ensaios clínicos incluídos, assim como em dois estudos a redução dos sintomas de ansiedade ao utilizar psicobióticos.

Pirbaglou et al., 2016 avaliaram quatro ensaios clínicos randomizados encontrando significante diferença nos scores de BDI a favor dos probióticos (-5,7 para probióticos e -1,5 para o placebo,  $p=0,001$ ). Entretanto, apenas um estudo avaliou pacientes diagnosticados com depressão.

Ng et al. (2017) encontraram resultados significativos para pacientes com transtorno depressivo maior (SMD= 0,684, 95% CI = -1,296 a -0,0712,  $p = 0,029$ ), mas

não para pacientes saudáveis. Ainda, para Liu e colaboradores (2019) parâmetros de depressão foram estatisticamente significantes a favor dos probióticos.

Segundo Wallace e Milev (2017) o consumo diário de probióticos pode acarretar efeitos positivos na melhora da depressão e ansiedade. Não foi realizada meta-análise nesse estudo. Assim como para Barbosa e Vieira-Coelho (2019), que encontraram que os probióticos parecem beneficiar os sintomas do transtorno depressivo maior (TDM).

Ainda, Zagórska et al. (2020) encontraram que a suplementação com probióticos reduziu significativamente os sintomas depressivos, diminuindo as escalas BDI, HAM-D e HADS significativamente, quando comparado ao grupo controle.

Chao et al. (2020), por meio de meta-análise, encontraram que os probióticos podem reduzir significativamente a escala de depressão para pacientes diagnosticados com depressão e ansiedade. Entretanto, não houve diferença significativa na redução das escalas de ansiedade para os mesmos pacientes. Ao contrário, Amirani et al. (2020) encontraram diferença significativa na redução da escala HAMD com a suplementação com probióticos (MD = -9,60, 95% CI = -10,08 a -9,11). Resultados semelhantes foram encontrados por Goh e colaboradores (2019), em que probióticos melhoraram significativamente os sintomas depressivos em pacientes diagnosticados (MD= -0,31, 95% CI =-0,56 a -0,07, p=0,01).

#### 4.2 RESULTADOS DE SEGURANÇA

Os eventos adversos foram pouco citados nos estudos. Entre os 15 estudos incluídos apenas três relataram informações sobre a segurança do uso dos probióticos no tratamento da depressão e ansiedade.

O estudo de Goh et. al (2019) relatou que não foi observada diferença significativa nos eventos adversos comparados entre os grupos placebo e tratados com probióticos, exceto por uma maior incidência de desconforto abdominal no grupo probiótico. Ainda, nenhuma diferença foi encontrada na descontinuação do tratamento por causas diversas e na descontinuação devido a eventos adversos entre os grupos placebo e probiótico.

Outro estudo (NG et. al, 2017) apenas descreveu que os probióticos foram bem tolerados, sem eventos adversos relatados pelos participantes dos estudos incluídos.

Segundo Nikolova et. al (2019), os probióticos foram bem tolerados, sem relato de eventos adversos graves e baixa taxa de descontinuação em todos os estudos. Os eventos adversos mais comuns relatados nos estudos incluídos foram queixas gastrointestinais como náuseas e alteração do apetite, para os quais não ocorreu diferença significativa entre os grupos. Um dos estudos relatou eventos com diferença significativa como alterações no sono e boca seca, com taxas mais altas no grupo placebo.

#### 4.3 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos secundários foi feita por meio da ferramenta AMSTAR-2 (TABELA 2). Nenhuma revisão sistemática atingiu todos os critérios ou obteve qualidade considerada “Alta”. Dez estudos (66,6%) obtiveram a avaliação considerada “Moderada” e apresentaram em média 12 “Sim” das 16 questões que compõem a ferramenta. Três estudos (20%) apresentaram qualidade “Baixa”, com média de 10 “Sim” e dois estudos (13,3%) obtiveram resultado “Criticamente Baixo” com uma média de 4 “Sim”.

Ao analisar cada item individualmente, notou-se que todos os estudos atenderam ao item da pergunta da pesquisa e os critérios de inclusão com componentes PICO (P1). Com relação ao item do registro prévio do projeto e protocolo do estudo (P2), percebeu-se que 12 estudos (80%) atenderam ao item corretamente. Apenas dois (13,33%) estudos não apresentaram explicação para a seleção dos estudos incluídos (P3). Nenhum estudo atendeu a todos os requisitos para a estratégia de busca da pesquisa bibliográfica (P4). Os autores citaram os termos utilizados, procuraram em pelo menos duas bases de dados e justificaram as restrições, mas a maioria não fez busca em literatura cinzenta e não realizou a busca 24 meses após a conclusão da revisão.

A seleção dos estudos (P5) e extração de dados (P6) em duplicata foi realizada pela maioria dos autores (86,66%). A lista de estudos excluídos (P7) foi relatada por todos os autores. Apenas quatro estudos forneceram as características

dos estudos incluídos (P8) completamente. A maioria dos autores não descreveu o comparador em detalhes. Ainda, apenas três estudos (20%) avaliaram de maneira satisfatória o risco de viés (P9). O item de fontes de financiamento para os estudos primários (P10) foi altamente negligenciado, pois nenhum dos estudos apresentou esse item.

Os itens de meta-análise (P11, P12, P13, P14, P15), quando aplicáveis, foram bem atendidos pela maioria dos estudos. Por fim, apenas um estudo (PIRBAGLOU et. al, 2016) não relatou fonte de conflito de interesse (P16), sendo este item contemplado pelos outros autores.

TABELA 2: RESULTADO DA QUALIDADE METODOLÓGICA PELO AMSTAR-2

| ESTUDO                 | 1 | 2  | 3 | 4  | 5 | 6 | 7 | 8  | 9  | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | RESULTADO   |
|------------------------|---|----|---|----|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-------------|
| AMIRANI, 2020          | S | S  | S | PS | S | S | S | S  | PS | N  | S  | S  | S  | S  | S  | S  | Moderado    |
| BARBOSA, 2019          | S | N  | S | N  | N | N | S | PS | PS | N  | NA | NA | N  | N  | NA | S  | Muito baixo |
| CHAO, 2020             | S | S  | S | PS | S | S | S | PS | PS | N  | S  | S  | S  | S  | S  | S  | Moderado    |
| CHEN, 2019             | S | S  | S | PS | S | S | S | S  | S  | N  | S  | S  | S  | S  | N  | S  | Baixo       |
| GOH, 2019              | S | S  | S | PS | S | S | S | PS | PS | N  | S  | S  | S  | S  | S  | S  | Moderado    |
| HUANG, 2016            | S | S  | S | PS | S | S | S | PS | PS | N  | S  | S  | S  | S  | S  | S  | Moderado    |
| LIU, 2019              | S | S  | S | PS | S | S | S | PS | PS | N  | S  | S  | S  | S  | N  | S  | Baixo       |
| NG, 2017               | S | PS | S | PS | S | S | S | PS | PS | N  | S  | S  | S  | S  | S  | S  | Moderado    |
| NIKOLOVA, 2019         | S | S  | S | PS | S | S | S | S  | S  | N  | S  | S  | S  | N  | S  | S  | Moderado    |
| PIRBAGLOU, 2016        | S | PS | S | PS | S | S | S | PS | PS | N  | NA | NA | S  | N  | NA | N  | Moderado    |
| SANADA, 2020           | S | S  | S | PS | S | S | S | PS | PS | N  | S  | S  | S  | S  | S  | S  | Moderado    |
| SMITH, 2019            | S | S  | N | PS | N | N | S | PS | N  | N  | NA | NA | N  | N  | NA | S  | Muito baixo |
| VAGHEF-MEHRABANY, 2019 | S | S  | S | PS | S | S | S | S  | S  | N  | NA | NA | S  | N  | NA | S  | Moderado    |
| WALLACE, 2017          | S | S  | N | PS | S | S | S | PS | PS | N  | NA | NA | N  | N  | NA | S  | Baixo       |
| ZAGÓRSKA, 2020         | S | S  | S | PS | S | S | S | PS | PS | N  | S  | S  | S  | S  | S  | S  | Moderado    |

LEGENDA: S: Sim, N: Não, PS: Sim Parcial, NA: Não se aplica. (P1) A pergunta da pesquisa e os critérios de inclusão apresentaram os componentes do PICO? (P2) Há um projeto a "priori"? Alguma justificativa para algum desvio do protocolo? (P3) Há explicação para seleção dos estudos incluídos? (P4) Os autores usaram uma estratégia abrangente de pesquisa bibliográfica? Incluindo a da estratégia de busca / literatura cinza/revisão em 24 meses para atualização? (P5) A seleção dos estudos foi realizada em duplicata? (P6) A extração dos dados foi realizada em duplicata? (P7) Foi fornecida e explicada uma lista dos estudos incluídos e excluídos? (Q8) As características dos estudos incluídos foram fornecidas? (P9) Foi utilizado uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés? (P10) Foi relatado fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão? (P11) Houve utilização de métodos apropriados para a combinação estatística na meta-análise? (P12) Na meta-análise realizada, os autores avaliaram o impacto do risco de viés nos estudos individuais ou outra síntese de evidências? (P13) O risco de viés foi considerado nos estudos individuais ao interpretar e discutir os resultados? (P14) Foi fornecida uma explicação satisfatória e discussão de alguma heterogeneidade nos resultados? (P15) Foi realizada síntese quantitativa, investigação do viés de publicação e discussão do provável impacto nos resultados da revisão? (P16) Foi relatado fonte de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido pela realização da revisão?

## 5 DISCUSSÃO

A presente overview apresentou uma síntese das evidências sobre a eficácia e a segurança do uso de probióticos na diminuição dos sintomas da depressão e ansiedade. Foram incluídas 15 revisões sistemáticas, 11 delas com meta-análises, publicadas nos últimos anos (2016-2020) em diversos países. Isso reflete a importância do tema e a alta demanda das informações. As sínteses em overviews são relevantes para auxiliar nas tomadas de decisões na área da saúde, pois compilam em um documento a avaliação, comparação e resumo de todas as revisões sistemáticas relevantes no tema (SILVA et.al, 2015).

Os probióticos podem auxiliar na diminuição dos sintomas de ansiedade e depressão de duas maneiras: 1) por meio do sistema imunológico, no qual os padrões moleculares associados a patógenos das bactérias benéficas se ligam a receptores de reconhecimento e inibem a liberação de citocinas pró-inflamatórias e, conseqüentemente, melhora a expressão de citocinas anti-inflamatórias; 2) por meio do sistema endócrino, no qual a microbiota irá atuar no metabolismo do triptofano. O triptofano pode ser metabolizado em quinurenina, associada a redução da neuroproteção e depressão. A utilização de probióticos auxilia na redução dos níveis de quinurenina (COSTA et. al., 2020).

A maioria dos estudos apresentou resultado satisfatório no uso de probióticos no tratamento da depressão e ansiedade para pessoas diagnosticadas, assim como os resultados de Nadeem e colaboradores (2019), que obtiveram resultado terapêutico favorável no uso de probióticos na depressão.

A ingestão do probiótico num período entre 6 e 12 semanas é aparentemente suficiente para gerar resultados satisfatórios, apesar do período de intervenção ideal para observar os efeitos específicos dos probióticos ser ainda desconhecido (WALLACE, MILEV, 2017). Além disso, o uso de questionários psicológicos e/ou escalas de estudos com humanos, não aferindo em conjunto com a avaliação de biomarcadores, dieta e medicamentos, pode resultar em vieses. Por isso, é importante ter cuidado na interpretação dos resultados.

Embora existam muitas publicações sobre a eficácia do uso dos probióticos no tratamento da depressão e ansiedade, nenhuma avalia exclusivamente em pacientes diagnosticados e não há uma revisão abrangente sobre esse tópico, avaliando criticamente a metodologia aplicada.

O fato da segurança do uso de probióticos ser pouco relatada, provavelmente se deve ao baixo aparecimento de efeitos adversos. A segurança dos probióticos para uso humano deve ser considerada e, para comprovar isso, são realizados testes *in vitro* e com animais antes dos testes *in vivo*. Outro fator que corrobora a segurança é que a maioria das bactérias dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* faz parte da microbiota intestinal de humanos e animais (FAO/WHO, 2001), diminuindo a probabilidade de eventos adversos.

A ferramenta AMSTAR-2 apresenta boas evidências de validação, concordância e fidedignidade, sendo a maior referência na avaliação da qualidade metodológica de revisões sistemáticas (VIEGAS, 2018). A maioria das revisões sistemáticas selecionadas obtiveram classificação moderada quanto a ferramenta AMSTAR-2. Isso mostra que os estudos não apresentam nenhuma falha metodológica crítica que comprometa a evidência, apesar das poucas falhas. Porém, é relevante citar que alguns estudos foram classificados com qualidade criticamente baixa. Isso porque os autores não apresentaram uma boa estratégia de busca, poucos fizeram a busca na literatura cinzenta, nenhum fez a atualização após 24 meses e apenas três estudos avaliaram de maneira satisfatória o risco de viés.

O estudo apresenta algumas limitações. A maioria dos estudos realizados envolvendo o uso de probióticos no tratamento da depressão e ansiedade avaliou participantes saudáveis ou com outras condições clínicas. Como o objetivo do trabalho era avaliar essa intervenção em pacientes diagnosticados com depressão e ansiedade, os resultados ficaram limitados. Novos estudos devem ser conduzidos avaliando pacientes diagnosticados para que informações mais robustas possam ser geradas, com menor heterogeneidade.

## 6 CONCLUSÃO

O consumo de probióticos parece ter impacto positivo na saúde mental, apesar das limitações dos resultados. De maneira geral, os probióticos, utilizados pelo período de 6 a 12 semanas, sob formas farmacêuticas diversas e incluindo os gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, têm potencial para reduzir significativamente as escalas de depressão e ansiedade em pacientes com o diagnóstico para esses transtornos. Entretanto, mais estudos devem ser realizados apenas avaliando a eficácia do consumo de probióticos em pacientes diagnosticados com depressão e ansiedade, pois essas pesquisas ainda são escassas.

## REFERÊNCIAS

AMIRANI E, MILAJERDI A, MIRZAEI H, JAMILIAN H, MANSOURNIA MA, HALLAJZADEH J, GHADERI A. The effects of probiotic supplementation on mental health, biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Complement Ther Med**; 49:102361, 2020.

AMOAHA, K.; HUANG, Q.-C.; TAN, B.-P.; ZHANG, S.; SHI, S.-Y.; YANG, Q.-L.; LIU, H.-Y.; DONG, X.-H. Dietary supplementation of probiotic *Bacillus coagulans* ATCC 7050, improves the growth performance, intestinal morphology, microflora, immune response, and disease confrontation of Pacific white shrimp, *Litopenaeus vannamei*. **ish & Shellfish Immunology**, v. 87, p. 796–808, 2019. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30790661>>. Acesso em: 19 maio 2019.

ANAL, A. K.; SINGH, H. Recent advances in microencapsulation of probiotics for industrial applications and targeted delivery. **Trends in Food Science & Technology**, v. 18, n. 5, p. 240–251, 2007. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924224407000350>>. Acesso em: 6 agosto 2019.

ANDRADE, L.H., & GORENSTEIN, C. Aspectos gerais das escalas de avaliação de ansiedade. **Revista De Psiquiatria Clínica**, 25, 285-290, 1998.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução RDC nº 241, de 26 de julho de 2018. Dispõe sobre os requisitos para comprovação da segurança e dos benefícios à saúde dos probióticos para uso em alimentos. **Diário Oficial da União**. Brasília, 2018. Disponível em: < [http://www.in.gov.br/materia/-/asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/34379910/do1-2018-07-27-resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-241-de-26-de-julho-de-2018-34379900](http://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/34379910/do1-2018-07-27-resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-241-de-26-de-julho-de-2018-34379900)>. Acesso em: 19 maio 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Probióticos: Construção da Lista de Linhagens Probióticas**. 2017. Disponível em: < [http://portal.anvisa.gov.br/documents/3845226/0/An%C3%A1lise+das+Linhagens+de+Probi%C3%B3ticos\\_\\_23042018.pdf/6e37da13-2151-4330-85b0-0f449dbb0e95](http://portal.anvisa.gov.br/documents/3845226/0/An%C3%A1lise+das+Linhagens+de+Probi%C3%B3ticos__23042018.pdf/6e37da13-2151-4330-85b0-0f449dbb0e95)> Acesso em: 19 maio de 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução RDC nº 241, de 26 de julho de 2018. Dispõe sobre os requisitos para comprovação da segurança e dos benefícios à saúde dos probióticos para uso em alimentos. **Diário Oficial da União**. Brasília, 2018. Disponível em: < [http://www.in.gov.br/materia/-/asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/34379910/do1-2018-07-27-resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-241-de-26-de-julho-de-2018-34379900](http://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/34379910/do1-2018-07-27-resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-241-de-26-de-julho-de-2018-34379900)>. Acesso em: 19 maio 2019.

BARBOSA RSD, VIEIRA-COELHO MA. Probiotics and prebiotics: focus on psychiatric disorders - a systematic review. **Nutr Ver**, 1;78(6):437-450, 2020.

BERMUDEZ-BRITO, M.; PLAZA-DÍAZ, J.; MUÑOZ-QUEZADA, S.; GÓMEZ-LLORENTE, C.; GIL, A. Probiotic Mechanisms of Action. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 61, n. 2, p. 160–174, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23037511>>. Acesso em: 19 maio 2019.

BUSTAMANTE, M.; OOMAH, B. D.; RUBILAR, M.; SHENE, C. Effective *Lactobacillus plantarum* and *Bifidobacterium infantis* encapsulation with chia seed (*Salvia hispanica* L.) and flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) mucilage and soluble protein by spray drying. **Food Chemistry**, v. 216, p. 97–105, 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27596397>>. Acesso em: 18 maio 2019.

CHAO L; LIU C; SUTTHAWONGWADEE S; LI Y; LV W; CHEN W; YU L; ZHOU J; GUO A; LI Z; GUO S. Effects of Probiotics on Depressive or Anxiety Variables in Healthy Participants Under Stress Conditions or With a Depressive or Anxiety Diagnosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Frontiers in Neurology**. v. 11, 2020.

CHEN C, SHAN W. Pharmacological and non-pharmacological treatments for major depressive disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis. **Psychiatry Res.**; 281:112595, 2019.

COGHETTO, C. C.; BRINQUES, G. B.; AYUB, M. A. Z. Probiotics production and alternative encapsulation methodologies to improve their viabilities under adverse environmental conditions. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, v. 67, n. 8, p. 929–943, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27456038>>. Acesso em: 20 maio 2019.

COPPOLA, M. M.; TURNER, C. G. Probióticos e resposta imune. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 34, n. 4, p. 1297-1303, 2004.

COSTA, B. C; AZEVEDO, G. S. S.; FERREIRA, P. H. A.; ALMEDA, L., M., R. Probióticos na redução de sintomas de ansiedade e depressão: revisão integrativa. **Rev Cienc Saude**, 10(4):97-108, 2020.

DESOUSA, D. A.; MORENO, A. L.; GAUER, G.; MANFRO, G. G.; KOLLER, S.H. Revisão sistemática de instrumentos para avaliação de ansiedade na população brasileira. **Aval. psicol.**, Itatiba, v. 12, n. 3, p. 397-410, dez. 2013. Disponível em <[http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1677-04712013000300015&lng=pt&nrm=iso](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-04712013000300015&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em: 05 de setembro de 2021.

DINAN TG, STANTON C, CRYAN JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. **Biol Psychiatry**. 2013;74(10):720-6.

FAO, WHO. Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutrition Properties of Probiotics in food including PowderMilk with Live Lactic Acid Bacteria. 1–4, 2001.

FAO/WHO. **Probióticos en los alimentos**. Propiedades saludables y nutricionales y directrices para la evaluación: Estudio FAO Alimentación y Nutrición, Roma, 2006. 45p.

FERNANDEZ, M.; COLONDRON-CONDE, L.; HARTVIGSEN, J.; FERREIRA, M. L.; REFSHAUGE, K. M.; PINHEIRO, M. B.; ORDONANA, J. R.; FERREIRA, P. H. Chronic low back pain and the risk of depression or anxiety symptoms: insights from a longitudinal twin study. **The spine journal**, v. 17, n. 7, p. 905-912, 2017.

FLECK, M. P. A.; LAFER, B.; SOUGEY, E. B.; DEL PORTO, J. A.; BRASIL, M. A.; JURUENA, M. F. Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (versão integral). **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 25, n. 2, p. 114-122, 2003.

FRITZEN-FREIRE, C. B.; PRUDÊNCIO, E. S.; AMBONI, R. D. M. C.; PINTO, S. S.; MURAKAMI-NEGRÃO, A. N.; MURAKAMI, F. S. Microencapsulation of bifidobacteria by spray drying in the presence of prebiotics. **Food Research International**, v. 45, n. 1, p. 306–312, 2012. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0963996911005539>>. Acesso em: 7 junho 2019.

FRITZEN-FREIRE, C. B. **Microencapsulação de *Bifidobacterium* BB-12 com agentes prebióticos pelo método de *spray drying***: caracterização e aplicação das microcápsulas. Tese (Doutorado em Ciência dos Alimentos) - Centro de Ciências Agrárias, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2013.

FRITZEN-FREIRE, C. B.; PRUDÊNCIO, E. S.; PINTO, S. S.; MUÑOZ, I. B.; AMBONI, R. D. M. C. Effect of microencapsulation on survival of *Bifidobacterium* BB-12 exposed to simulated gastrointestinal conditions and heat treatments. **LWT - Food Science and Technology**, v. 50, n. 1, p. 39–44, 2013. Academic Press. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0023643812003210>>. Acesso em: 20 maio 2019.

FULLER, R. Probiotics in man and animals. **The Journal of applied bacteriology**, v. 66, n. 5, p. 365–78, 1989. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2666378>>. Acesso em: 20 maio 2019.

GOH KK, LIU YW, KUO PH, CHUNG YE, LU ML, CHEN CH. Effect of probiotics on depressive symptoms: A meta-analysis of human studies. **Psychiatry Res.** 282:112568, 2019.

FURTADO, C. C.; DA SILVA, A. L. B.; WALFALL, A M. Psicobióticos: uma ferramenta para o tratamento no transtorno da ansiedade e depressão?. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 15, n. 40, p. 137-151, 2018.

HUANG, R.; WANG, K.; HU, J. Effect of probiotics on depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Nutrients**, v. 8, n. 8, p. 483, 2016.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. (Ed.). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.1.0*. The Cochrane Collaboration, 2020. Disponível em: <[www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)> . Acesso em: 10 março 2021.

KIA, E. M.; GHASEMPOUR, Z.; GHANBARI, S.; PIRMOHAMMADI, R.; EHSANI, A. Development of probiotic yogurt by incorporation of milk protein concentrate (MPC)

and microencapsulated *Lactobacillus paracasei* in gellan-caseinate mixture. **British Food Journal**, v. 120, n. 7, p. 1516–1528, 2018. Emerald Publishing Limited. Disponível em: <<https://www.emeraldinsight.com/doi/10.1108/BFJ-12-2017-0668>>. Acesso em: 20 maio 2019.

LIU RT, WALSH RFL, SHEEHAN AE. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. **Neurosci Biobehav Rev**. 2019

LOMELI, M. L. C. **Incorporación de *Bacillus coagulans* a produtos derivados de cereales**. Tese (Doutorado em Ciência dos Alimentos) – Departamento de Ciência Animal e dos Alimentos, Universidade Autônoma de Barcelona, Barcelona, 2017.

MARTÍN, M. J.; LARA-VILLOSLADA, F.; RUIZ, M. A.; MORALES, M. E. Microencapsulation of bacteria: A review of different technologies and their impact on the probiotic effects. **Innovative Food Science & Emerging Technologies**, v. 27, p. 15–25, 2015. Disponível em:<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S146685641400160X>>. Acesso em: 13 maio 2019.

MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, ALTMAN DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Bmj*. 2009;339:b2535.10.1136/bmj.b2535.

NADEEM I.; RAHMAN M.Z.; AD-DAB'BAGH Y.; AKHTAR M. Effect of probiotic interventions on depressive symptoms: A narrative review evaluating systematic reviews. **Psychiatry Clin Neurosci**. Apr;73(4):154-162, 2019.

NG QX, PETERS C, HO CYX, LIM DY, YEO WS. A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. **J Affect Disord**. 1;228:13-19, 2017.

NIKOLOVA V, ZAIDI SY, YOUNG AH, CLEARE AJ, STONE JM. Gut feeling: randomized controlled trials of probiotics for the treatment of clinical depression: Systematic review and meta-analysis. **Ther Adv Psychopharmacol**. 26;9:2045125319859963, 2019.

OLIVEIRA, M. N. DE; SIVIERI, K.; ALEGRO, J. H. A.; SAAD, S. M. I. Aspectos tecnológicos de alimentos funcionais contendo probióticos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n. 1, p. 1–21, 2002. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-93322002000100002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322002000100002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>. Acesso em: 19 maio 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Estimativas em saúde**, 2015. Disponível em: < <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao> > Acesso em: 24 de outubro de 2021

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Mental Health and COVID-19: Early evidence of the pandemic's impact**, 2022. Disponível em: < [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci\\_Brief-Mental\\_health-2022.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Mental_health-2022.1) > Acesso em: 12 de abril de 2022.

PAGE, M.J.; MCKENZIE J.E.; BOSSUYT P.M.; BOUTRON I.; HOFFMANN T.C.; MULROW C.D. O comunicado do PRISMA 2020: uma diretriz atualizada para a notificação de revisões sistemáticas. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

PIRBAGLOU M, KATZ J, DE SOUZA RJ, STEARNS JC, MOTAMED M, RITVO P. Probiotic supplementation can positively affect anxiety and depressive symptoms: a systematic review of randomized controlled trials. **Nutr Res**, 36(9):889-898, 2016.

ROMIJN, J. A. et al. Gut - brain axis. **Current Opinion In Clinical Nutrition And Metabolic Care**, [s.l.], v. 11, n. 4, p.518-521, jul. 2008.

SANADA K, NAKAJIMA S, KUROKAWA S, BARCELÓ-SOLER A, IKUSE D, HIRATA A, YOSHIZAWA A, TOMIZAWA Y, SALAS-VALERO M, NODA Y, MIMURA M, IWANAMI A, KISHIMOTO T. Gut microbiota and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. **J Affect Disord**. 1;266:1-13, 2020.

SARAO, L. K.; ARORA, M. Probiotics, prebiotics, and microencapsulation: A review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 57, n. 2, p. 344–371, 2017. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408398.2014.887055>>. Acesso em: 20 maio 2019.

SCHNORR, S. L.; BACHNER, H. A. Focus: microbiome: integrative therapies in anxiety treatment with special emphasis on the gut microbiome. **The Yale journal of biology and medicine**, v. 89, n. 3, p. 397, 2016.

SHEA, B. J. et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, v. 358, p.j4008. 2017.

SILVA, V; GRANDE, A. J.; CARVALHO, A. P. V.; MARTIMBIANCO, A. L. C; RIERA, R. Overview de revisões sistemáticas - um novo tipo de estudo. Parte II. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 133, n. 3, pp. 206-217, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1516-3180.2013.8150015>>. Acesso em: 21 fevereiro 2021

SMITH KS, GREENE MW, BABU JR, FRUGÉ AD. Psychobiotics as treatment for anxiety, depression, and related symptoms: a systematic review. **Nutr Neurosci**. 24(12):963-977, 2019.

SOCCOL, C. R.; VANDENBERGHE, L. P. D. S.; SPIER, M. R.; MEDEIROS, A. B. P.; YAMAGUISHI, C. T.; LINDNER, J. D. D.; THOMAZ-SOCCOL, V. The potential of probiotics: a review. **Food Technology and Biotechnology**, 48(4), 413-434, 2010.

SOUZA, F. G. M. Tratamento da depressão. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 21, p. 18-23, 1999. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1516-44461999000500005>>. Acesso em: 12 de fevereiro de 2021.

SOUZEDO, F. B.; BIZARRO, L.; PEREIRA, A. P. A. The gut-brain axis and depressive symptoms: a systematic review of randomized clinical trials with probiotics. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 69, p. 269-276, 2020.

STRASSER, S.; NEUREITER, M.; GEPPL, M.; BRAUN, R.; DANNER, H. Influence of lyophilization, fluidized bed drying, addition of protectants, and storage on the viability of lactic acid bacteria. **Journal of Applied Microbiology**, v. 107, n. 1, p. 167–177, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19302330>>. Acesso em: 28 junho 2019.

TIER, C. G.; SANTOS, S. S. C.; PELZER, M. T.; BULHOSA, M. S. Escalas de avaliação da depressão em idosos. **Revista Baiana de Enfermagem**, v. 21, n. 2/3, p. 27-36, 2007.

VAGHEF-MEHRABANY, E; MALEKI, V; BEHROOZ, M; RANJBAR, F; EBRAHIMI-MAMEGHANI, M. Can psychobiotics “mood” ify gut? An update systematic review of randomized controlled trials in healthy and clinical subjects, on Q5 anti-depressant effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics. **Clinical Nutrition**. 2019.

VIEGAS, Maria de Fátima Torres Faria. Avaliação da qualidade de revisões sistemáticas sobre toxicidade de nanopartículas de prata. 2018. 253 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2018.

WALLACE, C. J. K.; MILEV, R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. **Annals of general psychiatry**, v. 16, n. 1, p. 1-10, 2017.

WALLACE, C J K; ROUMEN M. “The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review.” **Annals of general psychiatry** vol. 16 14. 20, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017. Depression and other common mental disorders: global health estimates. World Health Organization. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/254610>>. Acesso em: 20 de novembro 2021.

ZAGÓRSKA, A.; MARCINKOWSKA, M.; JAMROZIK, M.; WIŚNIEWSKA, B.; PAŚKO, P. From probiotics to psychobiotics—the gut-brain axis in psychiatric disorders. **Beneficial Microbes**, v. 11, n. 8, p. 717-732, 2020.

## APÊNDICE 1 - ESTUDOS EXCLUÍDOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA APÓS A LEITURA NA ÍNTEGRA E JUSTIFICATIVAS

| Autor, ano                      | Título do artigo  | Motivo de exclusão |
|---------------------------------|---|--------------------|
| NI*                             | Probiotics and infantile colic  | Outras doenças     |
| Almquist, E. et al, 2014        | Practical management of irritable bowel syndrome: A clinical review   | Outras doenças     |
| Andrews, E. T. et al, 2020      | Functional abdominal pain: What clinicians need to know   | Outras doenças     |
| Ansari, F. et al, 2020          | The effects of probiotics and prebiotics on mental disorders: A review on depression, anxiety, alzheimer, and autism spectrum disorders   | Tipo de estudo     |
| Anselmo-Lima, W. T. et al, 2015 | Rhinosinusitis: Evidence and experience. October 18 and 19, 2013-São Paulo  | Outras doenças     |
| Ashton, M. M. et al, 2019       | Nutraceuticals and nutritional supplements for the treatment of bipolar disorder: Protocol for a systematic review  | Outras doenças     |
| Augusto, L. et al, 2013         | Global assessment of limitation to symbiotic nitrogen fixation by phosphorus availability in terrestrial ecosystems using a meta-analysis approach                                      | Outras doenças     |
| Bai, J. et al, 2018             | The gut microbiome, symptoms, and targeted interventions in children with cancer: a systematic review   | Outras doenças     |
| Banks, S. S. C. et al, 2016     | Probiotics to prevent infantile colic   | Outras doenças     |
| Bateman, R. M. et al, 2016      | 36th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine   | Tipo de estudo     |
| Bonilla, S. et al, 2018         | Focus on the use of antidepressants to treat pediatric functional abdominal pain: Current perspectives  | Outras doenças     |
| Brenner, D. et al, 2010         | St. John's Wort for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: Reminders of the Hippocratic Oath  | Outras doenças     |
| Brenner, L. A. et al, 2017      | Growing literature but limited evidence: A systematic review regarding prebiotic and probiotic interventions for those with traumatic brain injury and/or posttraumatic stress disorder | Outras doenças     |
| Brusaferrro, A. et al, 2018     | The Management of Paediatric Functional Abdominal Pain Disorders: Latest Evidence   | Outras doenças     |
| Bu, F. L. et al, 2020           | Chinese herbal medicine versus probiotics for irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials   | Outras doenças     |
| Bukutu, C. et al, 2008          | Asthma: A review of complementary and alternative therapies   | Outras doenças     |
| Burrowes, J. D. et al, 2005     | Use of alternative medicine by patients with stage 5 chronic kidney disease   | Outras doenças     |
| Camfield, D. A. et al, 2011     | Dairy constituents and neurocognitive health in ageing  | Outras doenças     |
| Canakis, A. et al, 2020         | Irritable bowel syndrome and gut microbiota   | Outras doenças     |
| Cangemi, D. J. et al, 2019      | Management of irritable bowel syndrome with diarrhea: a review of nonpharmacological and pharmacological interventions  | Outras doenças     |
| Clark, A. et al, 2016           | Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes  | Outras doenças     |
| Colpo, G. D. et al, 2018        | Immune-based strategies for mood disorders: facts and challenges  | Tipo de estudo     |
| Cremonini, F. et al, 2004       | Diagnostic and therapeutic strategies in the irritable bowel syndrome   | Outras doenças     |
| Dale, H. F. et al, 2019         | Probiotics in irritable bowel syndrome: An up-to-date systematic review   | Outras doenças     |

|                                  |  |                |
|----------------------------------|--|----------------|
| Dash, S. et al, 2015             | The gut microbiome and diet in psychiatry: Focus on depression   | Tipo de estudo |
| De Bortoli, N. et al, 2007       | Helicobacter pylori eradication: A randomized prospective study of triple therapy versus triple therapy plus lactoferrin and probiotics  | Outras doenças |
| De Giorgio, R. et al, 2015       | Chronic constipation in the elderly: A primer for the gastroenterologist   | Outras doenças |
| de J.R. De-Paula, V. et al, 2018 | Relevance of gutmicrobiota in cognition, behaviour and Alzheimer's disease   | Outras doenças |
| Dellon, E. S. et al, 2006        | Treatment of functional diarrhea   | Outras doenças |
| Dhillon, P. et al, 2020          | The benefits of probiotic interventions in maternal-fetal health: An appraise review   | Tipo de estudo |
| Di Lorenzo, C. et al, 2013       | Summary and conclusions  | Outras doenças |
| Divito, G. A. et al, 2014        | How do phosphorus, potassium and sulphur affect plant growth and biological nitrogen fixation in crop and pasture legumes? A meta-analysis   | Outras doenças |
| Du Preez, S. et al, 2018         | A systematic review of enteric dysbiosis in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis   | Outras doenças |
| Ducrotte, P., 2009               | Irritable bowel syndrome: dietary and pharmacological therapeutic options  | Outras doenças |
| Edwards, E. et al, 2013          | Building an evidence base in complementary and integrative healthcare for child and adolescent psychiatry  | Tipo de estudo |
| Elliott, E. J. et al, 2004       | 2. Acute infectious diarrhoea and dehydration in children  | Outras doenças |
| Enck, P. et al, 2012             | Placebo responses and placebo effects in functional bowel disorders  | Outras doenças |
| Fernández, M. J. F. et al, 2019  | Food components with the potential to be used in the therapeutic approach of mental diseases   | Tipo de estudo |
| Fond, G. et al, 2020             | Improving diet for psychiatric patients : High potential benefits and evidence for safety  | Tipo de estudo |
| Ford, A. C., 2009                | Management of irritable bowel syndrome   | Outras doenças |
| Fukudo, S., 2013                 | Stress and visceral pain: Focusing on irritable bowel syndrome   | Outras doenças |
| Fusar-Poli, L. et al, 2019       | The effect of adjunctive nutraceuticals in bipolar disorder: A systematic review of randomized placebo-controlled trials   | Outras doenças |
| Goldrosen, M. H. et al, 2004     | Complementary and alternative medicine: Assessing the evidence for immunological benefits  | Outras doenças |
| Haahtela, T. et al, 2013         | The biodiversity hypothesis and allergic disease: World allergy organization position statement  | Outras doenças |
| Hadian, Y. et al, 2020           | Microbiome-skin-brain axis: A novel paradigm for cutaneous wounds  | Tipo de estudo |
| Haller, H. et al, 2019           | Complementary therapies for clinical depression: An overview of systematic reviews   | Intervenção    |
| Halverson, T. et al, 2020        | Gut microbes in neurocognitive and mental health disorders   | Intervenção    |
| Hashash, J. G. et al, 2013       | Maintenance treatment of postoperative Crohn's disease   | Outras doenças |
| Jamilian, H. et al, 2019         | The effects of vitamin D supplementation on mental health, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials | Intervenção    |
| Joseph, J. M. et al, 2019        | Cross-species examination of single- and multi-strain probiotic treatment effects on neuropsychiatric outcomes   | Tipo de estudo |
| Kado, K. et al, 2012             | Dietary supplements and natural products in breast cancer trials   | Outras doenças |

|                                 |  |                |
|---------------------------------|--|----------------|
| Kapp, J. M. et al, 2019         | Kombucha: a systematic review of the empirical evidence of human health benefit  | Outras doenças |
| Karkhaneh, M. et al, 2020       | Effectiveness of probiotics in infantile colic: A rapid review   | Outras doenças |
| Kazemi, A. et al, 2020          | Effect of probiotic and synbiotic supplementation on inflammatory markers in health and disease status: A systematic review and meta-analysis of clinical trials                                   | Outras doenças |
| Kligler, B. et al, 2016         | Complementary/integrative therapies that work: A review of the evidence  | Outras doenças |
| Koloski, N. et al, 2020         | Is there a causal link between psychological disorders and functional gastrointestinal disorders?  | Intervenção    |
| Kumar, S. et al, 2017           | Interleukin-10: A Compelling Therapeutic Target in Patients With Irritable Bowel Syndrome  | Outras doenças |
| Li, Z. et al, 2012              | Treatment of chronic diarrhoea   | Outras doenças |
| Ligezka, A. N. et al, 2020      | A systematic review of microbiome changes and impact of probiotic supplementation in children and adolescents with neuropsychiatric disorders  | Outras doenças |
| MacQueen, G. et al, 2017        | The gut microbiota and psychiatric illness   | Tipo de estudo |
| Marx, W. et al, 2020            | The effect of emerging nutraceutical interventions for clinical and biological outcomes in multiple sclerosis: A systematic review   | Outras doenças |
| McFarland, L. V. et al, 2008    | Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome  | Outras doenças |
| McLean, W., 2020                | Folic acid supplementation and pregnancy – more than just neural tube defect prevention  | Outras doenças |
| McLean, W., 2020                | Reviews of medical journal articles  | Outras doenças |
| McPartland, J. M. et al, 2014   | Care and feeding of the endocannabinoid system: A systematic review of potential clinical interventions that upregulate the endocannabinoid system   | Outras doenças |
| Molina-Torres, G. et al, 2019   | Stress and the gut microbiota-brain axis   | Tipo de estudo |
| Money, N. M. et al, 2020        | Update on Pediatric Medical Overuse A Systematic Review  | Outras doenças |
| Musso, G. et al, 2012           | Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of randomised trials | Outras doenças |
| Nadeem, I. et al, 2019          | Effect of probiotic interventions on depressive symptoms: A narrative review evaluating systematic reviews   | Tipo de estudo |
| Nahas, R. et al, 2011           | Complementary and alternative medicine for prevention and treatment of the common cold   | Outras doenças |
| Neves, I. C. et al, 2020        | Burnout syndrome on teachers and its relation to nutrition: An integrative review  | Intervenção    |
| Ng, Q. X. et al, 2019           | A Systematic Review of the Role of Prebiotics and Probiotics in Autism Spectrum Disorders  | Outras doenças |
| Ng, Q. X. et al, 2019           | A Systematic Review of the Effect of Probiotic Supplementation on Schizophrenia Symptoms   | Outras doenças |
| Okesene-Gafa, K. A. et al, 2020 | Probiotic treatment for women with gestational diabetes to improve maternal and infant health and well-being   | Outras doenças |
| Orel, R. et al, 2014            | Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease   | Outras doenças |
| Oz, H. S., 2017                 | Nutrients, infectious and inflammatory diseases  | Outras doenças |
| Page, K. et al, 2005            | Natural management options for menopause   | Outras doenças |
| Prasad, C. V. et al, 2016       | Mimics of tramadol on hypothalamus and liver - A probiotic drug therapy  | Outras doenças |
| Qubty, W. et al, 2016           | The Link Between Infantile Colic and Migraine  | Outras doenças |

|                             |  |                |
|-----------------------------|--|----------------|
| Robinson, A., 2016          | Advances in the prevention and treatment of dementia   | Outras doenças |
| Rondanelli, M. et al, 2017  | Using probiotics in clinical practice: Where are we now? A review of existing meta-analyses  | Tipo de estudo |
| Rosenblat, J. D., 2019      | Targeting the immune system in the treatment of bipolar disorder   | Intervenção    |
| Sansai, K. et al, 2020      | Effects of isoflavone interventions on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials | Outras doenças |
| Schneider, F. et al, 2020   | Delaying memory decline: different options and emerging solutions  | Outras doenças |
| Schumann, D. et al, 2018    | Low fermentable, oligo-, di-, mono-saccharides and polyol diet in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis         | Outras doenças |
| Seppi, K. et al, 2019       | Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence-based medicine review  | Outras doenças |
| Singh, S. et al, 2015       | Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis  | Outras doenças |
| Slyepchenko, A. et al, 2014 | Gut emotions - mechanisms of action of probiotics as novel therapeutic targets for depression and anxiety disorders  | Outras doenças |
| Song, B. C. et al, 2021     | Microbiome-gut-brain axis in cancer treatment-related psychoneurological toxicities and symptoms: a systematic review                                      | Outras doenças |
| Spiller, R. C., 2005        | Potential future therapies for irritable bowel syndrome: Will disease modifying therapy as opposed to symptomatic control become a reality?                | Outras doenças |
| Spinelli, A., 2007          | Irritable bowel syndrome   | Outras doenças |
| Srikantha, P. et al, 2019   | The possible role of the microbiota-gut-brain-axis in autism spectrum disorder   | Outras doenças |
| Sultan, S. et al, 2017      | Irritable bowel syndrome   | Outras doenças |
| Sung, V. et al, 2018        | Lactobacillus reuteri to Treat Infant Colic: A Meta-analysis   | Outras doenças |
| Talley, N. J., 2003         | Pharmacologic therapy for the irritable bowel syndrome   | Outras doenças |
| Talley, N. J. et al, 2015   | Functional dyspepsia   | Outras doenças |
| Theodorou, V., 2018         | Probiotics, stress, and irritable bowel syndrome   | Outras doenças |
| Thomann, A. K. et al, 2020  | Review article: bugs, inflammation and mood—a microbiota-based approach to psychiatric symptoms in inflammatory bowel diseases                             | Tipo de estudo |
| Tomás C. C. et al, 2016     | Proceedings of the 3rd IPLeiria's International Health Congress : Leiria, Portugal. 6-7 May 2016   | Tipo de estudo |
| Trueba, A. F. et al, 2016   | The role of the microbiome in the relationship of asthma and affective disorders   | Outras doenças |
| Umbrello, G. et al, 2016    | Microbiota and neurologic diseases: Potential effects of probiotics  | Tipo de estudo |
| Yassin, J. et al, 2005      | Management of intractable diarrhoea in the critically ill  | Outras doenças |
| Yoon, S. L. et al, 2011     | Management of irritable bowel syndrome (IBS) in adults: Conventional and complementary/alternative approaches  | Outras doenças |
| Yue, Y. Y. et al, 2020      | Bibliometric analysis of subject trends and knowledge structures of gut microbiota   | Outras doenças |
| Yuen, A. W. C. et al, 2017  | Can natural ways to stimulate the vagus nerve improve seizure control?   | Outras doenças |
| Zoorob, R. et al, 2014      | Which CAM modalities are worth considering?  | Outras doenças |

\*NI: Não Informado

# ANEXO 1: QUESTIONÁRIO AMSTAR-2

language)

- the field
- where relevant, searched for grey literature
  - conducted search within 24 months of completion of the review

## AMSTAR Checklist

### Printer Friendly Version

Article Name:

#### 1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?

For Yes:

- Population
  - Intervention
  - Comparator group
  - Outcome
- Optional (recommended)
- Timeframe for follow up

- Yes
- No

#### 2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?

For Partial Yes:

The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:

- review question(s)
  - a search strategy
  - inclusion/exclusion criteria
  - a risk of bias assessment
- For Yes:
- As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:
- a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, and
  - a plan for investigating causes of heterogeneity
  - a plan for investigating causes of heterogeneity

- Yes
- Partial Yes
- No

#### 3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?

For Yes, the review should satisfy ONE of the following:

- Explanation for including only RCTs
- OR Explanation for including only NRSI
- OR Explanation for including both RCTs and NRSI

- Yes
- No

#### 4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?

For Partial Yes (all the following):

- searched at least 2 databases (relevant to research question)
- provided key word and/or search strategy
- justified publication restrictions (e.g.,

For Yes, should also have (all the following):

- searched the reference lists / bibliographies of included studies
- searched trial/study registries

- Yes
- Partial Yes
- No

- included/consulted content experts in

#### 5. Did the review authors perform study selection in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:

- at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include
- OR two reviewers selected a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.

- Yes
- No

#### 6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:

- at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies
- OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.

- Yes
- No

#### 7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?

For Partial Yes:

- provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review
- justified the exclusion from the review of each potentially relevant study

- Yes
- Partial Yes
- No

#### 8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?

For Partial Yes (ALL the following):

- described populations
  - described interventions (including doses where relevant)
  - described comparators
  - described outcomes
  - described research designs
- For Yes, should also have ALL the following:
- described population in detail
  - described intervention in detail (including doses where relevant)
  - described comparator in detail (including doses where relevant)
  - described study's setting
  - timeframe for follow-up

- Yes
- Partial Yes
- No

#### 9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?

##### RCTs

For Partial Yes, must have assessed RoB from:

- un concealed allocation, and
- allocation sequence that was not truly random, and
- lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)

- Yes
- Partial Yes
- No

##### NRSI

For Partial Yes, must have assessed RoB:

- from confounding, and
  - from selection bias
- For Yes, must also have assessed RoB:
- methods used to ascertain exposures and outcomes, and
  - selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome

- Yes
- Partial Yes
- No
- Includes only RCTs

- AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.
- AND investigated the causes of any heterogeneity

No  
 No meta-analysis conducted

**For NRSI**

For Yes:

- The authors justified combining the data in a meta-analysis
- AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present
- AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available
- AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review

Yes  
 No  
 No meta-analysis conducted

**12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?**

For Yes:

- included only low risk of bias RCTs
- OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.

Yes  
 No  
 No meta-analysis conducted

**13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?**

For Yes:

- included only low risk of bias RCTs
- OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results

Yes  
 No

**14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?**

For Yes:

- There was no significant heterogeneity in the results
- OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review

Yes  
 No

**15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?**

For Yes:

- performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias
- Yes  
 No  
 No meta-analysis conducted

**16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?**

For Yes:

- The authors reported no competing interests OR
- The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest

Yes  
 No