



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

Thayná Marinho dos Santos

**Efeitos pressóricos induzidos por antidepressivos em ratos machos e fêmeas:
uma revisão sistemática e meta-análise**

Florianópolis
2022

Thayná Marinho dos Santos

**Efeitos pressóricos induzidos por antidepressivos em ratos machos e fêmeas:
uma revisão sistemática e meta-análise**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Farmacologia.

Orientadora: Profa. Dra. Aurea Elizabeth Linder

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Santos, Thayná Marinho dos
Efeitos pressóricos induzidos por antidepressivos em
ratos machos e fêmeas: uma revisão sistemática e meta
análise / Thayná Marinho dos Santos ; orientadora, Aurea
Elizabeth Linder, 2023.
94 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós
Graduação em Farmacologia, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Farmacologia. 2. Antidepressivos. 3. Pressão
arterial. 4. Dimorfismo Sexual. I. Linder, Aurea
Elizabeth. II. Universidade Federal de Santa Catarina.
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. III. Título.

Thayná Marinho dos Santos

**Efeitos pressóricos induzidos por antidepressivos em ratos machos e fêmeas: uma
revisão sistemática e meta-análise**

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em 28 de novembro de 2022, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Dra. Karolina Domingues
Universidade de São Paulo – USP

Prof. Dr. José Eduardo da Silva Santos
Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC

Prof. Dr. Leandro J. Bertoglio
Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC

Profa. Dra. Karina Valerim Teixeira Remor
Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestra em Farmacologia.

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Profa. Dra. Aurea Elizabeth Linder
Orientadora

Florianópolis, 2022.

Este trabalho é dedicado a todos que me ajudaram a realizar este sonho, em especial à minha família.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus pelo dom da minha vida e por ter me guiado e iluminado durante os momentos de incerteza, medo, frustração e tristeza. Foi Ele quem todos os dias me ensinou a ter fé, esperança e força para superar os desafios de fazer ciência durante a pandemia e em meio ao negacionismo científico crescente dos últimos 4 anos.

Agradeço a minha família, que esteve ao meu lado em todos os momentos, me amparando, sendo meu alicerce, meu equilíbrio e me dando asas para viver esse sonho. Em especial aos meus pais, Ana Rosa Fernandes Marinho e Luiz Carlos dos Santos, por não me deixarem desistir de viver meus sonhos, me ouvirem falar sobre o meu trabalho sem muitas vezes entenderem nada e me amarem incondicionalmente.

Agradeço aos meus amigos, por entenderem minhas ausências e me darem forças para continuar, cada um ao seu modo. Em especial ao Rian Turibio, que esteve comigo durante muitos anos, sempre me ajudando a encarar os momentos difíceis com bom humor. Assim como meus amigos do peito, Day, Dudu, Ana Viera, Jonas e Vane pelos momentos de descontração.

Agradeço ao meu primeiro mentor científico, prof. Dr. Luiz Alberto Kanis, por ter aberto as portas da ciência, me ensinado a ser persistente e que “todo resultado, mesmo negativo, é um resultado”. E também aos meus amigos do laboratório TECFARMA e da Universidade do Sul de Santa Catarina, Karine, Sami, Talissinha, Morgs, Cris, Fer, Jojo, Mari, Muri, Bel e Cla pela parceria durante horas de experimentos e as discussões de resultados mais produtivas na mesa do bar que foram parte da minha construção como cientista. Em especial a Marina Goulart, que me ensinou muito sobre revisão sistemática durante o desenvolvimento do projeto deste trabalho.

Agradeço a minha querida orientadora de mestrado e mãe científica, prof. Dra. Aurea Elizabeth Linder por ser muito mais que uma orientadora, ser uma amiga e confidente. Com você eu aprendi não só sobre protocolo de pressão arterial em ratos, aprendi a ser resiliente, acreditar no meu potencial e levar a vida com mais leveza. Obrigada por enfrentar esse desafio ao meu lado, me acolher na sua vida e por compartilhar tantos momentos e conhecimentos comigo. Desejo que a nossa parceria continue por muitos anos.

Agradeço aos demais professores por todos os ensinamentos, aos colegas de pós-graduação pelas trocas durante as aulas e a todo o Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina pelo suporte para o desenvolvimento deste trabalho. Em especial a prof. Dra. Cilene Lino de Oliveira pela colaboração no protocolo deste trabalho, por todos os ensinamentos sobre revisão sistemática/meta-análise, por sempre ouvir minhas dúvidas e responde-las pacientemente e também por me abrir as portas do LabNeC. Também agradeço a minha dupla de todos os dias durante o mestrado, a Tamires, que se tornou o meu “do mestrado para a vida”. Não existem palavras que descrevam o quanto eu sou grata e o quanto você contribuiu para que eu conseguisse realizar esse trabalho, do projeto à dissertação. Obrigada por todas as conversas científicas, risadas, conselhos, parceria e por compartilhar tanto conhecimento comigo.

Agradeço a Universidade Federal de Santa Catarina por me acolher durante esse momento tão difícil para a ciência.

Agradeço a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior por financiar este trabalho.

Se a educação sozinha não transforma a sociedade, sem ela tampouco a sociedade muda (FREIRE, 2000, p. 63)

RESUMO

Os antidepressivos (ATD) modulam respostas fisiológicas em diferentes sistemas além do sistema nervoso central, como no sistema cardiovascular, por meio de mecanismos de ação distintos. No entanto, estudos isolados parecem não permitir conclusões claras a respeito do efeito dos ATD na pressão arterial de ratos machos e, principalmente de ratos fêmeas. Para testar a hipótese de que respostas sexualmente dimórficas também são encontradas nos efeitos dos ATD sobre a pressão arterial de ratos, uma revisão sistemática e uma meta-análise foram conduzidas de acordo com um protocolo pré-estabelecido (PROSPERO, ID = CRD42021277987). Inicialmente, foram recuperadas 2144 publicações em três bases de dados eletrônicas (Medline via Pubmed, Scopus e Embase), onde, após a exclusão de duplicatas, formaram uma biblioteca final com 1707 publicações. Nesta biblioteca, foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos no protocolo para selecionar as publicações, excluindo 1412 publicações. Portanto, 44 publicações em qualquer idioma descrevendo os efeitos da pressão arterial de animais tratados com ATD foram incluídas na revisão sistemática. Destas, foram extraídas informações a respeito da identificação do estudo, população, intervenção, desenho do estudo e desfecho. Todo o processo foi realizado por um único revisor desde a seleção e extração de dados, validade interna (ferramenta RoB SYRCLE) até a meta-análise. Os tamanhos de efeito das meta-análises foram estimados com o modelo de efeitos aleatórios. A heterogeneidade foi estimada com I^2 . O efeito de pequenos estudos foi avaliado com o *Egger's regression* e o viés de publicação com gráfico de funil e *trim-and-fill*. Também foi realizada uma análise de subgrupo com a variável sexo. A maioria dos estudos incluídos na biblioteca utilizou machos (70,45%, $n = 33$), seguido de fêmeas (15,9%, $n = 7$) e sexo não determinado (13,63%, $n = 6$). A classe de ATD predominante foi a dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (37,5%, $n = 18$). O risco geral de viés não estava claro para todas as publicações incluídas na revisão. Com base no modelo de efeitos aleatórios, a estimativa global mostra uma diminuição na PAM em ratos tratados com ATD, mas o tamanho do efeito foi muito baixo, não estatisticamente significativo e com alta inconsistência (Hedges' $g = -0,06$; IC95% [- 0,40; 0,27]; $I^2 = 74,6\%$, $Z = -0,39$, $p=0,70$). Quando separados por sexo, o tamanho do efeito foi muito baixo e não estatisticamente significativo tanto para machos quanto para fêmeas, apenas diferindo na inconsistência, alta para machos e baixa para fêmeas. O efeito dos pequenos estudos não foi significativo na meta-análise e o resultado *trim-and-fill* (sem estudos ausentes) não indicaram assimetria do gráfico de funil, aparentando ausência de viés de publicação. Esses resultados indicam uma validade interna desconhecida nas publicações dessa literatura, o que pode estar relacionado a falhas no relato do desenho, condução e análise de revisões em ciência básica. Dessa forma, mais estudos com delineamento experimental mais criterioso e detalhado são necessários para que possamos extrair conclusões sobre o efeito dos ATD sobre a PAM de ratos.

Palavras-chave: psicotrópicos; pressão arterial; dimorfismo sexual.

ABSTRACT

Antidepressants (ATD) modulate physiological responses in different systems beyond the central nervous system such as the cardiovascular system through different mechanisms of action. However, isolated studies do not seem to allow clear conclusions regarding the effect of ATD on blood pressure in male rats and especially in female rats. To test the hypothesis that sexually dimorphic responses are also found in the effects of ATD on blood pressure of rats, a systematic review and meta-analysis were conducted according to a pre-established protocol (PROSPERO, ID = CRD42021277987). Initially 2144 publications were retrieved in three electronic databases (Medline via Pubmed, Scopus and Embase), where after the exclusion of duplicates, they formed a final library with 1707 publications. In this library, the inclusion and exclusion criteria pre-established in the protocol were applied to select publications, excluding 1412 publications. Therefore, 44 publications in any language describing the blood pressure effects of animals treated with ATD were included in the systematic review. From these, information regarding study identification, population, intervention, study design and outcome were extracted. The entire process was performed by a single reviewer, from data selection, extraction and internal validity (RoB SYRCLE tool) to meta-analysis. The effect sizes of the meta-analyses were estimated with the random effects model. Heterogeneity was estimated with I^2 . The effect of small studies was evaluated according to Egger's regression and publication bias utilizing funnel plot and trim-and-fill. A subgroup analysis was also performed with the sex variable. Most studies included in the library used males (70.45%, $n = 33$), followed by female (15.9%, $n = 7$) and undetermined sex (13.63%, $n = 6$). The predominant class of ATD used was selective serotonin reuptake inhibitors (37.5%, $n = 18$). The overall risk of bias was not clear for all publications included in the review. Based on the random effects model, the global estimate shows a decrease in MAP in rats treated with ATD, but the effect size was very small, not statistically significant, and with high inconsistency (Hedges'g = -0.06; 95%CI [-0.40; 0.27]; $I^2 = 74.6\%$, $Z = -0.39$, $p=0.70$). When separated by sex, the effect size was very low and not statistically significant for both males and females, only diverging in inconsistency, high for males and low for females. The effect of small studies was not significant in AMP, and the trim-and-fill result (no studies absent) did not indicate asymmetry of the funnel plot, showing the absence of publication bias. These results indicate an unknown internal validity in the publications of this literature, which may be related to failures in the reporting of the design, conduct and analysis of reviews in basic science. Thus, further studies with a more careful and detailed experimental design are needed so that we can draw conclusions about the effect of ATD on MAP.

Keywords: psychotropics; blood pressure; sexual dimorphism.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Etapas do processo de Revisão Sistemática e Meta-análise	25
Figura 2 – Fluxograma PRISMA da revisão sistemática	37
Figura 3 – Sexo dos ratos utilizados nos estudos	39
Figura 4 – Regime anestésico dos estudos durante a avaliação do desfecho	41
Figura 5 – Antidepressivos: classe e fármacos	43
Figura 6 – Administração dos antidepressivos nos ratos: via	45
Figura 7 – Grupo comparador (controle) nas publicações	46
Figura 8 – Desfecho avaliado em ratos nas publicações	48
Figura 9 – Método de avaliação do desfecho nas publicações	49
Figura 10 – Técnica de avaliação de avaliação da pressão arterial em ratos	50
Figura 11 – Gráfico de floresta com os estudos	57
Figura 12 – Gráfico de funil e “ <i>trim-and-fill</i> ” para estimativa de riscos de viés de publicação	58
Figura 13 – Gráfico de floresta com os estudos e subgrupos	60

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Categorias, tipos e exemplos de fármacos antidepressivos utilizados na clínica	16
Quadro 2 – Classificação da pressão arterial de acordo com a medição no consultório a partir de 18 anos de idade	18
Quadro 3 – Palavras-chaves para a pesquisa na base de dados eletrônica Medline (via Pubmed)	26
Quadro 4 – Critérios de seleção dos estudos divididos em duas fases	28
Quadro 5 – Dados extraídos de cada uma das publicações incluídas	29
Quadro 6 – Dados sobre a população extraídos das publicações incluídas	41
Quadro 7 – Dados sobre a intervenção extraídos das publicações incluídas	46
Quadro 8 – Dados sobre o desfecho extraídos das publicações incluídas	51
Quadro 9 – Resultado da avaliação do risco de viés (RoB SYRCLE)	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT	Serotonina (5-hidroxitriptamina)
CES	Tamanho de efeito combinado (do inglês: <i>Combined Effect Size</i>)
DA	Dopamina
HA	Hipertensão arterial
IMAO	Inibidores da monoamina oxidase
IRN	Inibidores da recaptação de noradrenalina
IRND	Inibidores de recaptação de noradrenalina-dopamina
IRSN	Inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina
ISRS	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina
MAO	Monoamina oxidase
MA	Meta-análise
NA	Noradrenalina
NIH	Instituto Nacional de Saúde (do inglês: National Institutes of Health)
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PRISMA	Itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e meta-análises (do inglês: <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>)
PROSPERO	Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (do inglês: <i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>)
RS	Revisão sistemática
RoB	Risco de Viés (do inglês: <i>Risk of Bias</i>)
SD	Desvio Padrão (do inglês: <i>Standard Deviation</i>)
SEM	Erro Padrão da Média (do inglês: <i>Standard Error of the Mean</i>)
SYRCLE	Centro de Revisão Sistemática para Experimentação em Animais de Laboratório (do inglês: <i>Systematic Review Center for Laboratory Animal Experimentation</i>)
TCA	Antidepressivos tricíclicos
TeCA	Antidepressivos tetracíclicos

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS	16
1.2	EFEITOS PRESSÓRICOS DECORRENTES DO USO DE FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS	18
1.3	DIMORFISMO SEXUAL	20
2	OBJETIVOS	23
2.1	OBJETIVO GERAL	23
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
3	METODOLOGIA	24
3.1	TIPO DE ESTUDO	24
3.2	PROTOCOLO PROSPERO	25
3.3	PERGUNTA DE PESQUISA ESTRUTURADA – FERRAMENTA PICO	25
3.4	BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA	26
3.5	BANCO DE REFERÊNCIAS E SELEÇÃO DOS ESTUDOS	27
3.6	EXTRAÇÃO DE DADOS	28
3.7	AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS (ROB SYRCLE)	30
3.8	SÍNTESE DOS DADOS E TRATAMENTO ESTATÍSTICO	31
3.8.1	Medida de efeito	31
3.8.2	Heterogeneidade (I^2) e análise de subgrupo	32
3.8.3	Análise de viés de publicação	33
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
4.1	BUSCA E SELEÇÃO DAS PUBLICAÇÕES	35
4.2	CARACTERÍSTICAS QUALITATIVAS DAS PUBLICAÇÕES	38
4.2.1	População	38
4.2.2	Intervenção	43
4.2.3	Desfecho	48
4.3	QUALIDADE INTERNA – ROB SYRCLE	52
4.4	META-ANÁLISE	55
4.4.1	Tamanho de efeito global	55
4.4.2	Análise de viés de publicação	57
4.4.3	Análise de subgrupo	58
5	CONCLUSÃO	61
6	LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS	62

6.1	LIMITAÇÕES	62
6.2	PERSPECTIVAS	62
	REFERÊNCIAS	63
	APÊNDICE A – ESTUDO PILOTO	71
	APÊNDICE B – PUBLICAÇÕES INCLUÍDAS NA REVISÃO SISTEMÁTICA	81
	APÊNDICE C – PROTOCOLO PROSPERO	85

1 INTRODUÇÃO

1.1 FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS

No final da década de 50 foram descobertos fármacos efetivos para o tratamento da depressão, classificados desde então como fármacos antidepressivos (PENN; TRACY, 2012). Além da depressão, esses fármacos também podem ser utilizados para o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada, fobias, controle de apetite, entre outras patologias (AYME-DIETRICH et al., 2017; PENN; TRACY, 2012). Classicamente, esses fármacos atuam aumentando a concentração de neurotransmissores na fenda sináptica através de três mecanismos distintos: inibindo a recaptação de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), noradrenalina (NA) e/ou dopamina (DA) pelos transportadores na fenda sináptica; diminuindo sua degradação por ação da enzima monoamina oxidase (MAO); ou atuando em autorreceptores pré-sinápticos (LACY et al., 2009; PEREIRA; HIROAKI-SATO, 2018).

No mercado farmacêutico atual existem diversos fármacos antidepressivos conhecidos e eficazes para o tratamento de transtornos mentais, reduzindo a morbidade dos milhares de casos de depressão que acometem a população mundial (PENN; TRACY, 2012). Devido à gravidade da doença e ao número elevado de pacientes que fazem uso desses fármacos, as estratégias terapêuticas adotadas na clínica devem evitar, ao máximo, os efeitos adversos dessas drogas e favorecer a adesão do paciente ao tratamento (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). O Quadro 1 apresenta as classes terapêuticas, categorizadas em 3 grandes grupos, seus tipos e respectivos exemplos.

Quadro 1 - Categorias, tipos e exemplos de fármacos antidepressivos utilizados na clínica.

Categorias	Tipos	Exemplos
Inibidores da recaptação de monoaminas	Antidepressivos tricíclicos (TCA)	Imipramina, Amitriptilina, Nortriptilina, Clomipramina
	Antidepressivos tetracíclicos (TeCA)	Mianserina, Mirtazapina
	Inibidores seletivos da recaptação de 5-HT (ISRS)	Fluoxetina, Paroxetina, Citalopram, Escitalopram, Sertralina, Fluvoxamina

	Inibidores da recaptção de serotonina-noradrenalina (IRSN)	Venlafaxina, Duloxetina, Desvenlafaxina, Levomilnaciprano, Milnacipran
	Inibidores seletivos da recaptção de noradrenalina (IRN)	Reboxetina
	Inibidores da recaptção de noradrenalina-dopamina (IRND)	Bupropiona
Inibidores da MAO (IMAO)	Inibidores irreversíveis não competitivos	Fenelzina, Tranilcipromina
	Inibidores seletivos	Moclobemida (para MAO-A) Selegina (para MAO-B)
Antagonistas e inibidores de recaptção de serotonina	Antagonistas de receptores α -2-adrenérgicos e 5-HT	Trazodona, Vilazodona

Fonte: Adaptada de CIPRIANI et al. (2018) e BRASIL (2022).

Frequentemente, o tratamento com esses fármacos é feito a longo prazo — durante um ano ou mais — podendo, em alguns casos, prolongar-se por toda a vida. Por isso, apesar de serem drogas amplamente prescritas e do surgimento de novas substâncias com as mesmas propriedades antidepressivas, porém, com diferentes estruturas químicas, o surgimento de efeitos colaterais ainda contribui para a falta de adesão ao tratamento (PENN; TRACY, 2012; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

O uso de citalopram, fluoxetina, paroxetina, venlafaxina ou mirtazapina, por mais de um mês por adultos diagnosticados com transtorno depressivo se mostrou associado a uma elevada incidência de disfunção sexual durante o período de tratamento (LEE et al., 2010). A prevalência de disfunção sexual foi mais elevada nos pacientes tratados com citalopram (60%), seguido por venlafaxina (54,5%), paroxetina (54,2%), fluoxetina (46,2%) e mirtazapina (18,2%). Por sua vez, mulheres adultas saudáveis em tratamento com duloxetina ao longo de 16 dias de tratamento relataram algum tipo de efeito adverso relacionado ao medicamento (DERBY et al., 2007). Os efeitos adversos mais comumente relatados foram cefaleia, náusea, insônia, tontura, sonolência e constipação.

Ainda, adultos diagnosticados com transtorno depressivo e ansioso em tratamento com inibidores seletivos da recepção de serotonina (ISRS), antidepressivos tricíclicos (TCA) e inibidores da recaptção de serotonina-

noradrenalina (IRSN) durante 2 anos e 5 meses apresentaram efeitos adversos cardiovasculares como a hipertensão (LICHT et al., 2009). Os usuários em tratamento com TCA eram mais propensos a apresentar estágio 1 e 2 de hipertensão, enquanto que os usuários de ISRS e IRSN eram mais propensos a apresentar estágio 1 de hipertensão (ver classificação da pressão arterial no quadro 2). Dessa forma, ao aumentar a disponibilidade de neurotransmissores em diversos sistemas com uso dessas estratégias terapêuticas pode estar relacionado com o aparecimento dos mais variados efeitos adversos. Portanto, parece importante considerar os efeitos cardiovasculares decorrentes do tratamento com fármacos antidepressivos já que os efeitos desses fármacos na pressão arterial (PA), não estão totalmente esclarecidos.

Quadro 2 – Classificação da pressão arterial de acordo com a medição no consultório a partir de 18 anos de idade.

Classificação	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
PA ótima	< 120	E	< 80
PA normal	120-129	e/ou	80-84
Pré-hipertensão	130-139	e/ou	85-89
HA estágio 1	140-159	e/ou	90-99
HA estágio 2	160-179	e/ou	100-109
HA estágio 3	≥ 180	e/ou	≥ 110

PAS (pressão arterial sistólica); PAD (pressão arterial diastólica); PA (pressão arterial); hipertensão arterial (HA). Fonte: BARROSO et al. (2021).

1.2 EFEITOS PRESSÓRICOS DECORRENTES DO USO DE FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS

Algumas alterações na homeostasia da PA, são chamadas de hipertensão arterial (HA) secundária. Essa é a forma de HA decorrente de uma causa identificável, que pode ser tratada com uma intervenção específica, a qual, conseqüentemente, leva à cura ou a melhora do controle pressórico. Uma das causas de HA secundária, está associada ao uso de alguns medicamentos, que além de terem grande potencial em causar a elevação da PA, também podem dificultar seu controle. Essa é uma causa comum de agravamento e indução de HA, em sua maioria subestimada e negligenciada durante a anamnese, mas frequentemente reversível e sem danos permanentes (BARROSO et al., 2021).

Segundo as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2020), fármacos usados para transtornos do humor como lítio, fluoxetina, selegilina, carbamazepina, clozapina, buspirona, duloxetina, venlafaxina e a desvenlafaxina estão relacionados com o desenvolvimento ou agravamento de HA. Um dos mecanismos propostos para

esse efeito é o aumento da liberação sináptica de NA, causando hiper estímulo simpático e conseqüentemente dificultando o controle da PA.

Os IMAO podem fazer ligações reversíveis ou irreversíveis com a MAO e, conseqüentemente, inibem a degradação das diferentes monoaminas — NA, 5-HT, DA e tiramina — aumentando seus níveis. A família da MAO engloba duas isoenzimas, denominadas A e B, que estão amplamente distribuídas no organismo, mas que diferem quanto à preferência por substrato e à localização (BAKER et al., 1992; MÜLLER et al., 2017). Devido à inibição da MAO, por vezes permanentemente, dietas ricas em tiramina — aminoácido precursor de catecolaminas — possibilitam a ocorrência de efeitos intensos sobre a PA, capazes de induzir uma crise hipertensiva potencialmente fatal, levando ao desuso desta classe medicamentosa para o tratamento da depressão (PEREIRA; HIROAKI-SATO, 2018).

Os TCA, que bloqueiam pré-sinápticamente a recaptura de monoaminas, principalmente NA e 5-HT — em menor proporção DA —, pós-sinápticamente bloqueiam receptores muscarínicos, histaminérgicos (tipo 1), serotoninérgicos diversos, α -2 e β -adrenérgicos e raramente dopaminérgicos (MORENO; MORENO; SOARES, 1999; PEREIRA; HIROAKI-SATO, 2018). Como os TCA têm variados graus de afinidade com diferentes receptores, isso leva a vários efeitos colaterais, entre os quais está o efeito sobre a PA, causando a hipotensão ortostática, hipertensão arterial e taquicardia em humanos (TRINDADE et al., 1998; MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

A fluoxetina, como os outros fármacos ISRS, aumenta a disponibilidade de 5-HT favorecendo a neurotransmissão serotoninérgica, dessa forma, supostamente, melhora a tolerabilidade e a segurança do tratamento quando comparada aos TCA (ALASTAIR; WOOD; GRAM, 1994; MORENO; MORENO; SOARES, 1999). Isso se deve ao fato de que os ISRS foram planejados e desenvolvidos para atuarem mais seletivamente sobre a proteína responsável pela recaptação da serotonina, diminuindo a probabilidade e a frequência de efeitos adversos dos TCA como a toxicidade cardiovascular e atividade anticolinérgica (PEREIRA; HIROAKI-SATO, 2018).

Contudo, existem relatos de efeitos adversos cardiovasculares associados ao uso de ISRS. Um estudo sobre os efeitos cardiovasculares do escitalopram — um fármaco ISRS — realizado em humanos mostra que tratamentos de 8 a 24 semanas com doses entre 5 e 20 mg/dia resultaram em uma diminuição da PA. No entanto,

0,3% dos pacientes apresentaram valores elevados de PA considerados com potencial clinicamente significativo (THASE et al., 2013). A partir dessas observações, o tratamento com fármacos antidepressivos parece induzir efeitos pressóricos de caráter ambíguo — principalmente entre os ISRS — e dificultar o controle da PA em humanos.

Essa resposta a esses fármacos também pode ser observada em modelos de experimentação animal. Como, por exemplo, ratos *Wistar* normotensos tratados com fluoxetina 10 mg/kg/dia durante 21 dias desenvolveram hipertensão leve, taquicardia reflexa reduzida e uma resposta barorreflexa bradicárdica aumentada após o período de tratamento (CRESTANI et al., 2011). Por outro lado, em estudos prévios de nosso laboratório mostraram que o tratamento prévio de ratos com fluoxetina agravou a hipotensão durante o quadro séptico (MOREIRA, 2019). Por isso, os estudos em animais são uma importante ferramenta metodológica para explorar a remodelação das respostas fisiológicas por fármacos, e inclusive, a influência do dimorfismo sexual nesse processo para que mais informações possam ser obtidas para a translação da pesquisa básica para o ambiente clínico (PALANZA, 2001). Além disso, já se sabe que as mulheres podem manifestar, progredir e reagir diferentemente dos homens em muitos processos patológicos, inclusive nas doenças cardiovasculares (JOHNSON et al., 2014; YOON et al., 2014). Portanto, é válido estudar a possibilidade de diferentes alvos farmacológicos na pesquisa básica em ambos os sexos.

1.3 DIMORFISMO SEXUAL

Uma revisão (YOON et al., 2014), mostrou que há disparidade sexual em pesquisas com animais na área cardiovascular, sendo que na análise das publicações envolvendo o sistema cardiovascular, 34% das publicações não especificaram o sexo estudado. Entre as publicações que especificaram o sexo, 89% incluíram apenas machos, 5,23% apenas fêmeas e 5,23% incluíram ambos os sexos. Outras revisões sobre estudos em animais publicadas em 10 áreas das ciências biológicas, relataram um forte viés masculino em 8 das 10 áreas, sendo que um dos vieses mais díspares era em farmacologia — 5 machos para 1 fêmea (BERRY; ZUCKER, 2011; ZUCKER; BERRY, 2010). Por isso, em 2014, o Instituto Nacional de Saúde (NIH, do inglês: National Institutes of Health) — principal agência de fomento em pesquisa dos Estados Unidos da América — instituiu políticas de incentivo para preconizar o uso de animais machos e fêmeas em estudos relacionados ao tratamento farmacológico

(COLLINS; TABAK, 2014). A inclusão de ambos os sexos em pesquisas básicas diminui o risco de viés nesses estudos, evitando prejudicar a validade dos seus resultados e suas possíveis consequências à saúde humana.

Há evidências de dimorfismo sexual em diferentes modelos de animais experimentais. Como, por exemplo, em modelos experimentais de hipertensão, os ratos machos desenvolveram hipertensão mais precocemente do que as fêmeas (HINOJOSA-LABORDE et al., 2004; SULLIVAN et al., 2007). Ainda, embora pareça existir uma influência dos hormônios gonadais nas respostas sexualmente distintas, outros mecanismos independentes também podem estar envolvidos, como os genéticos e ambientais. Esses outros mecanismos podem desencadear a diferenciação das funções fisiológicas, patológicas, farmacológicas e comportamentais entre fêmeas e machos (PALANZA, 2001). No que diz respeito ao tratamento farmacológico, parece a interação entre tratamento e sexo pode influenciar o tamanho do poder estatístico, e assim, machos e fêmeas podem responder diferentemente ao tratamento farmacológico. Nesse caso, o desenho experimental deve ser metodologicamente projetado para verificar se as diferenças sexuais são biologicamente significativas (BERRY, 2018). Todos esses fatores tornam importante a inclusão de ambos os sexos em pesquisas básicas, principalmente para avaliar as diferentes respostas ao tratamento farmacológico, para que os dados sejam mais representativos da população.

Além disso, na revisão de Watts e colaboradores (2012) sobre a função da 5-HT, foram comparadas as mudanças na PA produzidas em diferentes espécies pela administração de fármacos que modificam a concentração de 5-HT, como ISRS, IRSN, IMAO e TCA. O uso de TCA e IMAO foram associados diretamente a diminuição da PA e/ou hipotensão ortostática, enquanto que ISRS têm efeitos variados sobre a PA, sem um efeito mais comum. Já para os IRSN, parece prevalecer o aumento da PA. Entretanto, em nenhum desses trabalhos o sexo foi visto como uma variável influente.

Dessa forma, apesar das ações dos antidepressivos serem frequentemente exploradas em modelos experimentais animais, estes estudos isolados não permitem conclusões claras a respeito da relação entre esta classe farmacológica e possíveis diferenças associadas ao sexo no quesito pressão arterial. Por isso, é compreensível que esforços e recursos sejam empregados para a condução de análises de estudos básicos, com o intuito de facilitar a translação do experimental para o ambiente clínico.

Com base nesses achados, surgiu a pergunta de pesquisa: o uso de fármacos antidepressivos induz efeitos pressóricos distintos em ratos machos e fêmeas? Para responder essa pergunta, foi conduzida uma revisão sistemática e meta-análise com o intuito de localizar, analisar e sintetizar informações e também de combiná-las de modo a testar a hipótese de que os efeitos dos fármacos antidepressivos na pressão arterial de ratos são sexualmente dimórficos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos pressóricos dos antidepressivos em ratos machos e fêmeas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Elaborar e registrar um protocolo da revisão sistemática;
- b) Descrever as características qualitativas da população, intervenção e desfecho das publicações incluídas;
- c) Avaliar se os fármacos antidepressivos são capazes de ocasionar efeitos pressóricos em ratos;
- d) Identificar se há influência do sexo nos efeitos pressóricos induzidos por antidepressivos em ratos.

3 METODOLOGIA

3.1 TIPO DE ESTUDO

As revisões sistemáticas (RS) são uma ferramenta importante para a prática da medicina baseada em evidência e com o passar do tempo estão sendo mais aplicadas em estudos básicos/pré-clínicos para resumir achados, facilitando a leitura e compreensão das informações (CAMARADES, 2022). Para responder à pergunta de pesquisa definida neste trabalho foi conduzida uma revisão sistemática da literatura científica com o intuito de localizar, analisar e sintetizar informações sistematicamente a partir de critérios pré-estabelecidos.

Além de resumir evidências, a RS é um método transparente e rigoroso para limitar a probabilidade de vieses e erros, tornar o trabalho reproduzível e fornecer respostas precisas e confiáveis, além de possibilitar a síntese quantitativa dos resultados – meta-análise (MA) (CAMARADES, 2022; MUKA et al., 2019). A partir da nossa RS, também foi conduzida uma MA, que é uma técnica de tratamento estatístico utilizada para combinar resultados quantitativos individuais de diferentes estudos que, combinados, podem gerar resultados globais conclusivos sobre um mesmo tema. Dessa forma, a MA se tornou uma importante estratégia de pesquisa, quando conduzida adequadamente, para resolver conflitos entre os estudos e ocupando o nível mais alto na hierarquia de evidências a depender da qualidade metodológica aplicada (LEE, 2018).

Para manter o rigor e padronização na elaboração deste trabalho, foram utilizados guias com instruções metodológicas do Centro de Revisão Sistemática para Experimentação com Animais de Laboratório (SYRCLE, do inglês Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation), centro importante em aplicar e desenvolver métodos voltados para RS e MA em animais (SYRCLE, 2021). As diretrizes metodológicas para o processo de realização desta revisão (Figura 1) incluem as etapas de uma RS propostas por Itens de Reportagem Preferidos para Revisão Sistemática e Meta-análise (PRISMA, do inglês Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses): 1 – Escolher a pergunta de pesquisa; 2 – Determinar a estratégia de busca; 3 – Definir as bases de dados eletrônicas; 4 – Determinar os critérios de inclusão e exclusão; 5 – Planejar a extração de dados e 6 – Planejar a MA (MOHER et al., 2009). Para essa RS, essas etapas estão apresentadas em formato de diagrama PRISMA na sessão de resultados.

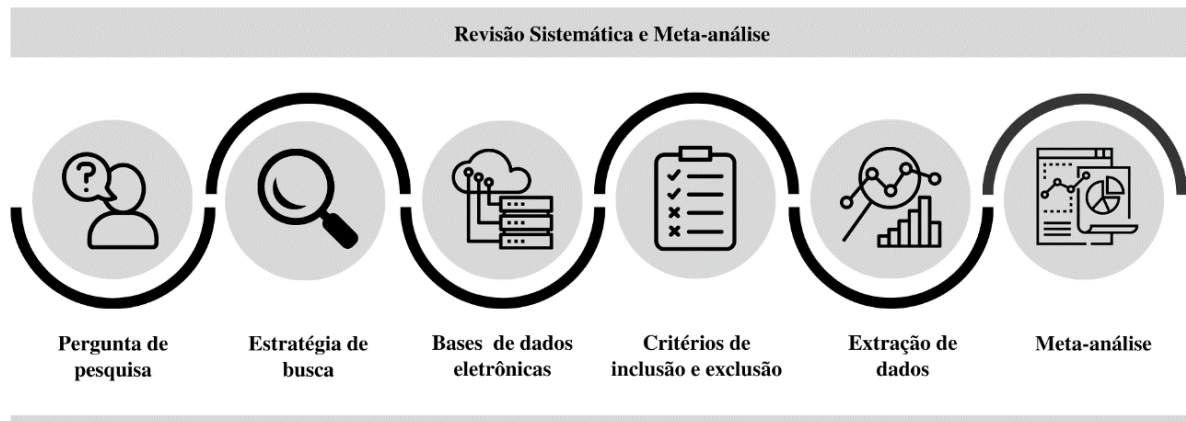


Figura 1 – Etapas do processo de Revisão Sistemática e Meta-análise. Fonte: A autora (2021). Ícones disponíveis em canva.com.

3.2 PROTOCOLO PROSPERO

Os protocolos são realizados com o intuito de evitar a duplicidade de revisões sistemáticas avaliando os mesmos aspectos e para permitir a comparação do protocolo com a revisão concluída no sentido de diminuir possíveis vieses (PROSPERO, 2021). Por isso, um protocolo desta RS foi previamente elaborado e registrado em 30 de setembro de 2021 no banco de Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO, do inglês International Prospective Register of Systematic Reviews), sob o número de identificação CRD42021277987, que está disponível em (<https://bit.ly/3Coux2s>) e também pode ser consultado no apêndice C - PROTOCOLO PROSPERO.

3.3 PERGUNTA DE PESQUISA ESTRUTURADA – FERRAMENTA PICO

Para a elaboração da pergunta de pesquisa do presente estudo foi utilizado o acrônimo PICO, o qual é constituído pelas iniciais, em língua inglesa, das palavras “Population”, “Intervention”, “Comparison” e “Outcome”, que em português significam população, intervenção, comparação e desfecho, respectivamente (AKOBENG, 2005). A partir da ferramenta PICO, definiu-se que a população de interesse são os ratos de qualquer linhagem, sexo e idade, a intervenção é qualquer fármaco antidepressivo utilizado na clínica comparado com algum veículo ou sem tratamento e as medidas de efeito pressórico como desfecho de interesse. Com esses domínios definidos pelo PICO, foram selecionadas palavras-chaves para as buscas de dados, apresentadas no Quadro 3 da seção seguinte.

3.4 BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

As buscas de estudos para a realização desta RS foram nas bases de dados eletrônica Medline via Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/>), Embase (<https://www.embase.com/#advancedSearch/default>) e Scopus (<https://www.scopus.com/search/form.uri?display=advanced>), utilizando combinações de diversas palavras-chaves. Com o intuito de escolher a melhor estratégia de busca para o desfecho de interesse, foi realizado um estudo piloto que pode ser consultado no apêndice A – ESTUDO PILOTO.

Termos variados de busca foram utilizados para os domínios “pressão arterial” [e] “ratos” [e] “antidepressivos” (em inglês), combinados com os filtros de busca de cada uma das bases, publicados até a data de busca em 8 de setembro de 2021. No Quadro 2 está descrito um exemplo de palavras-chaves para a pressão arterial (#1), ratos (#2) e antidepressivos (#3) utilizadas na estratégia de busca para a pesquisa na base de dados eletrônica Medline (via Pubmed). Todas as estratégias de busca e o número de publicações recuperadas em cada uma delas podem ser consultadas no apêndice C - PROTOCOLO PROSPERO.

Quadro 3 – Palavras-chaves para a pesquisa na base de dados eletrônica Medline (via Pubmed).

ID da pesquisa	Termos
#1	"blood pressure/drug effects"[MeSH Terms]
#2	rats[MeSH Terms] OR "rodent control/drug effects"[MeSH Terms]
#3	("selective serotonin reuptake inhibitor"[Title/Abstract]) OR ("fluoxetine"[Title/Abstract]) OR ("citalopram"[Title/Abstract]) OR ("escitalopram"[Title/Abstract]) OR ("fluvoxamine"[Title/Abstract]) OR ("paroxetine"[Title/Abstract]) OR ("sertraline"[Title/Abstract]) OR ("dapoxetine"[Title/Abstract]) OR ("serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor"[Title/Abstract]) OR ("serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor"[Title/Abstract]) OR ("duloxetine"[Title/Abstract]) OR ("levomilnacipran"[Title/Abstract]) OR ("sibutramine"[Title/Abstract]) OR ("bicyclanil"[Title/Abstract]) OR ("venlafaxine"[Title/Abstract]) OR ("desvenlafaxine"[Title/Abstract]) OR ("milnacipran"[Title/Abstract]) OR ("tricyclic antidepressant"[Title/Abstract]) OR ("amitriptyline"[Title/Abstract]) OR ("clomipramine"[Title/Abstract]) OR ("desipramine"[Title/Abstract]) OR ("dosulepin"[Title/Abstract]) OR ("doxepin"[Title/Abstract]) OR ("imipramine"[Title/Abstract]) OR ("lofepramine"[Title/Abstract]) OR ("melitracene"[Title/Abstract]) OR ("nortriptyline"[Title/Abstract]) OR ("opipramol"[Title/Abstract]) OR ("protriptyline"[Title/Abstract]) OR ("trimipramine"[Title/Abstract]) OR ("serotonin antagonist and reuptake inhibitor"[Title/Abstract]) OR ("etoperidone"[Title/Abstract]) OR ("mepiprazole"[Title/Abstract]) OR

	("nefazodone"[Title/Abstract]) OR ("trazodone"[Title/Abstract]) OR ("noradrenaline reuptake inhibitor"[Title/Abstract]) OR ("norepinephrine reuptake inhibitor"[Title/Abstract]) OR ("atomoxetine"[Title/Abstract]) OR ("reboxetine"[Title/Abstract]) OR ("viloxazine"[Title/Abstract]) OR ("norepinephrine dopamine reuptake inhibitor"[Title/Abstract]) OR ("noradrenaline dopamine reuptake inhibitor"[Title/Abstract]) OR ("bupropion"[Title/Abstract]) OR ("dexamethylphenidate"[Title/Abstract]) OR ("methylphenidate"[Title/Abstract]) OR ("tetracyclic antidepressant"[Title/Abstract]) OR ("amoxapine"[Title/Abstract]) OR ("maprotiline"[Title/Abstract]) OR ("mianserin"[Title/Abstract]) OR ("mirtazapine"[Title/Abstract]) OR ("monoamine oxidase inhibitor"[Title/Abstract]) OR ("isocarboxazid"[Title/Abstract]) OR ("moclobemide"[Title/Abstract]) OR ("phenelzine"[Title/Abstract]) OR ("pirlindole"[Title/Abstract]) OR ("selegiline"[Title/Abstract]) OR ("tranylcypromine"[Title/Abstract]) OR ("antidepressive agents"[MeSH Terms]) OR (antidepressant drugs[MeSH Terms])
--	--

Referência para as palavras relacionadas a antidepressivos: Ramos-Hryb et al. (2019). Na primeira coluna está a identificação da pesquisa (ID da pesquisa) e na segunda coluna o conjunto de termos com operadores booleanos utilizados na pesquisa na base de dados eletrônica Medline (via Pubmed).
Fonte: A autora (2021).

3.5 BANCO DE REFERÊNCIAS E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A pesquisa não teve restrições de idioma, período de publicação e local de condução e publicação. Todas as referências obtidas foram importadas para o gerenciador de referências EndNote X9 para exclusão automática das referências idênticas duplicadas, seguida da exclusão manual das não-idênticas que constavam na biblioteca — nos casos em que os campos de autor, ano, título e referência apresentavam algum caractere diferente. Após a triagem inicial da biblioteca, as publicações que restaram foram importadas para um banco de referências em Microsoft Excel, para condução do processo de seleção de acordo com os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos (Quadro 4).

O processo de seleção dos estudos foi realizado por uma revisora em duas fases: na primeira pela leitura do título e o resumo; e na segunda pela leitura do texto completo — quando não foi possível decidir com base nas informações destacadas no título e resumo, e quando constou a informação de interesse, independentemente da localização no texto. Posteriormente, a mesma revisora conferiu as informações para definir a atribuição final. Devido ao tempo limitado para a conclusão deste trabalho, esse processo foi realizado diferente do planejado no protocolo registrado, onde estava prevista a seleção ser realizada por duas revisoras independentes. No Quadro 3, estão elencados os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos para

a seleção dos estudos, ordenados de acordo com a fase de seleção, categoria e prioridade.

Quadro 4 – Critérios de seleção dos estudos divididos em duas fases.

Fase I – Título e Resumo	
Tipo de Publicação	<u>Inclusão</u> : Somente artigos originais completos de qualquer idioma publicados até 8 de setembro de 2021. <u>Exclusão</u> : Revisões narrativas, revisões sistemáticas, meta-análises, cartas, editoriais, indisponibilidade de artigo completos ou duplicatas.
População	<u>Inclusão</u> : Ratos de qualquer sexo, idade ou linhagem. <u>Exclusão</u> : Estudos <i>ex vivo</i> , <i>in vitro</i> , <i>in silico</i> , em humanos ou qualquer espécie que não esteja entre a população de interesse.
Desenho do estudo	<u>Inclusão</u> : Qualquer tipo de desenho de estudo que descreva os efeitos pressóricos de qualquer classe de fármaco antidepressivo em comparação com animais controle, independente da randomização. <u>Exclusão</u> : Estudos com fármacos antidepressivos sem um grupo controle separado.
Fase II – Texto completo	
Intervenção	<u>Inclusão</u> : Fármacos antidepressivos* administrados por qualquer via, dose e duração de tratamento. <u>Exclusão</u> : Tratamento com fármacos antidepressivos não listados ou experimentos sem grupo controle.
Comparador	<u>Inclusão</u> : Ratos tratados com veículo, salina e sem tratamento. <u>Exclusão</u> : Experimentos em que o grupo comparador foi realizado apenas com outro fármaco antidepressivo, sem grupo controle.
Desfecho	<u>Inclusão</u> : Medidas de efeito pressórico (PAM, PAS e PAD) em testes invasivos ou não invasivos com medida de dispersão (desvio padrão) ou dados que permitem o cálculo (média, tamanho amostral por grupo, erro padrão da média). <u>Exclusão</u> : Aqueles que não mostram os dados do desfecho de interesse ou que não permitam o cálculo.

Pressão arterial média (PAM); Pressão arterial sistólica (PAS); Pressão arterial diastólica (PAD).

*Antagonistas e inibidores de recaptção de serotonina (AIRS), antidepressivos tetracíclicos (TeCA), antidepressivos tricíclicos (TCA), inibidores da monoaminoxidase (IMAO), inibidores de recaptção de noradrenalina (IRN), inibidores de recaptção de noradrenalina-dopamina (IRND), inibidores de recaptção de serotonina-noradrenalina (IRSN), inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS). Fonte: A autora (2021).

3.6 EXTRAÇÃO DE DADOS

A extração de dados qualitativos e quantitativos foi realizada por uma revisora e tabulada em uma planilha padrão estruturada em Microsoft Excel. Posteriormente, a mesma revisora conferiu as informações extraídas para definir a atribuição final. Esse processo também foi realizado diferente do planejado no protocolo registrado,

onde estava prevista a extração dos dados para ser realizada por duas revisoras independentes, devido ao tempo limitado para a conclusão deste trabalho. A seguir, no Quadro 5, as informações qualitativas e quantitativas de interesse a serem extraídas dos estudos estão listadas de acordo com suas categorias.

Quadro 5 – Dados extraídos de cada uma das publicações incluídas.

Identificação do estudo	Autor; ano; revista; volume e número.
População	Espécie; linhagem; sexo; peso; nível de anestesia; anestésico; patologia/estressor e idade.
Intervenção	Nome do antidepressivo; marca; classe de antidepressivo; dose; via de administração; duração do tratamento.
Desenho do estudo	Número de animais por grupo; número de comparações com o grupo controle e tipo de controle.
Desfecho	Tempo após a intervenção para verificar desfecho; tipo de efeito pressórico; método; unidade de medida; média; erro padrão da média; desvio padrão da média e análise estatística.

Fonte: A autora (2021).

A extração dos dados quantitativos foi feita a partir de tabelas numéricas, do texto ou de figuras gráficas. Quando os dados quantitativos estavam apresentados em figuras gráficas, estes foram extraídos utilizando a ferramenta “medir” do software Adobe Reader®. Nos casos em que os dados necessários não foram encontrados no texto completo ou material suplementar disponível, tais estudos foram excluídos da análise por “ausência de informação”.

Para obtenção da idade do animal quando somente o peso era informado, consideramos a curva de crescimento de ratos *Wistar* (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA, 2021) e de ratos *Sprague-Dawley* (TACONIC, 2022). As medidas do desfecho poderiam ser feitas usando métodos invasivos ou não-invasivos e os tipos de efeito pressóricos poderiam ser pressão arterial média, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica.

Para a meta-análise, os dados quantitativos do desfecho de interesse extraídos foram número amostral (N), média (M), desvio padrão (SD, do Inglês *standard deviation*) ou erro padrão da média (SEM, do Inglês *standard error of the mean*) dos grupos controle e tratado. Quando não estava disponível um número

amostral exato, consideramos o maior tamanho relatado, ajustando o número amostral do grupo controle pelo número de comparações em nossos resultados. Esse ajuste resultou na ausência de números inteiros para o grupo controle nos resultados apresentados adiante.

3.7 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS (ROB SYRCLE)

A avaliação de risco de viés e qualidade interna dos estudos incluídos foram realizadas por uma revisora e essa mesma revisora conferiu as informações para definir a atribuição final. Esse processo foi realizado diferente do planejado no protocolo registrado — avaliação por duas revisoras independentes — devido ao tempo limitado para a conclusão deste trabalho. Para estabelecer a consistência e rigor na avaliação do risco de viés foi utilizada a ferramenta denominada Risco de Viés (RoB, do Inglês *Risk of Bias*) da plataforma SYRCLE adaptada às necessidades das revisões sistemáticas para estudos de intervenção em animais (HOOIJMANS et al., 2014). A ferramenta RoB da SYRCLE apresenta um questionário que contém dez “perguntas de sinalização” que indicam os riscos dos vieses de seleção, desempenho, detecção, atrito, relatório entre outros. Para cada pergunta foram atribuídas às respostas “sim”, “não” e “incerto”, que correspondem a risco de viés “baixo”, “alto” e “incerto”, respectivamente (HOOIJMANS et al., 2014).

Os dez itens da ferramenta RoB da SYRCLE são: **(1)** A sequência de alocação foi gerada e aplicada adequadamente? **(2)** Os grupos foram semelhantes na linha de base? **(3)** A alocação foi adequadamente ocultada? **(4)** Os animais foram aleatoriamente alojados durante o experimento? **(5)** Os tratadores e os experimentadores eram “cegos” sobre o tratamento dos animais? **(6)** Os animais foram selecionados aleatoriamente para avaliação dos resultados? **(7)** O avaliador de resultados foi “cego”? **(8)** A exclusão de dados de desfecho foi adequadamente abordada? **(9)** Os resultados do estudo foram apresentados de forma completa ou há indício de relato seletivo? **(10)** O estudo estava aparentemente livre de outros problemas que poderiam resultar em alto risco de viés?

Esses itens são classificados de acordo com o tipo de risco de viés avaliado: viés de seleção (itens 1, 2 e 3), viés de desempenho (itens 4 e 5), viés de detecção (itens 6 e 7), viés de atrito (item 8), viés de relato (item 9) de outros vieses (item 10) (CAMARADES, 2022; HOOIJMANS et al., 2014).

3.8 SÍNTESE DOS DADOS E TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Inicialmente, foi conduzida uma síntese narrativa qualitativa na qual estão descritas — também apresentadas em quadros — as principais características extraídas dos estudos incluídos nesta revisão, bem como a sua respectiva qualidade avaliada. Como obtivemos mais de 30 estudos elegíveis, pudemos prosseguir com a realização da MA. Para a construção gráfica, análises estatísticas e estimativa de viés de publicação da MA para desenvolvimento deste trabalho foi utilizado o software *Meta-essentials* de Suurmond, van Rhee e Hak (2017). Esse software é uma ferramenta livre e aberta, sem custos adicionais de licença, que consiste em um conjunto de planilhas projetadas em Microsoft Excel que, de acordo com os dados inseridos, produz automaticamente todas as análises estatísticas e suas respectivas figuras e tabelas. Está disponível para download via link <https://www.erim.eur.nl/research-support/meta-essentials/download/>.

3.8.1 Medida de efeito

Em nosso estudo, uma das análises empregadas foi o cálculo do tamanho do efeito que objetiva informar o tamanho do efeito do tratamento com o antidepressivo sobre a pressão arterial de ratos (SYSPHAR, 2022). Para o desfecho de interesse desta revisão — uma variável quantitativa contínua — cálculos a partir da diferença entre as médias padronizadas expressos em “Hedges’g” com intervalo de confiança de 95% foram incluídos para estimar o tamanho de efeito combinado nesta MA. Esse cálculo é baseado nas médias, desvios padrões e tamanho amostral dos dois grupos comparados — controle e experimental. Contudo, quando houve múltiplas comparações com o grupo comparador na mesma publicação, foi realizada a correção do tamanho do grupo controle pelo número de comparações incluídas na MA, dessa forma o peso do tamanho de efeito não é intensificado (Equação 1, VESTERINEN et al., 2014). E a medida é expressa em “Hedges’g”, devido à correção do viés para estudos com tamanho amostral pequeno, recorrente em estudos com animais (HEDGES; OLKIN, 1985).

$$n'_c = \frac{n_c}{n^\circ \text{ de comparações}} \quad (1)$$

Legenda: n'_c = tamanho amostral do controle corrigido; n_c = tamanho amostral controle; n° de comparações = número de comparações entre o tamanho amostral do grupo controle com o tamanho amostral dos grupos tratados.

Um modelo estatístico de efeitos aleatórios foi utilizado para as medidas do resultado, assumindo que o verdadeiro tamanho de efeito da intervenção pode variar de estudo para estudo. Dessa forma não há um efeito verdadeiro comum, mas uma estimativa média da distribuição dos efeitos (DERSIMONIAN; KACKER, 2007; BORENSTEIN et al., 2009). Para facilitar a interpretação dos resultados de tamanho de efeito combinado (CES, do Inglês *Combined Effect Size*) foram utilizadas as definições de Sawilowsky (2009), que considera os valores para tamanho de efeito como muito pequeno de 0,01 a 0,2; pequeno de 0,2 a 0,5; médio de 0,5 a 0,8; grande de 0,8 a 1,2; muito grande de 1,2 a 2; e imenso ≥ 2 . Também, o tamanho do efeito combinado foi considerado “estatisticamente significativo” quando o intervalo de confiança de 95% poupa o efeito nulo (zero) e considerado “inconclusivo” quando o intervalo de confiança de 95% inclui o zero (NAKAGAWA; CUTHILL, 2007; LINO DE OLIVEIRA et al., 2020).

3.8.2 Heterogeneidade (I^2) e análise de subgrupo

A heterogeneidade é definida como qualquer tipo de variação entre os resultados dos diferentes estudos incluídos na MA (HIGGINS et al., 2003; BRASIL, 2021). Além disso, a presença da variabilidade entre os estudos, como aspectos metodológicos, pode superestimar o efeito do tratamento entre os estudos mais do que se esperaria apenas pelo acaso causando a heterogeneidade estatística (BRASIL, 2021). Testes estatísticos foram desenvolvidos para encontrar e quantificar esse tipo de heterogeneidade na MA, um deles é o teste do I quadrado (I^2).

No teste de I^2 a porcentagem de heterogeneidade varia de 0% a 100% e indica o quanto de variabilidade é observada nas estimativas de efeito entre os estudos (HIGGINS et al., 2003; BRASIL, 2021). Dessa forma, valores próximos de 0% indicam que quase não há variabilidade, ou seja, a pouca variabilidade pode ser devido ao erro aleatório. Já valores próximos a 100% indicam diferença significativa, levando a heterogeneidade alta (HIGGINS et al., 2003). Uma interpretação simples de heterogeneidade sugerida é considerar heterogeneidade baixa valores em 25%, moderada em 50% e alta em 75% (HIGGINS et al., 2003; LEE, 2018).

Além disso, é importante determinar outros tipos de possíveis causas de heterogeneidade, como as características da população, que possam levar aos efeitos de tratamentos serem diferentes entre os subgrupos dos estudos, impactando no tamanho de efeito global (LEE, 2018). Portanto, quando houver uma fonte potencial de heterogeneidade, como quando as características dos estudos podem impactar a intervenção, é necessária a realização de uma MA de subgrupo. Por isso, conduzimos uma análise de subgrupo “sexo” como variável independente categórica

3.8.3 Análise de viés de publicação

O viés de publicação pode ser definido como a publicação seletiva ou a supressão da publicação de evidências específicas, ou seja, um “erro sistemático” que pode causar a redução da validade dos resultados (DEEKS; MACASKILL; IRWIG, 2005). Estudos primários que mostram resultados favoráveis à hipótese tendem a ser publicados com maior frequência do que aqueles contrários e dos que não apresentam resultados significativos — ou menos significativos — e os com tamanho de amostra menor tendem a ter sua publicação suprimida (DICKERSIN, MIN, 1993; NISSEN et al., 2016). Como a MA inclui apenas estudos primários publicados, pode superestimar o grau de efeito global prejudicando a validade dos resultados.

Entre os métodos estatísticos mais populares para avaliar o viés de publicação de uma MA está o gráfico de funil. A estimativa do tamanho de efeito dos estudos é plotada no eixo horizontal, enquanto que alguma medida de tamanho ou precisão de cada estudo — o erro padrão é frequentemente escolhido como a medida do tamanho do estudo — é observada no eixo vertical (STERNE et al., 2011; SHI; LIN, 2019). A interpretação do gráfico de funil é baseada nas estimativas de efeito, onde estudos com estimativas de efeito pequenas se difundem amplamente na parte inferior do gráfico, enquanto estimativas de efeito maiores tendem a se localizar na parte mais estreita do gráfico de funil, e a linha central do gráfico representa o CES. Na ausência de viés de publicação entre os estudos, o gráfico observado se assemelha a um funil invertido simétrico onde os estudos se localizam próximo do CES, enquanto que a assimetria sugere a presença de viés de publicação (STERNE et al., 2011; LEE, 2018). A heterogeneidade, o acaso, uso de métricas — por exemplo, a diferença média padronizada, que está naturalmente relacionada a seus erros-padrão — e a qualidade metodológica pobre — que leva a estimativas de efeito exageradas nos

estudos pequenos — podem levar à assimetria no gráfico de funil (STERNE et al., 2011; BRASIL, 2021).

Diante dessas limitações que podem atribuir assimetria ao gráfico de funil, utilizamos o método estatístico “Egger’s regression”, que indica a estimativa de efeito dos estudos pequenos favorecendo um resultado maior do que esperado, provocando seu acúmulo em um dos lados do gráfico de funil e consequentemente indicando uma supressão de publicações com resultado diferente (LIN; CHU, 2018; BRASIL, 2021). Complementarmente, realizamos a análise estatística não paramétrica “trim-and-fill” ou “aparar e preencher”. Esse método identifica e ajusta as estimativas de efeito para corrigir a assimetria do gráfico de funil, ou seja, remove e adiciona pequenos estudos teóricos — antes ausentes — até que a simetria do gráfico seja alcançada e ajustado o tamanho de efeito global estimado (DUVAL; TWEDDIE, 2000; LEE, 2018). Por isso, utilizamos este método com o intuito de estimar o número de estudos que poderiam estar ausentes na MA.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 BUSCA E SELEÇÃO DAS PUBLICAÇÕES

Estão apresentados, no formato de fluxograma PRISMA (Figura 2), os resultados quantitativos das etapas de busca, triagem em duas fases de seleção e inclusão desta revisão sistemática. A estratégia de busca identificou um total de 2.144 publicações, sendo estas divididas entre Medline/Pubmed (n = 294), Scopus (n = 384) e Embase (n = 1.466). Com a biblioteca de 2.144 publicações, foi realizada a exclusão de trabalhos duplicados de forma automatizada no software EndNote X9 e também por conferência manual, removendo um total de 437 publicações. A partir disso, 1.707 publicações relevantes foram selecionadas usando os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos.

Na primeira fase pelo título e resumo foram excluídas 1.267 publicações pelos critérios: tipo de publicação (n = 49), população (n = 42), desenho (n = 114), intervenção (n = 1.051) e controle (n = 11). Resultando em 440 publicações para serem analisadas na segunda fase de seleção. Contudo, destas, não foi possível obter acesso ao texto completo de 153 publicações, devido ausência de informações para contatar autores, artigos antigos e também sem retorno de autores após contato. Dessa forma, apenas 287 publicações passaram pela segunda fase — leitura do texto completo —, onde foram excluídas 243 publicações pelos critérios: população (n = 8), desenho (n = 43), intervenção (n = 117), controle (n = 19) e desfecho (n = 56). No final do processo de seleção, a somatória total de publicações excluídas foi de 1.663 publicações, enquanto que 44 publicações foram incluídas na revisão sistemática (lista de referências, apêndice B – PUBLICAÇÕES INCLUÍDAS NA REVISÃO SISTEMÁTICA) e 30 publicações foram incluídas na meta-análise.

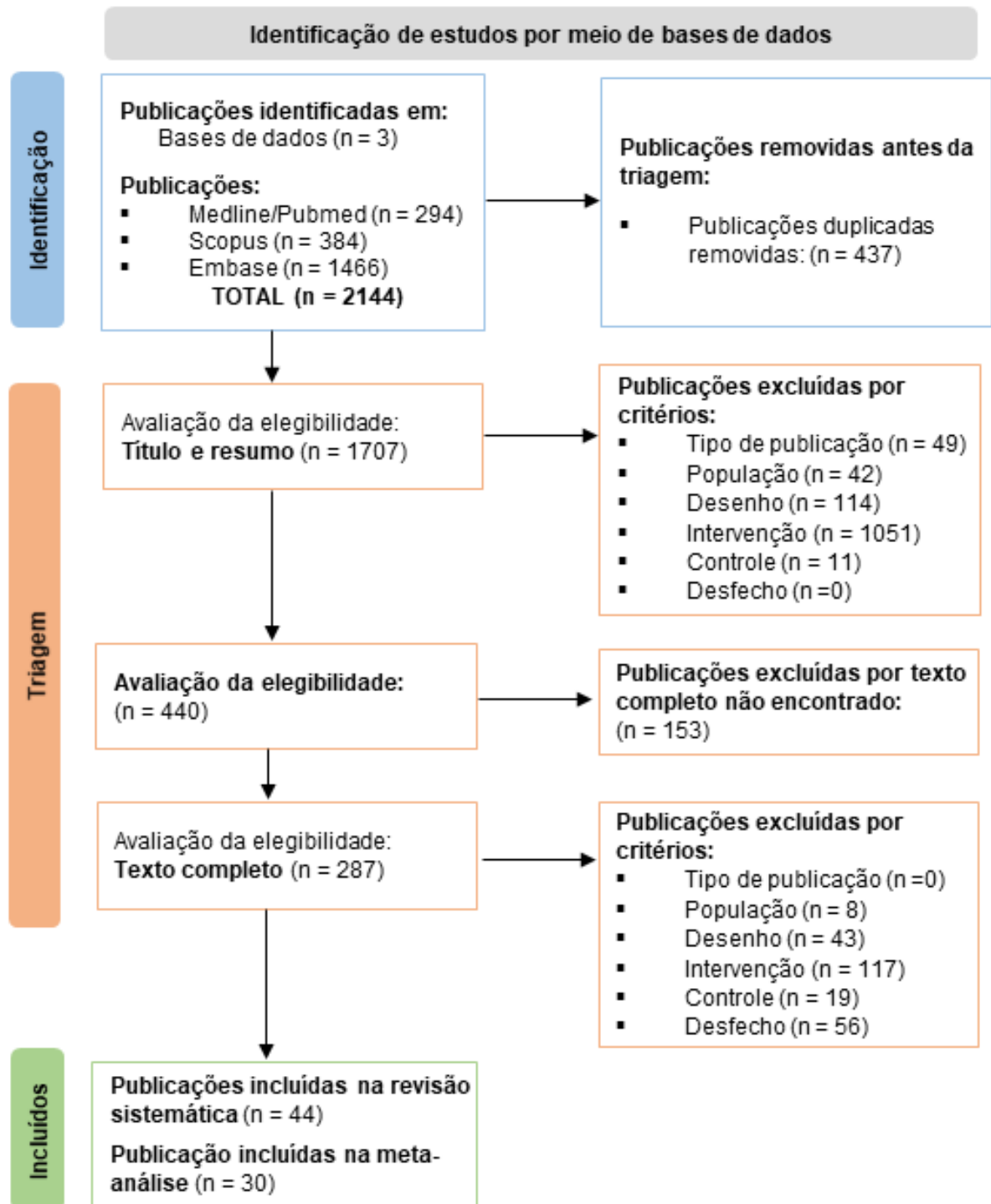
Apesar de aproximadamente 20% das publicações buscadas serem duplicatas, aproximadamente 77% das publicações foram excluídas da biblioteca após as duas fases de seleção. Esses resultados mostram que, apesar de as mesmas publicações estarem presentes em mais de uma base de dados eletrônica, a especificidade da estratégia de busca pode não ter sido suficiente para acessar mais estudos de interesse. Contudo, a combinação de filtros aplicados de acordo com a singularidade de cada uma das bases de dados eletrônica parece ter sido mais sensível para as razões de exclusão: tipo de publicação, população, comparador/controle e desfecho.

Ainda, após as duas fases da seleção, pouco mais da metade das publicações — aproximadamente 54% — foram excluídas da biblioteca por razão de exclusão de intervenção. Esse resultado pode estar relacionado à nossa observação de que várias publicações recuperadas nas bases de dados eletrônica, principalmente no Embase, eram relacionadas a fármacos anti-hipertensivos e/ou co-tratamento. Nos casos de co-tratamento, por vezes antidepressivos foram associados a anti-hipertensivos e/ou também a outros antidepressivos.

Durante o processo de seleção, também observamos que muitas publicações usaram espécies diferentes para avaliar cada um dos parâmetros, como por exemplo, parâmetros cardiovasculares em cachorros e testes comportamentais em ratos. Dessa forma, diversas vezes os antidepressivos eram testados apenas nos animais que passaram pelos testes comportamentais, enquanto que os parâmetros cardiovasculares, como a pressão arterial, foram pouco vistos nos estudos básicos com antidepressivos. Além disso, também observamos que muitas publicações avaliavam a contração e o relaxamento de vasos e artérias *in vitro*, sem dados relacionados à pressão arterial *in vivo*.

Todos esses resultados e observações podem estar relacionados a uma falha na precisão e sensibilidade da estratégia de busca, visto que o resultado da busca de informações relevantes é fortemente dependente desses fatores. Na estratégia de busca, a precisão é a capacidade de excluir artigos irrelevantes, enquanto que a sensibilidade é a capacidade de identificar todos os artigos relevantes, com o objetivo de maximizar a sensibilidade ao maximizar a precisão (CAMARADES, 2022). Entretanto, certos fatores inerentes aos mecanismos de buscas podem impedir a recuperação de todos os artigos relevantes, como por exemplo, a indexação incorreta dos termos, a falta de padronização de resumos, dificuldade em executar e traduzir os termos entre as bases de dados (DELANEY et al., 2017; MACFARLANE et al., 2022; WIELAND et al., 2012). Isso também limita a execução, replicação e transparência das buscas. Além disso, recomenda-se que a estratégia de busca e a triagem, assim como as demais etapas da RS, seja revisada por pares, visto que essa atitude é capaz de encontrar erros na busca, oferecer melhorias na seleção de termos, garantir que os critérios de inclusão sejam aplicados de forma consistente, levando à recuperação e inclusão de artigos adicionais e evitando erros sistemáticos (MCGOWAN et al., 2016; WAFFENSCHMIDT et al., 2019).

Figura 2 - Fluxograma PRISMA da revisão sistemática.



Adaptado de PAGE et al. (2021).

4.2 CARACTERÍSTICAS QUALITATIVAS DAS PUBLICAÇÕES

Nessa seção estão os resultados relacionados à descrição das variáveis extraídas das 44 publicações incluídas, que estão disponíveis no apêndice B - PUBLICAÇÕES INCLUÍDAS NA REVISÃO SISTEMÁTICA. As 44 publicações selecionadas estão identificadas com um número (Nº ID; número de identificação) que varia de 1 a 1705 de acordo com a posição que ocupavam no momento da avaliação de elegibilidade. Três quadros trazem o resumo das informações extraídas, embora algumas dessas informações também estão expressas em figuras para melhor visualização. Ainda, todas as variáveis dessa seção foram avaliadas e classificadas de acordo com duas categorias diferentes: número de publicação e número de estudos. Isto é, uma única publicação pode descrever os resultados obtidos em mais de um estudo. E a escolha da categoria na qual essas variáveis seriam inseridas foi feita de acordo com o que a revisora julgou ser adequado para cada dado analisado. Como, por exemplo, para as variáveis antidepressivos e linhagens, em uma publicação pode existir mais de um estudo que utilize diferentes linhagens e antidepressivos.

4.2.1 População

As linhagens de ratos mais usadas, para a categoria de estudo analisado, foram *Sprague-Dawley* (n = 19) e *Wistar* (n = 18), enquanto as outras quatro linhagens — *F1hybrid*, ratos espontaneamente hipertensos (do Inglês *Spontaneously Hypertensive Rats*), ratos hipertriacilglicerolêmico (do Inglês, *Hypertriacylglycerolemic rats*) e *Wistar-Kyoto* — foram utilizadas em apenas 7 estudos (Quadro 5). Em apenas um estudo a linhagem utilizada não foi relatada. Esses resultados corroboram com a literatura, visto que dentre das mais de 1.000 linhagens de ratos conhecidas, os ratos mais utilizados em estudos básicos são os das linhagens *Sprague-Dawley* e *Wistar* (REED et al., 2011; ANDREOLLO et al., 2012).

Quanto ao sexo (Figura 3), na maioria dos estudos (aproximadamente 73%), foram usados machos (n = 33), enquanto que apenas em sete estudos foram usadas fêmeas. Esse uso predominante de animais machos já vem sendo amplamente documentado em diversos campos, entre eles está a Farmacologia, e esse comportamento também é visto nas pesquisas básicas relacionadas a doenças cardiovasculares (BERRY, 2018; RAMIREZ et al., 2017). Por exemplo, na área de

neurociência, apenas ~20% dos estudos que usaram ambos os sexos realmente analisaram os dados por sexo (BEERY; ZUCKER, 2011). Nessa área, de 2011 a 2014, dependendo do ano, apenas 12% a 25% dos estudos avaliados incluíram qualquer indicador de que os dados de machos e fêmeas foram comparados (WILL et al., 2017).

Além disso, não houve descrição do sexo utilizado em cinco estudos incluídos e em nenhum estudo foram utilizados ambos os sexos. Isso serve de alerta sobre as omissões na reportagem dos dados qualitativos referentes à população na pesquisa básica. Na área de neurociências, por exemplo, a porcentagem de artigos que não relatam sexo diminuiu de 47% em 2010 para 19% em 2014 (WILL et al., 2017). Embora seja promissor que mais artigos estejam relatando o uso de machos e fêmeas, esses artigos não necessariamente consideram o sexo como variável experimental. Essa melhora no relato pode estar relacionada, as agências financiadoras de pesquisa, como o NIH, estarem instruindo que os pesquisadores pré-clínicos relatem o sexo do sujeito, assim como, considerem as variáveis biológicas existentes em seus projetos (COLLINS; TABAK, 2014). Ainda assim, muitos pesquisadores em várias disciplinas ainda realizam experimentos com apenas um sexo (YOON et al., 2014; FLÓREZ-VARGAS et al., 2016; POTLURI et al., 2017; RAMIREZ et al., 2017; WILL et al., 2017; BRYANT et al., 2018; STEPHENSON et al., 2018).

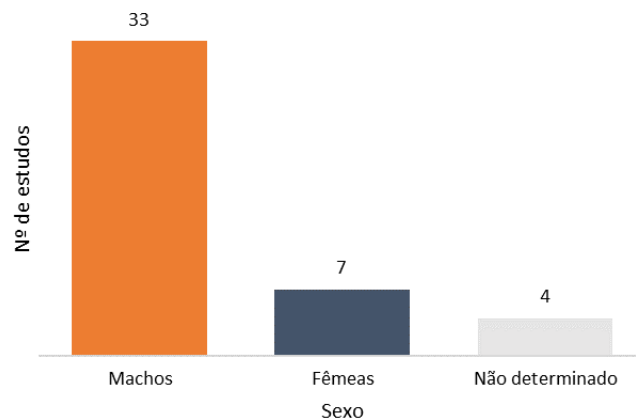


Figura 3 – Sexo dos ratos utilizados nos estudos. As barras representam o número de estudos que utilizaram ratos machos (laranja), fêmeas (azul) e que não descreveram (cinza).

Para a idade e peso, quando o valor extraído não era exato, isto é, quando era apresentado dentro de uma faixa (por exemplo, 300-400 g) para fins práticos calculou-se a média da faixa de valor informado na publicação. A faixa de idade dos ratos variou de 5 a 96 semanas (Quadro 6), onde a idade média das fêmeas estudadas foi de 10 semanas e a dos machos foi de 14 semanas. Quanto à faixa de peso dos ratos usados, esta variou de 150 a 405 g (Quadro 6), onde o peso médio dos machos

foi de 277 g, enquanto o das fêmeas foi de 192 g. Os machos eram aproximadamente 31% mais pesados e apresentaram uma variação maior no peso quando comparados às fêmeas. Esses resultados corroboram a literatura, pois durante as primeiras semanas de vida, ratos machos e fêmeas tanto da linhagem *Sprague-Dawley* quanto da *Wistar* têm crescimento semelhante, assim como, seus pesos corporais. Contudo, a partir do dia 30 pós-natal, em ambas as linhagens, as diferenças entre os pesos corporais de ratos machos e fêmeas aumentam de forma constante, quando os machos começam a apresentar um peso corporal maior do que as fêmeas (GHASEMI; JEDDI; KASHI, 2021). Ainda, em 3 estudos os autores não relataram a idade e/ou o peso.

A maioria dos estudos utilizou ratos não submetidos a algum tratamento e/ou cirurgia para indução de alguma condição patológica (aproximadamente 72%; n = 36). Em apenas 14 estudos, os animais foram submetidos a um tratamento para indução de alguma condição patológica como diabetes, estresse e obesidade (Quadro 6). Nesses estudos, foram observadas 13 induções patológicas diferentes, onde a dieta rica em gordura foi vista em dois estudos, enquanto as demais procedimentos foram vistos apenas uma vez (Quadro 6). Esses resultados podem estar relacionados ao fato de que ratos e camundongos são mais utilizados em áreas médicas que estudam a obesidade, o estresse social e o diabetes do que a maioria dos outros animais de laboratório (LANE, 1997; BUWALDA et al., 2011; REED et al., 2011).

Quanto ao uso de anestésicos, em aproximadamente 55% (n = 25) dos estudos não houve utilização de anestésicos durante a avaliação do desfecho enquanto em 13 estudos os anestésicos foram utilizados (Figura 4). Dentre eles o mais usado foi o pentobarbital (n = 6), seguido do uretano (n = 2) enquanto os outros anestésicos — tiopental, ketamina, óxido nitroso, amobarbital e midazolam — que foram usados apenas uma vez. Isso se deve aos vários regimes anestésicos que são amplamente empregados nas pesquisas básicas, onde o pentobarbital é a primeira escolha nos protocolos anestésicos na cardiologia experimental, pois pode oferecer condições hemodinâmicas estáveis durante o experimento e comparáveis aos valores fisiológicos observados em ratos não anestesiados (CONNELL et al., 2022; ZORNIK et al., 2010). No entanto, o uretano pode apresentar uma ação hipotensora, o que poderia influenciar os experimentos cardiovasculares (AMSTRONG et al., 1982; ZORNIK et al., 2010). Além disso, em sete estudos não foi possível determinar o uso de anestésicos durante a avaliação do desfecho.

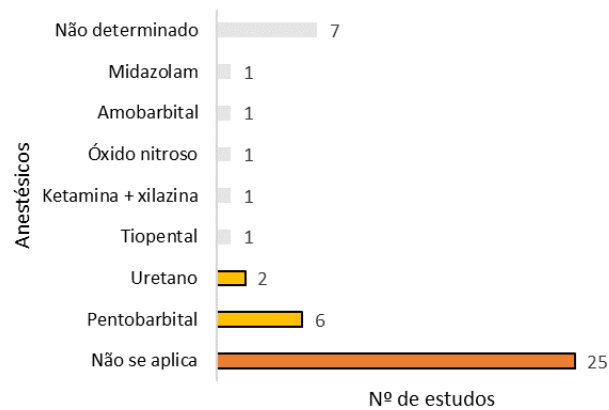


Figura 4 – Regime anestésico dos estudos durante avaliação do desfecho. As barras representam o número de estudos realizados na ausência ou na presença de anestésico indicado no eixo y ou com a falta de informação sobre o tema. Ao final de cada uma das barras se encontra o número total de estudos.

Quadro 6 – Dados sobre a população extraídos das publicações incluídas.

Nº ID	Est.	Linhagem	Sexo	Peso (g)	Idade (sem.)	Modelo de indução de patologias	Anestesia	Anestésico (subs.)
1	1	SD	ND	290-330	8	NA	Não	NA
5	1	<i>Wistar</i>	F	150-180	5-6	Dieta rica em gordura	Sim	Tiopental de sódio
30	1	F1hybrid	M	ND	12-96	NA	Não	NA
135	1	<i>Wistar</i>	F	150-200	6	Ovariectomia + sobrecarga de pressão	Sim	Pentobarbital
165	1	<i>Wistar</i>	F	ND	8-9	NA	Não	NA
166	1	SD	M	250-300	5-6	Ligadura da artéria coronária	Sim	Pentobarbital
221	1	<i>Wistar</i>	M	250-350	9 e 7	NA	Sim	Pentobarbital
254	1	SD	M	390-410	9-10	Dieta rica em gordura (obeso)	Não	NA
292	1	<i>Wistar</i>	M	250-260	9-10	Estresse de contenção aguda	Não	NA
316	1	<i>Wistar</i>	M	260-280	10	NA	Não	NA
403	1	<i>Wistar</i>	M	250-300	9-11	NA	Sim	Ketamina e xilazina
424	1	SD	M	250-300	6-7	NA	Não	NA
460	1	SHR	M	380-430	28-32	NA	Não	NA
521	1	SD	M	250-350	7	Nenhum e estresse crônico	Não	NA
532	1	<i>Wistar</i>	F	120-180	6-7	NA	Sim	Uretano

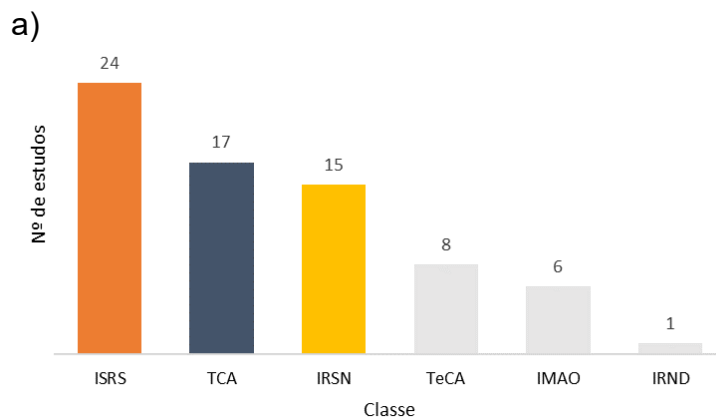
534	1	Wistar	M	170-200	7	Diabético/não diabético e estresse crônico de contenção	Não	NA
580	1	SD	M	300-350	6-7	NA e Insuficiência cardíaca congestiva	ND	ND
602	1	SD	M	250-300	6-7	NA	Não	NA
842	1	SD	M	240-330	6-7	NA	Sim	Pentobarbital
843	1	SD	M	250-330	6-7	NA	Sim	Pentobarbital de sódio e hidrato de cloro
930	1	ND	M	300-410	ND	NA	Sim	Óxido nitroso
934	1	Wistar	F	170-280	12-13	Nenhum e Estresse	Não	NA
958	1	Wistar	M	200-350	7-8	Nenhum e estresse crônico leve	Não	NA
1024	1	SHR	F	190-230	20-32	NA	Sim	Amobarbital
1061	1	SD	M	ND	5	NA	ND	ND
1067	1	SD	M	ND	10	24h food intake	ND	ND
1147	1	Wistar	M	230-250	9	NA	Não	Nenhum
1285	1	Wistar	M	250	9	NA	Sim	Pentobarbital
1286	1	Ratos hipertriacilglicerolêmico	M	ND	12	Dieta rica em gordura e frutose	Não	NA
1348	1	Wistar	M	150-200	6-7	Hipertensão DOCA-salina	ND	ND
1360	1	Wistar	M	200-250	12-20	NA	ND	ND
1382	1	Wistar	M	230-270	9	NA	Não	NA
1395	1	SD	M	200-250	6-8	NA	Sim	Midazolam
1417	1	SHR	ND	ND	6-22	NA	Não	NA
	2	Wistar-Kyoto	ND	ND	6-22	NA	Não	NA
1423	1	SHR	M	300-350	ND	NA	Não	NA
1470	1	SD	M	350-400	8	NA	ND	ND
1490	1	SD	ND	ND	1-18	NA	Não	NA
1491	1	SD	M	ND	16	Ratos hipertensos	Não	NA
1492	1	SD	M	302-306	16	NA	Não	NA

1502	1	SD	F	180-280	10	NA	Sim	Uretano
1555	1	Wistar	M	250-270	10	NA	Não	NA
1572	1	Wistar	M	125-175	6-7	NA	Não	NA
1655	1	SD	ND	275-325	ND	NA	ND	ND
1705	1	SD	M	225-250	5-6	NA	Não	NA

Legenda: N° ID (número de identificação); Est. (Número do estudo); g (gramas); Sem. (semanas); Subs. (substância); ND (não determinado); F (fêmea); M (macho); SD (*Sprague-Dawley*); SHR (ratos espontaneamente hipertensos); DOCA (acetato de desoxicorticosterona); NA (não aplicável).

4.2.2 Intervenção

A classe de antidepressivo mais utilizada nos 71 estudos incluídos no presente trabalho foi a dos ISRS ($\cong 33\%$; $n = 24$), seguida dos TCA ($\cong 23\%$; $n = 17$) e dos IRSN ($\cong 21\%$; $n = 15$). As demais classes foram menos frequentes, como podemos observar na Figura 5 (painel A). Já no painel B da mesma figura, podemos observar que o fármaco mais administrado nos estudos foi a fluoxetina, um ISRS ($\cong 22\%$; $n = 16$). Os ISRS, como a fluoxetina, são a primeira linha de tratamento da depressão juntamente com psicoterapia, devido à sua melhor tolerabilidade, maior segurança e menos efeitos adversos que fármacos antidepressivos de outras classes, como os TCA (MAHAR et al., 2014; PEREIRA; HIROAKI-SATO, 2018). Assim como neste trabalho, em revisões anteriores (LINO DE OLIVEIRA et al., 2020; BOLZAN, 2020; MARCHETTO, 2022) tanto os ISRS quanto os TCA estão entre as intervenções farmacológicas mais relatadas.



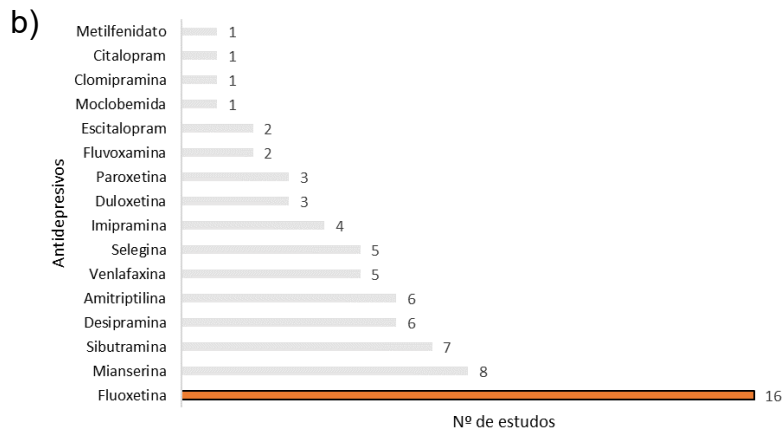


Figura 5 – Antidepressivos: classe e fármacos. Número de estudos por classe de antidepressivos (Painel A) e número de estudos por fármaco (Painel B). As barras representam os fármacos utilizados dentro de cada classe no painel B. Ao final de cada barra está o número absoluto de estudos utilizando cada fármaco (Painel B).

As vias de administração de fármacos utilizadas e o número de estudos com cada uma delas podem ser observados na Figura 6. Como podemos observar, as vias mais utilizadas, aproximadamente 66% foram a oral e a intraperitoneal. Ainda, a duração do tratamento nos estudos incluídos variou de um a 98 dias (Quadro 7), sendo que a via de administração oral foi a de maior variação na duração do tratamento, variando de um a 98 dias ($n = 24$), seguida da via intraperitoneal que variou de um a 31 dias ($n = 24$). Para a via de administração intraperitoneal a duração de tratamento mais frequente nos estudos foi de apenas um dia ($n = 11$), enquanto que para a via oral foi de 21 dias ($n = 7$). Em geral, tanto a administração de substâncias por via intraperitoneal quanto por via oral é comum na pesquisa em roedores de laboratórios. Na via intraperitoneal grandes volumes podem ser administrados, o que permite uma concentração maior do fármaco no animal em um tratamento de menor duração (TURNER et al. 2011). Contudo, para as substâncias em teste, a administração via oral é preferida por mimetizar a via mais utilizada em humanos, além do início de ação mais lento e a metabolização significativa pelo fígado (TURNER et al. 2011), que também podem estar relacionados à duração de tratamento observado para essa via ser maior. Já a administração via intracerebroventricular, pode ser uma alternativa para administração de substâncias em estudos com ratos, por serem maiores que camundongos, assim facilita o procedimento cirúrgico.

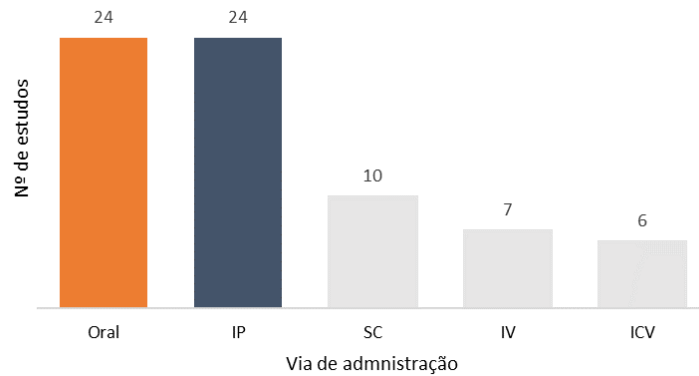


Figura 6 – Administração dos antidepressivos nos ratos: via. As barras representam o número de estudos com ratos distribuídos por via de administração (eixo x), sendo que o número sobre cada coluna é referente ao número de estudos que utilizaram tal via.

No geral, a dose dos fármacos administrados nos estudos variou de 0,25 a 100 mg/kg, sendo que a dose de 10 mg/kg ($n = 28$) foi a mais frequente (Quadro 7). Os fármacos com maior variação nas doses foram mianserina (TeCA, $n = 6$), fluoxetina (ISRS, $n = 5$), sibutramina (IRSN, $n = 5$) e a amitriptilina (TCA, $n = 5$). A menor dose administrada nos estudos — 0,25 mg/kg — foi para a mianserina (TeCA, $n = 1$) e a amitriptilina (TCA, $n = 1$) enquanto que a duloxetina (IRSN, $n = 1$) e a amitriptilina (TCA, $n = 1$) foram os fármacos administrados na maior dose — 100 mg/kg. Essa variação nas doses dos fármacos se deve aos estudos básicos com ratos serem exploratórios, e por vezes, os estudos incluídos neste trabalho administraram altas e também baixas doses com o intuito de verificar toxicidade, bem como a segurança dos fármacos. Em apenas sete estudos, distribuídos em três publicações, as doses não foram relatadas em mg/kg. Em uma das publicações a dose de amitriptilina foi expressa em mg/mL ($n = 1$), enquanto que nas outras duas publicações a dose dos fármacos — mianserina (TeCA, $n = 3$) e fluoxetina (ISRS, $n = 3$) — foi expressa na unidade de micrograma e foi administrada por via intracerebroventricular.

Em aproximadamente 90% das publicações ($n = 40$), há relato da existência de um grupo comparador que recebeu algum tipo de solução “inerte” para comparar com o grupo tratado com antidepressivo (Figura 7), enquanto que em apenas quatro publicações o grupo comparador não recebeu administração de solução alguma (grupo *naive*). Nas publicações incluídas, foram 13 tipos de soluções-controle diferentes administradas, sendo que a solução salina foi a mais frequente, somando um total de 22 publicações. Provavelmente, isso se deve aos vários protocolos amplamente empregados nas pesquisas básicas, onde a solução salina tem sido a

principal solução-controle de escolha, já que está é frequentemente utilizada como veículo das substâncias por sua inércia (RECENO; GLAUSEN; DERUISSEAU, 2018). A maioria das outras soluções foram administradas apenas uma vez, exceto a água (n = 5). Em apenas duas publicações não foi possível determinar o tipo de solução-controle administrada.

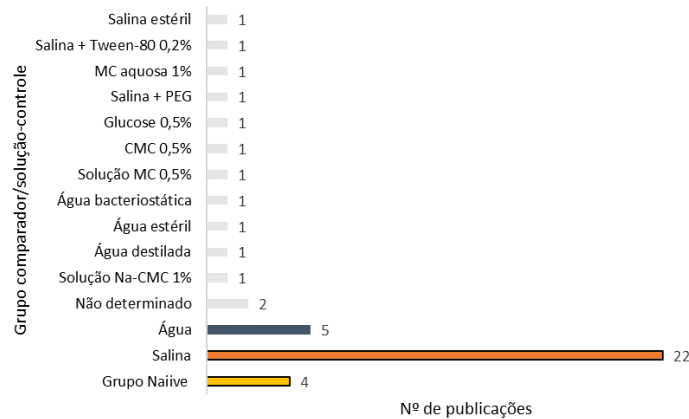


Figura 7 – Grupo comparador (controle) nas publicações. As barras representam o número de estudos utilizando determinado grupo controle especificado no eixo y.

Quadro 7 – Dados sobre a intervenção extraídos das publicações incluídas.

Nº ID	Est.	ADT	Classe	Dose (mg/kg)	Comparador	Via	Duração trat. (dias)
1	1	SEL	IMAO	10	Salina	Oral	21
5	1	SIBU	IRSN	7,5	<i>Naíve</i>	Oral	60
30	1	FLX	ISRS	10	Água	IP	1
	2	FLX	ISRS	10	Água	IP	27
135	1	FLVX	ISRS	0,5	Glucose 0,5%	Oral	28
	2	FLVX	ISRS	1	Glucose 0,5%	Oral	28
165	1	FLX	ISRS	10	Salina	SC	21
166	1	MIA	TeCA	0,25	Salina	IV	1
	2	IMI	TCA	0,25	Salina	IV	1
221	1	AMI	TCA	50	<i>Naíve</i>	IP	1
254	1	DLX	IRSN	30	Solução Na-CMC 1%	Oral	28
	2	SIBU	IRSN	5	Solução Na-CMC 1%	Oral	28
292	1	FLX	ISRS	10	Salina + Tween-80 0,2%	IP	1
	2	FLX	ISRS	10	Salina + Tween-80 0,2%	IP	21
316	1	PRX	ISRS	10	Salina	SC	28
403	1	DLX	IRSN	10	Água destilada	Oral	21
	2	DLX	IRSN	100	Água destilada	Oral	21
424	1	SEL	IMAO	1	Água	Oral	1
	2	SEL	IMAO	1	Água	Oral	1

	3	SEL	IMAO	5	Água	Oral	8
	4	SEL	IMAO	5	Água	Oral	8
460	1	FLX	ISRS	10	ND	SC	1
521	1	FLX	ISRS	10	Água estéril	IP	28
532	1	DESI	TCA	1	Salina	IV	1
	2	DESI	TCA	10	Salina	SC	1
	3	DESI	TCA	10	Salina	SC	7
	4	DESI	TCA	10	Salina	SC	14
	5	MIA	TeCA	1	Salina	IV	1
	6	MIA	TeCA	10	Salina	SC	1
	7	MIA	TeCA	10	Salina	SC	7
	8	MIA	TeCA	10	Salina	SC	14
534	1	FLX	ISRS	10	Salina	IP	21
	2	IMI	TCA	10	Salina	IP	21
580	1	FLX	ISRS	20	Água bacteriostática	SC	35
602	1	FLX	ISRS	10	Salina	Oral	98
842	1	DESI	TCA	0,3	Salina	IV	1
843	1	MOC	IMAO	10	Salina	IP	1
930	1	CLO	TCA	2	Salina	IV	1
934	1	DESI	TCA	2	Água	Oral	12
958	1	ESC	ISRS	5	Salina	IP	28
1024	1	CIT	ISRS	30	Salina	IP	1
1061	1	SIBU	IRSN	10	Solução MC 0,5%	Oral	7
1067	1	SIBU	IRSN	1	Salina	IP	1
	2	SIBU	IRSN	3	Salina	IP	1
	3	SIBU	IRSN	10	Salina	IP	1
1147	1	FLX	ISRS	10	Água	Oral	21
1285	1	AMI	TCA	34	Salina	IP	1
1286	1	VLX	IRSN	10	<i>Naive</i>	Oral	21
1348	1	MIA	TeCA	30 µg	Salina + PEG 10%	ICV	20
	2	MIA	TeCA	60 µg	Salina + PEG 10%	ICV	20
	3	MIA	TeCA	90 µg	Salina + PEG 10%	ICV	20
1360	1	VLX	IRSN	5	CMC 0,5%	Oral	24
	2	VLX	IRSN	10	CMC 0,5%	Oral	24
1382	1	AMI	TCA	100	Salina	IP	1
1395	1	AMI	TCA	5 mg/mL	Salina	IV	1
1417	1	PRX	ISRS	5	Salina estéril	Oral	42
	2	PRX	ISRS	5	Salina estéril	Oral	42
1423	1	FLX	ISRS	10	Água	IP	3
1470	1	SIBU	IRSN	10	MC aquosa 1%	Oral	1
1490	1	MTF	IRND	5	Salina	IP	28
1491	1	IMI	TCA	5	ND	Oral	21
1492	1	IMI	TCA	5	Salina	Oral	21
1502	1	FLX	ISRS	100 µg	Salina	ICV	1
	2	FLX	ISRS	250 µg	Salina	ICV	1

	3	FLX	ISRS	500 µg	Salina	ICV	1
1555	1	ESC	ISRS	5	Salina	IP	21
1572	1	VLX	IRSN	20	Salina	IP	15
	2	VLX	IRSN	20	Salina	IP	30
1655	1	FLX	ISRS	20	<i>Naïve</i>	IP	1
1705	1	AMI	TCA	5	Salina	IP	31
	2	AMI	TCA	10	Salina	IP	31

Legenda: Nº ID (número de identificação); Est. (Número do estudo); Trat. (tratamento); ADT (antidepressivo); ND (não determinado); FLX (fluoxetina); DLX (duloxetina); VLX (venlafaxina); ESC (escitalopram); PRX (paroxetina); AMI (amitriptilina); IMI (imipramina); SEL (selegilina); SIBU (sibutramina); DESI (desipramina); MTF (metilfenidato); MIA (mianserina); FLVX (fluvoxamina); CIT (citalopram); CLO (clomipramina); MOC (moclobemida); IMAO (inibidor da monoamina oxidase); ISRS (inibidor seletivo da recaptção de serotonina); TCA (antidepressivo tricíclico); IRSN (inibidor da recaptção de serotonina-noradrenalina); IRND (inibidores de recaptção de noradrenalina-dopamina); IP (intraperitoneal); IV (intravenoso); SC (subcutâneo); ICV (intracerebroventricular); PEG (polietilenglicol); CMC (carboximetilcelulose); MC (metilcelulose).

4.2.3 Desfecho

Para analisar o protocolo experimental para obtenção do desfecho, foi utilizada a classificação de acordo com a categoria “publicação” (ver descrição na página 38); contudo nas publicações em que foram extraídas mais de uma medida de desfecho e de tempo, essas também foram quantificadas. A partir disso, a medida do desfecho avaliado com maior frequência foi a pressão arterial média (PAM) (Quadro 7), presente em 30 das 44 publicações incluídas nesse trabalho. Já a pressão arterial sistólica (PAS) e a pressão arterial diastólica (PAD) foram avaliadas em 23 e 13 publicações, respectivamente (Quadro 8). Ainda, a maioria das publicações avaliaram a PAM (n = 23) e a PAD (n = 9) utilizando o método invasivo, enquanto para a avaliação da PAS foi mais utilizado o método não invasivo (n = 12).

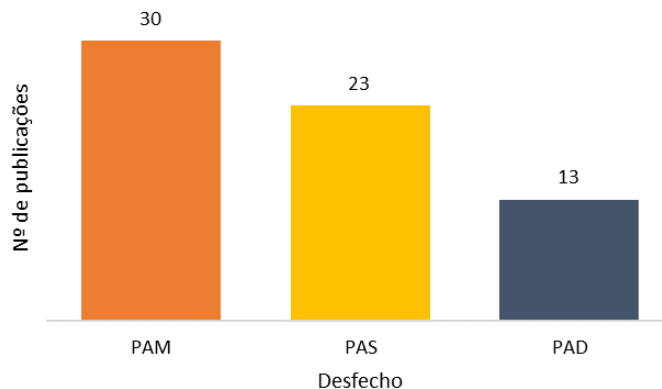


Figura 8 – Desfecho avaliado em ratos nas publicações. O número de estudos com ratos (n = 66) estão distribuídos por desfecho (eixo x), sendo que o número no final de cada coluna é referente ao número de estudos que utilizaram tal medida.

De modo geral, em 59% das publicações o desfecho foi avaliado utilizando o método invasivo ($n = 26$), enquanto que o método não invasivo foi utilizado nos estudos de 14 publicações (Figura 9). Existem vários meios disponíveis para registrar a PA, tanto técnicas diretas, utilizando procedimentos invasivos como os cateteres intra-arteriais, quanto por técnicas indiretas, por meio de protocolos não invasivos por monitorização pulsátil. O monitoramento direto da PA fornece valores contínuos da PAM, PAS e PAD, por isso boa parte do conhecimento farmacológico relacionado à PA é derivado de pesquisas envolvendo protocolos invasivos em animais (KRAMER; REMIE, 2005).

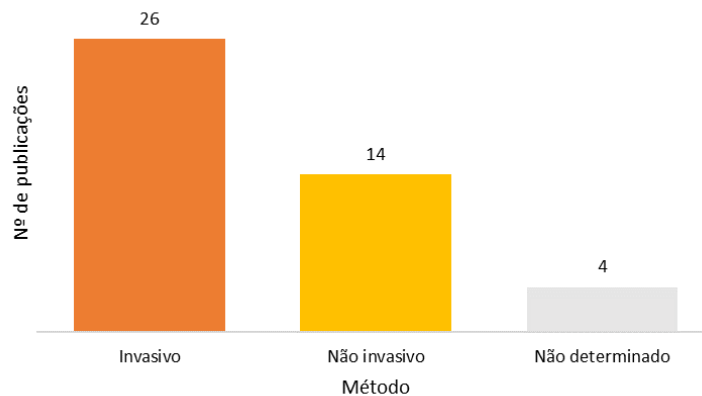


Figura 9 – Método de avaliação do desfecho nas publicações. O número de publicações com ratos ($n = 44$) estão distribuídos por métodos (eixo x), sendo que o número no final de cada coluna é referente ao número de publicações que utilizaram tal meio de registro.

Quanto à técnica usada para avaliar o desfecho (Figura 10), foram observados dois métodos diferentes: a pletismografia de cauda — método não invasivo — e o cateter intra-arterial — método invasivo. Os protocolos amplamente utilizados para registrar a PA são: a pletismografia de cauda, os cateteres intra-arteriais e a radiotelemetria (PARASURAMAN; RAVEENDRAN, 2010). Na maioria das publicações foi reportado o uso da técnica de cateter intra-arterial ($n = 26$) para avaliar o desfecho, onde a artéria femoral ($n = 9$) e a artéria carótida ($n = 9$) foram as artérias mais frequentemente canuladas, enquanto que as demais — renal, abdominal, caudal e aorta ascendente e descendente — somaram um total de 9 publicações (Quadro 8). Já em 14 publicações a pletismografia de cauda foi a técnica descrita e em 4 publicações não foi possível determinar qual o método e a técnica que foram utilizados para registrar o desfecho. O cateterismo arterial é um método amplamente utilizado, seja em estudos crônicos ou agudos, devido a confiabilidade no registro da PA contínua, pela possibilidade de abordar múltiplas artérias, assim como pela facilidade

na coleta de amostra sanguínea. Contudo, os cateteres exteriorizados podem ser estressantes para os ratos, a diminuição da permeabilidade do cateter pode limitar a duração de registros confiáveis, assim como o procedimento cirúrgico, a anestesia e a contenção dos animais podem levar a erros no registro da PA (BOGDAN et al., 2019). Além disso, pode haver diferenças no registro da PA entre as artérias, como por exemplo, valores basais em ratos saudáveis mais elevados por cateterismo femoral em comparação com o caudal (WANG et al., 2013).

Por isso, em estudos experimentais com animais alguns fatores são importantes como idade, contenção, inconsciência, anestesia, modificação de equipamentos e técnicas, pois podem comprometer a homeostase. Os regimes anestésicos assim como o procedimento experimental também podem afetar o sistema cardiovascular e interferir nos valores de PA, devido a perda de líquidos, por exemplo (BOGDAN et al., 2019; PARASURAMAN; RAVEENDRAN, 2010). A radiotelemetria implantável é uma técnica invasiva que permite a monitorização contínua da PAM, PAS, PAD assim como a frequência cardíaca e a temperatura em ratos livres e não anestesiados. Contudo, têm diversas desvantagens tais como, o procedimento cirúrgico para implantação dos transmissores ser altamente invasivo, o nível de estresse causado nos animais pelo seu peso, o alto custo do equipamento e a necessidade de recursos humanos habilitados para realizar a técnica (BOGDAN et al., 2019). Dessa forma, levando todos esses aspectos em consideração durante o delineamento do protocolo experimental, supõe-se que o monitoramento da PA em animais conscientes e livres em protocolos invasivos ou não, seria mais adequado para rastrear uma possível atividade cardiovascular de alguma substância.

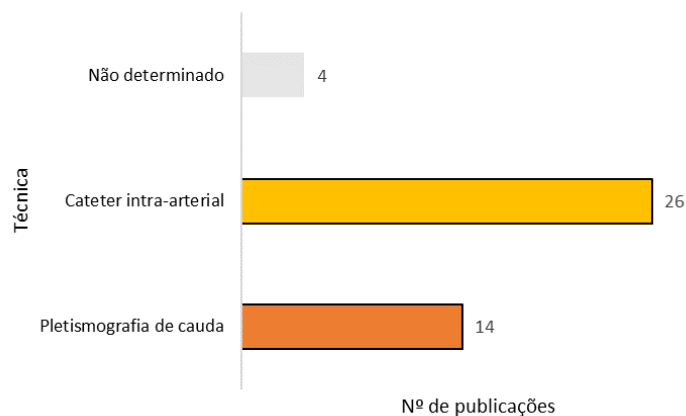


Figura 10 – Técnica de avaliação da pressão arterial em ratos. As barras representam o número de estudos utilizando as técnicas invasivas (cateter intra-arterial) e não-invasivas (pletismografia de cauda) para determinação da PA em ratos ou os que não determinaram a técnica utilizada.

O tempo para avaliação do desfecho após a administração do fármaco variou de 10 minutos a 3 meses (Quadro 8), onde os tempos de 30 minutos (n = 3), 1 hora (n = 3) e 1 dia (n = 3) foram os mais frequentes. Contudo, esse dado referente ao tempo para avaliação do desfecho não foi relatado em aproximadamente 53% (n = 24) das publicações incluídas. Em diversas publicações na seção metodológica, com o intuito de sintetizar a descrição da análise foram referenciadas outras publicações ou materiais suplementares, contudo quando procuradas essas informações não constavam nas referências citadas ou as publicações não eram encontradas. Essa lacuna de informações metodológicas também foi observada na revisão de Marchetto (2022). Quanto à unidade de medida do desfecho (Quadro 8), em todas as publicações o desfecho foi reportado em milímetros de mercúrio (mmHg).

Quadro 8 – Dados sobre o desfecho extraídos das publicações incluídas.

Nº ID	Est.	Desfecho	Método	Técnica	Tempo (desfecho)	Unidade de medida
1	1	PAM/PAS/PAD	Não invasivo	Pletismografia de cauda	3-4 dias	mmHg
5	1	PAS/PAD	Invasivo	Cateter intra-arterial (renal)	ND	mmHg
30	1	PAM	Invasivo	Cateter intra-arterial (femoral)	24h	mmHg
135	1	PAM	Invasivo	Cateter intra-arterial (carótida)	ND	mmHg
165	1	PAM/PAS/PAD	Invasivo	Cateter intra-arterial	39 dias	mmHg
166	1	PAM	Invasivo	Cateter intra-arterial (carótida)	ND	mmHg
221	1	PAS	ND	ND	3h	mmHg
254	1	PAS	Não invasivo	Pletismografia de cauda	ND	mmHg
292	1	PAM/PAS/PAD	Invasivo	Cateter intra-arterial (femoral)	ND	mmHg
316	1	PAS/PAD	Invasivo	Cateter intra-arterial (aorta abdominal)	ND	mmHg
403	1	PAM/PAS/PAD	Invasivo	Cateter intra-arterial (carótida)	ND	mmHg
424	1	PAM	Invasivo	Cateter intra-arterial (caudal)	1h	mmHg
460	1	PAS	Não invasivo	Pletismografia de cauda	5h	mmHg
521	1	PAM	ND	ND	ND	mmHg
532	1	PAM	Invasivo	Cateter intra-arterial (carótida)	15 min	mmHg
534	1	PAS	Não invasivo	Pletismografia de cauda	ND	mmHg
580	1	PAM	ND	ND	2h	mmHg
602	1	PAM/PAS/PAD	Invasivo	Cateter intra-arterial (femoral)	ND	mmHg
842	1	PAM	Invasivo	Cateter intra-arterial (carótida)	10 min	mmHg

843	1	PAM	Invasivo	Cateter intra-arterial (carótida)	ND	mmHg
930	1	PAM	Invasivo	Cateter intra-arterial (femoral)	30 min	mmHg
934	1	PAM/PAS/PAD	Invasivo	Cateter intra-arterial (carótida)	ND	mmHg
958	1	PAM	Não invasivo	Pletismografia de cauda	ND	mmHg
1024	1	PAM	Invasivo	Cateter intra-arterial (femoral)	30 min	mmHg
1061	1	PAM	Invasivo	Cateter intra-arterial (abdominal)	5h	mmHg
1067	1	PAM	Invasivo	Cateter intra-arterial (aorta abdominal)	4h	mmHg
1147	1	PAM/PAS/PAD	Invasivo	Cateter intra-arterial (femoral)	ND	mmHg
1285	1	PAM	Invasivo	Cateter intra-arterial (aorta ascendente)	ND	mmHg
1286	1	PAM/PAS/PAD	Não invasivo	Pletismografia de cauda	ND	mmHg
1348	1	PAM	Invasivo	Cateter intra-arterial (femoral)	24h	mmHg
1360	1	PAM	ND	ND	ND	mmHg
1382	1	PAS/PAD	Não invasivo	Pletismografia de cauda	60 min	mmHg
1395	1	PAM	Invasivo	Cateter intra-arterial (carótida direita)	ND	mmHg
1417	1	PAS	Não invasivo	Pletismografia de cauda	ND	mmHg
1423	1	PAM	Não invasivo	Pletismografia de cauda	2h	mmHg
1470	1	PAM	Invasivo	Cateter intra-arterial (aorta descendente)	10h	mmHg
1490	1	PAS	Não invasivo	Pletismografia de cauda	3 meses	mmHg
1491	1	PAS	Não invasivo	Pletismografia de cauda	ND	mmHg
1492	1	PAS	Não invasivo	Pletismografia de cauda	ND	mmHg
1502	1	PAS	Invasivo	Cateter intra-arterial (femoral)	ND	mmHg
1555	1	PAM/PAS/PAD	Invasivo	Cateter intra-arterial (femoral)	30 min	mmHg
1572	1	PAS	Não invasivo	Pletismografia de cauda	1h	mmHg
1655	1	PAM	Invasivo	Cateter intra-arterial (carótida)	ND	mmHg
1705	1	PAS/PAD	Não invasivo	Pletismografia de cauda	ND	mmHg

Legenda: Nº ID (número de identificação); Est. (Número do estudo); ND (não determinado); PAM (pressão arterial média); PAS (pressão arterial sistólica); PAD (pressão arterial diastólica); mmHg (milímetros de mercúrio).

4.3 QUALIDADE INTERNA – ROB SYRCLE

A validade interna dos estudos é determinada pelo quanto dos resultados do estudo está relacionada ao efeito da intervenção e não devido à influência de

enviesamentos nos resultados, que pode levar à baixa qualidade metodológica dos estudos básicos (CAMARADES, 2022). A partir disso, a avaliação da qualidade interna, bem como o risco de viés, realizados com o auxílio da ferramenta RoB SYRCLE, apresentaram um julgamento geral de risco de viés incerto (Quadro 9). Somente para as três perguntas referentes aos vieses de atrito, relatório e outros vieses, a maioria das publicações apresentou um risco de viés baixo, enquanto que apenas sete publicações relataram explicitamente algum tipo de conduta de alto risco de viés. Contudo, para as perguntas — 1 a 7 — relacionadas aos tipos de vieses de seleção, desempenho e detecção, apresentaram, em sua maioria, risco incerto de viés, devido à falta de relato nas publicações incluídas de informações a respeito desses quesitos.

As publicações incluídas neste trabalho não se preocuparam em relatar se a sequência de alocação foi gerada e aplicada adequadamente, se os animais foram aleatoriamente alojados durante o experimento, assim como, se os tratadores e os experimentadores eram “cegos” sobre o tratamento dos animais e se os animais foram selecionados aleatoriamente para a avaliação dos resultados. Na ciência básica é comum que artigos sejam publicados sem informações sobre a alocação ocultada, randomização, cegamento dos avaliadores para o tratamento e avaliações cegas dos resultados, contudo esse tipo de conduta pode superestimar os efeitos do tratamento (BAHADORAN et al., 2020). Por isso, o relato adequado sobre a condução metodológica do estudo, assim como das análises e resultados, implica diretamente na qualidade e validade do mesmo para as revisões sistemáticas.

É de suma importância que os revisores sistemáticos possam avaliar a qualidade interna adequadamente para, assim, evitar que o efeito visto na MA seja superestimado, diminuindo as falhas na tradução dos experimentos básicos para o ambiente clínico. Outras revisões no campo da pesquisa básica também encontraram um resultado semelhante, onde o julgamento geral de risco de viés foi incerto (BOLZAN, 2020; MARCHETTO, 2022). Uma alternativa para diminuir essas falhas no relatório das informações, seria a utilização de guias de prática desenvolvidos para melhorar o relato metodológico dos estudos em animais. Como exemplo podemos citar as diretrizes para relatório em pesquisa em animais ARRIVE, o checklist operacionalizado de relatórios da Nature e as ferramentas do CAMARADES (CAMARADES, 2022; CRAMOND et al., 2016; PERCIE DU SERT et al., 2020). Além disso, um planejamento mais rigoroso como o pré-registro de projetos, protocolos e a

disponibilidade de dados poderiam evitar comportamentos que afetem a qualidade dos estudos (SPANAGEL, 2022). Com isso, o pré-registro, como ocorre em revisões sistemáticas, possibilita que a supressão de resultados negativos seja evitada (MARCHETTO, 2022).

Quadro 9 – Resultado da avaliação do risco de viés (RoB SYRCLE).

Nº ID	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
5	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
30	Incerto	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
135	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
165	Incerto	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
166	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
221	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
254	Incerto	Não	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Não
292	Incerto	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
316	Incerto	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
403	Incerto	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
424	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Não
460	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
521	Incerto	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
532	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
534	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
580	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
602	Incerto	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
842	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
843	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
930	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
934	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
958	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
1024	Incerto	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Incerto
1061	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Incerto
1067	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Não
1147	Incerto	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Incerto
1285	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Incerto
1286	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
1348	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Incerto
1360	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
1382	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
1395	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Incerto
1417	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Não	Incerto
1423	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Incerto
1470	Incerto	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Incerto
1490	Incerto	Incerto	Não	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim	Incerto

1491	Incerto	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Incerto
1492	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Não
1502	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Incerto
1555	Incerto	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Incerto
1572	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Incerto
1655	Incerto	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
1705	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Incerto

Nº ID (número de identificação). Resultados da ferramenta RoB da SYRCLÉ para a revisão sistemática (dados da revisora). A primeira coluna faz uma menção ao número de identificação (Nº ID) das publicações incluídas. As colunas subsequentes reportam dez perguntas de sinalização avaliadas a partir dos estudos incluídos para investigar diversos riscos de viés, são elas: 1- alocação adequada; 2- grupos semelhantes no início do experimento; 3- alocação ocultada; 4- alojamento aleatório; 5- cegamento para o tratamento; 6- aleatorização para avaliação dos resultados; 7- avaliação cega; 8- desfecho adequadamente abordado; 9- isenção da seleção de resultados e, 10- isenção de outros vieses. Esses itens são classificados nos tipos de risco de viés de seleção (1, 2 e 3), viés de desempenho (4 e 5), viés de detecção (6 e 7), viés de relatório (8 e 9) e outros vieses (10). Para cada pergunta foram atribuídas às respostas “sim”, “não” e “incerto”, que correspondem a “baixo”, “alto” e “incerto” risco de viés, respectivamente (HOOIJMANS et al., 2014).

4.4 META-ANÁLISE

4.4.1 Tamanho de efeito global

Como estava pré-estabelecido em nosso protocolo, precisaria de no mínimo 30 estudos elegíveis para a condução da MA, por isso a PAM foi a medida escolhida, enquanto que a PAS não alcançou o número mínimo de estudos. Um total de 30 publicações, incluindo 59 estudos e 872 animais, que mediram a PAM foram incluídos na MA. Com base no modelo de efeitos aleatórios, a estimativa do efeito global apresentou uma diminuição da PAM em ratos tratados com antidepressivos comparado ao controle, mas com um tamanho de efeito muito baixo, não significativo e alta inconsistência (Hedges'g = -0,06; IC 95% [- 0,40; 0,27]; I² = 74,60%, Z = -0,39, p = 0,70, k = 59) (Figura 11).

Dessa forma, os resultados indicam que não há efeito dos antidepressivos sobre a pressão arterial média de ratos. As variações nas características do sujeito — idade, espécie e sexo dos animais —, no desenho experimental e ainda o baixo tamanho amostral dos experimentos básicos têm a capacidade de diminuir o poder do tamanho de efeito estimado na MA (POUND et al., 2004). Também pode haver uma influência no poder estatístico quando há uma interação entre tratamento e sexo, consequentemente na validade dos achados das MA (BERRY, 2018). Não podemos descartar também a contribuição da variedade de antidepressivos nos estudos

apresentados, que foram agrupados para a MA, visto que o tamanho amostral era pequeno para serem analisados separadamente.

Além disso, a falha no relatório metodológico de informações como não menção à alocação e randomização pode superestimar os efeitos do tratamento (BAHADORAN et al., 2020), ou como neste trabalho, subestimar o efeito. Ainda, os resultados encontrados neste trabalho podem ter sofrido influência da qualidade interna dos estudos básicos incluídos ser incerta, onde a falta de informações sobre os estudos pode ter implicado diretamente na condução e análise desta revisão, o que dificulta a conclusão sobre qual o efeito dos antidepressivos na pressão arterial de ratos. Sabendo que a pesquisa básica é o que dá suporte a ensaios pré-clínicos e clínicos, muito ainda temos a discutir sobre como idealizar, executar e relatar a pesquisa básica.

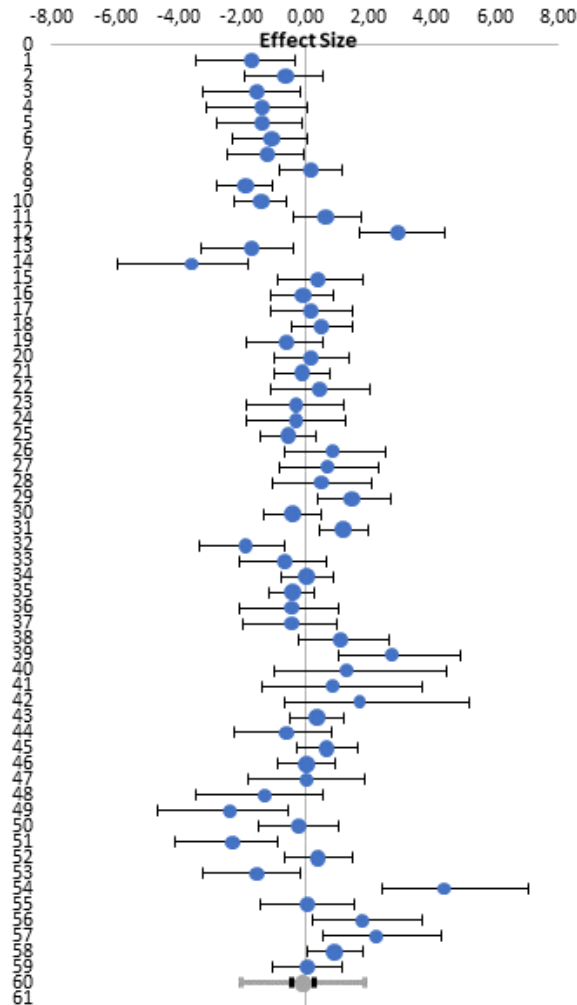


Figura 11 – Gráfico de floresta com os estudos. O gráfico apresentado neste estudo foi diretamente retirado do software meta-essentials, por esta razão, os termos estão descritos em inglês. O eixo X forma a escala de tamanho de efeito (effect size), plotada na parte superior do gráfico. Cada linha, exceto a última, representa a estimativa de tamanho de efeito de um estudo na forma de um ponto (círculos azuis) e um intervalo de confiança (IC 95%, linhas horizontais). A última linha (cinza) representa o tamanho de efeito combinado dos estudos (CES). A linha central (0) representa a ausência de efeito e os estudos localizados à sua esquerda indicam e diminuição da PAM enquanto que, os estudos localizados à sua direita indicam aumento da PAM após o tratamento com antidepressivos.

4.4.2 Análise de viés de publicação

Para verificar a simetria do gráfico em funil, a medida de precisão usada no eixo y (eixo vertical) foi o erro padrão e a estimativa do tamanho de efeito dos estudos foi plotada no eixo horizontal (Figura 12). Nesse gráfico, observa-se que as estimativas de efeito se difundiram na parte central do gráfico, onde há um equilíbrio visual entre as estimativas de efeito que favorecem tanto o tratamento com antidepressivos quanto o controle. Complementarmente, realizamos a análise estatística “*trim-and-fill*” que resultou na ausência de estudos faltantes para ambos os lados do gráfico (Figura 12).

Além disso, devido às limitações visuais e a subjetividade do gráfico de funil, a simetria do funil foi testada com o método estatístico “*Egger’s regression*”, que indicou que os pequenos estudos não tiveram um efeito significativo sobre o tamanho de efeito global capaz de inflá-lo ($Z = 0,34$; $p = 0,72$; intercept = 1,94; IC 95% [-2,13; 6,01]). A partir desses resultados, há uma ausência aparente de viés de publicação, devido ao equilíbrio nas estimativas de efeito, a ausência de estudos faltantes e a não influência de estudos pequenos. Contudo, todos esses achados diferem da tendência da divulgação seletiva de resultados favoráveis a hipótese e significativos, que leva à supressão das publicações de resultados desfavoráveis a hipótese e sem significância estatística que ameaçam a validade das MA e levam ao viés de publicação (BAHADORAN et al., 2020; LIN; CHU, 2018).

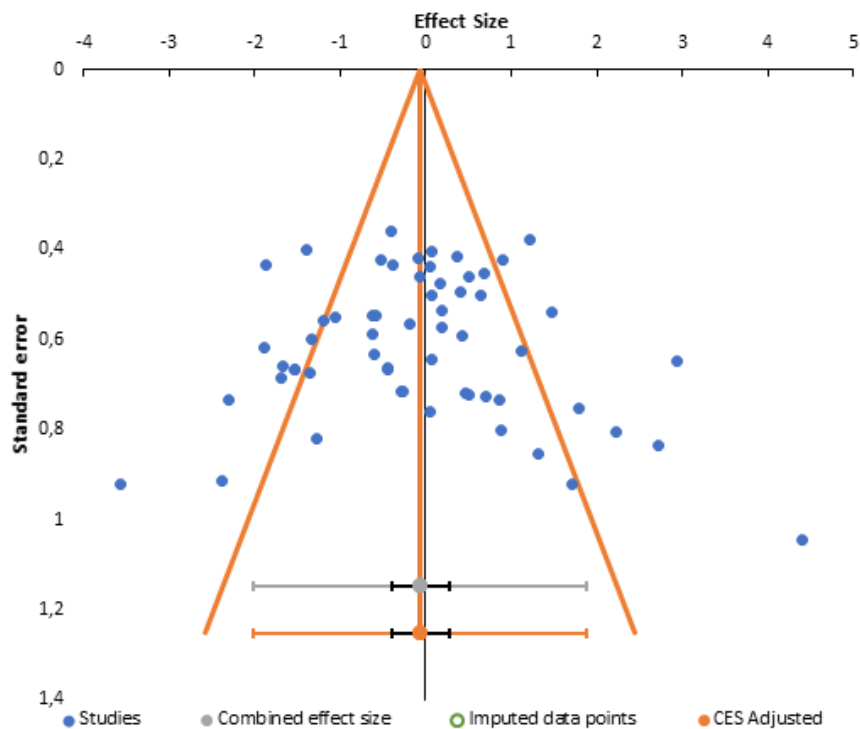


Figura 12 – Gráfico de funil e “trim-and-fill” para estimativa de riscos de viés de publicação. O gráfico apresentado neste estudo foi diretamente retirado do software meta-essentials, por esta razão, os termos estão descritos em inglês. Erro padrão (standard error); tamanho de efeito (effect size); estudos (studies); tamanho de efeito combinado (combined effect size); pontos adicionados (imputed data points) e tamanho de efeito combinado ajustado (CES adjusted). Os tamanhos dos efeitos (pontos azuis) são calculados a partir de $n = 59$ estudos e plotados contra seus erros padrão, criando um gráfico de funil (linhas laranjas). A análise trim-and-fill não identificou estudos ausentes.

4.4.3 Análise de subgrupo

Como sexo é uma fonte potencial de heterogeneidade, que pode ter impacto sobre a intervenção, realizamos esta análise de subgrupo (Figura 13). Quando

analisados os sexos separadamente, os ratos machos apresentaram uma diminuição da PAM, com tamanho do efeito muito baixo, não significativo e alta inconsistência (Hedges'g = -0,13; IC 95% [-0,58; 0,32]; I² = 79,56%, k = 40). Quanto às ratas, estas apresentaram um aumento na PAM, com tamanho de efeito muito baixo, não significativo e baixa inconsistência (Hedges'g = 0,12; IC 95% [-0,29; 0,53]; I² = 49,05%, k = 17). Aqueles com sexo não especificado apresentaram uma diminuição moderada não significativa da PAM e alta inconsistência (Hedges'g = -0,74; IC 95% [-2,55; 1,07]; I² = 76,73%, k = 2). Esses resultados indicam que o sexo não parece influenciar de forma significativa o tamanho de efeito, mas, ainda assim, parece mostrar que a resposta da PAM pode diferir entre os ratos machos e fêmeas tratados com antidepressivos. Ainda, indica que os estudos em fêmeas parecem ser metodologicamente mais semelhantes, devido à baixa inconsistência, enquanto que estudos em machos parecem diferir mais. Devido à prevalência de estudos com animais machos na pesquisa básica em detrimento das fêmeas (BERRY, 2018), seria de se supor maior consistência nos dados para machos, mas observamos o contrário em nosso estudo.

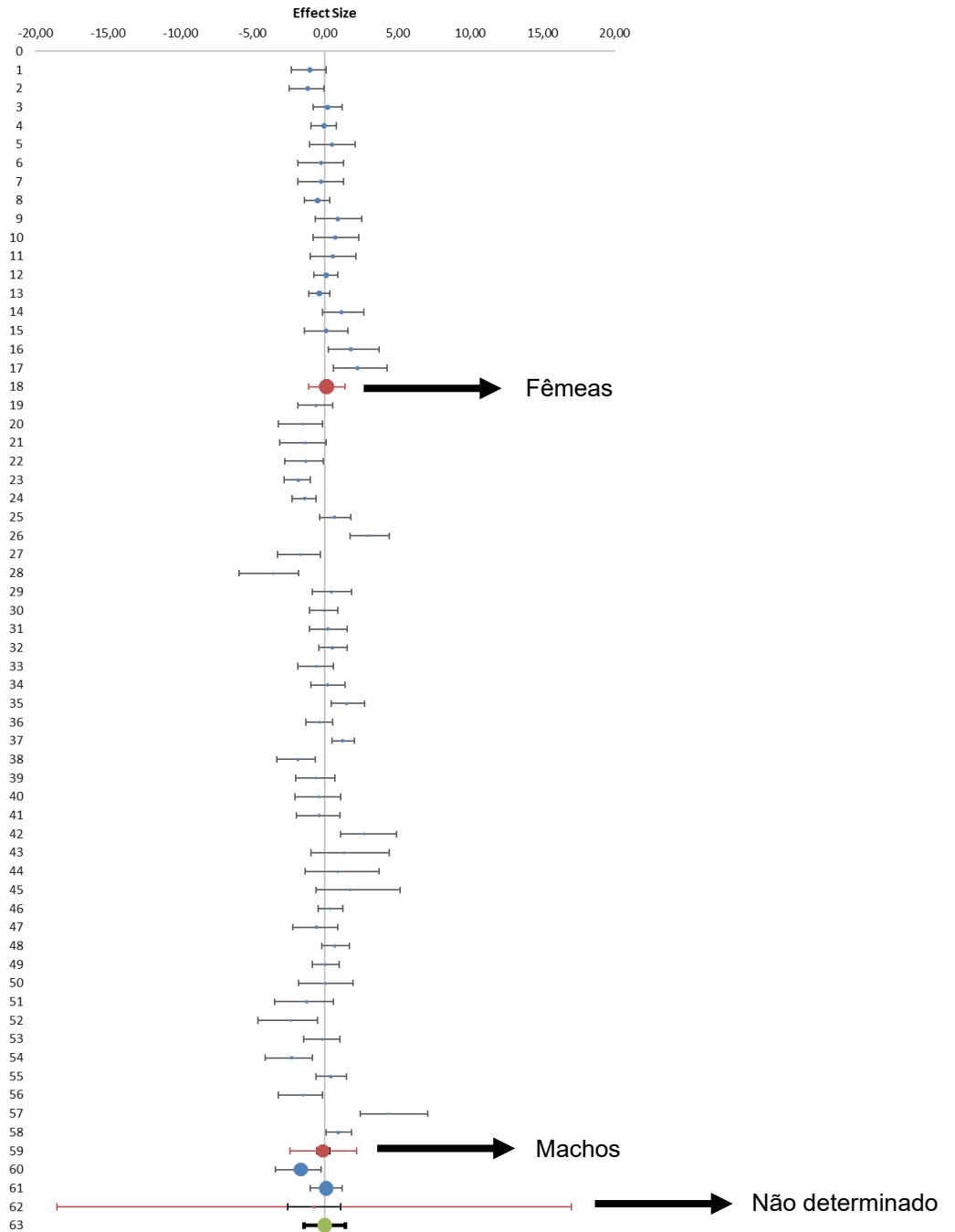


Figura 13 – Gráfico de floresta com os estudos e subgrupos. O gráfico apresentado neste estudo foi diretamente retirado do software meta-essentials, por esta razão, os termos estão descritos em inglês. O eixo X forma a escala de tamanho de efeito (effect size), plotada na parte superior do gráfico. Cada linha, exceto a última e os círculos bordô, representa a estimativa de tamanho de efeito de um estudo na forma de um ponto (círculos azuis) e um intervalo de confiança (IC 95%, linhas horizontais). Os três círculos bordô representam a estimativa de tamanho de efeito do subgrupo analisado, as fêmeas, os machos e os não determinados, respectivamente. A última linha representa o tamanho de efeito combinado dos estudos (CES; círculo verde). A linha central (0) representa a ausência de efeito e os estudos localizados à sua esquerda indicam e diminuição da PAM enquanto que, os estudos localizados à sua direita indicam aumento da PAM após o tratamento com antidepressivos.

5 CONCLUSÃO

De modo geral, as características qualitativas relacionadas à população, intervenção e desfecho dos estudos foram bastante variáveis. A falta de informações no relatório metodológico indica uma validade interna desconhecida nas publicações dessa literatura. Em nosso estudo, observamos que os antidepressivos não têm efeito significativo sobre a pressão arterial tanto de ratos machos quanto de fêmeas. Portanto, esses resultados nos permitem concluir que os efeitos dos antidepressivos sobre a pressão arterial em ratos são inconclusivos e que isso pode ser devido a falhas no relatório metodológico, condução e análise de dados na ciência básica. Por isso, mais discussões entre os grupos de pesquisa sobre estratégias para ideação, execução e relato de dados são necessárias para que mais estudos sejam realizados e relatados de forma transparente para nos permitir responder à nossa pergunta e outras.

6 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

6.1 LIMITAÇÕES

No presente trabalho limitamos a nossa pesquisa a apenas três bases de dados eletrônicas e não pesquisamos na literatura cinzenta. Também, devido ao tamanho amostral pequeno, não realizamos mais análises de subgrupos (por exemplo, anestesia, métodos e doses) e de sensibilidade que poderiam mostrar mais informações a respeito da heterogeneidade. Além disso, todas as etapas e análises foram realizadas e conferidas por apenas uma revisora, o que pode ter oportunizado o aparecimento de vieses nas etapas da RS e também da MA.

6.2 PERSPECTIVAS

A partir a variabilidade dos resultados, em especial, o de que nenhuma das publicações incluídas utilizaram ambos os sexos em seus estudos, pensamos em explorar o desenvolvimento e condução de protocolos experimentais delineados com relatos detalhados e transparentes. Como exemplo, estudar os efeitos de um fármaco ISRS – a Fluoxetina – administrado por diferentes vias e em diferentes tempos de tratamento na pressão arterial de ratos machos e fêmeas medida por diferentes métodos de avaliação. Com o intuito de suportar a nossa hipótese de que há dimorfismo sexual nos efeitos pressóricos induzidos por antidepressivos e também para diminuir os riscos de vieses e elevar a validade interna do trabalho.

REFERÊNCIAS

- AKOBENG, A. K.. Principles of evidence-based medicine. **Archives of Disease in Childhood**, vol. 90, no. 8, p. 837–840, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1136/adc.2005.071761>.
- ALASTAIR, J. J.; WOOD, M. D.; GRAM, L. F.. Fluoxetine: Review Article. **The New England Journal of Medicine**, vol. 331, no. 20, p. 1354–1361, 1994.
- ARMSTRONG, J. M. et al.. Urethane inhibits cardiovascular responses mediated by the stimulation of alpha-2 adrenoceptors in the rat. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, vol. 223, no. 2, p. 524-535, 1982.
- ANDREOLLO, N. A. et al.. Idade dos ratos versus idade humana: qual é a relação? **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, vol. 25, no. 1, p. 49-51, 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-67202012000100011>.
- AYME-DIETRICH, E. et al.. Remodelage cardiovasculaire et système sérotoninergique périphérique. **Archives of Cardiovascular Diseases**, vol. 110, no. 1, p. 51–59, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2016.08.002>.
- BAHADORAN, Z. et al.. Importance of Systematic Reviews and Meta-Analyses of Animal Studies: Challenges for Animal-To-Human Translation. **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, vol. 59, no. 5, p. 469–477, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.30802/AALAS-JAALAS-19-000139>.
- BAKER, G. B. et al.. Insights into the mechanisms of action of the MAO inhibitors phenelzine and tranylcypromine: A review. **Journal of Psychiatry and Neuroscience**, vol. 17, no. 5, p. 206–214, 1992.
- BARROSO, W.K. S. et al.. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, vol. 116, no. 3, p. 516–658, 2021. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201238>.
- BEERY, A. K.. Inclusion of females does not increase variability in rodent research studies. **Current Opinion in Behavioral Sciences**, vol. 23, p. 143–149, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cobeha.2018.06.016>.
- BEERY, A. K.; ZUCKER, I.. Sex bias in neuroscience and biomedical research. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, vol. 35, no. 3, p. 565–572, 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.07.002>.
- BOGDAN, S. et al.. Comparison among different methods for blood pressure monitoring in rats: literature review. **Bulletin Of University Of Agricultural Sciences And Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Veterinary Medicine**, vol. 76, no. 1, p. 5, 2019. <http://dx.doi.org/10.15835/buasvmcn-vm:2019.0007>.
- BOLZAN, J. A.. **Teoria neurogênica dos efeitos dos antidepressivos sobre o comportamento: revisão sistemática e meta-análise**. Orientador: Cilene Lino de Oliveira. 2020. 150 f. Dissertação – Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2020.

BORENSTEIN, M. et al.. Introduction to Meta-Analysis. **Chichester**, West Sussex, UK: John Wiley & Sons; 2009.

BRASIL. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] / **Ministério da Saúde**, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 93 p.

BRASIL. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2022 [recurso eletrônico] / **Ministério da Saúde**, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022. 181 p.

BRYANT, J.; YI, P.; MILLER, L.; PEEK, K.; LEE, D.. Potential Sex Bias Exists in Orthopaedic Basic Science and Translational Research. **Journal Of Bone And Joint Surgery**, vol. 100, no. 2, p. 124-130, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.2106/jbjs.17.00458>.

BUWALDA, B. et al.. Social behavior and social stress in adolescence: a focus on animal models. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, vol. 35, no. 8, p. 1713-1721, 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.10.004>.

CAMARADES Berlin. WIKI de Revisão Sistemática Pré-clínica e Meta-Análise. Tradução por CAMARADES Brasil. Outubro, 2021. Disponível em <https://camaradesbrasil.netlify.app/>. Acessado em 21 de julho de 2022.

CIPRIANI, A.; A FURUKAWA, T.; SALANTI, G. et al.. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. **The Lancet**, vol. 391, no. 10128, p. 1357-1366, 2018. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32802-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32802-7).

COLLINS, F. S.; TABAK, L.. Policy: NIH plans to enhance reproducibility. **Nature**, vol. 505, no. 7485, p. 612–613, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/505612a>.

CONNELL, A. R. et al.. Comparisons of α 2-Adrenergic Agents, Medetomidine and Xylazine, with Pentobarbital for Anesthesia: important pitfalls in diabetic and nondiabetic rats. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics**, vol. 38, no. 2, p. 156-166, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/jop.2021.0084>.

CRAMOND, F. et al.. Protocol for a retrospective, controlled cohort study of the impact of a change in Nature journals' editorial policy for life sciences research on the completeness of reporting study design and execution. **Scientometrics**, vol. 108, no. 1, p. 315-328, 2016. Springer Science and Business Media LLC. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11192-016-1964-8>.

CRESTANI, C. C. et al.. Chronic fluoxetine treatment alters cardiovascular functions in unanesthetized rats. **European Journal of Pharmacology**, vol. 670, no. 2–3, p. 527–533, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.09.030>.

- DEEKS, J. J.; MACASKILL, P.; IRWIG, L.. The performance of tests of publication bias and other sample size effects in systematic reviews of diagnostic test accuracy was assessed. **Journal of clinical epidemiology**, vol. 58, no. 9, p. 882–893, 2005. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.01.016>.
- DELANEY, A. et al.. Searching for evidence or approval? A commentary on database search in systematic reviews and alternative information retrieval methodologies. **Research Synthesis Methods**, vol. 9, no. 1, p. 124-131, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jrsm.1282>.
- DERBY, M. A. et al.. The effects of suprathreshold doses of duloxetine on blood pressure and pulse rate. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, vol. 49, no. 6, p. 384–393, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e31804d1cce>.
- DERSIMONIAN, R.; KACKER, R.. Random-effects model for meta-analysis of clinical trials: an update. **Contemporary Clinical Trials**, vol. 28, no. 2, p. 105–114, 2007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cct.2006.04.004>.
- DICKERSIN, K.; MIN, Y-I.. Publication bias: the problem that won't go away. **Annals of the New York Academy of Sciences**, vol. 703, no. 1, p. 135–146, 1993. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb26343.x>.
- DUVAL, S.; TWEEDIE, R.. Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. **Biometrics**, vol. 56, no. 2, p. 455-463, 2000. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.0006-341x.2000.00455.x>.
- FLÓREZ-VARGAS, O.; BRASS, A.; KARYSTIANIS, G. et al.. Bias in the reporting of sex and age in biomedical research on mouse models. **Elife**, vol. 5, e13615, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.7554/elife.13615>.
- GHASEMI, A.; JEDDI, S.; KASHFI, K.. The laboratory rat: age and body weight matter. **Excli Journal**, vol. 20, p. 1431-1445, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.17179/EXCLI2021-4072>.
- HEDGES, L. V.; OLKIN, I.. Statistical Methods for Meta-Analysis. **Academic Press**, vol. 13, no. 1, p. 75–78, 1985. DOI: <http://dx.doi.org/10.2307/1164953>.
- HIGGINS, J. P. T. et al.. Measuring inconsistency in meta-analyses. **The British Medical Journal**, vol. 327, no. 7414, p. 557–560, 2003. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>.
- HINOJOSA-LABORDE, C. et al.. Ovariectomy augments hypertension in aging female Dahl salt-sensitive rats. **Hypertension**, vol. 44, no. 4, p. 405–409, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000142893.08655.96>.
- HOOIJMANS, C. R. et al.. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. **BMC Medical Research Methodology**, vol. 14, no. 1, p. 1–9, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-43>.
- JOHNSON, P. A.; FITZGERALD, T.; SALGANICOFF, A. et al.. Sex-specific medical research: why women's health can't wait. **A report of the Mary Horrigan Connors Center for Women's Hospital**, 2014, p. 32. Disponível em:

<https://www.brighamandwomens.org/assets/bwh/womens-health/pdfs/connorsreportfinal.pdf>. Acessado em: 06 de outubro de 2022.

KRAMER, K.; REMIE, R.. Measuring Blood Pressure in Small Laboratory Animals. **Methods in Molecular Medicine**, vol. 108, p. 51-62, 2005. DOI: <http://dx.doi.org/10.1385/1-59259-850-1:051>.

LACY, C. F. et al.. Medicamentos Lexi-comp Manole. **Editora Manole**, p. 1713, 2009.

LANE, P. H.. Age of onset of streptozocin diabetes determines the renal structural response in the rat. **Pediatric Research**, vol. 41, no. 6, p. 912-915, 1997. DOI: <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-199706000-00019>.

LEE, K. U. et al.. Antidepressant-Induced sexual dysfunction among newer antidepressants in a naturalistic setting. **Psychiatry Investigation**, vol. 7, no. 1, p. 55–59, 2010. DOI: <https://doi.org/10.4306/pi.2010.7.1.55>.

LEE, Y. H.. An overview of meta-analysis for clinicians. **The Korean Journal of Internal Medicine**, vol. 33, no. 2, p. 277–83, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.195>.

LICHT, C. M. M. et al.. Depression is associated with decreased blood pressure, but antidepressant use increases the risk for hypertension. **Hypertension**, vol. 53, no. 4, p. 631–638, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.126698>.

LIN, L.; CHU, H.. Quantifying Publication Bias in Meta-Analysis. **Biometrics**, vol. 74, no. 3, p. 785–794, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/biom.12817>.

LINO DE OLIVEIRA, C. et al.. Do antidepressants promote neurogenesis in adult hippocampus? A systematic review and meta-analysis on naive rodents. **Pharmacology & Therapeutics**, vol. 210, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107515>.

MACFARLANE, A. et al.. Search strategy formulation for systematic reviews: issues, challenges and opportunities. **Intelligent Systems with Applications**, vol. 15, p. 200091, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iswa.2022.200091>.

MAHAR, I.; BAMBICO, F. R.; MECHAWAR, N.; NOBREGA, J. N. Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, vol. 38, p.173-92, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.11.009>

MARCHETTO, T. M.. **Efeito de antidepressivos em roedores no teste do nado forçado e influência de covariáveis**: uma revisão sistemática e meta-análise. 2022. 152 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2022.

MCGOWAN, J. et al.. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 guideline statement. **Journal of Clinical Epidemiology**, vol. 75, p. 40-46, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>.

MOHER, D. et al.. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **O PRISMA group**, vol.6, no.7, 2009.

MOREIRA, C.. **Envolvimento da serotonina na hipotensão de ratos endotoxêmicos**. Orientador: Áurea Elizabeth Linder. 2019. 86 f . Dissertação – Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2019.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; SOARES, M. B. M.. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, vol. 21, no. 1, p. 24–40, 1999. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-44461999000500006>.

MUKA, T. et al.. A 24-step guide on how to design, conduct, and successfully publish a systematic review and meta-analysis in medical research. **European Journal of Epidemiology**, vol. 35, no. 1, p. 49-60, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-019-00576-5>.

MÜLLER, T. et al.. Determination of Monoamine Oxidase A and B Activity in Long-Term Treated Patients With Parkinson Disease. **Clinical Neuropharmacology**, vol. 40, no. 5, p. 208-2011, 2017. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000233

NAKAGAWA, S.; CUTHILL, I. C.. Effect size, confidence interval and statistical significance: A practical guide for biologists. **Biological Reviews**, vol. 82, no. 4, p.591-605, 2007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-185x.2007.00027.x>.

NISSEN, S. B. et al.. Publication bias and the canonization of false facts. **ELife**, vol. 5, e21451, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.7554/elife.21451>.

PAGE, M. J. et al.. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **The BMJ**, vol. 372, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n71>.

PALANZA, P.. Animal models of anxiety and depression: How are females different? **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, vol. 25, no. 3, p. 219–233, 2001. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(01\)00010-0](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(01)00010-0).

PARASURAMAN, S.; RAVEENDRAN, R.. Measurement of invasive blood pressure in rats. **Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics**, vol. 3, no. 2, p. 172-177, 2010. DOI: 10.4103/0976-500X.95521.

PENN, E.; TRACY, D. K.. The drugs don't work? antidepressants and the current and future pharmacological management of depression. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, vol. 2, no. 5, p. 179–188, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1177/2045125312445469>.

PERCIE DU SERT, N. et al.. The ARRIVE guidelines 2.0: updated guidelines for reporting animal research. **BMJ Open Science**, vol. 4, no. 1, p. e100115, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjos-2020-100115>.

PEREIRA, V. S.; HIROAKI-SATO, V. A.. A brief history of antidepressant drug development: From tricyclics to beyond ketamine. **Acta Neuropsychiatrica**, vol. 30, no. 6, p. 307–322, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1017/neu.2017.39>.

POUND, P. et al.. Where is the evidence that animal research benefits humans? **BMJ**, vol. 328, no. 28, p. 514-517, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7438.514>.

POTLURI, T.; ENGLE, K.; FINK, A. L. et al.. Sex Reporting in Preclinical Microbiological and Immunological Research. **Mbio**, vol. 8, no. 6, e01868-17, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1128/mbio.01868-17>.

PROSPERO. About PROSPERO. **International Prospective Register of Systematic Reviews**, 2021. Disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/#aboutpage>. Acessado: 04 de outubro de 2021.

RAMIREZ, F. D.; MOTAZEDIAN, P.; JUNG, R. G. et al.. Sex Bias Is Increasingly Prevalent in Preclinical Cardiovascular Research: implications for translational medicine and health equity for women. **Circulation**, vol. 135, no. 6, p. 625-626, 2017. <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.116.026668>.

RAMOS-HRYB, A. B. et al.. Protocol for a systematic review and meta-analysis of data from preclinical studies employing forced swimming test: an update. **BMJ Open Science**, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjos-2017-000043>.

RECENO, C. N.; GLAUSEN, T. G.; DERUISSEAU, L. R.. Saline as a vehicle control does not alter ventilation in male CD-1 mice. **Physiological Reports**, vol. 6, no. 10, p. e13702, 2018. Wiley. DOI: <http://dx.doi.org/10.14814/phy2.13702>.

REED, D. R. et al.. Body fat distribution and organ weights of 14 common strains and a 22-strain consomic panel of rats. *Physiology & Behavior*, vol.103, n. 5, p. 523-529, 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.04.006>.

SHI, L; LIN, L.. The trim-and-fill method for publication bias: practical guidelines and recommendations based on a large database of meta-analyses. **Medicine**, vol. 98, no. 23, p. 1–11, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000015987>.

SAWILOWSKY, S. S. New effect size rules of thumb. **Journal of Modern Applied Statistical Methods**, vol. 8, no. 2, p. 597-599, 2009. DOI: 10.22237/jmasm/1257035100.

SPANAGEL, R.. Ten Points to Improve Reproducibility and Translation of Animal Research. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, vol. 16, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fnbeh.2022.869511>.

STEPHENSON, E. D.; FARZAL, Z.; KILPATRICK, L. A. et al.. Sex bias in basic science and translational otolaryngology research. **The Laryngoscope**, vol. 129, no. 3, p. 613-618, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/lary.27498>.

STERNE, J. A. C. et al.. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. **BMJ**, vol. 343, no. 221, p. 1–8, 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d4002>.

SULLIVAN, J. C. et al.. Sex and sex hormones influence the development of albuminuria and renal macrophage infiltration in spontaneously hypertensive rats. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative**

Physiology, vol. 293, no. 4, p. 1573–1579, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00429.2007>.

SUURMOND, R.; VAN RHEE, H.; HAK, T.. Introduction, comparison, and validation of Meta-Essentials: a free and simple tool for meta-analysis. **Research Synthesis Methods**, vol. 8, no. 4, p. 537-553, 2017. <http://dx.doi.org/10.1002/jrsm.1260>.wie

SYSPHAR. **Systematic Pharmacology**, (Janeiro de 2022), CAMARADES Brasil. Disponível em <https://camaradesbrasil.netlify.app/>. Acessado em 22 de set. de 2022.

SYRCLE. About SYRCLE. **Systematic Review Center for Laboratory animal Experimentation**, 2021. Disponível em: <https://www.syracle.network/>. Acessado: 04 de outubro de 2021.

TACONIC. Phenotypic data: One Year Growth Chart. **Sprague-Dawley – model rats**, 2022. Disponível em: <https://www.taconic.com/rat-model/sprague-dawley>. Acessado em: 19 de julho de 2022.

THASE, M. E. et al.. The cardiovascular safety profile of escitalopram. **European Neuropsychopharmacology**, vol. 23, no. 11, p. 1391–1400, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.05.011>.

TRINDADE, E. et al. Adverse effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. **Canadian Medical Association Journal**, vol. 10, no. 159, p. 1245-1252, 1998.

TURNER, P. V. et al.. Administration of Substances to Laboratory Animals: routes of administration and factors to consider. **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, vol. 5, no. 50, p. 600-613, 2011.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA. **Biotério Central UFSC**, 2021. Curva de crescimento – Ratos Wistar. Disponível em: <https://bioteriocentral.ufsc.br/rattus-norvegicus/curva-de-crescimento-rato-wistar/>. Acessado: 05 de setembro de 2021.

VESTERINEN, H. M. et al.. Meta-analysis of data from animal studies: A practical guide. **Journal of Neuroscience Methods**, vol. 221, p. 92–102, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2013.09.010>.

WAFFENSCHMIDT, S. et al.. Single screening versus conventional double screening for study selection in systematic reviews: A methodological systematic review. **BMC Medical Research Methodology**, vol. 19, no. 1, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12874-019-0782-0>.

WANG, Y. et al.. Comparison of Invasive Blood Pressure Measurements from the Caudal Ventral Artery and the Femoral Artery in Male Adult SD and Wistar Rats. **Plos One**, vol. 8, no. 4, p. e60625, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0060625>.

WATTS, S. W.; MORRISON, S. F.; DAVIS, R. P.; BARMAN, S. M.. Serotonin and Blood Pressure Regulation. **Pharmacological Reviews**, vol. 64, no. 2, p. 359-388, 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.1124/pr.111.004697>.

WIELAND, L. S. et al.. Understanding why evidence from randomised clinical trials may not be retrieved from Medline: comparison of indexed and non-indexed records. **BMJ**, vol. 344, no. 031, p. d7501, 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d7501>.

WILL, T. R. et al. Problems and Progress regarding Sex Bias and Omission in Neuroscience Research. **eneuro**, vol. 6, no. 4, p. 1-10, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1523/ENEURO.0278-17.2017>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Depression. **WHO**, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Acessado: 1 de junho de 2021.

YOON, D. Y. et al.. Sex bias exists in basic science and translational surgical research. **Surgery**, vol. 156, no. 3, p. 508–516, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2014.07.001>.

ZORNIAK, M. et al.. Comparison of thiopental, urethane, and pentobarbital in the study of experimental cardiology in rats in vivo. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, vol. 56, no. 1, p. 38-44, 2010. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3181dd502c.

ZUCKER, I.; BEERY, A. K.. Males still dominate animal studies. **Nature**, vol. 465, no. 7299, p. 690–690, 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/465690a>.

APÊNDICE A – ESTUDO PILOTO

Projeto: Efeitos pressóricos distintos em ratos machos e fêmeas por uso de antidepressivos: uma revisão sistemática e meta-análise.

SBFTE 2021 congress abstract – Blood pressure effects in male and female rats due to antidepressant use: A systematic review and meta-analysis pilot: Antidepressants (AD), due to their different mechanisms of action, can modulate the availability of neurotransmitters, regulate receptors and enzymes, and lead to remodeling of physiological responses, including blood pressure control. Furthermore, despite the differences between male and female hormonal mechanisms, responses to treatment with ADs may also diverge, leading to the development of distinct pressor effects. The question arises: Does the use of antidepressants induce different blood pressure effects in male and female rats? A systematic review and meta-analysis were planned to answer the question, which includes creating a search strategy, inclusion/exclusion criteria, and planning data extraction and analysis. Initially, searches were performed on variations of terms related to population (rats), intervention (antidepressant), and outcome (blood pressure) in Medline (via Pubmed), SCOPUS, and EMBASE databases. All publications (n = 2863) returned from searches were exported to EndNote X9 for duplicate exclusion (n = 299) and selection. To get an overview of the extensive library, a pilot study was carried out. For this, we used the "randbetween" function of the Excel application to select 29 publications randomly; among them, those that did not meet the inclusion and exclusion criteria were excluded (n = 23), and a total of 6 publications in any language that described the pressor effects of animals treated with ADs, were included. A single reviewer performed the selection, qualitative data extraction, and metaanalysis. Results: In preliminary results, most studies used Wistar rats (83,33%), males (83,33%), the intraperitoneal route for AD administration (50%), and the cannulation of the artery method for blood pressure measurement (50%). The decreasing prevalence for each class of ADs found was: selective serotonin reuptake inhibitors (50%), tricyclic antidepressants (16,66%), monoamine oxidase inhibitors (16,66%), and serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (16,66%). A total of 8 studies (91 subjects) were included in the meta-analysis. The standardized mean differences observed ranged from -0,46 to 2,75, with most estimates being positive (75%), in favor of a blood pressure effect of ADs treatments. Based on the random-effects model (Hedges'g = 0,9273 95% CI: 0,18-1,67), the mean result differed significantly from zero (p=0,0148) and appeared to be heterogeneous (I² = 60,18). Trim-and-fill (value = 0,00) and Egger regression test (p = 0,061) did not indicate any asymmetry of the funnel plot. These results are indicative of the blood pressure effects resulting from the use of ADs. The contribution of sex to heterogeneity should be investigated in the meta-analysis through subgroup analysis. In addition, further studies should be carried out to identify the influence of sex and ADs in modulating blood pressure parameters to improve understanding of the possible mechanisms associated with these responses.

1. Pesquisadora: Thayná Marinho dos Santos

1.1. Bases de dados para pesquisa:

- a) Medline (via Pubmed)
- b) Scopus

	inhibitor"[Title/Abstract])) OR ("noradrenaline reuptake inhibitors"[Title/Abstract])) OR ("norepinephrine reuptake inhibitor"[Title/Abstract])) OR ("norepinephrine reuptake inhibitors"[Title/Abstract])) OR ("atomoxetine"[Title/Abstract])) OR ("reboxetine"[Title/Abstract])) OR ("viloxazine"[Title/Abstract])) OR (ndri[Title/Abstract])) OR (ndris[Title/Abstract])) OR ("norepinephrine dopamine reuptake inhibitor"[Title/Abstract])) OR ("norepinephrine dopamine reuptake inhibitors"[Title/Abstract])) OR ("noradrenaline dopamine reuptake inhibitor"[Title/Abstract])) OR (noradrenaline dopamine reuptake inhibitors[Title/Abstract])) OR ("bupropion"[Title/Abstract])) OR ("dexamethylphenidate"[Title/Abstract])) OR ("methylphenidate"[Title/Abstract])) OR (teca[Title/Abstract])) OR (tecas[Title/Abstract])) OR ("tetracyclic antidepressant"[Title/Abstract])) OR ("tetracyclic antidepressants"[Title/Abstract])) OR ("amoxapine"[Title/Abstract])) OR ("maprotiline"[Title/Abstract])) OR ("mianserin"[Title/Abstract])) OR ("mirtazapine"[Title/Abstract])) OR (maoi[Title/Abstract])) OR (maois[Title/Abstract])) OR ("monoamine oxidase inhibitor"[Title/Abstract])) OR ("monoamine oxidase inhibitors"[Title/Abstract])) OR ("isocarboxazid"[Title/Abstract])) OR ("moclobemide"[Title/Abstract])) OR ("phenelzine"[Title/Abstract])) OR ("pirlindole"[Title/Abstract])) OR ("selegiline"[Title/Abstract])) OR ("tranylcypromine"[Title/Abstract])) OR ("antidepressive agents"[MeSH Terms])) OR (antidepressant drugs[MeSH Terms])) Filters: Other Animals, MEDLINE	
--	--	--

Na primeira coluna está a identificação da pesquisa (ID da pesquisa) com as combinações entre os conjuntos de termos; na segunda coluna está presente o conjunto de termos com operadores booleanos utilizados na busca; na terceira coluna está o número final de publicações obtidas na pesquisa dentro da base de dados eletrônica Medline (via Pubmed). Fonte: A autora (2021).

b) Scopus

Quadro 2 – Resultado da busca na base de dados eletrônica Scopus.

ID da pesquisa	Termos	Total da pesquisa
#1 AND #2 AND #3	INDEXTERMS("blood pressure") AND INDEXTERMS(rat) AND INDEXTERMS("antidepressive agents") OR INDEXTERMS("antidepressant drugs") OR TITLE-ABS(ssri) OR TITLE-ABS(ssris) OR TITLE-ABS("selective serotonin reuptake inhibitor") OR TITLE-ABS("selective serotonin reuptake inhibitors") OR TITLE-ABS(flouxetine) OR TITLE-ABS(citalopram) OR TITLE-ABS-KEY (escitalopram) OR TITLE-ABS(flvoxamine) OR TITLE-ABS(paroxetine) OR TITLE-ABS(sertraline) OR TITLE-ABS(dapoxetine) OR TITLE-ABS(snri) OR TITLE-ABS(snris) OR TITLE-ABS("serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors") OR TITLE-ABS("serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor") OR TITLE-ABS("serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors") OR TITLE-ABS("serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor") OR TITLE-ABS(duloxetine) OR TITLE-ABS(levomilnacipran) OR TITLE-ABS(sibutramine) OR TITLE-ABS(bicifadine) OR TITLE-ABS(venlafaxine) OR TITLE-ABS(desvenlafaxine) OR TITLE-ABS(milnacipran) OR TITLE-ABS(tca) OR TITLE-ABS-KEY (tcas) OR TITLE-ABS("tricyclic antidepressant") OR TITLE-ABS-KEY ("tricyclic antidepressants")	443

	OR TITLE-ABS(amitriptyline) OR TITLE-ABS(clomipramine) OR TITLE-ABS(desipramine) OR TITLE-ABS(dosulepin) OR TITLE-ABS(doxepin) OR TITLE-ABS(imipramine) OR TITLE-ABS(lofepramine) OR TITLE-ABS(melitracene) OR TITLE-ABS(nortriptyline) OR TITLE-ABS(opipramol) OR TITLE-ABS(protriptyline) OR TITLE-ABS(trimipramine) OR TITLE-ABS(sari) OR TITLE-ABS(saris) OR TITLE-ABS("serotonin antagonist and reuptake inhibitor") OR TITLE-ABS(serotonin AND antagonist AND reuptake AND inhibitors) OR TITLE-ABS(etoperidone) OR TITLE-ABS(mepiprazole) OR TITLE-ABS(nefazodone) OR TITLE-ABS-KEY (trazodone) OR TITLE-ABS(nri) OR TITLE-ABS(nris) OR TITLE-ABS("noradrenaline reuptake inhibitor") OR TITLE-ABS("noradrenaline reuptake inhibitors") OR TITLE-ABS("norepinephrine reuptake inhibitor") OR TITLE-ABS("norepinephrine reuptake inhibitors") OR TITLE-ABS(atomoxetine) OR TITLE-ABS(reboxetine) OR TITLE-ABS(viloxazine) OR TITLE-ABS(ndri) OR TITLE-ABS(ndris) OR TITLE-ABS("norepinephrine dopamine reuptake inhibitor") OR TITLE-ABS("norepinephrine dopamine reuptake inhibitors") OR TITLE-ABS("norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor") OR TITLE-ABS("norepinephrine and dopamine reuptake inhibitors") OR TITLE-ABS("noradrenaline dopamine reuptake inhibitor") OR TITLE-ABS("noradrenaline dopamine reuptake inhibitors") OR TITLE-ABS(bupropion) OR TITLE-ABS(dexmethylphenidate) OR TITLE-ABS(methylphenidate) OR TITLE-ABS(teca) OR TITLE-ABS-KEY (tecas) OR TITLE-ABS("tetracyclic antidepressant") OR TITLE-ABS("tetracyclic antidepressants") OR TITLE-ABS(amoxapine) OR TITLE-ABS(maprotiline) OR TITLE-ABS(mianserin) OR TITLE-ABS(mirtazapine) OR TITLE-ABS(maoi) OR TITLE-ABS(maois) OR TITLE-ABS("monoamine oxidase inhibitor") OR TITLE-ABS("monoamine oxidase inhibitors") OR TITLE-ABS(isocarboxazid) OR TITLE-ABS(moclobemide) OR TITLE-ABS(phenelzine) OR TITLE-ABS(pirlindole) OR TITLE-ABS(selegiline) OR TITLE-ABS(tranlycypromine) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE, "ar"))	
--	--	--

Na primeira coluna está a identificação da pesquisa (ID da pesquisa) com as combinações entre os conjuntos de termos; na segunda coluna está o conjunto de termos com operadores booleanos utilizados na busca; na terceira coluna está o número final de publicações obtidas na pesquisa dentro da base de dados eletrônica Scopus. Fonte: A autora (2021).

c) Embase

Quadro 3 – Resultado da busca na base de dados eletrônica Embase.

ID da pesquisa	Termos	Total da pesquisa
#1 AND #2 AND #3	('blood pressure'/exp OR 'blood pressure') AND ('rat'/exp OR 'rat') AND ('antidepressant agent'/exp OR 'antidepressant agent') OR 'serotonin uptake inhibitor':ti,ab OR fluoxetine:ti,ab OR citalopram:ti,ab OR escitalopram:ti,ab OR fluvoxamine:ti,ab OR paroxetine:ti,ab OR sertraline:ti,ab OR dapoxetine:ti,ab OR 'serotonin noradrenalin reuptake inhibitor':ti,ab OR duloxetine:ti,ab OR levomilnacipran:ti,ab OR sibutramine:ti,ab OR bicifadine:ti,ab OR venlafaxine:ti,ab OR desvenlafaxine:ti,ab OR milnacipran:ti,ab OR 'tricyclic antidepressant agent':ti,ab OR amitriptyline:ti,ab OR clomipramine:ti,ab OR desipramine:ti,ab OR dosulepin:ti,ab OR	2106

	doxepin:ti,ab OR imipramine:ti,ab OR lofepramine:ti,ab OR melitracen:ti,ab OR nortriptyline:ti,ab OR opipramol:ti,ab OR protriptyline:ti,ab OR trimipramine:ti,ab OR 'serotonin antagonist':ti,ab OR 'reuptake inhibitor':ti,ab OR etoperidone:ti,ab OR mepiprazole:ti,ab OR nefazodone:ti,ab OR trazodone:ti,ab OR 'noradrenalin uptake inhibitor':ti,ab OR atomoxetine:ti,ab OR reboxetine:ti,ab OR viloxazine:ti,ab OR 'norepinephrine dopamine reuptake inhibitor':ti,ab OR bupropion:ti,ab OR dexmethylphenidate:ti,ab OR methylphenidate:ti,ab OR 'tetracyclic antidepressant agent':ti,ab OR amoxapine:ti,ab OR maprotiline:ti,ab OR mianserin:ti,ab OR mirtazapine:ti,ab OR 'monoamine oxidase inhibitor':ti,ab OR isocarboxazid:ti,ab OR moclobemide:ti,ab OR phenelzine:ti,ab OR pirlindole:ti,ab OR selegiline:ti,ab OR tranylcypromine:ti,ab AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND 'animal experiment'/de AND 'article'/it	
--	--	--

Na primeira coluna está a identificação da pesquisa (ID da pesquisa) com as combinações entre os conjuntos de termos; na segunda coluna está o conjunto de termos com operadores booleanos utilizados na busca; na terceira coluna está o número final de publicações obtidas na pesquisa dentro da base de dados eletrônica Embase. Fonte: A autora (2021).

2. Critérios de inclusão e exclusão, triagem de publicações

2.1. Revisor: Uma revisora

2.2. Fases da triagem:

Fase 1 – Título e Resumo;

Fase 2 – Texto completo

2.3. Critérios de inclusão:

- a) Tipo de publicação: Somente artigos originais completos de qualquer idioma publicados até a data de busca.
- b) População: Ratos de qualquer sexo, idade ou linhagem.
- c) Desenho do estudo: Qualquer tipo de desenho de estudo. Todos os tipos de publicações contendo estudos que descrevam os efeitos pressóricos de qualquer classe de antidepressivo incluído nesta revisão em comparação com animais controle, independente da randomização.
- d) Intervenção: Fármacos antidepressivos administrados por qualquer via, dose e duração de tratamento.
- e) Comparador: Ratos tratados com veículo, salina e sem tratamento.
- f) Desfecho: Medidas de efeito pressórico (pressão arterial média, sistólica ou diastólica) em testes invasivos ou não invasivos com medida de dispersão (desvio padrão) ou dados que permitem o cálculo (média, tamanho amostral, erro padrão da média).

2.4. Critérios de exclusão

- a) Tipo de publicação: Revisões narrativas, revisões sistemáticas, meta-análises, cartas, editoriais, indisponibilidade de artigo completos ou duplicatas.
- b) População: Estudos *ex vivo*, *in vitro*, *in silico*, em humanos ou qualquer espécie que não esteja entre a população de interesse.
- c) Desenho do estudo: Estudos com fármacos antidepressivos sem um grupo controle separado.
- d) Intervenção: Tratamento com fármacos antidepressivos não listados ou experimentos sem grupo controle.
- e) Comparador: Experimentos que o grupo comparador é apenas outro fármaco antidepressivo, sem grupo controle.
- f) Desfecho: Aqueles que não mostram os dados das medidas de efeitos pressóricos de interesse ou que não permitam o cálculo.

3. Extração de dados:

Os dados qualitativos referentes à identificação do estudo, população e a intervenção foram extraídos do texto. Enquanto que os dados quantitativos referentes ao desenho do estudo e ao desfecho foram extraídos do texto, tabela numérica ou gráficos por meio da régua digital do Adobe Reader.

Quadro 4 – Informações extraídas dos estudos incluídos.

Dados qualitativos	
Identificação do estudo	Autor; ano; revista; volume e número
População	Espécie; linhagem; sexo; nível de anestesia; idade.
Intervenção	Nome do antidepressivo; classe de antidepressivo; dose; via de administração; duração do tratamento.
Desfecho	Tipo de medida de efeito pressórico (pressão arterial média, sistólica ou diastólica); tipo de método (invasivo ou não-invasivo).
Dados quantitativos	
Desenho do estudo	Número de animais por grupo; número de comparações com o grupo controle e tipo de controle.
Desfecho	Efeito pressórico em mmHg (pressão arterial média, sistólica ou diastólica) obtidos pela média, erro padrão da média e desvio padrão da média. Na ausência do desvio padrão, o cálculo foi feito a partir do erro padrão da média.

Fonte: A autora (2021).

4. Análise de dados:

- 4.1. Dados qualitativos: síntese narrativa estruturada em torno do resultado relacionado ao efeito pressórico.

4.2. Dados quantitativos – meta-análise: Software Jamovi, programa gratuito para cálculo do tamanho do efeito combinado; gráfico de floresta e heterogeneidade.

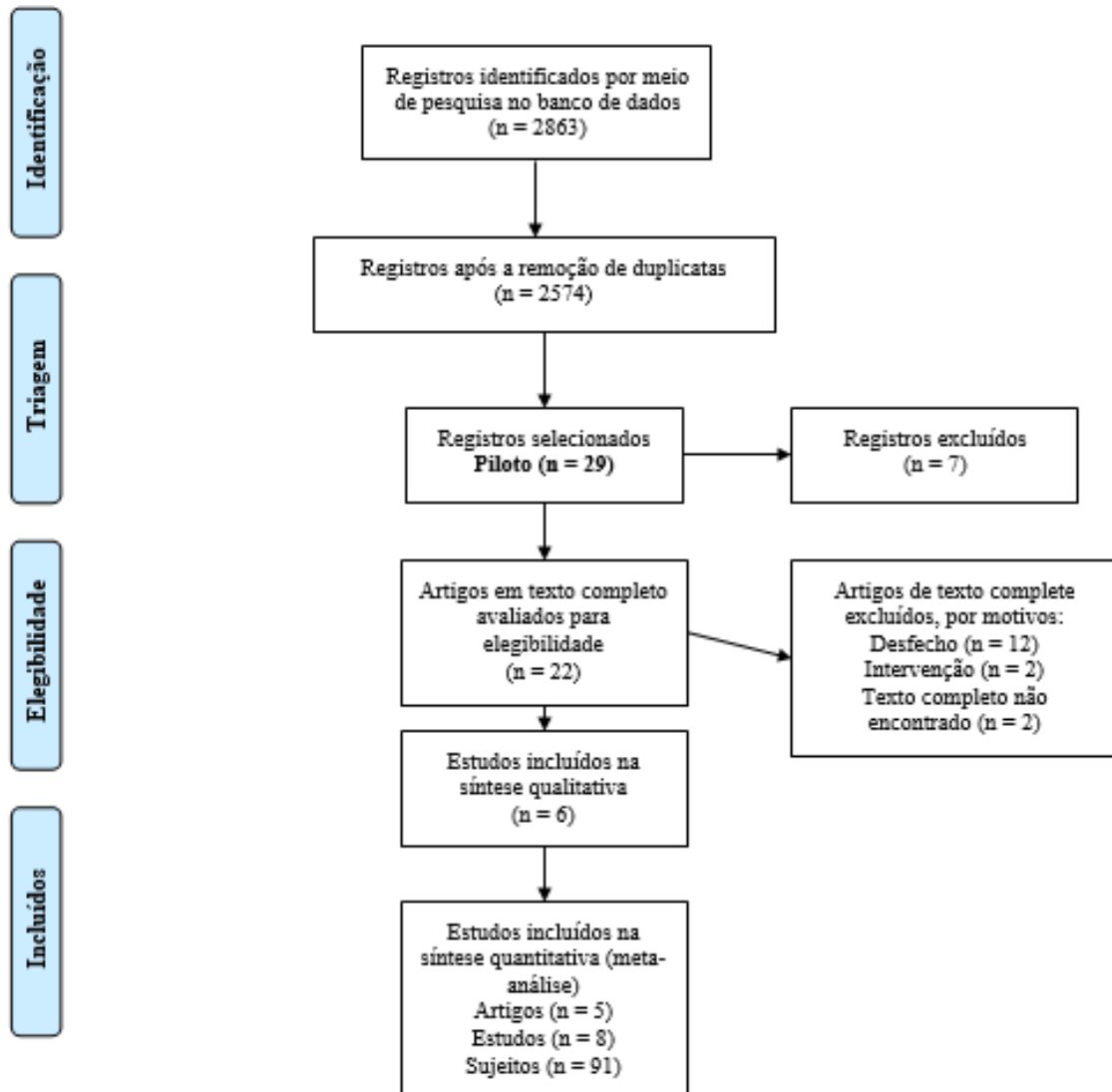
4.2.1. Viés de publicação: trim-and-fill e gráfico de funil.

5. Resultados do estudo piloto

5.1. Fluxograma Prisma

Todas as publicações (n = 2863) retornadas das pesquisas foram exportadas para o EndNote X9 para exclusão de duplicatas (n = 299) e seleção. Para obter uma visão geral dessa ampla biblioteca é que foi realizado este estudo piloto. Para isso, utilizou-se a função "randbetween" do aplicativo Excel para selecionar aleatoriamente 29 publicações, dentre elas, aquelas que não atenderam os critérios de inclusão foram excluídas (n = 23) e um total de 6 publicações de qualquer idioma que descrevia os efeitos pressóricos de animais tratados com fármacos antidepressivos, foram incluídas. Na Figura 1, estão apresentados os resultados de seleção do estudo piloto.

Figura 1 – Fluxograma PRISMA do estudo piloto.



Fonte: A autora (2021).

5.2. Revisão Sistemática

Nos resultados qualitativos do piloto (Figura 2), a maioria dos estudos foi realizada em ratos da linhagem *Wistar* (83,33%; n = 5), machos (83,33%; n = 5), com utilização da via de intraperitoneal (50%; n=3) para administração dos fármacos e do método invasivo (50%; n = 3) para medidas da pressão arterial. A prevalência para cada classe de fármaco antidepressivo, de forma decrescente, foi: inibidores seletivos da recaptação de serotonina (33,33%; n = 2), antidepressivos tricíclicos (33,33%; n = 2), inibidores da monoamina oxidase (16,66%; n = 1) e inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina (16,66%; n = 1).

Figura 2 – Resultados da revisão sistemática do estudo piloto.

Study ID	Lineage	Sex	Age	Compound	Class	Dose (mg/kg)	Control	Via	Time (days)	Anesthesia	Method	Method (type)	Outcome (type)	Outcome (metric)
Crestani, C.C. et al	Wistar	Unclear	Unclear	Fluoxetine	SSRI	10	Saline + Tween-80	Intraperitoneal	1 or 21	Yes	Cannulation of the femoral artery	Invasive	MBP/SBP/DBP	mmHg
Greenberg, S. et al	Wistar	Male	Unclear	Amitriptyline	TCA	10	Saline	Unclear	14	No	Tail-cuff plethysmography	Non-invasive	SBP	mmHg
Mute, V.M. and Bodhankar, S.L.	Wistar	Male	Unclear	Moclobemide	MAOI	50	CMC solution	Oral	1 or 14	Yes	Cannulation of the carotid artery	Invasive	MBP/SBP/DBP	mmHg
Touyz, R.M. and Yao, G.	Sprague-Dawley	Male	Adult	Imipramine	TCA	5	Veículo	Oral	21	No	Tail-cuff method	Non-invasive	SBP	mmHg
Verissimo, L.F. et al	Wistar	Male	Unclear	Escitalopram	SSRI	5	Saline	Intraperitoneal	21	Yes	Cannulation of the femoral artery	Invasive	MBP	mmHg
Vivek, V. and Patil, P.A.	Wistar	Male	Adult	Venlafaxine	SNRI	20	Saline	Intraperitoneal	15 or 30	No	Tail-cuff sphygmomanometer	Non-invasive	SBP	mmHg

Fonte: A autora (2021).

5.3. Meta-análise

Um total de 8 experimentos (91 animais) foram incluídos na meta-análise. As diferenças médias padronizadas observadas variaram de -0,4605 a 2,7590, a maioria das estimativas sendo positivas (75%), e com base no modelo de efeitos aleatórios (Hedges'g = 0,9292 IC 95% = 0,1753–1,6830), o resultado médio diferiu significativamente de zero ($p = 0,0157$) e pareceu ser heterogêneo ($I^2 = 61,03\%$) (Figura 3A). Portanto, com base nesses estudos, o tratamento com antidepressivos parece favorecer o aumento da pressão arterial sistólica. O “*trim-and-fill*” (value = 0,00) e o teste “*Egger's regression*” ($p = 0,063$) (Figura 4A) não indicaram qualquer assimetria do gráfico de funil (Figura 4B).

Figura 3 – Resultado do tamanho efeito combinado (A), heterogeneidade (A) e gráfico de floresta do tamanho de efeito (B).

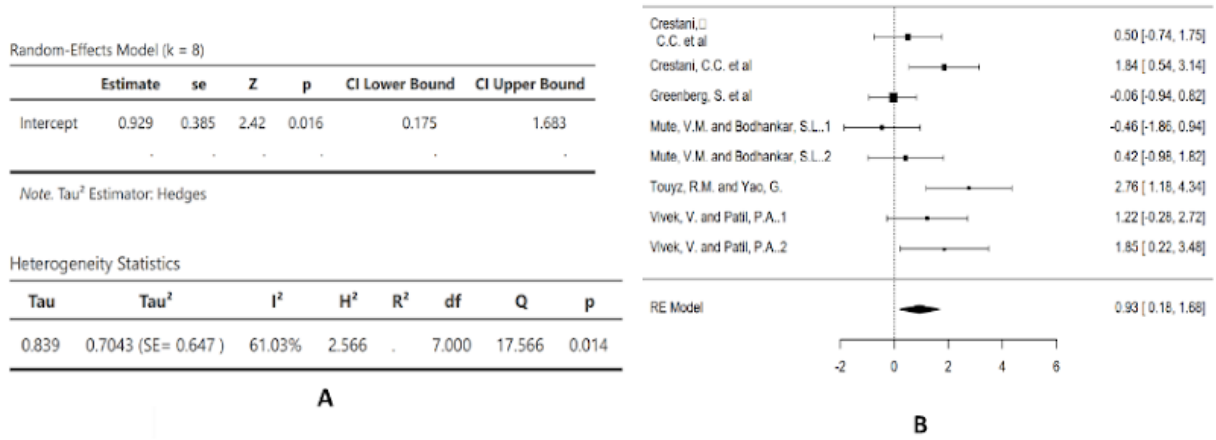
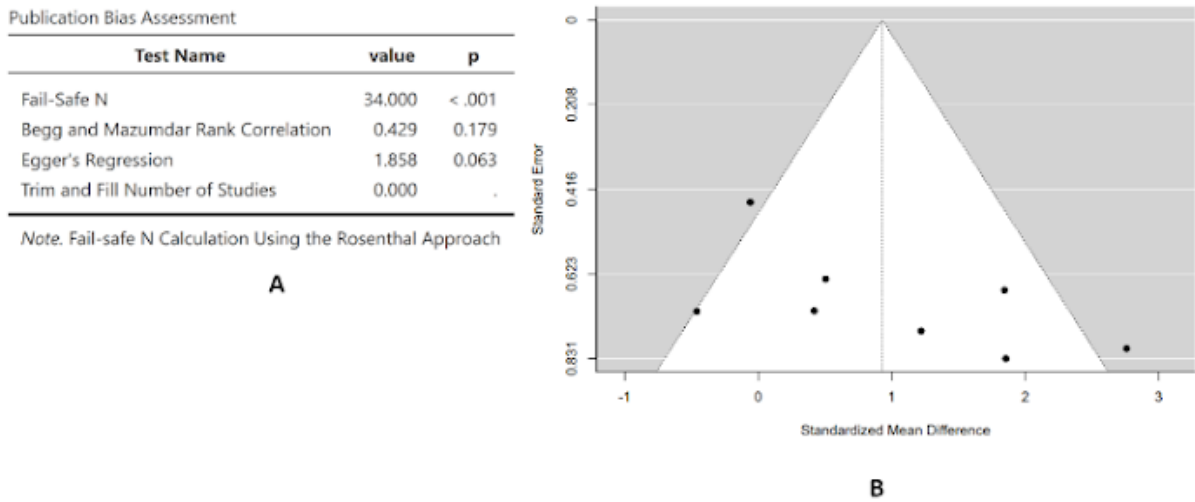


Figura 4 – Avaliação do viés de publicação dos estudos incluídos na meta-análise. Testes “Trim-and-fill” e “Egger’s regression” (A) e gráfico de funil (B).



APÊNDICE B – PUBLICAÇÕES INCLUÍDAS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

	Nº ID	Referências das publicações incluídas
1	1	ABASSI, Z.A.; BINAH, O.; YODIM, M.B.H.. Cardiovascular activity of rasagiline, a selective and potent inhibitor of mitochondrial monoamine oxidase B: Comparison with selegiline. British Journal of Pharmacology , vol. 143, no. 3, p. 371-378, 2004. DOI: https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705962
2	5	ABO-ELMATTY, D.M.; ZAITONE, S.A. Topiramate induces weight loss and improves insulin sensitivity in dietary obese rats: Comparison to sibutramine. European Review for Medical and Pharmacological Sciences , vol. 15, p. 1187-1195, 2011.
3	30	ALPER, R.H. Effects of the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine on baroreceptor reflex sensitivity and body weight in young and old rats. Journals of Gerontology , vol. 47, no. 4, p. B130-B136, 1992. DOI: https://doi.org/10.1093/geronj/47.4.B130
4	135	BHUIYAN, M.S. et al. Targeting sigma-1 receptor with fluvoxamine ameliorates pressure-overload-induced hypertrophy and dysfunctions. Expert Opinion on Therapeutic Targets , vol. 14, no. 10, p. 1009-1022, 2010. DOI: https://doi.org/10.1517/14728222.2010.509348
5	165	BRAZ, G.R.F. et al. Serotonin modulation in neonatal age does not impair cardiovascular physiology in adult female rats: Hemodynamics and oxidative stress analysis. Life Sciences , vol. 145, p. 42-50, 2016. DOI: https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.12.024
6	166	BRIL, A.; ROCHETTE, L. Antiarrhythmic properties of antidepressant drugs after coronary artery occlusion and reperfusion in rats. Pharmacology , vol. 36, p. 16-26, 1988. DOI: https://doi.org/10.1159/000138342
7	221	CASTILLO-HERNANDEZ, M.C. et al. Normalization of QRS segment, blood pressure and heartbeat in an experimental model of amitriptyline intoxication in rats following hyperbaric oxygenation therapy. International Journal of Pharmacology , vol. 11, no. 5, p. 508-512, 2015. DOI: 10.3923/ijp.2015.508.512
8	254	CHUDASAMA, H.P.; BHATT, P.A. Evaluation of anti-obesity activity of duloxetine in comparison with sibutramine along with its anti-depressant activity: An experimental study in obese rats. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology , vol. 87, no. 11, p. 900-907, 2009.
9	292	CRESTANI, C.C. et al. Chronic fluoxetine treatment alters cardiovascular functions in unanesthetized rats. European Journal of Pharmacology , vol. 670, no. 2-3, p. 527-533, 2011. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.09.030
10	316	GOBBI, J.I.F. de et al. Antidepressant treatment decreases daily salt intake and prevents heart dysfunction following subchronic aortic regurgitation in rats. Physiology and Behavior , vol. 144, p. 124-128, 2015. DOI: https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.02.037
11	403	ERANIL, I. et al. An investigation of the effects of duloxetine on the heart. Turkiye Klinikleri Cardiovascular Sciences , vol. 32, no. 3, p. 116-129, 2020. DOI: 10.5336/cardiosci.2020-74496

12	424	FINBERG, J. P. M. et al. Cardiovascular responses to combined treatment with selective monoamine oxidase type B inhibitors and L-DOPA in the rat. British Journal of Pharmacology , vol. 149, no. 6, p. 647-656, 2006. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706908
13	460	FULLER, R.W. et al. Antihypertensive effects of fluoxetine and L-5-hydroxytryptophan in rats. Life Sciences , vol. 25, p. 1237-1242, 1979. DOI: https://doi.org/10.1016/0024-3205(79)90466-1
14	521	GRIPPO, A.J. et al. The effects of chronic fluoxetine treatment on chronic mild stress-induced cardiovascular changes and anhedonia. Biological Psychiatry , vol. 59, no. 4, p. 309-316, 2006. DOI: https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.07.010
15	532	GUTKIND, J.S.; ENERO, M.A. Different pharmacological interaction of clonidine and guanabenz with antidepressive drugs. Clinical and Experimental Hypertension , vol. A9, no. 10, p. 1531-1547, 1987. DOI: 10.3109/10641968709159001
16	534	HABIB, M. et al. The effects of antidepressants "fluoxetine and imipramine" on vascular abnormalities and Toll like receptor-4 expression in diabetic and non-diabetic rats exposed to chronic stress. PLoS One , vol. 10, no. 3, p. e0120559, 2015. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120559
17	580	HENZE, M. et al. Chronic fluoxetine reduces autonomic control of cardiac rhythms in rats with congestive heart failure. American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology , vol. 304, no. 3, p. H444-H454, 2013. DOI: https://doi.org/10.1152/ajpheart.00763.2012
18	602	HONG, L.Z. et al. Chronic fluoxetine treatment enhances sympathetic activities associated with abnormality of baroreflex function in conscious normal rats. European Journal of Pharmacology , vol. 811, p. 164-170, 2017. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.06.021
19	842	LAVIAN, G.; DI BONA, G.; FINBERG, J.P.M. Inhibition of sympathetic nerve activity by acute administration of the tricyclic antidepressant desipramine. European Journal of Pharmacology , vol. 194, p. 153-159, 1991. DOI: https://doi.org/10.1016/0014-2999(91)90099-C
20	843	LAVIAN, G.; FINBERG, J.P.; YODIM, M.B. Comparison of the effect of reversible and irreversible MAO inhibitors on renal nerve activity in the anesthetized rat. Journal Neural Transmission Supplementary , vol. 41, p. 107-113, 1994. DOI: 10.1007/978-3-7091-9324-2_14
21	930	MAEKAWA, T. et al. Effects of psychotropic drugs on the cerebral energy state and glycolytic metabolism in the rat: diazepam, clomipramine and chlorpromazine. Biochemical Pharmacology , vol. 29, p. 15-18, 1980. DOI: https://doi.org/10.1016/0006-2952(80)90237-3
22	934	MAJEWSKI, H.; ALADE, P.I.; RAND, M.J. Adrenaline and stress-induced increases in blood pressure in rats. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology , vol. 13, p. 283-288, 1986. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.1986.tb00349.x
23	958	MATCHKOV, V.V. et al. Chronic selective serotonin reuptake inhibition modulates endothelial dysfunction and oxidative state in rat chronic mild stress model of depression. American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology , vol. 309, no. 8, p. R814-R823, 2015. DOI: https://doi.org/10.1152/ajpregu.00337.2014

24	1024	NAGAO, T. et al. Citalopram, a serotonin reuptake inhibitor, and brain ischemia in SHR. Brain Research Bulletin , vol. 38, no. 1, p. 49-52, 1995. DOI: https://doi.org/10.1016/0361-9230(95)00071-L
25	1061	NIO, Y. et al. A selective bombesin receptor subtype 3 agonist promotes weight loss in male diet-induced-obese rats with circadian rhythm change. Endocrinology , vol. 158, no. 5, p. 1298-1313, 2017. DOI: https://doi.org/10.1210/en.2016-1825
26	1067	NORDHEIM, U. et al. Cardiovascular responses to melanocortin 4-receptor stimulation in conscious unrestrained normotensive rats. Peptides , vol. 27, no. 2, p. 438-443, 2006. DOI: https://doi.org/10.1016/j.peptides.2005.01.026
27	1147	PEREIRA, C.A. et al. Chronic treatment with fluoxetine modulates vascular adrenergic responses by inhibition of pre- and post-synaptic mechanisms. European Journal of Pharmacology , vol. 800, p. 70-80, 2017. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.02.029
28	1285	SARMENTO, A.; ALBINO-TEIXEIRA, A.; AZEVEDO, I. Amitriptyline-induced morphological alterations of the rat blood-brain barrier. European Journal of Pharmacology , vol. 176, no. 1, p. 69-74, 1990. DOI: https://doi.org/10.1016/0014-2999(90)90133-Q
29	1286	SASVÁRIOVÁ, M. et al. The effect of venlafaxine on blood pressure and ECG in rats fed with high-fat-fructose diet. Interdisciplinary Toxicology , vol. 12, no. 4, p. 192-199, 2019. DOI: 10.2478/intox-2019-0024
30	1348	SILVA, A.L.S. et al. Chronic treatment with mianserin prevents DOCA-salt hypertension in rats - Evidence for the involvement of central 5-HT ₂ receptors. European Journal of Pharmacology , vol. 518, no. 2-3, p. 152-157, 2005. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.05.016
31	1360	SINGH, P.; SHARMA, B. Selective Serotonin-norepinephrine Re-uptake Inhibition Limits Renovas-cular-hypertension Induced Cognitive Impairment, Endothelial Dysfunction, and Oxidative Stress Injury. Current Neurovascular Research , vol. 14, no. 2, p. 135-146, 2016. DOI: 10.2174/1567202613666160226152549
32	1382	SORODOC, V. et al. Cardiac troponin T and NT-proBNP as biomarkers of early myocardial damage in amitriptyline-induced cardiovascular toxicity in rats. International Journal of Toxicology , vol. 32, no. 5, p. 351-357, 2013. DOI: https://doi.org/10.1177/1091581813503888
33	1395	SRINIVASA, V. et al. The relative toxicity of amitriptyline, bupivacaine, and levobupivacaine administered as rapid infusions in rats. Anesthesia and Analgesia , p. 91-95, 2003. DOI: 10.1213/01.ane.0000065600.15574.ab
34	1417	SUN, X. et al. Paroxetine attenuates cardiac hypertrophy via blocking GRK2 and ADRB1 interaction in hypertension. Journal of the American Heart Association , vol. 10, no. 1, p. 1-35, 2021. DOI: https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016364
35	1423	SVED, A.F. et al. Studies on the antihypertensive action of L-tryptophan. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics , vol. 221, no. 2, p. 329-333, 1982.
36	1470	THOMAS, G.H. et al. 5-HT _{1A} activation counteracts cardiovascular but not hypophagic effects of sibutramine in rats. Obesity (Silver

		Spring), vol. 17, no. 3, p. 467-473, 2009. DOI: https://doi.org/10.1038/oby.2008.550
37	1490	TORRES-REVERON, A. et al. Early postnatal exposure to methylphenidate alters stress reactivity and increases hippocampal ectopic granule cells in adult rats. Brain Research Bulletin , vol. 78, no 4-5, p. 175-181, 2009. DOI: https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2008.11.009
38	1491	TOUYZ, R.M.; YAO, G. Up-regulation of vascular and renal mitogen-activated protein kinases in hypertensive rats is normalized by inhibitors of the Na ⁺ /Mg ²⁺ exchanger. Clinical Science , vol. 105, no. 2, p. 235-242, 2003. DOI: https://doi.org/10.1042/CS20030033
39	1492	TOUYZ, R.M.; YAO, G. Inhibitors of Na ⁺ /Mg ²⁺ exchange activity attenuate the development of hypertension in angiotensin II-induced hypertensive rats. Journal of Hypertension , vol. 21, no. 2, p. 337-344, 2003. DOI: 10.1097/00004872-200302000-00025
40	1502	TSAI, M.L.; LIN, M.T. Hypertension and tachycardia produced by inhibition of reuptake of 5-hydroxytryptamine by fluoxetine in the rat. Neuropharmacology , vol. 25 no. 7, p. 799-802, 1986. DOI: 10.1016/0028-3908(86)90099-7
41	1555	VERÍSSIMO, L.F. et al. Treatment with escitalopram modulates cardiovascular function in rats. European Journal of Pharmacology , vol. 824, p. 120-127, 2018. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.02.003
42	1572	VIVEK, V.; PATIL, P.A. Losartan and propranolol potentiate antidepressant and anxiolytic activity of venlafaxine in experimental animals without altering the systolic blood pressure. Pharmacologyonline , vol. 1, p. 658-669, 2009.
43	1655	YAMAN, O.M. et al. Remote myocardial injury: The protective role of fluoxetine. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology , vol. 96 no. 4, p. 319-327, 2018. DOI: https://doi.org/10.1139/cjpp-2017-0383
44	1705	ZOLADZ, P.R.; FLESHNER, M.; DIAMOND, D.M. Differential effectiveness of tianeptine, clonidine and amitriptyline in blocking traumatic memory expression, anxiety and hypertension in an animal model of PTSD. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry , vol. 44, p. 1-16, 2013. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.01.001

APÊNDICE C – PROTOCOLO PROSPERO

Efeitos da pressão arterial em ratos machos e fêmeas devido ao uso de antidepressivos: uma revisão sistemática e meta-análise.

Thayná Marinho dos Santos, Sara Raquel de Oliveira Gomes, Aurea Elizabeth Linder

1. Pergunta de pesquisa

O uso de antidepressivos induz efeitos diferentes na pressão arterial em ratos machos e fêmeas?

2. Contexto e justificativa

Os antidepressivos são amplamente utilizados como estratégia terapêutica no tratamento da depressão, assim como de outras psicopatologias, por serem eficazes e reduzem a morbidade. Devido aos seus diferentes mecanismos de ação, os antidepressivos são capazes de modular a disponibilidade de neurotransmissores, regular receptores e enzimas e podem levar ao remodelamento das respostas fisiológicas, incluindo o controle da pressão arterial. Além disso, apesar do conhecimento das diferenças nos mecanismos hormonais entre machos e fêmeas, as respostas ao tratamento com antidepressivos também podem divergir, levando ao desenvolvimento de efeitos pressóricos distintos. Embora muitos estudos com antidepressivos tenham sido desenvolvidos com ratos, estes por si só não parecem permitir conclusões claras sobre a relação entre esses medicamentos e a diferença entre machos e fêmeas quanto à pressão arterial. A partir disso surgiu a pergunta: o uso de antidepressivos induz efeitos diferentes na pressão arterial em ratos machos e fêmeas?

3. Buscas

Pesquisa abrangente nas bases de dados eletrônicas: Embase, MEDLINE (via PubMed) e Scopus, sem restrições de idioma e período de publicação.

3.1. Estratégia de busca

As palavras-chave selecionadas são variações para pressão arterial (#1) e ratos (#2). Os antidepressivos (#3) pesquisados são adaptados daqueles listados por Ramos-Hryb et al. 2019. A combinação de termos de busca e filtros foram aplicados de acordo com a singularidade de cada banco de dados, para fazer uma busca abrangente e sensível. A data limite foi 8 de setembro de 2021 (data de busca).

3.1.1. Medline (via Pubmed)

Quadro 1 – Resultado da busca na base de dados eletrônica Medline (via Pubmed).

ID da pesquisa	Termos	Total da pesquisa
#1	"blood pressure/drug effects"[MeSH Terms]	110,761
#2	rats[MeSH Terms] OR "rodent control/drug effects"[MeSH Terms]	1,645,617
#3	("selective serotonin reuptake inhibitor"[Title/Abstract]) OR ("fluoxetine"[Title/Abstract]) OR ("citalopram"[Title/Abstract]) OR ("escitalopram"[Title/Abstract]) OR ("fluvoxamine"[Title/Abstract]) OR ("paroxetine"[Title/Abstract]) OR ("sertraline"[Title/Abstract]) OR ("dapoxetine"[Title/Abstract]) OR ("serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor"[Title/Abstract]) OR ("serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor"[Title/Abstract]) OR ("duloxetine"[Title/Abstract]) OR ("levomilnacipran"[Title/Abstract]) OR ("sibutramine"[Title/Abstract]) OR ("bicifadine"[Title/Abstract]) OR ("venlafaxine"[Title/Abstract]) OR ("desvenlafaxine"[Title/Abstract]) OR ("milnacipran"[Title/Abstract]) OR ("tricyclic antidepressant"[Title/Abstract]) OR ("amitriptyline"[Title/Abstract]) OR ("clomipramine"[Title/Abstract]) OR ("desipramine"[Title/Abstract]) OR ("dosulepin"[Title/Abstract]) OR ("doxepin"[Title/Abstract]) OR ("imipramine"[Title/Abstract]) OR ("lofepramine"[Title/Abstract]) OR ("melitracene"[Title/Abstract]) OR ("nortriptyline"[Title/Abstract]) OR ("opipramol"[Title/Abstract]) OR ("protriptyline"[Title/Abstract]) OR ("trimipramine"[Title/Abstract]) OR ("serotonin antagonist and reuptake inhibitor"[Title/Abstract]) OR ("etoperidone"[Title/Abstract]) OR ("mepiprazole"[Title/Abstract]) OR ("nefazodone"[Title/Abstract]) OR ("trazodone"[Title/Abstract]) OR ("noradrenaline reuptake inhibitor"[Title/Abstract]) OR ("norepinephrine reuptake inhibitor"[Title/Abstract]) OR ("atomoxetine"[Title/Abstract]) OR ("reboxetine"[Title/Abstract]) OR ("viloxazine"[Title/Abstract]) OR ("norepinephrine dopamine reuptake inhibitor"[Title/Abstract]) OR ("noradrenaline dopamine reuptake inhibitor"[Title/Abstract]) OR ("bupropion"[Title/Abstract]) OR ("dexamethylphenidate"[Title/Abstract]) OR ("methylphenidate"[Title/Abstract]) OR ("tetracyclic antidepressant"[Title/Abstract]) OR ("amoxapine"[Title/Abstract]) OR ("maprotiline"[Title/Abstract]) OR ("mianserin"[Title/Abstract]) OR ("mirtazapine"[Title/Abstract]) OR ("monoamine oxidase inhibitor"[Title/Abstract]) OR ("isocarboxazid"[Title/Abstract]) OR ("moclobemide"[Title/Abstract]) OR ("phenelzine"[Title/Abstract]) OR ("pirlindole"[Title/Abstract]) OR ("selegiline"[Title/Abstract]) OR ("tranylcypromine"[Title/Abstract]) OR ("antidepressive agents"[MeSH Terms]) OR (antidepressant drugs[MeSH Terms])	117,077
#4	((animal [Filter]) AND (medline [Filter]))	6,904,102
#5	#1 and #2	31,762
#6	#1 and #3	1,360
#7	#2 and #3	17,097
#8	#1 and #2 and #3 and #4	294

Na primeira coluna está a identificação da pesquisa (ID da pesquisa); na segunda coluna está o conjunto de termos com operadores booleanos e as combinações entre os conjuntos de termos utilizados na busca; na terceira coluna está o número final de publicações obtidas na pesquisa dentro da base de dados eletrônica Medline (via Pubmed). Fonte: A autora (2021).

3.1.2. Scopus

Quadro 2 – Resultado da busca na base de dados eletrônica Scopus.

ID da pesquisa	Termos	Total da pesquisa
#1	INDEXTERMS ("blood pressure")	505,793
#2	INDEXTERMS (rat)	1,883,464
#3	TITLE-ABS("selective serotonin reuptake inhibitor") OR TITLE-ABS(flouxetine) OR TITLE-ABS(citalopram) OR TITLE-ABS-KEY(escitalopram) OR TITLE-ABS(flvoxamine) OR TITLE-ABS(paroxetine) OR TITLE-ABS(sertraline) OR TITLE-ABS(dapoxetine) OR TITLE-ABS("serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor") OR TITLE-ABS("serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor") OR TITLE-ABS(duloxetine) OR TITLE-ABS(levomilnacipran) OR TITLE-ABS(sibutramine) OR TITLE-ABS(bicifadine) OR TITLE-ABS(venlafaxine) OR TITLE-ABS(desvenlafaxine) OR TITLE-ABS(milnacipran) OR TITLE-ABS("tricyclic antidepressant") OR TITLE-ABS(amitriptyline) OR TITLE-ABS(clomipramine) OR TITLE-ABS(desipramine) OR TITLE-ABS(dosulepin) OR TITLE-ABS(doxepin) OR TITLE-ABS(imipramine) OR TITLE-ABS(lofepramine) OR TITLE-ABS(melitracene) OR TITLE-ABS(nortriptyline) OR TITLE-ABS(opipramol) OR TITLE-ABS(protriptyline) OR TITLE-ABS(trimipramine) OR TITLE-ABS("serotonin antagonist and reuptake inhibitor") OR TITLE-ABS(etoperidone) OR TITLE-ABS(mepiprazole) OR TITLE-ABS(nefazodone) OR TITLE-ABS-KEY (trazodone) OR TITLE-ABS("noradrenaline reuptake inhibitor") OR TITLE-ABS("norepinephrine reuptake inhibitor") OR TITLE-ABS(atomoxetine) OR TITLE-ABS(reboxetine) OR TITLE-ABS(viloxazine) OR TITLE-ABS("norepinephrine dopamine reuptake inhibitor") OR TITLE-ABS("noradrenaline dopamine reuptake inhibitor") OR TITLE-ABS(bupropion) OR TITLE-ABS(dexmethylphenidate) OR TITLE-ABS(methylphenidate) OR TITLE-ABS("tetracyclic antidepressant") OR TITLE-ABS(amoxapine) OR TITLE-ABS(maprotiline) OR TITLE-ABS(mianserin) OR TITLE-ABS(mirtazapine) OR TITLE-ABS("monoamine oxidase inhibitor") OR TITLE-ABS(isocarboxazid) OR TITLE-ABS(moclobemide) OR TITLE-ABS(phenelzine) OR TITLE-ABS(pirlindole) OR TITLE-ABS(selegiline) OR TITLE-ABS(tranylcypromine) OR INDEXTERMS("antidepressant drugs")	117,335
#4	#1 and #2	60,707
#5	#1 and #3	3,130
#6	#2 and #3	17,348
#7	#1 and #2 and #3 and (LIMIT-TO (DOCTYPE, "ar"))	384

Na primeira coluna está a identificação da pesquisa (ID da pesquisa); na segunda coluna está o conjunto de termos com operadores booleanos e as combinações entre os conjuntos de termos utilizados na busca; na terceira coluna está o número final de publicações obtidas na pesquisa dentro da base de dados eletrônica Scopus. Fonte: A autora (2021).

3.1.3. Embase

Quadro 3 – Resultado da busca na base de dados eletrônica Embase.

ID da pesquisa	Termos	Total da pesquisa
#1	('blood pressure'/exp OR 'blood pressure')	808,502
#2	('rat'/exp OR 'rat')	2,039,095
#3	'serotonin uptake inhibitor':ti,ab OR fluoxetine:ti,ab OR citalopram:ti,ab OR escitalopram:ti,ab OR fluvoxamine:ti,ab OR paroxetine:ti,ab OR sertraline:ti,ab OR dapoxetine:ti,ab OR 'serotonin noradrenalin reuptake inhibitor':ti,ab OR duloxetine:ti,ab OR levomilnacipran:ti,ab OR sibutramine:ti,ab OR bicifadine:ti,ab OR venlafaxine:ti,ab OR desvenlafaxine:ti,ab OR milnacipran:ti,ab OR 'tricyclic antidepressant agent':ti,ab OR amitriptyline:ti,ab OR clomipramine:ti,ab OR desipramine:ti,ab OR dosulepin:ti,ab OR doxepin:ti,ab OR imipramine:ti,ab OR lofepramine:ti,ab OR melitracen:ti,ab OR nortriptyline:ti,ab OR opipramol:ti,ab OR protriptyline:ti,ab OR trimipramine:ti,ab OR 'serotonin antagonist reuptake inhibitor':ti,ab OR etoperidone:ti,ab OR mepiprazole:ti,ab OR nefazodone:ti,ab OR trazodone:ti,ab OR 'noradrenalin uptake inhibitor':ti,ab OR atomoxetine:ti,ab OR reboxetine:ti,ab OR viloxazine:ti,ab OR 'norepinephrine dopamine reuptake inhibitor':ti,ab OR bupropion:ti,ab OR dexmethylphenidate:ti,ab OR methylphenidate:ti,ab OR 'tetracyclic antidepressant agent':ti,ab OR amoxapine:ti,ab OR maprotiline:ti,ab OR mianserin:ti,ab OR mirtazapine:ti,ab OR 'monoamine oxidase inhibitor':ti,ab OR isocarboxazid:ti,ab OR moclobemide:ti,ab OR phenelzine:ti,ab OR pirlindole:ti,ab OR selegiline:ti,ab OR tranylcypromine:ti,ab OR 'antidepressant agent'/exp OR 'antidepressant agent'	533,900
#4	[embase]/lim AND 'animal experiment'/de AND 'article'/it	2,156,349
#5	#1 and #2	86,949
#6	#1 and #3	19,855
#7	#2 and #3	64,572
#8	#1 and #2 and #3 and #4	1,463

Na primeira coluna está a identificação da pesquisa (ID da pesquisa); na segunda coluna está o conjunto de termos com operadores booleanos e as combinações entre os conjuntos de termos utilizados na busca; na terceira coluna está o número final de publicações obtidas na pesquisa dentro da base de dados eletrônica Embase. Fonte: A autora (2021).

4. Desenho do estudo

Critério de inclusão: qualquer tipo de desenho de estudo que descreva os efeitos pressóricos de qualquer classe de antidepressivos adaptados daqueles listados por Ramos-Hryb et al. [[Ramos-Hryb, A.B., Bahor, Z., McCann, S. et al. Protocol for a systematic review and meta-analysis of data from preclinical studies employing forced swimming test: An update. *BMJ Case Reports* 2019, 3: 1.

<https://doi.org/10.1136/bmjos-2017-000043>] em comparação com animais controle, independentemente da randomização.

Critério de exclusão: estudos antidepressivos sem um grupo de controle separado.

5. Modelo de doença humana

Modelo para estudo das alterações cardiovasculares decorrentes do uso de antidepressivos; hipotensão causada por antidepressivos; hipertensão causada por antidepressivos. Efeitos da pressão arterial induzidos por antidepressivos em machos e fêmeas. Diferenças de gênero no uso de antidepressivos.

6. Animais/população

Critério de inclusão: ratos de qualquer sexo, idade e linhagem.

Critério de exclusão: *ex vivo*, *in vitro*, *in silico*, estudos em humanos e qualquer espécie que não esteja na população de interesse.

7. Intervenção/exposição:

Critério de inclusão: antidepressivos administrados por qualquer via de administração, em qualquer dose ou duração do tratamento.

Critério de exclusão: tratamento com antidepressivos não listados ou estudos apenas com co-tratamento.

8. Comparador/controle

Critério de inclusão: ratos tratados com veículo ou não tratados.

Critério de exclusão: estudos que o grupo comparador é apenas outro antidepressivo, co-tratamento ou nenhum grupo comparador.

9. Outros critérios de seleção ou limitações aplicados

Critérios de inclusão: somente artigos originais em qualquer idioma, publicados na data da busca.

Critérios de exclusão: tipos de publicação (revisões narrativas, revisões sistemáticas, meta-análises, resumos de congressos, cartas e editoriais), indisponibilidade do artigo completo e duplicatas.

10. Desfecho

Critério de inclusão: aferição da pressão arterial (pressão arterial média, sistólica ou diastólica) em exames invasivos ou não invasivos com medida de dispersão (desvio padrão) ou dados que permitem o cálculo (média, tamanho amostral dos grupos, erro padrão).

Critério de exclusão: aqueles que não apresentam os dados das medidas de pressão arterial ou não permitem o cálculo.

11. Seleção de estudos e extração de dados

11.1. Procedimento para seleção de estudos

Antes da fase de seleção, os estudos obtidos na pesquisa serão exportados para um gerenciador de referência, para que duplicatas idênticas sejam excluídas automaticamente e as demais duplicadas manualmente. Será realizado em duas fases: a primeira com a análise do título e resumo e a segunda com a análise do texto completo. A seleção será realizada por dois revisores independentes, caso haja discrepâncias, elas serão discutidas entre os dois revisores para consenso ou uma terceira pessoa poderá ser consultada para resolvê-las.

11.2. Prioridade dos critérios de exclusão

Fase de seleção 1 – título/resumo:

1. Duplicata;
2. Artigo completo indisponível;
3. Tipo de publicação: revisões narrativas, revisões sistemáticas, meta-análises, resumos de congressos, cartas e editoriais;
4. Tipo de população: *ex vivo*, *in vitro*, *in silico*, estudos em humanos e qualquer espécie que não esteja na população de interesse.

Fase de seleção 2 – texto completo:

1. Desenho do estudo: estudos antidepressivos sem um grupo controle separado;
2. Tipo de intervenção: tratamento com antidepressivos não listados ou estudos apenas com co-tratamento;
3. Comparador/controle: estudos em que o grupo comparador é apenas mais um antidepressivo, co-tratamento ou nenhum grupo comparador;
4. Desfecho: aqueles que não apresentam os dados da medida da pressão arterial ou não permitem seu cálculo.

11.3. Métodos para extração de dados

Os dados serão extraídos do texto, tabela numérica ou gráfico utilizando régua digital por dois revisores independentes, caso haja discrepâncias, estas serão discutidas entre os dois revisores para consenso ou uma terceira pessoa poderá ser consultada para resolvê-las. Nos casos em que os dados necessários não forem encontrados no texto, gráficos ou material complementar, eles serão solicitados diretamente aos autores. Quando os dados necessários não forem obtidos, tais estudos serão excluídos da análise.

11.3.1. Dados a serem extraídos:

- a) Desenho do estudo: tamanho da amostra por grupo (experimental e controle); grupo comparador (tipo de controle) e número de comparações com o grupo controle.
- b) Modelo animal: espécies; linhagem; sexo; nível de anestesia e idade.
- c) Intervenção de interesse: nome do antidepressivo; classe de antidepressivos; dose; via de administração e duração do tratamento.
- d) Desfecho primário: tipo de desfecho (pressão arterial média, sistólica ou diastólica); tipo de método (invasivo ou não invasivo); nome do método; métrica de resultado (mmHg) e dados de resultado quantitativos (média, desvio padrão, erro padrão).
- e) Desfecho secundário: nenhum planejado.
- f) Outros: autor, ano, revista, volume e número.

12. Risco de viés e/ou avaliação da qualidade

Utilizando a ferramenta de risco de viés da SYRCLE.

A qualidade dos estudos utilizando a ferramenta SYRCLE RoB será testada respondendo as dez questões com "sim", "não" e "incerto", considerando o risco de viés como "baixo", "alto" e "não claro" [Hooijmans C.R., Rovers, M.M., de Vries, R.B. et al. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. BMC Med Res Methodol 2014, 14: 43. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-43>]. A avaliação da qualidade dos estudos será realizada por dois revisores independentes, e caso surjam discrepâncias entre eles, uma terceira pessoa estará avaliando para chegar a um consenso.

13. Estratégia para a síntese de dados

13.1. Abordagem planejada

Uma síntese narrativa será realizada e uma meta-análise quantitativa será realizada caso seja encontrado um mínimo de 30 experimentos contendo o efeito da pressão arterial resultante. Se uma meta-análise dos achados não for viável, a síntese dos achados será narrativa e estruturada em torno do resultado. As pontuações das qualidades serão descritas para cada estudo.

13.2. Medida de efeito

O tamanho do efeito para o desfecho pressão arterial será medido a partir da diferença entre as médias dos grupos (diferença média), expressa em Hedges'g com intervalo de confiança de 95%.

13.3. Modelos de efeito

Um modelo de efeitos aleatórios será usado para medidas de resultados, assumindo uma heterogeneidade entre os efeitos dos estudos.

13.4. Heterogeneidade

A heterogeneidade entre os estudos será avaliada por meio do I quadrado.

13.5. Outro

A correção para comparações múltiplas com o grupo comparador será usada se necessário.

14. Análise de subgrupo

14.1. Análises de subgrupo

A variável sexo (categórica) será analisada quanto ao efeito da pressão.

14.2. Sensibilidade

Nenhuma planejada.

14.3. Viés de publicação

O viés de publicação será estimado usando funil plotting e trim-and-fill.

Afiliação organizacional da revisão:

Programa de Pós-graduação em Farmacologia, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário Trindade – Florianópolis – SC – Brasil. <https://farmaco.ufsc.br/>

Time de membros revisores e afiliação organizacional:

Thayná Marinho dos Santos. Programa de Pós-graduação em Farmacologia, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário Trindade – Florianópolis – SC – Brasil.

Dra Aurea Elizabeth Linder. Programa de Pós-graduação em Farmacologia, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário Trindade – Florianópolis – SC – Brasil.

Sara Raquel de Oliveira Gomes. Programa de Pós-graduação em Farmacologia, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário Trindade – Florianópolis – SC – Brasil.

Colaboradores:

Tamires Martins. Programa de Pós-graduação em Farmacologia, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário Trindade – Florianópolis – SC – Brasil.

Dra Cilene Lino de Oliveira. Programa de Pós-graduação em Farmacologia, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário Trindade – Florianópolis – SC – Brasil.

Tipo de revisão:

Revisão de intervenção pré-clínica em animais.

Data de início prevista ou real:

08 de setembro de 2021.

Data prevista de conclusão:

31 de julho de 2022.

Fontes de financiamento:

CAPES e CNPq (órgãos públicos brasileiros de pesquisa).

Linguagem:

Inglês.

País:

Brasil.

Status dos termos de índice de assunto:

Indexação de assuntos atribuídos pelo CRD.

Termos de índice de assunto:

Animais; Agentes Antidepressivos; Pressão arterial; Fêmea; Macho; Ratos.

Data de registro no PROSPERO:

30 de setembro de 2021.

Data da primeira submissão:

10 de setembro de 2021.

Detalhes de qualquer revisão existente do mesmo tópico pelos mesmos autores:

Não é aplicável.

Fase de revisão no momento desta submissão:

Estágio	Iniciado	Concluído
Pesquisas preliminares	Sim	Sim
Piloto do processo de seleção de estudos	Sim	Sim
Triagem formal dos resultados da pesquisa em relação aos critérios de elegibilidade	Não	Não
Extração de dados	Não	Não
Avaliação do risco de viés (qualidade)	Não	Não
Análise de dados	Não	Não