



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

CAMILA SANT' HELENA DO PRADO

ANTIDEPRESSIVOS TESTADOS NO NADO FORÇADO:

Um banco de referências para revisões sistemáticas

Florianópolis

2021

CAMILA SANT' HELENA DO PRADO

**ANTIDEPRESSIVOS TESTADOS NO NADO FORÇADO:
Um banco de referências para revisões sistemáticas**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.
Orientadora: Profa. Dra. Cilene Lino de Oliveira.
Coorientadora: Tamires Martins Marchetto.

Florianópolis

2021

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

Prado, Camila Sant' Helena
ANTIDEPRESSIVOS TESTADOS NO NADO FORÇADO: : Um banco de
referências para revisões sistemáticas / Camila Sant'
Helena Prado ; orientadora, Cilene Lino Oliveira,
coorientadora, Tamires Martins Marchetto, 2021.
46 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Teste do nado forçado. 3. Adobe . 4.
Biblioteca categorizada. 5. Roedores . I. Oliveira, Cilene
Lino . II. Marchetto, Tamires Martins . III. Universidade
Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. IV. Título.

CAMILA SANT' HELENA DO PRADO

**ANTIDEPRESSIVOS TESTADOS NO NADO FORÇADO:
Um banco de referências para revisões sistemáticas**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para a obtenção do grau de Bacharel e aprovado na sua forma final pelo Curso de Farmácia.

28 de setembro de 2021.

Coordenador (a) do curso de Farmácia
Profa Dra. Liliete Canes Souza Cordeiro

Banca Examinadora:

Prof. Dra. Cilene Lino de Oliveira
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Tamires Martins Marchetto
Coorientadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Leandro José Bertoglio
Membro Titular
Universidade Federal de Santa Catarina

Ma. Juliana Aparecida Bolzan
Membro Titular
Universidade Federal de Santa Catarina

RESUMO

O teste de nado forçado baseia-se na duração da imobilidade quando roedores são expostos a uma situação inevitável. Esse teste é frequentemente utilizado na pesquisa não-clínica para comparar a eficácia de substâncias como tratamento antidepressivo. Com o grande volume de informações geradas continuamente através da utilização do teste de nado forçado, há uma demanda pela investigação, descrição e organização destes dados. O desenvolvimento de uma biblioteca categorizada de referências bibliográficas tem como objetivo contribuir com uma estrutura que permite extrair informações para ampliar a ciência do que é produzido através da metodologia do nado forçado. Esta categorização foi feita através de busca e seleção sistemática de publicações relacionadas ao tema, seguida da extração e síntese das informações compiladas dessas publicações. Para auxiliar na etapa de extração de dados, padronizou-se a utilização do software *Adobe Acrobat Pro DC* como ferramenta de destaque de texto. A função de Assistente de Ação disponibilizada pelo software otimiza o processo de extração fazendo com que o revisor tenha menos chance de errar na extração e tabulação dos dados extraídos. Os dados extraídos permitiram observar que, na amostragem analisada, a população mais frequente foi a de camundongos machos da linhagem Albino Swiss e que os tratamentos mais frequentes foram com imipramina, um antidepressivo tricíclico, e fluoxetina, um inibidor seletivo da recaptação de serotonina.

Palavras-chave: Adobe. Biblioteca categorizada. Roedores. Teste do nado forçado.

ABSTRACT

The forced swim test is based on the duration of immobility when rodents are exposed to an unavoidable situation. This test is frequently used in non-clinical research to compare the effectiveness of substances as an antidepressant treatment. Large amounts of information are continuously generated through the use of the forced swim test, creating a demand for investigation, description and organization of these data. The development of a categorized library of bibliographic references aims to contribute with a structure that allows extracting information to expand the science of what is produced through the forced swimming methodology. This categorization was done through systematic search and selection of publications related to the topic, followed by the extraction and synthesis of information compiled from these publications. To assist in the data extraction step, the use of *Adobe Reader Pro DC* software was standardized as a text highlighting tool. The Action Assistant function provided by the software optimizes the extraction process, making the analyst less likely to causing mistakes in tabulating the extracted data. Data extracted indicated that Albino Swiss mice was the most frequent population tested in the FST in this sample of publications while imipramine and fluoxetine were the most frequent intervention.

Keywords: Adobe. Categorized library. Forced swim test. Rodents.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1 - Tempo empregado para a extração de dados.....	28
Tabela 2 - Perfil do erro encontrado na tabulação dos artigos.	30
Tabela 3 - Características da população.....	31
Tabela 4 - Características da intervenção.....	32
Figura 1 - Exemplo de extração de dados feita através da ferramenta RobotReviewer.	22
Figura 2 - Exemplo de texto destacado pelo software Adobe.....	23
Figura 3 - Diagrama de fluxo do software PRISMA para pesquisas de bancos de dados e registros.....	26

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estratégia de busca EMBASE.....	17
Quadro 2 - Critérios de seleção das referências.....	19

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
1.1.	Histórico do uso de antidepressivos no mundo	9
1.2.	Principais classes de antidepressivos	9
1.3.	Teste comportamental: nado forçado	10
1.4.	Revisões sistemáticas	12
1.5.	Ferramentas digitais para revisões sistemáticas	12
1.6.	Justificativa	13
2	OBJETIVOS	15
2.1.	Objetivo geral	15
2.2.	Objetivos específicos	15
3	METODOLOGIA	16
3.1	Elaboração da pergunta de pesquisa	16
3.1.1	Protocolo	16
3.2	Busca da literatura	16
3.3	Seleção dos estudos	18
3.4	Extração dos dados	20
3.4.1	Validação de uma ferramenta de auxílio na etapa de extração de dados	20
3.4.2	Amostragem das publicações do banco de referências	23
3.4.3	Extração de dados da amostra de publicações	24
3.5	Categorização das referências bibliográficas, descrição e quantificação das populações e intervenções	25
4	RESULTADOS	26
4.1	Seleção das publicações para o banco de referências	26
4.2	Exclusão dos grupos RobotReviewer e Adobe + RobotReview	27
4.3	Comparação entre os grupos Adobe e Manual	27
4.3.1	Média de tempo empregado na etapa de extração de dados por artigo	27
4.3.2	Número de erros encontrados na etapa de revisão	28
5	DISCUSSÃO	34
5.1	Experiência com a ferramenta RobotReviewer	34
5.2	Experiência com o software <i>Adobe</i>	35
5.3	Média de tempo empregado na etapa de extração de dados por artigo e erros encontrados na etapa de revisão	36
5.4	Características da amostragem	37
6	CONCLUSÃO	39

1 INTRODUÇÃO

1.1. Histórico do uso de antidepressivos no mundo

Em 1915, Macht e Mora utilizaram pela primeira vez o termo “psicofarmacologia” como campo de estudo comum entre psicólogos e farmacologistas. Eles desenvolveram um estudo sobre opiáceos no comportamento de ratos albinos utilizando o teste de labirinto circular na Universidade John Hopkins. O aparato utilizado foi desenvolvido pelo Prof. John D. Watson, e Mach e Mora utilizaram o aparato em primeira mão. Esta foi a base científica dos efeitos comportamentais da experimentação animal na farmacologia (MACHT e MORA, 1921; DOMINO, 1999).

Até ao final da década de 1930, não haviam tratamentos eficazes para os transtornos depressivos (TAYLOR e FINK, 2003; PEREIRA e HIROAKI-SATO, 2018). As primeiras terapias farmacológicas surgiram, por acaso, na década de 1950. Inicialmente, foram desenvolvidos fármacos com propriedades voltadas ao tratamento da tuberculose (iproniazida) e psicoses (imipramina) o que veio a ser duas das principais classes de antidepressivos utilizados até os dias de hoje, inibidores da monoamina oxidase e tricíclicos, respectivamente. Nos anos 80, ocorreu uma segunda revolução no desenvolvimento dos antidepressivos, a introdução dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina que abriu caminho para outras famílias de antidepressivos que seguem o mecanismo de ação (CZÉH e BENEDETTO, 2013; LOPEZ-MUNOZ e ALAMO, 2009; FANGMANN *et al.*, 2008). Nas últimas gerações, a maior parte dos esforços para descobertas promissoras de novos antidepressivos tem sido direcionada para encontrar fármacos mais seletivos ou agonistas/antagonistas dos receptores da noradrenalina, que podem produzir ações semelhantes às drogas já disponíveis, porém de forma mais rápida e segura. No entanto, apesar dos investimentos em pesquisas na academia e na indústria, essa abordagem ainda não conseguiu trazer nenhum medicamento fundamentalmente novo para o mercado (DOMINO, 1999; BERTON e NESTLER, 2006).

1.2. Principais classes de antidepressivos

O tratamento dos transtornos depressivos varia de acordo com fatores como intensidade do transtorno, tolerância ao uso de antidepressivos e preferências

individuais (APA, 2010). O tratamento é promovido por profissionais de saúde através da psicoterapia e utilização de medicamentos antidepressivos, principalmente em casos mais graves (OPAS/OMS, 2017). A escolha inicial do tratamento antidepressivo, deve ser baseada nos efeitos colaterais previstos, segurança ou tolerabilidade desses efeitos, propriedades farmacológicas, interações medicamentosas e fatores adicionais como custo e preferência do paciente. O objetivo do tratamento de manutenção deve ser a adesão e reabilitação psicossocial e funcional do paciente, bem como a remissão dos sintomas (KENNEDY, 2013).

Os antidepressivos tricíclicos (TCA) são tratamentos eficazes na terapêutica da depressão, principalmente em pacientes hospitalizados. A classe dos TCA inclui medicamentos como a amitriptilina, nortriptilina e imipramina. Os inibidores não seletivos da monoamina oxidase (IMAO) também são indicados para tratar pacientes deprimidos, principalmente aqueles com características atípicas como sintomas de humor reativo e sensibilidade à rejeição. São medicamentos classificados como IMAO a fenelzina, tranilcipromina e isocarboxazida. Os IMAOs devem ser restritos a pacientes que não respondem a outros tratamentos, devido às restrições alimentares e potenciais interações medicamentosas. Para a maioria dos pacientes, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRI) e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (SNRI) são as classes de medicamentos mais indicados. A classe dos SSRI inclui fármacos como a fluoxetina, sertralina e citalopram. Os medicamentos da classe SNRI incluem a venlafaxina, desvenlafaxina e duloxetina (APA, 2010). Em estudos de comparação, os SSRI costumam ser tão eficazes quanto os SNRIs para o tratamento de depressão. Escitalopram e sertralina mostraram o melhor perfil de aceitabilidade, levando a, significativamente, menos descontinuações de tratamento do que os outros medicamentos das mesmas classes (CIPRIANI *et al.*, 2009). Outras classes de antidepressivos incluem ainda um inibidor seletivo da recaptação de dopamina e norepinefrina (NDRI), como a bupropiona (indicação de uso para o tratamento do tabagismo) e moduladores de serotonina (MAS), como a trazodona (usada em baixas doses como sedativo-hipnótico) (APA, 2010).

1.3. Teste comportamental: nado forçado

O desenvolvimento de fármacos antidepressivos, assim como, as investigações dos mecanismos de ação das classes já conhecidas, estão relacionados aos modelos e testes animais usados nas pesquisas não-clínicas (FERREIRA *et al.*, 2018; CASTAGNÉ *et al.*, 2011). Os modelos atuais são baseados na manipulação do ambiente a que os animais são expostos ou fundamentos biológicos (supressão de genes alvo, por exemplo). As manipulações causam modificações comportamentais e biológicas específicas, que podem estar relacionadas as diferentes dimensões sintomáticas e fisiopatológicas da depressão (PLANCHEZ *et al.*, 2019). Estes modelos são relevantes para os experimentos pré-clínicos que têm a função de triagem inicial para a realização de testes clínicos em humanos (CASTAGNÉ *et al.*, 2011).

Através de experimentos comportamentais (geralmente feito com roedores), como o teste de nado forçado, teste de suspensão de cauda e o teste de preferência de sacarose, é possível comparar/estimar a eficácia de uma substância como tratamento antidepressivo (CASTAGNÉ *et al.*, 2011). O teste de nado forçado tem boa validade preditiva, do qual baseia-se no princípio da medição da duração do tempo de imobilidade quando os roedores são expostos a uma situação inevitável. A avaliação envolve a observação do comportamento ativo (natação e escalada) e passivo (imobilidade). Os antidepressivos clinicamente utilizados diminuem a duração do tempo de imobilidade (SLATTERY e CRYAN, 2012). Os antidepressivos também aumentam a latência para a imobilidade, e essa medida adicional pode aumentar a sensibilidade do teste de desespero comportamental nos animais para certas classes de antidepressivos (SLATTERY e CRYAN, 2012).

O teste de nado forçado foi padronizado por Porsolt *et al.* em 1977, e vem sendo aplicado na forma original como foi padronizado ou no método modificado por Lucki em 1997. Os reagentes necessários para realizar o teste do nado forçado são as substâncias de teste e a solução veículo necessária para dissolvê-las. Quando o teste é realizado pela primeira vez, é necessário incluir um antidepressivo como controle positivo (por exemplo, imipramina ou fluoxetina). Além disso, muitas vezes, um pré-teste é aplicado antes do experimento para a climatização dos animais. O protocolo de teste consiste em colocar os animais individualmente nos cilindros de natação (com água potável em temperatura ambiente), e utilizar uma câmera para gravar a sessão, que será analisada posteriormente, ou um cronômetro para a quantificação manual. Após o teste os animais são retirados da água, secados com toalhas ou colocados em um ambiente aquecido e devolvidos para as caixas. Na análise do vídeo, mede-se o

tempo total do comportamento de imobilidade. A imobilidade consiste no comportamento animal de flutuar na água, sem lutar, e apenas fazer movimentos necessários para manter a cabeça acima da água. (SLATTERY e CRYAN, 2012).

1.4. Revisões sistemáticas

Os níveis de evidências científicas foram criados com o objetivo de desenvolver recomendações para periódicos de saúde e baseá-las em evidências da literatura médica (BURNS *et al.*, 2011). As evidências mais relevantes vêm de boas revisões sistemáticas e metanálises. Revisões sistemáticas buscam reunir evidências que se encaixem em critérios de elegibilidade pré-especificados, a fim de responder a uma pergunta específica de pesquisa. Eles visam minimizar o viés usando métodos explícitos e sistemáticos documentados com antecedência através de protocolos (HIGGINS *et al.*, 2021). Assim como em outros tipos de pesquisas, a qualidade de uma revisão sistemática depende do que foi feito, do que foi descoberto e da clareza dos relatórios (MOHER *et al.*, 2009).

Na pesquisa pré-clínica, as revisões sistemáticas devem se tornar frequentes para garantir o melhor aproveitamento dos animais nos laboratórios, bem como melhorar as estimativas de efeito de experimentos em animais (POUND *et al.*, 2004). Diferente dos estudos clínicos, a maioria dos estudos pré-clínicos em animais não são sistematicamente revisados, apesar das evidências de que revisões sistemáticas, realizadas antes do início dos ensaios clínicos, podem economizar recursos, levar a uma maior segurança para os participantes em ensaios clínicos e melhores cuidados em saúde (RITSKES-HOITINGA *et al.*, 2014). Estudos em animais são inerentemente heterogêneos e, portanto, a tradução desses estudos para ensaios clínicos depende da compreensão dos fatores relacionados a essa heterogeneidade (VESTERINEN *et al.*, 2014). As revisões sistemáticas e metanálises ajudam a tornar a heterogeneidade transparente, criando pistas para fatores causadores, possíveis mecanismos e novas hipóteses (RITSKES-HOITINGA *et al.*, 2014).

1.5. Ferramentas digitais para revisões sistemáticas

Métodos para extrair elementos PICO (do acrônimo *population, interventions, comparisons, outcome*) para inspeção subsequente podem facilitar avaliações de inclusão para revisões sistemáticas. Além disso, a identificação PICO automatizada

pode acelerar a extração de dados para revisões sistemáticas, nas quais os revisores extraem manualmente dados estruturados para serem relatados e sintetizados. Atualmente, os revisores devem identificar passagens no artigo que discutem as intervenções e, em seguida, extrair delas as informações desejadas. Este é um processo demorado e moroso. Uma ferramenta que identifica automaticamente frases relacionadas a estrutura PICO, e guia o revisor à elas, agilizaria a extração de dados. Existe uma série de tecnologias que estão sendo pensadas para a otimização de processos de pesquisa, uma delas se chama *RobotReviewer*, que é um sistema de aprendizado de máquina que visa apoiar a síntese de evidências. O site de demonstração (DEMO) permite que os usuários carreguem artigos no formato *Portable Document Format* (PDF) e extraia automaticamente determinadas informações sobre a conduta do teste como o PICO, o projeto do estudo e se há risco de viés (WALLACE, *et. al.*, 2016; ROBOTREVIEWER). Outro sistema que pode ser aplicado as etapas de uma revisão é o software *Adobe Reader Pro DC* (Nur *et al.*, 2016). Ao aplicar um ou mais conjuntos de rotinas de comandos aos arquivos, é possível economizar tempo e pressionamentos de teclas usando uma ação: uma série definida de comandos com configurações específicas e em uma ordem específica aplicada em uma única etapa (ADOBE, 2021). Os recursos dedicados a síntese de evidências poderiam ser melhores aproveitados através da assistência computacional e automação para melhoria de processos. Desenvolver revisões sistemáticas mais rápido significa menos recursos e mais atualização para acompanhar o crescimento exponencial da produção de evidências (TSAFNAT, *et. al.*, 2014).

1.6. Justificativa

Observamos a necessidade de um levantamento e organização dos resultados gerados nas etapas iniciais de pesquisas com fármacos antidepressivos. Sendo assim, é relevante que seja criada uma biblioteca de referências bibliográficas categorizada para posterior descrição e análise desta vasta literatura, fornecendo à comunidade científica suporte na observação deste cenário. Neste estudo, as publicações usando o teste de nado forçado foram escolhidas pela conveniência de um banco de referências bibliográficas já existentes. O teste de nado forçado é um método típico de pesquisas básicas voltadas para a triagem de novos antidepressivos. As referências bibliográficas contidas neste banco de dados são sobre os estudos que

investigam os efeitos de fármacos antidepressivos de uso clínico no teste de nado forçado. Esta pesquisa se destina a contribuir com uma estrutura que permita aos outros pesquisadores continuar explorando e extraindo informações dessa base de dados de forma rápida e otimizada.

2 OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Desenvolver uma biblioteca de referências bibliográficas categorizadas por tipos de animais de laboratório e compostos antidepressivos prototípicos investigados no teste do nado forçado.

2.2. Objetivos específicos

1. Validar uma ferramenta de auxílio na etapa de extração de dados dos estudos selecionados do banco de referências sobre o nado forçado.
2. Extrair, de uma amostragem das publicações do banco de referências, informações sobre o tipo de animais de laboratório e de antidepressivos prototípicos usados no teste de nado forçado e tabular estas informações.
3. Categorizar as referências bibliográficas de acordo com as características extraídas.
4. Descrever e quantificar os animais de laboratório e antidepressivos prototípicos mais usados nos estudos incluídos no banco de referências sobre o nado forçado.

3 METODOLOGIA

3.1 Elaboração da pergunta de pesquisa

O laboratório de Neurobiologia do Comportamento da Universidade Federal de Santa Catarina vem desenvolvendo um projeto de pesquisa voltado para a análise de publicações que investigam os efeitos de fármacos antidepressivos de uso clínico no teste de nado forçado (Ramos-Hryb et al., 2019). A partir deste projeto, a pergunta de pesquisa foi elaborada através da metodologia PICO, que utiliza o acrônimo população “*population, P*”, intervenção “*intervention, I*”, “*comparison, C*” e desfecho “*outcome, O*” (METHLEY et al., 2014) para elencar os critérios de elegibilidade das publicações, ou seja, o que realmente foi investigado nos estudos incluídos (HIGGINS et al., 2021). Seguindo esta metodologia, a seguinte pergunta foi elaborada: Quais as características dos estudos que medem a eficácia de antidepressivos em roedores através do teste do nado forçado? Nesses estudos devem estar descritas os antidepressivos (I) administrados em roedores (ratos e camundongos, P), no teste de nado forçado através do tempo de imobilidade (O), e tendo como grupo comparador, animais tratados ou não com veículo ou outro antidepressivo, independente de randomização.

3.1.1 Protocolo

O protocolo dessa revisão sistemática foi elaborado, publicado em Ramos-Hryb et al., (2019) e pré-registrado e publicado no banco de registro prospectivo de revisões sistemáticas PROSPERO (International prospective register of systematic reviews) como título *An updated protocol for the systematic review and meta-analysis of data from animal studies employing the forced swimming test*. Disponível em https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020200604.

3.2 Busca da literatura

O processo de busca dos estudos na literatura foi concluído anteriormente ao início deste projeto e contava com o total de 2137 referências já incluídas pelo processo de seleção e atualmente foram adicionadas 1120 referências para a etapa de seleção deste projeto. Para este banco de dados, foram utilizadas as seguintes bases de

dados: *Medline* (via *PubMed*), *SCOPUS* e *Web of Science* (previamente selecionadas) e *EMBASE* (concluída neste projeto). Os termos de busca foram definidos a partir de variações que se referem a: camundongos e ratos (população), nomes genéricos de antidepressivos comuns e classes (intervenção, listados por MCCANN et al., 2014) e teste do nado forçado (revelador do desfecho). Até o momento (2021), a biblioteca de referências contém estudos de todas as bases de dados do ano 1977 a 2017.

Alguns filtros foram aplicados de acordo com as especificações das bases de dados utilizadas, como por exemplo “[animal experiment]/lim” no *EMBASE*, para especificar experimentos em animais, e *Subject Headings MESH terms* no *PubMed* para aumentar a sensibilidade da busca, levando em consideração a hierarquia dos termos (LEENAARS et al., 2012). Um exemplo da estratégia de busca pode ser encontrado no Quadro 1.

Quadro 1 - Estratégia de busca *EMBASE*

Search ID	Terms	Retrieval
#1	('rodent' OR 'mice'/exp OR mice OR mus OR 'mouse'/exp OR mouse OR 'murine'/exp OR murine OR 'wood mouse'/exp OR 'wood mouse' OR 'rat'/exp OR rat OR 'murinae'/exp OR murinae OR 'muridae'/exp OR muridae OR cottonian OR cottonrat OR 'rodentia'/exp OR rodentia OR 'rodent'/exp OR rodent OR 'rodents'/exp OR rodents)	4,238,445
#2	('ssri' OR 'selective serotonin-reuptake inhibitor' OR 'fluoxetine' OR 'citalopram' OR 'escitalopram' OR 'fluvoxamine' OR 'paroxetine' OR 'sertraline' OR 'dapoxetine' OR 'snri' OR 'serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor' OR 'duloxetine' OR 'levomilnacipran' OR 'sibutramine' OR 'bicipadine' OR 'venlafaxine' OR 'desvenlafaxine' OR 'milnacipran' OR 'tramadol' OR 'TCA' OR 'tricyclic antidepressant' OR 'amitriptyline' OR 'butriptyline' OR 'clomipramine' OR 'desipramine' OR 'dosulepine' OR 'doxepin' OR 'imipramine' OR 'iprindole' OR 'lofepramine' OR 'melitracen' OR 'nortriptyline' OR 'opipramol' OR 'protriptyline' OR 'trimipramine' OR 'sari' OR 'serotonin antagonist and reuptake inhibitor' OR 'etoperidone' OR 'lorpiprazole' OR 'mepiprazol' OR 'lurasodone' OR 'nefazodone' OR 'trazodone' OR 'nris' OR 'norepinephrine reuptake inhibitors' OR 'atomoxetine' OR 'reboxetine' OR 'viloxazine' OR 'ndri' OR 'norepinephrine dopamine reuptake inhibitor' OR	957,478

	'bupropion' OR 'dexmethylphenidate' OR 'methylphenidate' OR 'ndma' OR 'nras' OR 'norepinephrine dopamine releasing agent' OR 'amphetamine' OR 'dextroamphetamine' OR 'dextromethylamphetamine' OR 'lisdexamfetamine' OR 'teca' OR 'texas' OR 'tetracyclic antidepressant' OR 'amoxapine' OR 'maprotiline' OR 'mianserin' OR 'mirtazapine' OR 'maoi' OR 'monoamine oxidase inhibitor' OR 'isocarboxazid' OR 'moclobemide' OR 'phenelzine' OR 'pirlindol' OR 'selegiline' OR 'tranylcypromine' OR 'antidepressant').	
#3	('forced swimming test' OR 'forced swimming test, fst' OR fst OR 'forced swim test' OR 'forced-swimming test' OR 'forced-swim test' OR 'porsolt test')	17,569
#4	[animal experiment]/lim AND [embase]/lim AND [1977-2017]/py	2,155,929
#5	#1 and #2	154,878
#6	#1 and #3	13,133
#7	#2 and #3	7,618
#8	#1 and #2 and #3	7,229
#9	#1 and #2 and #3 and #4	4,230

3.3 Seleção dos estudos

As referências obtidas nas buscas foram importadas para o gerenciador de referências *EndNote*, para então excluir as referências duplicadas de duas formas:

1. Pela função automática do *EndNote* que possui a limitação de excluir apenas as duplicadas idênticas;

2. Pela exclusão manual.

Após esta etapa a biblioteca estava pronta para realizar o processo de seleção de acordo com os critérios pré-estabelecidos (Quadro 2). A seleção dos artigos foi realizada por dois revisores de forma independente em duas etapas:

1. Leitura do título e resumo;
2. Leitura do texto completo.

Para aqueles estudos em que houve discordância sobre a inclusão ou exclusão, um terceiro revisor reavaliou e definiu a atribuição final. No Quadro 2 estão elencados os critérios de inclusão e exclusão de acordo com suas categorias, fase de seleção empregada, e prioridade sequencial.

Quadro 2 - Critérios de seleção das referências.

Fase 1: Título e Resumo	
Não encontrado	Inclusão: Não se aplica. Exclusão: Artigo completo não encontrado.
Tipo de Publicação	Inclusão: Artigos originais de qualquer idioma, publicados a partir de 1977. Exclusão: Revisões, revisões sistemáticas, metanálises, cartas, editoriais.
População	Inclusão: Ratos ou camundongos de qualquer sexo, idade, linhagem e fenótipo. Exclusão: Estudos em humanos ou do tipo <i>ex vivo</i> , <i>in vitro</i> e <i>in silico</i> .
Fase 2: Texto Completo	
Desenho Experimental	Inclusão: Qualquer estudo que descreva o efeito de antidepressivos - de qualquer classe clinicamente testada*- no teste do nado forçado. Exclusão: Experimentos usando o nado forçado em ratos ou camundongos apenas como estressor, sem apresentar os dados comportamentais.
Desfecho	Inclusão: Primário: Imobilidade (tempo, %, <i>scores</i> , etc.) no teste do nado forçado. Secundário: nado, escalada (tempo, %, <i>scores</i> , etc.) no teste do nado forçado e medidas de locomoção no teste do campo aberto.

	Exclusão: Não mostra as medidas comportamentais de interesse e de dispersão: desvio padrão, ou dados que permitem o cálculo (erro padrão da média, n).
Intervenção	Inclusão: Antidepressivo administrado por qualquer via, dose e esquema de administração antes do teste do nado forçado. Exclusão: Experimentos contendo apenas desfecho de cotratamento.
Comparador	Inclusão: Com grupo comparador tratado ou não com veículo ou outro antidepressivo. Exclusão: Sem grupo comparador.

*Inibidores seletivos de recaptção de serotonina (SSRI), inibidores de recaptção de serotonina noradrenalina/norepinefrina (SNRI), antidepressivos tricíclicos (TCA), antagonistas e inibidores de recaptção de serotonina (SARI), inibidores de recaptção de noradrenalina/norepinefrina (NRI), inibidores de recaptção de noradrenalina/norepinefrina-dopamina (NDRI), agentes de liberação de dopamina e noradrenalina/norepinefrina (NDRA), antidepressivos tetracíclicos (TeCA), inibidores da monoamina oxidase (IMAO).

3.4 Extração dos dados

De acordo com o protocolo, determinadas informações dos estudos selecionados foram compiladas diretamente em um formulário de coleta de dados. As categorias selecionadas nesta etapa são:

1. **Identificação do estudo:** autores, ano de publicação e referência completa.
2. **Características da população:** sexo, espécie, idade, linhagem, peso, condições ambientais, número de animais e protocolo de estresse.
3. **Características da intervenção:** Antidepressivo, classe do antidepressivo, dose, duração do tratamento, via de administração, número de administrações/dia, comparador e tempo entre a administração e o desfecho.

3.4.1 Validação de uma ferramenta de auxílio na etapa de extração de dados

A extração dos dados qualitativos do texto presente no artigo completo foi realizada por um revisor e tabulada em uma planilha no software *Microsoft Excel*. Inicialmente, uma amostragem de 40 estudos foi gerada de forma randomizada, para a padronização da etapa de extração de dados e comparação entre o uso de

ferramentas para otimizar a etapa de extração de dados. Para esta etapa, foi utilizado o site *RobotReviewer* que estava disponível para o livre acesso na versão “DEMO” no endereço de site: <https://www.robotreviewer.net/>. Foi utilizado também o software para computador *Adobe Acrobat Pro DC* (versão: 2021.005.20060) acessado na versão integral através do terminal de softwares remoto da Universidade Federal de Santa Catarina.

3.4.1.1 Ferramenta RobotReviewer para destaque de texto

O *RobotReviewer* é um sistema de aprendizado de máquina que consegue reconhecer padrões em fragmentos de textos e extrair informações específicas destes. No presente projeto, a aplicação da ferramenta foi para, extração de características de estudos em animais. A extração realizada através da ferramenta ocorre a partir da inserção do arquivo no formato PDF, no site, onde o sistema reconhece em fragmentos do texto, as características dos estudos e organiza essas informações no formato do acrônimo PICO (população, intervenção, controle e desfecho). Um exemplo de como é a utilização desta ferramenta pode ser observado na Figura 1.

Trial summaries

n	Participants	Interventions	Outcomes	punchline	finding
???	mouse depression models	tail suspension test (TST, EA and sertraline, ellagic acid (EA, EA	hippocampal BDNF level, BDNF level, immobility time, spontaneous locomotor activity of mice	EA at 1 and 5 mg/kg doses did not produce any significant effect in immobility time as compared to vehicle group in FST.	— no diff

Characteristics of studies

Bedel HA, 2017

Population	1. The aim of present study was to evaluate the antidepressant-like activity of ellagic acid (EA) in mice-forced swim test (FST) and tail suspension test (TST) and the possible role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in EA's antidepressant-like effect. 📄
Intervention	1. All three doses of EA (1, 2.5 and 5 mg/kg) and positive control sertraline (5 mg/kg) did not significantly affect the spontaneous locomotor activity of mice compared to vehicle group (Figure S1). 📄
Outcomes	1. The effect of chronic treatment with EA and sertraline on the immobility time in TST EA produced statistically significant decrease in immobility time as compared to vehicle group ($p < 0.05$). 📄

Bias	Judgement	Support for judgement
Bias assessment not available for non-RCT study design		

References

1. Bedel HA et al. The antidepressant-like activity of ellagic acid and its effect on hippocampal brain derived neurotrophic factor levels in mouse depression models Eur Rev Med Pharmacol Sci 2017. 24(20); 2932-2935 PMID: 26531275

Figura 1 - Exemplo de extração de dados feita através da ferramenta *RobotReviewer*.

3.4.1.2 Ferramenta *Adobe* para destaque de texto

O software *Adobe* disponibiliza diversas ferramentas de manipulação de arquivos do formato PDF. Dentre elas, uma ferramenta Assistente de Ação onde o usuário adiciona ações específicas para serem executadas automaticamente quando um arquivo PDF for inserido no software.

Nesse estudo piloto, a ação utilizada foi a de “Encontrar” e “Destacar Palavras” utilizadas para reconhecer palavras específicas na forma de “palavras-alvo” dentro do PDF e destacá-las individualmente com marcações de texto coloridas, específicas para cada categoria de palavras, dentro do texto. Nesta ação, as categorias selecionadas foram de INTERVENÇÃO, POPULAÇÃO e QUALIDADE.

Na categoria INTERVENÇÃO, o software destaca os fármacos antidepressivos encontrados no texto, assim como a dose e a via de administração. Na categoria POPULAÇÃO. O software destaca os animais citados na publicação (rato ou camundongo), assim como a linhagem. Na categoria QUALIDADE, o software destaca informações referentes às condições ambientais em que os animais são mantidos, cegamentos, *guidelines*, entre outros, entretanto nesse trabalho foram extraídas apenas informações da intervenção e população, com o objetivo de caracterizar a biblioteca de referências. Abaixo uma imagem ilustrativa do processo de destaque.

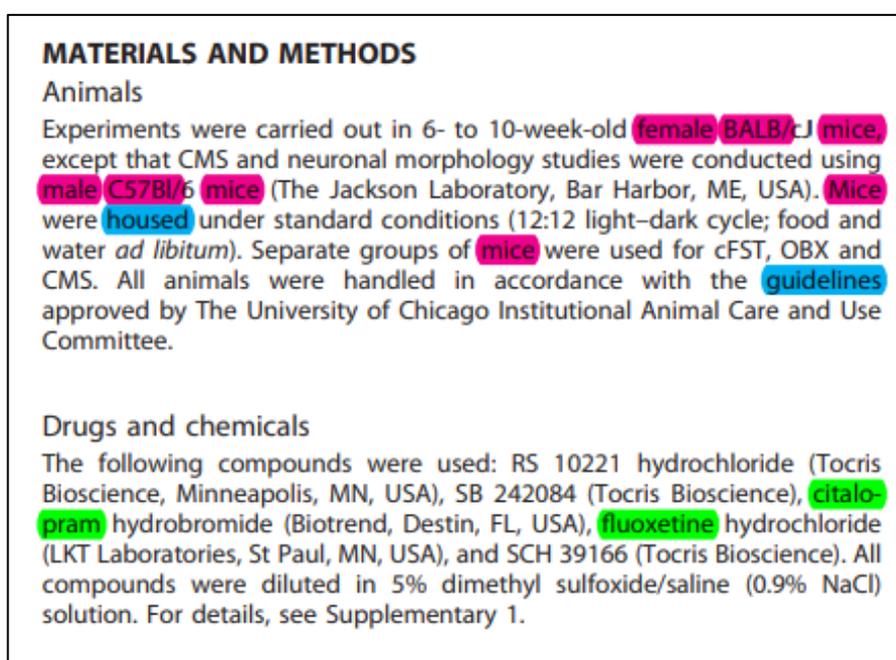


Figura 2 - Exemplo de texto destacado pelo software *Adobe*.

3.4.2 Amostragem das publicações do banco de referências

Para esta avaliação, foi feita uma amostragem, através de sorteio, de 40 artigos dentre os artigos contidos na biblioteca de referências gerais que foram selecionadas. Através da ferramenta de randomização de dados *Randomness and Integrity Services Ltd.* disponibilizada para uso no site www.random.org os artigos foram randomizados, numerados e alocados nos seguintes grupos:

1. **Grupo Manual** - artigos randomizados sem nenhum tipo de manipulação no arquivo original.

2. **Grupo Adobe** - artigos randomizados que foram manipulados no software *Adobe Acrobat Pro DC*.
3. **Grupo RobotReviewer** - artigos randomizados que foram inseridos no site RobotReviewer.
4. **Grupo Adobe + RobotReviewer** - artigos randomizados que foram manipulados no software Adobe Acrobat Pro DC e inseridos no site RobotReviewer.

3.4.3 Extração de dados da amostra de publicações

3.4.3.1 Avaliação do tempo de extração

Foi realizada uma comparação de tempo gasto entre as diferentes metodologias, método manual e método com o auxílio do software *Adobe* para o destaque de texto, na extração de dados. Apenas estes dois grupos foram avaliados devido a exclusão dos demais grupos ao longo no experimento, por conta da instabilidade no uso da ferramenta *RobotReviewer*.

O tempo de extração foi calculado a partir do registro de horário inicial e final de cada artigo em uma planilha do software *Microsoft Excel*, de forma que o resultado do tempo final empregado em cada artigo foi calculado e registrado pelo próprio software conforme estes dados foram adicionados.

3.4.3.2 Revisão dos dados em busca de erros na etapa de extração

Após a etapa de extração de dados dos artigos sorteados, estes mesmos artigos foram novamente avaliados em uma etapa de revisão das informações extraídas. A função desta etapa foi buscar erros (tabulação das informações de forma incorreta) no processo de extração nos grupos Manual e Adobe. Isso foi feito através da releitura dos artigos destes grupos (sem limitação de tempo nesta etapa) para comparar as informações registradas na etapa de extração com as informações dos artigos de onde essas informações foram extraídas. Posteriormente, foi feita uma comparação para estipular em qual dos dois grupos o número de erros cometidos pelo revisor foi maior e de qual natureza foram esses erros. Os artigos do grupo Manual foram

manipulados no software *Adobe* antes da etapa de revisão, enquanto no grupo *Adobe* a revisão ocorreu de forma direta, pois os artigos já haviam sido tratados no software.

3.5 Categorização das referências bibliográficas, descrição e quantificação das populações e intervenções

Após a etapa de extração dos dados, os estudos foram descritos (revisão qualitativa) e quantificados (revisão quantitativa) para ranquear quais os animais de laboratório e quais os antidepressivos prototípicos foram mais utilizados nos estudos selecionados no banco de referências. Os dados obtidos serão demonstrados através das tabelas inseridas no apêndice e discutidas no desenvolvimento do projeto.

4 RESULTADOS

4.1 Seleção das publicações para o banco de referências.

Seguindo o que foi delineado na metodologia, neste projeto, um número de 1.120 artigos foram avaliados individualmente de acordo com os critérios de seleção do Quadro 2. Após a etapa de conciliação dessas publicações, 446 artigos foram inclusos na biblioteca de referências, resultando no total de 2.583 artigos.

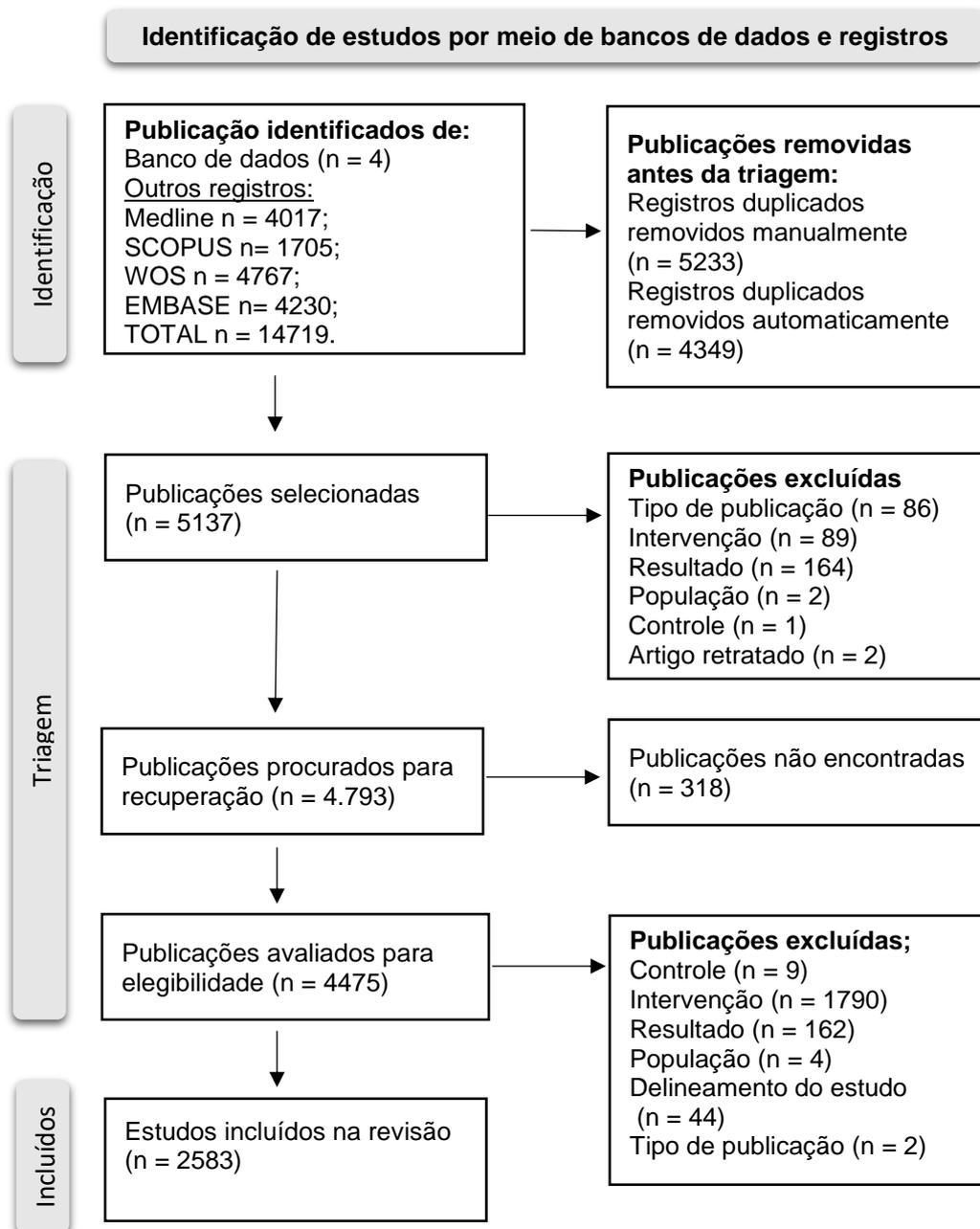


Figura 3 - Diagrama de fluxo do software PRISMA para pesquisas de bancos de dados e registros.

4.2 Exclusão dos grupos RobotReviewer e Adobe + RobotReview

O uso da ferramenta *RobotReviewer* tornou-se inviável ao longo do experimento pois o acesso ao site que suporta a utilização da ferramenta não foi estável e encontrava-se indisponível durante a maior parte do experimento. Devido a esta inconstância, os grupos relacionados à ferramenta *RobotReviewer* foram excluídos do experimento, permanecendo apenas o grupo de artigos que foram manipulados no software *Adobe*. Diante da impossibilidade da comparação entre o *RobotReviewer* e o software *Adobe* um novo estudo foi planejado. Neste novo estudo, foi avaliado se o uso do software *Adobe* seria vantajoso na etapa de extração dos dados em comparação ao processo de extração sem o uso do software *Adobe* (grupo manual).

4.3 Comparação entre os grupos Adobe e Manual

4.3.1 Média de tempo empregado na etapa de extração de dados por artigo

Durante a etapa de extração dos dados de cada artigo individualmente, o tempo empregado para no processo foi registrado na Tabela 1 para ambos os grupos. Ao final da extração foi possível calcular quantos minutos, em média, foi empregado para cada artigo. Com os resultados obtidos, podemos observar que no grupo *Adobe* o tempo médio de extração das informações foi de 10 minutos, enquanto o tempo médio utilizado para a extração de dados no grupo *Manual* foi de 08 minutos.

Tabela 1 - Tempo empregado para a extração de dados.

Grupo	Artigo (ID)	Tempo de extração (min)**
Manual	Sutar-2014	09
	Vazhayil-2017	07
	Rana-2014	07
	Wesolowska-2006	11
	Morley-2004	08
	Zanoli-2002	07
	Shaw-2007	05
	Sashidhara-2011	11
	Rahman-2015	07
	Watanabe-2008	08
	Média ± DP	08 ± 1,8
Adobe	Kubacka-2006	12
	Stein-2012	14
	Moreno-2016	13
	XuQ-2008	10
	Ushijima-2005	11
	Masana-2012	10
	Jiang-2015	07
	Taksande-2009	09
	Poleszak-2014	09
	Opal-2014	14
	Média ± DP	10 ± 2,2

** O tempo de extração se refere ao tempo empregado para extrair do texto, para cada artigo, todas as informações contidas no item 3.4. DP= desvio padrão da média.

4.3.2 Número de erros encontrados na etapa de revisão

A tabulação das informações extraídas dos artigos dos grupos *Adobe* e *Manual* gerou uma planilha de dados com informações que foram revisadas em busca de erros cometidos pelo revisor no processo de extração. Os erros encontrados forma de duas naturezas distintas:

Tipo 1 – informações que foram encontradas na etapa de extração, porém anotadas de forma incorreta.

Tipo 2 - informações que não foram encontradas na etapa de extração, mas foram encontradas na etapa de revisão.

Ao todo, 10 artigos de cada grupo foram revisados e para cada grupo um número de 16 categorias diferentes foram tabuladas. Na etapa de revisão do grupo Adobe, foi encontrado erro na tabulação de apenas dois artigos, representando 80% de artigos tabulados com sucesso e 1,9 % de erro na tabulação considerando as informações totais extraídas desse grupo. Em relação ao grupo Manual o número de artigos que continham erros foi de 6, representando apenas 40% de artigos tabulados com sucesso e 5 % de erro na tabulação considerando as informações totais extraídas desse grupo. Nestes dois grupos foram encontrados erros de ambos os tipos. No grupo Adobe as categorias onde houveram erros foram fármaco, dose e tempo da última administração antes do desfecho. No caso do grupo Manual, além destes, foi encontrado também erros nas categorias de espécie e via de administração.

Tabela 2 - Perfil do erro encontrado na tabulação dos artigos.

Grupo	Artigo (ID)	Tipo de Erro	Categoria da informação
Manual	Sutar-2014	Tipo 1	Última administração antes do desfecho (h)
	Vazhayil-2017	Tipo 2	Número de animais
	Zanoli-2002	Tipo 1	Número de animais/Espécie
	Sashidhara-2011	Tipo 1	Fármaco/Dose
	Rahman-2015	Tipo 2	Via de tratamento
	Watanabe-2008	Tipo 1	Última administração antes do desfecho (h)
	% de erro nas informações extraídas		5,0 %
Adobe	Jiang-2015	Tipo 2	Última administração antes do desfecho (h)
	Taksande-2009	Tipo 1	Fármaco/Dose
	% de erro nas informações extraídas		1,9 %

4.4 Síntese das informações obtidas na etapa de extração de dados

Através de uma análise da tabela de extração de dados do estudo com 20 artigos (Apêndice A) foi possível observar e quantificar algumas tendências que são comuns aos artigos que relatam o teste do nado forçado.

A maior parte dos estudos (67%) utilizou camundongos para o experimento de nado forçado. Considerando todos os animais encontrados nesse estudo, a linhagem Albino Swiss foi a mais utilizada (38%). Outras linhagens que também foram utilizados são BALB/cJ, C57BL/6J (black) e animais de linhagem transgênica. Uma minoria dos estudos utilizou ratos nos experimentos (33%), entre esses, as linhagens utilizadas foram Wistar (57%) e Sprague–Dawley (43%).

Tabela 3 - Características da população.

Artigo (ID)	Espécie (Rato, Camundongo)	Linhagem
Sutar-2014	Camundongo	Albino wistar
Opal-2014	Camundongo	BALB/cJ
Jiang-2015	Camundongo	C57BL/6J
Ushijima-2005	Camundongo	ICR
XuQ-2008	Camundongo	ICR
Kubacka-2006	Camundongo	Swiss Albino
Vazhayil-2017	Camundongo	Swiss Albino
Moreno-2016	Camundongo	Swiss Albino
Rana-2014	Camundongo	Swiss Albino
Taksande-2009	Camundongo	Swiss Albino
Sashidhara-2011	Camundongo	Swiss Albino
Poleszak-2014	Camundongo	Swiss Albino
Rahman-2015	Camundongo	Swiss Albino
Stein-2012	Camundongo	CF1
	Rato	Wistar
Shaw-2007	Rato	Sprague-Dawley
Morley-2004	Rato	Sprague-Dawley
Zanoli-2002	Rato	Sprague-Dawley
Wesolowska-2006	Rato	Wistar
Masana-2012	Rato	Wistar
Watanabe-2008	Rato	Wistar

Em relação ao sexo dos animais, 75% dos artigos utilizou animais machos e 10% dos estudos utilizou animais fêmeas. Ainda, 15% dos estudos relataram ambos os sexos na metodologia, porém não identificaram para cada teste qual sexo de animal estava sendo utilizado. A maior parte dos estudos utilizou animais adultos ou jovens adultos, embora comumente a informação exata de quantas semanas de vida os animais tinham quando foram utilizados seja omitida pelos autores.

Alguns modelos de animais foram observados na avaliação destes estudos, como modelo de estresse por contenção, estresse pré-natal, estresse por eletrochoque, modelos relacionados à dieta, entre outros. No entanto, frequentemente o teste do nado forçado foi utilizado em animais naive (70% dos estudos), sem nenhum tipo de intervenção prévia. Os artigos que trazem um modelo de estresse, frequentemente

apresentam experimentos de teste do nado forçado tanto para os animais modelo quanto animais *naive*.

Em relação à intervenção, o medicamento antidepressivo imipramina desponta como o mais utilizado nos estudos (43%) e a classe de antidepressivos dos tricíclicos como a mais prevalente. Além da imipramina, o tricíclico amitriptilina também foi utilizado como intervenção em menor número (3%). A fluoxetina foi o segundo antidepressivo mais prevalente (19%), outros antidepressivos esta classe, como a paroxetina (7%), fluvoxamina (3%) e citalopram (7%) também foram observados. Em menor número também estão presentes os inibidores de recaptação de noradrenalina (reboxetina 7%), e tetracíclicos (mirtazapina 3%). Esses percentuais foram calculados com base no número somatório de fármacos encontrados (não no número de artigos), pois frequentemente os experimentos eram feitos com mais de um fármaco. O número de animais utilizados em cada experimento variou entre 3 e 15 animais por dose.

Tabela 4 - Características da intervenção

Artigo (ID)	Fármaco	Classe	Dose
Kubacka-2006	Imipramina	Tricíclico	30 mg/kg
Sutar-2014	Fluoxetina	ISRS	10 mg/kg
Stein-2012	Imipramina	Tricíclico	20 mg/kg
	Imipramina	Tricíclico	10 mg/kg
	Bupropiona	INRD	3 mg/kg
	Fluoxetina	ISRS	15 mg/kg
Vzhayil-2017	Imipramina	Tricíclico	15 mg/kg
Moreno-2016	Paroxetina	IRSR	20mg/Kg
	Imipramina	Tricíclico	50 mg/kg
Rana-2014	Imipramina	Tricíclico	10 mg/kg
XuQ-2008	Fluoxetina	ISRS	15 mg/kg
Wesolowska-2006	Imipramina	Tricíclico	0,03 µg/sítio e 0,1 µg/sítio
Ushijima-2005	Amitriptilina	Tricíclico	15 mg/kg, 30 g/kg e 60 mg/kg
	Fluvoxamina	IRSR	
Morley2004	Imipramina	Tricíclico	10 mg/kg
Masana-2012	Reboxetina	IRN	3 mg/kg
	Mirtazapina	Tetracíclico	5 mg/kg
	Citalopram	ISRS	3 mg/kg
Zanoli2002	Imipramine	Tricíclico	20 mg/kg
Jiang-2015	Fluoxetina	ISRS	20 mg/kg
Shaw2007	Imipramina	Tricíclico	15 mg/kg
Taksande-2009	Fluoxetina	ISRS	2,5 a 20 mg/kg

	Paroxetina	ISRS	2,5 a 20 mg/kg
	Imipramina	Tricíclico	2,5 a 15 mg/kg
Sashidhara2011	Imipramina	Tricíclico	30 mg/kg
Poleszak-2014	Imipramina	Tricíclico	15 mg/kg
	Fluoxetina	ISRS	5 mg/kg
	Reboxetine	IRN	2,5 mg/kg
	Tianeptine	Tricíclico	15 mg/kg
Rahman-2015	Fluoxetina	ISRS	20 mg/kg
Opal-2014	Citalopram	ISRS	10 mg kg
Watanabe-2008	Imipramina	Tricíclico	30 mg/kg

A comparação entre as doses de fármacos utilizadas no tratamento evidenciou uma grande variação de dosagem, mesmo entre artigos que utilizaram o mesmo antidepressivo. Essa variação, no caso da imipramina (droga mais utilizada na pesquisa, de acordo com este levantamento), chegou a valores entre 2,5 mg/kg e 30,0 mg/kg. A via de administração comumente utilizada é a via intraperitoneal (50%), seguida da via oral (40%). O comparador, ou controle negativo, mais utilizado foi a salina (NaCl a 0,9%) representando 50% dos estudos. Outras substâncias que também foram utilizadas foram água destilada e solventes como Dimetilsufóxido (DMSO) e Tween 80. Em relação a duração do tratamento a maior parte dos artigos utilizou tratamento, agudo de antidepressivos (75%) com duração de 1 dia. O restante dos artigos (25%) utilizou tratamentos crônicos com variação de 5 a 21 dias de tratamento, com frequência de 1 a 3 administrações diárias de fármaco. A maior parte dos artigos (40%) utiliza o tempo de 30 minutos entre a última administração e o início do teste de nado forçado. Em segundo lugar o período de 1 hora foi o mais utilizado (35%).

Ainda nessa amostragem, foi observado que o antidepressivo imipramina (tricíclico) foi escolhida em seis dos sete estudos que utilizam ratos nos experimentos. Na maioria das vezes, sendo o único antidepressivo prototípico testado nos experimentos. O único estudo que não utilizou imipramina, administrou nos animais, em diferentes grupos, um antidepressivo também tricíclico (mirtazapina), um inibidor de recaptção de noradrenalina (reboxetina) e um inibidor seletivo de recaptção de serotonina (citalopram).

5 DISCUSSÃO

5.1 Experiência com a ferramenta RobotReviewer

Durante o período de tempo em que o site pode ser acessado foi possível observar alguns aspectos práticos da utilização da ferramenta. A execução do site é simples e não demanda grandes habilidades digitais, o que facilita o uso. Inicialmente, após a inserção do arquivo PDF no site, este fornece em uma página de REPORT com uma seção específica de Exibição de Relatórios, que é a principal interface com o usuário. Esta etapa sintetiza uma tabela com o risco de viés de forma automatizada. Como a ferramenta foi desenvolvida para o uso de artigos de resultados clínicos, a aplicação neste trabalho, de artigos não clínicos utilizando animais de experimentação, não viabiliza a utilização desta interface. Este erro possivelmente ocorre pelo não reconhecimento dos resultados que são expressos de forma diferente em artigos clínicos e não clínicos.

Em seguida, ainda na página de REPORT, a ferramenta mostra a seção de “Caracterização do Estudo” onde uma tabulação é gerada automaticamente nas seguintes categorias de informação: POPULAÇÃO, INTERVENÇÃO, RESULTADOS. Novamente, como na “Exibição de Relatórios”, a ferramenta tem dificuldades em reconhecer os padrões de textos utilizados nos estudos não clínicos e fornecer as informações corretas. Constantemente as informações contidas na introdução do artigo (que, eventualmente, cita estudos em humanos) é identificada como a POPULAÇÃO do estudo, e não a população real dos artigos analisados (ratos e camundongos). Além disso, a ferramenta não consegue distinguir entre os resultados obtidos pela publicação original e os resultados de outras publicações que são citados na discussão desses artigos. Apesar dessas limitações, as informações de INTERVENÇÃO constantemente foram reconhecidas de forma correta selecionando automaticamente o antidepressivo, dose e via de administração utilizada por cada artigo. Sendo assim, a leitura do artigo somente pela seção REPORT oferece poucas informações que podem ser utilizadas na etapa de extração de dados da revisão.

Uma segunda página é gerada com a denominação DOCUMENT, onde o artigo pode ser lido de forma integral com algumas marcações de texto coloridas que destacam as informações citadas e algumas categorias informações sobre a

qualidade do artigo (cegamento, randomização, etc.). Porém, esta seção do site apresenta os mesmos erros de reconhecimento de texto citados anteriormente.

5.2 Experiência com o software *Adobe*

A utilização da ferramenta de Assistente de Ação é mais complexa e exige mais habilidades digitais se comparado a utilização da ferramenta *RobotReviewer*, porém uma vez criada a lista de ações, o software foi capaz de analisar dezenas artigos em poucos minutos. Como resultado da ação, o *Adobe* cria um arquivo PDF separado, no qual as palavras-alvo inseridas no Assistente de Ação são destacadas. Como definido na metodologia, para esta ação, as categorias selecionadas foram de INTERVENÇÃO, POPULAÇÃO e QUALIDADE.

Na categoria INTERVENÇÃO, a ação utilizada não destaca outras substâncias citadas no estudo como moléculas alvo ou qualquer outro tipo de tratamento aplicado aos animais. Isso aumenta a confiança na utilização do destaque que, nessa categoria, só será feita para antidepressivos. O software não fez distinção entre os fármacos utilizados no teste do nado forçado e outros tipos de testes que foram relatados nos artigos. Sendo assim, foi atribuído ao revisor fazer essa distinção. Na categoria POPULAÇÃO, novamente o software não distingue no texto se esta informação é relativa ao experimento de teste do nado forçado ou outro tipo de teste. Quando a publicação cita mais de um tipo de animal no estudo, foi considerado apenas os animais utilizados para o teste de nado forçado. Na categoria QUALIDADE, o software teve mais erros ao reconhecer as informações, de forma que, o destaque das palavras não ocorreu uniformemente e não teve grade relevância na função de auxílio do processo de extração.

De forma geral, a utilização da ferramenta auxilia na leitura dos artigos facilitando a visualização de informações importantes que deveriam ser sempre notadas pelo revisor, porém facilmente são despercebidas devido ao grande volume de leituras exigidos na etapa de extração, principalmente para revisores menos experiente. Enquanto na forma manual existe a tendência de buscar informações chaves primariamente na metodologia e gráficos, o software faz o destaque dessas informações em qualquer região do texto, sem distinções, mesmo quando estão em locais com menos destaque como subtítulos e legendas.

5.3 Média de tempo empregado na etapa de extração de dados por artigo e erros encontrados na etapa de revisão

Como demonstrado por Nur, Adams e Brailsford (2016), parte do processo dentro do desenvolvimento de uma revisão pode ser feita com o auxílio software *Adobe*, de forma rápida, utilizando um conjunto de ações que analisa uma grande quantidade de artigos em poucos minutos. Sendo assim, com a utilização do software *Adobe* na etapa de extração de dados, esperava-se uma redução no tempo empregado no processo de extração, onde a média de tempo registrado para o grupo *Adobe* seria menor que a média de tempo do grupo *Manual*. No entanto, o resultado obtido foi o oposto do esperado. Esse resultado pode ser justificado pela exclusão dos grupos *RobotReviewer* e *RobotReviewer + Adobe* que alterou o delineamento do experimento exigindo a introdução do grupo *Manual*, que inicialmente não faria parte do escopo do experimento.

A inserção de um grupo novo ao longo do andamento do experimento, levou a uma inconsistência na comparação entre os resultados dos grupos *Manual* e *Adobe*, uma vez que, em virtude da experiência em extração de dados que o revisor adquiriu ao longo do experimento, os primeiros dias de extração dos artigos demandaram mais tempo para esta ação enquanto que os últimos dias demandaram menos tempo. Sendo assim, a impossibilidade de concomitância no início da extração de cada grupo não permite uma comparação verídica entre os resultados. Além disso, existe uma variação natural no tempo de extração relacionada às características intrínsecas de cada artigo, pois estes possuem diferenças no tamanho, quantidade e complexidade de informações que podem afetar significativamente a média de tempo do grupo quando se utiliza amostragens pequenas, mas que, possivelmente, tem um efeito menor em amostragens com um grande volume de artigos.

Ainda de acordo com os dados obtidos nesse estudo, o destaque de texto feito de forma automática pela ferramenta *Adobe* diminuiu os erros de tabulação cometidos pelo revisor na etapa de extração, se comparado ao grupo de artigos que foi extraído de forma manual. Isso evidencia que o software *Adobe* auxilia na leitura e diminui a chance de erros de julgamentos no processo de tabulação. Ferramentas como essa podem aumentar o nível de confiança do revisor na etapa de extração dos dados, uma vez que é importante para o desenvolvimento de revisões que as informações extraídas sejam confiáveis.

5.4 Características da amostragem

O teste do nado forçado pode ser feito tanto em ratos quanto em camundongos, porém, existem variações que devem ser respeitadas para cada tipo de animal. O protocolo em camundongos consiste em um teste de 6 minutos onde são avaliados os 4 minutos finais. O protocolo do rato consiste em duas seções de 5 a 15 minutos (pré-teste e teste), com intervalo de 24 horas entre cada seção. Sendo assim, os testes com ratos despendem um tempo maior de experimento além de maior espaço físico para o aparato utilizados no acondicionamento e teste (YANKELEVITCH-YAHAV, *et. al.*, 2015). A maior utilização dos camundongos no teste do nado forçado, observada neste estudo, possivelmente está relacionada a estes fatores. Além disso, a resposta no teste também depende da espécie e linhagem escolhida para o experimento. Segundo Bogdanova *et. al.* (2017) determinadas linhagens podem ter um comportamento de resposta mais reativa ou mais embotado ao protocolo de testes, o que torna determinadas espécies mais populares para a aplicação do teste de nado forçado.

Neste estudo, observou-se que a linhagem mais frequentemente descrita pelas publicações foi a dos camundongos Albino Swiss. Em comparação com outras cepas os camundongos Swiss apresentam a imobilidade consistentemente reduzida no teste de nado forçado por vários antidepressivos diferentes, inclusive pode discriminar a resposta gerada pelos antidepressivos desipramina e fluoxetina de estimulantes da atividade motora de substâncias como a cafeína e a apomorfina (COSTA *et. al.*, 2016).

Outra característica dos animais avaliada nos estudos amostrados foi o sexo. Nessa categoria, observa-se que a maior parte dos estudos utiliza animais machos. Apesar dos transtornos depressivos serem mais prevalentes em mulheres do que em homens e, frequentemente, estudos clínicos fazerem distinção entre os sexos no momento de definição dos grupos (BRESLAU, SCHULTZ & PETERSON, 1995), poucos estudos que utilizam o teste do nado forçado fizeram esse tipo de distinção. Estudos utilizando machos e fêmeas Wistar tratados com sertralina mostram que as fêmeas exibem mais comportamento de imobilidade do que os machos e também são mais responsivas a baixas dosagens de antidepressivos. Diferenças também foram observadas em períodos diferentes do ciclo estral que poderia ser melhor explorado na utilização de fêmeas (KOKRAS *et. al.*, 2015).

Como o teste do nado forçado é um teste comportamental para avaliar a eficácia antidepressiva, avaliou-se os antidepressivos utilizados como intervenção no grupo amostral desse projeto. Os resultados indicam uma grande tendência no uso dos antidepressivos imipramina (TCA) e fluoxetina (SSRI) para reproduzir o efeito antidepressivo em animais de laboratório. Essa tendência já era esperada, uma vez que estes antidepressivos tem uma grande demanda de uso clínico (CIPRIANI, *et. al.*, 2009). Além disso, estes antidepressivos já foram amplamente relatados como eficazes em reduzir o tempo de imobilidade no teste de nado forçado de forma dependente de dose e, na maior parte dos casos, produzem resultados reprodutíveis estáveis no teste do nado forçado, o que fortalece a validade preditiva do teste (KULKARNI e DHIR, 2017; CASTAGNÉ, MOSER & PORSOLT, 2009; BOGDANOVA *et. al.*, 2017).

6 CONCLUSÃO

O uso do software *Adobe Reader Pro DC* foi útil como ferramenta de extração de dados diminuindo a chance de tabular informações de forma incorreta e aumentando a confiabilidade dos dados no processo de revisão sistemática. Na amostragem analisada, observou-se a que os camundongos machos da linhagem Albino Swiss foi a população mais estudada no teste do nado forçado e os fármacos tricíclicos, em especial a imipramina, e inibidores seletivos da recaptção de serotonina, preferencialmente a fluoxetina, foram os antidepressivos mais frequentes. As informações extraídas serão usadas para categorizar as referências dentro do banco de bibliografia de acordo com a população e intervenção.

REFERÊNCIAS

- ADOBE. Assistente de ação (Acrobat Pro). 06 de maio de 2021. Disponível em: <<https://helpx.adobe.com/pt/acrobat/using/action-wizard-acrobat-pro.html>> Acesso em: 05 de agosto de 2021.
- ANA PAULA RAMOS COSTA, CINTIA VIEIRA, LAUREN O.L. BOHNER, CRISTIANE FELISBINO SILVA, EVELYN CRISTINA DA SILVA SANTOS, THEREZA CHRISTINA MONTEIRO DE LIMA, CILENE LINO-DE-OLIVEIRA, A proposal for refining the forced swim test in Swiss mice. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, V. 45, p. 150-155, 2013.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 3rd ed. Arlington. 2010.
- BERTON, O., NESTLER, E. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. **Nat Rev Neurosci**. V.7, 137–151, 2006.
- BRESLAU N, SCHULTZ L, PETERSON E. Sex differences in depression: a role for preexisting anxiety. **Psychiatry Res**. V. 8, p, 58, 1995.
- BOGDANOVA OV, KANEKAR S, D'ANCI KE, RENSHAW PF. Factors influencing behavior in the forced swim test. **Physiol Behav**. V.118, p. 227-239. 2013.
- BURNS, P.B.; ROHRICH, R.J.; CHUNG, K.C. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. **Plast Reconstr Surg**. v. 128, n. 1, p. 305-310. 2011.
- CASTAGNÉ, V.; MOSER, P.; ROUX, S.; PORSOLT, R.D. Rodent models of depression: forced swim and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice. **Curr Protoc Neurosci**. 2011.
- CASTAGNÉ V, MOSER P, PORSOLT RD. Behavioral Assessment of Antidepressant Activity in Rodents. In: Buccafusco JJ, editor. **Methods of Behavior Analysis in Neuroscience**. 2nd edition. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; Chapter 6. 2009.
- CZÉH, B.; BENEDETTO, D. B. Antidepressants act directly on astrocytes: Evidences and functional consequences. *European Neuropsychopharmacology*, v.23, n.3, Mar, p.171-185, 2013.
- CIPRIANI, A.; FURUKAWA, T.; SALANTI, G.; GEDDES, J. R.; HIGGINS, J.; CHURCHILL, R.; WATANABE, N.; NAKAGAWA, N.; OMORI, I.M.; MCGUIRE, H.; TANSELLA, T.; BARBUI, C. Comparative efficacy and acceptability of 12 ew-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. **The Lancet**, v. 373, n. 9665, p. 746-758, 2009.
- COHEN, J. A coefficient of agreement for nominal scales. **Educational and psychological measurement**, v. 20, n. 1, p. 37-46, 1960.

DOMINO, EDWARD F. MD History of modern psychopharmacology: a personal view with an emphasis on antidepressants, **Psychosomatic Medicine**. V. 61 - - p. 591-598, 1999.

FERREIRA, M.F.; CASTANHEIRA, L.; SEBASTIÃO, A.M.; TELLES-CORREIA, D. Depression Assessment in Clinical Trials and Pre-clinical Tests: A Critical Review. **Curr Top Med Chem**. v. 18, n. 19, p. 1677-1703. 2018.

HIGGINS J.P.T.; THOMAS, J.; CHANDLER, J.; CUMPSTON, T.; PAGE, M.J.; WELCH, V.A. **Manual cochrane para revisões sistemáticas de intervenções versão 6.2** Cochrane. 2021. Disponível em: <www.training.cochrane.org/handbook>.

KENNEDY, S.H. A review of antidepressant therapy in primary care: current practices and future directions. **Prim Care Companion CNS Disord**. v. 15, n. 2, 2013.

KOKRAS N, ANTONIOU K, MIKAIL HG, KAFETZOPOULOS V, PAPADOPOULOU-DAIFOTI Z, DALLA C. Forced swim test: What about females? **Neuropharmacology**. V.99, p. 408-21. 2015.

FRANCISCO LOPEZ-MUNOZ E CECILIO ALAMO, “Monoaminergic Neurotransmission: The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Up Today”, **Current Pharmaceutical Design**; v. 15, p. 14, 2009.

FANGMANN, PETER MD; ASSION, HANS-JÖRG MD, PHD; JUCKEL, GEORG MD, PHD ; GONZÁLEZ, CECILIO ÁLAMO MD, PHD ; LÓPEZ-MUÑOZ, FRANCISCO MD, PHD. Half a century of antidepressant drugs, **Journal of Clinical Psychopharmacology** – v. 28, p. 1-4, 2008.

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, p. 159-174, 1977.

LUCKI, I. The forced swimming test as a model for core and component behavioral effects of antidepressant drugs. **Behav Pharmacol**. v. 8, n. 6-7, p.523-32. 1997.

MACHT DI, MORA CF. . Effect of opium alkaloids on the behavior of rats in the circular maze. **J Pharmacol Exp**. V.16, p. 219–35, 1921.

MCCANN, SARAH K.; IRVINE, CADI; MEAD, GILLIAN E.; SENA, EMILY S.; CURRIE, GILLIAN L.; EGAN, KIEREN E.; MACLEOD, MALCOLM R.; HOWELLS, DAVID W. Efficacy of antidepressants in animal models of ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. **Stroke**. v. 45, n. 10, p. 3055–3063, 2014

METHLEY, ABIGAIL M.; CAMPBELL, STEPHEN; CHEW-GRAHAM, CAROLYN; MCNALLY, ROSALIND; CHERAGHI-SOHI, SUDEH. PICO, PICOS and SPIDER: A comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. **BMC**. v. 14, n. 1, 2014.

MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAF, F.; ALTMAN, D.G. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. 2009.

MICHAEL ALAN TAYLOR AND MAX FINK. Catatonia in Psychiatric Classification: A Home of Its Own. **American Journal of Psychiatry** v.160:7, p. 1233-1241, 2003.

NUR, S., ADAMS, C.E. & BRAILSFORD, D.F. Using built-in functions of Adobe Acrobat Pro DC to help the selection process in systematic reviews of randomised trials. **Syst Ver.** V. 5, p. 33 2016.

OPAS/OMS (Brasil) - Depressão: o que você precisa saber. **Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates.** 2017. Disponível em: <[OPAS/OMS Brasil - Depressão: o que você precisa saber \(paho.org\)](http://OPAS/OMS Brasil - Depressão: o que você precisa saber (paho.org))>.

PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE (PNS). Percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal : Brasil e grandes regiões / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. - Rio de Janeiro : IBGE, p. 113. 2020.

PEREIRA VS, HIROAKI-SATO VA. A brief history of antidepressant drug development: from tricyclics to beyond ketamine. **Acta Neuropsychiatr.** V. 6, p.307-322, 2018.

PLANCHEZ, B.; SURGET, A.; BELZUNG, C. Animal models of major depression: drawbacks and challenges. **J Neural Transm.** v. 126, p. 1383–1408. 2019.

PORSOLT, R.D.; ANTON, G.; BLAVET, N.; JALFRE, M. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. **Eur J Pharmacol.** v. 47, n, 4, p. 379-91. 1978.

POUND, P.; EBRAHIM, S.; SANDERCOCK, P.; BRACKEN, M.B; ROBERTS, I. Where is the evidence that animal research benefits humans? **BMJ Open Science.** v. 328, p. 514. 2004.

RAMOS-HRYB A.B.; BAHOR Z.; MCCANN S. Protocol for a systematic review and meta-analysis of data from preclinical studies employing forced swimming test: an update **BMJ Open Science.** v. 3, p. 43, 2019.

ROBOTREVIEWER - Automating evidence synthesis. About RobotReviewer. Disponível em: <<https://www.robotreviewer.net/about>>. Acesso em: 01 de agosto de 2021.

RITSKES-HOITINGA, M.; LEENAARS, M.; AVEY, M.; ROVERS, M.; SCHOLTEN, R. Systematic reviews of preclinical animal studies can make significant contributions to health care and more transparent translational medicine. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2014.

SLATTERY, D.A.; CRYAN, J.F. Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. **Nat Protoc.** v. 7, n. 6, p. 1009-14. 2012.

S.K. KULKARNI, ASHISH DHIR. Effect of various classes of antidepressants in behavioral paradigms of despair, **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**. v. 31, p. 1248-1254, 2007.

TSAFNAT, G., GLASZIOU, P., CHOONG, M.K. *ET AL.* Systematic review automation technologies. **Syst Rev**. V. 3, p. 74, 2014.

VESTERINEN, H.M.; SENA, E.S.; EGAN, K.J.; HIRST, T.C.; CHUROLOV, L.; CURRIE, G.L.; ANTONIC, A.; HOWELLS, D.W.; MACLEOD, M.R. Meta-analysis of data from animal studies: A practical guide, **Journal of Neuroscience Methods**. v. 221, p. 92-102. 2014.

WALLACE BC, KUIPER J, SHARMA A, ZHU MB, MARSHALL IJ. Extracting PICO Sentences from Clinical Trial Reports using *Supervised Distant Supervision*. **J Mach Learn**. V. 17, p. 132, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **ICD-11 for mortality and morbidity statistics**. 11th Revision. 2019. Disponível em: <[ICD-11 - Mortality and Morbidity Statistics \(who.int\)](https://www.who.int/standards/classifications/icd-11-mortality-and-morbidity-statistics)>.

YANKELEVITCH-YAHAV R, FRANKO M, HULY A, DORON R. The forced swim test as a model of depressive-like behavior. **J Vis Exp**. p.97, 2015.

APÊNDICE A – Tabulação de dados da etapa de extração (parte A – dados gerais).

Artigo (ID)	Grupo	Espécie (Rato, Camundongo)	Linhagem	Sexo (M, F)	Peso (g)	Idade	Número de animais por grupo	Modelo de estresse	Comparator (CTRL or ATD: Antidepressant dose)	Farmaco	Classe	Dose mg/kg	Via de Tratamento (I.P., oral)	Duração do tratamento (n° dias)	Frequência de tratamento/dia	Última administração antes do desfecho
Kubacka-2006	Adobe	Camundongo	Swiss Albino	Macho	18-24 g	N.E.	n = 6 – 8	Maximal electroshock seizure (MES) model	Veículo	Imipramina	Tricíclico	30 mg/kg	P.O.	1	1	30 min
Sutar-2014	Manual	Camundongo	Albino wistar	Macho Fêmea	20-25 g	N.E.	n = 6	N.E.	Veículo	Fluoxetina	ISRS	10 mg/kg	P.O.	14 dias	1	24 h
Stein-2012	Adobe	Rato Camundongo	Wistar CF1	Macho	200-300 g 25–30 g	N.E.	n = 8 – 14	N.E.	Salina	Imipramina Imipramina Bupropiona Fluoxetina	Tricíclico Tricíclico INRD ISRS	20 mg/kg 10 mg/kg 3 mg/kg 15 mg/kg	P.O.	1	1	1 h
Vazhayil-2017	Manual	Camundongo	Swiss Albino	Macho	20-30 g	N.E.	n = 6	Protocolo ARS - estresse por contenção	Água	Imipramina	Tricíclico	15 mg/kg	I.P.	1	1	1 h
Moreno-2016	Adobe	Camundongo	Swiss Albino	Macho	25-30 g	8 semanas	n = 8	NMD-Lipo	Salina	Paroxetina Imipramina	IRSR Tricíclico	20mg/kg 50 mg/kg	I.P.	1	1	30 min
Rana-2014	Manual	Camundongo	Swiss Albino	Ambos	20-25 g	N.E.	n = 6	N.E.	Salina	Imipramina	Tricíclico	10 mg/kg	P.O.	7 dias	1	1 h
XuQ-2008	Adobe	Camundongo	ICR strain	Macho	23-25 g	N.E.	n = 10	N.E.	Água	Fluoxetina	ISRS	15 mg/kg	P.O	1 semana 2 semanas	1	1 h
Wesolowska-2006	Manual	Rato	Wistar	Macho	250-270 g	N.E.	n = 10 ou 8	N.E.	Salina	Imipramina	Tricíclico	0.03 µg 0.1 µg	I.H.P.	1	1	10 minutos
Ushijima-2005	Adobe	Camundongo	ICR	Macho	N.E.	5 semanas	n = 8 -12	N.E.	Salina	Amitripitilina Fluvoxamina	Tricíclico IRSR	15 mg/kg 30 mg/kg 60 mg/kg	I.P	1	1	30 min antes do test
Morley2004	Manual	Rato	Sprague–Dawley	Fêmea	250 g	4 meses	n = 10 -12	Prenatally stressed	Salina	Imipramina	Tricíclico	10 mg/kg	I.P.	21 dias	1	N.E.
Masana-2012	Adobe	Rato	Wistar	Macho	250-320 g	N.E.	n = 7 -10	N.E.	Salina	Reboxetina Mirtazapina Citalopram	IRN Tetracíclico ISRS	3 mg/kg 5 mg/kg 3 mg/kg	I.P S.C. S.C.	1	1	1 h antes do teste
Zanoli2002	Manual	Rato	Sprague–Dawley	Macho	180-200 g	N.E.	n = 10	N.E.	Veículo	Imipramine	Tricíclico	20 mg/kg	P.O.	1	3	1 h
Jiang-2015	Adobe	Camundongo	C57BL/6J	Macho	N.E.	8 semanas	n = 12	N.E.	Veículo	Fluoxetina	ISRS	20 mg/kg	I.P.	1	1	30 min
Shaw2007	Manual	Rato	Sprague-Dawley	Macho	200-250 g	N.E.	n = 4 – 7	N.E.	Salina	imipramina	Tricíclico	15 mg/kg	I.P.	1	3	30 min
Taksande-2009	Adobe	Camundongo	Swiss Albino	Macho	20-25 g	N.E.	n = 6	Modulation of imidazoline receptors	Salina	Fluoxetina Paroxetina Imipramina	ISRS ISRS Tricíclico	2,5 a 20 2,5 a 20 2,5 a 15	I.P.	1	1	30 min
Sashidhara2011	Manual	Camundongo	Swiss Albino	Macho	20-25 g	Adulto	n = 12	N.E.	DMSO 1%	imipramina	Tricíclico	30 mg/kg	I.P.	1	1	N.E.
Poleszak-2014	Adobe	Camundongo	Swiss Albino	Macho	25-30 g	Adulto	n = 8 – 10	N.E.	Salina	Imipramine Fluoxetine Reboxetine Tianeptine	Tricíclico ISRS IRN Tricíclico	15 mg/kg 5 mg/kg 2,5 mg/kg 15 mg/kg	I.P.	1	1	1 h
Rahman-2015	Manual	Camundongo	Swiss Albino	Macho Fêmea	20-25 g	4-5 semanas	n = 3	N.E.	Twin 80 e salina	Fluoxetine	ISRS	20 mg/kg	P.O.	1	1	30 min
Opal-2014	Adobe	Camundongo	BALB/cJ	Fêmea	N.E.	6 a 10 semana:	n = 12 – 15	N.E.	DMSO 5% e Salina	Citalopram	ISRS	10 mg kg	N.E.	5	1	N.E.
Watanabe-2008	Manual	Rato	Wistar	Macho	210-270 g	N.E.	n = 8	Diet Sodium alginate	Controle	imipramina	Tricíclico	30 mg/kg	P.O.	1	1	30 min

APÊNDICE B – Tabulação de dados da etapa de extração (parte B – condições ambientais).

Artigo (ID)	Condições ambientais
Kubacka-2006	The animals were kept in groups of 15 mice in type III-1290 cages (26.5 × 42.0 × 15.0 cm) at a room temperature of 22 ± 2°C, under 12/12 h light/dark cycle (light on from 7 a.m. to 7 p.m.), and had free access to water and food.
Sutar-2014	The animals were supplied with commercially available standard diet. Water was allowed ad libitum under hygienic conditions.
Stein-2012	The animals were housed by five rats or eight mice in plastic cages (rats, 42 cm × 27.5 cm × 16 cm; mice, 17 cm × 28 cm × 13 cm). All animals were kept under a 12 h light/dark cycle (lights on at 7:00 a.m.) at constant temperature of 23 ± 1 °C with free access to standard certified rodent diet and tap water.
Vazhayil-2017	Maintained at constant room temperature (20–22°C) with free access to water and food, under a 12:12 h light: dark cycle. Animals were acclimatized to laboratory conditions before experiment. All the experiments were carried out between 9.00 and 17.00 h.
Moreno-2016	Animals were housed in polypropylene cages with covers at 25–22 °C under 12:12 h light–dark cycle (light on from 07:00 h to 19:00h). They were supplied with commercial food pellets (Nutrilabor, Campinas, Brazil) and water ad libitum, and were acclimatized to laboratory conditions for 7 days before being subjected to experimental assays.
Rana-2014	These animals were housed under standard conditions, maintained on a 12 h light/dark cycle and had free access to food and water up to the time of experimentation. All experiments were conducted during the light period (08.00-16.00 h).
XuQ-2008	Animals were housed 5 per cage (320 × 180 × 160 cm) under a normal 12-h/12-h light/dark schedule with the lights on at 07:00 a.m. and had free access to tap water and food pellets. Ambient temperature and relative humidity were maintained at 22 ± 2 °C and 55 ± 5%, respectively. They were allowed at least 1 week to adapt to the laboratory environment before experiments.
Wesolowska-2006	The animals were housed individually in a cage (40 × 27 × 15 cm), on a natural day–night cycle at a room temperature of 19–21 °C, with free access to food and tap water before the experiment. All the tests were carried out in the light phase of the natural light/dark cycle, between 9 AM and 2 PM.
Ushijima-2005	Mice were housed eight to 10 per cage under standardized light/dark cycle condition (lights on at 7:00 AM, lights off at 7:00 PM) at a room temperature of 24 °C and humidity of 60% with food and water ad libitum. All mice were exposed to the light/dark cycle for 1 week before the experiments. During dark periods, dim red light was used to minimize the light stimuli to mice.
Morley2004	Animals were kept at constant temperature (22 °C), with a 12 h light/ dark cycle (lights-on at 08:00 h). Water and food were available ad libitum. For a week after arrival, females were group-housed (four per cage) to co-ordinate their oestrus cycle. They were then placed with a sexually experienced male for a whole oestrous cycle, after which they were housed individually in Plexiglas cages (50-35-25 cm).
Masana-2012	Were maintained at 12h light/dark cycle, 22±2 °C room temperature, and food and water available ad libitum.
Zanoli2002	They were maintained under controlled laboratory conditions (light on from 08.00 to 20.00 hours, temperature 22±1°C, humidity 60%), with freely available food and water.
Jiang-2015	Before being used, mice were housed five per cage under standard conditions (12-h light/dark cycle; lights on from 07:00 to 19:00; 23 ± 1 °C ambient temperature; 55±10 % relative humidity) for 1 week with free access to food and water.
Shaw2007	Animals were housed in a temperature and humidity controlled facility on a 12 h:12 h light/dark cycle. Animals were allowed access to food and water ad libitum throughout the study and experiments were conducted during the light phase.

Taksande-2009	Were group housed in perspex cages (five per cage) maintained on a 12 h light/dark cycle (lights on at 07.00 h) in a room at controlled temperature (24 °C) with free access to food pellets (Hindustan Lever Ltd., Mumbai) and water. Animals were handled and acclimatized to laboratory conditions at least 12 h prior to experiment. All experiments were conducted between 09:00 and 15:00 h.
Sashidhara2011	Mice were housed in six per cage and maintained in humidity and temperature controlled rooms with day–night cycle. They were allowed to acclimatize with the environment for one week before commencement of the experiments. Free access to food and water was permitted.
Poleszak-2014	They were kept in the environmentally controlled rooms, in the standard cages lit by an artificial light for 12 h each day. Animals had free access to food and water except for the short time of experiment. They were acclimatized for a period of 7 days before the study.
Rahman-2015	They were kept in standard environmental condition (at $24.0 \pm 1^\circ\text{C}$ temperature and 55-65% relative humidity and 12 hour light/12 hour dark cycle) for a week for acclimation after their purchase and fed with rodent food purchased from International Centre for Diarrheal Diseases and Research, Bangladesh (ICDDR,B) and water <i>ad libitum</i> .
Opal-2014	Mice were housed under standard conditions (12:12 light–dark cycle; food and water <i>ad libitum</i>). Separate groups of mice were used for cFST, OBX and CMS.
Watanabe-2008	They were housed at $23 \pm 1^\circ\text{C}$ with a 12-h light period (07:00–19:00 h). The rats were fasted for the night before the experiments, but water was given freely.

