

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

AÇÕES DA ANGIOTENSINA-(1-7) EM MODELOS DIETÉTICOS  
DE ESTUDO DA SÍNDROME METABÓLICA EM RATOS:  
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

BEATRIZ DE ARAÚJO CORDEIRO

MACEIÓ  
2021

**BEATRIZ DE ARAÚJO CORDEIRO**

**AÇÕES DO ANGIOTENSINA-(1-7) EM MODELOS DIETÉTICOS  
DE ESTUDO DA SÍNDROME METABÓLICA EM RATOS:  
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Instituto de  
Ciências Biológicas e da Saúde da  
Universidade Federal de Alagoas como  
requisito parcial à obtenção do título de  
Mestre em Ciências da Saúde.

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Priscila da Silva Guimarães**  
Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde  
Universidade Federal de Alagoas

MACEIÓ  
2021

**Catálogo na Fonte**  
**Universidade Federal de Alagoas**  
**Biblioteca Central**  
**Divisão de Tratamento Técnico**

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

C794a Cordeiro, Beatriz de Araújo.

Ações do angiotensina-(1-7) em modelos dietéticos de estudo da síndrome metabólica em ratos : revisão sistemática e metanálise / Beatriz de Araújo Cordeiro. – 2021.

71 f. : il., grafs., tabs. color.

Orientadora: Priscila da Silva Guimarães.

Dissertação (mestrado em ciências da saúde) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Maceió, 2021.

Bibliografia: f. 64-57.

Apêndices: f. 58-71.

1. Síndrome metabólica. 2. Angiotensina-(1-7). 3. Modelo animal. 4. Revisão sistemática. I. Título.

CDU: 616-008.9

Dedico esse trabalho ao Professor Arquimedes Melo (in memoriam), por me fazer ter vontade de seguir na pesquisa científica, e me ensinar que é muito melhor servir do que ser servido.

## AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Priscila Guimarães, a qual me refiro também como minha guru espiritual, pois além de uma excelente profissional e uma mãe extremamente dedicada, me inspira em todas as áreas da minha vida, com sua incrível resiliência, carisma e ternura, é um exemplo de pessoa a ser seguido, jamais esquecerei a oportunidade que me foi dada em ser sua aluna.

Ao professor Arquimedes Melo, meu orientador na graduação que me iniciou nesse mundo apaixonante da pesquisa, e que infelizmente nos deixou esse ano, mas seus ensinamentos com certeza serão eternos.

À minha família, principalmente minha mãe Vera, meu pai Josué e minha irmã Bianca por sempre me apoiarem em todas as minhas decisões e por me darem seus colos quando as coisas ficaram difíceis, sem vocês eu não conseguiria.

À Breno Tenório, inicialmente meu colega de laboratório que virou confidente para a vida, minha rotina diária teria sido muito mais pesada sem nossas conversas e risadas sem fim, e um ombro para chorar em momentos difíceis que só tínhamos um ao outro.

Aos meus amigos Ana Helena, Sarah Élen, Giovana Borges, Mariana Souza, Rafael Oliveira e Marcílio Melo, por sempre estarem ao meu lado, me dando forças e parceria em todos os momentos que precisei.

À minha psicóloga Renata Santos, por não me deixar me abalar pelas adversidades da vida.

Aos técnicos e funcionários do ICBS, especialmente à Paula e Andreza por todo auxílio na manutenção da limpeza do laboratório.

À Universidade Federal de Alagoas e ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, por todas oportunidades e vivências que me proporcionaram.

À CAPES pela bolsa concedida, e ao CNPq e FAPEAL pelo auxílio financeiro ofertado ao Laboratório de Fisiologia Cardiovascular e Neuroendócrina, a qual tenho orgulho de fazer parte.

“O amor me move: só por ele eu falo. ”

Dante Alighieri

## RESUMO

A síndrome metabólica (SMet) é um problema de saúde e evidências tem sugerido que a Angiotensina Ang-(1-7) pode ser uma abordagem farmacológica potencial para tratá-la. Esta revisão sistemática visa coletar todos os dados disponíveis de Ang- (1-7) em ratos não transgênicos que fizeram o uso de dietas ricas principalmente em carboidratos, para indução dos fatores de risco de SM. Os seguintes bancos de dados bibliográficos eletrônicos foram pesquisados: PubMed, EMBASE, Web of Science e SCOPUS. A estratégia de busca foi baseada nos componentes de pesquisa “animal models”, “metabolic syndrome ” e “angiotensina- (1-7) ”. Nenhuma restrição de data ou idioma de publicação foram aplicadas. Resultados: O protocolo deste estudo está disponível online no PROSPERO. A pesquisa recuperou um total de 2100 citações (EMBASE, n = 837; PubMed, n = 2924; SCOPUS, n = 292; Web of Science, n = 677). Todas as citações foram salvas em um arquivo no software de referência. Após remover duplicações (n = 891), um total de 1419 citações foram rastreadas com base no título e resumo, resultando em 149 citações selecionadas como artigos potencialmente relevantes. Destas, 66 citações eram resumos em conferências, levando a 83 citações para serem avaliadas quanto à elegibilidade, considerando o conteúdo do texto completo, após a leitura completa dos estudos, 13 artigos foram incluídos para a revisão. Estes 13 artigos apresentam diferenças metodológicas consideráveis, em especial no que concerne à intervenção (dose, tempo de infusão e via de administração), bem como dieta utilizada para a indução da condição de SMet (duração, e tipo de dieta: rica em Frutose e dieta hiperlipídica). Foi possível realizar metanálise com 8 estudos, sendo 4 com dieta rica em Frutose e 4 com dieta com dieta hiperlipídica. A metanálise revelou uma ação favorável à intervenção com Ang-(1-7) sobre o perfil glicêmico, sensibilidade à insulina e da pressão arterial. Por outro lado, 12 trabalhos falharam quanto ao atendimento à maioria dos parâmetros de qualidade avaliados, e 1 trabalho apresentou risco de viés moderado. Conclusão: Este estudo sugere que, independente da via de administração, duração da intervenção e dieta para indução da SMet, a infusão de Ang-(1-7) promoveu de forma consistente a atenuação dos principais fatores de risco presentes na SMet e que a maioria dos estudos apresentou alto risco de viés.

**PALAVRAS-CHAVE:** Síndrome metabólica; Angiotensina-(1-7); modelo animal; Revisão sistemática

## ABSTRACT

Metabolic syndrome (MetS) is a health problem and evidence has suggested that Angiotensin Ang- (1-7) may be a potential pharmacological approach to treat it. This systematic review aims to collect all available data on Ang- (1-7) in non-transgenic rats that used diets rich mainly in carbohydrates, to induce the risk factors for MS. The following electronic bibliographic databases were searched: PubMed, EMBASE, Web of Science and SCOPUS. The search strategy was based on the “animal models”, “metabolic syndrome” and “angiotensin- (1-7)” search components. No publication date or language restrictions were applied. Results: The protocol for this study is available online at PROSPERO. The research retrieved a total of 2100 citations (EMBASE, n = 837; PubMed, n = 2924; SCOPUS, n = 292; Web of Science, n = 677). All citations were saved to a file in the reference software. After removing duplicates (n = 891), a total of 1419 citations were screened based on the title and abstract, resulting in 149 citations selected as potentially relevant articles. Of these, 66 citations were summaries at conferences, leading to 83 citations to be assessed for eligibility, considering the content of the full text, after reading the studies in full, 13 articles were included for review. These 13 articles present considerable methodological differences, especially with regard to the intervention (dose, time of infusion and route of administration), as well as the diet used to induce the condition of MetS (duration, and type of diet: rich in Fructose and hyperlipidic diet). It was possible to perform a meta-analysis with 8 studies, 4 with a high-fructose diet and 4 with a high-fat diet. The meta-analysis revealed an action favorable to the intervention with Ang- (1-7) on the glycemic profile, sensitivity to insulin and blood pressure. On the other hand, 12 studies failed to meet most of the quality parameters assessed, and 1 study presented a moderate risk of bias. Conclusion: This study suggests that, regardless of the route of administration, duration of the intervention and diet to induce MetS, the infusion of Ang- (1-7) consistently promoted the attenuation of the main risk factors present in MetS and that the most studies had a high risk of bias.

Keywords: Metabolic Syndrome; Angiotensin-(1-7); animal models; Systematic review

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 – Cascata enzimática do Sistema Renina Angiotensina..... | 03 |
| Figura 2 – Fluxograma de seleção de dados .....                   | 14 |
| Figura 3 – Risco de viés .....                                    | 17 |
| Figura 4 – Metanálise da Pressão Arterial Sistólica .....         | 21 |
| Figura 5 – Metanálise da Pressão Arterial Média .....             | 22 |
| Figura 6 – Metanálise da Pressão Arterial Sistólica .....         | 24 |
| Figura 7 – Metanálise da Massa Corpórea .....                     | 25 |
| Figura 8 – Metanálise do índice de Adiposidade.....               | 27 |
| Figura 9 – Metanálise da Insulinemia .....                        | 28 |
| Figura 10 – Metanálise da Glicemia .....                          | 29 |
| Figura 11 – Metanálise do Triglicérides sérico .....              | 31 |
| Figura 12 – Metanálise do Colesterol sérico .....                 | 32 |
| Figura 13 – Metanálise do HDL .....                               | 33 |

## LISTA DE TABELAS

|                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 – Características dos estudos incluídos na metanálise ..... | 19 |
|----------------------------------------------------------------------|----|

## LISTA DE QUADROS

|                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Quadro 1 –Parâmetros utilizados para avaliação da qualidade dos estudos .....                       | 12 |
| Quadro 2 - Componentes de busca conforme as bases de dados .....                                    | 46 |
| Quadro 3- Modelos dietéticos, tipos de intervenção e principais achados dos estudos elegíveis ..... | 53 |

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

AHA - American Heart Association

Ang-(1-7) - Angiotensina-(1-7)

ECA 2 - Enzima Conversora de Angiotensina 2

HDL - Lipoproteína de alta densidade

HFD - High Fat Diet

ICV - Intracerebroventricular

KO - Knockout

NEP - Neprilisina

OMS - Organização Mundial da Saúde

SMet - Síndrome Metabólica

SNC - Sistema Nervoso Central

SRA - Sistema Renina Angiotensina

# SUMÁRIO

|                                                                                    |      |
|------------------------------------------------------------------------------------|------|
| RESUMO .....                                                                       | vi   |
| ABSTRACT .....                                                                     | vii  |
| LISTA DE FIGURAS .....                                                             | viii |
| LISTA DE TABELAS .....                                                             | ix   |
| LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....                                               | xi   |
| Sumário.....                                                                       | xii  |
| Introdução.....                                                                    | 13   |
| Revisão de Literatura.....                                                         | 15   |
| Angiotensina-(1-7) e suas principais ações fisiológicas .....                      | 15   |
| Modelos experimentais de estudo da Síndrome Metabólica .....                       | 17   |
| Revisão sistemática de estudos pré-clínicos .....                                  | 18   |
| Objetivos.....                                                                     | 20   |
| Objetivo geral .....                                                               | 20   |
| Objetivos específicos .....                                                        | 20   |
| Metodologia.....                                                                   | 21   |
| Desenho do estudo .....                                                            | 21   |
| Estratégia de busca.....                                                           | 21   |
| Seleção dos artigos.....                                                           | 21   |
| Extração dos dados .....                                                           | 22   |
| Avaliação da qualidade .....                                                       | 23   |
| Análise e interpretação dos dados.....                                             | 23   |
| Resultados.....                                                                    | 26   |
| 1. Total de citações obtidas com a estratégia de busca e seleção dos artigos ..... | 26   |
| Identificação.....                                                                 | 27   |

|                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Elegibilidade.....                                                                  | 27 |
| Incluídos.....                                                                      | 27 |
| Leitura .....                                                                       | 27 |
| 2. Características gerais metodológicas .....                                       | 28 |
| 3. Qualidade dos estudos (Risco de viés) .....                                      | 29 |
| 4. Ações da angiotensina-(1-7) sobre os parâmetros fisiológicos estudados.....      | 31 |
| 4.1 Ação da Angiotensina-(1-7) sobre parâmetros cardiovasculares .....              | 33 |
| 4.2 Ação da Angiotensina-(1-7) sobre a massa corpórea e índice de adiposidade ..... | 36 |
| 4.3 Ação da Angiotensina-(1-7) sobre o controle glicêmico.....                      | 39 |
| 4.4 Ação da Ang-(1-7) no perfil lipídico.....                                       | 43 |
| Discussão .....                                                                     | 47 |
| CONCLUSÃO.....                                                                      | 53 |
| Referências .....                                                                   | 54 |
| Apêndice 1.....                                                                     | 58 |
| Apêndice 2.....                                                                     | 66 |

## INTRODUÇÃO

Com a ocidentalização do estilo de vida moderna e suas praticidades, veio também o surgimento de novas doenças e síndromes, entre elas, a Síndrome Metabólica (SMet) surge, causada principalmente por maus hábitos alimentares em conjunto com o sedentarismo (Saklayen, 2018).

Em humanos, a SMet é caracterizada como um conjunto de fatores de risco relacionados à deposição central de gordura e à resistência à insulina, dislipidemia, redução de HDL, aumento da pressão arterial, estado pró-inflamatório e intolerância à glicose. Segundo a Associação Americana do Coração (AHA), a presença de pelo menos 3 desses fatores devem estar presentes (AHA, 2016)

Atualmente, esta síndrome é considerada um problema mundial de saúde, uma vez que estes fatores de risco conferem ao indivíduo uma maior predisposição à ocorrência de doenças cardiovasculares, renais e de diabetes tipo II (Eckel et al., 2005). Dados recentes da OMS mostram que as doenças cardiovasculares são a causa mais comum de morte em todo o mundo, representando 31% do total de mortes no ano de 2016, e que a diabetes tipo II é a sétima causa. Sabe-se que, pelo menos, 1,13 bilhão da população mundial adulta tem hipertensão arterial, e 422 milhões tem diabetes (OMS).

Dentre os mecanismos fisiopatológicos associados à SMet, estudos científicos indicam que alterações na atividade do Sistema Renina Angiotensina (SRA) exercem um papel-chave nesse processo (Nas et al., 2016). O SRA, por meio das ações fisiológicas de seus peptídeos bioativos, medeia diferentes funções centrais e periféricas, tais como a modulação da sede e ingestão de sódio, a atividade de regiões centrais envolvidas com o controle barorreflexo, a atividade simpática vascular, o aprendizado e memória, além de modular diretamente a função cardíaca, secreção de hormônios vasoconstritores e vasodilatadores (Patel et al., 2017; Miller et al., 2018).

Especificamente, os estudos que relacionam a condição de síndrome metabólica e o SRA, destacam o aumento de forma inapropriada da atividade do eixo angiotensina (Ang) II / receptor AT<sub>1</sub> no desenvolvimento e agravamento dos fatores de risco que caracterizam esta síndrome (de Kloet et al., 2010).

Por outro lado, um número crescente de evidências aponta para efeitos benéficos do eixo do peptídeo bioativo Ang-(1-7) e seu receptor Mas no contexto da SMet. Estudos pré-clínicos reportam os dados obtidos a partir da infusão ou tratamento com Ang-(1-7)

como resultados promissores para a área médica, de modo que este peptídeo tem sido considerado uma substância em potencial para a formulação de novos fármacos direcionados ao tratamento de doenças em humanos (Ocaranza et al., 2018; Santos et al., 2018). Neste sentido, revisões científicas de opinião e estudos primários reportam um papel protetor do SRA, via Ang-(1-7), na síndrome metabólica, nas doenças cardiovasculares e diabetes tipo II, por atenuar diferentes fatores de risco, como melhora da função cardíaca, com facilitação do controle barorreflexo, e desempenho modulador em distúrbios metabólicos, como a melhora da sinalização da via insulínica (Guimarães et al., 2014; Giani et al., 2009; Santos et al., 2018).

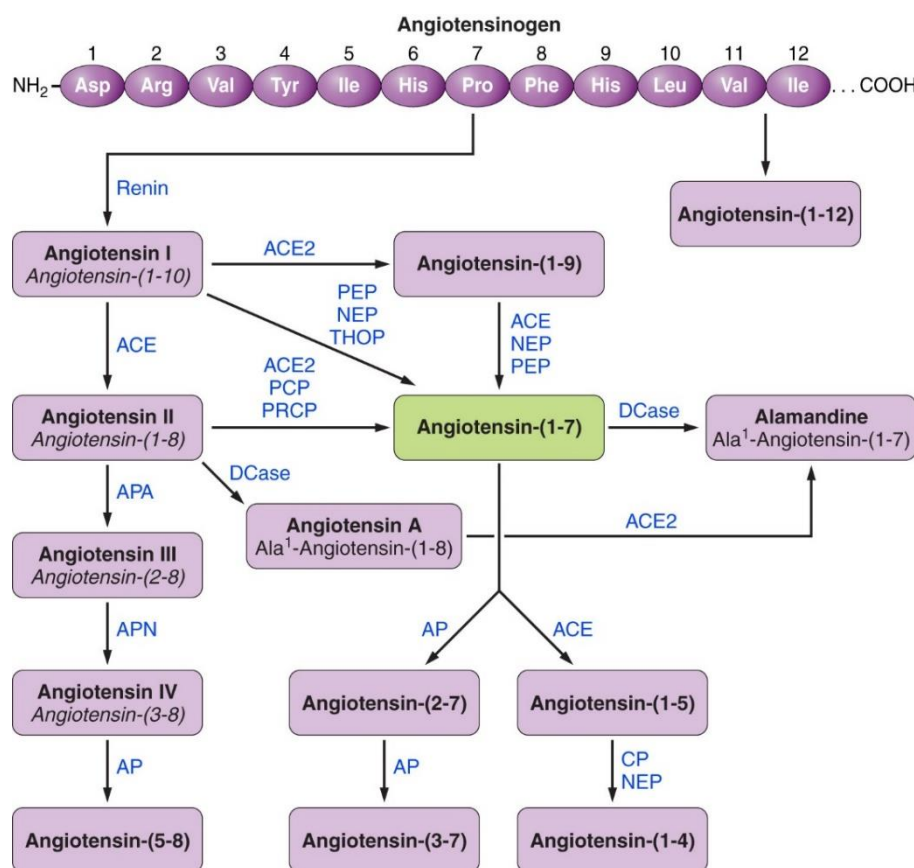
No entanto, em função da diversidade de modelos animais e de indução da SMet experimentalmente, torna-se interessante uma sistematização dos estudos já realizados, de modo a propiciar uma visão geral do que já se tem estudado e suas idiossincrasias.

Considerando que a síndrome metabólica é um problema mundial de saúde, e que até o momento, a literatura científica registra apenas 3 revisões sistemáticas com Ang-(1-7), sendo que nenhuma destas aborda suas ações na SMet, e apenas 1 destas com estudos pré-clínicos, torna-se interessante a realização de uma revisão sistemática com esse intuito.

## REVISÃO DE LITERATURA

### ANGIOTENSINA-(1-7) E SUAS PRINCIPAIS AÇÕES FISIOLÓGICAS

Angiotensina (Ang)-(1-7) é um heptapeptídeo (Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro) bioativo do sistema renina angiotensina (SRA), formado principalmente a partir da hidrólise da Ang II pela enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), podendo também, em menor grau, ser formada a partir da hidrólise da Ang-(1-9) pela ECA ou pela hidrólise da Ang I pela neprilisina (NEP) (Figura 01). Estas reações acontecem na corrente sanguínea, bem como nos diferentes tecidos do organismo (Ocaranza et al., 2019).



(Figura 01. Santos, et al. 2017)

A cascata do sistema renina-angiotensina: visão atualizada. ACE, enzima de conversão da angiotensina; ACE2, enzima de conversão da angiotensina 2; APA, aminopeptidase A; APN, aminopeptidase N; PRCP, prolil endopeptidase; PCP, prolilcarboxiendopeptidase; NEP, endopeptidase neutra; PEP, prolil endopeptidase; CP, carboxipeptidase; AP, aminopeptidase; Dcase, descarboxilase; THOP, timet oligopeptidase.

Sua descoberta ocorreu em 1988, a partir de um estudo *in vitro* com explante hipotalâmico-neuro-hipofisário, mostrando que a Ang-(1-7), tal como a Ang II, estimula a liberação de vasopressina (Schiavone MT et al., 1988). A partir disso, um número crescente de estudos, especialmente sobre o sistema cardiovascular, mostrou com mais detalhes suas características bioativas, mediando ações no sistema nervoso central (SNC) e periféricamente (Ocaranza et al., 2019; Santos et al., 2018).

Dentre suas principais ações centrais já descritas, destacam-se a melhora da sensibilidade do controle barorreflexo decorrente de sua infusão aguda por via intracerebroventricular (icv) em animais normotensos (Campagnole-Santos et al., 1992), bem como em animais hipertensos quando infundida cronicamente, promovendo também a redução da pressão arterial (PA) e melhora do tônus autonômico cardíaco nestes animais (Guimaraes et al., 2012 e 2014, Kangussu et al., 2015). Em adição, um número crescente de evidências aponta para ações centrais da Ang-(1-7) que promovem atenuação da resposta cardiovascular ao estresse emocional agudo e efeito ansiolítico (Martins Lima et al., 2013).

Em relação as suas ações periféricas, estudos pioneiros realizados em modelos animais, mostram que a Ang-(1-7) é um peptídeo com ações vasodilatadora, antitrombótica, antifibrótica, antihipertrófica e antiarrítmica (Iwata et al., 2005; Ferreira et., 2011). Estudos posteriores, também em modelos animais, estendem esses achados, mostrando que, cronicamente, a Ang-(1-7) é capaz de atenuar fatores de risco presentes na condição de obesidade (Santos et al., 2014), síndrome metabólica (SMet; Guimaraes et al, 2014) ou de diabetes tipo II (Santos et al., 2014). Ratos transgênicos que superproduzem Ang-(1-7) na circulação sanguínea apresentam melhores parâmetros cardiovasculares e metabólicos comparados a ratos controle (Bilman et al., 2012), enquanto camundongos knockout (KO) para o receptor Mas apresentam um prejuízo destes parâmetros (Santos et al., 2006).

A literatura científica registra mais de 300 revisões de opinião acerca das ações da Ang-(1-7) até o momento presente, das quais muitas comparam suas ações com as de outros peptídeos bioativos do SRA, em especial a Ang II. Nesse contexto, o SRA tem sido funcionalmente dividido em dois grandes eixos contrarreguladores, onde a Ang II e a Ang-(1-7) constituem os peptídeos-chave desses eixos (Figura 01). Tanto a compreensão de suas ações, bem como seus mecanismos intracelulares de ação, seja em condições fisiológicas ou fisiopatológicas, têm sido alvo da ciência (Ocaranza et al., 2019; Santos et al., 2018).

## MODELOS EXPERIMENTAIS DE ESTUDO DA SÍNDROME METABÓLICA

Considerando a relevância do tema, a comunidade científica tem avançado no sentido de elucidar a fisiopatologia e possíveis formas de tratamento da SMet a partir da proposição de diferentes modelos experimentais que induzam um ou mais fatores de risco presentes nessa síndrome, mesmo não havendo consenso até o momento quanto os parâmetros fisiológicos em animais para se diagnosticar a ocorrência de SMet nestes. Dentre estes modelos, revisões científicas recentes ressaltam a proposição de modelos de animais com alteração na dieta alimentar, administração de fármacos e modelos de animais geneticamente modificados, sendo a maioria destes realizados em camundongos ou ratos de laboratório (Panchal et al., 2011; Varga et al., 2010).

Quanto à alteração na dieta alimentar, destaca-se a maior ingestão de carboidratos simples (sacarose ou frutose), misturados na água de beber ou na ração dos animais, de lipídeos (*high-fat diet*, HFD), ou mesmo de ambos (*Western diet*, dieta de cafeteria, sendo ofertados aos animais alimentos comuns na alimentação humana, ou *high-sugar/high-fat diet*) ou hipercolesterolêmica. Os fatores de risco mais comumente observados com a alteração na dieta alimentar são aumento dos níveis séricos de glicose, triglicérides e colesterol, maior deposição de gordura visceral, hipertensão arterial moderada e intolerância à glicose, variando a intensidade e a ocorrência destes em função do tempo de administração da dieta. (Wong et al., 2016)

Quanto à administração de fármacos, podemos citar alguns, como o glutamato monossódico que, quando administrado em animais neonatos, estes apresentarão um prejuízo no controle neural da saciedade, desenvolvendo obesidade na fase adulta (Bunyan et al., 1976). Além disso, estudos reportam que a administração de baixa dose de estreptozotocina (STZ) na fase neonatal também pode induzir hiperglicemia, redução dos níveis de HDL e resistência à insulina na fase adulta (Takada et al., 2007). Outros de fatores de risco podem também ser obtidos quando realizada a associação desta baixa dose de STZ neonatal com a ingestão de dieta rica em calorias na fase adulta, tais como disfunção ventricular cardíaca, hipertrigliceridemia e hiperinsulinemia (Wiersma et al., 1993).

Quanto aos modelos geneticamente modificados, destacam-se camundongos *ob/ob* e *db/db*, que apresentam mutação autossomal recessiva no gene da leptina e no gene do receptor de leptina, respectivamente. Em adição, há os ratos Zucker, que também

apresentam mutação no receptor de leptina; ratos Otsuka, que apresentam mutação no receptor de colecistocinina (Rees et al., 2004). De forma geral, os animais geneticamente modificados possuem prejuízo no ajuste homeostático da ingestão alimentar, apresentando hiperfagia, obesidade, resistência à insulina, hiperglicemia, hipertrigliceridemia e hipertensão arterial, dentre outras alterações fisiológicas (Kennedy et al., 2010). Neste estudo, foram considerados ratos não transgênicos por serem modelos mais acessíveis para serem utilizados em pesquisas pré-clínicas, com forte homologia genômica em comparação aos seres humanos.

## REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS

Revisão sistemática é um tipo de estudo científico secundário, realizado a partir de uma busca criteriosa de estudos primários em, no mínimo, duas plataformas digitais (bases de dados científicos), devendo a estratégia de busca estar baseada nos componentes centrais de uma pergunta específica (Sena et al., 2014).

Em linhas gerais, a finalidade de uma revisão sistemática é responder a pergunta central do estudo, dispondo do conhecimento científico até o momento sobre um determinado tópico, e apresentando-o de forma sistematizada à comunidade científica. Para isso, é de suma importância que não tenha na literatura científica uma revisão sistemática publicada recentemente, ou em andamento, com a mesma pergunta central. Neste sentido, os proponentes de uma nova revisão sistemática devem *a priori* construir seu protocolo e publicá-lo em periódico de indexação internacional ou registrá-lo em uma das plataformas digitais específicas para este fim, a saber: *PROSPERO - Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas*; *COCHRANE - Biblioteca Cochrane*; e *SYRCLE - Systematic Review Center for Laboratory animal Experimentation*.

Considerando a importância de estudos pré-clínicos para o avanço do conhecimento científico, revisões sistemáticas constituem um elemento-chave nesse contexto, uma vez que, a partir das informações científicas reunidas nestas, estudos pré-clínicos subsequentes poderão ser mais bem delineados; o que, consequentemente, contribui para minimizar o número de animais utilizados na pesquisa científica, respeitando a obtenção de resultados confiáveis, bem como o maior refinamento da

pesquisa científica em si, além da substituição do modelo animal, sempre que possível – princípio dos 3R's (Fenwick et al., 2009).

Entre os anos de 1963 e 2013, a literatura científica registrou 512 revisões sistemáticas direcionadas a estudos pré-clínicos, das quais 211 (41%) objetivaram analisar a eficácia de uma intervenção médica ou cirúrgica (Muller 2014). No entanto, de 2017 ao ano corrente, foram registrados 427 novos protocolos de revisões sistemáticas de estudos utilizando modelos animais no PROSPERO.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GERAL**

Identificar a eficácia da Ang-(1-7)/ receptor Mas em disfunções metabólicas presentes em modelos dietéticos de estudo da SMet em ratos.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1) Identificar os parâmetros fisiológicos já estudados e metodologia utilizada;
- 2) Analisar a qualidade dos estudos;
- 3) Identificar a força da ação da Ang-(1-7) sobre os principais fatores de risco que caracterizam a SMet nesses estudos.

## **METODOLOGIA**

### **DESENHO DO ESTUDO**

Foi realizada uma revisão sistemática (RS) de trabalhos científicos que avaliaram os efeitos da angiotensina-(1-7) em ratos não transgênicos que fizeram uso de dietas para induzir uma condição de síndrome metabólica.

Após busca e observação de que não havia RS com objetivos e pergunta central similar cadastrada no PROSPERO ou publicada nas principais bases de dados internacionais, iniciamos a elaboração do protocolo e, em seguida, sua submissão ao PROSPERO (disponível em:

[https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42019142673](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42019142673)).

O presente estudo teve como pergunta central: “Quais os efeitos da angiotensina-(1-7) em modelos dietéticos de estudo da síndrome metabólica em ratos? ”.

### **ESTRATÉGIA DE BUSCA**

Foi realizada uma busca nas seguintes bases de dados: Embase, Web of Science, Scopus e Pubmed. Os componentes centrais da pergunta utilizados para a construção da estratégia de busca foram: “animal models”, “metabolic syndrome”, and “angiotensin-1-7” (Apêndice 1), como também todos os possíveis termos que os englobassem (variações ortográficas, abreviaturas, MeSH terms, sinônimos). Todas as buscas foram realizadas no mês de julho de 2019 e fevereiro de 2021. Não foi aplicada nenhuma restrição quanto a data de publicação ou idioma. Somente estudos primários e originais foram incluídos. Artigos de opinião, estudos observacionais e revisões foram excluídos.

### **SELEÇÃO DOS ARTIGOS**

Os potenciais artigos a serem selecionados foram agrupados em software apropriado (EndNote). Após eliminação das duplicações, os artigos foram lidos por 3 revisores de forma independente e considerando os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos no protocolo. Ao final de cada etapa, os revisores se reuniram e discutiram possíveis discordâncias, sendo a decisão final tomada em consenso. A primeira etapa foi realizada a partir da leitura dos títulos e resumos, e a segunda, a partir da leitura do texto completo.

Os critérios de inclusão determinados para a seleção dos potenciais trabalhos foram:

- Modelo de Doença humana: Síndrome metabólica, ou que apresentem pelo menos 3 fatores de risco, como obesidade, hipertensão, dislipidemia, diabetes ou resistência à insulina.
- Animais/população: Apenas ratos não transgênicos em que a síndrome metabólica experimental foi induzida pela dieta.
- Intervenção(s), exposição(s): Qualquer tipo (via) de administração de qualquer dosagem e frequência de angiotensina- (1-7) (por exemplo: microinjeção subcutânea, oral, cerebral, intraperitoneal) ou análogo (por exemplo, AVE 0991), realizada aguda ou cronicamente no modelo animal ou em sua cultura celular primária.

Quando um estudo em particular avaliou outras intervenções, além do eixo receptor Ang- (1-7) / MAS, extraímos apenas os dados dos grupos controle e Ang- (1-7).

## EXTRAÇÃO DOS DADOS

Uma planilha de extração dos dados foi elaborada e utilizada para esta etapa. Segue, abaixo, uma descrição sucinta das seções deste formulário:

Desenho do estudo: Método usado para induzir a síndrome metabólica (dieta: tipo e duração), número de animais;

Modelo animal: Espécie, sexo (masculino ou feminino), idade (semanas - no início e no final do experimento), massa corpórea (grama);

Intervenção de interesse: Administração aguda ou crônica (tempo) de Ang- (1-7) ou agonista; dosagem e via de administração.

Resultado(s) primário(s):

Todos os resultados dos artigos foram analisados de forma qualitativa (melhorou x piorou x aumentou x reduziu x sem efeito). Alguns resultados foram selecionados para a realização da metanálise. Destes, destacam-se:

- Parâmetros cardiovasculares: Pressão arterial média (mmHg)
- Deposição de gordura, massa corpórea e perfil bioquímico: Deposição de gordura (as unidades dependem do tipo de dados: %, mg / 100 g de peso corporal ou mg / cm comprimento da tibia); glicemia no sangue, triglicerídeos

e colesterol total (mg / dL); insulina (ng / mL), ganho de massa corpórea (contínuo; g)

- Todos os outros resultados medidos nos estudos elegíveis e não listados inicialmente no formulário também foram extraídos. Se discutido nos estudos, os mecanismos de ação sugeridos também serão reportados na planilha, de forma sucinta.

## **AVALIAÇÃO DA QUALIDADE**

Todos os estudos foram analisados quanto ao risco de viés, por meio de uma adaptação (e adequação) dos parâmetros propostos por Hooijmans et al, 2014 e Krauth 2013 ao objetivo geral do presente estudo (Quadro 1). O risco de viés foi pontuado da seguinte forma: ponto verde = baixo risco de viés ou ponto vermelho = alto risco de viés). Discrepâncias foram resolvidas por discussão ou por contribuição do terceiro revisor.

## **ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DOS DADOS**

Foi realizada uma síntese narrativa dos dados extraídos dos estudos elegíveis, estruturados considerando a abordagem de intervenção, tipo de resultado e população animal alvo. As informações foram tabuladas no formato de resumo qualitativo dos efeitos da intervenção para cada estudo. Uma metanálise também foi realizada com a utilização do software Review Manager 5.3 desenvolvido pela Cochrane.

Quadro 1 – Parâmetros utilizados para avaliação da qualidade dos estudos

| ID | Parâmetro                                                                     | Pergunta realizada                                                                                                                                               |
|----|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 01 | Randomização quanto aos grupos experimentais.                                 | O artigo reporta se fez a alocação dos animais de forma randomizada entre os grupos experimentais (dieta)?                                                       |
| 02 | Randomização quanto à intervenção                                             | O artigo reporta se fez a alocação dos animais de forma randomizada entre os tratamentos (intervenção)?                                                          |
| 03 | Randomização ou rotatividade na alocação dos animais no biotério experimental | Foi reportado se houve randomização ou rotatividade na alocação dos grupos experimentais no biotério experimental ao longo do estudo?                            |
| 04 | Cegamento quanto ao pesquisador que realizou a intervenção                    | O artigo reporta se o pesquisador que realizou o tratamento (intervenção) o fez de forma cega?                                                                   |
| 05 | Cegamento quanto à análise de todos os parâmetros fisiológicos                | O artigo reporta se todos os parâmetros estudados foram conduzidos de forma cega?                                                                                |
| 06 | Cegamento quanto à análise de algum dos parâmetros fisiológicos               | O artigo reporta se algum dos parâmetros estudados foi conduzido de forma cega?                                                                                  |
| 07 | Crerios para inclusão e exclusão de animais no estudo                         | Foram descritos procedimentos de inclusão e/ou exclusão dos animais no estudo?                                                                                   |
| 08 | Cálculo amostral                                                              | Foi reportado se houve cálculo amostral?)                                                                                                                        |
| 09 | Aprovação da comissão de ética                                                | Foi reportado se houve aprovação da comissão de ética?                                                                                                           |
| 10 | Conflito de interesse financeiro                                              | Foi reportado se houve conflito de interesse financeiro?                                                                                                         |
| 11 | Análise estatística dos resultados                                            | Foi reportado o método estatístico utilizado?                                                                                                                    |
| 12 | Descrição detalhada dos animais a serem utilizados no estudo                  | Houve descrição das características: sexo, linhagem, idade e massa corpórea no início do experimento?                                                            |
| 13 | Óbito ou exclusão de animais                                                  | Foi reportado se houve óbito ou exclusão de animais durante o estudo?                                                                                            |
| 14 | Uso de todos os animais nos parâmetros analisados                             | Nos resultados apresentados, caso o número de animais em um mesmo grupo tenha diferido entre os parâmetros analisados, foi reportada a razão para tal distinção? |
| 15 | Apresentação dos resultados                                                   | Todos os resultados foram devidamente reportados, sendo apresentados os valores obtidos (texto ou tabela), ou em gráficos?                                       |

ID = identificação do parâmetro analisado

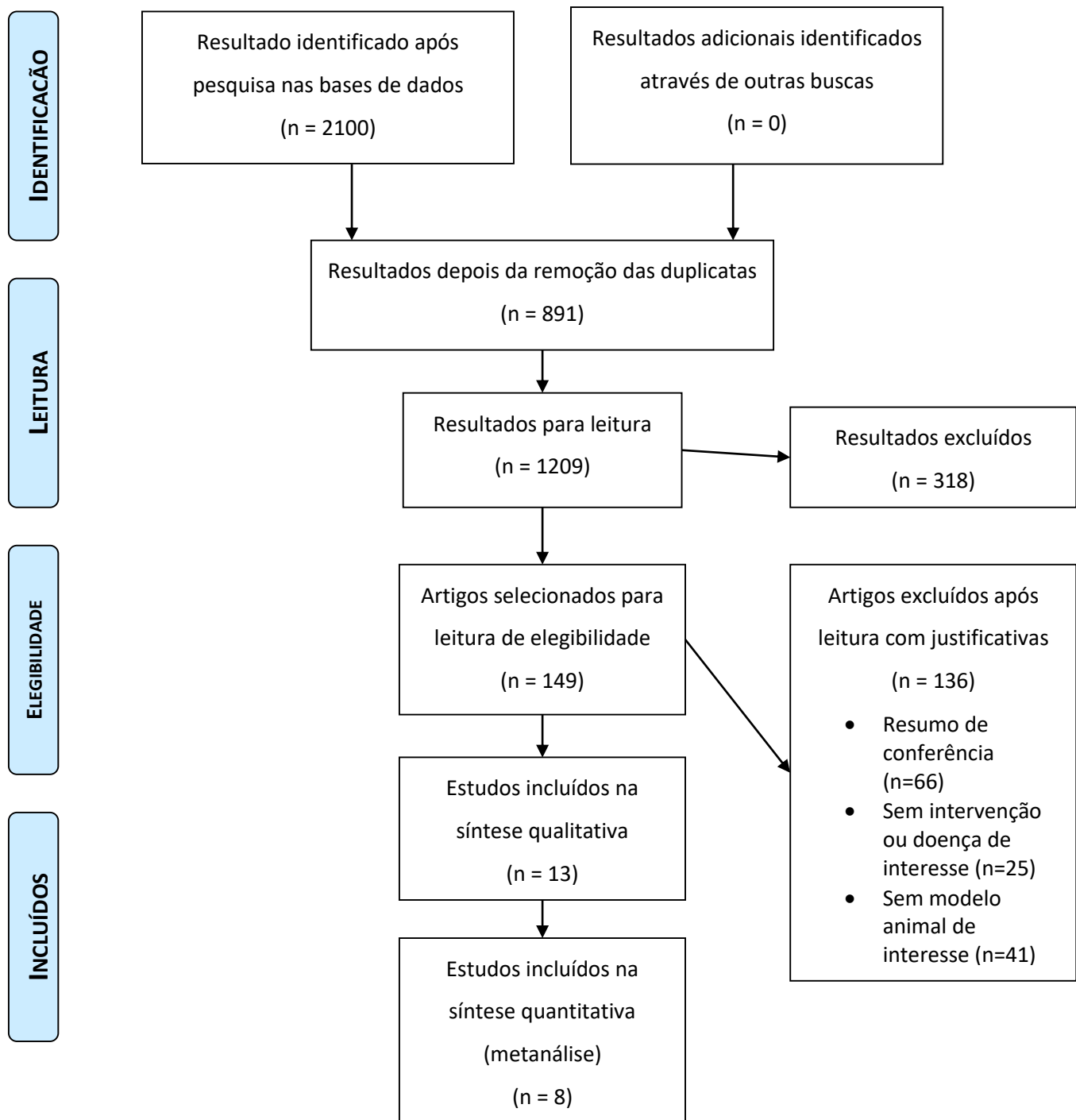


## **RESULTADOS**

### **1. TOTAL DE CITAÇÕES OBTIDAS COM A ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DOS ARTIGOS**

A Figura 02 apresenta um resumo dos resultados obtidos com a estratégia de busca utilizada. Inicialmente, foi obtido o total de 2100 citações, sendo 837 no EMBASE, 294 no PubMed, 292 no SCOPUS e 677 no Web of Science. Deste total, foram identificadas, em imediato, 891 citações em duplicata ou triplicata, restando um total de 1419 citações para serem analisados na 1ª etapa da seleção dos artigos.

Na 1ª etapa, após leitura de títulos e resumos, foram excluídas 1270 citações, o que remeteu a um novo total de 149 citações em potencial. A partir da leitura dos textos completos (2ª etapa), foram excluídas 95 citações, sendo 66 por serem resumos publicados em conferências, 25 por não apresentarem intervenção ou não se tratar da doença de interesse, 41 por não apresentarem modelo animal de interesse e 04 por serem duplicatas não detectadas previamente. Totalizando 13 artigos incluídos para a extração de dados, para a realização da metanálise, 8 artigos foram usados. O Apêndice 2 reúne as características gerais metodológicas e dos parâmetros fisiológicos avaliados dos artigos elegíveis.



**Figura 02** – Fluxograma de seleção dos estudos.

## 2. CARACTERÍSTICAS GERAIS METODOLÓGICAS

Dos 13 estudos selecionados, 8 utilizaram a linhagem Sprague-Dawley, 3 utilizaram Fischer e 2 estudos utilizaram Wistar. O quadro 03, disponível no Apêndice 2, reúne as características metodológicas gerais dos estudos e um resumo dos principais parâmetros fisiológicos avaliados.

Para indução dos fatores de risco presentes na síndrome metabólica a partir da dieta alimentar, foram utilizadas dietas hipercalóricas e/ou hiperlipídicas, das quais se destacam: dieta com alto teor de gordura “HFD” (n=6), dieta rica em frutose (n=4), dieta com alto teor de frutose e baixo magnésio “HFrD” (n=1), dieta de Cafeteria “CD” (n=1), dieta com alto teor de gordura e açúcar “High-calorie, high-fat, high-sugar” (n=1). Por fim, a utilização de medicamento em associação à dieta também foi realizada, sendo a estreptozotocina utilizada nos animais após 5 semanas de consumo dieta High-calorie, high-fat, high-sugar. Quanto ao período de ingestão da dieta, este variou de 5 à 26 semanas entre os estudos selecionados (Tabela 3 – Apêndice 2).

Quanto aos tipos de intervenção, todos os 13 estudos administraram o peptídeo Ang-(1-7), variando entre si quanto à via de administração e duração da intervenção. A via subcutânea foi a mais utilizada (n=6), seguida da via oral (n=4), icv (n=2) e i.v (n=1). Foram realizadas coinfusões de Ang-(1-7) com A779 (n=3), de Ang-(1-7) com a Ang II (n=1) e administração de A779 apenas (n=2). Por fim, um único estudo analisou a ação do análogo da Ang-(1-7), o A-1317. A duração da intervenção farmacológica variou de 2 à 24 semanas (Tabela 3 – Apêndice 2).

### 3. QUALIDADE DOS ESTUDOS (RISCO DE VIÉS)

Cada parâmetro analisado foi qualificado como baixo ou alto risco, conforme o que foi reportado no estudo.

Considerando os parâmetros apresentados (Quadro 1, seção Métodos), a Figura 03 sumariza a análise individual dos estudos quanto ao risco de viés.

Nesta análise, foi observado que a menção ao método estatístico utilizado (ID = 11) foi o único parâmetro reportado em todos os estudos, seguido da informação sobre potencial conflito de interesse financeiro (ID 10; n =11) e aprovação da comissão de ética (ID = 09; n = 11). Na sequência, 8 estudos reportaram as características dos animais (sexo, idade, massa corpórea, linhagem) e 7 estudos reportaram que foi realizada a randomização para a formação dos grupos experimentais (ID 01), no entanto, destes, somente 1 estudo mencionou que o método utilizado para tal, que se baseou na massa corpórea dos animais, que foi o estudo de Marcus et al, 2013.

Dos 13 estudos, apenas 6 reportaram devidamente todos os resultados (ID 15); 2 mencionaram quanto à randomização para os grupos de intervenção (ID 02); 2 mencionaram ter realizado o cegamento dos pesquisadores para um dos parâmetros analisados no estudo (ID 06); e apenas 1 estudo mencionou ter realizado cálculo amostral (ID 08), se houve óbito ou exclusão de animais ao longo do estudo (ID 13) e a razão entre a distinção do número de animais de um mesmo grupo experimental entre os resultados apresentados (ID 14). Nenhum estudo reportou ter realizado rotatividade ou randomização na alocação dos animais no biotério experimental (ID 03), cegamento do pesquisador que realizou a intervenção (ID 04) e cegamento na análise de todos os parâmetros fisiológicos (ID 05).

|                         | ID 01 | ID 02 | ID 03 | ID 04 | ID 05 | ID 06 | ID 07 | ID 08 | ID 09 | ID 10 | ID 11 | ID 12 | ID 13 | ID 14 | ID 15 |
|-------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Barbosa, et al. 2019    | +     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | +     | +     | +     | +     | -     | -     | -     |
| Barbosa, et al. 2020    | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | +     | +     | +     | +     | -     | -     | -     |
| Figueiredo, et al. 2019 | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | +     | +     | +     | -     | -     | -     | -     |
| Giani, et al. 2009      | +     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | +     | -     | +     | +     | -     | -     | +     |
| Giani, et al. 2010      | +     | -     | -     | -     | -     | +     | -     | -     | +     | +     | +     | -     | -     | -     | -     |
| Guimarães, et al. 2014  | +     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | +     | +     | +     | -     | -     | -     | +     |
| Karpe, 2014             | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | +     | +     | +     | +     | -     | -     | +     |
| Liu, et al. 2019        | +     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | +     | +     | +     | +     | -     | -     | -     |
| Marcus, et al. 2013     | +     | -     | -     | -     | -     | +     | -     | -     | -     | +     | +     | +     | -     | -     | +     |
| Munoz, et al. 2012      | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | +     | -     | +     | -     | -     | -     | -     |
| Santos, et al. 2013     | +     | +     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | +     | -     | -     | +     | -     |
| Winkler, et al. 2018    | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | +     | +     | +     | +     | +     | +     | -     | +     |
| Yuan, et al. 2013       | -     | +     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | +     | +     | +     | -     | -     | +     |

**Figura 03.** Análise dos estudos quanto ao risco de viés. Identificação dos parâmetros analisados (ID): 01 - Randomização quanto aos grupos experimentais; 02 - Randomização quanto à intervenção; 03 - Randomização ou rotatividade na alocação dos animais no biotério experimental; 04 - Cegamento quanto ao pesquisador que realizou a intervenção; 05 - Cegamento quanto à análise de todos os parâmetros fisiológicos; 06 - Cegamento quanto à análise de algum dos parâmetros fisiológicos; 07 - Critérios para inclusão e exclusão de animais no estudo; 08 - Cálculo amostral; 09 - Aprovação da comissão de ética; 10 - Conflito de interesse financeiro; 11 - Análise estatística dos resultados; 12 - Descrição detalhada dos animais a serem utilizados no estudo; 13 - Óbito ou exclusão de animais; 14 - Uso de todos os animais nos parâmetros analisados; 15 - Apresentação dos resultados. Círculo verde (+) simboliza baixo risco de viés. Círculo vermelho (-) simboliza alto risco de viés.

#### **4. AÇÕES DA ANGIOTENSINA-(1-7) SOBRE OS PARÂMETROS FISIOLÓGICOS ESTUDADOS**

A força estatística das ações da Ang-(1-7) sobre os parâmetros estudados nos estudos elegíveis foi obtida por metanálise. Para isso, 8 artigos foram incluídos, por apresentarem maior homogeneidade de intervenção e parâmetros estudados, dos quais 4 estudos induziram uma condição de SMet por dieta de frutose e 4 que induziram por uma dieta com alto teor de gordura (HFD). Estes estudos estão apresentados na Tabela 01.

**Tabela 01.** Características metodológicas quanto ao tipo de dieta e intervenção dos estudos incluídos na metanálise.

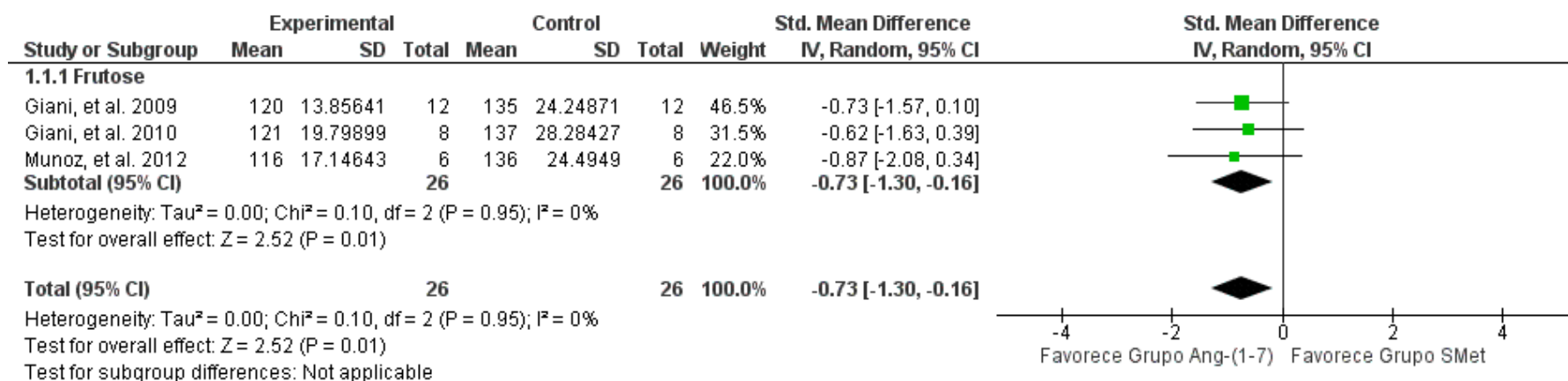
| Autor e ano                   | Linhagem (idade)                  | Massa corpórea<br>(inicial) | Indução da SMet |            | Intervenção                  |                          |
|-------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------|------------|------------------------------|--------------------------|
|                               |                                   |                             | Dieta           | Duração    | Dose<br>(via de adm)         | Duração do<br>tratamento |
| <b>Giani et al, 2009</b>      | Sprague-Dawley<br>(6 semanas)     | 220 - 240g                  | Frutose 10%     | 6 semanas  | 100ng/Kg/min<br>(subcutânea) | 2 semanas                |
| <b>Giani et al, 2010</b>      | Sprague-Dawley<br>(xxx)           | 220 - 240g                  | Frutose 10%     | 6 semanas  | 100ng/Kg/min<br>(subcutânea) | 2 semanas                |
| <b>Guimarães et al, 2014</b>  | Sprague-Dawley<br>(6 à 7 semanas) | (xxx)                       | Frutose 10%     | 10 semanas | 200ng/h<br>(ICV)             | 4 semanas                |
| <b>Munoz et al, 2012</b>      | Sprague-Dawley<br>(xxx)           | 220 - 240g                  | Frutose 10%     | 6 semanas  | 100ng/Kg/min<br>(subcutânea) | 2 semanas                |
| <b>Barbosa et al, 2019</b>    | Fischer<br>(4 semanas)            | 50 ± 0,9g                   | HFD             | 13 semanas | 40µg/kg<br>(oral)            | 6 semanas                |
| <b>Barbosa et al, 2020</b>    | Fischer<br>(4 semanas)            | 71,7 ± 1,04g                | HFD             | 15 semanas | 40µg/kg<br>(oral)            | 7 semanas                |
| <b>Figueiredo et al, 2019</b> | Fischer<br>(4 semanas)            | 49 ± 7g                     | HFD             | 13 semanas | 40µg/kg<br>(oral)            | 6 semanas                |
| <b>Santos et al, 2013</b>     | Sprague-Dawley<br>(xxx)           | (xxx)                       | HDF             | 8 semanas  | 100µg/kg<br>(oral)           | 8 semanas                |

(xxx) = não reportado no artigo científico. Via de adm = via de administração.

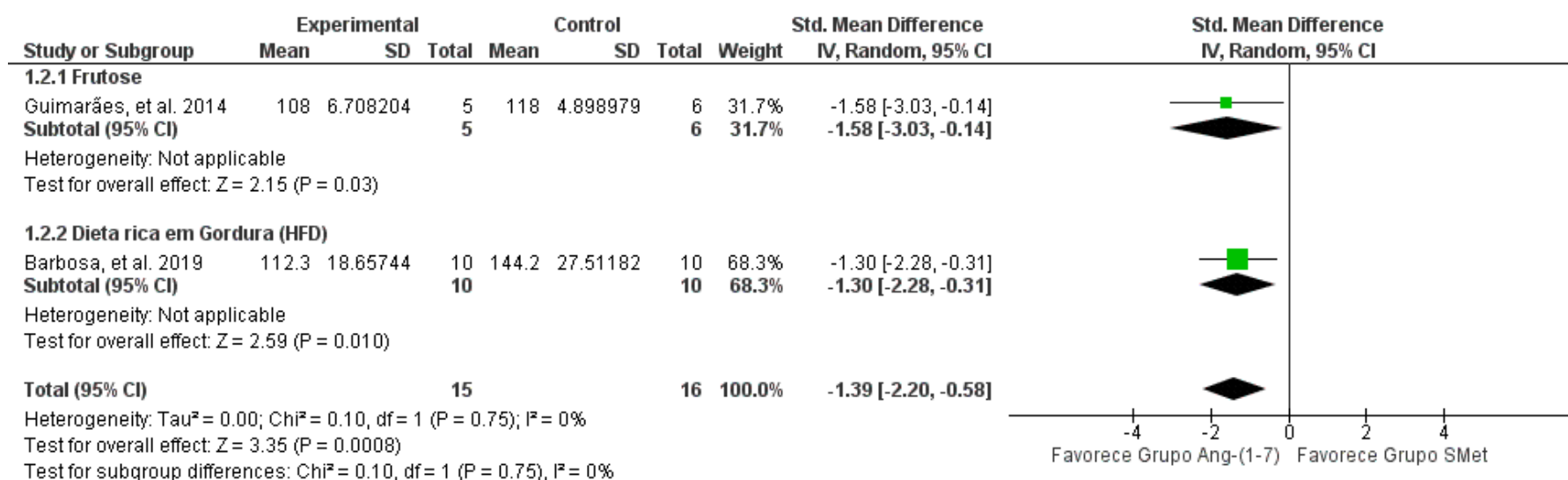
#### **4.1 AÇÃO DA ANGIOTENSINA-(-1-7) SOBRE PARÂMETROS CARDIOVASCULARES**

A Figura 04 mostra a metanálise para o parâmetro da Pressão Arterial Sistólica, que foi analisado em 3 estudos que realizaram a dieta rica em Frutose. O resultado da análise mostra que houve diferença estatística significativa a favor da intervenção da Ang-(1-7), com 100% de homogeneidade entre os estudos.

Dos 8 estudos considerados para a metanálise, apenas 2 estudos avaliaram o parâmetro de Pressão Arterial Média, sendo 1 estudo com dieta rica em frutose e outro com HFD. De forma similar, apesar da diferença metodológica (dieta), o resultado da metanálise também mostrou diferença estatística significativa a favor da intervenção com Ang-(1-7), com uma homogeneidade de 100% entre os estudos (Figura 5).



**Figura 4. Metanálise da Pressão Arterial Sistólica.**

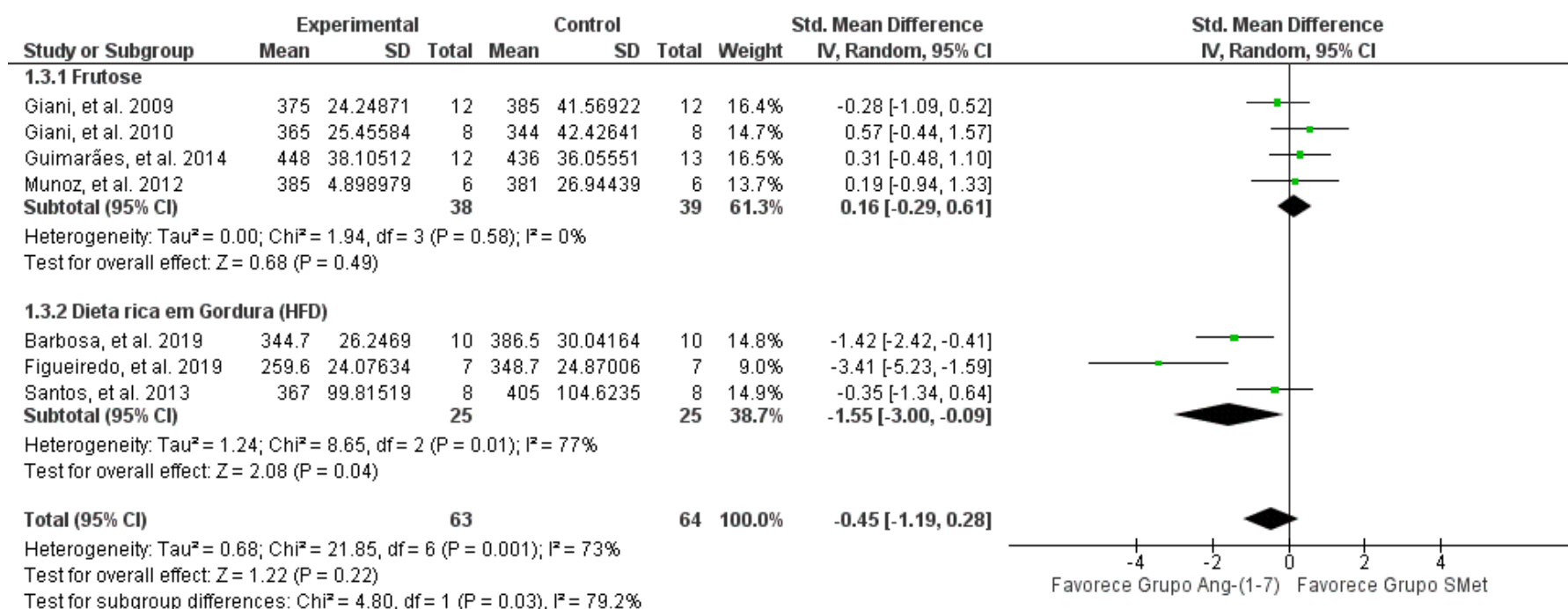


**Figura 5. Metanálise da Pressão Arterial Média.**

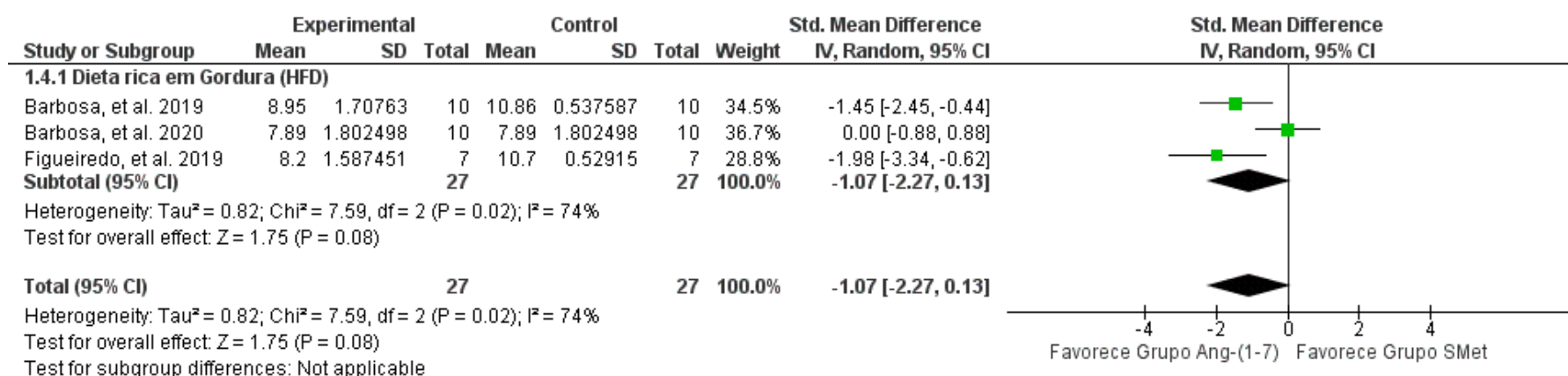
## 4.2 AÇÃO DA ANGIOTENSINA-(1-7) SOBRE A MASSA CORPÓREA E ÍNDICE DE ADIPOSIDADE

A Figura 06 mostra o resultado da metanálise para os 6 estudos que avaliaram a massa corpórea do animal ao final do experimento. Como pode ser observado, foi realizada uma análise considerando a dieta ofertada (subgrupos: Frutose e HFD), bem como uma análise incorporando todos os estudos, a despeito da dieta. De forma interessante, observa-se que não houve diferença significativa quanto às ações da Ang-(1-7) sobre a massa corpórea nos animais que receberam dieta rica em Frutose, havendo ainda um favorecimento ao grupo controle nos estudos Giani et al, 2010, Guimarães et al, 2014 e Munoz, et al 2012. Em contraste, apesar da alta heterogeneidade, houve uma nítida ação favorável da Ang-(1-7) sobre este parâmetro nos animais que receberam dieta hiperlipídica (HFD). Por fim, a análise conjunta, que incorpora estudos com dieta rica em frutose e HFD, mostra uma diferença significativa da intervenção com Ang-(1-7) sobre a massa corpórea dos animais, em comparação aos animais do grupo controle.

O índice de adiposidade (Figura 07) foi avaliado apenas em 3 estudos, todos conduzidos com dieta HFD. A metanálise para este parâmetro revelou uma alta heterogeneidade nos estudos (74%) e que não houve diferença estatística quanto à intervenção com Ang-(1-7), apesar do resultado final ter favorecido o grupo intervenção ( $P=0,08$ ), com. (Figura 7), a metanálise não deu significância estatística entre os grupos, mas favorece o grupo intervenção,



**Figura 6. Metanálise da Massa corpórea.**



**Figura 7. Metanálise do índice de adiposidade.**

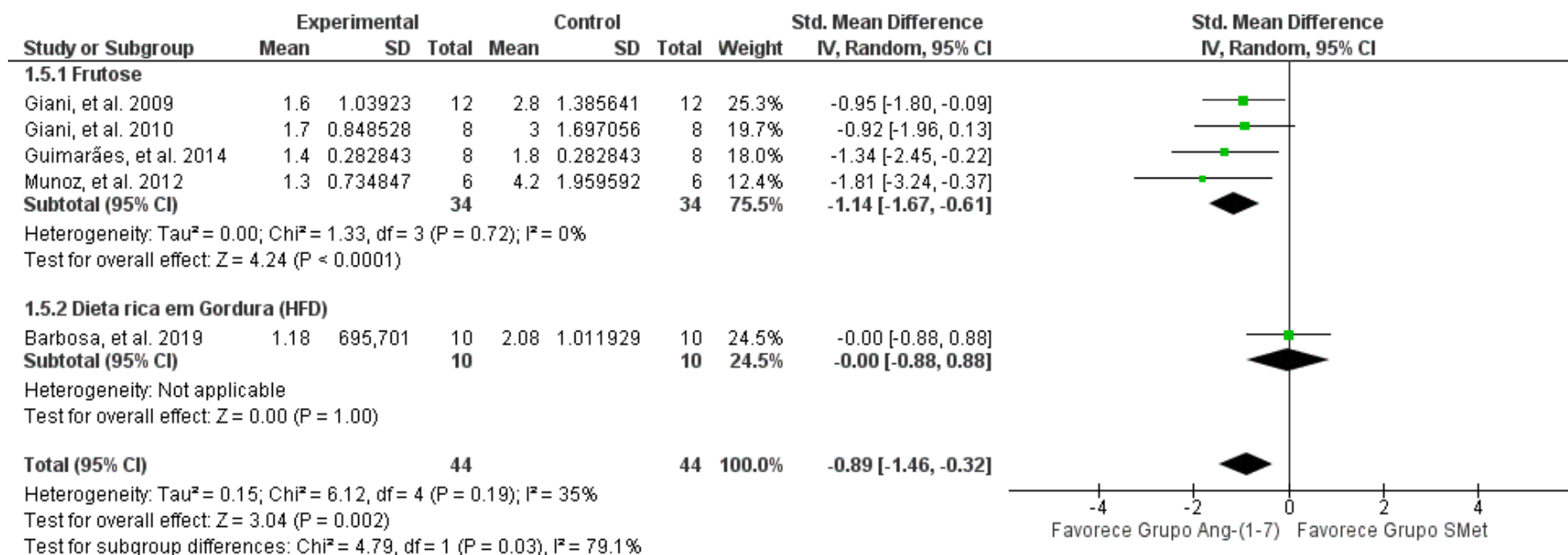
### 4.3 AÇÃO DA ANGIOTENSINA-(-1-7) SOBRE O CONTROLE GLICÊMICO

A Figura 08 mostra o resultado da metanálise para o parâmetro Insulina sérica. Este parâmetro foi avaliado em 5 estudos, sendo 4 conduzidos com dieta rica em frutose. Nestes, foi possível observar uma nítida diferença estatisticamente significativa a favor da intervenção da Ang-(1-7) e uma homogeneidade de 100% entre os estudos, a despeito das diferentes vias de administração utilizadas nesses estudos: subcutânea (n=3) e icv (n=1).

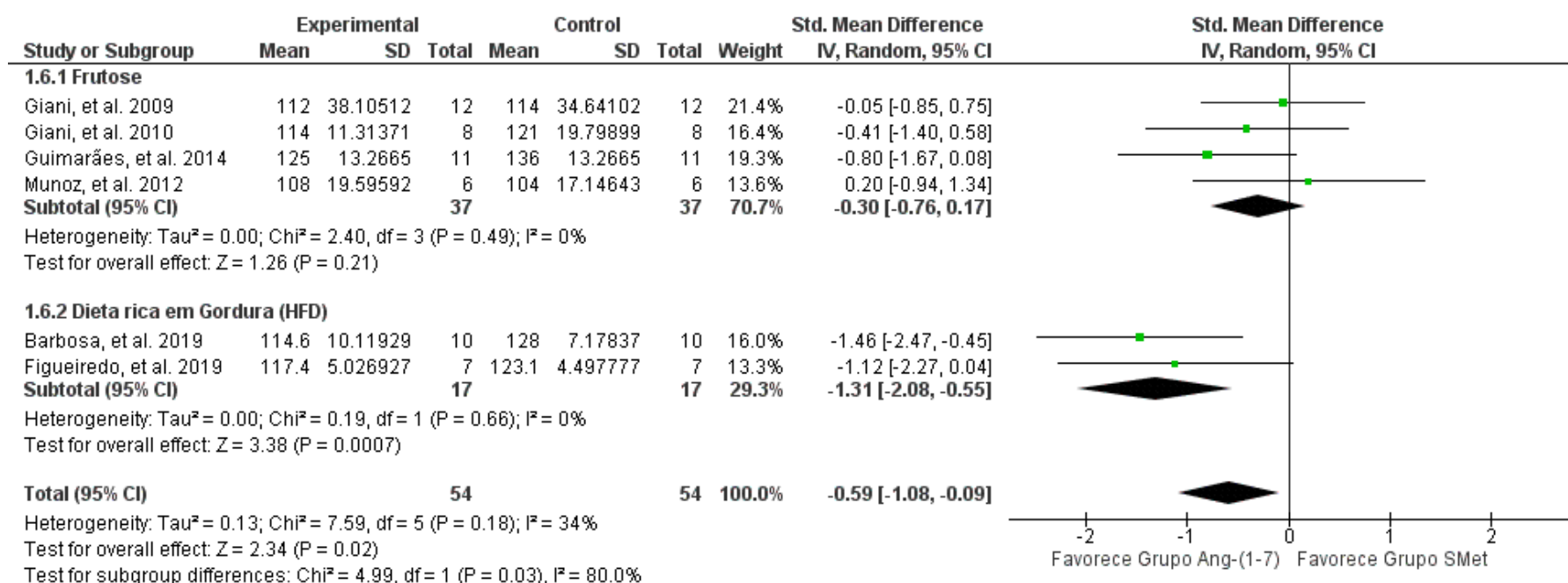
Por outro lado, o estudo conduzido com dieta HFD não apresentou efeito da administração oral de Ang-(1-7) sobre este parâmetro. Apesar disso, a análise conjunta dos dados revelou efeito benéfico da Ang-(1-7) (Figura 08).

Quanto ao parâmetro glicemia, a Figura 09 mostra que a intervenção de Ang-(1-7) é favorável sobre este parâmetro tanto nos estudos conduzidos com dieta rica em Frutose quanto HFD, com 100% de homogeneidade entre os subgrupos (Frutose e HFD) e um resultado ainda mais expressivo nos estudos que utilizaram dieta HFD, os quais fizeram administração oral da Ang-(1-7).

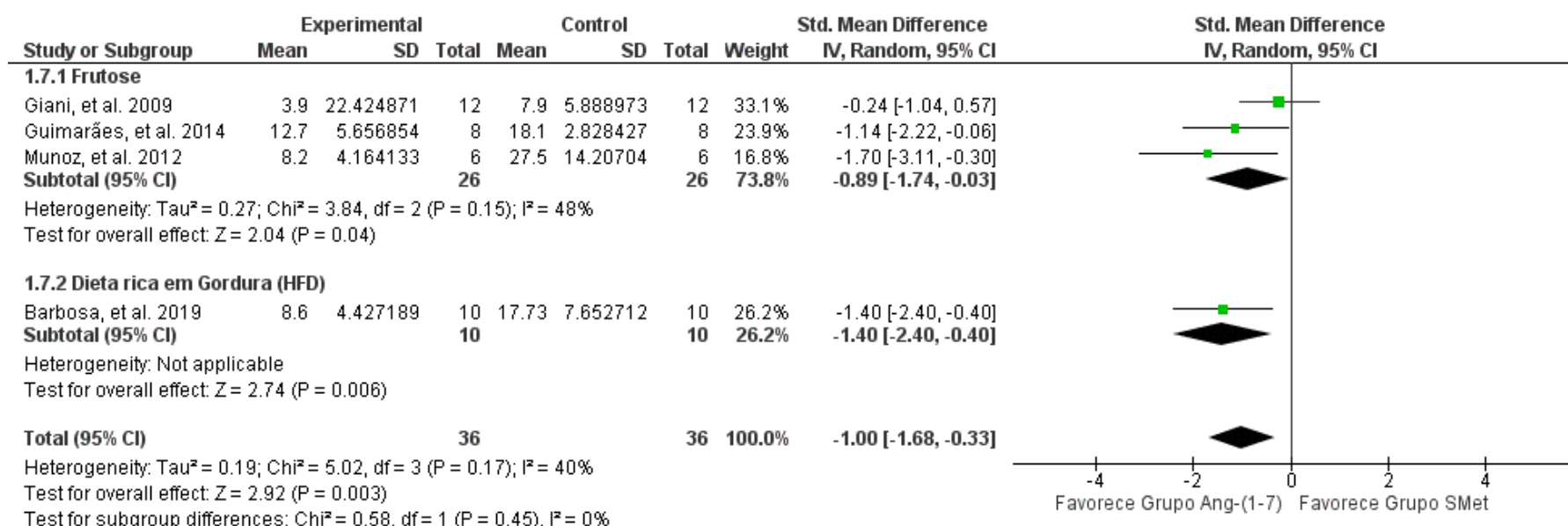
Por fim, quanto ao índice HOMA, como mostra a Figura 10, a metanálise revelou resultado favorável à intervenção em todos os estudos, com heterogeneidade inferior a 50%, o que reforça uma ação benéfica da Ang-(1-7) sobre a resistência insulínica em todos os tipos de vias de administração utilizadas (isto é: subcutânea, icv e via oral).



**Figura 8. Metanálise para Insulinemia.**



**Figura 9. Metanálise da Glicose.**



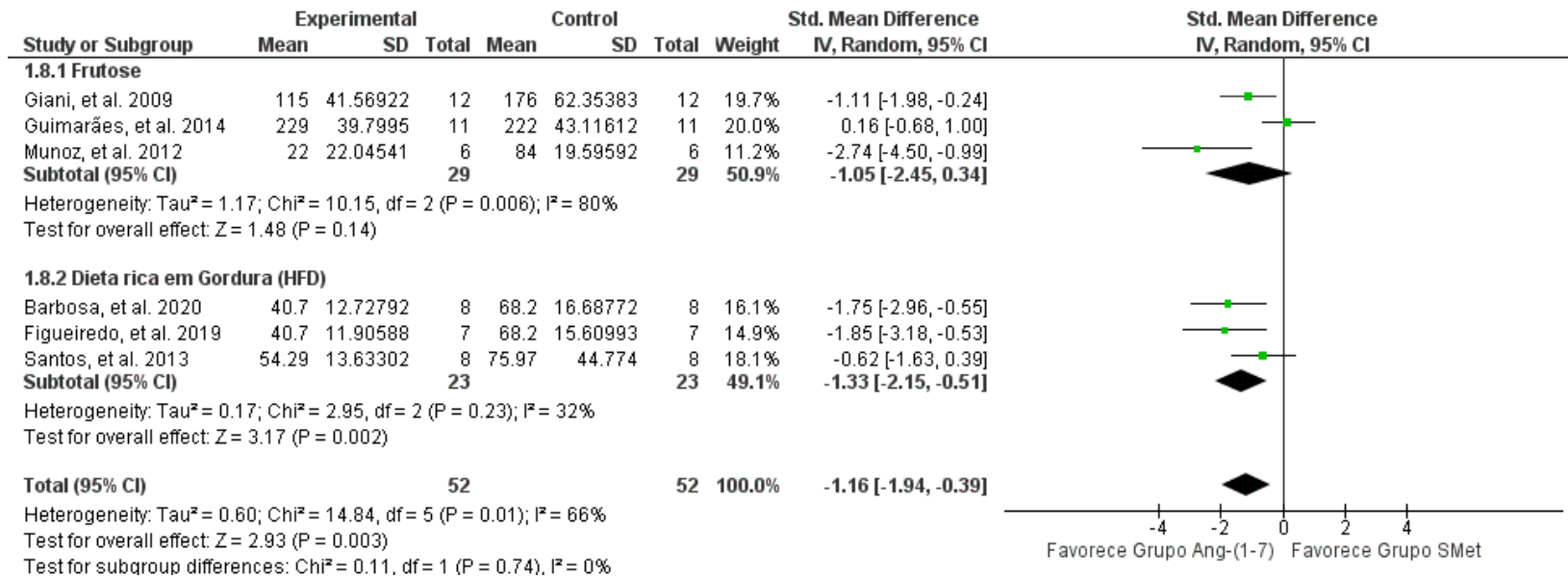
**Figura 10. Metanálise do índice HOMA.**

#### 4.4 AÇÃO DA ANG-(-1-7) NO PERFIL LIPÍDICO

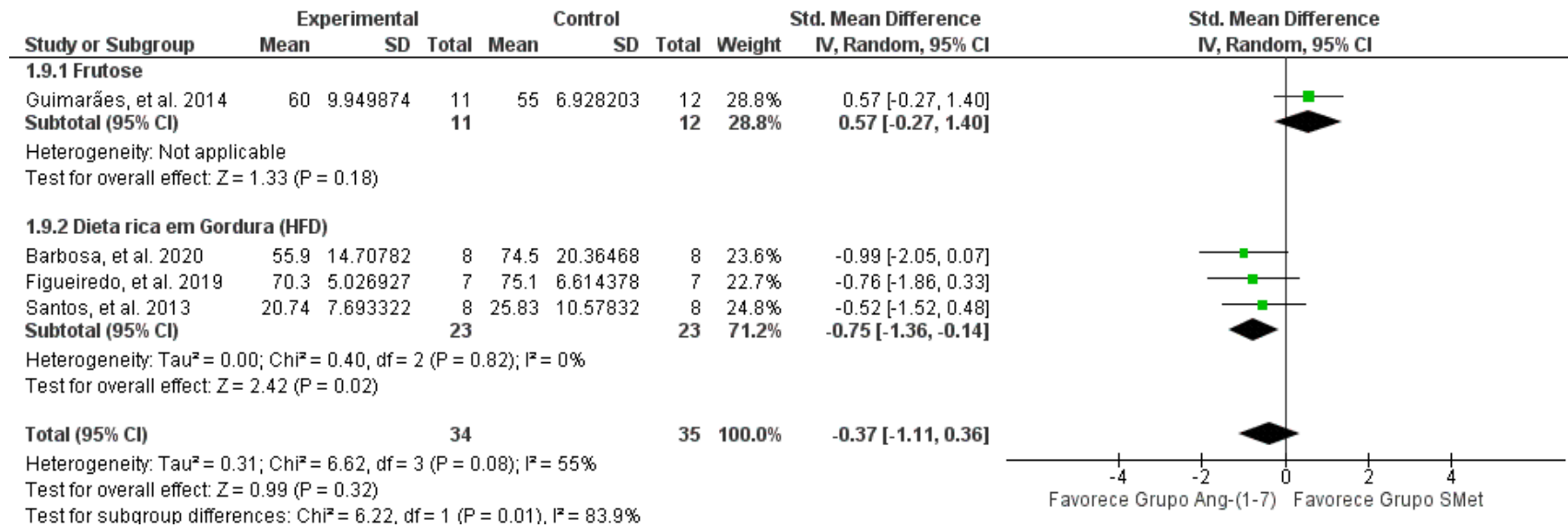
A Figura 11 reporta o resultado da metanálise para o parâmetro Triglicérides sérico, com um resultado favorável estatisticamente significativo para a intervenção de Ang-(1-7), seja no subgrupo Frutose ou HFD, e mesmo para a análise conjunta. Apenas o estudo de Guimarães et al, 2014, que realizou infusão icv, não apresentou diferença significativa entre os grupos.

Quanto ao parâmetro Colesterol total sérico, apresentado na Figura 12, um único estudo conduzido com dieta rica em frutose analisou este parâmetro, e não observou diferença estatística. Em contrapartida, 3 estudos conduzidos com dieta HFD analisaram este parâmetro e reportaram diferença estatística, o que foi reafirmada com a metanálise do subgrupo ( $P=0,02$ ). Por outro lado, a metanálise incorporando ambos os subgrupos revelam que não houve diferença significativa quanto à intervenção com Ang-(1-7). Esta análise revelou ainda uma heterogeneidade de 83,9% entre os subgrupos ( $P<0,01$ ).

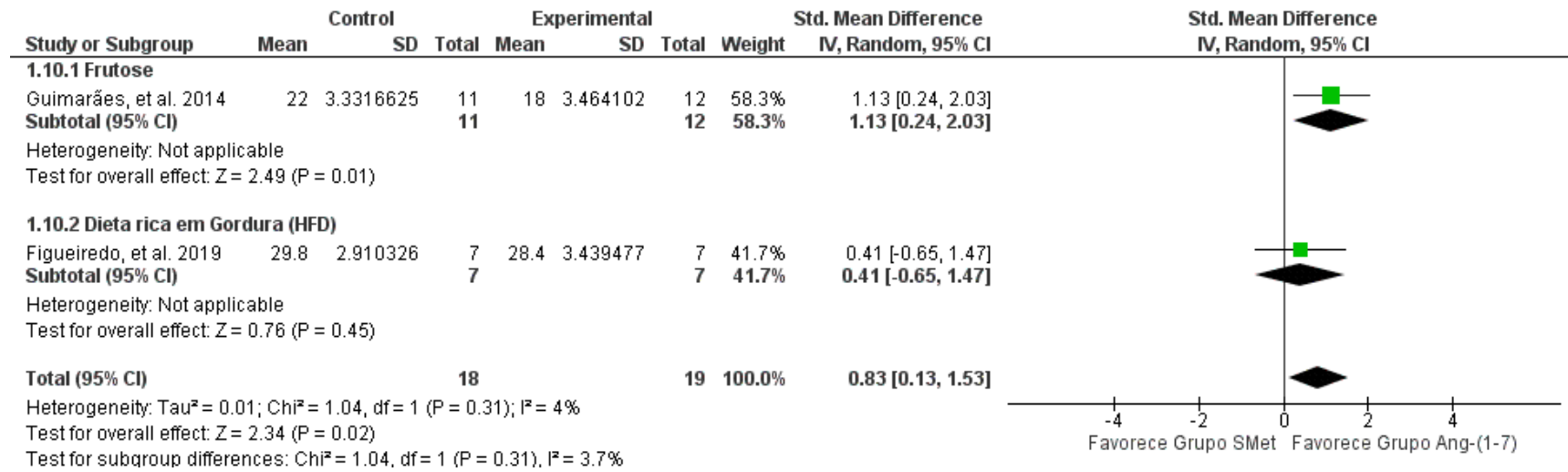
Apenas um estudo em cada subgrupo analisou o parâmetro HDL, como mostra a Figura 13, a metanálise apresentou significância estatística, com favorecimento ao grupo intervenção, dessa vez mostrado no lado direito do gráfico, uma vez que o efeito foi o aumento dos níveis séricos desse parâmetro.



**Figura 21. Metanálise do Triglicérides sérico.**



**Figura 32. Metanálise do Colesterol total sérico.**



**Figura 43. Metanálise para o HDL**

## DISCUSSÃO

O presente estudo teve por objetivo sistematizar os artigos científicos originais da literatura científica com foco nas ações da Ang-(1-7) em modelos dietéticos de estudo da síndrome metabólica em ratos. Como resultado, foi observado que a literatura científica dispõe de um total de 13 artigos de ensaios pré-clínicos publicados em inglês com essas características. Destes, a maioria elucidou ações do peptídeo Ang-(1-7) sobre o sistema cardiovascular e/ou metabolismo energético, tendo como achados principais a redução da pressão arterial sistólica e a melhora da sensibilidade à insulina. Não há estudo científico sobre o tema, publicado em outro idioma além do inglês, considerando os critérios de inclusão da presente revisão sistemática.

Sobre a origem dos estudos elegíveis, estas derivam de 6 países, sendo o Brasil e a Argentina, os principais centros de pesquisa sobre o tema. O ano que marca o início da primeira publicação é 2009, utilizando ratos Sprague-Dawley e uma dieta rica em frutose para estudo da via insulínica (Giani, et al. 2009). Um estudo bibliométrico está sendo conduzido pelo mesmo grupo de pesquisa, em paralelo a presente revisão sistemática, com o intuito de sistematizar essas informações referentes aos parâmetros bibliométricos.

A partir de uma análise detalhada dos aspectos metodológicos em função da intervenção, vias de administração, modelos dietéticos, e principais achados dos estudos elegíveis, destaca-se que:

Quanto aos parâmetros fisiológicos estudados, a maioria dos artigos elucidou simultaneamente tanto parâmetros do sistema cardiovascular, quanto do metabolismo energético, indicando que a maioria dos estudos utilizou de uma abordagem ampla, direcionada aos diferentes fatores de risco que caracterizam a síndrome metabólica.

O modelo de dieta mais utilizado foi o HFD, seguido pela dieta rica em frutose, nestes a maioria dos estudos elucidou pelo menos um parâmetro cardiovascular, a pressão arterial sistólica.

Quanto às vias de administração da Ang-(1-7), dois trabalhos estudaram as respostas mediadas pela infusão intracerebroventricular (icv), e um deles mostrou que este peptídeo reduziu a pressão arterial e tônus simpático, melhorou o controle barorreflexo e a tolerância à glicose, em animais alimentados com dieta rica em frutose (Guimarães et al, 2014). O outro (Winkler et al, 2018) mostrou Ang-(1-7) em alta dose

(1 - 7) reduziu o peso ganho e ingestão de energia de ratos alimentados com dieta de cafeteria.

Os outros 3 estudos conduzidos com a dieta rica em frutose realizaram infusão subcutânea da Ang-(1-7), e observaram melhora da pressão arterial sistólica e da sinalização da insulina no fígado, músculo esquelético e tecido adiposo (Giani et al, 2009), melhora de hipertrofia e fibrose cardíaca (Giani et al, 2010; Munoz et al, 2012).

Ratos em uma dieta com alto nível de frutose e baixo magnésio (HFrD), apresentaram menor peso corporal, massa gorda total, triglicerídeos séricos, melhor tolerância à glicose e melhor sensibilidade à insulina (Marcus et al, 2013). Esse trabalho, particularmente, induziu a SMet por um período muito superior aos demais, oferecendo a dieta aos animais por até 6 meses. Em adição, o tempo de intervenção também foi muito longo comparado aos outros estudos, com duração de 2 meses e uma dose superior até 5x a mais que os demais.

A administração crônica oral de Ang-(1-7) preveniu a elevação acentuada dos níveis de glicose no sangue com uma dose de 30 µg/kg, reverteu o estado hiperglicêmico estabelecido com uma dose de 100 µg/kg e resultou em melhora da sensibilidade à insulina, redução da insulina plasmática e diminuição da nefropatia diabética (Santos et al, 2013). Além disso, em ratos alimentados com dieta HFD, o tratamento com 40 µg/kg de Ang-(1-7) por via oral durante 6 semanas restaurou a resistência à insulina e leptina, restaurou parâmetros cardiovasculares e normalizou a expressão de marcadores inflamatórios (Barbosa et al, 2019); normalizou o perfil lipídico, reduziu o estresse oxidativo e melhorou a via de sinalização da insulina no fígado (Barbosa et al, 2020). O único trabalho que analisou a administração oral de um análogo da Ang-(1-7) (Barbosa et al, 2020), o A-1317, observou efeitos semelhantes, sendo que o análogo se mostrou ainda mais efetivo na restauração da resistência à insulina, melhora do funcionamento das células β pancreáticas e danos ao fígado.

A Ang (1-7) em doses altas (600ng/h; icv) diminuiu ligeiramente o ganho de peso e a ingestão de energia em ratos SD alimentados com uma dieta de cafeteria (Winkler et al, 2018). Nesse contexto, torna-se interessante observar que há um número maior de trabalhos utilizando dietas HFD em relação à dieta de cafeteria, porém, em um estudo que comparou ratos alimentados com os dois tipos de dieta, a dieta de cafeteria mostrou ser um modelo mais robusto para estudo de SMet por criar um fenótipo de obesidade exagerada com intolerância à glicose e inflamação realizado (Sampey, et al. 2011), o que pode remeter à questão de qual modelo seria mais apropriado para o estudo da síndrome.

Estudos futuros, direcionados a este fim, poderão explicar melhor sobre o tema. Outra questão é sobre o impacto das ações da Ang-(1-7), de forma comparativa, entre esses dois modelos, ou seja, uma avaliação comparativa da intensidade de ação do peptídeo. Porém, na literatura os outros trabalhos encontrados que associam a dieta de cafeteria e a ação da Ang-(1-7), utilizaram ratos transgênicos que superexpressam o peptídeo. De forma semelhante, nestes estudos foi observado que a superexpressão de Ang-(1-7) preveniu o aumento de peso corporal induzido por dieta de cafeteria, sem afetar o desempenho cardíaco neste modelo experimental de rato de obesidade (Blanke et al, 2015), e regulou a ingestão de alimentos e o peso corporal e contribuiu para a perda de peso após o bloqueio do receptor AT<sub>1</sub>. (Schuchard et al, 2015).

Alguns dos estudos elegíveis à presente revisão elucidaram também sobre alterações celulares e/ou teciduais, bem como sobre possíveis vias de sinalização envolvidas com as ações da Ang-(1-7), como a normalização de ativação da sinalização de insulina através da via IR/IRS-1/PI3K/Akt no músculo esquelético, fígado e tecido adiposo (Giani et al, 2009), melhora da hipertrofia e fibrose cardíacas e atenuação das vias de promoção do crescimento no coração diminuindo níveis de fosforilação significativamente mais baixos de ERK1/2, JNK1/2 e p38MAPK (Giani et al, 2010), aumento da sinalização ANG- (1-7) por meio da via Mas/eNOS/SIRT1 após choque térmico (Karpe et al, 2014).

Além dos resultados brutos de qualquer estudo que se propõe em responder uma pergunta clínica relevante, deve-se também levar em conta detalhes que por muitas vezes passam despercebidos aos pesquisadores, mas que são fundamentais para uma reprodutibilidade mais confiável desses estudos, minimizando os vieses dos achados. Mediante o exposto, as diretrizes ARRIVE consistem em uma lista de verificação de 20 itens que descrevem as informações mínimas que todas as publicações científicas que relatam pesquisas com animais devem incluir, como o número e as características específicas dos animais usados (incluindo espécie, linhagem, sexo e histórico genético); detalhes de moradia e manejo; e os métodos experimentais, estatísticos e analíticos (incluindo detalhes dos métodos usados para reduzir o preconceito, como randomização e cegamento). Todos os itens da lista de verificação foram incluídos para promover relatórios abrangentes e de alta qualidade para permitir uma revisão crítica precisa do que foi feito e encontrado (Sert et al, 2020). No presente estudo, essa diretriz foi utilizada como base para julgar os vieses dos presentes estudos, etapa crucial em uma revisão sistemática.

Dos 13 estudos, cinco não descreveram totalmente as informações acerca das características dos animais que utilizaram, faltando citar, por exemplo, o sexo, o peso e a idade inicial dos animais (Figueiredo et al., 2019; Giani et al., 2010; Guimarães et al, 2014; Santos et al, 2013). A menção detalhada de tais características é de crucial importância no que concerne à reprodutibilidade dos estudos, na discussão e compreensão de resultados divergentes, como preconiza o Guia ARRIVE de redação de estudos com animais, pois prejudica a avaliação da confiabilidade dos resultados (Sert, et al. 2020).

Somente 7 estudos relataram a randomização dos animais entre os grupos experimentais, método que equilibra a distribuição dos animais entre os grupos e minimiza variáveis que podem interferir nos resultados. Sobre este aspecto, o uso de métodos de randomização apropriados durante a alocação aos grupos garante que cada unidade experimental tenha uma probabilidade igual de receber um tratamento específico e fornece números equilibrados em cada grupo de tratamento. Selecionar um animal 'ao acaso' (ou seja, aleatoriamente ou arbitrariamente) de uma gaiola não é estatisticamente aleatório, pois o processo envolve julgamento humano. Pode introduzir preconceitos que influenciam os resultados, já que um pesquisador pode (consciente ou inconscientemente) fazer julgamentos ao alocar um animal a um grupo particular, ou por causa de diferenças desconhecidas e não controladas nas condições experimentais ou animais em grupos diferentes, para isso algumas estratégias podem ser consideradas como características dos animais, localização nas racks, medição de um parâmetro do estudo, entre outros (Guia ARRIVE, 2020). Apenas 1 estudo relatou que fez este processo por pareamento de pesos entre os animais.

A falha na randomização pode resultar na superestimação dos benefícios aparentes do tratamento das intervenções em uma série de áreas de doenças e medidas de resultados (Hirst et al, 2014). Outro ponto importante não realizado ou não exposto no manuscrito refere-se ao cegamento dos pesquisadores, que podem superestimar a análise dos resultados, apenas 2 estudos relataram o cegamento em um parâmetro analisado, sendo este a análise histológica das amostras dos estudos (ver Figura 3).

Nenhum estudo relatou os critérios de inclusão e exclusão dos animais no estudo. Em estudos que investigam o surgimento e tratamento de SMet, esses critérios são de crucial importância devido aos múltiplos fatores envolvidos neste modelo experimental. Em adição, quanto à exclusão ou menção de óbitos também só foram relatados em 2 estudos.

De forma geral, nota-se que os trabalhos seguem de maneira similar o que é ou não reportado, essas informações que garantem a qualidade dos estudos podem não ser tão divulgadas no meio científico; ou se são divulgadas, não são aplicadas; como também pode haver uma despreocupação por parte dos pesquisadores ao relatarem tais detalhes.

A metanálise foi realizada com 8 estudos devido ao maior grau de homogeneidade quanto ao modelo de indução da SMet e duração da intervenção. Destes, 4 estudos utilizaram dieta rica em frutose, dos quais 3 realizaram infusão subcutânea, e 1 infusão ICV da Ang-(1-7), com dose e duração de pouca divergência. Os demais estudos ( $n = 4$ ) utilizaram dieta HFD, sendo todos com administração da Ang-(1-7) por via oral, com dose e duração de pouca divergência.

Com a síntese quantitativa dos resultados desses estudos, pode-se destacar que em parâmetros cardiovasculares, a Ang-(1-7) apresentou efeito favorável ao controle da pressão arterial sistólica, por infusão subcutânea e dose de 100ng/kg/min durante 2 semanas, e controle da pressão arterial média por via icv e subcutânea, mesmo em doses distintas. No controle glicêmico e melhora da resistência à insulina, a administração oral da Ang-(1-7) apresentou maior efeito de tratamento, em comparação à icv e subcutânea.

De forma semelhante, a administração oral da Ang-(7) também exerce maior efeito no que se refere à diminuição da massa corpórea e índice de adiposidade. O forest plot da figura 6 mostra uma alta heterogeneidade entre esses parâmetros, que pode ser explicado, pelo menos em parte, devido à diferença inicial dos pesos dos animais. Observou-se que os ratos de Barbosa et al, 2019 e de Figueiredo et al, 2019 pesavam inicialmente em torno de 50g, porém os ratos de Figueiredo apresentavam uma variação de até 14g entre si, e no estudo de Santos et al, 2013 não foi relatado o peso inicial dos animais. Outro fator que pode ter influenciado também é a duração do tempo de indução da SMet, pois Barbosa e Figueiredo, 2019 ofereceram a dieta por 13 semanas e Santos et al, 2013 por 8 semanas. É possível que a heterogeneidade presente na figura 7 seja explicada, pelo menos em parte, pelo fato os ratos de Barbosa et al, 2020 pesarem inicialmente até 20g a mais que os demais, como também ao maior tempo de indução da SMet, sendo de 15 semanas, contra 13 dos demais. É válido ressaltar que a ausência do peso inicial de Santos et al, 2013 impossibilita analisar mais profundamente esses dados.

Foi observado também que a melhora do perfil lipídico foi mais expressiva quando a infusão oral de Ang-(1-7) iniciou a partir de 6 a 7 semanas de dieta, e menos expressiva quando teve início após 8 semanas de dieta, mesmo em dose maior, seguida em menor grau de magnitude, com a administração subcutânea. Curiosamente, a administração icv

apresenta melhora em parâmetros glicêmicos e pouco significativos em perfil lipídico, com exceção do HDL, que foi expressamente melhor em comparação à infusão oral.

Vale ressaltar que as principais limitações do presente estudo são em torno dos poucos trabalhos que estudaram a ação de Ang(-7) em ratos não transgênicos, como também à alta heterogeneidade em torno dos mesmos. Seria interessante também, um estudo que elucidasse as forças de cada dieta nos principais fatores de risco que compreendem a SMet, a fim de uniformizar um modelo mais consistente para o estudo da SMet em modelos animais, pois até o momento presente não há diretrizes que determinem a condição de SMet em animais.

## CONCLUSÃO

O presente estudo sistematizou um total de 13 artigos científicos pré-clínicos que elucidaram ações da Ang-(1-7) em modelos dietéticos de indução de SMet utilizando ratos como modelo animal. De forma interessante, notou-se que, independente da via de administração, duração da intervenção e dieta para indução da SMet, a infusão de Ang-(1-7) promoveu de forma consistente a melhora do perfil glicêmico, sensibilidade à insulina e da pressão arterial nos animais. Por outro lado, estes estudos falharam quanto ao atendimento dos parâmetros de qualidade dos estudos, apresentando alto risco de viés para a maioria dos parâmetros avaliados.

## REFERÊNCIAS

- Barbosa, M. A. et al. (2019). Oral Ang-(1-7) treatment improves white adipose tissue remodeling and hypertension in rats with metabolic syndrome. **Nutr.: X** **1**, 100004. doi: 10.1016/j.nutx.2019.100004
- Barbosa, M. A., et al. (2020). The Novel Angiotensin-(1-7) Analog, A-1317, Improves Insulin Resistance by Restoring Pancreatic  $\beta$ -Cell Functionality in Rats With Metabolic Syndrome. **Frontiers in pharmacology**, **11**, 1263. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01263>
- Blanke, K. et al. (2015) Effect of Angiotensin(1-7) on Heart Function in an Experimental Rat Model of Obesity. **Front. Physiol.** 6:392. doi: 10.3389/fphys.2015.00392
- Bunyan, J., Murrell, E. A., & Shah, P. P. (1976). The induction of obesity in rodents by means of monosodium glutamate. **The British journal of nutrition**, 35(1), 25–39. <https://doi.org/10.1079/bjn19760005>
- Campagnole-Santos MJ, et al (1992). Differential baroreceptor reflex modulation by centrally infused angiotensin peptides. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol** 263: R89–R94.
- de Kloet, A. D., Krause, E. G., & Woods, S. C. (2010). The renin angiotensin system and the metabolic syndrome. **Physiology & behavior**, 100(5), 525–534. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.03.018>
- de Vries RBM, et al (2011). A search filter for increasing the retrieval of animal studies in Embase. **Laboratory Animals**. 2011;45(4):268-270. doi:[10.1258/la.2011.011056](https://doi.org/10.1258/la.2011.011056)
- du Sert P. N, et al. (2020) Reporting animal research: Explanation and elaboration for the ARRIVE guidelines 2.0. **PLOS Biology** 18(7): e3000411
- Eckel, R. H.; GRUNDY, S. M.; ZIMMET, P. Z (2005). The metabolic syndrome. **The Lancet**, v. 365, n. 9468, p. 1415-1428, ISSN 0140-6736.
- Fenwick, N. et al. (2009). “The welfare of animals used in science: how the "Three Rs" ethic guides improvements.” **The Canadian veterinary journal = La revue vétérinaire canadienne** vol. 50,5: 523-30.
- Ferreira AJ, et al. (2011). The angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis is expressed in sinoatrial node cells of rats. **J Histochem Cytochem** 59: 761–768. doi:10.1369/0022155411411712.
- Figueiredo V.P., et al. (2019). Antioxidant Effects of Oral Ang-(1-7) Restore Insulin Pathway and RAS Components Ameliorating Cardiometabolic Disturbances in Rats. **Oxid Med Cell Longev**. 2019;2019:5868935. Published 2019 Jul 14. doi:10.1155/2019/5868935

Giani, J. F. et al. (2010). Angiotensin-(1-7) improves cardiac remodeling and inhibits growthpromoting pathways in the heart of fructose-fed rats. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 298, n. 3, p. H1003–H1013, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00803.2009>

Giani, J. F. et al. (2009). Chronic infusion of angiotensin-(1-7) improves insulin resistance and hypertension induced by a high-fructose diet in rats. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 296, n. 2, p. E262–E271. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90678.2008>

Guimaraes PS, et al. (2014). Increasing angiotensin-(1-7) levels in the brain attenuates metabolic syndrome-related risks in fructose-fed rats. **Hypertension** 63: 1078–1085, 2014. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01847.

Guimaraes PS, et al. (2012). Chronic infusion of angiotensin-(1-7) into the lateral ventricle of the brain attenuates hypertension in DOCA-salt rats. **Am J Physiol Heart Circ Physiol** 303: H393–H400. doi:10.1152/ajpheart.00075.

Hirst, J.A. et al. (2014) The Need for Randomization in Animal Trials: An Overview of Systematic Reviews. **PLOS ONE** 9(6): e98856 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098856>

Hooijmans CR, Tillema A, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M. (2010). Enhancing search efficiency by means of a search filter for finding all studies on animal experimentation in PubMed. **Lab Anim** ;44:170–5.

Hooijmans, C. R., IntHout, J., Ritskes-Hoitinga, M., & Rovers, M. M. (2014). Meta-analyses of animal studies: an introduction of a valuable instrument to further improve healthcare. **ILAR journal**, 55(3), 418–426. <https://doi.org/10.1093/ilar/ilu042>

Hooijmans, C.R. et al. (2014). SYRCLE’s risk of bias tool for animal studies. **BMC Med Res Methodol** 14, 43. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-43>

<https://arriveguidelines.org/arrive-guidelines> (acessado em: 07/03/2021)

<https://www.heart.org/en/health-topics/metabolic-syndrome/about-metabolic-syndrome> (acessado em: 07/03/2021)

Iwata M, et al. (2005). Angiotensin-(1-7) binds to specific receptors on cardiac fibroblasts to initiate antifibrotic and antitrophic effects. **Am J Physiol Heart Circ Physiol** 289: H2356–H2363, 2005. doi:10.1152/ajpheart.00317.2005.

Kangussu LM. et al. (2015). Activation of angiotensin-(1-7)/Mas axis in the brain lowers blood pressure and attenuates cardiac remodeling in hypertensive transgenic (mRen2)27 rats. **Neuropharmacology** 97: 58–66. doi:10.1016/j.neuropharm.2015.04.036.

Karpe, P. A.; Tikoo, K. (2014). Heat shock prevents insulin resistance-induced vascular complications by augmenting angiotensin-(1-7) signaling. **Diabetes**, v. 63, n. 3, p. 1124–1139. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/db13-1267>

Kennedy, A. J., Ellacott, K. L., King, V. L., & Hasty, A. H. (2010). Mouse models of the metabolic syndrome. **Disease models & mechanisms**, 3(3-4), 156–166. <https://doi.org/10.1242/dmm.003467>

Krauth, D., Woodruff, T. J., & Bero, L. (2013). Instruments for assessing risk of bias and other methodological criteria of published animal studies: a systematic review. **Environmental health perspectives**, 121(9), 985–992. <https://doi.org/10.1289/ehp.1206389>

Leenaars M. et al. (2012). A step-by-step guide to systematically identify all relevant animal studies. **Laboratory Animals**. 46(1):24-31. doi:[10.1258/la.2011.011087](https://doi.org/10.1258/la.2011.011087)

LIU, Y. et al. (2019). Influence of ang-(1-7) intervention on ACE2-ang (1-7)-mas pathway activity, hepatic glucose metabolism and insulin resistance in type-2 diabetic rats. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 18, n. 5, p. 995–999. Disponível em: <https://doi.org/10.4314/tjpr.v18i5.12>

Marcus, Y. et al. (2010). Angiotensin 1-7 Prevents the Metabolic Syndrome, Hepatosteatosis and Adipose Tissue Inflammation (Adipositis) in the Fructose-Fed Rat. **ENDOCRINE REVIEWS**, v. 31, n. 3, 1, 2010.

Martins Lima, A. et al. (2013). Activation of angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas axis attenuates the cardiac reactivity to acute emotional stress. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 305, n. 7, p. H1057-67, Oct 1 2013. ISSN 1522-1539 (Electronic) 0363-6135 (Linking).

Miller A.J., Arnold A.C. (2019). The renin–angiotensin system in cardiovascular autonomic control: recent developments and clinical implications. **Clin. Auton. Res.** 2019;29(2):231–243.

Muñoz, M. C.; et al. (2012). The Mas receptor mediates modulation of insulin signaling by angiotensin-(1-7). **Regulatory Peptides**, v. 177, n. 1–3, p. 1–11. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2012.04.001>

Ocaranza M. P. et al. (2020). Counter-regulatory renin–angiotensin system in cardiovascular disease. **Nat Rev Cardiol.** ;17:116–129. doi: 10.1038/s41569-019-0244-8.

Panchal, S. K., & Brown, L. (2011). Rodent models for metabolic syndrome research. **Journal of biomedicine & biotechnology**, 2011, 351982. <https://doi.org/10.1155/2011/351982>

Rees, D. A., & Alcolado, J. C. (2005). Animal models of diabetes mellitus. **Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association**, 22(4), 359–370. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01499.x>

Saklayen MG. (2018). The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. **Curr Hypertens Rep.**;20:12.

Sampey B.P. et al. (2011). Cafeteria Diet Is a Robust Model of Human Metabolic Syndrome with Liver and Adipose Inflammation: Comparison to High-Fat Diet. **Obesity**. 19:1109–1117. doi: 10.1038/oby.2011.18.

Santos, RAS. et al. (2006). Impairment of in vitro and in vivo heart function in angiotensin-(1-7) receptor MAS knockout mice. **Hypertension** 47: 996–1002, 2006. doi:10.1161/01.HYP.0000215289.51180.5c.

Santos, RAS. et al. (2018). The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7) **Physiol Rev.** ;98:505–553

Santos SH, et al. (2013). Oral administration of angiotensin-(1-7) ameliorates type 2 diabetes in rats. **J Mol Med (Berl)** 92:

SANTOS, S. H. S. et al. (2013). Oral Angiotensin-(1-7) prevented obesity and hepatic inflammation by inhibition of resistin/TLR4/MAPK/NF-kappa B in rats fed with high-fat diet. **Peptides**, v. 46, p. 47–52.

Schiavone MT. et al. (1988) Release of vasopressin from the rat hypothalamo-neurohypophysial system by angiotensin-(1-7) heptapeptide. **Proc Natl Acad Sci USA** 85: 4095–4098. doi:10.1073/pnas.85.11.4095.

Schuchard, J. et al. (2015). Lack of weight gain after angiotensin AT<sub>1</sub> receptor blockade in diet-induced obesity is partly mediated by an angiotensin-(1-7)/Mas-dependent pathway. **British Journal of Pharmacology**, v. 172, n. 15, p. 3764–3778.

Sena, E. S. et al. (2014). Systematic reviews and meta-analysis of preclinical studies: why perform them and how to appraise them critically. **Journal of cerebral blood flow and metabolism**: vol. 34,5: 737-42. doi:10.1038/jcbfm.2014.28

Takada, J., et al. (2007). Neonatal streptozotocin-induced diabetes mellitus: a model of insulin resistance associated with loss of adipose mass. **Metabolism: clinical and experimental**, 56(7), 977–984. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2006.05.021

Wiersma, M M et al. (1993) Effect of high fat feeding on glucose tolerance in neonatally streptozotocin-treated rats at 3 and 6 months of age. **Annals of the New York Academy of Sciences** vol. 683 (1993): 228-36. doi:10.1111/j.1749-6632.1993.tb35711.x

Winkler, M. et al. (2018). Development of obesity can be prevented in rats by chronic icv infusions of AngII but less by Ang(1–7). **Pflugers Archiv European Journal of Physiology**, v. 470, n. 6, p. 867–881.

Yuan, L et al. (2013). Ang(1-7) treatment attenuates  $\beta$ -cell dysfunction by improving pancreatic microcirculation in a rat model of Type 2 diabetes. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 36, n. 11, p. 931–937. Disponível em: https://doi.org/10.3275/8951

## APÊNDICE 1

Quadro 2. Componentes de busca conforme as bases de dados

| Base de dados | Search Component (SC)   | Estratégia de busca                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EMBASE        | SC1: angiotensin-1-7    | 'angiotensin[1-7]/exp OR 'angiotensin[1-7][7 dextro alanine]/exp OR (angiotensin:ab,ti AND '1 7':ab,ti) OR (angiotensin:ab,ti AND '1 7':ab,ti) OR 'angiotensin-1-7':ab,ti OR 'ang 1-7':ab,ti OR 'ang-1-7':ab,ti OR ('angiotensin ii':ab,ti AND '1 7':ab,ti) OR 'asp arg val tyr ile his pro':ab,ti OR 'aspartylarginylvalyltyrosylisoleucylhistidylproline':ab,ti OR 'txa 127':ab,ti OR 'txa127':ab,ti OR 'a779':ab,ti OR 'a 779':ab,ti OR 'a-779':ab,ti OR '7 d ala angiotensin [1-7]':ab,ti OR '7 d alanine angiotensin [1-7]':ab,ti OR '7 dextro alanine angiotensin [1-7]':ab,ti OR 'angiotensin [1-7] [7 d ala]':ab,ti OR 'angiotensin [1-7] [7 d alanine]':ab,ti OR 'asp arg val tyr ile his d ala':ab,ti OR 'aspartylarginylvalyltyrosinylisoleucylhistidyl dextro alanine':ab,ti OR 'mas receptor':ab,ti OR 'receptor mas':ab,ti OR 'proto oncogene proteins c mas 1':ab,ti OR 'proto-oncogene proteins c-mas-1':ab,ti OR (angiotensin:ab,ti AND 1-7:ab,ti AND receptor:ab,ti) OR 'g protein coupled receptor mas':ab,ti                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|               | SC2: metabolic syndrome | 'metabolic syndrome x'/exp OR 'diabetic hypertension'/exp OR 'obesity'/exp OR 'experimental obesity'/exp OR 'diet induced obesity'/exp OR 'dyslipidemia'/exp OR 'hyperglycemia'/exp OR 'glucose intolerance'/exp OR 'insulin resistance'/exp OR 'hyperinsulinism'/exp OR 'hyperinsulinemia'/exp OR 'diet'/exp OR 'carbohydrate diet'/exp OR 'high-fructose diet'/exp OR 'dietary intake'/exp OR 'carbohydrate intake'/exp OR 'sugar intake'/exp OR 'fructose'/exp OR 'metabolic disorder'/exp OR 'cardiometabolic risk'/exp OR 'cholesterol'/exp OR 'insulin'/exp OR 'glycogen'/exp OR 'triacylglycerol'/exp OR 'hypertriglyceridemia'/exp OR 'glucose metabolism disorders':ab,ti OR hyperinsulinism:ab,ti OR obesity:ab,ti OR 'obesity, abdominal':ab,ti OR hyperglycemia:ab,ti OR 'glucose intolerance':ab,ti OR dyslipidemias:ab,ti OR diet:ab,ti OR 'diet, western':ab,ti OR 'diet, high-fat':ab,ti OR 'high fructose corn syrup':ab,ti OR 'nutritive sweeteners':ab,ti OR 'nutritional physiological phenomena':ab,ti OR insulin:ab,ti OR 'dietary carbohydrates':ab,ti OR 'insulin resistance':ab,ti OR 'metabolic diseases':ab,ti OR 'metabolic syndrome':ab,ti OR fructose:ab,ti OR glycogen:ab,ti OR cholesterol:ab,ti OR hypertriglyceridemia:ab,ti OR 'metabolic syndromes':ab,ti OR 'metabolic syndrome x':ab,ti OR 'metabolic cardiovascular syndrome':ab,ti OR 'cardiometabolic syndrome':ab,ti OR 'plurimetabolic syndrome':ab,ti OR 'high-fat':ab,ti OR 'fructose diet':ab,ti OR 'fructose intake':ab,ti OR 'fructose-fed':ab,ti OR 'cafeteria diet':ab,ti OR hypercaloric:ab,ti OR obese:ab,ti OR 'western type diet':ab,ti OR 'western diet':ab,ti OR 'insulin signaling':ab,ti OR sucrose:ab,ti OR 'obesity-induced hypertension':ab,ti OR 'obesity hypertension':ab,ti OR 'type 2 diabetes':ab,ti OR 'diabetes':ab,ti OR 'hfd':ab,ti OR 'diet-induced':ab,ti OR overfed:ab,ti OR overfeeding:ab,ti OR 'diet intake':ab,ti OR 'glucose metabolism':ab,ti OR dyslipidemia:ab,ti OR glycemia:ab,ti OR 'sugar intake':ab,ti OR 'insulin resistance syndrome':ab,ti OR 'syndrome x, metabolic':ab,ti OR 'hypertension in diabetes':ab,ti OR 'adipose tissue hyperplasia':ab,ti OR adipositas:ab,ti OR adiposity:ab,ti OR 'alimentary obesity':ab,ti OR 'body weight, excess':ab,ti OR corpulency:ab,ti OR 'fat overload syndrome':ab,ti OR 'nutritional obesity; obesitas':ab,ti OR overweight:ab,ti OR 'experimental adiposity':ab,ti OR 'experimentally induced adiposity':ab,ti OR 'experimentally induced obesity':ab,ti OR 'diet induced obese animal':ab,ti OR 'diet induced obese mice':ab,ti OR 'diet induced obese mouse':ab,ti OR 'diet induced obese rat':ab,ti OR 'dietary induced obesity':ab,ti OR 'dio animal':ab,ti OR 'dio mice':ab,ti OR 'dio mouse':ab,ti OR 'dio rat':ab,ti OR 'hfd- |

|  |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                    | <p>induced adiposity':ab,ti OR 'hfd-induced obesity':ab,ti OR 'high fat diet-induced adiposity':ab,ti OR 'high fat diet-induced obesity':ab,ti OR ('high-fat diet':ab,ti AND hfd:ab,ti AND 'induced obesity':ab,ti) OR dyslipaemia:ab,ti OR dyslipemia:ab,ti OR dyslipidaemia:ab,ti OR dyslipidaemias:ab,ti OR 'lipidaemia, dys':ab,ti OR 'lipidemia, dys':ab,ti OR 'glucose blood level, elevated':ab,ti OR 'glycemia, hyper':ab,ti OR hyperglucemia:ab,ti OR hyperglycaemia:ab,ti OR 'hyperglycemic syndrome':ab,ti OR 'resistance, insuline':ab,ti OR hyperinsulinaemia:ab,ti OR hyperinsulinema:ab,ti OR 'diet influence':ab,ti OR 'diet regimen':ab,ti OR 'diet surveys':ab,ti OR 'dietary effect':ab,ti OR 'dietary influence':ab,ti OR 'dietary survey':ab,ti OR 'dietary surveys':ab,ti OR dieting:ab,ti OR 'diet, carbohydrate':ab,ti OR 'diet, high carbohydrate':ab,ti OR 'dietary carbohydrate':ab,ti OR 'high carbohydrate diet':ab,ti OR 'fructose enriched diet':ab,ti OR 'fructose-rich diet':ab,ti OR 'nutritional intake':ab,ti OR 'alimentary carbohydrate':ab,ti OR 'carbohydrate, alimentary':ab,ti OR 'carbohydrate, dietary':ab,ti OR 'diet carbohydrate':ab,ti OR 'saccharide intake':ab,ti OR</p> <p>'dietary sucrose':ab,ti OR 'dietary sugar':ab,ti OR 'dietary sugars':ab,ti OR 'sucrose intake':ab,ti OR 'sugar consumption':ab,ti OR 'sugar diet':ab,ti OR 'sugar feeding':ab,ti OR 'd fructose':ab,ti OR 'dextro fructose':ab,ti OR dextrofructose:ab,ti OR diabetin:ab,ti OR 'fructose load':ab,ti OR 'fructose solution':ab,ti OR 'fruit sugar':ab,ti OR 'hypertonic fructose':ab,ti OR 'laevoral; laevoran':ab,ti OR 'laevosan; laevulose':ab,ti OR 'levo fructose':ab,ti OR levugen:ab,ti OR levulose:ab,ti OR 'vmine laevulose':ab,ti OR 'vmine levulose':ab,ti OR 'metabolic disease':ab,ti OR 'metabolic disturbance':ab,ti OR 'metabolic error':ab,ti OR 'metabolism disorder':ab,ti OR (nutritional:ab,ti AND 'metabolic diseases':ab,ti) OR 'water-electrolyte imbalance':ab,ti OR glucogen:ab,ti OR 'acylglycerol, tri':ab,ti OR 'fatty acid triglyceride':ab,ti OR 'triacyl glyceride':ab,ti OR triglyceride:ab,ti OR triglycerides:ab,ti OR hypertriglyceridaemia:ab,ti OR 'triglyceride storage disease':ab,ti OR triglyceridemia:ab,ti</p> |
|  | SC3: animal models | <p>'animals':ab,ti OR 'non human primate':ab,ti OR 'animal':ab,ti OR 'mice':ab,ti OR 'mus':ab,ti OR 'mouse':ab,ti OR 'murine':ab,ti OR 'woodmouse':ab,ti OR 'rats':ab,ti OR 'rat':ab,ti OR 'murinae':ab,ti OR 'muridae':ab,ti OR 'cottonrat':ab,ti OR 'cottonrats':ab,ti OR 'hamster':ab,ti OR 'hamsters':ab,ti OR 'cricetinae':ab,ti OR 'rodentia':ab,ti OR 'rodent':ab,ti OR 'rodents':ab,ti OR 'pigs':ab,ti OR 'pig':ab,ti OR 'swine':ab,ti OR 'swines':ab,ti OR 'piglets':ab,ti OR 'piglet':ab,ti OR 'boar':ab,ti OR 'boars':ab,ti OR 'sus scrofa':ab,ti OR 'ferrets':ab,ti OR 'ferret':ab,ti OR 'polecat':ab,ti OR 'polecats':ab,ti OR 'mustela putorius':ab,ti OR 'guinea pigs':ab,ti OR 'guinea pig':ab,ti OR 'cavia':ab,ti OR 'callithrix':ab,ti OR 'marmoset':ab,ti OR 'marmosets':ab,ti OR 'cebuella':ab,ti OR 'hapale':ab,ti OR 'octodon':ab,ti OR 'chinchilla':ab,ti OR 'chinchillas':ab,ti OR 'gerbillinae':ab,ti OR 'gerbil':ab,ti OR 'gerbils':ab,ti OR 'jird':ab,ti OR 'jirds':ab,ti OR 'merione':ab,ti OR 'meriones':ab,ti OR 'rabbits':ab,ti OR 'rabbit':ab,ti OR 'hares':ab,ti OR 'hare':ab,ti OR 'cats':ab,ti OR 'cat':ab,ti OR 'carus':ab,ti OR 'felis':ab,ti OR 'dogs':ab,ti OR 'dog':ab,ti OR 'canine':ab,ti OR 'canines':ab,ti OR 'canis':ab,ti OR 'sheep':ab,ti OR 'sheeps':ab,ti OR 'mouflon':ab,ti OR 'mouflons':ab,ti OR 'ovis':ab,ti OR 'goats':ab,ti OR 'goat':ab,ti OR 'capra':ab,ti OR 'capras':ab,ti OR 'rupicapra':ab,ti OR 'chamois':ab,ti OR 'haplorhini':ab,ti OR 'monkey':ab,ti OR 'monkeys':ab,ti OR 'anthropoidea':ab,ti OR 'anthropoids':ab,ti OR 'saguinus':ab,ti OR 'tamarin':ab,ti OR 'tamarins':ab,ti OR 'leontopithecus':ab,ti OR 'hominidae':ab,ti OR 'ape':ab,ti OR 'apes':ab,ti OR 'pan':ab,ti OR 'paniscus':ab,ti OR 'pan paniscus':ab,ti OR 'bonobo':ab,ti OR 'bonobos':ab,ti OR 'troglodytes':ab,ti OR 'pan troglodytes':ab,ti OR 'gibbon':ab,ti OR 'gibbons':ab,ti OR 'siamang':ab,ti OR 'siamangs':ab,ti OR 'nomascus':ab,ti OR 'symphalangus':ab,ti OR 'chimpanzee':ab,ti OR 'chimpanzees':ab,ti OR 'prosimians':ab,ti OR 'bush baby':ab,ti OR 'prosimian':ab,ti OR 'bush babies':ab,ti OR 'galagos':ab,ti OR</p>                                                                                                                 |

|               |                         | 'galago':ab,ti OR 'pongidae':ab,ti OR 'gorilla':ab,ti OR 'gorillas':ab,ti OR 'pongo pygmaeus':ab,ti OR 'orangutans':ab,ti OR 'pygmaeus':ab,ti OR 'lemur':ab,ti OR 'lemurs':ab,ti OR 'lemuridae':ab,ti OR 'horse':ab,ti OR 'horses':ab,ti OR 'pongo':ab,ti OR 'equus':ab,ti OR 'cow':ab,ti OR 'calf':ab,ti OR 'bull':ab,ti OR 'sciuridae':ab,ti OR 'squirrel':ab,ti OR 'squirrels':ab,ti OR 'chipmunk':ab,ti OR 'chipmunks':ab,ti OR 'suslik':ab,ti OR 'susliks':ab,ti OR 'vole':ab,ti OR 'voles':ab,ti OR 'lemming':ab,ti OR 'lemmings':ab,ti OR 'muskrat':ab,ti OR 'muskrats':ab,ti OR 'lemmus':ab,ti OR 'otter':ab,ti OR 'otters':ab,ti OR 'marten':ab,ti OR 'martens':ab,ti OR 'martes':ab,ti OR 'weasel':ab,ti OR 'badger':ab,ti OR 'badgers':ab,ti OR 'ermine':ab,ti OR 'mink':ab,ti OR 'sable':ab,ti OR 'sables':ab,ti OR 'gulo':ab,ti OR 'gulos':ab,ti OR 'wolverine':ab,ti OR 'wolverines':ab,ti OR 'minks':ab,ti OR 'mustela':ab,ti OR 'llama':ab,ti OR 'llamas':ab,ti OR 'alpaca':ab,ti OR 'alpacas':ab,ti OR 'camelid':ab,ti OR 'camelids':ab,ti OR 'guanaco':ab,ti OR 'guanacos':ab,ti OR 'chiroptera':ab,ti OR 'chiropteras':ab,ti OR 'bat':ab,ti OR 'bats':ab,ti OR 'fox':ab,ti OR 'foxes':ab,ti OR 'donkey':ab,ti OR 'donkeys':ab,ti OR 'mule':ab,ti OR 'mules':ab,ti OR 'zebra':ab,ti OR 'zebras':ab,ti OR 'shrew':ab,ti OR 'shrews':ab,ti OR 'bison':ab,ti OR 'bisons':ab,ti OR 'buffalo':ab,ti OR 'buffaloes':ab,ti OR 'deer':ab,ti OR 'deers':ab,ti OR 'bear':ab,ti OR 'bears':ab,ti OR 'panda':ab,ti OR 'pandas':ab,ti OR 'wild hog':ab,ti OR 'wild boar':ab,ti OR 'fitchew':ab,ti OR 'fitch':ab,ti OR 'beaver':ab,ti OR 'beavers':ab,ti OR 'jerboa':ab,ti OR 'jerboas':ab,ti OR 'capybara':ab,ti OR 'capybaras':ab,ti |
|---------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Base de dados | Search Component (SC)   | Estratégia de busca                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| PUBMED        | SC1: angiotensin-1-7    | ("angiotensin-(1-7)" [title/abstract] OR "angiotensin (1-7)" [title/abstract] OR "angiotensin 1-7" [title/abstract] OR "angiotensin-1-7" [title/abstract] OR "ang 1-7" [title/abstract] OR "ang-1-7" [title/abstract] OR "angiotensin II (1-7)" [title/abstract] OR "A779" [title/abstract] OR "A 779" [title/abstract] OR "A-779" [title/abstract] OR "MAS receptor" [title/abstract] OR "Mas receptor" [title/abstract] OR "receptor Mas" [title/abstract] OR "receptor MAS" [title/abstract])                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|               | SC2: metabolic syndrome | ("glucose metabolism disorders" [mesh] OR "hyperinsulinism" [mesh] OR "obesity" [mesh] OR "obesity, abdominal" [mesh] OR "hyperglycemia" [mesh] OR "glucose intolerance" [mesh] OR "dyslipidemias" [mesh] OR "diet" [mesh] OR "diet, western" [mesh] OR "diet, high-fat" [mesh] OR "high fructose corn syrup" [mesh] OR "dietary sugars" [mesh] OR "nutritive sweeteners" [mesh] OR "nutritional physiological phenomena" [mesh] OR "insulin" [mesh] OR "dietary carbohydrates" [mesh] OR "insulin resistance" [mesh] OR "metabolic diseases" [mesh] OR "metabolic syndrome" [mesh] OR "fructose" [mesh] OR "glycogen" [mesh] OR "cholesterol" [mesh] OR "triglycerides" [mesh] OR "hypertriglyceridemia" [mesh] OR "metabolic syndrome" [title/abstract] OR "metabolic syndromes" [title/abstract] OR "metabolic syndrome X" [title/abstract] OR "metabolic cardiovascular syndrome" [title/abstract] OR "cardiometabolic syndrome" [title/abstract] OR "plurimetabolic syndrome" [title/abstract] OR "high-fat" [title/abstract] OR "fructose diet" [title/abstract] OR "fructose intake" [title/abstract] OR "fructose-fed" [title/abstract])                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|  |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                    | OR "cafeteria diet" [title/abstract] OR "hypercaloric" [title/abstract] OR "obese" [title/abstract] OR "obesity" [title/abstract] OR "western-type diet" [title/abstract] OR "western diet" [title/abstract] OR "insulin resistance" [title/abstract] OR "insulin" [title/abstract] OR "insulin signaling" [title/abstract] OR "fructose" [title/abstract] OR "sucrose" [title/abstract] OR "obesity-induced hypertension" [title/abstract] OR "obesity hypertension" [title/abstract] OR "type 2 diabetes" [title/abstract] OR "diabetes" [title/abstract] OR "HFD" [title/abstract] OR "diet-induced" [title/abstract] OR "overfed" [title/abstract] OR "overfeeding" [title/abstract] OR "diet intake" [title/abstract] OR "glucose metabolism" [title/abstract] OR "glucose intolerance" [title/abstract] OR "dyslipidemia" [title/abstract] OR "dyslipidemias" [title/abstract] OR "cholesterol" [title/abstract] OR "glycemia" [title/abstract] OR "sugar intake" [title/abstract])                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|  | SC3: animal models | ((animals[tw] OR non human primate*[tw] OR animal[tw] OR mice[tw] OR mus[tw] OR mouse[tw] OR murine[tw] OR woodmouse[tw] OR rats[tw] OR rat[tw] OR murinae[tw] OR muridae[tw] OR cottonrat[tw] OR cottonrats[tw] OR hamster[tw] OR hamsters[tw] OR cricetinae[tw] OR rodentia[tw] OR rodent[tw] OR rodents[tw] OR pigs[tw] OR pig[tw] OR swine[tw] OR swines[tw] OR piglets[tw] OR piglet[tw] OR boar[tw] OR boars[tw] OR "sus scrofa"[tw] OR ferrets[tw] OR ferret[tw] OR polecat[tw] OR polecats[tw] OR "mustela putorius"[tw] OR "guinea pigs"[tw] OR "guinea pig"[tw] OR cavia[tw] OR callithrix[tw] OR marmoset[tw] OR marmosets[tw] OR cebuella[tw] OR hapale[tw] OR octodon[tw] OR chinchilla[tw] OR chinchillas[tw] OR gerbillinae[tw] OR gerbil[tw] OR gerbils[tw] OR jird[tw] OR jirds[tw] OR merione[tw] OR meriones[tw] OR rabbits[tw] OR rabbit[tw] OR hares[tw] OR hare[tw] OR cats[tw] OR cat[tw] OR carus[tw] OR felis[tw] OR dogs[tw] OR dog[tw] OR canine[tw] OR canines[tw] OR canis[tw] OR sheep[tw] OR sheeps[tw] OR mouflon[tw] OR mouflons[tw] OR ovis[tw] OR goats[tw] OR goat[tw] OR capra[tw] OR capras[tw] OR rupicapra[tw] OR chamois[tw] OR haplorhini[tw] OR monkey[tw] OR monkeys[tw] OR anthropoidea[tw] OR anthropoids[tw] OR saguinus[tw] OR tamarin[tw] OR tamarins[tw] OR leontopithecus[tw] OR hominidae[tw] OR ape[tw] OR apes[tw] OR pan[tw] OR paniscus[tw] OR "pan paniscus"[tw] OR bonobo[tw] OR bonobos[tw] OR troglodytes[tw] OR "pan troglodytes"[tw] OR gibbon[tw] OR gibbons[tw] OR siamang[tw] OR siamangs[tw] OR<br><br>nomascus[tw] OR symphalangus[tw] OR chimpanzee[tw] OR chimpanzees[tw] OR prosimians[tw] OR "bush baby"[tw] OR prosimian[tw] OR bush babies[tw] OR galagos[tw] OR galago[tw] OR pongidae[tw] OR gorilla[tw] OR gorillas[tw] OR pongo[tw] OR pygmaeus[tw] OR "pongo pygmaeus"[tw] OR orangutans[tw] OR pygmaeus[tw] OR lemur[tw] OR lemurs[tw] OR lemuridae[tw] OR horse[tw] OR horses[tw] OR pongo[tw] OR equus[tw] OR cow[tw] OR calf[tw] OR bull[tw] OR sciuridae[tw] OR squirrel[tw] OR squirrels[tw] OR chipmunk[tw] OR |

|               |                         | chipmunks[tw] OR suslik[tw] OR susliks[tw] OR vole[tw] OR voles[tw] OR lemming[tw] OR lemmings[tw] OR muskrat[tw] OR muskrats[tw] OR lemmus[tw] OR otter[tw] OR otters[tw] OR marten[tw] OR martens[tw] OR martes[tw] OR weasel[tw] OR badger[tw] OR badgers[tw] OR ermine[tw] OR mink[tw] OR minks[tw] OR sable[tw] OR sables[tw] OR gulo[tw] OR gulos[tw] OR wolverine[tw] OR wolverines[tw] OR minks[tw] OR mustela[tw] OR llama[tw] OR llamas[tw] OR alpaca[tw] OR alpacas[tw] OR camelid[tw] OR camelids[tw] OR guanaco[tw] OR guanacos[tw] OR chiroptera[tw] OR chiropteras[tw] OR bat[tw] OR bats[tw] OR fox[tw] OR foxes[tw] OR donkey[tw] OR donkeys[tw] OR mule[tw] OR mules[tw] OR zebra[tw] OR zebras[tw] OR shrew[tw] OR shrews[tw] OR bison[tw] OR bisons[tw] OR buffalo[tw] OR buffaloes[tw] OR deer[tw] OR deers[tw] OR bear[tw] OR bears[tw] OR panda[tw] OR pandas[tw] OR "wild hog"[tw] OR "wild boar"[tw] OR fitchew[tw] OR fitch[tw] OR beaver[tw] OR beavers[tw] OR jerboa[tw] OR jerboas[tw] OR capybara[tw] OR capybaras[tw]))                                                                                                                                                                  |
|---------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Base de dados | Search Component (SC)   | Estratégia de busca                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| SCOPUS        | SC1: angiotensin-1-7    | TITLE-ABS-KEY ( "angiotensin-(1-7)" OR "angiotensin (1-7)" OR "angiotensin 1-7" OR "angiotensin-1-7" OR "ang 1-7" OR "ang-1-7" OR "angiotensin II (1-7)" OR "A779" OR "A 779" OR "A-779" OR "MAS receptor" OR "Mas receptor" OR "receptor Mas" OR "receptor MAS" )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|               | SC2: metabolic syndrome | TITLE-ABS-KEY ( "glucose metabolism disorders" OR "hyperinsulinism" OR "obesity" OR "obesity, abdominal" OR "hyperglycemia" OR "glucose intolerance" OR "dyslipidemias" OR "diet" OR "diet, western" OR "diet, high-fat" OR "high fructose corn syrup" OR "dietary sugars" OR "nutritive sweeteners" OR "nutritional physiological phenomena" OR "insulin" OR "dietary carbohydrates" OR "insulin resistance" OR "metabolic diseases" OR "metabolic syndrome" OR "fructose" OR "glycogen" OR "cholesterol" OR "triglycerides" OR "hypertriglyceridemia" OR "metabolic syndrome" OR "metabolic syndromes" OR "metabolic syndrome X" OR "metabolic cardiovascular syndrome" OR "cardiometabolic syndrome" OR "plurimetabolic syndrome" OR "high-fat" OR "fructose diet" OR "fructose intake" OR "fructose-fed" OR "cafeteria diet" OR "hypercaloric" OR "obese" OR "obesity" OR "western-type diet" OR "western diet" OR "insulin resistance" OR "insulin" OR "insulin signaling" OR "fructose" OR "obesity-induced hypertension" OR "obesity hypertension" OR "type 2 diabetes" OR "diabetes" OR "HFD" OR "diet-induced" OR "overfed" OR "overfeeding" OR "diet intake" OR "glucose metabolism" OR "glucose intolerance" |

|  |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                    | OR "dyslipidemia" OR "dyslipidemias" OR "cholesterol" OR "glycemia" OR "sucrose" OR "sugar intake" )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|  | SC3: animal models | "animals" OR "non human primate" OR "animal" OR "mice" OR "mus" OR "mouse" OR "murine" OR "woodmouse" OR "rats" OR "rat" OR "murinae" OR "muridae" OR "cottonrat" OR "cottonrats" OR "hamster" OR "hamsters" OR "cricetinae" OR "rodentia" OR "rodent" OR "rodents" OR "pigs" OR "pig" OR "swine" OR "swines" OR "piglets" OR "piglet" OR "boar" OR "boars" OR "sus scrofa" OR "ferrets" OR "ferret" OR "polecat" OR "polecats" OR "mustela putorius" OR "guinea pigs" OR "guinea pig" OR "cavia" OR "callithrix" OR "marmoset" OR "marmosets" OR "cebuella" OR "hapale" OR "octodon" OR "chinchilla" OR "chinchillas" OR "gerbillinae" OR "gerbil" OR "gerbils" OR "jird" OR "jirds" OR "merione" OR "meriones" OR "rabbits" OR "rabbit" OR "hares" OR "hare" OR "cats" OR "cat" OR "carus" OR "felis" OR "dogs" OR "dog" OR "canine" OR "canines" OR "canis" OR "sheep" OR "sheeps" OR "mouflon" OR "mouflons" OR "ovis" OR "goats" OR "goat" OR "capra" OR "capras" OR "rupicapra" OR "chamois" OR "haplorhini" OR "monkey" OR "monkeys" OR "anthropoidea" OR "anthropoids" OR "saguinus" OR "tamarin" OR "tamarins" OR "leontopithecus" OR "hominidae" OR "ape" OR "apes" OR "pan" OR "paniscus" OR "pan paniscus" OR "bonobo" OR "bonobos" OR "troglodytes" OR "pan troglodytes" OR "gibbon" OR "gibbons" OR "siamang" OR "siamangs" OR "nomascus" OR "symphalangus" OR "chimpanzee" OR "chimpanzees" OR "prosimians" OR "bush baby" OR "prosimian" OR "bush babies" OR "galagos" OR "galago" OR "pongidae" OR "gorilla" OR "gorillas" OR "pongo" OR "pygmaeus" OR "pongo pygmaeus" OR "orangutans" OR "pygmaeus" OR "lemur" OR "lemurs" OR "lemuridae" OR "horse" OR "horses" OR "pongo" OR "equus" OR "cow" OR "calf" OR "bull" OR "sciuridae" OR "squirrel" OR "squirrels" OR "chipmunk" OR "chipmunks" OR "suslik" OR "susliks" OR "vole" OR "voles" OR "lemming" OR "lemmings" OR "muskrat" OR "muskrats" OR "lemmus" OR "otter" OR "otters" OR "marten" OR "martens" OR "martes" OR "weasel" OR "badger" OR "badgers" OR "ermine" OR "mink" OR "minks" OR "sable" OR "sables" OR "gulo" OR "gulos" OR "wolverine" OR "wolverines" OR "minks" OR "mustela" OR "llama" OR "llamas" OR "alpaca" OR "alpacas" OR "camelid" OR "camelids" OR "guanaco" OR "guanacos" OR "chiroptera" OR "chiropteras" OR "bat" OR "bats" OR "fox" OR "foxes" OR "donkey" OR "donkeys" OR "mule" OR "mules" OR "zebra" OR "zebras" OR "shrew" OR "shrews" OR "bison" OR "bisons" OR "buffalo" OR "buffaloes" OR "deer" OR "deers" OR "bear" OR "bears" OR "panda" OR "pandas" OR "wild hog" OR "wild boar" OR "fitchew" OR "fitch" OR "beaver" OR "beavers" OR "jerboa" OR "jerboas" OR "capybara" OR "capybaras" |

| Base de dados  | Search Component (SC)   | Estratégia de busca                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WEB OF SCIENCE | SC1: angiotensin-1-7    | TS=((angiotensin-(1-7)) OR (angiotensin (1-7)) OR (angiotensin 1-7) OR (angiotensin-1-7) OR (ang 1-7) OR (ang-1-7) OR (angiotensin II (1-7)) OR (A779) OR (A 779) OR (A-779) OR (MAS receptor) OR (Mas receptor) OR (receptor Mas) OR (receptor MAS))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                | SC2: metabolic syndrome | TS=((glucose metabolism disorders) OR (hyperinsulinism) OR (obesity) OR (obesity, abdominal) OR (hyperglycemia) OR (glucose intolerance) OR (dyslipidemias) OR (diet) OR (diet, western) OR (diet, high-fat) OR (high fructose corn syrup) OR (dietary sugars) OR (nutritive sweeteners) OR (nutritional physiological phenomena) OR (insulin) OR (dietary carbohydrates) OR (insulin resistance) OR (metabolic diseases) OR (metabolic syndrome) OR (fructose) OR (glycogen) OR (cholesterol) OR (triglycerides) OR (hypertriglyceridemia) OR (metabolic syndrome) OR (metabolic syndromes) OR (metabolic syndrome X) OR (metabolic cardiovascular syndrome) OR (cardiometabolic syndrome) OR (plurimetabolic syndrome) OR (high-fat) OR (fructose diet) OR (fructose intake) OR (fructose-fed) OR (cafeteria diet) OR (hypercaloric) OR (obese) OR (obesity) OR (western-type diet) OR (western diet) OR (insulin resistance) OR (insulin) OR (insulin signaling) OR (fructose) OR (sucrose) OR (obesity-induced hypertension) OR (obesity hypertension) OR (type 2 diabetes) OR (diabetes) OR (HFD) OR (diet-induced) OR (overfed) OR (overfeeding) OR (diet intake) OR (glucose metabolism) OR (glucose intolerance) OR (dyslipidemia) OR (dyslipidemias) OR (cholesterol) OR (glycemia) OR (sugar intake))                                  |
|                | SC3: animal models      | TS=((animals) OR (non human primate) OR (animal) OR (mice) OR (mus) OR (mouse) OR (murine) OR (woodmouse) OR (rats) OR (rat) OR (murinae) OR (muridae) OR (cottonrat) OR (cottonrats) OR (hamster) OR (hamsters) OR (cricetinae) OR (rodentia) OR (rodent) OR (rodents) OR (pigs) OR (pig) OR (swine) OR (swines) OR (piglets) OR (piglet) OR (boar) OR (boars) OR (sus scrofa) OR (ferrets) OR (ferret) OR (polecat) OR (polecats) OR (mustela putorius) OR (guinea pigs) OR (guinea pig) OR (cavia) OR (callithrix) OR (marmoset) OR (marmosets) OR (cebuella) OR (hapale) OR (octodon) OR (chinchilla) OR (chinchillas) OR (gerbillinae) OR (gerbil) OR (gerbils) OR (jird) OR (jirds) OR (merione) OR (meriones) OR (rabbits) OR (rabbit) OR (hares) OR (hare) OR (cats) OR (cat) OR (carus) OR (felis) OR (dogs) OR (dog) OR (canine) OR (canines) OR (canis) OR (sheep) OR (sheeps) OR (mouflon) OR (mouflons) OR (ovis) OR (goats) OR (goat) OR (capra) OR (capras) OR (rupicapra) OR (chamois) OR (haplorhini) OR (monkey) OR (monkeys) OR (anthropoidea) OR (anthropoids) OR (saguinus) OR (tamarin) OR (tamarins) OR (leontopithecus) OR (hominidae) OR (ape) OR (apes) OR (pan) OR (paniscus) OR (pan paniscus) OR (bonobo) OR (bonobos) OR (troglodytes) OR (pan troglodytes) OR (gibbon) OR (gibbons) OR (siamang) OR (siamangs) OR |

|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | (nomascus) OR (symphalangus) OR (chimpanzee) OR (chimpanzees) OR (prosimians) OR (bush baby) OR (prosimian) OR (bush babies) OR (galagos) OR (galago) OR (pongidae) OR (gorilla) OR (gorillas) OR (pongo) OR (pygmaeus) OR (pongo) (pygmaeus) OR (orangutans) OR (pygmaeus) OR (lemur) OR (lemurs) OR (lemuridae) OR (horse) OR (horses) OR (pongo) OR (equus) OR (cow) OR (calf) OR (bull) OR (sciuridae) OR (squirrel) OR (squirrels) OR (chipmunk) OR (chipmunks) OR (suslik) OR (susliks) OR (vole) OR (voles) OR (lemming) OR (lemmings) OR (muskrat) OR (muskrats) OR (lemmus) OR (otter) OR (otters) OR (marten) OR (martens) OR (martes) OR (weasel) OR (badger) OR (badgers) OR (ermine) OR (mink) OR (minks) OR (sable) OR (sables) OR (gulo) OR (gulos) OR (wolverine) OR (wolverines) OR (minks) OR (mustela) OR (llama) OR (llamas) OR (alpaca) OR (alpacas) OR (camelid) OR (camelids) OR (guanaco) OR (guanacos) OR (chiroptera) OR (chiropteras) OR (bat) OR (bats) OR (fox) OR (foxes) OR (donkey) OR (donkeys) OR (mule) OR (mules) OR (zebra) OR (zebras) OR (shrew) OR (shrews) OR (bison) OR (bisons) OR (buffalo) OR (buffaloes) OR (deer) OR (deers) OR (bear) OR (bears) OR (panda) OR (pandas) OR (wild hog) OR (wild boar) OR (fitchew) OR (fitch) OR (beaver) OR (beavers) OR (jerboa) OR (jerboas) OR (capybara) OR (capybaras)) |
|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## APÊNDICE 2

**Quadro 3** – Modelos dietéticos, tipos de intervenção e principais achados dos estudos elegíveis.

| Autor e ano      | Modelo Animal  | Indução da Smet (Duração)                                                         | Droga              | Intervenção Dose/ via                          | Duração   | Parâmetros mensurados                                                                                             | Principais achados                                                                                                                                                                            |
|------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Liu, Y. 2019     | Sprague-Dawley | Alto teor de gordura e alto teor de açúcar (5 semanas) seguido por STZ (20 mg/kg) | Ang-(1-7)          | Injeção subcutânea                             | 8 semanas | Glicemia, HbA1c, Resistência à Insulina, ácidos graxos livres, Glicogênio muscular e hepático                     | Ang-(1-7) aumenta os níveis de insulina e glicogênio hepático                                                                                                                                 |
| Winkler, M. 2018 | Sprague-Dawley | Dieta de Cafeteria                                                                | Ang-(1-7)          | 200/600ng/h                                    |           |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                               |
|                  |                |                                                                                   | Ang II + Ang-(1-7) | 400/ng /kg/ min                                | 42 dias   | Ingestão de energia, Leptina, Glicose, Insulina, HOMA, Pressão Arterial                                           | Ang (1-7) em doses altas icv, diminuiu ligeiramente o ganho de peso e a ingestão de energia.                                                                                                  |
|                  |                |                                                                                   | A779               | 400/ng /kg/ min                                |           |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                               |
| Yuan, L. 2013.   | Wistar         | Dieta rica em gordura (10 semanas) + STZ (25 mg/kg, I.P)                          | Ang-(1-7)          | 300 ug/ kg/ dia subcutâneo, 2 injeções por dia | 4 semanas | Glicose, AUC, Insulina, Densidade dos microvasos das ilhotas, Apoptose de células das ilhotas, Fluxo sanguíneo de | O tratamento sistêmico com Ang (1–7) pode atenuar a disfunção das células $\beta$ e melhorar a apoptose das células das ilhotas em ratos diabéticos, melhorando a microcirculação pancreática |

Ang-(1-7) +  
D-Ala-Ang-  
(1-7)

microvasos,  
expressão de eNOS

**Quadro 1** –*Continuação*

|                          |         |                                          |                             |                           |              |                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------|---------|------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Barbosa,<br>MAB.<br>2019 | Fischer | Dieta rica em<br>gordura (13<br>semanas) | HP $\beta$ CD/Ang-<br>(1–7) | Oral 40 $\mu$ /Kg         | 6<br>semanas | PAM, Frequência<br>Cardíaca,<br>Glicemia, HOMA,<br>Leptina, Insulina,<br>índice de<br>adiposidade                                           | HP $\beta$ CD/Ang- (1–7)<br>restaurou resistência à<br>insulina, leptina,<br>parâmetros<br>cardiovasculares, diminuiu<br>a hiperplasia no tecido<br>adiposo branco e tecido<br>adiposo marrom,<br>hipertrofia no tecido<br>adiposo marrom e<br>normalizou a expressão<br>gênica de marcadores<br>inflamatórios. |
| Barbosa,<br>MAB.<br>2020 | Fischer | Dieta rica em<br>gordura (15<br>semanas) | HP $\beta$ CD/Ang-<br>(1–7) | Oral<br>40 $\mu$ g/Kg/dia | 7<br>semanas | Glicose, Colesterol<br>Total, LDL, HDL,<br>Triglicerídes,<br>Albumina,<br>Insulina, Leptina,<br>AST, ALT,<br>HOMA, índice de<br>adiposidade | O tratamento oral de Ang-<br>(1–7) e A-1317 tem efeitos<br>semelhantes em diminuir o<br>índice de adiposidade,<br>leptina, triglicerídeos. A-<br>1317 é mais eficiente na<br>restauração da resistência à<br>insulina, melhora do<br>funcionamento das células<br>$\beta$ pancreáticas e danos ao<br>fígado.    |

---

|                      |        |                                    |                          |                           |              |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------|--------|------------------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Figueiredo, VP. 2019 | Fisher | Dieta rica em gordura (13 semanas) | HP $\beta$ CD/Ang- (1–7) | Oral<br>40 $\mu$ g/Kg/dia | 6<br>semanas | Glicose.<br>Colesterol, LDL,<br>HDL, ALT, AST,<br>TBARS, Índice de<br>adiposidade | HP $\beta$ CD/Ang- (1–7)<br>normalizou o perfil<br>lipídico, melhorou a massa<br>corporal e índice de<br>adiposidade, reduziu o<br>estresse oxidativo,<br>melhorou a via de<br>sinalização da insulina no<br>fígado. |
|----------------------|--------|------------------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

---

Quadro 1 –Continuação

|                   |                |                                    |                  |                                          |            |                                                                                             |                                                                                                                                                                                 |
|-------------------|----------------|------------------------------------|------------------|------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Santos, SHS. 2013 | Sprague-Dawley | Dieta rica em gordura (8 semanas)  | HPβCD/Ang-(1-7)  | Oral 100 ug/kg (gavagem)                 | 8 semanas  | Tolerância à glicose, Sensibilidade à insulina, HDL, Triglicerides, adiponectina, resistina | Diminuiu o peso corporal, composição de gordura, colesterol, triglicerídes, melhorou o perfil glicêmico e o estado inflamatório no fígado pela regulação de resistin/TLR4/NF-κB |
|                   |                |                                    | Ang-(1-7)        | 1000 pmol/kg I.V                         |            | Reatividade vascular, PA, Tolerância à glicose, sinalização da via Mas/ eNOS/SIRT1          |                                                                                                                                                                                 |
| Karpe, PA. 2014   | Sprague-Dawley | Dieta rica em gordura (12 semanas) | Ang-(1-7) + A779 | 1000 pmol/kg + 80 pmol/ kg I.V           | Dose única |                                                                                             | Ang-(1-7) aguda induziu a preservação da vasodilatação em ratos alimentados com dieta rica em gordura                                                                           |
|                   |                |                                    | Ang-(1-7)        | 1000 nmol/L (ex vivo aorta)              |            |                                                                                             |                                                                                                                                                                                 |
|                   |                |                                    | Ang-(1-7) + A779 | 1000 nmol/L + 10 umol/ L (ex vivo aorta) |            |                                                                                             |                                                                                                                                                                                 |

|                                      |                    |                             |           |                             |                          |                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------|--------------------|-----------------------------|-----------|-----------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Giani, JF.<br>2009                   | Sprague-<br>Dawley | Frutose 10% (6<br>semanas)  | Ang-(1-7) | 100 ng/kg/min<br>subcutâneo | 2<br>semanas<br>de dieta | Peso corporal,<br>Pressão arterial<br>sistólica, Insulina,<br>TTriglicerídes,<br>Glicose, Teste de<br>tolerância à glicose | Ang- (1-7) melhorou a<br>pressão arterial sistólica e a<br>sensibilidade à insulina no<br>fígado, músculo esquelético<br>e tecido adiposo                                                                                     |
| <b>Quadro 1</b> – <i>Continuação</i> |                    |                             |           |                             |                          |                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                               |
| Giani, JF.<br>2010                   | Sprague-<br>Dawley | Frutose 10% (6<br>semanas)  | Ang-(1-7) | 100 ng/kg/min<br>subcutâneo | 2<br>semanas             | Peso corporal,<br>Pressão arterial<br>sistólica, Glicose,<br>Insulina                                                      | Ang- (1-7) melhorou a<br>hipertrofia cardíaca e<br>fibrose e atenuou as vias de<br>promoção de crescimento<br>no coração                                                                                                      |
| Guimarães,<br>PS. 2014               | Sprague-<br>Dawley | Frutose 10% (10<br>semanas) | Ang-(1-7) | 200 ng/h ICV                | 4<br>semanas             | Pressão arterial<br>média, Peso<br>corporal,<br>Triglicérides                                                              | Ang- (1-7) ICV reduziu a<br>Pressão arterial e o tônus<br>simpático para o coração,<br>melhorou o Barorreflexo e a<br>tolerância à glicose                                                                                    |
| Munoz,<br>MC. 2012                   | Sprague-<br>Dawley | Frutose 10% (6<br>semanas)  | Ang-(1-7) | 100 ng/kg/min<br>subcutâneo | 2<br>semanas             | Peso Corporal,<br>Pressão arterial<br>sistólica, Glicose,<br>Insulina,<br>Triglicerídes,<br>HOMA                           | Ang- (1-7) melhorou a<br>fosforilação de mediadores<br>de sinalização de insulina<br>cruciais (Akt, GSK-3 $\beta$ e<br>AS160) no fígado, músculo<br>esquelético e tecido<br>adiposo, provavelmente<br>através do receptor Mas |

**Quadro 1** –Continuação

|                     |        |                                                                 |           |                          |                                           |                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------|--------|-----------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Marcus, Y.<br>2013. | Wistar | Alto teor de frutose/ baixo teor de magnésio (HFrD)/ 26 semanas | Ang-(1-7) | 576ug/kg/dia, subcutânea | Últimas 24 semanas de dieta               | Peso corporal, Insulina, Glicose, Trglicérides, Ácido Úrico, Creatinina, Aldosterona, Teste de tolerância à glicose, Gordura epididimal | Ang- (1-7) melhorou a resistência à insulina, hipertrigliceridemia, fígado gorduroso, obesidade e adiposidade em ratos alimentados com FF. Além disso, afetou favoravelmente o equilíbrio entre as células miogênicas e não miogênicas no músculo esquelético. |
|                     |        | Alto teor de frutose/ baixo teor de magnésio (HFrD)/ 19 semanas |           | 576ug/kg/dia, subcutânea | 1 mês, iniciando com 19 semanas de dieta  |                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                     |        | Alto teor de frutose/ baixo teor de magnésio (HFrD)/ 6 meses    |           | 576ug/kg/dia, subcutânea | 2 meses, iniciando com 4 semanas de dieta |                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                |

