Pesquisa Multidisciplinar em Saúde
Edição VIII

CAPÍTULO 11

ZEBRAFISH (*Danio rerio*): UM POTENCIAL MODELO EXPERIMENTAL EM PESQUISAS PRÉ-CLÍNICAS

MARIA SINARA DE MATOS SILVA[1]
JOÃO GUILHERME BEZERRA CAETANO[1]
ANNA BEATRIZ ALVES DE LIMA[1]
JAYANE KELLY TRAVASSOS DE MELO[1]
ANDRESSA DE MELO DIAS[2]
LORENA MAGALHÃES DE MACEDO[2]
JOÃO HEITOR BASÍLIO MEDEIROS[2]
ANA LUIZA DE ALBUQUERQUE SIEBRA[3]
LAURA HÉVILA INOCENCIO LEITE[4]

[1]Discente - Medicina Veterinária da Universidade Federal do Cariri
[2]Discente – Medicina da Universidade Federal do Cariri
[3]Técnica do curso de Medicina da Universidade Federal do Cariri
[4]Docente – Universidade Federal do Cariri

Palavras-chave: Zebrafish; Experimentação; Pré-clínico.

doi 10.59290/978-65-6029-102-7.11

INTRODUÇÃO

Zebrafish (*Danio rerio*), também conhecido como paulistinha, é um peixe tropical, onívoro, teleósteio de água doce, que alcança cerca de cinco centímetros na fase adulta. Atinge sua maturidade sexual entre três e seis meses, sendo sua fecundação externa. Uma fêmea pode liberar centenas de ovos a cada fecundação e os embriões podem ser analisados com facilidade devido a sua transparência e rápido desenvolvimento (ZORZETTO & GUIMARÃES, 2013).

O Zebrafish é um peixe com hábitos noturnos, originário do Sul da Ásia e possui boa adaptação para a criação em cativeiro. Além de fácil manutenção, o Zebrafish possui uma alta taxa reprodutiva (média de 200-300 ovos a cada três dias), a fecundação é externa, e o embrião é transparente, com desenvolvimento rápido, sendo a evolução do estado ovo para o estado larval no intervalo de 48 a 72 horas, e em três meses torna-se adulto, com um ciclo médio de vida de até quatro anos (SILVEIRA *et al.*, 2012).

O Zebrafish surgiu como um modelo experimental sendo utilizado em pesquisa translacional em várias áreas da neurociência, incluindo transtornos depressivos devido à sua homologia fisiológica (neuroanatômica, neuroendócrina, neuroquímica), fenótipos robustos e alta produtividade em cativeiro, sendo bem aceito para desenvolver modelos experimentais de depressão, ansiedade, memória e para novos testes terapêuticos (FONSEKA *et al.*, 2016).

É um importante organismo que pode ser empregado como modelo biológico, que vem ganhando notoriedade na comunidade científica nas últimas décadas pela sua homologia genética com mamíferos e pela sua facilidade de manejo, sendo frequentemente utilizado em pesquisas genéticas, rastreios toxicológicos, desenvolvimento de novos produtos, como fármacos e vacinas, dentre outras possibilidades (CORNET *et al.*, 2018).

Entre os organismos modelos de vertebrados, os Zebrafish são adequados para a geração rápida de linhas mutantes direcionadas à sequência, caracterização de fenótipos (incluindo padrões de expressão gênica) e geração de modelos de doenças humanas (HOWE *et al.*, 2017). Seus embriões e larvas são convenientes para a triagem de alto rendimento de produtos químicos, devido ao seu tamanho pequeno, baixo custo, fácil manejo e transparência e possuir homólogos a outros vertebrados de ordem superior em termos de processos de sinalização molecular, composições genéticas e estruturas de tecidos/órgãos, bem como neurodesenvolvimento (D'AMORA & GIORDANI, 2018).

Essa revisão de literatura tem como objetivo enfatizar a aceitabilidade do uso do Zebrafish como um potencial modelo experimental de sucesso na ciência moderna, trazendo exemplos de estudos comprovados sobre o uso do mesmo nas mais variadas pesquisas nas áreas de neurociências.

MÉTODO

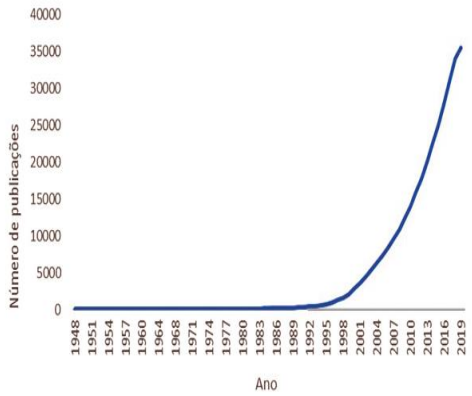
Foi realizada uma pesquisa de revisão de literatura de outubro de 2023 a janeiro de 2024 através de publicações online disponíveis nas bases de dados da Biblioteca Virtual de Saúde, Public Medline e no Portal de Periódicos CAPES, abrangendo o período de 2010 a 2023. Ademais, no intuito de contextualizar melhor a temática principal, foram consultados sites oficiais como do Instituto Butantan e a literatura cinzenta. Na pesquisa, foram utilizadas as palavras-chave "Zebrafish", "Modelo experimental", "*Danio renio*". Para cruzamento das palavras, foram adotados os operadores booleanos "AND" e "OR". No total, foram encontrados 11.168 artigos.

Os seguintes critérios de inclusão foram adotados: (a) artigos publicados nos idiomas inglês e português; (b) artigos completos, disponíveis gratuitamente; (c) que abordavam o tema central da pesquisa. Como critérios de exclusão, foram desconsiderados comentários, cartas ao editor e aqueles que não abordavam o objeto de estudo da pesquisa. A busca foi realizada usando filtros para título, resumo e assunto. Todo artigo selecionado foi lido na íntegra e suas informações foram dispostas em uma planilha, incluindo ano de publicação, autores, base de dados e revista ou jornal no qual foi publicado. Os dados foram compilados no programa computacional Microsoft Office Word e as informações analisadas correlacionando os parâmetros estudados. O processo de síntese dos dados foi realizado por meio de uma análise descritiva e quantitativa dos estudos selecionados, sendo o produto da análise apresentado de forma dissertativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Zebrafish vem atraindo bastante a comunidade científica, por constituir um excelente modelo experimental para estudos comportamentais, genéticos e toxicológicos bem como estudar mecanismos de diversas doenças humanas e testar novos agentes terapêuticos (SILVEIRA *et al.*, 2012). O uso do modelo em pesquisas científicas básicas e aplicadas tem crescido exponencialmente nos últimos anos (**Figura 11.1**) (ZORZETTO & GUIMARÃES, 2013).

Figura 11.1 Número de publicações por ano usando a palavra-chave "Zebrafish"



Fonte: Fukushima, 2020 – Adaptado.

O uso dessa espécie de peixe na pesquisa científica básica e aplicada aumentou rapidamente nos últimos anos. Prático, eficiente e mais barato que os roedores, ele pode acelerar a pesquisa e torná-la mais econômica, permitindo que experimentos sejam realizados em meses com muito menos recursos do que experimentos que levam anos em modelos umrinos (ZORZETTO & GUIMARÃES, 2013). Entre os organismos modelo vertebrados, este modelo animal é adequado para a geração rápida de linhagens mutantes por sequenciamento, caracterizando fenotipagem, incluindo padrões de expressão gênica e geração de modelos de doenças humanas (PIMENTEL *et al.*, 2021).

Devido às suas vantagens experimentais específicas em relação a outros modelos animais, o uso do Zebrafish tem sido amplamente difundido nas pesquisas científicas internacionais, e atualmente é considerado um recurso peculiar como modelo animal (**Figura 11.2**).

Atributos como homologia genética, anatômica e fisiológica aos mamíferos, fertilização externa, elevado número de progênies, transparência das larvas, pequeno porte e rápido desenvolvimento facilitam as abordagens fenotípicas em larga escala, ao mesmo tempo em que mantém a capacidade de resposta aos 3Rs (CORNET *et al.*, 2018).

Assim, a utilização do modelo Zebrafish permite a substituição, a redução e o refinamento do uso de mamíferos nas pesquisas, bem como, a redução de problemas relacionados ao bem-estar destes animais, já que os mesmos passariam a ser utilizados apenas como modelos confirmatórios dos resultados positivos previamente observados no Zebrafish.

Figura 11.2 Características de modelos animais amplamente utilizados: zebrafish, primata, roedores e pintos

	Zebrafish	Primata	Roedor	Pinto
Manipulação	Fácil	Difícil	Difícil	Moderado
Homologia genética	70%	96-98%	75%	62%
Rápido desenvolvimento	Sim	Não	Não	Sim
Transparência	Sim	Não	Não	Não
Número de embriões	100-600	1-2	~10	1-2
Modelos transgênicos	Muitos	Pouco	Muitos	Pouco
Custo de criação	Barato	Muito caro	Caro	Barato

O Zebrafish surgiu como uma espécie modelo utilizado em pesquisa translacional em várias áreas da neurociência, incluindo transtornos depressivos devido à sua homologia fisiológica (neuroanatômica, neuroendócrina, neuroquímica), fenótipos robustos e alta produtividade em cativeiro. O Zebrafish é bem aceito para desenvolver modelos experimentais de depressão, ansiedade, memória e para novos testes terapêuticos (FONSEKA *et al.*, 2016) sendo um excelente modelo de vertebrado também para o estudo das patologias de doenças em humanos, sobretudo neurodegenerativas, por causa da sua transparência no desenvolvimento embrionário, alta similaridade com genes humanos e fácil manipulação genética (LIU, 2023).

Estudos demonstram que mutações levam ao aparecimento de comportamento antinatural do peixe semelhante ao humano em transtorno depressivo, restabelecendo seu comportamento natural após o tratamento com drogas antidepressivas, além de apresentar comportamento depressivo após estresse crônico (KALUEFF *et al.*, 2014). Uma característica vantajosa na exploração dos mecanismos subjacentes à neuroproteção e neurogênese, é o fato de que o cérebro do Zebrafish tem uma extraordinária capacidade de regeneração, auxiliando na busca de novos medicamentos para distúrbios neurodegenerativos (ROSA *et al.*, 2022).

Várias pesquisas, na atualidade, nos mais variados campos da ciência, utilizam o Zebrafish como um modelo experimental. Dentre os quais podemos citar estudos de novos insights sobre os primeiros mecanismos da epileptogênese da síndrome de Dravet (TIRABOSCHI *et al.*, 2020). Possui sistema modelo atraente para estudo de doenças metabólicas devido à conservação funcional no metabolismo lipídico, biologia adiposa, estrutura do pâncreas e homeostase da glicose.

Zebrafish na pesquisa do câncer: Uma abordagem inovadora para a pesquisa oncológica

Vários modelos de câncer estabelecidos em Zebrafish adultos, juvenis e embrionários oferecem oportunidades únicas para monitoramento em tempo real e in vivo do crescimento do câncer, angiogênese tumoral, metástase, auto-renovação de células-tronco cancerígenas e resposta a medicamento (ZHANG *et al.*, 2015).

Existe atualmente um interesse crescente na utilização do Zebrafish como “avatares” vivos em tratamentos oncológicos inovadores e personalizados, permitindo o rastreio de diferentes

tipos de medicamentos para o tratamento de uma determinada célula específica. O modelo de Zebrafish nos permite avaliar proativamente o melhor tratamento através do xenoenxerto de células tumorais de animais doentes em embriões de Zebrafish, avaliando assim a eficácia de diferentes medicamentos na redução de tumores (LESLIE, 2017).

O emprego do xenotransplante de células cancerígenas de mamíferos para Zebrafish, possibilita a realização de experimentos que avaliam o crescimento tumoral, metástase e angiogênese em apenas uma semana, indicando que este modelo tem um enorme potencial para avaliação adicional da progressão do câncer e descoberta de drogas (KONANTZ *et al*., 2012).

A transparência óptica do peixe-zebra e a disponibilidade de linhas celulares marcadas com fluorescência proporcionam uma oportunidade atraente para compreender os mecanismos da tumorigênese e identificar novos tratamentos não possíveis em roedores. Foi demonstrado que o Zebrafish é suscetível a tumores malignos e benignos do cérebro, sistema nervoso, sangue, fígado, pâncreas, pele, músculos e intestinos. Estes estudos mostram que o Zebrafish tem o potencial de distinguir entre tratamentos eficazes e ineficazes e prever quais pacientes com câncer terão recaída (ASTONE *et al.*, 2017).

Larva do Zebrafish: Inovação na pesquisa

Atualmente, a utilização de larvas do Zebrafish têm ganhado bastante espaço nas pesquisas pré-clínicas. Esse estágio larval é amplamente utilizado no âmbito neurocientífico, comportamental, metabólico e em diversas outras áreas. Além de serem transparentes, as larvas sofrem rápida embriogênese em que já eclodem até 3 dias pós-fertilização (DPF) e são fáceis de manusear, sendo, portanto, frequentemente utilizados para estudos toxicológicos, farmacológicos e de desenvolvimento (BOLTEN *et al*., 2022).

O ensaio larval em Zebrafish apresenta várias vantagens experimentais em comparação com outros modelos, sendo a redução significativa de escala e tempo de grande relevância, pois possibilita a visualização de células individuais, a utilização de uma quantidade relativamente pequena de células humanas, a realização de testes de drogas em média e alta escala, e, mais crucialmente, resulta em uma notável redução no tempo do ensaio. Todas essas vantagens tornam o ensaio em larvas de Zebrafish altamente atrativo para futuras aplicações em medicina personalizada (MARTINEZ *et al*., 2021).

Os circuitos neuromoduladores presentes em mamíferos também podem ser encontrados no cérebro larval do Zebrafish, o que torna possível a manipulação de modelos comportamentais em larvas para o estudo e desenvolvimento de medicamentos para o SNC (ROSA *et al*., 2022). Os estágios larval e embrionário do Zebrafish oferecem ótimos benefícios para a identificação de componentes perigosos, sendo utilizados para entender as características e os desafios toxicocinéticos de inúmeros fármacos (BAUER *et al*., 2021).

O peixe zebra e o estudo da toxicidade

O *Danio rerio* é, atualmente, reconhecido como um modelo essencial em pesquisas toxicológicas. As características de desenvolvimento dos Zebrafish têm sido estrategicamente exploradas pelos cientistas, abrangendo e ampliando, significativamente, a eficácia dos ensaios de toxicidade embrionária tornando-os fundamentais na avaliação de produtos químicos e drogas quanto à toxicidade ou outros efeitos adversos. Além disso, avanços na caracterização comportamental e na metodologia experimental possibilitam a identificação de mudan-

ças fenotípicas reconhecíveis após a exposição a substâncias xenobióticas (HORZMANN & FREEMAN, 2018).

Dentre as vantagens do Zebrafish está o ciclo reprodutivo curto, a produção de numerosos embriões transparentes, a sincronia do desenvolvimento, o baixo custo e padronização, fazendo do Zebrafish um modelo atraente para toxicologistas. O uso desses peixes para estudar o desenvolvimento dos órgãos em mamíferos tem avançado, especialmente o estudo dos efeitos dos produtos químicos no desenvolvimento e função cardíaca, respiratória, neurológica, dentre outros. Um estudo investigou a toxicidade do propofol em embriões de Zebrafish, expondo-os a diferentes concentrações da substância. Os resultados revelaram uma diminuição na taxa de sobrevivência e eclosão dos embriões, bem como um aumento na malformação embrionária, como aumento de cistos pericárdicos, diminuição da frequência cardíaca e tamanho, concluindo que a exposição ao propofol induziu notáveis toxicidades cardíacas e de desenvolvimento, ressaltando potenciais preocupações para o uso dessa substância e contribuindo para o avanço na pesquisa acerca da toxicidade do anestésico (LUO *et al.*, 2020).

A identificação de novas moléculas ou a reavaliação da atividade biológica e toxicidade de substâncias terapêuticas são essenciais para o desenvolvimento de medicamentos e avanços na pesquisa. Nesse contexto, é crucial contar com sistemas biológicos robustos que proporcionem resultados confiáveis. Rastreamentos baseados em fenótipos têm a capacidade de superar as vias compensatórias do organismo, adotando estratégias multi-alvo para abordar doenças complexas. O Zebrafish surgiu como um modelo de destaque na pesquisa biomédica e na triagem de drogas, desempenhando um papel significativo nesses esforços, principalmente no uso de drogas psicoativas devido à preocupação relacionada aos efeitos tóxicos no organismo humano (BHATTARAI *et al.*, 2017).

Um estudo buscou analisar o efeito tóxico da opicapona, um inibidor periférico da enzima catecol-o-metiltransferase, que regula o metabolismo da dopamina, e é usada para o tratamento da doença de Parkinson, transtorno por uso de álcool e transtorno obsessivo-compulsivo. Os resultados mostraram que a opicapona causou atraso no desenvolvimento, como um tamanho corporal encurtado, uma cabeça menor e comportamentos locomotores reduzidos em larvas de peixe-zebra, além disso, em altas doses, mostrou-se teratogênica e letal (SU *et al.*, 2023).

Além disso, os estudos com o Zebrafish acerca da toxicidade enfatizam a importância do controle de poluentes em ambientes aquáticos. Um estudo buscou entender o impacto do herbicida dinitroanilina flucloralina, utilizado para controlar plantas daninhas. Os resultados demonstraram causar toxicidade no desenvolvimento por meio de disfunção mitocondrial em modelos de Zebrafish, além de alterações morfológicas, como redução na taxa de sobrevivência e no comprimento do corpo, e aumento do edema do saco vitelino em Zebrafish em desenvolvimento. Ademais, observou-se a inibição da neurogênese na medula espinhal e defeitos do neurônio motor em modelos transgênicos de Zebrafish, além de disfunção nos órgãos, como coração, fígado e pâncreas (HONG *et al.*, 2023).

A capacidade regenerativa e os possíveis avanços na saúde

Os vertebrados apresentam uma ampla variação em sua aptidão regenerativa, pois enquanto os mamíferos geralmente exibem essa capacidade de maneira restrita, se limitando a alguns tecidos ou órgãos como a pele e o fígado, outros vertebrados, incluindo o Zebrafish pos-

sui essa função de forma elevada. Assim, pesquisas nessa linha são de suma importância para o avanço científico, sendo necessário para o estudo a pré definição da escolha do modelo de lesão, e o estágio de desenvolvimento do animal em que será trabalhado, podendo ir da fase larval até o adulto (MARQUES *et al*., 2019). Esses modelos oferecem uma plataforma valiosa para avaliar terapias genéticas ou farmacológicas, no contexto de lesões, promovendo uma recuperação mais eficiente e sem formação de cicatrizes pós lesão (KALIYA-PERUMAL *et al.*, 2021).

Este vertebrado possui uma capacidade única na regeneração da medula espinhal após lesões quando comparados a mamíferos, que perderam permanentemente as funções sensoriais e motoras devido à natureza do sistema nervoso central. No entanto, o peixe-zebra adulto é capaz de restaurá-las em um período de 6 a 8 semanas após uma lesão completa na medula espinhal devido à fatores como: Células da Glia radial, capacidade de proliferação neural, microambiente favorável no tronco cerebral para o crescimento de axônios, sinalização molecular específica e resposta inflamatória controlada (NOORIMOTLAGH *et al*., 2017).

Essa atividade também trouxe eficácia em outros tecidos, como o cardíaco, a partir da morfogenética da espécie devido fatores de transcrição que permitem o aumento no número dos cardiomiócitos preexistentes e a remoção de tecido cicatricial, restaurando efetivamente a função do órgão (NUNES *et al*., 2022).

CONCLUSÃO

O Zebrafish, ou peixe-zebra, destaca-se como um modelo experimental versátil em diversas áreas da pesquisa científica, especialmente na neurociência. Sua rápida maturação, alta fecundidade e transparência embrionária proporcionam uma plataforma única para estudos genéticos, toxicológicos e comportamentais, além da facilidade de manipulação genética, combinada com sua homologia genética com mamíferos, que o torna uma ferramenta valiosa para investigar mecanismos de doenças humanas, como transtornos depressivos, ansiedade e epilepsia. Dessa maneira, a sua utilização tem crescido exponencialmente, evidenciado pelo aumento no número de publicações ao longo dos anos na pesquisa devido ao oferecimento de uma alternativa ética e econômica, permitindo a substituição, redução e refinamento do uso de mamíferos em experimentos.

Os resultados e discussões apresentados corroboram a ascensão do Zebrafish como uma ferramenta indispensável, proporcionando avanços significativos com implicações éticas e econômicas que devem ser cuidadosamente consideradas na condução de pesquisas futuras. Dessa forma, este emerge como um aliado valioso, acelerando o desenvolvimento de terapias inovadoras.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASTONE, M. *et al*. Fishing for cures: The allure of using zebrafish to develop precision oncology therapies. NPJ Precision Oncology, v. 1, n. 1, p. 39, 2017.

BAUER, B. *et al.* Zebrafish embryos and larvae as alternative animal models for toxicity testing. International Journal of Molecular Sciences, v. 22, n. 24, p. 13417, 2021. doi: 10.3390/ijms222413417.

BAXENDALE, S. *et al.* The power of Zebrafish in personalised medicine. Advances in Experimental Medicine and Biology, v. 1007, p. 179-197, 2017.

BHATTARAI, P. *et al*. Modeling amyloid-β42 toxicity and neurodegeneration in adult Zebrafish brain. Journal of Visualized Experiments, n. 128, 2017.

BOLTEN, J.S. *et al.* Zebrafish (*Danio rerio*) larva as an in vivo vertebrate model to study renal function. American Journal of Physiology-renal Physiology, v. 322, n. 3, p. F280–F294, 2022.

CORNET, C. *et al.* Combining Zebrafish and CRISPR/Cas9: Towards a more efficient drug discovery pipeline. Frontiers in Pharmacology, v. 9, p. 703, 2018.

D'AMORA, M. & GIORDANI, S. The utility of Zebrafish as a model for screening developmental neurotoxicity. Frontiers in Neuroscience, v. 12, p. 976, 2018. doi:10.3389/fnins.2018.00976.

FONSEKA, T.M. *et al*. Review: Zebrafish models of major depressive disorders. Journal of Neuroscience Research, n. 94, p. 3–14, 2016.

FONSECA, R.S. Exposição de embriões e larvas de Zebrafish a compostos bisfenólicos para elucidação de mecanismos neurotoxicológicos. Dissertação (Mestrado em Zootecnia), Pontificia Universidade Católica de Rio Grande do Sul, Porto Alegre- RS. 2018.

FUKUSHIMA, H. Número de publicações por ano usando a palavra-chave "Zebrafish". São Paulo: Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP, v. 18, n. 1, 2020. doi: https://doi.org/10.36440/recmvz.v18i1.38049.

HONG, T. *et al*. Fluchloralin induces developmental toxicity in heart, liver, and nervous system during early zebrafish embryogenesis. Comparative biochemistry and physiology. Toxicology & Pharmacology, v. 271, p. 109679, 2023.

HORZMANN, K.A. & FREEMAN, J.L. Making waves: New developments in toxicology with the Zebrafish. Toxicological Sciences, v. 163, n. 1, p. 5–12, 2018.

HOWE, D.G. *et al.* The Zebrafish model organism database: Novo suporte para modelos de doenças humanas, detalhes de mutação, fenótipos de expressão gênica e pesquisa. Pesquisa de Ácidos Nucléicos, v. 45, n. 1, p. D758-D768, 2017.

KALIYA-PERUMAL, A.K. & INGHAM, P.W. Musculoskeletal regeneration: A zebrafish perspective. Biochimie, v. 196, p. 171-181, 2021. doi: 10.1016/j.biochi.2021.10.014.

KALUEFF, A.V. *et al.* Zebrafish as an emerging model for studying complex brain disorders. Trends Pharmacological Sciences, v. 35, n. 2, p. 63-75, 2014. doi: 10.1016/j.tips.2013.12.002.

KONANTZ, M. *et al*. Zebrafish xenografts as a tool for in vivo studies on human cancer. Annals of the New York Academy of Sciences, v. 1266, n. 1, p. 124-137, 2012.

LESLIE, M. Zebrafish larvae could help to personalize cancer treatments. Science, v. 357, n. 6353, p. 745, 2017.

LUO, X. *et al*. Developmental and cardiac toxicities of propofol in zebrafish larvae. Comparative biochemistry and physiology. Toxicology & Pharmacology, v. 237, p. 108838, 2020.

LIU, Y. Zebrafish as a model organism for studying pathologic mechanisms of neurodegenerative diseases and other neural disorders. Cellular and Molecular Neurobiology, v. 43, p. 2603–2620, 2023. doi: https://doi.org/10.1007/s10571-023-01340-w.

MARQUES, I.J. *et al.* Model systems for regeneration: Zebrafish. Development, v. 146, n. 18, p. 167692, 2019.
MARTINEZ-LOPEZ, M. *et al.* Generation of Zebrafish larval xenografts and tumor behavior analysis. Journal of Visualized Experiments, n. 172, 2021.

NOORIMOTLAGH, Z. *et al.* Mechanisms of spinal cord injury regeneration in zebrafish: A systematic review. Iranian Journal of Basic Medical Sciences, v. 20, n. 12, p. 1287–1296, 2017.

NUNES, L.S. *et al.* Reconstruction of regulatory network predicts transcription factors driving the dynamics of zebrafish heart regeneration. Gene, v. 819, p. 146242–146242, 2022.

PIMENTEL, I.M. *et al*. Zebrafish (*Danio rerio*): Uma história de sucesso como modelo comportamental e bioquímico na ciência moderna. Repositório Universitário da Ânima (RUNA), 2021.

ROSA, J.G.S. *et al.* Zebrafish larvae behavior models as a tool for drug screenings and pre-clinical trials: A review. International Journal of Molecular Sciences, v. 23, n. 12, p. 6647, 2022.

SCHLEGEL, D.K. *et al.* Um novo modelo de Zebrafish para disfunção CACNA2D4. Oftalmologia Investigativa e Ciências Visuais, v. 60, n. 15, p. 5124-5135, 2019.

SILVEIRA, T.R. *et al.* Zebrafish: Modelo consagrado para estudos de doenças humanas. Ciência e Cultura, v. 64, n. 2, p. 4-5, 2012.

SHAMS, S. *et al*. The zebrafish as a promising tool for modeling human brain disorders: A review based upon an IBNS Symposium. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, v. 85, p. 176-190, 2018.

SU, Z. *et al*. Developmental and behavioral toxicity assessment of opicapone in zebrafish embryos. Ecotoxicology and Environmental Safety, v. 249, p. 114340, 2023.

TIRABOSCHI, E. *et al.* Novos insights sobre os primeiros mecanismos de epileptogênese em um modelo de Zebrafish da síndrome de Dravet. Epilepsia, v. 61, n. 3, p. 549-560, 2020.

ZHANG, Q. *et al.* Effects of tetracycline on developmental toxicity and molecular responses in zebrafish (*Danio rerio*) embryos. Ecotoxicology, v. 24, n. 4, p. 707-719, 2015.

ZORZETTO, R. & GUIMARÃES, M. Um peixe modelo. Pesquisa FAPESP, n. 209, 2013. Disponível em: https://www.revistapesquisa.fapesp.br/wp-content/uploads/2013/07/016-021_CAPA_cobaias_209.pdf. Acesso em: 5 dez. 2019.