

ZEBRAFISH: MODELO FARMACOLÓGICO DE INDUÇÃO A DEPRESSÃO

RESUMO

Introdução: O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é altamente prevalente no Brasil, afetando 15,5% da população ao longo da vida, sendo considerado um problema de saúde pública (Governo Federal, 2020). O objetivo desse trabalho é mostrar como os estudos com modelo animal utilizando peixe zebra podem ser promissores e de suma importância para a descoberta de novos tratamentos para TDM já que possuem similaridade de 70% com o genoma humano. **Metodologia:** Foi utilizado como base de dados PubMed, ScienceDirect, SciELO, BVS (MEDLINE), periódicos CAPES utilizando os descritores “Zebrafish AND Depression”, conforme verificado no DeCS. **Resultados e Discussão:** Entre os artigos pesquisados, foi possível identificar três modelos para induzir a TDM em zebrafish, o de Estresse Crônico Imprevisível, Derrota Social e Isolamento Social. **Conclusão:** Conclui-se que o zebrafish é cada vez mais utilizado como modelo para o TDM devido à sua similaridade fisiológica com humanos, neurotransmissores, hormônios e receptores relacionados à TDM.

Palavras-chave: Transtorno Depressivo Maior; Peixe-Zebra; Modelos Animais.

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) afeta cerca de 15,5% da população brasileira ao longo da vida, configurando-se como um sério problema de saúde pública (Governo Federal, 2020). As altas taxas de TDM estão associadas à redução da qualidade de vida, aumento da evasão escolar e maior uso de substâncias psicoativas. A Organização Pan-Americana de Saúde (2017) aponta o TDM como a principal causa de incapacidade, destacando a relevância dos fatores genéticos.

O TDM é caracterizado por episódios recorrentes e variação na gravidade dos sintomas, incluindo humor deprimido, anedonia, ideação suicida, fadiga, insônia e alterações de peso (Blanco; Conant, 2021).

Apesar dos avanços nas pesquisas sobre o TDM, a neuropatologia ainda não é completamente compreendida, o que se deve à sua complexidade e múltiplas etiologias (Dean; Keshavan, 2017; Abreu *et al.*, 2023). Para avançar na compreensão da patogênese da TDM, é crucial desenvolver novos modelos animais que permitam a análise detalhada

Maria Vitória Fonteles
Discente em Enfermagem pelo Centro Universitário Christus
<https://orcid.org/0009-002-4032-4272>
mariavfonteles@gmail.com

Mariana Arruda Sales
Discente em Enfermagem pelo Centro Universitário Christus
<https://orcid.org/0000-0001-9758-2550>
mariana.arrudasales@gmail.com

Katarina Da Cruz Andrade
Discente em Biomedicina pelo Centro Universitário Christus
<https://orcid.org/0009-0002-4492-0485>
cruzkatarina763@gmail.com

Luíza Madureira Silva
Enfermeira, Mestranda em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará
<https://orcid.org/0000-0001-6575-2869>
luizamadureira00@gmail.com

Laryssa Silva Abreu
Discente em Biomedicina pelo Centro Universitário Christus
<https://orcid.org/0009-0002-2986-3777>
larysabreu.05@gmail.com

Vitória Maria de Freitas Franco
Mestranda em Farmacologia, Universidade Federal do Ceará
<https://orcid.org/0000-0001-9046-4201>
vitoriafreitas128@gmail.com

Dara da Silva Mesquita
Doutoranda em Ciências Morfofuncionais, Universidade Federal do Ceará, Docente do Centro Universitário Christus
<https://orcid.org/0000-0002-8186-8375>
daramesq@gmail.com

José Eduardo Ribeiro Honório Júnior
Professor, Centro Universitário Christus, Departamento de Biomedicina e Enfermagem
<https://orcid.org/0000-0001-8320-8525>
jose.ribeiro@unichristus.edu.br

Autor correspondente:
José Eduardo Ribeiro Honório Júnior
jose.ribeiro@unichristus.edu.br

Submetido em: 05/09/2025
Aprovado em: 06/09/2025

Como citar este artigo:
FONTELES, Maria Vitória; SALES, Mariana Arruda; ANDRADE, Katarina da Cruz; SILVA, Luíza Madureira; ABREU, Laryssa Silva; FRANCO, Vitória Maria de Freitas; MESQUITA, Dara da Silva; HONORIO JUNIOR, José Eduardo Ribeiro. ZEBRAFISH: modelo farmacológico de indução a depressão. *Revista Interagir*, Fortaleza, v. 21, n. 129, p. 36-39, 2025.

de sua fisiopatologia, o que pode levar à proposição de novas terapias e à melhoria da qualidade de vida dos pacientes (Demin *et al.*, 2019).

O zebrafish (*Danio rerio*) é amplamente utilizado como modelo para o estudo do TDM devido à sua semelhança fisiológica com humanos, especialmente em neurotransmissores e hormônios. Com um genoma sequenciado e 70% de genes ortólogos aos humanos, possibilitando o estudo da patogênese e dos aspectos sociais da TDM (De Abreu *et al.*, 2018; Fulcher *et al.*, 2017).

Dessa forma, é essencial validar novos modelos animais, destacando o zebrafish como uma opção promissora devido às suas características. Entretanto, estudos mais aprofundados são cruciais para preencher lacunas na compreensão da fisiopatologia da TDM, possibilitando o desenvolvimento de terapias mais específicas para o tratamento do TDM.

2 ZEBRAFISH.

O zebrafish (*Danio rerio* - Fig.01) está sendo validado como modelo para a sintomatologia do TDM em humanos, complementando os modelos de camundongos e ratos. Para isso, é necessário que o zebrafish possua alta validação construtiva, preditiva e de face. A indução da TDM em zebrafish é semelhante à dos roedores, podendo ser realizada por estresse crônico imprevisível, estresse de derrota social e iso-



lamento social (De Abreu *et al.*, 2018).

O zebrafish, da família *Cyprinidae*, têm 70% de semelhança genética com humanos, possui características morfológicas e fisiológicas semelhantes, como sistema nervoso e cardiovascular (Zorzetto, 2013; Português *et al.*, 2022).

3 MODELOS FARMACOLÓGICOS PARA ESTUDO DA TDM EM ZEBRAFISH

O estresse crônico (EC) é uma causa significativa de TDM e ansiedade (Ferrari *et al.*, 2013). Modelos animais de EC são amplamente usados em pesquisa translacional para distúrbios afetivos, mostrando respostas comportamentais e neuroendócrinas (Goshen *et al.*, 2008; Kreisel *et al.*, 2014). O EC contribui para a TDM através da desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), ativação da neuroinflamação e apoptose neuronal (Kreisel *et al.*, 2014; Lauretti *et al.*, 2016). O zebrafish é amplamente utilizado em pesquisas de psiquiatria para a descoberta de drogas neuroativas (Fonseka *et al.*, 2016; Kalueff, Stewart, Gerlai, 2014).

Modelos de estresse crôni-

co no zebrafish, que incluem estressores como contenção, mudança de temperatura, isolamento, superlotação e exposição a predadores, aumentam a ansiedade e prejudicam a função cognitiva, evidenciada pela redução da memória de longo prazo e elevação dos níveis de cortisol, contribuindo para quadros de TDM (Piato *et al.*, 2011).

MODELO DE ESTRESSE CRÔNICO IMPREVISÍVEL.

O TDM pode ser desenvolvido em indivíduos expostos a estressores constantes, o que pode ser replicado em zebrafish através do Estresse Crônico Imprevisível. Nesse modelo, os peixes são submetidos a 6 estressores diferentes, dois por dia, durante 15 dias consecutivos. Os estressores incluem exposição dorsal, perseguição com rede, elevação com rede, troca de água e contenção em tubo, com cada estressor aplicado por um período específico de tempo (Fulcher *et al.*, 2017; Blanco; Conant, 2021).

MODELO DE DERROTA SOCIAL.

O zebrafish é um animal sociável que vive em cardumes, sendo então utilizado em mode-

los sociais para estudar o TDM, como o Modelo de Derrota Social. Esse modelo explora a hierarquia de dominância para induzir comportamentos depressivos e de luta, simulando situações de bullying ou abuso ao submeter um peixe a um residente em um tanque até que demonstre submissão (Scheggi; De Montis; Gambarana, 2018).

MODELO DE ISOLAMENTO SOCIAL.

Ademais, sabe-se que crianças que são abusadas e não recebem atenção devida dos seus responsáveis são suscetíveis a desenvolverem depressão ao longo da vida. Da mesma forma, viver em cardume é crucial para a proteção do zebrafish. O modelo de Isolamento Social, baseado na criação do zebrafish em isolamento, resulta em sintomas semelhantes ao do humano, incluindo baixos níveis de dopamina e serotonina (Eachus; Choi; Ryu, 2021; Fulcher *et al.*, 2017).

4 TESTES COMPORTAMENTAIS DE AVALIAÇÃO

Para avaliar as respostas depressivas em zebrafish, utilizam-se testes comportamentais adaptados de roedores. Dentre os mais comuns estão o Teste de Tanque Aquático, que analisa OS movimentos erráticos, velocidade de natação e duração de freezing; o Teste do Claro/Escuro, que avalia a preferência por áreas escuras do tanque, indicando comportamento depressivo; e o Teste

de Cardume, que observa os efeitos do estresse agudo e crônico pela proximidade entre os peixes (Scheggi, De Montis; Gambarana 2018; De Abreu *et al.*, 2018).

REFERÊNCIAS

ABREU, R. C. *et al.* TRANS-TORNO CONVERSIVO: UM DESAFIO DIAGNÓSTICO. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 9, n. 8, p. 985-996, 2023.

BLANCO, I; CONANT, K. Extracellular matrix remodeling with stress and depression: studies in human, rodent and zebrafish models. **European Journal of Neuroscience**, v. 53, n. 12, p. 3879-3888, 2021.

DE ABREU, M. S. *et al.* Zebrafish models: do we have valid paradigms for depression?. **Journal of pharmacological and toxicological methods**, v. 94, p. 16-22, 2018.

DEAN, J; KESHAVAN, M. The neurobiology of depression: An integrated view. **Asian journal of psychiatry**, v. 27, p. 101-111, 2017.

DEMIN, K. A. *et al.* Animal models of major depressive disorder and the implications for drug discovery and development. **Expert opinion on drug discovery**, v. 14, n. 4, p. 365-378, 2019.

EACHUS, H; CHOI, M; RYU, S. The effects of early life stress on the brain and behaviour: Insights from zebrafish models. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, p. 1209, 2021.

FERRARI, A. J. *et al.* Burden of

depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. **PLoS medicine**, v. 10, n. 11, p. e1001547, 2013.

FONSEKA, T. M. *et al.* Zebrafish models of major depressive disorders. **Journal of neuroscience research**, v. 94, n. 1, p. 3-14, 2016.

FULCHER, N. *et al.* Neurochemical and behavioral responses to unpredictable chronic mild stress following developmental isolation: the zebrafish as a model for major depression. **Zebrafish**, v. 14, n. 1, p. 23-34, 2017.

GOVERNO FEDERAL, 2020. Depressão. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/depressao-1>> Acesso em: 23 de Abril de 2022.

GOSHEN, I. *et al.* Brain interleukin-1 mediates chronic stress-induced depression in mice via adrenocortical activation and hippocampal neurogenesis suppression. **Molecular psychiatry**, v. 13, n. 7, p. 717-728, 2008.

KALUEFF, A. V.; STEWART, A. M; GERLAI, R. Zebrafish as an emerging model for studying complex brain disorders. **Trends in pharmacological sciences**, v. 35, n. 2, p. 63-75, 2014.

KREISEL, T. *et al.* Dynamic microglial alterations underlie stress-induced depressive-like behavior and suppressed neurogenesis. **Molecular psychiatry**, v. 19, n. 6, p. 699-709, 2014.

LAURETTI, E. *et al.* Chronic behavioral stress exaggerates mo-

tor deficit and neuroinflammation in the MPTP mouse model of Parkinson's disease. **Translational psychiatry**, v. 6, n. 2, p. e733-e733, 2016.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. 2017. Depressão. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>. Acesso em: 08 de ago. 2024.

PIATO, A. L. *et al.* Unpredictable chronic stress model in zebrafish (*Danio rerio*): behavioral and physiological responses. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 35, n. 2, p. 561-567, 2011.

PORTUGUÊS, V. R. *et al.* Avaliação acerca do Zebrafish (*Danio rerio*) como modelo biomédico para determinação da toxicidade do dimesilato de lisdexanfetamina. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 5, p. 91, 2022.

SCHEGGI, S; DE MONTIS, M. G; GAMBARANA, C. Making sense of rodent models of anhedonia. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 21, n. 11, p. 1049-1065, 2018.

ZORZETTO, R. Um peixe modelo. **Pesquisa FAPESP**, ed. 209, 2013.