

---

## Os peixes sentem dor? O que está por trás desse processo?

Flávia Viana Santa-Cecília \*

A extensa complexidade da biologia humana necessita de pesquisas e estudos com animais que sejam semelhantes aos seres humanos a fim de atingir resultados confiáveis e eficazes. Para o estudo de um fenômeno fisiopatológico em particular ou o desenvolvimento de novos alvos terapêuticos, os modelos animais utilizados devem reproduzir os diversos parâmetros clínicos e fisiológicos e atender a uma série de requisitos que garantam a sua eficácia e utilidade (por exemplo, a relevância clínica, reprodutibilidade e quantificação).

Dentre os modelos animais mais comumente utilizados, podemos destacar os de roedores, como ratos e camundongos, que englobam em torno de 95% dos estudos experimentais. Porém, alguns estudos requerem a utilização de animais que são filogeneticamente mais próximos dos humanos, como os primatas, aumentando os custos e a duração dos ensaios, levantando também preocupações éticas entre os membros da comunidade científica e da sociedade em geral.

Nos últimos anos, um novo vertebrado foi introduzido, com êxito, no cenário científico: os peixes. As pesquisas focam-se principalmente em três espécies, a truta-arco-íris (*Oncorhynchus mykiss*), a carpa (*Cyprinus carpio*) e principalmente o peixe-zebra (*Danio rerio*).

As principais justificativas para utilização destes decorrem do fato de serem de pequeno porte, de fácil manutenção, econômicos para criação, com alta taxa reprodutiva (200-300 ovos a cada 2 a 3 dias), desenvolvimento rápido (em 48 a 72 horas evolui do estado de ovo para larva), curto tempo de geração (3 meses), possuem seu genoma sequenciado e apresentam importante homologia com os mamíferos. Devido ao curto ciclo de vida (vivem cerca de três anos), estudos que envolvem diferentes períodos do desenvolvimento podem ser realizados com relativa rapidez. Além disso, constituem excelente modelo experimental para estudos comportamentais, genéticos, toxicológicos e para desvendar o mecanismo de diversas doenças humanas bem como testar novos agentes terapêuticos. Por último, utilizando técnicas de micro-injeção, é possível gerar peixes transgênicos ou manipular as células individuais, rastrear-las durante o desenvolvimento ou transplantá-las.

Com relação à fisiologia dos peixes, um grande marco consistiu na descoberta da presença de receptores de dor. Estes foram primeiramente caracterizados em peixes teleosteos e trabalhos subsequentes demonstraram que eles são fisiologicamente idênticos aos observados nos mamíferos. Dentre eles, 58 nociceptores foram encontrados na face e na cabeça dos peixes e responderam a pelo menos um estímulo, 22 responderam a pressão mecânica e a temperaturas acima de 40°C e 18 responderam a estímulos químicos.

A grande questão que divide a opinião de pesquisadores se refere à capacidade dos peixes em converter a percepção da resposta nociceptiva em consciência de dor. Enquanto alguns acreditam que sim, outros sugerem que respostas nociceptivas em peixes são simplesmente respostas reflexas e que não são capazes de ascender para medula espinal ou áreas superiores do cérebro. Dessa maneira, existem duas linhas opostas de argumentos sobre a resposta cognitiva/emocional de dor em peixes.

A primeira linha proposta por Rose e colaboradores sugere que os peixes não possuem complexidade cognitiva para responder a dor de uma maneira emocional, devido a ausência de neocórtex e, portanto, não são capazes de responder à dor da mesma maneira que os seres humanos fazem. A segunda linha de pensamento proposto por Sneddon, Braithwaite, Huntingford, Chandaroo e outros sugerem que os peixes são de fato seres altamente cognitivos e que demonstram sinais de resposta a dor de uma forma semelhante a que fazemos. Eles sugerem que profundas mudanças comportamentais e

fisiológicas apresentadas pelos peixes em resposta a um evento potencialmente doloroso são importantes indicadores de um componente afetivo negativo associado a uma experiência sensorial desagradável e são comparáveis àquelas observadas em mamíferos.

Trabalhos demonstraram que os peixes são capazes de aprender rapidamente a associar certos objetos, cheiros e estímulos nocivos com danos potenciais e passar a evitar tais eventos no futuro. Por exemplo, um trabalho demonstrou que os peixes aprenderam a evitar choque elétrico e que esse aprendizado não ocorreu quando eles foram tratados com morfina. Em outros estudos, peixes cujos lábios foram injetados com veneno de cobra ou ácido acético se agitaram para trás e para frente no assoalho de um tanque ou esfregaram os lábios nas paredes de vidro, comportamentos que sugerem redução da intensidade da sensação nociceptiva, tal como em seres humanos, esfregar uma área afetada reduz a dor. Além disso, esses peixes injetados aumentaram drasticamente a taxa de ventilação branquial (número de batimentos por minutos) e pararam de se alimentar. Porém, a administração de um analgésico, como a morfina, reduziu significativamente todas essas mudanças comportamentais e fisiológicas, demonstrando que elas eram especificamente devido à dor.

Em outros trabalhos, estímulos mecânicos, térmicos e químicos foram induzidos na cabeça do peixe anestesiado, e durante esse processo, a atividade neuronal do animal foi monitorada. Como resultado, foi observado que a atividade elétrica difere de acordo com o tipo de estímulo, como por exemplo, o toque simples versus estímulo nocivo, potencialmente doloroso. Além disso, técnicas moleculares também têm demonstrado que o cérebro de peixes exibe alterações no lóbulo frontal, tanto durante um estímulo nocivo como também após 6 horas. Em conjunto, estes estudos sugerem que áreas cerebrais superiores estão implicadas na resposta de peixes a eventos potencialmente dolorosos e que a sua resposta não é um simples reflexo.

Também, é de extrema importância destacar que já foram identificadas 4 receptores opioides no cérebro de peixes, bem como substâncias endógenas do tipo encefalina (drDOR1 e drDOR2 que apresentam alta similaridade com receptores  $\delta$ ; drMOR, homólogo dos receptores opioides  $\mu$  e drKOR, homólogo dos receptores opioides  $\kappa$ ). Estes estão amplamente distribuídos no sistema nervoso dos peixes, principalmente em regiões envolvidas no processamento de informação sensorial e nas áreas que fazem parte das vias analgésicas. Além disso, esses receptores apresentam perfis moleculares, farmacológicos e bioquímicos que são fundamentalmente semelhantes aos seus homólogos em mamíferos, possibilitando assim que os resultados obtidos possam ser extrapolados para vertebrados superiores.

Concluindo, apesar da dor em peixes ainda ser um assunto controverso no campo científico, sólidas evidências apontam que os peixes podem ser uma ferramenta de grande importância para estudar medicamentos destinados ao combate a dor, pois possibilitam estudos a nível molecular e farmacológico, além de permitir testar novos agentes terapêuticos.

#### Referências:

- Sneddon LU, Braithwaite VA, Gentle MJ. 2003. *Do fishes have nociceptors? Evidence for the evolution of a vertebrate sensory system.* Proc R Soc Lond B Biol Sci 270:1115-1121.
- Sneddon LU. 2003. *The evidence for pain in fish: The use of morphine as an analgesic.* Appl Anim Behav Sci 8:153-162.
- Sneddon LU. 2004. *Evolution of nociception in vertebrates: Comparative analysis of lower vertebrates.* Brain Res Rev 46:123-130.
- Rose JD. 2002. *The neurobehavioral nature of fishes and the question of awareness and pain.* Rev Fish Sci 10:1-38.



- Sneddon LU. 2009. *Pain Perception in Fish: Indicators and Endpoints*. ILAR J. 50:338-342.
- Gonzalez-Nunez V, Rodríguez RE. 2009. *The zebrafish: a model to study the endogenous mechanisms of pain*. ILAR J. 50:373-86.
- Brown C. 2014. *Fish intelligence, sentience and ethics*. Anim Cogn. DOI: 10.1007/s10071-014-0761-0.

---

\* Farmacêutica Bioquímica, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP