

FATORES DO ORGANISMO DO ZEBRAFISH ASSOCIADOS À POTENCIALIZAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DE COMPOSTOS NATURAIS E SINTÉTICOS, UMA REVISÃO NARRATIVA

HOST FACTORS IN ZEBRAFISH ASSOCIATED WITH THE POTENTIATION OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF NATURAL AND SYNTHETIC COMPOUNDS, A NARRATIVE REVIEW

FACTORES DEL ORGANISMO DEL ZEBRAFISH ASOCIADOS A LA POTENCIACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA DE COMPUESTOS NATURALES Y SINTÉTICOS, UNA REVISIÓN NARRATIVA

Lucas dos Santos Sa¹

RESUMO: O uso do zebrafish (*Danio rerio*) como modelo experimental tem crescido significativamente nas últimas décadas, especialmente em estudos de doenças infecciosas e na avaliação da atividade antibacteriana de compostos naturais e sintéticos. Esse organismo apresenta um conjunto singular de características fisiológicas, imunológicas, genéticas e metabólicas que o tornam altamente relevante para investigações farmacológicas e microbiológicas. Fatores como a conservação evolutiva do sistema imune inato, a transparência embrionária, a presença de peptídeos antimicrobianos endógenos, vias inflamatórias bem caracterizadas e sistemas de biotransformação semelhantes aos de mamíferos contribuem para a potencialização da atividade antibacteriana quando associados a agentes terapêuticos. Esta revisão narrativa tem como objetivo discutir, de forma integrada, os principais fatores presentes no organismo do zebrafish que influenciam e potencializam a ação antibacteriana de compostos naturais e sintéticos, destacando os mecanismos envolvidos, aplicações experimentais e perspectivas futuras no desenvolvimento de novas estratégias antimicrobianas.

Palavras-chave: *Danio rerio*. Zebrafish. Atividade antibacteriana. Compostos naturais. Modelos experimentais. Imunidade inata.

ABSTRACT: The use of zebrafish (*Danio rerio*) as an experimental model has increased significantly over the past decades, particularly in studies of infectious diseases and in the evaluation of the antibacterial activity of natural and synthetic compounds. This organism exhibits a unique set of physiological, immunological, genetic, and metabolic characteristics that make it highly relevant for pharmacological and microbiological investigations. Factors such as the evolutionary conservation of the innate immune system, embryonic transparency, the presence of endogenous antimicrobial peptides, well-characterized inflammatory pathways, and biotransformation systems similar to those of mammals contribute to the potentiation of antibacterial activity when associated with therapeutic agents. This narrative review aims to discuss, in an integrated manner, the main host-related factors present in zebrafish that influence and enhance the antibacterial action of natural and synthetic compounds, highlighting the underlying mechanisms, experimental applications, and future perspectives in the development of new antimicrobial strategies.

Keywords: *Danio rerio*. Zebrafish. Antibacterial activity. Natural compounds. Experimental models. Innate immunity.

¹ Especialista em Biotecnologia, Faculdade Única.

RESUMEN: El uso del zebrafish (*Danio rerio*) como modelo experimental ha aumentado significativamente en las últimas décadas, especialmente en estudios de enfermedades infecciosas y en la evaluación de la actividad antibacteriana de compuestos naturales y sintéticos. Este organismo presenta un conjunto singular de características fisiológicas, inmunológicas, genéticas y metabólicas que lo convierten en un modelo altamente relevante para investigaciones farmacológicas y microbiológicas. Factores como la conservación evolutiva del sistema inmunitario innato, la transparencia embrionaria, la presencia de péptidos antimicrobianos endógenos, vías inflamatorias bien caracterizadas y sistemas de biotransformación similares a los de los mamíferos contribuyen a la potenciación de la actividad antibacteriana cuando se asocian con agentes terapéuticos. Esta revisión narrativa tiene como objetivo discutir de manera integrada los principales factores presentes en el organismo del zebrafish que influyen y potencian la acción antibacteriana de compuestos naturales y sintéticos, destacando los mecanismos involucrados, las aplicaciones experimentales y las perspectivas futuras en el desarrollo de nuevas estrategias antimicrobianas.

Palabras clave: *Danio rerio*. Zebrafish. Actividad antibacteriana. Compuestos naturales. Modelos experimentales. Inmunidad innata.

1. INTRODUÇÃO

A crescente disseminação da resistência antimicrobiana representa uma das mais sérias ameaças à saúde pública global no século XXI, comprometendo a eficácia de terapias consagradas e elevando significativamente as taxas de morbidade, mortalidade e custos associados às infecções bacterianas. A emergência e a rápida propagação de cepas bacterianas multirresistentes têm reduzido drasticamente o arsenal terapêutico disponível, tornando infecções antes facilmente tratáveis em condições clínicas complexas e, por vezes, fatais. Nesse cenário, a descoberta de novos agentes antibacterianos e o desenvolvimento de estratégias capazes de potencializar a eficácia de compostos já existentes tornaram-se prioridades absolutas para a pesquisa biomédica e farmacêutica (Adhish, 2023).

Apesar dos avanços obtidos por meio de abordagens *in vitro* e de estudos baseados em alvos moleculares específicos, a taxa de sucesso na translação de novos compostos antibacterianos para a prática clínica permanece limitada. Muitos candidatos promissores demonstram atividade significativa em ensaios microbiológicos iniciais, mas falham nas etapas subsequentes devido a fatores como toxicidade elevada, baixa biodisponibilidade, metabolismo desfavorável ou perda de eficácia em sistemas biológicos mais complexos. Essas limitações evidenciam a necessidade de modelos experimentais que permitam avaliar, de forma integrada, a interação entre o composto, o patógeno e o organismo hospedeiro (Doyle, 2022).

Nesse contexto, modelos *in vivo* desempenham papel fundamental na compreensão da dinâmica das infecções bacterianas e na avaliação realista da eficácia terapêutica de compostos

naturais e sintéticos. Entretanto, o uso exclusivo de modelos mamíferos apresenta desafios éticos, logísticos e econômicos, além de limitar a realização de triagens em larga escala. Assim, a busca por modelos alternativos, que conciliem complexidade biológica, relevância translacional e viabilidade experimental, tem impulsionado o interesse pelo zebrafish (*Danio rerio*) como organismo modelo na pesquisa em doenças infecciosas (González-Rosa, 2022).

O zebrafish destaca-se como um modelo vertebrado altamente versátil, reunindo características únicas que o tornam particularmente adequado para estudos de infecção bacteriana e avaliação da atividade antibacteriana de novos compostos. Entre essas características, destacam-se sua elevada homologia genética com humanos, a conservação de vias celulares e imunológicas fundamentais, o rápido desenvolvimento embrionário, a transparência óptica das larvas e a facilidade de manipulação genética. Esses atributos permitem a observação direta e em tempo real da progressão da infecção, da resposta do hospedeiro e do impacto terapêutico dos compostos testados, algo dificilmente alcançável em outros modelos *in vivo* (Morshead *et al.*, 2025).

Um aspecto de especial relevância é o fato de que o sistema imune inato do zebrafish encontra-se funcional desde os estágios iniciais do desenvolvimento embrionário, enquanto o sistema imune adaptativo se desenvolve apenas em fases mais tardias. Essa particularidade oferece uma oportunidade singular para investigar o papel isolado da imunidade inata na contenção de infecções bacterianas e na modulação da resposta a agentes antibacterianos. Considerando que a imunidade inata constitui a primeira linha de defesa do organismo contra microrganismos patogênicos, sua interação com compostos terapêuticos pode resultar em efeitos sinérgicos capazes de potencializar significativamente a atividade antibacteriana observada *in vivo* (Shenoy *et al.*, 2022).

Além da resposta celular mediada por macrófagos e neutrófilos, o organismo do zebrafish produz uma variedade de peptídeos antimicrobianos endógenos, como defensinas, hepcidinas e catelicidinas, que exercem atividade direta contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Esses peptídeos desempenham papel crucial no controle da carga bacteriana e podem atuar de forma complementar ou sinérgica com compostos naturais e sintéticos, facilitando a permeabilização da membrana bacteriana, a inibição de processos metabólicos essenciais e a eliminação do patógeno (Li *et al.*, 2023).

Outro fator determinante é a presença, no zebrafish, de vias inflamatórias e de sinalização celular altamente conservadas, incluindo NF- κ B, MAPK e JAK/STAT, que

regulam a expressão de citocinas, quimiocinas e mediadores envolvidos na resposta antimicrobiana. A modulação dessas vias por compostos naturais ou sintéticos pode amplificar a resposta do hospedeiro à infecção, contribuindo para uma ação antibacteriana mais eficaz e sustentada. Dessa forma, a atividade observada no modelo zebrafish não reflete apenas o efeito direto do composto sobre o microrganismo, mas também sua capacidade de interagir com e modular os mecanismos de defesa do hospedeiro (Chia *et al.*, 2022).

Adicionalmente, o zebrafish apresenta sistemas metabólicos e de biotransformação funcionalmente semelhantes aos de mamíferos, incluindo enzimas da família do citocromo P450. Esses sistemas são capazes de metabolizar compostos naturais e sintéticos, gerando metabólitos que, em alguns casos, apresentam atividade antibacteriana superior à molécula original. Essa característica confere ao modelo zebrafish um valor adicional na identificação de pró-fármacos e na avaliação do impacto do metabolismo na eficácia terapêutica, aspectos frequentemente negligenciados em ensaios *in vitro* (Rouf *et al.*, 2023).

Dessa forma, a interação complexa entre fatores endógenos do organismo do zebrafish, o patógeno bacteriano e o composto terapêutico cria um ambiente experimental altamente informativo, no qual a atividade antibacteriana pode ser significativamente potencializada em comparação a sistemas simplificados. Essa potencialização, entretanto, exige uma análise crítica e integrada, uma vez que a eficácia observada resulta da convergência entre mecanismos imunológicos, metabólicos e farmacodinâmicos (Ferreira *et al.*, 2023).

Apesar do crescente número de estudos utilizando o zebrafish como modelo para avaliação de compostos antibacterianos, ainda existe uma lacuna significativa na literatura no que se refere à sistematização e compreensão dos fatores específicos do organismo que contribuem para a potencialização da atividade antibacteriana. A maioria dos trabalhos concentra-se na descrição dos efeitos observados, sem aprofundar os mecanismos subjacentes associados à resposta do hospedeiro. Assim, uma análise crítica desses fatores torna-se essencial para aprimorar a interpretação dos resultados experimentais e orientar o desenvolvimento racional de novos agentes terapêuticos (Russo *et al.*, 2023).

Diante desse contexto, esta revisão narrativa tem como objetivo discutir, de forma abrangente e integrada, os principais fatores presentes no organismo do zebrafish que, quando associados a compostos naturais ou sintéticos, contribuem para a potencialização da atividade antibacteriana. Ao abordar aspectos imunológicos, inflamatórios, metabólicos e de interação hospedeiro-patógeno, este trabalho busca fornecer uma base conceitual sólida para o uso

estratégico do zebrafish no desenvolvimento e na otimização de novas terapias antibacterianas, especialmente frente ao avanço contínuo da resistência microbiana.

2. METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura, elaborada com o objetivo de reunir, analisar e discutir criticamente evidências científicas relacionadas aos fatores presentes no organismo do zebrafish (*Danio rerio*) que estão associados à potencialização da atividade antibacteriana de compostos naturais e sintéticos. A opção por uma revisão narrativa fundamenta-se na necessidade de integrar diferentes abordagens experimentais, mecanismos biológicos e contextos farmacológicos, permitindo uma análise abrangente e interpretativa do tema.

A busca bibliográfica foi realizada de forma ampla em bases de dados científicas consolidadas, incluindo Google acadêmico, Scielo, PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e ScienceDirect, visando identificar estudos relevantes publicados na literatura científica. Foram utilizados descritores em língua inglesa, combinados por meio de operadores booleanos, tais como *zebrafish*, *Danio rerio*, *antibacterial activity*, *antimicrobial*, *innate immunity*, *host-pathogen interaction*, *natural compounds*, *synthetic compounds* e *infection model*. Adicionalmente, as listas de referências dos artigos selecionados foram examinadas com o intuito de identificar publicações adicionais pertinentes ao escopo da revisão.

5

Os critérios de inclusão contemplaram estudos originais e artigos de revisão que utilizaram o zebrafish como modelo experimental *in vivo* para a investigação de infecções bacterianas, bem como trabalhos que avaliaram a atividade antibacteriana de compostos naturais e/ou sintéticos e abordaram aspectos relacionados à resposta imune, inflamatória, metabólica ou à interação hospedeiro-patógeno. Foram considerados artigos publicados nos últimos 5 anos em inglês, português ou espanhol. Por outro lado, foram excluídos estudos baseados exclusivamente em modelos *in vitro*, trabalhos que não envolviam infecções bacterianas, publicações sem acesso ao texto completo e artigos que não apresentavam relação direta com os objetivos propostos.

A seleção dos estudos foi realizada inicialmente por meio da leitura dos títulos e resumos, seguida da análise integral dos textos considerados relevantes. Os artigos incluídos foram avaliados de forma qualitativa, considerando o delineamento experimental, o tipo de composto avaliado, o modelo de infecção empregado, os parâmetros utilizados para mensurar a

atividade antibacteriana e os mecanismos biológicos propostos para explicar os efeitos observados.

As informações extraídas da literatura foram organizadas de maneira temática, permitindo uma síntese crítica e integrada dos dados disponíveis. Essa abordagem possibilitou a identificação de padrões recorrentes, convergências conceituais e lacunas no conhecimento, especialmente no que se refere ao papel da imunidade inata, dos peptídeos antimicrobianos endógenos, das vias inflamatórias, dos processos metabólicos e da interação entre hospedeiro, patógeno e composto terapêutico no modelo zebrafish. Embora esta revisão não tenha seguido protocolos formais de revisões sistemáticas ou meta-análises, a estratégia de busca ampla e a análise criteriosa dos estudos selecionados conferem consistência e relevância às discussões apresentadas.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 O Zebrafish como Modelo Experimental para Estudos Antibacterianos

O zebrafish (*Danio rerio*) consolidou-se como um modelo experimental de grande relevância para estudos de infecções bacterianas devido à sua capacidade de reproduzir, de forma integrada, aspectos essenciais da interação hospedeiro-patógeno. Diferentemente de modelos exclusivamente *in vitro*, o zebrafish permite a avaliação simultânea da virulência bacteriana, da resposta imune do hospedeiro, da farmacocinética e da toxicidade de compostos antibacterianos em um organismo vertebrado funcional (Cao *et al.*, 2023).

A transparência óptica das larvas de zebrafish constitui uma vantagem experimental singular, permitindo a visualização direta da disseminação bacteriana, do recrutamento de células imunes e da resposta inflamatória em tempo real, por meio de técnicas de microscopia avançada. Essa característica possibilita a análise dinâmica da eficácia antibacteriana, indo além de desfechos finais, como sobrevivência ou redução da carga bacteriana (Chaoul *et al.*, 2023).

Além disso, o modelo permite a administração de compostos por diferentes vias, incluindo imersão, microinjeção e alimentação, possibilitando a avaliação de diferentes perfis de absorção e biodisponibilidade. Essa flexibilidade experimental favorece estudos comparativos entre compostos naturais e sintéticos, bem como a triagem de bibliotecas químicas em estágios iniciais do desenvolvimento farmacológico (Yuan *et al.*, 2023).

3.2 Sistema Imune Inato do Zebrafish e sua Contribuição para a Atividade Antibacteriana

3.2.1 Macrófagos e Neutrófilos como Mediadores da Potencialização Antibacteriana

O sistema imune inato do zebrafish apresenta elevado grau de conservação funcional em relação aos mamíferos, sendo composto principalmente por macrófagos e neutrófilos altamente ativos. Essas células desempenham papel central na contenção inicial da infecção bacteriana, por meio de mecanismos como fagocitose, produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), liberação de enzimas hidrolíticas e formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs). A presença dessas células cria um ambiente no qual compostos antibacterianos podem atuar de forma sinérgica com a resposta imune do hospedeiro. Em muitos casos, o composto reduz a viabilidade bacteriana ou compromete estruturas celulares essenciais, enquanto as células imunes promovem a eliminação residual do patógeno, resultando em uma resposta terapêutica amplificada (Priya *et al.*, 2023).

3.2.2 Peptídeos Antimicrobianos Endógenos

O zebrafish expressa uma ampla gama de peptídeos antimicrobianos (PAMs), incluindo defensinas β , hepcidinas e catelicidinas, que apresentam atividade bactericida direta. Esses peptídeos atuam principalmente por meio da desestabilização da membrana bacteriana, formação de poros e interferência em processos metabólicos essenciais. A associação desses PAMs com compostos naturais ou sintéticos pode potencializar a atividade antibacteriana observada *in vivo*, especialmente em bactérias Gram-negativas, cuja membrana externa representa uma barreira significativa à ação de muitos antibióticos. Nesse contexto, os PAMs podem facilitar a entrada do composto no interior da célula bacteriana, aumentando sua eficácia (Reshma *et al.*, 2023).

3.2.3 Vias Inflamatórias Conservadas e Modulação da Resposta Antibacteriana

O zebrafish apresenta vias inflamatórias altamente conservadas, como NF- κ B, MAPK e JAK/STAT, que regulam a expressão de citocinas pró- e anti-inflamatórias, quimiocinas e mediadores envolvidos na resposta antimicrobiana. A ativação coordenada dessas vias é fundamental para o controle da infecção, promovendo o recrutamento celular e a amplificação da resposta imune. Diversos compostos naturais e sintéticos exibem propriedades imunomoduladoras, capazes de estimular ou regular essas vias inflamatórias no zebrafish. Essa modulação pode resultar em uma resposta antibacteriana mais eficaz, especialmente quando

ocorre de forma controlada, evitando inflamação exacerbada e dano tecidual. Assim, a atividade antibacteriana observada no modelo zebrafish frequentemente reflete não apenas a ação direta do composto sobre o patógeno, mas também sua capacidade de influenciar positivamente a resposta inflamatória do hospedeiro (Zhao *et al.*, 2024).

3.3 Metabolismo, Biotransformação e Geração de Metabólitos Bioativos

O zebrafish possui sistemas metabólicos complexos e funcionalmente semelhantes aos de mamíferos, incluindo enzimas das fases I e II do metabolismo, como citocromos P450, transferases e hidrolases. Esses sistemas são capazes de metabolizar uma ampla variedade de compostos naturais e sintéticos, gerando metabólitos com propriedades farmacológicas distintas. Em diversos estudos, observou-se que a atividade antibacteriana *in vivo* supera significativamente aquela observada *in vitro*, sugerindo a formação de metabólitos mais ativos ou melhor distribuídos nos tecidos do organismo. Essa característica torna o zebrafish um modelo especialmente valioso para a identificação de pró-fármacos e para a avaliação do impacto do metabolismo na eficácia terapêutica. Além disso, o metabolismo no zebrafish pode reduzir a toxicidade de determinados compostos, ampliando sua janela terapêutica e permitindo o uso de concentrações eficazes sem efeitos adversos significativos (Falfushynska *et al.*, 2022).

3.4 Interação Hospedeiro-Patógeno-Composto: Um Sistema Integrado

Um dos principais diferenciais do modelo zebrafish é a possibilidade de estudar a interação dinâmica entre hospedeiro, patógeno e composto terapêutico em um sistema integrado. Fatores como biodistribuição, acúmulo tecidual, resposta imune, metabolismo e toxicidade são avaliados simultaneamente, fornecendo uma visão holística da atividade antibacteriana. Essa abordagem integrada é particularmente relevante para a identificação de efeitos sinérgicos que não seriam detectados em sistemas simplificados. Compostos com atividade antibacteriana moderada *in vitro* frequentemente demonstram eficácia significativamente maior no zebrafish, evidenciando a contribuição dos fatores endógenos do hospedeiro para a resposta terapêutica (Wasel *et al.*, 2022).

3.5 Aplicações na Avaliação de Compostos Naturais e Sintéticos

O modelo zebrafish tem sido amplamente utilizado na avaliação de extratos naturais, metabólitos secundários, produtos derivados de plantas e microrganismos, bem como moléculas

sintéticas e híbridas. Em muitos casos, esses compostos apresentam atividade antibacteriana potencializada *in vivo*, associada à ativação da imunidade inata e à ação sinérgica com PAMs endógenos. Essa abordagem tem se mostrado particularmente promissora no estudo de compostos com mecanismos de ação não convencionais, incluindo aqueles que atuam como moduladores de virulência, inibidores de biofilme ou agentes imunomoduladores (Tayanloo-Beik *et al.*, 2022).

3.6 Limitações, Desafios e Considerações Metodológicas

Apesar das inúmeras vantagens, o uso do zebrafish apresenta limitações importantes. Diferenças fisiológicas em relação a mamíferos adultos, variações na absorção de compostos por imersão e desafios na padronização de doses podem impactar a interpretação dos resultados. Além disso, a extrapolação direta dos dados para humanos deve ser realizada com cautela, sendo essencial a validação posterior em modelos mamíferos. A padronização de protocolos experimentais e a integração de abordagens *in vitro*, *in vivo* e *in silico* são fundamentais para maximizar a relevância translacional dos estudos (Selvaraj *et al.*, 2022).

3.7 Perspectivas Futuras

O avanço de tecnologias como CRISPR/Cas9, linhagens transgênicas fluorescentes e análise por imagem de alta resolução permitirá uma compreensão ainda mais detalhada dos mecanismos envolvidos na potencialização da atividade antibacteriana no zebrafish. A integração com nanotecnologia, inteligência artificial e estratégias de medicina personalizada tende a ampliar significativamente o impacto desse modelo na descoberta de novos agentes antimicrobianos (Verma *et al.*, 2022).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os fatores presentes no organismo do zebrafish, incluindo a imunidade inata funcional, a produção de peptídeos antimicrobianos, vias inflamatórias conservadas e sistemas metabólicos eficientes, desempenham papel central na potencialização da atividade antibacteriana de compostos naturais e sintéticos. A compreensão integrada desses fatores reforça o uso do zebrafish como uma plataforma estratégica no desenvolvimento de novas terapias antimicrobianas frente ao avanço contínuo da resistência bacteriana.

REFERÊNCIAS

- CAO, Yu et al. Research progress on the construction and application of a diabetic zebrafish model. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 6, p. 5195, 2023.
- CHAOUL, Victoria et al. Assessing drug administration techniques in zebrafish models of neurological disease. *International journal of molecular sciences*, v. 24, n. 19, p. 14898, 2023..
- CHIA, Kelda et al. Zebrafish as a model organism for neurodegenerative disease. *Frontiers in molecular neuroscience*, v. 15, p. 940484, 2022.
- DOYLE, Jillian M.; CROLL, Roger P. A critical review of zebrafish models of Parkinson's disease. *Frontiers in Pharmacology*, v. 13, p. 835827, 2022.
- FALFUSHYNSKA, Halina et al. Toxic effects and mechanisms of common pesticides (Roundup and chlorpyrifos) and their mixtures in a zebrafish model (*Danio rerio*). *Science of the Total Environment*, v. 833, p. 155236, 2022.
- FERREIRA, Adriana M. et al. Anti-melanogenic potential of natural and synthetic substances: application in zebrafish model. *Molecules*, v. 28, n. 3, p. 1053, 2023.
- GONZÁLEZ-ROSA, Juan Manuel. Zebrafish models of cardiac disease: From fortuitous mutants to precision medicine. *Circulation research*, v. 130, n. 12, p. 1803-1826, 2022.
- HISH, Mazumder; MANJUBALA, I. Effectiveness of zebrafish models in understanding human diseases—A review of models. *Heliyon*, v. 9, n. 3, 2023
- LI, Huiqi et al. Research progress of zebrafish model in aquatic ecotoxicology. *Water*, v. 15, n. 9, p. 1735, 2023.
- MORSHEAD, Mackenzie L.; TANGUAY, Robyn L. Advancements in the developmental zebrafish model for predictive human toxicology. *Current opinion in toxicology*, v. 41, p. 100516, 2025.
- PRIYA, P. Snega et al. Syringol, a wildfire residual methoxyphenol causes cytotoxicity and teratogenicity in zebrafish model. *Science of the Total Environment*, v. 864, p. 160968, 2023.
- RESHMA, Andukuri et al. Anti-obesity effects of olivetol in adult zebrafish model induced by short-term high-fat diet. *Scientific reports*, v. 13, n. 1, p. 18449, 2023.
- ROUF, Muhammad Abdul et al. The recent advances and future perspectives of genetic compensation studies in the zebrafish model. *Genes & Diseases*, v. 10, n. 2, p. 468-479, 2023
- RUSSO, Caterina et al. Inflammation and obesity: the pharmacological role of flavonoids in the zebrafish model. *International journal of molecular sciences*, v. 24, n. 3, p. 2899, 2023.
- SELVARAJ, Logesh Kumar et al. Baicalein prevents stress-induced anxiety behaviors in zebrafish model. *Frontiers in Pharmacology*, v. 13, p. 990799, 2022.
- SHENOY, Avinash et al. The brilliance of the zebrafish model: perception on behavior and Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*, v. 16, p. 861155, 2022.

TAYANLOO-BEIK, Akram et al. Zebrafish modeling of autism spectrum disorders, current status and future prospective. *Frontiers in psychiatry*, v. 13, p. 911770, 2022.

YUAN, Mingzhe et al. Estrogenic and non-estrogenic effects of bisphenol A and its action mechanism in the zebrafish model: An overview of the past two decades of work. *Environment international*, v. 176, p. 107976, 2023.

VERMA, Rekha et al. Neurotransmitter systems in zebrafish model as a target for neurobehavioural studies. *Materials Today: Proceedings*, v. 69, p. 1565-1580, 2022.

WASEL, Ola; THOMPSON, Kathryn M.; FREEMAN, Jennifer L. Assessment of unique behavioral, morphological, and molecular alterations in the comparative developmental toxicity profiles of PFOA, PFHxA, and PFBA using the zebrafish model system. *Environment international*, v. 170, p. 107642, 2022.

ZHAO, Weichao et al. The uses of zebrafish (*Danio rerio*) as an in vivo model for toxicological studies: A review based on bibliometrics. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, v. 272, p. 116023, 2024.