



Revista Agrária Acadêmica

[Agrarian Academic Journal](#)

Volume 3 – Número 3 – Mai/Jun (2020)



doi: 10.32406/v3n32020/104-118/agrariacad

A sciência e o emprego dos opióides em peixes - estudo retrospectivo. The science and employment of opioids in fish - retrospective study.

[Maria Cecília de Lima Rorig](#)^{1*}, [Solimar Dutra da Silveira](#)², [Marcos Ferrante](#)³, [Robie Allan Bombardelli](#)⁴

¹ Departamento de Clínica e Cirurgia Animal, Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Toledo – Paraná.

* Autor para correspondência. E-mail: cecilia.lima@pucpr.br.

² Departamento de Cirurgia Animal, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Palotina – Paraná. E-mail: solimards@hotmail.com.

³ Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Lavras (UFLA), Lavras – Minas Gerais. E-mail: marcos.ferrante@dmv.ufla.br.

⁴ Departamento de Recursos Pesqueiros e Engenharia de Pesca, Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Toledo – Paraná. E-mail: rabombardelli@gmail.com.

Resumo

A nociceção é definida como um mecanismo sensorial que permite que os animais percebam e evitem potenciais danos teciduais, sendo de grande importância para a sobrevivência. Apesar das inúmeras possibilidades para o tratamento da dor, em muitos casos os analgésicos não são utilizados em eventos álgicos, especialmente quando a espécie acometida não à expressa de maneira convencional. O crescente aumento no uso de peixes como modelo experimental em pesquisas médicas, bem como sua atual importância nas cadeias produtivas aquáticas evidência a necessidade de discussão sobre o bem-estar da espécie. O presente estudo teve como objetivo elaborar um estudo retrospectivo a respeito da percepção de dor e sua terapêutica em peixes.

Palavras-chave: Nociceção. Dor. Analgesia.

Abstract

Nociception is defined as a sensory mechanism that allows animals to perceive and avoid potential tissue damage, being of great importance for survival. Despite the innumerable possibilities for the treatment of pain, in many cases analgesics are not used in pain events, especially when the affected species is not expressed in a conventional manner. The growing increase in the use of fish as an experimental model in medical research, as well as its current importance in aquatic productive chains, highlights the need for discussion about the well-being of the species. The present study aimed to develop a retrospective study on the perception of pain and its treatment in fish.

Keywords: Nociception. Pain. Analgesia.

Introdução

Apesar das inúmeras possibilidades para o tratamento da dor em animais, em muitos casos os analgésicos não são utilizados em situações em que ela está presente, especialmente quando os sinais clínicos são inespecíficos ou quando a espécie acometida não expressa a dor de maneira convencional. Assim, torna-se necessário erradicar o conceito de que os animais são menos sensíveis à dor do que os humanos pelo simples fato de diferirem na maneira de expressá-la (OTERO, 2005; FANTONI, 2011; SNEDDON, 2016).

A falta de dados provenientes de experimentação sobre o uso de drogas analgésicas em peixes é atualmente uma grande desvantagem clínica, particularmente devido ao crescente interesse na realização de procedimentos cirúrgicos nesta espécie (BAKER et al., 2013; SETH, 2016).

Além do uso de peixes em pesquisas, no que se refere à piscicultura intensiva, processos como captura, biometria, carregamento e transporte desses animais são rotineiros e podem provocar perda de escamas, estresse, diminuição do muco protetor e lesões ao epitélio branquial, favorecendo a diminuição da atividade do sistema imunológico e a propagação de infecções bacterianas. Deste modo, tanto em pesquisas de laboratório como na produção, os peixes estão sujeitos a tratamentos nocivos e potencialmente dolorosos como coleta de sangue, marcação de barbatanas, testes toxicológicos, manejo reprodutivo e diferentes procedimentos cirúrgicos (BRAITHWAITE; EBBESSON, 2014; WOLKERS; HOFFMANN, 2014).

Os opióides são atualmente os analgésicos mais estudados, especialmente morfina, butorfanol, buprenorfina e tramadol (GRIMM et al., 2017). No que dizem respeito aos peixes, algumas pesquisas baseiam-se em doses obtidas de estudos preliminares com répteis (CHANDROO et al., 2004; BAKER et al., 2013; NIELLA et al., 2017).

O uso da morfina foi validado como analgésico efetivo em alguns estudos com peixes teleósteos, porém a validação de outros fármacos opióides é primordial para demonstrar que são seguros para uso na espécie e para determinar a dosagem eficaz, principalmente quando houver injúria tecidual (SNEDDON, 2009; CARROL, 2012). Portanto, mais pesquisas voltadas à validação de protocolos de analgesia para esses animais são necessárias (AGUILAR et al., 2007; CHANDROO et al., 2004; BAKER et al., 2013; NIELLA et al., 2017).

Algumas recomendações sobre o uso de opióides em peixes encontram-se atualmente na literatura, entretanto, informações sobre a eficácia analgésica e efeitos adversos ainda são escassas. Até o momento a administração de opióides em peixes resultou em poucos efeitos colaterais sendo que os mais relatados foram associados principalmente aos sistemas cardiovascular e respiratório (CHATIGNY et al., 2018).

Dor e nocicepção

A dor foi conceituada pela Associação Internacional para Estudos da Dor (IASP) como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a um dano real ou potencial dos tecidos, ou descrita em termos de tais lesões” (ALMEIDA et al., 2010).

A dor é um tipo de percepção que faz parte do sistema nociceptivo, o qual compreende um conjunto de mecanismos responsáveis pelo controle da homeostase e assim, representa um sinal de alerta, auxiliando na proteção do organismo e desencadeando reações que induzem comportamentos

específicos com o intuito de evitar e reduzir os estímulos dolorosos, resultando no encerramento ou na limitação de danos subsequentes (GRIMM et al., 2017; ALVES et al., 2017).

A nocicepção é definida como um mecanismo sensorial que permite que os animais percebam e evitem potenciais danos teciduais, sendo de grande importância para a sobrevivência. Depende de receptores especializados que tem a função de detectar e responder a diferentes estímulos potencialmente nocivos (estímulos térmicos, mecânicos e químicos). Esses receptores nada mais são do que neurônios especializados chamados de nociceptores (GRIMM et al., 2017; FANTONI, 2011; TRACEY, 2017).

Cabe ainda ressaltar que a nocicepção é um processo neural que compreende a transdução e a transmissão de um estímulo nocivo ao encéfalo pelas vias ascendentes, enquanto a dor é o conjunto de inter-relações entre sistemas sinalizadores, modulação de centros superiores e percepção individual única (FANTONI, 2011; STEEDS, 2009).

Uma vez que a dor é um fenômeno complexo, sua ocorrência irá depender não apenas de aspectos biológicos e fisiológicos, mas também de variáveis relacionadas à espécie, raça, tamanho, idade, papel do indivíduo no seu contexto social, o meio onde habita e as experiências prévias de dor (OTERO, 2005; SNEDDON, 2019).

O reconhecimento da dor em humanos está vinculado a capacidade de relatar sentimentos baseado em experiências conscientes ou a estados subjetivos, porém em animais a avaliação da dor torna-se um desafio uma vez que o conceito usado em humanos não pode ser aplicado àqueles que não possuem capacidade de relatar as experiências sensoriais (CHANDROO et al., 2004; SNEDDON, 2009).

Quando comparada à nocicepção, a dor é referida como uma experiência emocional mais complexa e está relacionada ao grau de evolução do sistema nervoso central, que através da informação nociceptiva responde de diferentes formas através de componentes emocionais (sensações). Estas respostas variam de acordo com a diferenciação do sistema nervoso central de cada espécie (HOFFMANN, 2008). Assim, sabe-se que o conceito de dor em animais deve estar fundamentado naquilo que pode ser observado e mensurado e que a percepção da dor pelo animal irá depender do grau de desenvolvimento do seu sistema nervoso central (SNEDDON, 2009).

Estudo da dor em peixes

O crescente aumento no uso de peixes como modelo experimental em pesquisas médicas bem como a sua atual importância nas cadeias produtivas aquáticas, coloca em evidência a discussão sobre bem-estar animal nesta espécie (ANSCHAU et al., 2014; GRÄNS et al., 2014; WOLKESS; HOFFMANN, 2014).

Recentemente os peixes passaram a compor o mais numeroso grupo de vertebrados e com isso o uso de diferentes espécies adaptadas a ambientes variados contribui para uma percepção mais ampla nas pesquisas envolvendo a nocicepção. Ainda nesse contexto, a comparação entre os resultados torna-se mais difícil devido a essa diversidade assim como a definição de qual espécie pode ser estudada como modelo experimental em substituição aos mamíferos (TAT et al., 2013; ALMEIDA, 2018).

A demanda por pesquisas baseadas em evidências para a validação do uso de medicamentos analgésicos em peixes é crescente dentro da indústria da aquicultura, gestão de pesca, medicina de animais de laboratório, medicina de conservação, no aquarismo e em zoológicos (BAKER et al., 2013). Atualmente, não há um conjunto adequado de indicadores para avaliar o bem-estar dos

peixes, especialmente pelo fato de haver ainda limitado conhecimento do comportamento normal desses animais e de seus parâmetros fisiológicos. Além disso, é de extrema importância que ocorra maior envolvimento do médico veterinário na área de bem-estar de peixes principalmente no que diz respeito à analgesia (CHATIGNY, 2018).

Sabe-se que muitos procedimentos cirúrgicos altamente invasivos são realizados em pesquisas com peixes, porém sem citação do uso de analgésicos no período trans e pós-operatório (CHABLAIS; JAZWINSKA, 2012). Com isso, é imprescindível estudar a utilização de anestésicos e analgésicos com o objetivo de minimizar estes danos (ANSCHAU et al., 2014).

Existem evidências sobre a percepção da dor nos peixes, dimensão psicológica da resposta a agentes estressores e complexidade cognitiva sugerindo fortemente a existência de senciência nestes animais, o que legitima a aplicação do conceito de bem-estar aos teleósteos (OLIVEIRA; GALHARDO, 2007). Embora cientistas não tenham resposta definitiva sobre a percepção de dor em muitos vertebrados não humanos, existem muitas evidências sobre a existência de componentes cognitivos e comportamentais e percepção da dor em peixes igualando-os aos vertebrados superiores (BROWN, 2016).

Pesquisas realizadas com teleósteos são convincentes em afirmar que os peixes são sencientes, tanto pela presença de componente nociceptivo, assim como por alterações comportamentais que ocorrem após estímulo nocivo (BRAITHWAITE; BOULCOTT, 2007; ROQUES et al., 2012).

Molento e Dal Pont (2010) afirmam que o reconhecimento de que os peixes são seres sencientes gera a necessidade da preocupação com o bem-estar dos mesmos e que embora exista a necessidade de realizar investimentos em novas pesquisas, já se encontra literatura suficiente sobre o tema e devem ser priorizadas ações com o intuito de produzir melhorias neste segmento.

A demonstração e a comprovação da existência de dor em peixes ainda são desafiadoras, pois envolvem não apenas a percepção e a aversão, mas também processos cognitivos e emocionais, o que às vezes é muito difícil avaliar em modelos animais. Enquanto não for possível afirmar que os peixes são sensíveis à dor, é importante considerar a possibilidade de sofrimento ao instituir práticas que lhes causem dano tecidual, uma vez que a dor é uma grave ameaça ao bem estar animal (BRAITHWAITE; EBBESSON, 2014; BROOM, 2016; DERBYSHIRE, 2016; NORDGREEN et al., 2009; SNEDDON; LEACH, 2016).

Diante disso, a experimentação e a criação de peixes devem ser realizadas de modo a não causar dor ou qualquer sofrimento visando respeitar questões éticas relacionadas ao sofrimento (PEDRAZZANI et al., 2007).

Na última década as informações sobre dor e nocicepção em peixes se intensificaram por meio de pesquisas envolvendo testes nociceptivos com diferentes espécies, contribuindo para a compreensão dos processos envolvendo a pesquisa da existência da dor dentro deste grupo, porém, a utilização desses animais como modelo biológico na complementação e substituição aos modelos atuais, torna necessário desenvolver modelos experimentais padronizados com espécies de ampla distribuição mundial (ROQUES et al., 2012; ALMEIDA, 2018).

Contrariamente, Rose (2002) afirma que os peixes não experimentam a dor consciente, pois não possuem neocórtex do prosencéfalo altamente desenvolvido e regionalmente especializado além do córtex límbico associado, que seriam necessários para a percepção da dor e que com isso apenas humanos e primatas seriam capazes de sofrer, porém Sneddon (2003) afirma que o autor ignorou a literatura de pássaros e anfíbios que comprova que estes, apesar de não possuírem neocórtex, são considerados seres sencientes, capazes de percepção da dor.

As dosagens plasmáticas de cortisol e glicose podem ser úteis para subsidiar a avaliação da resposta à dor em algumas espécies de peixes, entretanto, a melhor evidência de dor é derivada da observação de alterações comportamentais e para que seja possível estudar a dor em uma espécie é preciso conhecer o sistema nociceptivo e suas vias (BRESSLER; RON, 2004; JONES et al., 2012; MUNDIM, 2016).

Mudanças comportamentais que indicam função protetora em resposta a um evento potencialmente doloroso são indicadores importantes da existência de componente afetivo negativo frente a uma experiência sensorial, assim como a supressão destes comportamentos mediante a administração de analgésicos (BROOM, 2016; DIGGLES, 2016; SNEDDON, 2009; SNEDDON, 2016).

Nas últimas décadas, especialmente após os anos 2000, muitos estudos envolvendo a dor e a nocicepção foram realizados com diferentes grupos de animais, incluindo os peixes, porém ainda não há quantidade suficiente de testes nociceptivos padronizados utilizando peixes como modelo biológico. Sendo assim, a definição de modelos biológicos padronizados para a espécie é primordial para ocorra o desenvolvimento da pesquisa neste campo (ALMEIDA, 2018).

Diversos protocolos analgésicos estão disponíveis para uma variedade de animais, no entanto, geralmente não são aplicados aos peixes. Até o presente momento, somente alguns opióides, anti-inflamatórios não esteroidais e anestésicos locais foram estudados em peixes (SNEDDON, 2012).

Os opióides são utilizados de forma efetiva no tratamento da dor em animais e seus efeitos são mediados por sua ligação a receptores específicos no sistema nervoso central (SNC) e em outros locais do corpo. Existem pelo menos três tipos de receptores opióides e cada um deles exerce diferentes efeitos quando ativados no SNC. Os receptores são classificados como μ (mi), k (kappa) e δ (delta) (SPINOSA; GÖRNIK, 2017; FANTONI, 2011, GRIMM et al., 2017).

Apesar das ações e doses dos opióides serem rotineiramente citadas, é imprescindível reconhecer a grande variabilidade de seus efeitos em uma população de pacientes de diferentes espécies. Essa variabilidade pode ser decorrente de diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas individuais, bem como de diferenças ambientais, comportamentais, genéticas e sexuais (GRIMM et al., 2017; SNEDDON, 2012; SPINOSA; GÖRNIK, 2017).

O uso de analgésicos deve ser considerado em peixes, porém atualmente existem poucas informações disponíveis sobre os efeitos dos analgésicos neste grupo (GRÄNS et al., 2014). A maioria dos relatos do uso de analgésicos em peixes refere-se aos opióides, como a morfina (LEWBART; HARMS, 1999; HARMS et al., 2005).

Evidências anatômicas, fisiológicas, comportamentais, evolutivas e farmacológicas sugerem que os peixes são sencientes

Os peixes possuem elementos para a percepção de estímulos dolorosos e são capazes de expressar respostas nociceptivas (SNEDDON, 2002; SNEDDON et al., 2003; BRAITHWAITE; BOULCOTT, 2007; BROOM, 2007).

Chandroo et al., (2004) e Sneddon et al., (2003) afirmam que evidências anatômicas, fisiológicas, comportamentais, evolutivas e farmacológicas sugerem que os peixes são seres sencientes.

Peixes e mamíferos possuem em comum 17 dos 18 critérios listados para percepção da dor (SNEDDON, 2015). Além disso, Sneddon (2019) refere que existem evidências que tornam muito

provável a percepção de dor em peixes e que as mudanças de comportamento servem para avaliar a dor em peixes teleósteos.

Pesquisas realizadas com o uso de opióides comprovam que o salmão (*Oncorhynchus kisutch*) (EBBESSON et al., 1996) e o zebra fish (*Danio rerio*) (VELASCO et al., 2009) possuem receptores μ (mu) e kappa no sistema nervoso central.

Recentemente estudos têm demonstrado que os peixes possuem capacidade nociceptiva tanto por possuírem nociceptores capazes de detectar estímulos nocivos como também pela capacidade de expressar respostas comportamentais diante de estímulos dolorosos assim como os mamíferos (ALMEIDA, 2018). Além disso, a existência de um sistema funcional de receptores para opióides também foi descrita nos teleósteos (WOLKESS; HOFFMAN, 2014) assim como a existência de áreas cerebrais relevantes para o processamento da dor ou de informação nociceptiva (ROSE et al., 2014; SNEDDON, 2009).

A presença de nociceptores foi relatada pela primeira vez por Sneddon (2002). Os nociceptores permitem ao peixe responder a uma ampla gama de estímulos como: mecânicos, elétricos, térmicos e químicos (BRAITHWAITE; BOULCOTT, 2007; BROWN, 2016; FEIN, 2011; KEY, 2016; LOPEZ-LUNA et al., 2017; SNEDDON, 2011; SETH, 2016).

O sistema de receptores opióides ou os efeitos opióides foram identificados em numerosas espécies de animais, incluindo ascarídeos, vieiras, peixes, répteis, aves e mamíferos (LIU; SUN, 2010).

O sistema nervoso central (SNC) de peixes apresenta receptores opióides μ e κ . A ação pré-sináptica dos opióides inibe a liberação de neurotransmissores, bloqueando não apenas a atividade dos nociceptores, mas também a transmissão central (SNEDDON, 2012).

Estudos sobre o efeito dos opióides em peixes já demonstraram que existem receptores μ e kappa no sistema nervoso central de salmão (EBBESSON et al., 1996) e de peixe-zebra (VELASCO et al., 2009). Sabe-se que estes funcionam de forma análoga aos de mamíferos e com isso, os efeitos da morfina têm sido avaliados em diferentes espécies de peixes (NORDGREEN et al., 2009; BAKER et al., 2013).

As fibras C apesar de mais frequentes em mamíferos e relacionadas à dor severa, são raras em teleósteos de acordo com pesquisas recentes. As fibras A delta não foram encontradas em elasmobrânquios, mas são relativamente comuns em teleósteos. Estas servem para sinalização de lesões rápidas e menos nocivas desencadeando respostas de fuga e evitação (ROSE et al., 2014; SNEDDON, 2019).

O menor número de fibras C em relação aos mamíferos pode ser justificado pela evolução da transição da vida aquática para a terrestre uma vez que os vertebrados terrestres têm maior risco de sofrer lesões teciduais causadas por fatores que não ocorrem na vida aquática como, por exemplo, variações de temperatura, contato com substâncias nocivas entre outros (SNEDDON, 2019). Ainda é importante salientar que em mamíferos as doses analgésicas sistêmicas de opióides são mais efetivas para diminuir a dor transmitida por nociceptores das fibras C do que pelas fibras A (GRIMM et al., 2017; FANTONI, 2011; FANTONI; CORTOPASSI, 2010).

No que se refere à anatomia do encéfalo dos peixes, estes não possuem uma estrutura neocortical e o córtex cerebral é mais primitivo quando comparado ao dos mamíferos, por isso muitos pesquisadores referem a ocorrência de respostas nociceptivas, mas negam a percepção da dor, entretanto, considera-se que o telencéfalo dos peixes teleósteos possui estruturas semelhantes à amígdala e ao hipocampo dos mamíferos e que são capazes de produzir respostas de defesa (WOLKERS et al., 2017). A identificação de regiões cerebrais envolvidas na modulação da

nocicepção pode fornecer informações importantes sobre o processamento da informação nociceptiva em peixes (WOLKERS et al., 2015).

Alguns indicadores de comportamento relacionados à sensibilidade foram relatados em pesquisas realizadas com peixes teleósteos. Tais indicadores se referem à elevação na frequência respiratória, comportamentos de aversão como fuga rápida e distanciamento, além de produção de alguns ferormônios (BAKER et al., 2013; CHANDROO et al., 2004; SNEDDON, 2003).

Em situações em que o ambiente não permitiu a fuga, pesquisadores observaram alterações significativas no comportamento dos peixes como mudanças no ritmo e padrão natatório, redução ou alteração do comportamento anti-predatório, diminuição do consumo de alimentos, maior procura por abrigo, redução ou aumento de comportamentos agonísticos e alterações na capacidade de aprendizagem (CAMINHAS, 2015; PEDRAZZANI et al., 2007; SNEDDON et al., 2003).

Baker et al., (2013) afirmam que o conhecimento do comportamento típico de cada espécie e a capacidade de diferenciá-lo do comportamento indicativo da dor são cruciais para o estudo da analgesia em seres humanos e outros animais.

Alterações na atividade natatória de peixes foram consideradas como indicativo de dor assim como a medida em porcentagem de movimento em um determinado período, a mensuração de movimentos da cabeça e do corpo e ainda a taxa de batimentos da nadadeira caudal (BAKER et al., 2013; NORDGREEN et al., 2009; REILLY et al., 2008).

Redução na atividade locomotora foi observada como resposta comportamental frente a um estímulo nocivo em *D. rerio* (MAGALHÃES et al., 2017). Outros sinais como ventilação rápida, posição anormal e imobilidade são indicativos de dor relatados em pesquisas realizadas com peixes (MURRAY, 2002; SNEDDON, 2012).

Uma das razões para o uso de analgésicos em peixes é a anorexia que geralmente resulta de procedimentos diagnósticos ou cirúrgicos (WEBER, 2011). Thompson et al., (2018) realizaram estudo com *Cymatogaster aggregata* e constataram que lesões na boca ocasionadas por anzóis produziram impacto negativo no desempenho alimentar dos peixes após a soltura.

Efeitos dos opióides em peixes teleósteos

Ehrensing et al., (1982) descobriram que a aplicação intracraniana de morfina em *Carassius auratus* diminuiu a sua resposta ao choque elétrico e que a subsequente aplicação de um antagonista opióide promoveu a reversão do efeito.

Lopez-Luna et al., (2017) realizaram experimento com larvas de zebra fish expondo-as a uma preparação contendo altos níveis de CO₂ com o objetivo de gerar estimulação tópica dos nociceptores e avaliar a atividade de natação e constataram que houve diminuição na atividade natatória das larvas em contato com o agente irritante. Em seguida as larvas foram tratadas com imersão em preparação com morfina e não houve redução na atividade de natação nas larvas expostas ao CO₂.

Um estudo realizado com a truta-arco-íris avaliou o efeito da morfina pela via intramuscular, após a aplicação de solução de ácido acético nos lábios como estímulo nociceptivo. Houve redução no comportamento de esfregar os lábios nas laterais do aquário quando comparado ao grupo que recebeu a injeção de ácido (SNEDDON, 2003). Também foi constatado nesse mesmo grupo significativo aumento na frequência respiratória que apresentou redução expressiva após a aplicação da morfina sugerindo efeito analgésico na truta (SNEDDON, 2003).

Ainda nesse mesmo estudo com a injeção de ácido acético no grupo controle, sem a administração da morfina, ocorreu alteração no padrão normal de alimentação sugerindo uma proteção da área onde foi realizado o estímulo doloroso (ASHLEY et al., 2009).

Em outra pesquisa realizada com *Carassius auratus* realizou-se a aplicação de morfina na dose de 40 mg/kg por via intramuscular e notou-se um aumento significativo do limiar térmico, após 30 minutos da injeção, porém isso não foi observado aos 60 e 90 minutos. Como houve uma grande variação individual na resposta entre os animais, os autores concluíram que a morfina não causou analgesia na espécie estudada (NORDGREEN et al., 2009).

Um experimento com carpas submetidas à gonadectomia unilateral e que receberam injeção de 5 mg/kg de morfina e 10 mg/Kg de butorfanol, demonstrou indícios de analgesia e mudanças de comportamento na espécie, além de evidências de menos efeitos adversos com o uso da morfina quando comparada ao butorfanol (BAKER et al., 2013).

Em um estudo realizado por Schroeder e Sneddon (2017) foram testados os efeitos de três analgésicos em zebra fish. Os fármacos testados foram o ácido acetilsalicílico, a lidocaína e o butorfanol, todos administrados por diluição na água. Em seguida foi realizada a amputação parcial da nadadeira caudal como estímulo doloroso. Houve algum grau de eficácia analgésica com o uso da lidocaína e do ácido acetilsalicílico, representados pela redução de comportamentos relacionados à dor, porém, quanto ao butorfanol, os pesquisadores concluíram ineficácia analgésica.

Crivelaro et al., (2019) avaliaram os efeitos da metadona na dose de 30 mg/Kg, pela via intramuscular em tilápias do Nilo submetidas à remoção do ápice cardíaco por vídeo cirurgia. Esse estudo mostrou que a droga provocou alterações comportamentais sugerindo efeito sedativo, pois o tempo de recuperação anestésica nos peixes que receberam a metadona foi maior em comparação aos peixes que não receberam o fármaco. Além disso, não foi observado efeito analgésico com a dose administrada e assim, concluiu-se que mais pesquisas devem ser realizadas com diferentes doses e estímulos diferentes. Além disso, Crivelaro et al., (2019) sugerem que o baixo número de animais testados pode ter influenciado os resultados.

Uma pesquisa realizada com carpas avaliou a movimentação da nadadeira caudal em resposta ao choque elétrico. Neste estudo foram avaliadas três drogas opióides agonistas e a conclusão do experimento foi de que as deflexões do pedúnculo caudal foram evidências do aumento no limiar da percepção da dor (CHERVOVA; LAPSHIN, 2011).

Rodrigues et al., (2019) avaliaram os efeitos da morfina e da naloxona em bagres (*Rhamdia quelen*), após injeção de ácido acético, mentol e formalina nos lábios dos peixes testados e constataram alterações no comportamento da locomoção assim como efeitos antinociceptivos da morfina e reversão do efeito da mesma pela naloxona.

Zebras fish que receberam injeção de ácido acético na boca apresentaram alterações comportamentais que foram atenuadas pela aplicação de morfina e posteriormente esse efeito foi revertido pela aplicação da naloxona sugerindo que o efeito analgésico da morfina foi bloqueado pela aplicação do opióide antagonista (CORREIA et al., 2011).

Pesquisas realizadas com buprenorfina em truta arco-íris (*O. mykiss*) demonstraram depressão cardiorrespiratória (BAKER et al., 2013; GRANS et al., 2014), no entanto, Curtright et al. (2015) usaram buprenorfina diluída na água para reduzir efetivamente as respostas ao calor nocivo em larvas de peixe-zebra (*D. rerio*). Já Mettam et al., (2011) avaliaram a eficácia analgésica da buprenorfina em diferentes doses em truta arco-íris submetidas à estímulo doloroso, entretanto nenhuma das doses testadas apresentou efeito positivo em relação ao efeito antinociceptivo.

A dermorfina foi testada em trutas por via intranasal para a avaliação da sensibilidade à dor causada por estimulação mecânica e elétrica, demonstrando aumento do limiar nociceptivo analgésico em alguns animais avaliados (CHERVOVA et al., 1994).

A farmacocinética do tramadol foi avaliada em peixes adultos (*P. promelas*) após diluição do fármaco opióide na água. Os pesquisadores verificaram que as concentrações do medicamento e de seus principais metabólitos atingiram níveis mais elevados no cérebro do que no plasma e que os peixes foram capazes de metabolizar o tramadol em metabólito ativo O-desmetiltramadol e metabólito inativo N-desmetiltramadol de forma semelhante ao que ocorre nos mamíferos (TANOUE et al., 2017).

A farmacocinética da morfina é similar à dos mamíferos, entretanto, as taxas de excreção são muito lentas (meia-vida de 37 horas e eliminação total em 56 horas) e a morfina permanece por um período prolongado após a administração em peixes. Isto se torna favorável em situações de dor crônica e ou após cirurgias de alta complexidade pois doses adicionais não seriam necessárias (NEWBY et al., 2006; SNEDDON, 2012).

A morfina apresentou efeitos antiinflamatórios durante peritonite induzida em carpas. Além disso, a administração de morfina *in vitro* também afeta a produção de óxido nítrico e a apoptose de leucócitos (CHADZINSKA et al., 2009).

Nordgreen et al., (2013) investigaram os efeitos da morfina sobre as alterações comportamentais desencadeadas pela peritonite após vacinação intraperitoneal em salmões do atlântico (*Salmo salar*) e concluíram que a morfina não apresentou propriedades analgésicas mas sim ansiolíticas.

Estudos preliminares demonstraram que a morfina foi associada à hiperatividade intermitente, semelhante à hiperatividade induzida pelos opióides em outras espécies, como gatos, camundongos, cavalos e seres humanos. Este efeito adverso foi observado anteriormente após a administração de doses de morfina tão baixas quanto 2 mg/kg. Esses pesquisadores descreveram o comportamento como hiperativo, maníaco e errático com "movimentos extremamente rápidos e intensos, em zigue-zague sem orientação" (CSANYI et al., 1984; BAKER et al., 2013).

O potencial analgésico da metadona em peixes ainda não foi elucidado, entretanto, mais pesquisas são necessárias para melhor compreensão de possíveis efeitos analgésicos da droga e para a determinação da dose efetiva em peixes (CRIVELARO et al., 2019).

Conclusão

Embora poucos dados a respeito do controle algico em peixes possam ser encontrados em literatura, pode-se concluir que a morfina foi o fármaco mais relatado e com maiores evidências a respeito de sua ação e efeitos. Outros fármacos testados também denotam ação analgésica, entretanto, drogas como o butorfanol e metadona não evidenciaram eficácia analgésica comprovada em peixes.

Sugere-se que as informações já existentes na literatura possam servir de base para o tratamento de processos algicos na espécie sempre que houver qualquer injúria tecidual. Neste contexto, ressalta-se a necessidade de novas pesquisas voltadas à validação de abordagens sistemáticas para avaliação da dor em peixes, bem como a definição de protocolos para estabelecer doses, vias de administração, ação e efeitos adversos de fármacos analgésicos considerando-se diferenças anatômicas, fisiológicas, comportamentais e farmacocinéticas da espécie.

Referências bibliográficas

- AGUILAR, R.; HERNANDEZ-DIVERS, S.M.; HERNÁNDEZ-DIVERS, S.J. **Atlas de Medicina, Terapêutica e Patologia de Animais Exóticos**. 1ª ed. São Paulo: Interbook, 2007, 375p.
- ALMEIDA, C.M. **Nociceção em peixes: uma revisão sistemática**. 2018. 54f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas) - Universidade Federal de Uberlândia, Ituiutaba, 2018.
- ALMEIDA, F. F.; JUNIOR, A.L.C.; DOCA, F.D.N.P.; TURRA, V. Experiência de dor e variáveis psicossociais: o estado da arte no Brasil. **Temas em Psicologia**, v. 18, n. 2, p. 367-376, 2010. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/pdf/5137/513751436011.pdf>>.
- ALVES, J.E.O.; SILVEIRA, M.D.; VIEIRA, E.M.P.; VIDAL, L.W.M. Mecanismos fisiopatológicos da nociceção e bases da analgesia perioperatória em pequenos animais. **Acta Biomedica Brasiliensia**, v. 8, n. 1, p. 56-68, 2017. Disponível em: <<https://www.actabiomedica.com.br/index.php/acta/article/view/165>>.
- ANSCHAU, D.L.; LAZZARI, R.; COSTA, S.T.; DECARLI, J.A.; UCZAY, J.; LOEBENS, L. Produtos anestésicos para juvenis de carpa húngara (*Cyprinus carpio*). **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, v. 15, n. 2, p. 406-414, 2014. Disponível em: <<http://revistas.bvs-vet.org.br/rbspa/article/view/22408>>.
- ASHLEY, P.J.; RINGROSE, S.; EDWARDS, K.L.; WALLINGTON, E.; MCCROHAN, C.R.; SNEDDON, L.U. Effect of noxious stimulation upon antipredator responses and dominance status in rainbow trout. **Animal Behaviour**, v. 77, n. 2, p. 403-410, 2009. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003347208005101>>.
- BAKER, T.R.; BAKER, B.B.; JOHNSON, S.M.; SLADKY, K.K. Comparative analgesic efficacy of morphine sulfate and butorphanol tartrate in koi (*Cyprinus carpio*) undergoing unilateral gonadectomy. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 243, n. 6, p. 882-890, 2013. Disponível em: <<http://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/javma.243.6.882>>.
- BRAITHWAITE, V.A.; BOULCOTT, P. Pain perception, aversion and fear in fish. **Diseases of Aquatic Organisms**, v. 75, n. 2, p. 131-138, 2007. Disponível em: <<http://www.int-res.com/abstracts/dao/v75/n2/p131-138/>>.
- BRAITHWAITE, V.A.; EBBESSON, L.O.E. Pain and stress responses in farmed fish. **Revue Scientifique Et Technique (International Office of Epizootics)**, v. 33, n. 1, p. 245-253, 2014. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Lars_Ebbesson/publication/267694829_Braithwaite_and_Ebbesson_2014/links/5457f0440cf2cf51648221f9.pdf>.
- BRESSLER, K.; RON, B. Effect of anesthetics on stress and the innate immune system of gilthead seabream (*Sparus surata*). **Israeli Journal of Aquaculture**, v. 56, n. 1, p. 5-13, 2004. Disponível em: <<http://evols.library.manoa.hawaii.edu/handle/10524/19093>>.
- BROOM, D.M. Cognitive ability and sentience: which aquatic animals should be protected?. **Diseases of Aquatic Organisms**, v. 75, n. 2, p. 99-108, 2007. Disponível em: <<http://www.int-res.com/abstracts/dao/v75/n2/p99-108/>>.
- BROOM, D.M. Fish brains and behaviour indicate capacity for feeling pain. **Animal Sentience: An Interdisciplinary Journal on Animal Feeling**, v. 1, n. 3, p. 1-6, 2016. Disponível em: <<http://animalstudiesrepository.org/animsent/vol1/iss3/4/>>.
- BROWN, C. Comparative evolutionary approach to pain perception in fishes. **Animal Sentience: An Interdisciplinary Journal on Animal Feeling**, v. 1, n. 3, p. 1-7, 2016. Disponível em: <<https://animalstudiesrepository.org/animsent/vol1/iss3/5/>>.

CAMINHAS, A.M.T. A prática do pesque-e-solte sob a perspectiva dos estudos de bem-estar de peixes: perspectivas de um debate ético científico. **Revista Panorâmica On-Line**, v. 19, p. 10-22, ago./dez. 2015. Disponível em: <<http://oca.ufmt.br/index.php/revistapanoramica/article/viewFile/632/255>>.

CARROL, G.L. **Anestesia e Analgesia de Pequenos Animais**. 1ª ed. São Paulo: Manole, 2012, 336p.

CHABLAIS, F.; JAZWINSKA, A. The regenerative capacity of the zebrafish heart is dependent on TGF β signaling. **Development**, v. 139, n. 11, p. 1921-1930, 2012. Disponível em: <<https://dev.biologists.org/content/139/11/1921.short>>.

CHADZINSKA, M.; SVELKOU, H.F.J.; VERBURG-VAN KEMENADE, B.M.L. Morphine affects the inflammatory response in carp by impairment of leukocyte migration. **Developmental & Comparative Immunology**, v. 33, n. 1, p. 88-96, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18760300>>.

CHANDROO, K.P.; DUNCAN, I.J.H.; MOCCIA, R.D. Can fish suffer? perspectives on sentience, pain, fear and stress. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 86, n. 3, p. 225-250, 2004. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168159104000498>>.

CHATIGNY, F.; CREIGHTON, C.M.; STEVENS, E. D. Updated review of fish analgesia. **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, v. 57, n. 1, p. 5-12, 2018. Disponível em: <<https://www.ingentaconnect.com/content/aalas/jaalas/2018/00000057/00000001/art00001>>.

CHERVOVA, L.S.; LAPSHIN, D.N. Behavioral control of the efficiency of pharmacological anesthesia in fish. **Journal of ichthyology**, v. 51, n. 11, p. 1126-1132, 2011. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1134/S0032945211110026>>.

CHERVOVA, L.S.; LAPSHIN, D.N.; KAMENSKII, A.A. Pain sensitivity of trout and analgesia induced by intranasal administration of dermorphine. In: **Doklady Biological Sciences**. New York: Consultants Bureau, c1965-1992, p. 424-425, 1994. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7820095>>.

CORREIA, A.D.; CUNHA, S.R.; SCHOLZE, M.; STEVENS, E.D. A novel behavioral fish model of nociception for testing analgesics. **Pharmaceuticals**, v. 4, n. 4, p. 665-680, 2011. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1424-8247/4/4/665>>.

CRIVELARO, R.M.; THIESEN, R.; ALDROVANI, M.; SILVA, P.E.S.; SOBRINHO, A.A.F.B.; MORAES, P.C. Behavioural and physiological effects of methadone in the perioperative period on the Nile tilapia *Oreochromis niloticus*. **Journal of Fish Biology**, v. 94, n. 5, p. 823-827, 2019. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/porta1/resource/pt/mdl-30868600>>.

CSANYI, V.; DOKA, A.; CASTELLANO, C.; PUGLISI-ALLEGRA, S.; OLIVERIO, A. An ethopharmacological analysis of morphine effects in fish (*Macropodus opercularis*). **Behavioural processes**, v. 9, n. 4, p. 315-321, 1984. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0376635784900172>>.

CURTRIGHT, A.; ROSSER, M.; GOH, S.; KEOWN, B.; WAGNER, E.; SHARIFI, J.; DHAKA, A. Modeling nociception in zebrafish: a way forward for unbiased analgesic discovery. **Plos One**, v. 10, n. 1, 2015. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article/file?type=printable&id=10.1371/journal.pone.0116766>>.

DERBYSHIRE, S.W.G. Fish lack the brains and the psychology for pain. **Animal Sentience: An Interdisciplinary Journal on Animal Feeling**, v. 1, n. 3, p. 1-4, 2016. Disponível em: <<http://animalstudiesrepository.org/animsent/vol1/iss3/18/>>.

DIGGLES, B.K. Fish pain: Would it change current best practice in the real world? **Animal Sentience: An Interdisciplinary Journal on Animal Feeling**, v. 1, n. 3, p. 1-5, 2016. Disponível em: <<http://animalstudiesrepository.org/animsent/vol1/iss3/35/>>.

- EBBESSON, L.O.E; DEVICHE, P.; EBBESSON, S.O.E. Distribution and changes in mu-and kappa-opiate receptors during the midlife neurodevelopmental period of Coho salmon, *Oncorhynchus kisutch*. **Journal of Comparative Neurology**, v. 366, n. 3, p. 448-464, 1996. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8907358>>.
- EHRENSING, R.H.; MICHELL, G.F.; KASTIN, A.J. Similar antagonism of morphine analgesia by MIF-1 and naloxone in *Carassius auratus*. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 17, n. 4, p. 757-761, 1982. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0091305782903586>>.
- FANTONI, D.T. **Tratamento da Dor Clínica de Pequenos Animais**. 1ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011, 560p.
- FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2ª ed. São Paulo: Editora Roca, 2010, 632p.
- FEIN A. **Nociceptores: As células que sentem dor**. Ribeirão Preto – SP: Dor On Line; 2011, 106p. Disponível em: <<http://www.dol.inf.br/html/livronociceptores/nociceptores.pdf>>.
- GRÄNS, A.; SANDBLOM, E.; KIESSLING, A.; AXELSSON, M. Post-surgical analgesia in rainbow trout: is reduced cardioventilatory activity a sign of improved animal welfare or the adverse effects of an opioid drug? **PloS One**, v. 9, n. 4, p. 1-8, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3988158/>>.
- GRIMM, K.A.; LAMONTE, L.A.; TRANQUILLI, W.J.; GREENE, S.A.; ROBERTSON, S.A. **Lumb & Jones Anestesiologia e Analgesia em Veterinária**. 5ª ed. São Paulo: Editora Roca, 2017, 1056p.
- HARMS, C.A.; LEWBART, G.A.; SWANSON, C.R.; KISHIMORI, J.M.; BOYLAN, S.M. Behavioral and clinical pathology changes in koi carp (*Cyprinus carpio*) subjected to anesthesia and surgery with and without intra-operative analgesics. **Comparative Medicine**, v. 55, n. 3, p. 221-226, 2005. Disponível em: <<https://www.ingentaconnect.com/content/aalas/cm/2005/00000055/00000003/art00001>>.
- HOFFMANN, A.; MASSIMI, M.; MENESCAL, L.O. A dor na perspectiva da evolução filogenética. In: **Reflexões em torno da dor**. 1ª ed. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP: Ribeirão Preto, 2008, 274p.
- JONES, S.G.; KAMUNDE, C.; LEMKE, K.; STEVENS, E.D. The dose - response relation for the antinociceptive effect of morphine in a fish, rainbow trout. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 35, n. 6, p. 563-570, 2012. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2885.2011.01363.x/full>>.
- KEY, B. Falsifying the null hypothesis that “fish do not feel pain. **Animal Sentience: An Interdisciplinary Journal on Animal Feeling**, v. 1, n. 3, p. 39, 2016. Disponível em: <<https://espace.library.uq.edu.au/view/UQ:576976>>.
- LEWBART, G.A.; HARMS, C.A. Building a fish anesthesia delivery system. **Exotic DVM**, v. 1, n. 2, p. 25-28, 1999. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Gregory_Lewbart/publication/285744930_Building_a_fish_anesthesia_delivery_system/links/5664f60308ae418a786d727b.pdf>.
- LIU, D.; SUN, H. Immunohistological detection of mu, delta and kappa opioid-like receptors in the gill, gonad, and hemocytes of the scallop *Chlamys farreri*. **Connective Tissue Research**, v. 51, n. 1, p. 67-70, 2010. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/03008200903052118>>.
- LOPEZ-LUNA, J.; AL-JUBOURI, Q.; AL-NUAIMY, W.; SNEDDON, L.U. Reduction in activity by noxious chemical stimulation is ameliorated by immersion in analgesic drugs in zebrafish. **Journal of Experimental Biology**, v. 220, n. 8, p. 1451-1458, 2017. Disponível em: <<http://jeb.biologists.org/content/220/8/1451>>.

MAGALHÃES, F.E.A.; SOUSA, C.A.P.B.; SANTOS, S.A.A.R.; MENEZES, R.B.; BATISTA, F.L.A.; ABREU, A.O.; OLIVEIRA, M.V.; MOURA, L.F.W.G.; RAPOSO, R.S.; CAMPOS, A.R. Adult zebrafish (*Danio rerio*): an alternative behavioral model of formalin-induced nociception. **Zebrafish**, v. 14, n. 5, p. 422-429, 2017. Disponível em: <<https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/zeb.2017.1436>>.

METTAM, J.J.; OULTON, L.J.; MCCROHAN, C.R.; SNEDDON, L.U. The efficacy of three types of analgesic drugs in reducing pain in the rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 133, n. 3-4, p. 265-274, 2011. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168159111001985>>.

MOLENTO, C.F.M.; DAL PONT, G. Diagnóstico de bem-estar de peixes. **Ciência Veterinária nos Trópicos**, v. 13, n. Supl 1, p. 6-11, 2010. Disponível em: <http://www.rcvt.org.br/v13_suplemento1_2010/2%20-%20Carla%20Molento.pdf>.

MUNDIM, A.P.P. **Indicadores hematológicos e bioquímicos do estresse em tilápias (*Oreochromis Niloticus*) suplementadas com ractopamina**. 2016. 45f. Dissertação (Mestrado em Ciências Animais) – Universidade de Brasília, Brasília, 2015.

MURRAY, M.J. Fish surgery. In: **Seminars in avian and exotic pet medicine**. WB Saunders, v. 11, n. 4, p. 246-257, 2002. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1055937X02800226>>.

NEWBY, N.C.; MENDONÇA, P.C.; GAMPERL, K.; STEVENS, E.D. Pharmacokinetics of morphine in fish: winter flounder (*Pseudopleuronectes americanus*) and seawater-acclimated rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). **Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology**, v. 143, n. 3, p. 275-283, 2006. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1532045606000780>>.

NIELLA, R.V.; JUNIOR, A.C.S.; SANTOS, D.C.; VASCONCELOS, L.D.F.; COSTA, T.S.O.; CORRÊA, J.M.X.; LAVOR, M.S.L. Efeitos da metadona e sevoflurano em salamanta (*Epicrates Cenchria*) submetida à celiotomia: relato de um caso. In: Congresso Brasileiro da Anclivepa, 38., 2017, Recife. **Anais...** Recife: Infoteca, 2017, p. 0637.

NORDGREEN, J.; BJORGE, M.H.; JANCZAK, A.M.; POPPE, T.; KOPPANG, E.O.; RANHEIM, B.; HORSBERG, T.E. The effect of morphine on changes in behaviour and physiology in intraperitoneally vaccinated Atlantic salmon (*Salmo salar*). **Applied Animal Behaviour Science**, v. 145, n. 3-4, p. 129-137, 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168159113000841>>.

NORDGREEN, J.; GARNER, J.P.; JANCZAK, A.M.; RANHEIM, B.; MUIR, W. M.; HORSBERG, T.E. Thermo-nociception in fish: effects of two different doses of morphine on thermal threshold and post-test behaviour in goldfish (*Carassius auratus*). **Applied Animal Behaviour Science**, v. 119, n. 1-2, p. 101-107, 2009. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168159109001051>>.

OLIVEIRA; R.F.; GALHARDO, L. Sobre a aplicação do conceito de bem-estar a peixes teleosteos e implicações para a piscicultura. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 36, p. 77-86, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-35982007001000009&script=sci_arttext>.

OTERO, P. **Dor – Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais**. 1ª ed. São Paulo: Editora Interbook, 2005, 293p.

PEDRAZZANI, A.S.; CASTILHO, M.F.; CARNEIRO, P.C.F.; MOLENTO, C.F.M. Bem-estar de peixes e a questão da senciência. **Archives of Veterinary Science**, v. 12, n. 3, p. 60-70, 2007. Disponível em: <<https://revistas.ufpr.br/veterinary/article/view/10929>>.

REILLY, S.C.; QUINN, J.P.; COSSINS, A.R.; SNEDDON, L.U. Behavioural analysis of a nociceptive event in fish: Comparisons between three species demonstrate specific responses. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 114, n. 1-2, p. 248-259, 2008. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168159108000208>>.

- RODRIGUES, P.; BARBOSA, L.B.; BIANCHINI, A.E.; FERRARI, F.T.; BALDISSEROTTO, B.; HEINZMANN, B.M. Nociceptive-like behavior and analgesia in silver catfish (*Rhamdia quelen*). **Physiology & behavior**, v. 210, p. 112-648, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S003193841930277X>>.
- ROQUES, J.A.C.; ABBINK, W.; CHEREAU, G.; FOURNEYRON, A.; SPANINGS, T.; BURGGRAAF, D.; BOS, R.V.; VIS, H.V.; FLIK, G. Physiological and behavioral responses to an electrical stimulus in Mozambique tilapia (*Oreochromis mossambicus*). **Fish Physiology and Biochemistry**, v. 38, n. 4, p. 1019-1028, 2012. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s10695-011-9586-9>>.
- ROSE, J.D. The neurobehavioral nature of fishes and the question of awareness and pain. **Reviews in Fisheries Science**, v. 10, n. 1, p. 1-38, 2002. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/20026491051668>>.
- ROSE, J.D.; ARLINGHAUS, R.; COOKE, S.J.; DIGGLES, B.K.; SAWYNOK, W.; STEVENS, E.D.; WYNNE, C.D.L. Can fish really feel pain? **Fish and Fisheries**, v. 15, n. 1, p. 97-133, 2014. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/faf.12010>>.
- SCHROEDER, P.G.; SNEDDON, L.U. Exploring the efficacy of immersion analgesics in zebrafish using an integrative approach. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 187, p. 93-102, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168159116303604>>.
- SETH, A.K. Why fish pain cannot and should not be ruled out. **Animal Sentience: An Interdisciplinary Journal on Animal Feeling**, v. 1, n. 3, p. 1-6, 2016. Disponível em: <<http://animalstudiesrepository.org/animsent/vol1/iss3/14/>>.
- SNEDDON, L.U. Anatomical and electrophysiological analysis of the trigeminal nerve in a teleost fish, *Oncorhynchus mykiss*. **Neuroscience Letters**, v. 319, n. 3, p. 167-171, 2002. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394001025848>>.
- SNEDDON, L.U. Clinical anesthesia and analgesia in fish. **Journal of Exotic Pet Medicine**, v. 21, n. 1, p. 32-43, 2012. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1557506311002266>>.
- SNEDDON, L.U. Pain in aquatic animals. **Journal of Experimental Biology**, v. 218, n. 7, p. 967-976, 2015. Disponível em: <<https://jeb.biologists.org/content/218/7/967>>.
- SNEDDON, L.U. Pain perception in fish: evidence and implications for the use of fish. **Journal of Consciousness Studies**, v. 18, n. 9-10, p. 209-229, 2011. Disponível em: <<http://www.ingentaconnect.com/content/imp/jcs/2011/00000018/F0020009/art00010>>.
- SNEDDON, L.U. Pain perception in fish: indicators and endpoints. **ILAR Journal**, v. 50, n. 4, p. 338-342, 2009. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ilarjournal/article/50/4/338/868660>>.
- SNEDDON, L.U. The evidence for pain in fish: the use of morphine as an analgesic. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 83, n. 2, p. 153-162, 2003. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168159103001138>>.
- SNEDDON, L.U.; BRAITHWAITE, V.A.; GENTLE, M.J. Do fishes have nociceptors? Evidence for the evolution of a vertebrate sensory system. **Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences**, v. 270, n. 1520, p. 1115-1121, 2003. Disponível em: <<https://royalsocietypublishing.org/doi/abs/10.1098/rspb.2003.2349>>.
- SNEDDON, L.U.; LEACH, M.C. Anthropomorphic denial of fish pain. **Animal Sentience: An Interdisciplinary Journal on Animal Feeling**, v. 1, n. 3, p. 1-4, 2016. Disponível em: <<http://animalstudiesrepository.org/animsent/vol1/iss3/28/>>.
- SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2017, 972p.

- STEEDS, C.E. The anatomy and physiology of pain. **Surgery (Oxford)**, v. 27, n. 12, p. 507-511, 2009. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0263931909002531>>.
- TANOUE, R.; MARGIOTTA-CASALUCI, L.; HUERTA, B.; RUNNALS, T.J; NOMIYAMA, K.; KUNISUE, T.; TANABE, S.; SUMPTER, J.P. Uptake and metabolism of human pharmaceuticals by fish: a case study with the opioid analgesic tramadol. **Environmental science & technology**, v. 51, n. 21, p. 12825-12835, 2017. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.est.7b03441>>.
- TAT, J.; LIU, M.; WEN, X.Y. Zebrafish cancer and metastasis models for in vivo drug discovery. **Drug Discovery Today: Technologies**, v. 10, n. 1, p. 83-89, 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1740674912000273>>.
- THOMPSON, M.; WASSENBERGH, S.V.; ROGERS, S.M.; SEAMONE, S.G.; HIGHAM, T.E. Angling-induced injuries have a negative impact on suction feeding performance and hydrodynamics in marine shiner perch, *Cymatogaster aggregata*. **Journal of Experimental Biology**, v. 221, n. 19, p. jeb180935, 2018. Disponível em: <<https://jeb.biologists.org/content/221/19/jeb180935.abstract>>.
- TRACEY JR, D.W. Nociception. **Current Biology**, v. 27, n. 4, p. 129-133, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960982217300696>>.
- VELASCO, E.M.F.; LAW, P.Y.; RODRIGUEZ, R.E. Mu opioid receptor from the zebrafish exhibits functional characteristics as those of mammalian mu opioid receptor. **Zebrafish**, v. 6, n. 3, p. 259-268, 2009. Disponível em: <<https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/zeb.2009.0594>>.
- WEBER, E.S. Fish analgesia: pain, stress, fear aversion, or nociception? **Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice**, v. 14, n. 1, p. 21-32, 2011. Disponível em: <[https://www.vetexotic.theclinics.com/article/S1094-9194\(10\)00118-0/abstract](https://www.vetexotic.theclinics.com/article/S1094-9194(10)00118-0/abstract)>.
- WOLKERS, C.P.B.; BARBOSA-JUNIOR, A.; OLIVEIRA, L.M.; HOFFMANN, J. Acute administration of a cannabinoid CB1 receptor antagonist impairs stress-induced antinociception in fish. **Physiology & Behavior**, v. 142, p. 37-41, 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031938415000669>>.
- WOLKERS, C.P.B.; HOFFMANN, A. Aquaculture and fish welfare: evidences for fish nociception. **Journal of Aquaculture and Research**, v. 1, n. 1, p. 1-2, 2014. Disponível em: <http://aquaculture.jacobspublishers.com/images/Aquaculture/J_J_Aquacul_Res_1_1_004.pdf>.
- WOLKERS, C.P.B.; OLIVEIRA, L.M.; HOFFMANN, A. Cannabinoid system of dorsomedial telencephalon modulates behavioral responses to noxious stimulation in the fish *Leporinus macrocephalus*. **Physiology & Behavior**, v. 179, p. 504-509, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031938417302299>>.

Recebido em 8 de abril de 2020
Retornado para ajustes em 7 de maio de 2020
Recebido com ajustes em 10 de maio de 2020
Aceito em 15 de maio de 2020

Artigos relacionados

[Proteína hidrolisada líquida de frango e mucosa suína em dietas para juvenis de tilápia do nilo \(*Oreochromis niloticus*\).](#)

Débora Tatyane Oliveira Xavier, Aldo Felipe Fava, Valdir Silva de Castro, Herivelto Beck de Souza, Altevir Signor, Wilson Rogério Boscolo. **Revista Agrária Acadêmica**, v.3, n.2, Mar-Abr (2020), p. 54-62

[Produção do híbrido Tambacu \(*Colossoma macropomum* x *Piaractus mesopotamicus*\) na região de Rio Brilhante – MS.](#)

Milena Wolff Ferreira, Chrystopher Garahi da Silva, Janaina Luiza da Cunha, Franciele Itati Kreutz, Leonardo Zamae Winkler, Lucimar Rodrigues Vieira Curvo. **Revista Agrária Acadêmica**, v.3, n.2, Mar-Abr (2020), p. 63-70

[Public policies for strengthening aquaculture in solid enterprises in northeast Pará, Brazil.](#)

Luciano Ramos de Medeiros, Fabricio Nilo Lima da Silva, Luã Caldas de Oliveira, Débora Tatyane Oliveira Xavier, Mayane de Souza Barbosa, Ligia Paula Cabral do Rosário, Maria José de Souza Barbosa. **Revista Agrária Acadêmica**, v.3, n.1, Jan-Fev (2020), p. 83-94

[Organisms that host Tetrodotoxin and researches related to its medicinal use.](#)

Diego Carvalho Viana, Jorge Diniz de Oliveira, Luís Miguel Lobo, Rennan Lopes Olio, Alanna Carla Farias Couto, Francisco Eduardo Aragão Catunda Junior, Amilton César dos Santos. **Revista Agrária Acadêmica**, v.1, n.2, Jul-Ago (2018), p. 95-105