

ISOLAMENTO SOCIAL NA FASE JUVENIL ALTERA A PLASTICIDADE NORMAL DO CÓRTEX SOMATOSSENSORIAL EM RATAS ADOLESCENTES

SOCIAL ISOLATION IN JUVENILE PHASE ALTERS THE NORMAL PLASTICITY OF THE SOMATOSENSORY CORTEX IN FEMALE ADOLESCENT RATS

Gustavo Henrique Pereira^{1*}, Letícia Alexandrino Barilli², Silvana Regina de Melo³

¹Mestrando em Ciências Farmacêuticas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Maringá, Maringá (PR), Brasil; ²Mestre em Ciências Farmacêuticas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Maringá, Maringá (PR), Brasil; ³Docente do Departamento de Ciências Morfológicas, Universidade Estadual de Maringá, Maringá (PR), Brasil.

***Autor correspondente:**

Gustavo Henrique Pereira –

Email:

gustavoherique9966@gmail.com

Recebido: 17 fev. 2025

Aceito: 16 abr. 2025

Editores-chefes: Dr. Leonardo Pestillo de Oliveira e Dr. Mateus Dias Antunes

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution

(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.



RESUMO: O isolamento social infantil resulta da falta de contato com congêneres, sendo a socialização importante no desenvolvimento normal das espécies sociais, como o homem e roedores. O objetivo foi avaliar os efeitos do estresse de isolamento social na fase juvenil no córtex somatossensorial, região relacionada à percepção dos estímulos táteis. Analisou-se a espessura cortical e densidade de espinhas dendríticas das subregiões: Upper Lip, Barrel Cortex e Somatossensorial Secundário. Foram utilizadas 27 ratas Wistar (*Rattus norvegicus*) organizadas nos grupos: Controle e Estresse de Isolamento Social. O Isolamento Social ocorreu entre 21 a 35 dias de vida pós-natal (P21-P35) e, em P43, foi realizado eutanásia. Para análises histológicas utilizou-se as histotécnicas Nissl e Golgi-Cox. Os resultados demonstraram alterações neuroanatômicas no grupo submetido ao isolamento, onde Upper Lip apresentou menor espessura cortical, sendo associado a menor densidade de espinhas. Barrel Córtex identificou-se maior espessura, que pode depender de fatores neuronais não investigados.

PALAVRAS-CHAVE: Córtex cerebral. Espessura cortical. Espinhas dendríticas. Estresse.

ABSTRACT: Childhood social isolation results from a lack of contact with peers, and socialization is important in the normal development of social species such as humans and rodents. The aim of this study was to evaluate the effects of social isolation stress in the juvenile phase on the somatosensory cortex, a region related to the perception of tactile stimuli. The cortical thickness and density of dendritic spines in the Upper Lip, Barrel Cortex and Secondary Somatosensory subregions were analyzed. Twenty-seven Wistar rats (*Rattus norvegicus*) were used, organized into Control and Social Isolation Stress groups. Social isolation took place between 21 and 35 days of postnatal life (P21-P35) and euthanasia was carried out at P43. The Nissl and Golgi-Cox histotechniques were used for histological analysis. The results showed neuroanatomical alterations in the group submitted to isolation, where Upper Lip showed less cortical thickness, associated with a lower density of spines. Barrel Cortex showed greater thickness, which may depend on neuronal factors that were not investigated.

KEYWORDS: Cerebral cortex. Cortical thickness. Dendritic spines. Stress.

INTRODUÇÃO

O estresse infantil protagoniza o despertar de diversos transtornos psiquiátricos, com sintomas cognitivos que afetam o bem-estar. Atualmente, estima-se que 64% dos adolescentes sofrem de depressão ou ansiedade, com maior risco para meninas (84%) em relação aos meninos (61%).¹ E os reflexos da pandemia do Covid19 evidenciou os efeitos negativos da restrição social, aumentando em 25% a prevalência global de depressão e ansiedade.² Cresce o número de estudos apontando que há conexão entre os fatores comportamentais e alterações neuroanatômicas, sendo o córtex cerebral uma região relevante para se compreender o impacto do estresse.

O córtex cerebral apresenta intensa plasticidade durante toda vida, sendo mais acentuada durante a infância. A redução do volume cortical é um processo natural da maturação cerebral, e que pode ser moldado por fatores ambientais, sendo a fase infantil considerada mais sensível a fatores ambientais estressantes.^{3,4} Estes estímulos estressantes podem ter efeitos negativos, que variam de acordo com tempo de exposição, natureza e intensidade do estressor.⁵

Estudos recentes com ressonância magnética mostram que pessoas com experiências ambientais negativas na infância, como abuso sexual, psicológico e negligência parental, apresentam menor volume da substância cinzenta em regiões corticais.⁴ E, modelos animais de estresse apresentam consonância com estes resultados, como exemplo, o modelo de Separação Maternal que provoca redução da espessura de diferentes áreas corticais na vida adulta de ratos Wistar machos.⁷ Essas alterações neurológicas constituem um fator predisponente ao desenvolvimento de transtornos psiquiátricos, como evidenciado pela redução do volume cortical observada em indivíduos com esquizofrenia, a qual está associada a prejuízos nas funções cognitivas.⁶

Nesse contexto, um dos mecanismos responsáveis pela redução cortical é a poda sináptica, que envolve a poda de dendritos, retração de axônios e espinhas dendríticas.^{8,9} Sugere-se que a micróglia seja protagonista na poda sináptica, responsável por fagocitar e podar elementos dendríticos, modulando conexões neuronais.¹⁰ Esse processo é essencial para plasticidade sináptica. A presença de receptores de glicocorticoides na microglia, aumenta a responsividade a estressores psicológicos e inflamatórios. Desse modo, ela responde aos hormônios com mudanças em sua morfologia e perfil funcional, levando a déficits no mecanismo de poda sináptica e consequentes efeitos comportamentais.¹⁰

É crescente o número de pesquisas evidenciando, nos modelos animais, alterações na poda sináptica decorrentes do estresse. Ratos submetidos ao Estresse de Isolamento Social (EIS), apresentaram redução da densidade de espinhas dendríticas e na complexidade da arborização dendrítica no córtex pré-frontal medial (CPFm).¹¹ E no córtex somatossensorial (CSS), o estresse de separação maternal provocou alterações na densidade de espinhas dendríticas que variaram conforme idade e protocolo da separação.^{12,13}

O CSS é reconhecido por processar informações da percepção sensorial, associado a áreas de função motora e cognitiva, sendo sua especialização é determinante para modular a percepção e influenciar no comportamento.¹⁴ Entende-se que o tato seja o estímulo que ativa essa região somatossensorial. O mapa somatotópico dos ratos determina a cabeça como o membro de maior área de receptores de estímulos e o córtex de maior área de processamento.¹⁵

Os ratos desenvolvem relações sociais complexas determinadas pela dominância hierárquica e parceria de acasalamento.¹⁶ Várias áreas sensoriais estão envolvidas no processo de interação social, com destaque às que recebem estímulos da região facial, importante área envolvida no reconhecimento ambiental e formação de laços sociais.¹⁶ Há duas principais regiões primárias deste córtex: Upper Lip (UPL) e Barrel Cortex (BC). UPL recebe estímulos táteis dos lábios superiores e vibrissas próximas da

estrutura. Já BC dedica-se ao processamento de vibrissas, sendo cada vibrissa mapeada em estruturas conhecidas como “barrels”, demonstrando organização somatotópica altamente ordenada.¹⁷

Uma vez que roedores são seres sociais, naturalmente necessitam de interações, especialmente na infância quando a estimulação facial tátil é intensa.¹⁶ Visto que a privação de interações sociais recreativas em ratos na fase juvenil leva a prejuízos no desenvolvimento normal do córtex cerebral com possível alteração do padrão de poda neuronal,¹⁸ a pesquisa concentra-se no córtex somatossensorial. Desta forma, este estudo teve como objetivo investigar os efeitos do modelo de EIS vivenciado na fase juvenil entre 21 e 35 dias de vida pós-natal (P21-P35) de ratas. Atendendo a hipótese de que o EIS acarretaria prejuízos morfológicos para a estrutura cerebral de regiões associadas a funções sensoriais, foi identificado alteração na espessura cortical de áreas somatossensoriais relacionadas à face, tais como BC e UPL, com impacto sobre a densidade de espinhas dendríticas.

MATERIAIS E MÉTODOS

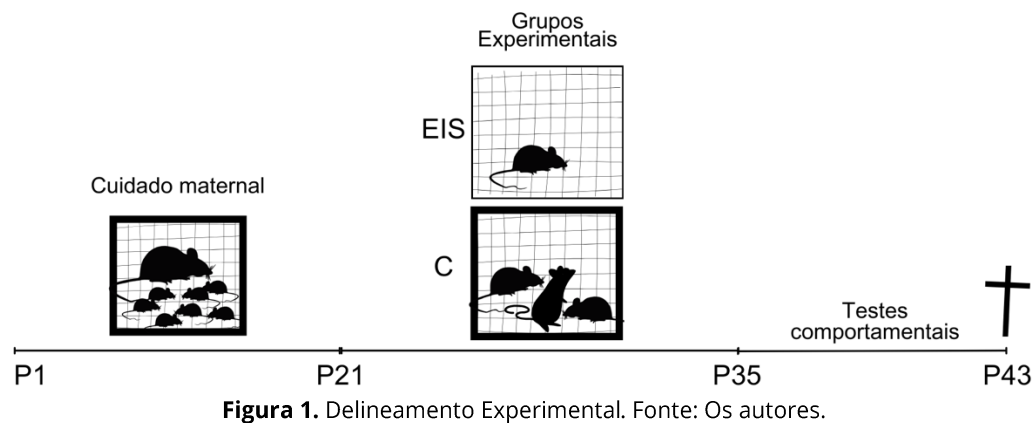
ANIMAIS

Foram utilizadas 27 ratas Wistar (*Rattus norvegicus*) provenientes de fêmeas prenhas do Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá, nascidas e mantidas em condições padrão de alojamento no Biotério Setorial do Departamento de Ciências Farmacêuticas da mesma Universidade, com iluminação de claro e escuro de 12 horas, temperatura de 22±25 °C, alimentação (Nuvilab-nuvital) e água *ad libitum*. Após desmame as ninhadas foram distribuídas em dois grupos: Controle (C) e Estresse de Isolamento Social (EIS). Os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética de Uso Animal da Universidade Estadual de Maringá (CEUA/UEM/ nº 9639231121).

METODOLOGIA

Nas idades entre P21-P35, os animais do grupo EIS foram colocados individualmente em caixas de propileno (30x20x13cm), nas condições padrão de biotério, em que foram apenas manipulados para manutenção padrão de troca de caixa (1x/semana). Os animais tiveram acesso aos estímulos olfativos, visuais e auditivos do biotério, sendo isolados apenas do contato físico (social), impedidos de obter desenvolvimento de interação que ocorre na sua fase juvenil. O grupo C foi agrupado em 3 animais por caixa de propileno (30x40x15cm), em condições de biotério com manipulação para manutenção de troca de caixa (3x/semana) (Figura 1).

Entre as idades de P36 e P42, os animais foram submetidos a testes comportamentais que não serão abordados neste estudo. Em P43 os animais foram eutanasiados, sob anestesia (quetamina/80 mg/kg+xilazina 10 mg/kg + fentanil 0.03 mg/kg), e perfusão transcardíaca com solução salina 0,9% tamponada (tampão fosfato pH 7,4; 0,1M) à temperatura ambiente por 8 minutos. Após pós-fixação e crioproteção (sacarose 30%), os encéfalos foram congelados com nitrogênio líquido a -25°C e cortados em criostato. 11 cérebros foram seccionados de modo seriado, com espessura de 100 µm e preparados para técnica de Golgi-Cox¹⁹ e análise quantitativa das espinhas dendríticas, enquanto outros 16 cérebros foram seccionados com espessura de 40 µm de modo semi-seriado, com distância de 200 µm entre os bregmas selecionados para serem processados pela técnica de coloração de Nilss e análise da espessura cortical.



ANÁLISE DA ESPESSURA CORTICAL

No córtex parietal, foram analisadas as seguintes regiões do córtex somatossensorial (Fig. 2): (a) córtex somatossensorial primário de UPL, referentes aos bregmas 1.32mm, 1.08mm e 0.96mm; (b) córtex primário de BC, aos bregmas -2.76mm e -3.00mm.²⁰ Para quantificação foi utilizado microscópio óptico Olympus BX40 com régua milimetrada 1000 (µm) acoplada à ocular. Ambos os hemisférios cerebrais foram mensurados.

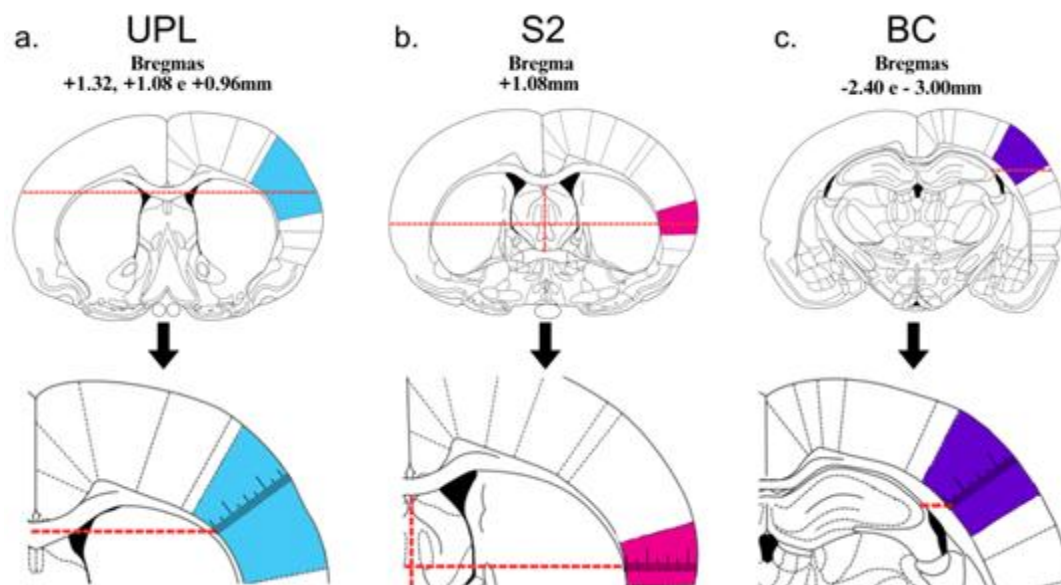


Figura 2. Representação dos bregmas utilizados com localização e posição da régua para quantificação da espessura do córtex sensorial primário UPL (a), córtex S2 (b), BC (c). Fonte: Os autores.

QUANTIFICAÇÃO DE ESPINHAS DENDRÍTICAS

Para quantificação das espinhas dendríticas, foram utilizadas secções coradas pela técnica de Golgi-Cox. Foram capturadas imagens das células piramidais (microscópio e sistema de captura/programa Image ProPlus), utilizando-se o seguinte critério: (I) neurônio com formato piramidal bem definido, (II) dendrito apical único, perpendicular e direcionado para a superfície pial, (III) adequada coloração do corpo celular e dos dendritos, (IV) estar isolado, ou seja, sem sobreposição de outros neurônios, (V) estar localizado entre as camadas II e III do córtex.

De cada neurônio piramidal, foram selecionados 3 segmentos de dendritos da região apical e 3 da região basilar nas áreas UPL (bregmas +1.32mm e +0.96mm) e BC (bregmas -2.40mm e -3.00mm). Em

cada segmento, foi mensurada a quantidade de espinhas visíveis em um intervalo de 20 μm , em objetiva de 100x. Para cada hemisfério cerebral foram selecionados de 3 a 5 neurônios.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados utilizando o programa *Graph Prism 8* e submetidos à análise da distribuição normal (*Kolmogorov-Smirnov*) e homocedasticidade (Teste F). Cumprindo os requisitos, para os dados da espessura cortical foram realizadas análises paramétricas (test-t), caso não, foram realizadas análises não paramétricas (teste de *Mann Whitney*). Para as análises de densidade de espinhas dendríticas foi avaliado a relação grupo e lado pelo teste de *Two-Way Anova* (Grupo C x EIS e Hemisfério Direito x Esquerdo), com *post-hoc* de *Tukey*, considerando significativo $p < 0,05$. Para as análises paramétricas os dados foram representados em desvio padrão e para não paramétricas o erro padrão.

RESULTADOS

ESPESSURA DO CÓRTEX SOMATOSSENSORIAL

O efeito do isolamento social foi verificado por meio de alteração da espessura cortical de maneira dependente da região analisada. Em Upper Lip (UPL) foi identificada redução da espessura cortical em uma das secções analisadas (bregma 0.96mm) ($t_{(13)} = 2,725$; $p = 0,017$) (Fig. 3c). Enquanto em Barrel Cortex (BC) notou-se maior espessura cortical, no bregma -3.00mm ($t_{(11)} = 3,013$; $p = 0,011$) (Figura 3f). No córtex secundário não foram identificadas alterações (Fig. 3h).

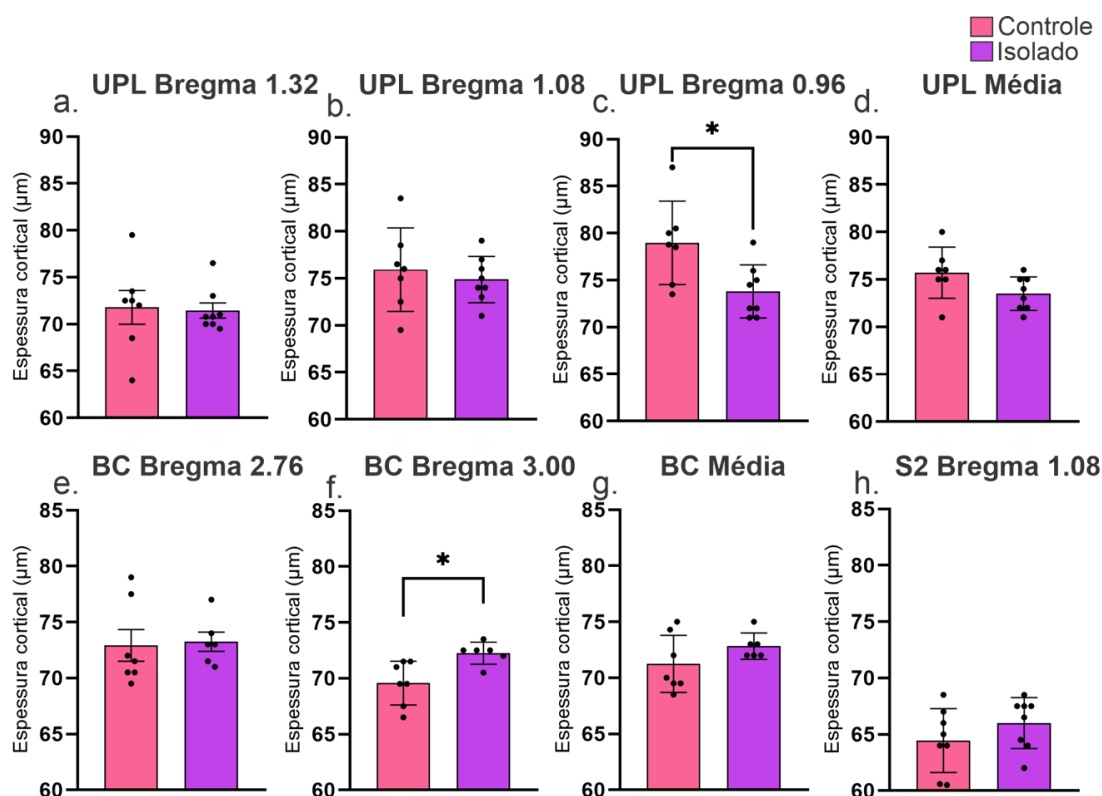


Figura 3. Efeitos do EIS na espessura do córtex somatossensorial. A área primária UPL e respectivos bregmas, 1.32mm (a), 1.08mm (b), 0.96mm (c) e média das secções (d). Área de BC e respectivos bregmas, -2.76 (e), -3.00 (f) e média (g) e espessura do córtex S2 (h). Dados expressos em média ± desvio padrão/erro padrão. * $<0,05$. Fonte: Os autores.

DENSIDADE DE ESPINHAS DENDRÍTICAS APICAIS

A análise Two-Way ANOVA revelou efeito significativo para o fator grupo ($F_{(1, 16)} = 5,106$, $p = 0,038$), indicando que o isolamento social impactou a densidade de espinhas dendríticas apicais no córtex UPL (Figura 4a). Não foram observados efeitos significativos para o fator lado ($F_{(1, 16)} = 0,002$, $p = 0,964$) ou para a interação entre grupo e lado ($F_{(1, 16)} = 0,073$, $p = 0,79$). Indicando que o grupo isolado socialmente sofreu impacto na densidade de espinhas dendríticas apicais no córtex UPL apresentando diferenças gerais no modelo estatístico. Apesar do efeito no fator grupo, os testes post-hoc não identificaram diferenças estatisticamente significativas sobre quais comparações específicas estão impulsionando o efeito.

DENSIDADE DE ESPINHAS DENDRÍTICAS BASILARES

De forma semelhante às ED apicais, a densidade de ED basilares também demonstrou efeito significativo para o fator grupo indicado pela análise *Two-Way ANOVA* ($F_{(1, 16)} = 6,222$, $p = 0,023$), evidenciando que o EIS impactou a densidade de ED basilares no córtex UPL (Figura 4c). Não foram observados efeitos significativos para o fator lado ($F_{(1, 16)} = 0,559$, $p = 0,864$) ou para a interação entre grupo e lado ($F_{(1, 16)} = 0,03$, $p = 0,79$). Indicando que o grupo isolado socialmente sofreu impacto na densidade de ED apicais no córtex UPL apresentando diferenças gerais no modelo estatístico. Assim como na análise da densidade de ED apicais, não foi identificado quais comparações específicas foram determinantes para obter as diferenças significativas encontradas.

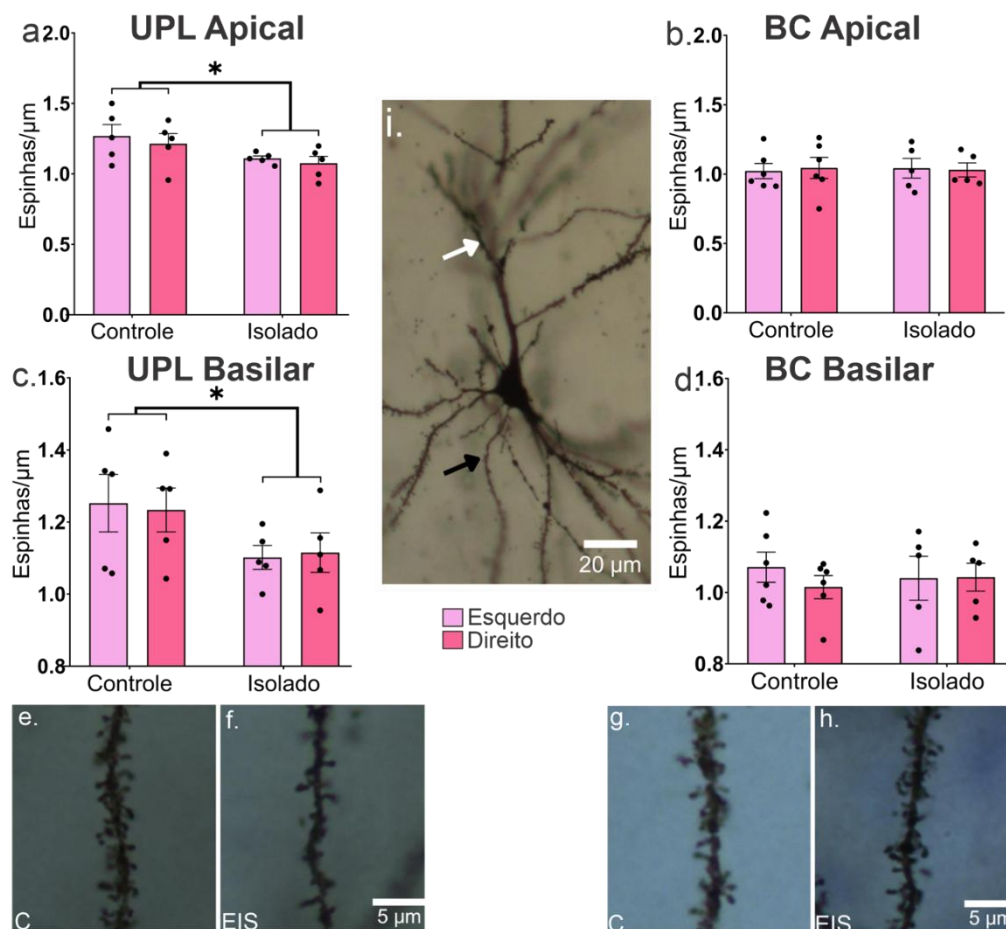


Figura 4. Efeitos do EIS na densidade de espinhas dendríticas (C n = 6; EIS n = 5), nos dendritos apicais (a) e (b) de neurônios piramidais e basilares (c) e (d) com redução no grupo EIS. Representação dos segmentos dendríticos analisados na região UPL (e) e (f) e em BC (g) e (h) em objetiva de 100x, e do neurônio piramidal (i) em 20x com a seta branca indica os dendritos apicais e a seta preta indica os dendritos basilares. Fonte: Os autores.

Tabela 1. Resumo dos resultados obtidos das análises morfológicas sobre espessura cortical e densidade de espinhas dendríticas. As setas indicam a direção do efeito significativo da experiência (isolamento social vs controle, $p < 0.05$), enquanto traço (-) indica efeito não significativo.

Espessura Cortical	Resultado
UPL 1.32mm	-
UPL 1.08mm	-
UPL 0.96mm	↓
UPL Média	-
BC -2.76mm	-
BC -3.00mm	↑
BC Média	-
S2 -0.12	-
S2 -0.48mm	-
S2 Média	-
Densidade de ED	Resultado
ED Apical UPL	↓
ED Apical BC	-
ED Basilar UPL	↓
ED Basilar BC	-

Fonte: Os autores.

DISCUSSÃO

O presente estudo investigou os efeitos do Estresse de Isolamento Social (EIS) na fase juvenil na espessura do córtex somatossensorial e densidade de espinhas dendríticas em ratas adolescentes. A minuciosa análise de secções específicas do córtex cerebral, revelou redução da espessura e densidade de espinhas do córtex primário UPL, como efeito do EIS. O córtex somatossensorial primário recebe influxo de informações da área periférica estimulada, como a estimulação dos lábios e vibrissas processados por UPL. Enquanto a secundária recebe o influxo da primária.¹⁴ Destaca-se que a plasticidade cortical pode ser dirigida por fatores genéticos e ambientais, como a estimulação impacta a atividade cortical correspondente.

Sendo assim, os resultados obtidos nesse estudo, que apontam redução na espessura cortical e densidade de espinhas da região são coerentes com a experiência de isolamento social. O menor contato com o congênere durante o período juvenil promoveu menor estimulação da região, e consequentemente levou à redução das espinhas dendríticas. Quanto à menor espessura do córtex, é provável que a redução de espinhas tenha contribuído, no entanto, outros mecanismos podem estar associados, como exemplo, redução acentuada de células gliais.

O BC dedica-se ao processamento de vibrissas e as mapeiam de forma que compartilham representações corticais, permitindo resposta coordenada aos estímulos táteis.¹⁷ A variação do tamanho afeta sua função, vibrissas curtas são sensíveis à detecção de texturas e detalhes próximos, e as longas detectam estímulos a maior distância.¹⁷ As vibrissas possuem função exploratória, e estudo de eletrofisiologia revelou que, com a aproximação facial, há também aumento na ativação de BC, com média de 44% na atividade neuronal em machos e 19% em fêmeas.²¹ A exploração como treinamento sensorial, pode levar a mudanças plásticas de BC aumentando a área de representação das vibrissas. Sugerindo que a experiência social pode moldar como os roedores percebem e interagem socialmente, refletindo a importância da plasticidade cortical na adaptação a diferentes contextos sociais e ambientais.

Como expressado anteriormente, as respostas ao estresse variam conforme a natureza do estressor, idade e intensidade.⁵ Estudos de ressonância magnética em indivíduos sobreviventes a terremotos que desenvolveram Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT), evidenciaram aumento

de volume da região cortical no lobo parietal e giro temporal superior.²² A explicação para esse paradoxal aumento, ainda é motivo de especulação, e alguns autores sugerem que o aumento é um processo que precede a diminuição do volume cortical, sendo este evento observado também em pacientes com esquizofrenia.²²

O curioso resultado, redução em uma região e aumento noutra, pode estar associado a interferência no remodelamento cortical, poda sináptica, que, não é um mecanismo global e uniforme em se tratando de áreas cerebrais. A redução patológica poderia estar relacionada a dois mecanismos: um processo anômalo no desenvolvimento do córtex, ou seja, perda de controle no processo de redução cortical, visto em alguns transtornos do neurodesenvolvimento como esquizofrenia e transtorno bipolar^{6,23}; ou, falta de estimulação da região com atrofia por desuso, que ocorre naturalmente no envelhecimento junto a comorbidades que podem ser prevenida com exercícios físicos.²⁴ Aqui, há um estressor que provoca falta de estímulos sensoriais na fase de remodelamento cortical, e seriam necessários outros estudos para compreender o motivo destas diferenças regionais.

Similar ao achado sobre a redução cortical em UPL, modelos de estresse têm apontado interferência do estresse no desenvolvimento do córtex cerebral. Estresse de Imobilização em camundongos adultos, causou diminuição da complexidade dendrítica e densidade de espinhas do CPFm.²⁵ E ratos submetidos a separação maternal tiveram redução de diferentes áreas corticais na vida adulta, tais como CPF, córtex retrosplenial e motor.⁷ Essas respostas de redução cortical são compatíveis com alterações neurológicas de alguns transtornos do neurodesenvolvimento, como a esquizofrenia, com redução do volume cortical de área de importância cognitiva.⁶

A ausência de estudos que destacam alterações morfológicas após o estresse, na fase juvenil ressalta a relevância do presente trabalho. A resposta em BC, onde observa-se aumento da espessura, não pode ser comparada com o modelo aplicado em outros estudos, pois abordam diferentes fases da vida, seja na fase adulta ou na primeira infância.^{11,12} Embora não foram detectadas diferenças significativas sobre a densidade de espinhas em BC nas camadas analisadas II e III, a delimitação das camadas investigadas é uma questão relevante quando se trata deste córtex cerebral. A ativação das camadas de BC varia conforme o tipo de vibrissa estimulada, seja principal ou adjacente, e o contexto deste estímulo sobre um ambiente enriquecido ou limitado.¹⁷ Assim, há a possibilidade de que em outras camadas deste córtex haja aumento de espinhas.

A plasticidade das espinhas dendríticas é dependente da região cerebral e do tipo de estimulação ambiental. Como exemplo, ratas adultas submetidas ao estresse pelo aparato de Plataforma Aberta Elevada no período de P40 a P51, apresentaram aumento na densidade de espinhas dendríticas no CPFm,²⁶ assim como em camundongos machos e fêmeas isolados de P21 a P61, que apresentaram, aumento na densidade de espinhas dendríticas na vida adulta na mesma região.²⁷ Esse aumento na estrutura neuronal, tanto dos dendritos quanto de espinhas, sugere-se ser patológico, sendo o estresse o estímulo que alterou o processo normal de podas que levou a esse aumento. Dessa forma, o aumento não interpretado como positivo.

O estresse, quando tóxico, pode contribuir para acentuar a atividade da micróglia sobre a fagocitose de elementos neurais pré e pós-sinápticos. Sendo a micróglia a principal envolvida no processo de poda neuronal, este efeito pode alterar a densidade sináptica.¹⁰ É possível que na região de UPL haja ativação microglial, e, portanto, interferência no processo de podas. No entanto, nesse estudo esse parâmetro não foi investigado.

Além da hiperativação da micróglia causada pelo estresse, a privação de experiências ambientais e sociais pode contribuir para o prejuízo sobre a densidade de espinhas. De sentido contrário ao isolamento social, o enriquecimento ambiental propõe riqueza de experiências ambientais a partir da

combinação de exercício físico, interações e aprendizado. Ratos submetidos a um ambiente acusticamente enriquecido demonstram maior complexidade sináptica com aumento da densidade de espinhas dendríticas no córtex auditivo.²⁸ Ainda deixando claro a importância das brincadeiras típicas da fase infantil decorrentes da interação social, Stark (2023) demonstra como a privação de atividades sociais possui influência sobre a poda sináptica na infância de ratos machos e fêmeas, com decréscimo na densidade de espinhas dendríticas do CPF.¹⁸

Apesar de poucos estudos avaliarem os efeitos do EIS na infância, estes demonstram que o isolamento na infância e adolescência causam alterações na arborização dendrítica e densidade de espinhas dendríticas do CPF medial em ratos machos adultos.¹¹ Os resultados encontram consonância quando comparado com estudos *post mortem* de indivíduos que tiveram esquizofrenia e apresentaram diminuição da densidade de espinhas em regiões corticais.²⁹ No córtex somatossensorial, os efeitos da separação maternal foram investigados em roedores. Em ratos, separados em diferentes períodos de P3 a P16, por 1 h/dia em que houve aumento na densidade de espinhas.¹² Em camundongos separados de P2-14 e avaliados na vida adulta, houve diminuição da densidade de espinhas nas camadas II e III.¹³

Este estudo é pioneiro em investigar os efeitos do isolamento social sobre o córtex somatossensorial, e, de ratas. E os resultados apontam para importância dos estudos em modelos animais de estresse na infância, e potencial translação para humanos. Os dados obtidos neste estudo são importantes para compreensão do impacto do estresse na estrutura cerebral, e no desenvolvimento de tratamentos psicoterapêuticos ou farmacológicos para transtornos psiquiátricos em modelos animais.

O presente trabalho concentrou-se na análise de parâmetros globais para avaliar a plasticidade cortical frente ao estresse, levantando a hipótese de que fatores adicionais, em níveis celular e molecular, também possam estar envolvidos nesse processo. É amplamente aceito que diversos mecanismos contribuem para a redução da espessura cortical, incluindo a complexidade da arborização dendrítica, o comprimento dos dendritos e o número de neurônios. Ademais, processos como a poda neuronal e sináptica também têm sido apontados como potenciais responsáveis por essa diminuição.

CONCLUSÃO

Os dados obtidos neste estudo demonstraram que, o estresse psicológico de isolamento social na fase juvenil tem potencial para causar, alterações estruturais macro e microscópicas no córtex somatossensorial de ratas adolescentes. A região somatossensorial UPL foi alterada em espessura, com redução do córtex, e em quantidade de espinhas dendríticas, com diminuição destas. Enquanto na região de BC detectou-se aumento inesperado da espessura cortical sem efeito sobre a densidade de espinhas dendríticas.

REFERÊNCIAS

1. Robson EM, Husin HM, Dashti SG, Vijayakumar N, Moreno-Betancur M, Moran P, Patton GC, Sawyer SM. Tracking the course of depressive and anxiety symptoms across adolescence (the CATS study): a population-based cohort study in Australia. *Lancet Psychiatry*. 2025;12(1):44-53. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(24\)00361-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(24)00361-4).
2. OMS. Mental Health and COVID-19: Early evidence of the pandemic's impact: Scientific brief. 2022 Mar 2.
3. Shi R, Xiang S, Jia T, et al. Investigating grey matter volumetric trajectories through the lifespan at the individual level. *Nat Commun*. 2024;15(1):5954. Published 2024 Jul 15. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-50305-0>.

4. Yang W, Jin S, Duan W, Yu H, Ping L, Shen Z, et al. The effects of childhood maltreatment on cortical thickness and gray matter volume: a coordinate-based meta-analysis. *Psychol Med*. 2023;53(5):1681-1699. <https://doi.org/10.1017/s0033291723000661>.
5. Gargiulo AT, Li X, Grafe LA. Assessment of stress effects on cognitive flexibility using an operant strategy shifting paradigm. *J Vis Exp*. 2020;159:61228. <https://doi.org/10.3791/61228>.
6. Howes OD, Cummings C, Chapman GE, Shatalina E. Neuroimaging in schizophrenia: an overview of findings and their implications for synaptic changes. *Neuropsychopharmacology*. 2023;48(1):151-167. <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01426-x>.
7. Aksić M, Radonjić NV, Aleksić D, Jevtić G, Marković B, Petronijević N. Long-term effects of the maternal deprivation on the volume and number of neurons in the rat neocortex and hippocampus. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2013;73(3):394-403. <https://doi.org/10.55782/ane-2013-1946>.
8. Ustinova A, Volkova E, Rakovskaya A, Smirnova D, Korovina O, Pchitskaya E. Generate and analyze three-dimensional dendritic spine morphology datasets with SpineTool software. *Curr Protoc*. 2024;4(12):e70061. <https://doi.org/10.1002/cpz1.70061>.
9. Peter RH. Synaptic density in human frontal cortex — Developmental changes and effects of aging. *Brain Res*. 1979;163(2):195-205. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(79\)90349-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(79)90349-4).
10. Liu T, Lu J, Lukasiewicz K, Pan B, Zuo Y. Stress induces microglia-associated synaptic circuit alterations in the dorsomedial prefrontal cortex. *Neurobiol Stress*. 2021;15:100342. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2021.100342>.
11. Silva-Gómez AB, Rojas D, Juárez I, Flores G. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical and hippocampal pyramidal neurons in postweaning social isolation rats. *Brain Res*. 2003;983(1-2):128-136. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(03\)03042-7](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(03)03042-7).
12. Bock J, Gruss M, Becker S, Braun K. Experience-induced changes of dendritic spine densities in the prefrontal and sensory cortex: correlation with developmental time windows. *Cereb Cortex*. 2004;15(6):802-808. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh181>.
13. Takatsuru Y, Yoshitomo M, Nemoto T, Eto K, Nabekura J. Maternal separation decreases the stability of mushroom spines in adult mice somatosensory cortex. *Brain Res*. 2009;1294:45-51. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.07.092>.
14. Lamorie-Foote K, Kramer DR, Sundaram S, Cavaleri J, Gilbert ZD, Tang AM, et al. Primary somatosensory cortex organization for engineering artificial somatosensation. *Neurosci Res*. 2024;204:1-13. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2024.01.0055>.
15. Remple MS, Henry EC, Catania KC. Organization of somatosensory cortex in the laboratory rat (*Rattus norvegicus*): Evidence for two lateral areas joined at the representation of the teeth. *J Comp Neurol*. 2003;467(1):105-118. <https://doi.org/10.1002/cne.10909>.
16. Wolfe J, Mende C, Brecht M. Social facial touch in rats. *Behav Neurosci*. 2011;125(6):900-910. <https://doi.org/10.1037/a0026165>.
17. Staiger JF, Petersen CCH. Neuronal circuits in barrel cortex for whisker sensory perception. *Physiol Rev*. 2021;101(1):353-415. <https://doi.org/10.1152/physrev.00019.2019>.
18. Stark RA, Brinkman B, Gibb RL, Iwaniuk AN, Pellis SM. Atypical play experiences in the juvenile period has an impact on the development of the medial prefrontal cortex in both male and female rats. *Behav Brain Res*. 2022;439:114222. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2022.114222>.
19. Sholl DA. Dendritic organization in the neurons of the visual and motor cortices of the cat. *J Anat*. 1953;87(Pt 4):387. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1244622/>.
20. Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. 5th ed. Cambridge: Academic Press; 2004.
21. Bobrov E, Wolfe J, Rao RP, Brecht M. The representation of social facial touch in rat barrel cortex. *Curr Biol*. 2014;24(1):109-115. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.11.049>.
22. Li S, Huang X, Li L, Du F, Li J, Bi F, et al. Posttraumatic stress disorder: Structural characterization with 3-T MR imaging. *Radiology*. 2016;280(2):537-544. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016150477>.
23. Zhu Z, Zhao Y, Wen K, et al. Cortical thickness abnormalities in patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2022;300:209-218. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.12.080>.
24. Hofman A, Rodriguez-Ayllon M, Vernooij MW, et al. Physical activity levels and brain structure in middle-aged and older adults: a bidirectional longitudinal population-based study. *Neurobiol*

- Aging. 2023;121:28-37. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2022.10.002>.
25. Ge MJ, Chen G, Zhang ZQ, Yu ZH, Shen JX, Pan C, et al. Chronic restraint stress induces depression-like behaviors and alterations in the afferent projections of medial prefrontal cortex from multiple brain regions in mice. *Brain Res Bull.* 2024;213:110981. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2024.110981>.
 26. Melo SR, Antoniazzi CTD, Hossain S, Kolb B. Short predictable stress promotes resistance to anxiety behavior and increases dendritic spines in prefrontal cortex and hippocampus. *Brain Res.* 2020;1746:147020. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.147020>.
 27. McGrath AG, Briand LA. Post-weaning social isolation causes sex-specific alterations to dendritic spine density in subregions of the prefrontal cortex and nucleus accumbens of adult mice. *Brain Res.* 2021;1777:147755. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2021.147755>.
 28. Svobodová Burianová J, Syka J. Postnatal exposure to an acoustically enriched environment alters the morphology of neurons in the adult rat auditory system. *Brain Struct Funct.* 2020;225(7):1979-1995. <https://doi.org/10.1007/s00429-020-02104-8>.
 29. Dienel SJ, Enwright JF, Hoftman GD, Lewis DA. Markers of glutamate and GABA neurotransmission in the prefrontal cortex of schizophrenia subjects: Disease effects differ across anatomical levels of resolution. *Schizophr Res.* 2020;217:86-94. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.06.003>.