



Programa aprovado pelo Conselho Superior de Ensino e Pesquisa da UFPA – Resolução 2545/98. Reconhecido nos termos das Portarias N°. 84 de 22.12.94 da Presidente da Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES e No. 694 de 13.06.95 do Ministério da Educação e do Desporto. Doutorado autorizado em 1999.

Efeitos do Isolamento Social na Adolescência de Ratos Sobre a Demanda Por Sacarose

Evelyn Freire Melo

Belém – PA

2026

Efeitos do Isolamento Social na Adolescência de Ratos Sobre a Demanda Por Sacarose

Evelyn Freire Melo

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Teoria e Pesquisa do Comportamento como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientador (a): Prof. Dr. Marcus Bentes de Carvalho Neto

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Diana Milena Cortés-Patiño

Belém – PA

2026

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
UFPA/Núcleo de Teoria e Pesquisa do Comportamento/Biblioteca

M528e Melo, Evelyn Freire, 1998-
 Efeitos do isolamento social na adolescência de ratos sobre a
 demanda por sacarose / Evelyn Freire Melo. — 2026.

 83 f.: il. color
 Orientador: Marcus Bentes de Carvalho Neto
 Coorientadora: Diana Milena Cortés-Patiño

 Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará,
 Núcleo de Teoria e Pesquisa do Comportamento, Programa de
 Pós-Graduação em Teoria e Pesquisa do Comportamento,
 Belém, 2026.

 1. Psicologia: pesquisa experimental. 2. Análise do
 comportamento. 3. Isolamento social. 4. Ratos (adolescência). 5.
 Ratos (sensibilidade a recompensas). I. Título.

CDD - 23. ed. 150.77

Catalogação na fonte: Maria Célia Santana da Silva – CRB2/780

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, através de Bolsa de Mestrado (Processo No. 88887.003361/2024-00).

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001, through a Master's Scholarship (Process No. 88887.003361/2024-00).

Evelyn Freire Melo, Programa de Pós-Graduação em Teoria e Pesquisa do Comportamento, Universidade Federal do Pará, Belém-PA, Brasil.

Contato: Evelyn Freire Melo.

E-mail: evelynmelof18@gmail.com



Programa aprovado pelo Conselho Superior de Ensino e Pesquisa da UFPA – Resolução 2545/98. Reconhecido nos termos das Portarias N°. 84 de 22.12.94 da Presidente da Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES e No. 694 de 13.06.95 do Ministério da Educação e do Desporto. Doutorado autorizado em 1999.

Defesa de Mestrado

“Efeitos do Isolamento Social na Adolescência de Ratos Sobre a Demanda Por Sacarose.”

Aluna: Evelyn Freire Melo

Data da Defesa: 24 de fevereiro de 2026.

Resultado: Aprovada.

Banca Examinadora:

Profº Drº Marcus Bentes de Carvalho Neto (orientador – UFPA).

Profª Drª Diana Milena Cortés Patiño (coorientadora – UFPA).

Profº Drº Fábio Leyser Gonçalves (membro 1 – USP).

Profº Drº Paulo Sérgio Dillon Soares (membro 2 – UFPA).

Termo de Autorização e Declaração de Distribuição não exclusiva para Publicação
Digital no Repositório Institucional da UFPA

IDENTIFICAÇÃO DO AUTOR E DA OBRA

Autor*: Evelyn Freire Melo

Vínculo com a UFPA: () Servidor; (X) Discente Unidade: Núcleo de Teoria e Pesquisa do Comportamento

Sub Unidade: Programa de Pós-Graduação em Teoria e Pesquisa do Comportamento

Tipo do documento: () Tese; (X) Dissertação; () Livro; () Capítulo de Livro; () Artigo de Periódico; () Trabalho de Evento; () Outro. Especifique: _____

Título do Trabalho: Efeitos do Isolamento Social na Adolescência de Ratos Sobre a Demanda Por Sacarose.

Data da Defesa: 24/02/2026 Área do Conhecimento: Análise Experimental do Comportamento

Agência de Fomento: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)

DECLARAÇÃO DE DISTRIBUIÇÃO NÃO EXCLUSIVA

O referido autor:

- a) Declara que o documento entregue é seu trabalho original, e que detém o direito de conceder os direitos contidos nesta licença. Declara também que a entrega do documento não infringe, tanto quanto lhe é possível saber, os direitos de qualquer outra pessoa ou entidade.
- b) Se o documento entregue contém material do qual não detém os direitos de autor, declara que obteve autorização do detentor dos direitos de autor para conceder à Universidade Federal do Pará os direitos requeridos por esta licença, e que esse material cujos direitos são de terceiros, está claramente identificado e reconhecido no texto ou conteúdo entregue.

Se o documento entregue é baseado em trabalho financiado ou apoiado por outra instituição que não a Universidade Federal do Pará, declara que cumpriu quaisquer obrigações exigidas pelo respectivo contrato ou acordo.

TERMO DE AUTORIZAÇÃO

Na qualidade de titular dos direitos de autor da publicação, autorizo a UFPA a disponibilizar de acordo com a licença pública *Creative Commons* Licença 3.0 *Unported*, e de acordo com a Lei nº 9610/98, o texto integral da obra citada, conforme permissões abaixo por mim assinaladas, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a partir desta data.

Permitir o uso comercial da obra?

- () Sim
(X) Não

Permitir modificações em sua obra?

- () Sim, contanto que compartilhem pela mesma licença
(X) Não

O documento está sujeito ao registro de patente?

- () Sim
(X) Não

A obra continua protegida conforme a Lei de Direitos Autorais.

Documento assinado digitalmente
 **EVELYN FREIRE MELO**
Data: 14/05/2026 21:13:37-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Belém(PA), 14/05/2026

Assinatura do Autor e/ou Detentor dos Direitos do Autor

Freire-Melo, E. (2026). *Efeitos do Isolamento Social na Adolescência de Ratos Sobre a Demanda Por Sacarose*. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Teoria e Pesquisa do Comportamento. Universidade Federal do Pará. Belém, PA, 83 p.

Resumo

O isolamento social (IS) na adolescência é um evento adverso do desenvolvimento que tem sido associado a uma maior vulnerabilidade à dependência de drogas como o álcool, cocaína e anfetaminas. Este efeito do isolamento tem sido explicado a partir de uma alteração na sensibilidade do organismo a estímulos com função de recompensa. No entanto, ainda não é claro se esses efeitos também seriam observados com reforçadores não farmacológicos. No presente estudo, ratos machos foram criados em isolamento ou em grupo e comparados nas suas respostas de procura por sacarose (10% e 4% p/v) durante a idade adulta. A sensibilidade foi analisada a partir de um modelo quantitativo de demanda para avaliar se o isolamento altera respostas operantes quando o preço (razões) para acessar o reforçador aumenta. O isolamento adolescente não alterou a atividade locomotora nem a sensibilidade ao preço da sacarose com relação aos criados em grupo. Esses achados coincidem com a literatura que indica que o isolamento não altera a sensibilidade aos estímulos de forma generalizada, mas depende do tipo de reforçador usado e destacam a importância do uso de modelos quantitativos para a análise dos mecanismos pelos quais o IS pode mudar o comportamento dos roedores.

Palavras-chave: isolamento social, adolescência, sensibilidade a recompensas, demanda, ratos, modelos animais.

Freire-Melo, E. (2026). *Effects of social isolation in adolescent rats on sucrose demand*. Master's Degree Dissertation. Graduate Program in Theory and Research of Behavior. Federal University of Pará. Belém, PA, 83 pages.

Abstract

Adolescent social isolation is an adverse developmental event that has been associated with increased vulnerability to dependence on drugs such as alcohol, cocaine, and amphetamines. This effect of isolation has been explained by a change in the organism's sensitivity to reward stimuli. However, it is still unclear whether these effects would also be observed with non-pharmacological reinforcers. In the present study, male rats were raised in isolation or in groups and compared in their responses to sucrose (10% and 4% w/v) during adulthood. Sensitivity was analyzed using a quantitative demand model to assess whether isolation alters operant responses when the price (ratios) to access the reinforcer increases. Adolescent isolation did not alter locomotor activity or sensitivity to sucrose price compared to those raised in groups. These findings coincide with the literature indicating that isolation does not alter sensitivity to stimuli in a generalized manner, but depends on the type of reinforcer used, and highlight the importance of using quantitative models to analyze the mechanisms by which isolation can change rodent behavior.

Keywords: social isolation, adolescence, reward sensitivity, demand, rats, animal models.

Lista de Figuras

Figura 1. Curva de Demanda Ilustrativa Criada a Partir de Dados Hipotéticos

Figura 2. Distâncias percorridas e tempo gasto no centro do OFT

Figura 3. Tempo e Frequência de *rearing*

Figura 4. Demanda por sacarose a 10%

Figura 5. Demanda por sacarose a 4%

Lista de Tabelas

Tabela 1. Linha do Tempo das manipulações experimentais e testes comportamentais

Tabela 2. Medidas obtidas a partir da curva de demanda

Sumário

Introdução	12
Sensibilidade a Recompensas na Adolescência.	13
Isolamento Social.	15
Efeitos do Isolamento Social na Sensibilidade a Recompensas.	17
Economia Comportamental e a Mensuração do Valor Reforçador de Estímulos.....	25
Justificativa	31
Método	34
Sujeitos Experimentais.....	34
Aparatos Experimentais	35
Procedimento	36
Teste de Campo Aberto (OFT).....	36
Treino Operante.	37
Demanda por Sacarose (10% e 4%).....	37
Resultados.....	40
Atividade Locomotora no Campo Aberto (OFT).....	40
Demanda por Sacarose (10% e 4%).....	45
Discussão.	49
O Isolamento Social na Adolescência Não Altera a Atividade Locomotora.....	50
O Isolamento Social na Adolescência Não Altera a Demanda por Sacarose	52
Conclusão.	63
Referências.....	65

A adolescência é um período gradual de transição entre a infância e a vida adulta marcado por mudanças que permitem a aquisição das habilidades necessárias para a independência (Best & Ban, 2021; Spear, 2000). De acordo com os achados da área do desenvolvimento humano, nesta fase são observadas mudanças cognitivas, socioemocionais, e na reorientação da sociabilidade (voltada aos pares). Tais mudanças representam oportunidades para aprendizagem, crescimento e exploração de novas formas de interação e adaptação às contingências ambientais (Icenogle & Cauffman, 2021).

As mudanças que ocorrem na adolescência podem ser agrupadas em fisiológicas e comportamentais. Quanto as mudanças fisiológicas, acontecem alterações hormonais gonadais ligadas ao desenvolvimento das características sexuais secundárias, que também se associam ao desenvolvimento estrutural do cérebro (Gálvan, 2021). De modo geral, estão relacionados à redução da espessura cortical (matéria cinzenta) e ao aumento de mielinização e axônios (substância branca) em regiões subcorticais ricas em receptores hormonais puberais. Outro notável nível de alteração cerebral são as alterações do funcionamento dos sistemas de recompensa e sócio-afetivo, que têm sido relacionadas a mudanças comportamentais observadas durante a adolescência (Gálvan, 2021; Spear, 2011).

As principais mudanças comportamentais observadas na adolescência são o aumento de comportamentos voltados à exploração do ambiente e a busca por novos estímulos e a valorização da interação social com pares (Spear, 2000 e 2011). Esse aumento exploratório tem sido associado ao aumento de comportamentos de risco, que podem estar relacionados tanto a desfechos negativos, como comportamentos antissociais e de direção irresponsável, quanto a desfechos positivos, dado que a exploração provê a oportunidade de exposição a novos ambientes e reforçadores, a novas situações sociais e possibilita o desenvolvimento de autonomia (Duell et al., 2018; OMS, 2016, Spear, 2000).

As características do comportamento adolescente também são observadas em outras espécies de mamíferos, como primatas e roedores (Spear, 2000 e 2011). No caso dos roedores, o início da fase juvenil ocorre, em média, no dia pós-natal 21 (PD21) e o final da adolescência no PD55, podendo estender-se até o 60 (Arakawa, 2018; Spear, 2000). Esses períodos são definidos a partir de observações de redirecionamento do comportamento aos estímulos sociais e a busca por recompensas, que são mediados pela maturação neurofisiológica (Bell, 2018). Estudos mostram que ratos adolescentes apresentaram maiores frequências de interação social, como comportamentos de contato e *play fighting*¹ que ratos adultos; além disso, exploram mais o ambiente e apresentam mais comportamentos de risco, bem como passam por remodelações no sistema nervoso (Spear, 2000; Varlinskaya & Spear, 2008). A conservação de características da adolescência entre diferentes espécies permite a análise dessa fase a partir de uma perspectiva evolutiva, na qual a coincidência das alterações fisiológicas e comportamentais desse período seriam necessárias para a aquisição de habilidades requeridas na vida adulta (Gálvan, 2021; Icenogle & Cauffman, 2021, Spear, 2000).

Sensibilidade a Recompensas na Adolescência

As mudanças fisiológicas e comportamentais que ocorrem durante a adolescência alteram a maneira como adolescentes reagem a determinados estímulos (Gálvan, 2021). Essa mudança na reatividade aos estímulos pode ser entendida como uma mudança na sensibilidade a recompensas e tem sido estudada a partir da mensuração do quanto o comportamento do organismo se altera frente ao ganho de recompensas ou à probabilidade de

¹ Categoria de comportamentos de brincadeira de simulação de brigas, como posturas de ataque e dominância, que atingem o ápice no período da adolescência e tem sido entendido como importantes para aquisição dos comportamentos sociais da fase adulta que serão necessários para sucesso reprodutivo e sobrevivência (Baenninger, 1967; Panksepp, 1981).

obtê-las (Icenogle & Cauffman, 2021). Em estudos que avaliam variações na sensibilidade a estímulos durante o desenvolvimento, estímulos alimentares e sociais são comumente usados como recompensas, e a sensibilidade é usualmente inferida a partir das respostas de aproximação e/ou de procura pelos estímulos, tanto em paradigmas operantes quanto em paradigmas de condicionamento clássico (Spear, 2011). De forma geral, adolescentes parecem mais sensíveis a estímulos recompensadores que adultos, bem como menos sensíveis a estímulos com características aversivas (Spear, 2011).

Diferentes procedimentos são utilizados para avaliar a sensibilidade aos estímulos. Em paradigmas que avaliam preferência, como em testes de consumo livre de substâncias líquidas, a sensibilidade é medida pelo comportamento de consumo (em volume) de uma substância em relação a outra; quando a preferência é avaliada por meio do condicionamento clássico, como no Condicionamento de Preferência por Lugar (CPP), a mensuração do tempo (CR) despendido na câmara condicionada (CS) ao estímulo (US) usado no estudo é a medida de sensibilidade. Em experimentos com tarefas operantes, a medida de sensibilidade tem sido avaliada, por exemplo, em esquemas de Razão Progressiva (PR), nos quais a sensibilidade ao estímulo é indicada a partir do quanto o organismo trabalha para obter os reforços ao longo do incremento das razões do esquema ou, ainda, pode ser inferida pela persistência das respostas de procura pelo estímulo após a extinção (Doremus-Fitzwater & Spear, 2016; Spear, 2011).

Por exemplo, Friemel et al. (2010) avaliaram a sensibilidade a recompensas de ratos adolescentes em diferentes fases do desenvolvimento a partir de dois testes: consumo livre, com tempo limitado, e um teste razão progressiva (PR) (motivação para obter a recompensa). Para ambos os testes, a recompensa utilizada foi uma bebida açucarada. No teste de consumo livre, ratos no início até o meio da adolescência (PD 30 – 60) consumiram significativamente maior volume e aumentaram rapidamente o consumo de bebida açucarada em comparação

com ratos no início da fase adulta (PD 70 – 90); além disso ratos na puberdade (PD 40 – 60) consumiram maiores volumes que ratos adultos (PD 90). No teste de PR, ratos na puberdade apresentaram maior número de respostas (pressão a barra) que os ratos dos outros dois grupos. Dessa forma, os autores concluíram que ratos na puberdade têm sensibilidade aumentada às propriedades reforçadoras da bebida açucarada comparados a adultos e que a maior sensibilidade entre os grupos ocorre no meio da puberdade, no PD 50.

Outro aspecto das diferentes características entre adolescentes e adultos na sensibilidade às recompensas é a forma como adolescentes respondem a pistas pareadas aos estímulos recompensadores. Burton et al. (2011) compararam ratos machos adolescentes e adultos quanto à resposta a um reforçador condicionado (CR) previamente pareado a um reforçador primário (sacarose), em estados com e sem privação de água. Ratos adolescentes responderam mais (pressão à barra) pelo CR (luz e som) do que ratos adultos. Essa diferença foi observada em condições com e sem privação de água e comida. Ademais, durante a extinção, na condição sem privação, adolescentes responderam mais pelo CR do que adultos. Os resultados indicaram que adolescentes foram mais sensíveis do que adultos na resposta a estímulos condicionados previamente pareados a um reforçador primário (sacarose).

Isolamento Social

Uma variável que pode ter um importante efeito sobre o desenvolvimento de adolescentes é o isolamento social. A perda das interações sociais nesse período pode causar déficits no desenvolvimento cognitivo, provocar desregulação do sistema endócrino – como o aumento dos níveis de cortisol – e contribuir para o surgimento de problemas psicológicos, incluindo sintomas depressivos, ansiedade e ideação suicida em jovens humanos (Almeida et al., 2021). No entanto, destaca-se que a literatura relativa aos efeitos do isolamento social sobre o desenvolvimento de adolescentes na espécie humana é escassa e não esclarece a

direcionalidade da relação entre isolamento e os déficits relatados nesses estudos (Orben et al., 2020).

Apesar das inconsistências dos estudos com humanos, os estudos com modelos animais, sobretudo com diversas linhagens de roedores, são prolíficos e podem oferecer informações sobre efeitos causais do isolamento social sobre o desenvolvimento adolescente. Dado que estudos com modelos animais permitem maior controle de variáveis, seja pela manutenção das condições de vida dos sujeitos da forma mais estável possível, seja pela possibilidade de manipular diretamente a variável de isolamento durante a fase da adolescência (Orben et al., 2020).

O isolamento social (IS), em modelos animais, pode ser descrito como a privação de interação e contato social com membros da mesma espécie (Arakawa, 2018). O procedimento comumente adotado nos experimentos consiste em abrigar os filhotes de ratos em caixas viveiro individuais após o desmame (normalmente entre os PD 21 e 28). O único contato que têm com outros ratos advém de seus sistemas sensoriais (olfativos, visuais e auditivos), dado que são mantidos no biotério. É importante destacar que, durante todo o experimento, a única manipulação corporal a qual são submetidos é para limpeza das caixas, pois sabe-se que a manipulação excessiva por parte dos experimentadores altera os comportamentos dos sujeitos (Fone & Porkess, 2008).

É bem descrito que o isolamento social afeta uma gama de comportamentos dos roedores e que essas alterações são observadas principalmente quando o procedimento de isolamento inicia na adolescência. Ratos que cresceram isolados apresentam desregulação no nível de neurotransmissores e na sensibilidade dos seus receptores neuronais, como os do sistema dopaminérgico (DA), com o aumento de atividade DA no Núcleo Accumbens (NAc) e redução de atividade DA no Córtex Pré-Frontal (CPF); além de mudanças no sistema endócrino relacionadas a alterações na função do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA),

que é ativado mediante exposição a estímulos estressores e relaciona-se à expressão de comportamentos depressivos e de ansiedade (Fone & Porkess, 2008; Mumtaz et al., 2018; Spear, 2000).

No nível comportamental, a perda de oportunidades de aprender sobre o ambiente por meio da observação e da interação com os membros da própria espécie gera o aparecimento de comportamentos que emulam transtornos psicopatológicos de humanos, como a ansiedade generalizada, a depressão e o transtorno por uso de substâncias (TUS) (Arakawa, 2018; Butler, 2016; Manojlović et al., 2024; Mumtaz et al., 2018). Nos roedores, tem sido observadas diferentes alterações comportamentais em domínios como a interação social, a expressão de dor, a evitação passiva, a aprendizagem visual e espacial, no comportamento exploratório e na resposta a recompensas (Fone & Porkess, 2008). Apesar disso, é importante destacar que, para que sejam observadas alterações generalizadas sobre os fenótipos comportamentais como efeito do IS na adolescência, é necessário que o isolamento ocorra em um período crítico (~ PD20 – 30) no qual os comportamentos de sociabilidade ocorrem com maior intensidade e frequência (Fone & Porkess, 2008; Panksepp, 1981; Whitaker et al., 2013); além disso, a literatura indica que o protocolo de IS deve durar pelo menos três semanas para que sejam observados efeitos sobre o comportamento dos roedores (Archer, 1969; Whitaker et al., 2013).

Efeitos do Isolamento na Sensibilidade a Recompensas

A alteração dos comportamentos relacionados às recompensas é um dos efeitos mais estudados do IS durante a adolescência. A literatura tem demonstrado que essa manipulação nesse período do desenvolvimento afeta a sensibilidade às drogas, o que é inferido a partir de alterações nos comportamentos de animais isolados em comparação àqueles criados em sociabilidade (grupo), em diversos paradigmas experimentais (Baarendse et al., 2014; Ortelli et al., 2023; Webb et al., 2022). Por exemplo, Ortelli et al. (2023)

avaliaram o efeito do IS de ratos adolescentes (ambos os sexos) sobre o consumo de etanol (diferentes concentrações) em relação à água em diferentes configurações de testes de consumo livre-(contínuo e intermitente). Quando avaliado o consumo livre em acesso contínuo (i.e., acesso ao estímulo em dias consecutivos), ratos isolados, independentemente do sexo, consumiram mais etanol e apresentaram maior preferência pela garrafa de etanol que os sujeitos criados em grupo. Quando o acesso era intermitente (i.e., acesso ao estímulo em dias alternados), fêmeas criadas isoladas consumiram mais álcool que as criadas em grupo, mas não foram observados efeitos do isolamento no consumo dos ratos machos. Após a abstinência forçada, os efeitos do isolamento foram observados apenas nas fêmeas criadas isoladas, que apresentaram aumento no consumo durante os primeiros 30 minutos de acesso (*binge drinking*) e maior preferência por etanol. Quando um estímulo com características aversivas (quinino) foi adicionado ao etanol, machos isolados beberam menos etanol que os criados em grupo e as fêmeas isoladas beberam mais etanol do que as fêmeas do grupo controle (Ortelli et al., 2023).

Medidas de alteração na sensibilidade a recompensas devido ao IS também são obtidas por meio de procedimentos de Condicionamento de Preferência por Lugar (CPP), nos quais é avaliada a preferência por contextos pareados a recompensas. O CPP consiste em um aparato de duas câmaras de pareamento (c.p), separadas por uma porta removível, sendo que cada c.p funciona como um estímulo condicional (CS), que será pareado a um estímulo incondicional (US) correspondente. Após as sessões de condicionamento, é realizada uma sessão de teste na qual o sujeito pode livremente escolher explorar um dos c.p. Com isso, observa-se se a associação entre CS e US altera as respostas de aproximação do sujeito ao CS (Cortés-Patiño et al., 2023).

O CPP foi utilizado por Whitaker et al. (2013) para entender os efeitos do IS de ratos machos durante diferentes fases da adolescência (fase inicial ou tardia) e com diferentes

durações do procedimento de isolamento (três ou uma semana), sobre a aquisição de respostas condicionadas a anfetamina e ao álcool e sobre a extinção das respostas por anfetamina. Observou-se que, ratos isolados no início da adolescência (PD 21 – 42) durante três semanas, apresentaram maior magnitude de condicionamento para ambas as drogas, em comparação aos criados em grupos, após um dia de condicionamento. No entanto, não foram observadas diferenças no condicionamento para nenhuma das drogas em ratos isolados em uma fase tardia da adolescência (PD 42 – 63), os quais permaneceram isolados pela mesma duração que os ratos isolados em uma fase inicial da adolescência e que receberam a mesma quantidade de sessões de condicionamento. Também não foram observadas diferenças no condicionamento para nenhuma das drogas em ratos isolados do PD 21 – 28 (apenas uma semana de isolamento). Esses achados estão de acordo com a literatura, que aponta que tanto o período quanto a duração do protocolo importam para os achados (Fone & Porkess). Ademais, destaca-se que a maior diferença entre as condições experimental e controle foi observada no procedimento de extinção do condicionamento por anfetamina: ratos isolados demoraram mais para extinguir a preferência pelo compartimento pareado à anfetamina do que os criados em grupo. Assim, o IS alterou a taxa de aprendizagem por condicionamento clássico para a anfetamina e para o etanol, e afetou a resistência à extinção do condicionamento por anfetamina.

No estudo de Cortés-Patiño et al. (2023) foi adotado um procedimento de CPP para investigar os efeitos do IS na adolescência de ratos machos sobre o CPP por nicotina. Tanto os animais criados em isolamento quanto os criados em grupo preferiram os contextos associados à nicotina. No entanto, durante as sessões de extinção, o isolamento social sustentou a preferência pelo lugar associado à nicotina (maior tempo para extinguir CPP) quando comparado aos controles isolados que receberam solução salina, e não fez diferença

para os animais criados em grupo. Dessa maneira, a persistência da preferência pelo lugar associado à nicotina só foi observada para os sujeitos criados em isolamento.

O IS de adolescentes também altera os comportamentos de procura em esquemas operantes por diversas drogas (Baarendse et al., 2014; Cortés-Patiño et al., 2016; Fosnocht et al., 2019; Singh et al., 2022). Fosnocht et al. (2019), avaliaram os efeitos do IS prolongado durante adolescência de camundongos machos e fêmeas sobre a busca por cocaína. No estudo, a resposta de girar uma roda resultava na entrega da droga intravenosa (i.v) junto a apresentação de um estímulo composto (luz e som). Camundongos machos isolados exibiram mais respostas na roda ativa que entregava cocaína em razão fixa 1 (FR1), quando comparado aos controles, sem efeito observado para as fêmeas. Adicionalmente, o IS aumentou a resposta em PR por cocaína em machos e fêmeas, indicando maior motivação pela cocaína. Ainda, após as sessões de extinção, a resposta de busca por cocaína foi restabelecida pela apresentação do estímulo composto condicionado a cocaína, agora, junto a infusões i.v de solução salina. Observaram que o IS fortaleceu o reestabelecimento de respostas de busca por cocaína em machos e fêmeas, em comparação aos seus respectivos controles.

Os efeitos do isolamento social na adolescência sobre comportamentos relacionados às recompensas também são observados em estudos que utilizam estímulos reforçadores não farmacológicos. Por exemplo, em Hong et al. (2012), foi avaliado o efeito do IS de ratos (fêmeas e machos) durante a adolescência sobre o consumo livre de sacarose após o reagrupamento na fase adulta. Os testes de escolha entre garrafas de água e sacarose a 1% foram realizados após a submissão a estresse agudo (restrição de movimento durante 30 min por três dias consecutivos) tanto para os ratos do grupo experimental quanto para os do grupo controle. As fêmeas isoladas consumiram mais sacarose do que as não isoladas, e não foram observados efeitos do isolamento sobre o consumo de sacarose para roedores machos. Note que, para interpretar os resultados de Hong et al., deve-se considerar que um estressor agudo

foi utilizado antes das medidas de preferência; assim, os efeitos observados no estudo podem não se dever apenas ao IS em si, mas à sua combinação com o estressor agudo utilizado.

É importante destacar que, no geral, em estudos da área do IS adolescente que utilizam baixas concentrações de sacarose ($< 5\%$) em testes de preferência com garrafas, observamos resultados não conclusivos. Comumente, esses estudos são usados como uma forma de estudar o fenótipo comportamental ligado à depressão, especificamente a anedonia (Primo et al., 2023) – sendo que um menor consumo da sacarose em baixa concentração é interpretado como indicativo de anedonia (Liu et al., 2018). Diferentemente de Hong et al. (2012), diversos estudos encontraram que o IS reduz o consumo de sacarose em baixa concentração em roedores machos (e.g., Begni et al., 2020; Potrebic et al., 2021; Soga et al., 2015) e em fêmeas, também observado em Begni et al. (2020). No entanto, a ausência de efeito do IS também foi relatada em um número considerável de investigações (e.g., Joshi et al., 2017; Nikolaienko et al., 2023; Zhao et al., 2022) tanto para machos quanto para fêmeas. Tamanha divergência pode estar relacionada à falta de padronização dos protocolos utilizados entre os diferentes estudos, que são altamente heterogêneos e costumam divergir quanto à condição de habitação dos sujeitos no momento do teste, ao protocolo de habituação à sacarose, à forma de quantificação do consumo e ao horário em que o teste é realizado; todas essas são variáveis que dificultam a interpretação dos achados (Primo et al., 2023).

Quando avaliamos os achados do IS na adolescência quanto à preferência por sacarose em concentrações mais altas ($> 5\%$), observa-se que o IS altera a sensibilidade dos sujeitos, embora a direcionalidade do efeito divirja entre os estudos. Resultados de maior consumo de sacarose foram observados por Acero-Castillo et al. (2021), no qual ratos machos isolados na adolescência consumiram mais sacarose tanto na escolha entre água e sacarose a 32%, quanto na escolha entre diferentes concentrações de sacarose (0.7% vs. 32%). Além disso, esses animais também consumiram mais sacarose que ratos não isolados na adolescência mesmo

após a ressocialização, resultado (aumento de consumo) também encontrado por Van den Berg et al. (2000), para machos que passaram por IS. No entanto, a redução do consumo para machos isolados também foi encontrada (Pisu et al., 2016; Potrebić et al., 2021), e apenas um estudo avaliou o consumo de altas concentrações em fêmeas (Begni et al., 2020), no qual não foi observado efeito.

O efeito do isolamento social na adolescência também pode ser observado em diferentes arranjos do CPP e com estímulos não farmacológicos. Para avaliar os efeitos do isolamento social de camundongos adolescentes (machos e fêmeas) sobre a preferência por lugar pareado a estímulos sociais, Cann et al. (2020) utilizaram um procedimento de CPP no qual as câmaras a serem exploradas pelos animais continham dois tipos distintos de revestimento. Cada revestimento correspondia ao mesmo tipo de revestimento usado durante um dia de condicionamento ao alojamento em grupo ou a um dia de condicionamento ao alojamento isolado. Foi observado que apenas as fêmeas isoladas na adolescência apresentaram preferência pela câmara que continha o revestimento condicionado aos estímulos sociais.

No estudo de Douglas et al. (2004), foi utilizado um paradigma de condicionamento de preferência por lugar (CPP) com o objetivo de comparar a preferência por estímulos sociais entre ratos adolescentes e adultos (de ambos os sexos) criados isolados ou em grupo. No pareamento realizado por Douglas et al. (2004) o CS foi associado a US sociais (outros ratos). Os resultados mostraram que, no teste de preferência, ratos adolescentes apresentam maior preferência por estímulos sociais que adultos e, o isolamento social, aumentou a preferência por estímulos sociais (fortaleceu o valor recompensador do estímulo) apenas para adolescentes machos. Sendo assim, as evidências a partir do CPP mostram que o IS também altera o componente associativo (CS-US) da aprendizagem dos sujeitos.

Os efeitos do isolamento social sobre os comportamentos de procura por recompensas em esquemas operantes não são observados apenas em estudos com fármacos. Em Lallai et al. (2024), foram utilizados diferentes esquemas de reforçamento (FR e PR) para avaliar o efeito do isolamento de ratos machos durante a adolescência sobre os comportamentos que se relacionam à procura por comida. Na tarefa de FR, ratos isolados obtiveram menos pellets de ração e pressionaram menos a barra que os controles criados em grupo; o mesmo efeito também foi observado quando um pellet mais palatável (saborizado com chocolate) foi utilizado como recompensa. Na avaliação dos comportamentos relacionados a recompensas no esquema PR, apenas o pellet mais palatável foi utilizado e não foram observadas diferenças no número de recompensas obtidas entre os grupos. No entanto, os ratos isolados demoraram mais para atingir dois break points (BP) – momento em que o sujeito para de responder pela obtenção de recompensas. Resultados similares foram observados por Amitai et al. (2019) onde também foi utilizado um estímulo mais palatável (solução de leite e nesquik saborizado com morango) como reforçador. O IS reduziu o número de respostas em FR, mas não alterou as respostas em PR, apesar de ter aumentado o tempo para a execução da primeira resposta. Ainda, diferentemente do que geralmente é observado nos testes de consumo livre, até o momento, não foram encontrados efeitos do IS sobre os comportamentos de procura operante por sacarose (>5%). Tanto em Fosnotch et al. (2019), que utilizaram pellets de sacarose, como em Singh et al. (2022), que utilizaram uma solução de sacarose, o IS social não apresentou efeito sobre as respostas em FR ou em PR.

A partir dos dados que foram apresentados anteriormente, observa-se que o IS altera os comportamentos relacionados a recompensas de maneiras distintas e dependentes da resposta observada. Quanto às medidas de consumo livre, no geral, o IS aumenta o consumo de drogas (Ortelli et al., 2023) com divergências sexo-específicas tendo sido relatadas após manipulações experimentais (Ortelli et al., 2023), e altera o consumo de sacarose em altas

concentrações (aumentando ou reduzindo o consumo de isolados) (Acero-Castillo et al., 2021; Pisu et al., 2016), apesar do efeito sobre o consumo em baixas concentrações de sacarose ainda não ser claro (Begni et al., 2020; Hong et al., 2012; Joshi et al., 2017). Em relação ao CPP, o IS aumenta a preferência tanto para drogas (Whitaker et al., 2013) quanto para estímulos sociais (Cann et al., 2020; Douglas et al., 2004), além de manter a resposta de preferência por maior tempo no procedimento de extinção (Cortés-Patiño, Ballesteros-Acosta et al., 2023; Whitaker et al., 2013).

Os comportamentos de procura em esquemas operantes também são alterados pelo isolamento social na adolescência com efeitos relativamente consistentes para o consumo de drogas. Por exemplo, em estudos com cocaína, o isolamento aumenta o consumo em FR e em PR (Baarendse et al., 2014; Burke & Miczek, 2015; Fosnocht et al., 2019) mesmo quando diferentes respostas são avaliadas (pressão a barra ou girar uma roda), apesar de haver exceções para PR (Burke & Miczek, 2015). Com a metanfetamina, o efeito do IS parece só ser observado para tarefas de FR, aumentando o consumo quando a resposta é nose poke (Lü et al., 2012) e, diminuindo o consumo quando a resposta de pressão à barra é a avaliada (Webb et al., 2022), com a alteração de respostas por essa manipulação na adolescência não aparente em PR.

Os efeitos do isolamento sobre os comportamentos de procura em tarefas operantes quando são usados estímulos não farmacológicos ainda são pouco claros, bem como, foram pouco explorados. Em FR, roedores isolados consomem menos pellets de ração (Lallai et al., 2024) e consomem menos reforçadores mais palatáveis (Amitai et al., 2019; Lallai et al., 2024) não apresenta efeito sobre o consumo de sacarose (Fosnocht et al., 2019; Singh et al., 2022). Para as respostas de procura avaliadas em esquemas de PR, até o momento não foram observados efeitos do isolamento na adolescência sobre o consumo de reforçadores não

farmacológicos (Amitai et al., 2019; Fosnocht et al., 2019; Lallai et al., 2024; Singh et al., 2022).

Economia Comportamental e a Mensuração do Valor Reforçador de Estímulos

O esquema de Razão Progressiva (PR) é comumente usado para avaliar o valor reforçador dos estímulos. Nestes esquemas, há o incremento sistemático no critério do número de respostas requeridas para acessar o reforçador, isso podendo ser programado dentro de uma mesma sessão ou entre sessões. Com esta configuração de esquema, a variável dependente (VD) adotada é usualmente o Break Point (BP), isto é, a razão mais alta na qual o sujeito para de trabalhar pela obtenção dos reforçadores. A comparação do BP de organismos trabalhando para obter diferentes reforçadores ou comparando o BP de diferentes grupos experimentais, permite uma análise da razão mais elevada na qual o organismo sustenta o custo de resposta para acessar o reforçador, isto é, o quanto determinado estímulo é eficiente para manter as respostas dos sujeitos e, esta eficiência, representa uma medida de valor reforçador dos estímulos (Hursh & Silberberg, 2008; Hursh et al., 2013).

Nos últimos anos, alguns autores (Hursh & Silberberg, 2008; Lamb & Daws, 2013; Schwartz et al., 2018) têm apontado dificuldades quanto ao uso do BP como medida de valor reforçador. Por exemplo, diferenças no BP poderiam ser atribuídas a diferenças de consumo na linha base; sujeitos que respondem mais na linha de base também apresentariam maiores taxas de respostas e maiores valores do BP na sessão experimental, o contrário também seria verdadeiro. Além disso, usar o BP, que depende da taxa de respostas, poderia refletir características próprias do padrão comportamental selecionado pelo esquema (esquemas de razão selecionam taxas mais altas), sobrepondo a qualidade que o BP deveria refletir, o valor reforçador. Por último, a definição do BP é arbitrária, sendo assim, não há consenso quanto ao tempo transcorrido sem nenhuma resposta para o encerramento da sessão experimental e, por conseguinte, definir o BP. Assim, outras formas de medir o valor reforçador dos

estímulos passaram a ser adotadas como alternativa, como as medidas baseadas em uma análise da Economia Comportamental que utilizam de curvas de demanda para acessar eficácia de diferentes consequências.

A área de estudos da economia comportamental surge de uma união de conhecimentos da economia, mais especificamente, da microeconomia, aos conceitos do condicionamento operante da Análise do Comportamento (Hursh et al., 2013). Ambas as áreas convergem em seus interesses de entender como os organismos se comportam em situações de aquisição de recursos, a economia voltando-se para situações de compras que dão acesso a bens de consumo e, a análise do comportamento, avaliando e emissão de respostas contingentes a reforçadores. Dessa maneira, a Economia Comportamental, quando praticada por pesquisadores de tradição analítico comportamental, usa conceitos da economia operacionalizados de forma compatível aos arranjos experimentais usados em estudos do comportamento operante (Hursh et al., 2013; Reed et al., 2013).

O vocabulário adotado pela Economia Comportamental utiliza termos dos estudos clássicos de economia, descritos em termos usados na análise do comportamento. Dessa forma, é importante destacar como alguns desses termos são operacionalizados: reforçadores contingentes a uma resposta são referidos como commodities; a quantidade de reforços obtidos em uma sessão é chamada de consumo; o critério que deve ser atingido para que a resposta produza um reforçador é denominado custo; a quantidade de reforços que podem ser obtidos a cada cumprimento do critério é o “benefício”; e o “preço” é definido como a razão entre custo e benefício. Por exemplo, a cada 10 respostas (custo), um reforçador é obtido (benefício), ou seja, $10:1 = 10$. O resultado dessa razão é chamado de “preço unitário do reforçador” (Hursh et al., 2013; Reed et al., 2013).

Um dos conceitos mais importantes da Economia Comportamental é a Lei da Demanda, a qual descreve que qualquer reforçador, independentemente da preferência do

organismo por ele, perderá sua eficácia em manter o organismo trabalhando para obtê-lo se o custo de resposta crescer muito; em outras palavras, o consumo cai à medida que o preço aumenta. A Lei da Demanda parece descrever as respostas de consumo de diversos organismos para reforçadores de diferentes tipos. Isso pode ser observado tanto em tarefas de compra de cigarros por seres humanos (Koffarnus et al., 2015) quanto no consumo de cocaína por roedores após exposição prévia à nicotina (Schwartz et al., 2018).

Na tradição da pesquisa experimental, a Lei da Demanda pode ser empiricamente verificada utilizando-se de esquemas de PR para a criação de Curvas de Demanda, isto é, um gráfico que descreve como muda o consumo do reforçador (número de reforços obtidos na sessão) ao longo de incrementos no preço (aumento da razão). Destaca-se que, esta lei, aplica-se ao consumo total de um reforçador pelo organismo e esta variável (consumo) é considerada a “variável dependente fundamental” (Hursh et al., 2013, p. 192) da economia comportamental; similar a tradição da farmacologia comportamental que, desde a década de 50, costuma adotar o consumo (sobretudo de drogas) como a VD dos estudos (McKim & Hancock, 2012). Dessa maneira, diferenciando-se da tradição mais clássica da AC, ao invés de observar qual o padrão de respostas selecionado pelo esquema em vigor, a economia comportamental muda o foco para o reforçador, possibilitando uma medida que caracteriza sua eficácia em manter (ou não) o organismo respondendo mesmo com aumentos no custo de resposta para acessá-lo.

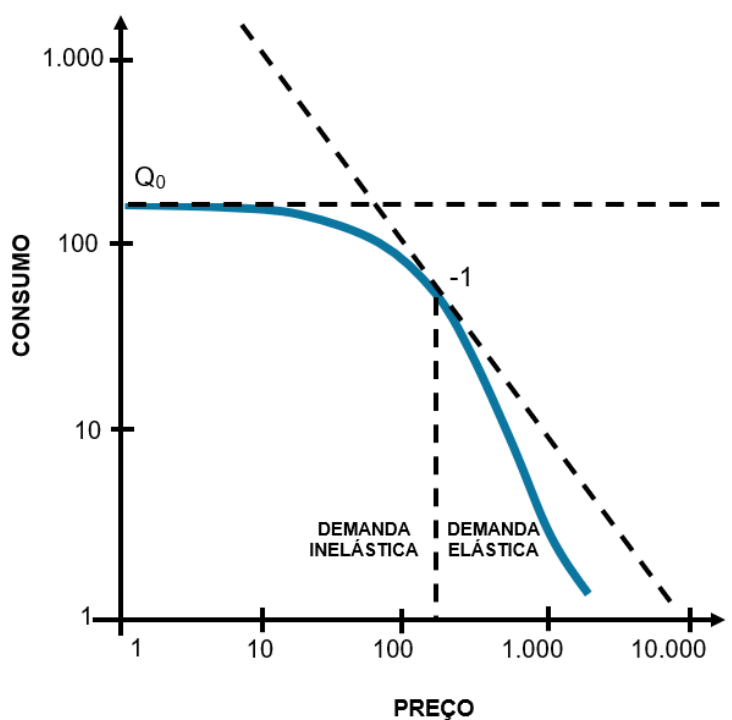
A criação de curvas de demanda possibilita a comparação da eficácia entre diferentes reforçadores para a manutenção de respostas do organismo ou, para comparar a eficácia do reforçador para diferentes manipulações experimentais. No estudo de Kirkman et al. (2022), a criação de curvas de demanda em um experimento com roedores foi útil para a comparação do valor reforçador de pellets de sacarose e 10 s de interação social enquanto em Olarte-Sánchez et al. (2015), curvas de demanda foram usadas para avaliar o efeito de pré-exposição

ao THC sobre o valor reforçador de sacarose e óleo de milho sobre diferentes condições de privação alimentar, também em roedores.

Como citado anteriormente, em experimentos laboratoriais com, por exemplo, roedores, pode-se obter uma curva de demanda a partir de programações de esquemas de razão progressiva. O custo será quantificado com a quantidade de pressões à barra necessárias para obter uma quantidade do reforçador. O reforçador é o commodity em si e, o benefício, a quantidade de commodity obtido (e.g., 2 pellets de açúcar, 0.5 ml de sacarose etc.) e o consumo será quantificado como a quantidade de commodity obtido a determinado preço unitário. Assim, plotando um gráfico onde, no eixo horizontal (*eixo-x*) é mostrado o preço unitário e, no eixo vertical (*eixo-y*), o consumo, uma curva de demanda pode ser diagramada (Hursh et. al, 2013).

Figura 1

Curva de demanda ilustrativa criada a partir de dados hipotéticos



Nota. Q_0 : intensidade da demanda.

Como em um esquema de PR tradicional, é necessário estabelecer uma linha de base do consumo que, na tradição da economia comportamental, é chamado de “consumo quando o preço se aproxima de zero” ou “intensidade da demanda” Q_0 , representado na figura 1 pela linha tracejada horizontal que intercepta o eixo y. Observando a figura, note que existe um ponto identificável na curva de demanda (representado na fig. 1 pela linha vertical tracejada) onde observa-se o decaimento do consumo a partir de determinado preço. Este ponto é designado como “ponto de elasticidade unitária” (com inclinação -1), que marca a transição da demanda de inelástica para elástica, que também é o ponto (preço) conhecido como $P_{\text{máx}}$, que é preço onde o número de respostas é máximo ($O_{\text{máx}}$). A parte inelástica da curva representa o quanto o organismo defende seu consumo (mantém níveis de consumo próximos a linha de base) mesmo com aumentos no preço e, a parte elástica, representa quando o benefício em manter o número de respostas (custo) já não mais compensa, ou seja, o reforçador perde sua eficácia em manter o organismo trabalhando (Hursh et al., 2013; Reed et al., 2013). A junção desses valores refere-se ao conjunto de medidas empíricas da Curva de Demanda.

A partir da criação de curvas de demanda, os pesquisadores utilizam uma abordagem da análise quantitativa do comportamento, que é possibilitada a partir de equações que foram desenvolvidas para descrever os dados de consumo dos sujeitos ao longo de variações no preço do reforçador. Um dos modelos mais usados na área é o modelo exponencial apresentado por Hursh e Silberberg (2008) e mostrado a seguir:

$$\log Q = \log Q_0 + k (e^{-\alpha Q_0 C} - 1) \quad (1)$$

A partir do ajuste de (1) aos dados são obtidos dois parâmetros livres, a intensidade da demanda derivada (Q_0), que se correlaciona com o Q_0 obtido empiricamente (representado a partir daqui como Q_{0E} para fins de diferenciação), simulando o consumo no preço zero, e o parâmetro α , obtido a partir da inclinação da curva de demanda e quantifica a taxa de

decaimento (inclinação da curva) do consumo com aumentos do preço, que em (1) é apresentado pelo custo (C) – razão do esquema de PR. Ainda, Q é o consumo total, k é uma constante de escala que representa o intervalo dos dados de consumo com ajuste em unidades logarítmicas que é apresentado na curva de demanda. O valor de α é usado para obter o que os autores chamam de “valor essencial” do reforçador dado que, por conta de sua propriedade de não ser afetado por propriedades escalares do reforçador (e.g., número de pellets, dose etc.), reflete uma medida única de quanto o organismo consome diante de restrições impostas pelo preço (Koffarnus et al., 2015; Schwartz et al., 2018). O Valor Essencial (VE) é dado pela seguinte fórmula:

$$EV = \frac{1}{(100 * \alpha * k^{1.5})} \quad (2)$$

Dado que α reflete a inclinação na curva, também reflete o grau de elasticidade da curva de demanda (taxa de mudança do consumo em função do preço) e, a partir de (2), nota-se que, para menores valores de α , maior o valor essencial, refletindo uma demanda inelástica – o sujeito trabalha mais por determinado reforçador ao longo de aumentos no preço. Para valores maiores de α , menor valor essencial, refletindo uma demanda mais elástica – o sujeito está disposto a despendar menos trabalho para acessar o reforçador ao longo de aumentos no preço. Dessa maneira, perfaz-se que o valor de α é inversamente proporcional ao valor essencial do reforçador e é obtido um valor único que caracteriza a eficiência do reforçador para manter a resposta do organismo (Schwartz et al., 2018).

Apesar de muito usado, e ter sido o primeiro a permitir quantificar α de uma forma que não depende da magnitude do reforçador, o modelo de Hursh e Silberberg (2008) não permite a inserção de valores zeros de consumo, que costumam ocorrer nos preços mais altos do procedimento, já que não é possível representá-los em unidades logarítmicas. Uma forma de inserir valores zero de consumo a partir da reformulação de (1) foi possibilitada pelo

estudo de Koffarnus et al. (2015), que validou uma modificação dessa equação a partir da exponenciação de (1) a potência de 10 que resulta em:

$$Q = Q_o + 10^k (e^{-\alpha Q_o C} - 1) \quad (3)$$

Note que (3) é composta pelos mesmos termos que (1), e que a partir dessa modificação é possível incluir os valores reais de consumo (incluindo os zeros), não necessitando da substituição virtual de dados zero por valores que se aproximavam na nulidade (e.g., 0.1, 0.01 e 0.001), abordagem comumente adotada quando (1) é usada, que pode alterar os parâmetros obtidos pelo ajuste aos dados. Além disso, a partir do experimento realizado em Koffarnus et al., a equação (3) mostrou-se capaz de ser ajustada a um maior número de dados de consumo – coletados pelo estudo – e explicou uma maior proporção da variância do que o modelo anterior. Sendo assim, o modelo modificado (3) apresenta-se como uma alternativa atual mais otimizada para o acesso da demanda em diferentes configurações experimentais (Koffarnus et al., 2015).

Com isso, a partir da execução de um experimento de demanda é possível observar o quanto um estímulo é eficaz em manter determinada resposta frente a dificuldades impostas ao consumo do sujeito. Autores como Hursh et al. (2013), interpretam que curvas de demanda podem ser heurísticamente descritas como representantes de diferentes valores reforçadores dos estímulos. Ainda, cada componente do conjunto de medidas empíricas obtidas, juntamente aos parâmetros dados pelo ajuste da equação aos dados, fornece uma parte da explicação do consumo do organismo, tornando a sua apreciação como um todo uma medida molar do valor reforçador dos estímulos (Reed & Kaplan, 2016).

Justificativa

A adolescência é um período importante do desenvolvimento marcado, sobretudo, pelo aumento de comportamentos exploratórios e a valorização de estímulos sociais (Spear, 2000 e 2011). Tais características são observadas em diversas espécies mamíferas, incluindo

os roedores que são mais sensíveis à estimulação social na fase da adolescência quando comparados a roedores em idade adulta (Foulkes & Blakemore, 2016; Spear, 2011). Sendo assim, denota-se que a fase da adolescência é um período crítico para a aquisição de habilidades necessárias para a fase adulta e, o desenvolvimento dessas, é mediado pela alta sensibilidade à interação social neste período (Gálvan, 2021; Icenogle & Cauffman, 2021, Spear, 2000).

Devido à importância da interação social durante a adolescência, o isolamento social nesta fase é um estressor que compromete a aquisição de repertórios comportamentais pelo organismo e há uma vasta literatura relacionada aos seus efeitos sobre o desenvolvimento de roedores (Arakawa, 2018). Tem sido proposto que o isolamento social altera a sensibilidade do organismo a recompensas, principalmente às drogas, em diferentes paradigmas experimentais (e.g., Cortés-Patiño, Ballesteros-Acosta et al., 2023; Fosnocht et al., 2019; Lallai et al., 2024; Ortellì et al., 2023).

Dentre esses paradigmas, os esquemas de razão progressiva têm sido adotados como opção útil para aferir a sensibilidade a recompensas por meio da medida de valor reforçador dada pelo valor do BP. Os estudos com PR na área de farmacologia do comportamento são prolíficos e é vasta a literatura com o que diz respeito aos efeitos do isolamento na adolescência sobre o valor reforçador de estímulos farmacológicos, como as drogas (e.g., Baarendse et al., 2014; Burke & Miczek, 2015; Webb et al., 2022). No entanto, até o momento do presente estudo os efeitos do isolamento sobre o valor reforçador da sacarose em PR foi pouco explorado.

De conhecimento dos autores, apenas Lallai et al. (2024) e Fosnocht et al. (2019) ofereceram dados com respeito aos efeitos do isolamento na adolescência sobre o valor reforçador da sacarose utilizando o BP da PR como medida. Nesses estudos, o BP não foi sensível para capturar os efeitos do isolamento de adolescentes sobre o valor reforçador da

sacarose, não existindo diferenças no valor do BP entre ratos adolescentes que foram isolados e os criados em grupo. Como apontado por alguns autores (Hursh & Silberberg, 2008; Lamb & Daws, 2013; Schwartz et al., 2018), isto poderia ser atribuído ao fato de que o BP pode não ser a medida mais adequada para aferir o valor reforçador dos estímulos.

Os modelos de demanda derivados da economia comportamental são uma opção que parece ser sensível para medir possíveis diferenças no valor reforçador dos estímulos quando sujeitos passam por diferentes manipulações experimentais (Olarte-Sánchez et al., 2015; Schwartz et al., 2018). No entanto, até o momento, os efeitos do isolamento social sobre o valor reforçador da sacarose não foram avaliados por meio de modelos de demanda. Diante do exposto, o presente estudo realizou o IS de ratos (grupo isolado – GI) a partir do PD 23 (dentro do período crítico ~ PD20 – 30) (Whitaker et al., 2013) e o comparou com ratos que permaneceram com o ambiente social não perturbado (grupo social – GS) durante o mesmo período a fim de responder à seguinte pergunta: Quais os efeitos do isolamento social durante a adolescência no valor reforçador da sacarose medido a partir do modelo de demanda?

Destaca-se que as evidências relacionadas aos efeitos do isolamento sobre o valor dos estímulos atualmente fornecem, em sua maioria, dados sobre uma determinada classe de reforçadores: as drogas. Os dados apontam para uma mudança na sensibilidade dos adolescentes, por vezes maior, outras vezes menor, a depender do tipo de droga utilizada. Com o arcabouço de evidências atuais, poderia ser levantada a hipótese de que tal mudança na sensibilidade, como efeito do isolamento social na adolescência, poderia ser um dado generalizável a diversos reforçadores. Portanto, a utilização de reforçadores não farmacológicos, como no caso da sacarose que, como citado anteriormente, carece de evidências sobre os efeitos do isolamento nas respostas de busca do organismo por ela, poderia auxiliar no esclarecimento de como o isolamento altera a sensibilidade dos

adolescentes nas respostas de busca e se tal alteração ocorre de maneira generalizada para diversos reforçadores ou apenas para uma classe específica deles.

Tais dados têm importância no que diz respeito a complementaridade dos achados translacionais que podem ser obtidos por meio de pesquisas com animais relativos ao impacto do isolamento social de adolescentes sobre respostas operantes de consumo e valor reforçador da sacarose, substância presente em diversos alimentos industrializados que são altamente consumidos por adolescentes humanos (De Cock et al., 2016). Além disso, tal substância é amplamente utilizada como reforçador em estudos com roedores que, além disso, comumente, são mantidos em biotérios com condições análogas ao procedimento de isolamento social, o que poderia mascarar resultados de pesquisa que não necessariamente buscam avaliar o isolamento como a variável independente do estudo (Arakawa, 2018).

Método

Sujeitos Experimentais

O experimento contou com 24 ratos machos ingênuos e recém-destetados da linhagem Wistar fornecidos pelo Instituto Evandro Chagas que chegaram ao laboratório no dia pós-natal 21 (PD 21). Os sujeitos foram mantidos no biotério do laboratório de ratos do Núcleo de Teoria e Pesquisa do Comportamento (NTPC) da Universidade Federal do Pará (UFPA).

O alojamento dos roedores realizado no mesmo biotério, onde as condições de iluminação foram em ciclo claro/escuro de 12h (luzes acesas as 6:00 e desligadas as 18:00), e a temperatura ($\sim 23^{\circ}\text{C}$) e umidade do local mantidas constantes. Todos os ratos tiveram acesso ad-libitum a comida e a água durante a fase de crescimento da adolescência. A partir do início dos procedimentos operantes foi realizada a privação de comida 6h antes das sessões.

Após a chegada ao biotério (PD21) os sujeitos tiveram dois dias de habituação e, no dia pós-natal 23 (PD 23), foram alocados aleatoriamente em dois grupos (GI – experimental e GS – controle). Os sujeitos do grupo experimental foram separados de seus pares e alojados em caixas viveiro de forma individual até o final do experimento. O grupo controle permaneceu alojado em pares. A única exposição à estimulação social do GI ocorreu durante a troca do acamado, além da exposição aos sons e cheiros dos sujeitos que eram alojados no mesmo biotério.

O alojamento de ambos os grupos foi realizado em caixas viveiro com as mesmas dimensões (41.4 x 33.4 x 17.4 cm), e todas tiveram o chão revestido com maravalha. Para o controle da interferência com o procedimento de isolamento do GI, a manipulação foi mínima para ambos os grupos, destinada apenas para fins de pesagem e troca do acamado (1 vez por semana para o GI e 2 vezes por semana para o GS). As condições de alojamento para ambos os grupos foram mantidas até a finalização dos experimentos do estudo. Os testes comportamentais referentes as medidas desta pesquisa iniciaram no PD 81 e finalizaram no PD 206 para todos os sujeitos (ver Tabela 1). Todos os procedimentos experimentais da presente pesquisa foram previamente aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA), registrados sob o código 4389280324.

Aparatos Experimentais

Para o teste de campo aberto (OFT), foi usada uma arena que consiste em uma caixa de acrílico preta, medindo (90 x 90 x 45 cm). A arena de acrílico foi iluminada a partir de luzes dispostas no teto, posicionadas de forma que permitiu que a arena fosse mantida com sua luminosidade uniforme. Uma câmera de vídeo foi colocada perpendicularmente acima do OFT para o registro visual da atividade locomotora dos sujeitos. A câmera estava conectada a um laptop que permitiu o armazenamento dos registros visuais (vídeos de cada sujeito) no software de vídeo específico da câmera utilizada. Para a fase das medidas de demanda, foram

usadas quatro caixas de condicionamento operante da Med-Associates (35 x 25 x 21 cm). Cada uma das caixas situa-se em uma em uma câmara de atenuação de ruídos com um exaustor que cumpre a função de controle do ruído exterior e de trocas de ar no interior da câmara. Cada câmara contém uma luz interna – houselight – de 28 W na parte superior do painel posterior. O painel de respostas da caixa é equipado com duas barras de resposta separadas por 13 cm de distância e localizadas de maneira equidistante a abertura do dispensador de líquido. Acima de cada alavanca está localizada uma luz branca de 1W. Os procedimentos experimentais foram executados de acordo com os comandos programados para a caixa de condicionamento da Med Associates. O estímulo reforçador utilizado foi uma solução de sacarose (p/v) (sacarose/água da filtrada) em duas diferentes concentrações (sacarose a 10% e sacarose a 4%), preparadas diariamente antes do início dos procedimentos, sendo apenas uma concentração utilizada em cada fase de demanda.

Procedimento

Teste de Campo Aberto

O primeiro procedimento realizado foi o teste de campo aberto (OFT), que ocorreu no PD 81 para os roedores de ambos os grupos. Os sujeitos GI e GS foram colocados na arena de teste (posicionados no centro), a qual puderam explorar livremente durante 15 minutos com a finalidade de avaliação da atividade locomotora (vertical e horizontal). No intervalo entre as sessões de cada sujeito, o campo aberto foi higienizado com uma solução de álcool 7% (p/v).

Análise de dados. As imagens resultantes de cada teste de 15 min foram divididas em três intervalos de cinco minutos e foram analisadas com o Software ANY-maze. O software foi programado para dividir a arena em 16 quadrados iguais e os quatro quadrados centrais foram considerados e analisados como o centro do OFT. As medidas tomadas foram: atividade locomotora geral (em metros), atividade no centro do OFT (em segundos) e o

comportamento de *rearing*, tanto a frequência (registrada como ocorrência quando ambas as patas dianteiras estavam fora do solo) quanto o tempo (s) (registrado durante toda a execução do evento de *rearing*). O teste ANOVA de medidas repetidas foi utilizado para analisar cada VD, com a análise dos fatores principais de Grupo (GI vs GS) e de Tempo (três intervalos) e a interação entre fatores (Grupo x Tempo).

Treino Operante

A fase de treinos operantes iniciou após a execução dos testes de consumo que não fazem parte desse estudo. O treino de pressão a barra iniciou no PD 93 para todos os sujeitos. Durante o treino apenas uma barra permaneceu ativa, e essa barra foi sinalizada por uma luz localizada acima dela. A barra ativa foi aleatorizada entre os sujeitos e permaneceu a mesma nas fases subsequentes. Respostas na barra inativa eram registradas, mas não eram seguidas pela entrega do reforçador. Inicialmente, para o treino ao bebedouro, o dispositivo de entrega do líquido (dipper) entregava 0.1 ml de sacarose a 10% e era ativado de forma não contingente em um esquema de tempo variável (VT) 30s combinado a um esquema de reforçamento contínuo (CRF). Quando o sujeito ganhou ao menos 100 reforços em uma sessão, o VT foi removido e apenas o CRF foi mantido por dois dias adicionais para garantir o comportamento de pressão a barra. A modelagem manual foi utilizada quando necessário. Esta fase durou alguns dias a mais para alguns dos sujeitos, mas teve duração máxima de seis dias.

Demanda por Sacarose (10% e 4%)

O primeiro procedimento de demanda executado foi o com sacarose a 10% (p/v) e iniciou aproximadamente no PD97. A demanda foi executada utilizando-se de um esquema de Razão Progressiva (PR) entre sessões, que duraram no máximo 60 minutos cada. A Houselight era ligada para sinalizar o início da sessão e permanecia ativa até o fim. O cumprimento do requerimento na barra ativa resultava no acionamento do dipper, que

permanecia elevado por 3 s disponibilizando a solução, e desligava a luz da barra. Para estabelecer o consumo de sacarose na linha de base (consumo a preços próximos de zero), primeiro foram conduzidas três sessões em razão fixa 1 (FR1). A seguir, o requerimento da FR foi aumentado a cada sessão seguindo a sequência: 3, 9, 27, 81, 243 (Schwartz et al., 2018). Cada razão da sequência das progressões permaneceu em vigor por apenas uma sessão.

Análise de dados. Os dados de consumo (número de reforçadores ganhos) foram plotados em função das razões (preços) para a criação das curvas de demanda de cada sujeito. A média do consumo das duas últimas sessões em FR1 foi utilizada para obtenção da medida empírica de intensidade da demanda (Q_{0E}). O consumo nas outras razões foi o de apenas uma sessão. O consumo da solução de sacarose foi considerado como a quantidade de açúcar consumida (g/kg) em cada sessão. A média do consumo em FR1 e o consumo em cada razão para cada sujeito foram organizadas em planilhas de Excel e importadas para o aplicativo *shinybeez* (Kaplan & Reed, 2025), que foi utilizado para realização de uma regressão não linear, ajustando a equação (3) aos dados e para a seleção do tratamento da amplitude de consumo (k). O método para obtenção de k selecionado no aplicativo foi a diferença da amplitude de consumo (máx – mín) em unidades logarítmicas em todos os conjuntos de dados, após isso realiza-se a adição do valor de 0.5 (ver Kaplan et al., 2019). O aplicativo forneceu os parâmetros obtidos com a regressão: intensidade derivada do modelo (Q_0), taxa de decrescimento do consumo (α), e cálculo do valor essencial (VE) a partir de α . Bem como forneceu as medidas empíricas da curva de demanda (Q_{0E} , BP_0 , BP_1 e $P_{máx}$). Todas as medidas de demanda foram tabeladas em planilhas de Excel para inspeção visual. Foram realizados testes- t independentes com as VD's Q_{0E} , Q_0 e VE para comparação entre os grupos. Os valores obtidos com as medidas empíricas BP_0 , BP_1 e $P_{máx}$, foram demasiadamente homogêneos entre os sujeitos independente do grupo, de forma que

comparações estatísticas de diferenças entre médias dos grupos tornar-se-iam inadequadas.

Dessa maneira, os valores das medidas empíricas foram representados como a amplitude dos dados para cada grupo e estão disponíveis para visualização na tabela 1.

O segundo procedimento de demanda iniciou no PD189 e ocorreu de maneira similar a coleta da primeira demanda, mas com uma concentração de sacarose mais baixa (4% p/v). Os eventos programados na caixa experimental ocorreram exatamente como os da fase anterior. Dessa vez, o consumo em preços próximos a zero foi coletado por quatro dias. A seguir, ocorreu a mesma progressão de razões (entre sessões) da fase anterior (3, 9, 27, 81, 243) e todos os animais foram expostos a cada razão no mesmo dia.

Análise de dados. Os parâmetros foram obtidos da mesma forma que no primeiro experimento de demanda, com a única diferença sendo que para a medida de intensidade empírica (Q_{0E}) da demanda, foi adotado apenas o quarto dia de consumo em FR1.

Todos os dados foram analisados com o software JASP (versão 0.19.3), os resultados descritivos foram expressos como médias $\pm$ DP e os dados gráficos das estatísticas inferenciais foram expressos como médias $\pm$ SEM. Para todos os testes estatísticos, o nível de significância foi definido em $\alpha = 0,05$. Finalmente, todos os gráficos foram plotados com a utilização do programa GraphPad Prism.

Tabela 1

Linha do tempo das manipulações experimentais e testes comportamentais

PD 21-22	PD 23	PD 24-80	PD 81	~ PD 97	PD 189
Chegada e habituação	Alocação aleatória aos grupos (GI ou	Crescimento	OFT	Demanda 10%	Demanda 4%

Nota. PD = dia pós-natal. OFT = teste de capo aberto. GI = grupo isolado. GS = grupo social.

Resultados

Com relação ao peso dos sujeitos, não houve diferenças entre o grupo isolado (GI) e o grupo social (GS) (GI: $343.58g \pm 31.13$, 323.80 – 363.36; GS: $355.83g \pm 27.32$, 338.47 – 373.19) antes do início dos testes (PD 80) [$t_{(22)} = -1.025$, $p = 0.317$, $d = -0.418$].

Atividade Locomotora no Campo Aberto (OFT)

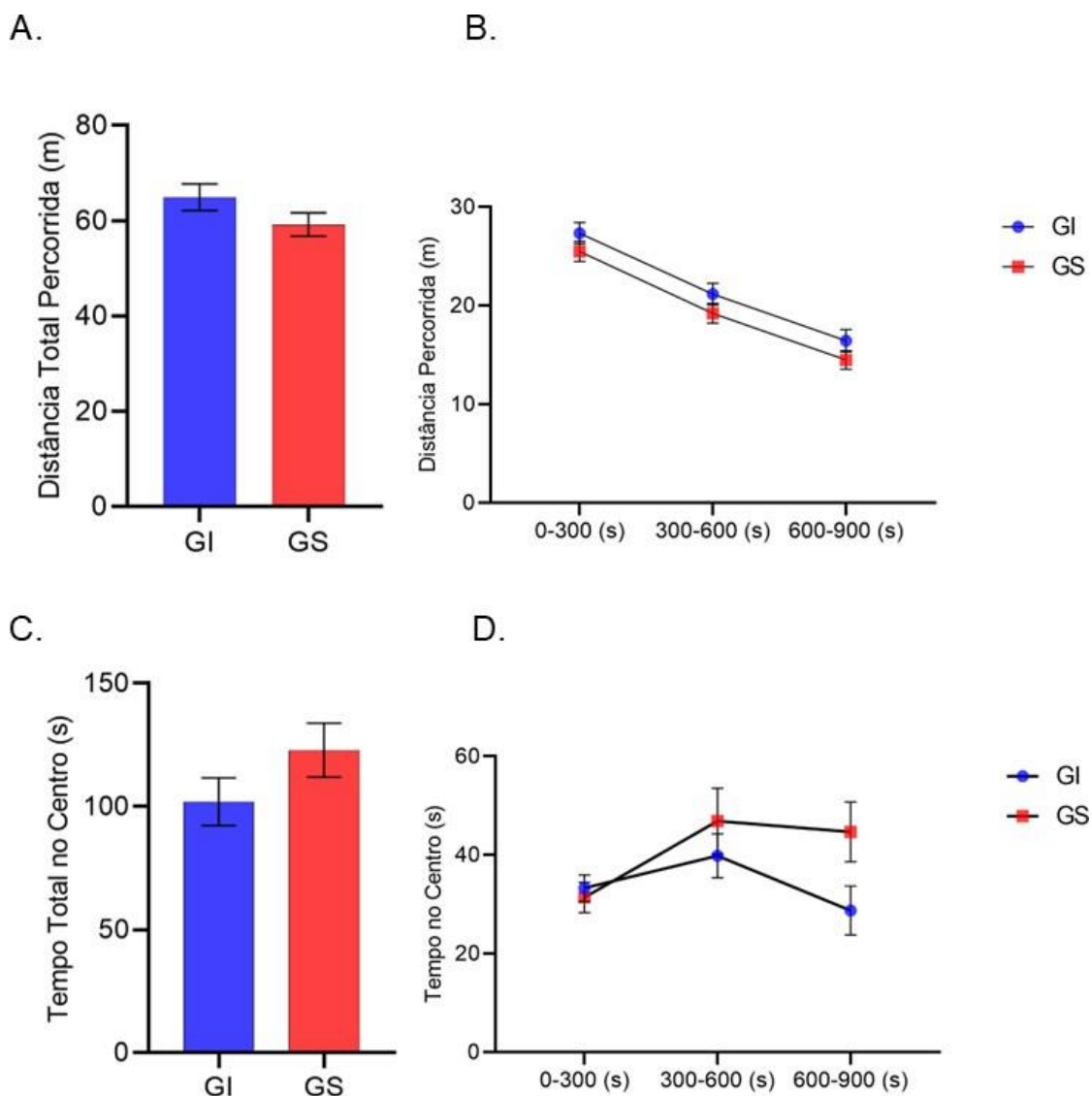
Análises da distância total percorrida mediante o ANOVA de medidas repetidas mostraram um efeito principal do intervalo de tempo no OFT [$F_{(2,44)} = 124.791$, $p < 0.001$, $\eta^2_p = 0.850$; Figura 2]. Os sujeitos apresentaram em média maior atividade locomotora no primeiro intervalo de cinco minutos, e reduziram a atividade a cada intervalo subsequente. As análises *post-hoc* revelaram diferenças significativas entre o primeiro e o terceiro intervalo [$t_{(22)} = 13.878$, $p < 0.001$, $d = 3.014$], primeiro e segundo [$t_{(22)} = 10.331$, $p < 0.001$, $d = 1.712$] e entre o segundo e o terceiro intervalo [$t_{(22)} = 6.935$, $p < 0.001$, $d = 1.302$]. Não houve efeito principal de grupo [$F_{(1,22)} = 2.359$, $p = 0.139$, $\eta^2_p = 0.097$], nem um efeito de interação Grupo x Tempo [$F_{(2,44)} = 0.004$, $p = 0.996$, $\eta^2_p = 1.635 \times 10^{-4}$], o que sugere que o tipo de alojamento não afetou esta medida.

Em relação ao tempo no centro do OFT, os sujeitos isolados passaram em média um menor tempo comparados aos sujeitos criados em grupo (GI: 101.85 ± 33.48 , CI 95%: 80.96 – 123.12; GS: 122.88 ± 37.72 , CI 95%: 98.91 – 146.85), mas a ANOVA revelou que essa diferença entre as médias não foi significativa [$F_{(1,22)} = 2.091$, $p = 0.162$, $\eta^2_p = 0.087$; Figura 2]. Novamente, houve efeito principal do intervalo no OFT [$F_{(2,44)} = 3.465$, $p = 0.040$, $\eta^2_p = 0.136$; Fig. 5]. Os testes *post-hoc* apontaram diferenças significativas apenas entre o primeiro

e o segundo intervalo [$t_{(22)} = -3.078$, $p = 0.016$, $d = -0.655$]. Não houve efeito de interação entre os efeitos Grupo x Tempo [$F_{(2,44)} = 2.256$, $p = 0.117$, $\eta_p^2 = 0.093$], no entanto, como foi observado que no terceiro intervalo os sujeitos isolados passaram menos tempo no centro do OFT, realizou-se uma análise de contraste planejada para verificar possíveis diferenças nos padrões de habituação ao centro entre os grupos. Os resultados indicaram uma diferença com tamanho de efeito grande e uma tendência à significância estatística [$t_{(22)} = -2.043$, $p = 0.053$, $d = -0.949$].

Figura 2

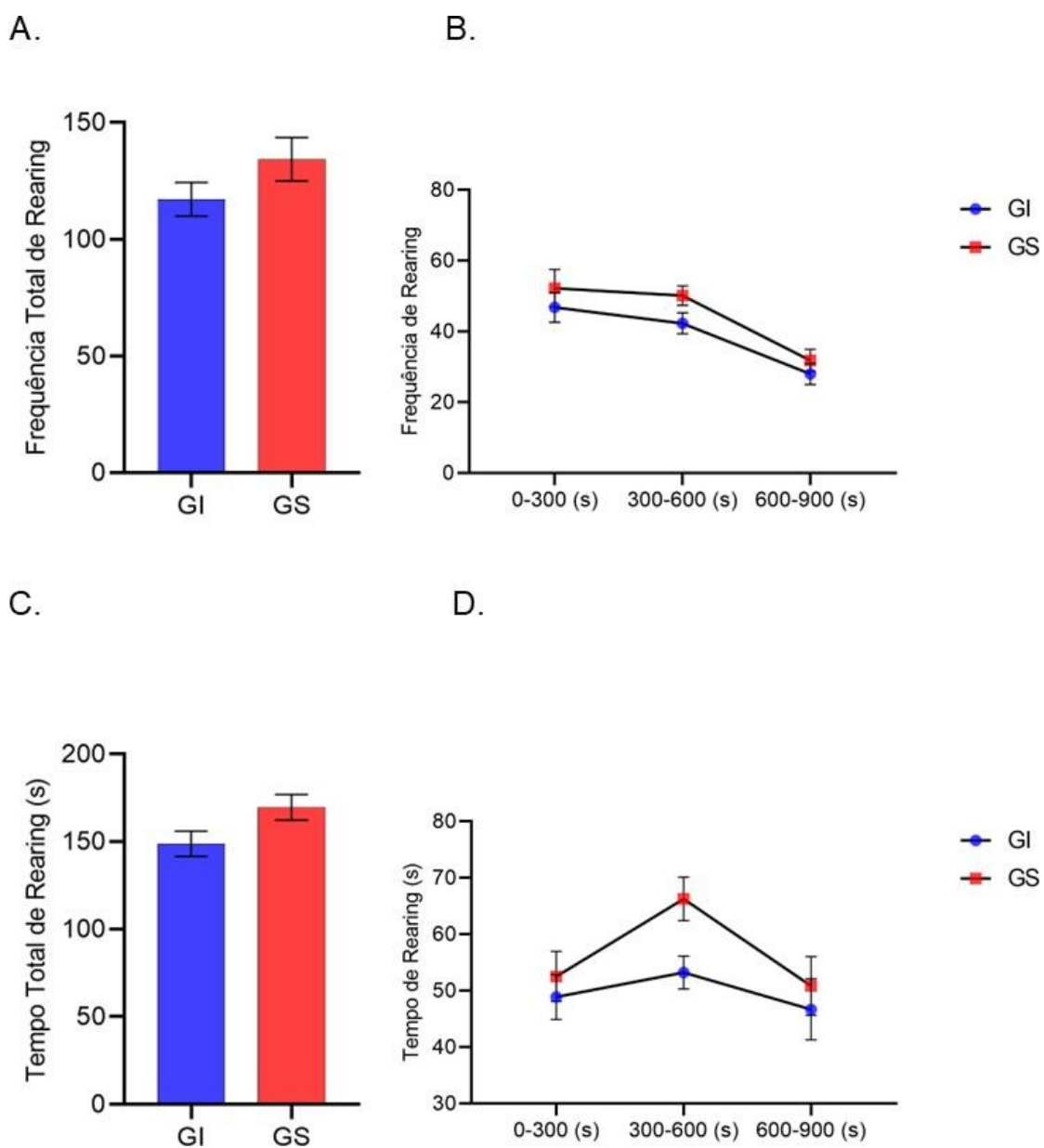
Distâncias percorridas e tempo gasto no centro do OFT



Nota. (A) Distância total percorrida pelos sujeitos durante a sessão de 15 minutos. (B) Distância percorrida ao longo dos 3 intervalos de 5 minutos. (C) Tempo total gasto no centro pelos sujeitos durante a sessão de 15 minutos. (D) Tempo gasto no centro ao longo dos 3 intervalos de 5 minutos. Dados mostram média $\pm$ EP.

As análises da frequência do comportamento de *rearing* não mostraram diferenças significativas entre os grupos [$F_{(2,44)} = 2.119$, $p = 0.160$, $\eta_p^2 = 0.088$], mas mostraram um efeito do intervalo no OFT [$F_{(2,44)} = 25.432$, $p < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.536$] (ver Figura 3). Ao longo dos intervalos, as análises *post-hoc* revelaram diferenças significativas entre o primeiro e terceiro intervalo, com maior frequência no primeiro [$t_{(22)} = 5.731$, $p < 0.001$, $d = 1.545$], e diferenças significativas entre o segundo e terceiro intervalo, com maior frequência no segundo [$t_{(22)} = 6.897$, $p < 0.001$, $d = 1.286$]. Não houve efeitos de interação Grupo x Tempo [$F_{(2,44)} = 0.234$, $p = 0.793$, $\eta_p^2 = 0.011$].

O tempo de *rearing* coincidiu com o padrão observado na medida de frequência, com os sujeitos do grupo isolado passando um menor tempo executando o *rearing* que o grupo social (GI: 148.83 ± 24.77 , CI 95%:133.09 – 164.57, GS: 169.66 ± 24.18 , CI 95%:153.41 – 185.91). A ANOVA de medidas repetidas mostrou que uma tendência de diferença no efeito principal de grupo, mas não atingiu a significância estatística [$F_{(1,21)} = 4.164$, $p = 0.054$, $\eta_p^2 = 0.165$; Figura 3]. A ANOVA mostrou um efeito principal do tempo [$F_{(2,42)} = 3.452$, $p = 0.041$, $\eta_p^2 = 0.141$], mas as análises *post-hoc* não indicaram diferenças significativas entre nenhum dos intervalos, apenas uma tendência entre o primeiro e o segundo [$t_{(21)} = -2.597$, $p = 0.050$, $d = -0.612$]. Finalmente, não houve efeito de interação Grupo x Tempo [$F_{(2,42)} = 0.705$, $p = 0.500$, $\eta_p^2 = 0.032$].

Figura 3*Tempo e Frequência de rearing*

Nota. (A) Frequência total de *rearing* durante a sessão de 15 minutos. (B) Frequência de *rearing* ao longo dos 3 intervalos de 15 minutos. (C) Tempo total de *rearing* durante a sessão de 15 minutos. (D) Tempo de *rearing* ao longo dos 3 intervalos de 5 minutos. Dados mostram média $\pm$ EP.

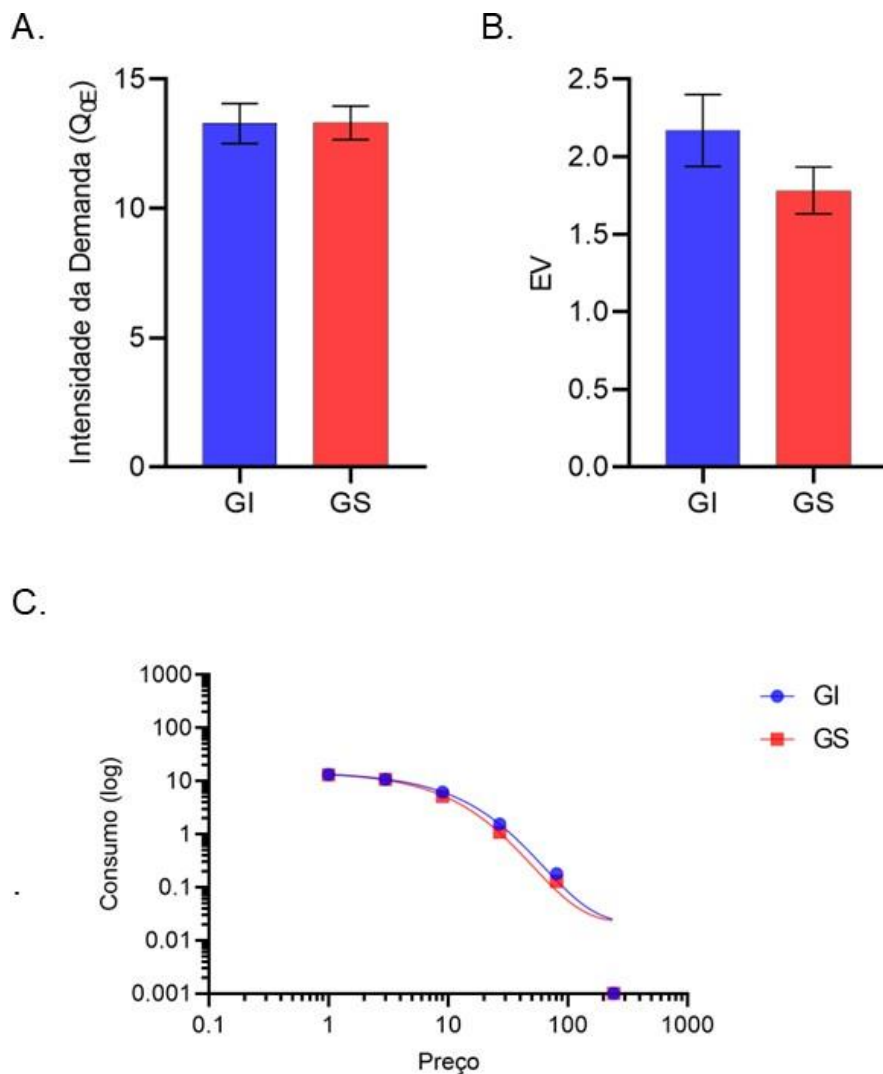
Demanda por Sacarose (10% e 4%)

A partir das medidas empíricas da curva de demanda, obteve-se que a média do consumo de sacarose a 10%, obtida empiricamente, quando o preço é mínimo (Q_{0E}) do grupo GI foi de 13.28 g/kg (± 2.69 , 11.57 – 14.99) e do grupo GS foi de 13.31 g/kg (± 2.26 , 11.87 – 14.75) (Tabela 2). O teste- t independente mostrou que a diferença entre as médias de consumo Q_{0E} dos grupos não foi significativa [$t_{(22)} = 0.025$, $p = 0.980$, $d = 0.010$] (Figura 4). Outros valores empíricos da curva de Demanda (BP_0 , BP_1 e $P_{m\acute{a}x}$), e medidas derivadas do modelo, estão apresentados na Tabela 2.

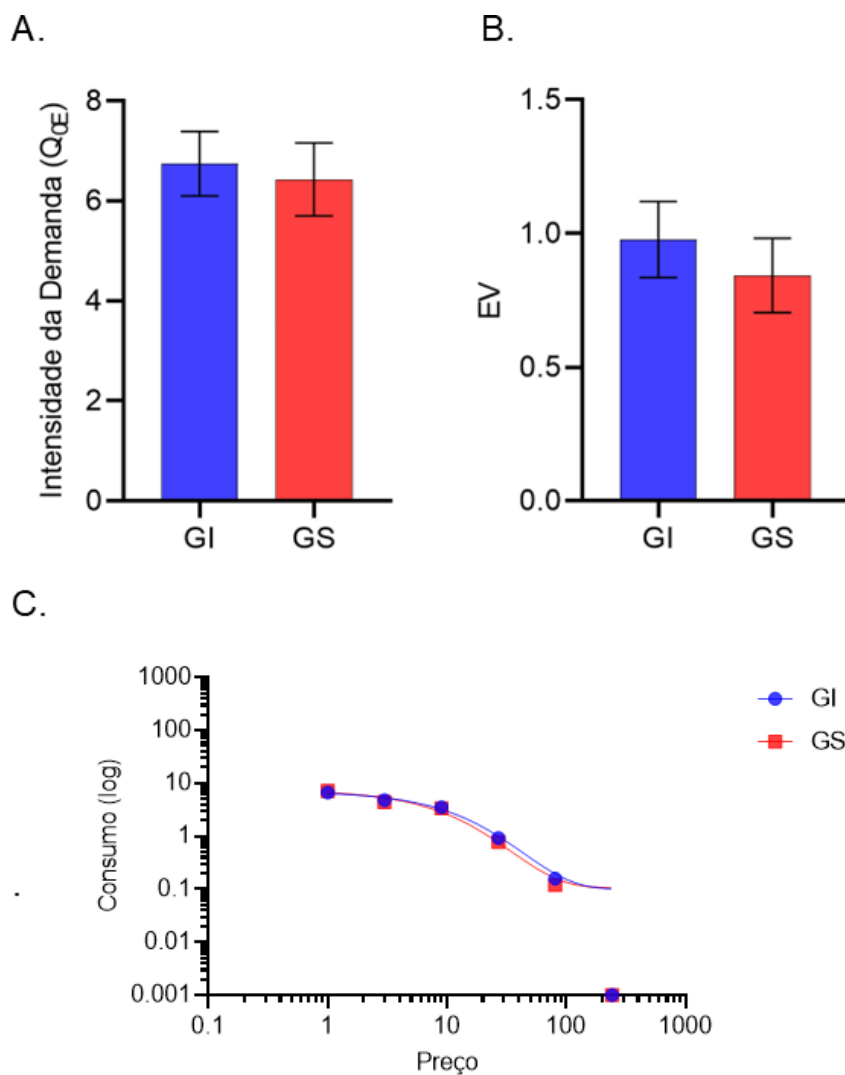
O modelo exponencial de Koffarnus apresentou bom ajuste aos dados, com R^2 de 0.98 (± 0.026 , 0.96 – 0.99) para o grupo GI e 0.99 (± 0.013 , 0.98 – 0.99) para o grupo GS. O consumo de sacarose a 10% quando o preço é mínimo (intensidade da demanda – Q_0), derivado a partir da curva, foi em média 15.05 g/kg (± 2.51 , 13.46 – 16.65) para os sujeitos do GI e 15.28 g/kg (± 2.53 , 13.58 – 16.98) para os sujeitos do GS. Não houve diferença significativa entre a média do parâmetro Q_0 dos grupos [$t_{(21)} = 0.214$, $p = 0.833$, $d = 0.089$]. O valor essencial (VE) da sacarose a 10% foi em média maior para os sujeitos isolados (GI: 2.17, ± 0.80 ; 1.65 – 2.68; GS: 1.78, ± 0.50 , 1.44 – 2.11; Fig. 4), mas o teste- t independente não apontou diferença estatisticamente significativa entre o VE dos grupos [$t_{(21)} = -1.370$, $p = 0.185$, $d = -0.572$] (Figura 4).

Figura 4

Demanda por sacarose a 10%



Nota. (A) Consumo a preços próximos de zero (Q_{0E}) para a sacarose a 10%. (B) Valor essencial da sacarose a 10%. (C) Curvas de demanda para a sacarose a 10%. O *eixo-x* do gráfico mostra o preço em unidades logarítmicas $\log_{10}$ e o *eixo-y* representa o consumo dos sujeitos nas mesmas unidades. Os dados Q_{0E} e VE mostram média $\pm$ EP.

Figura 5*Demanda por sacarose a 4%*

Nota. (A) Consumo a preços próximos de zero (Q_{0E}) para a sacarose a 4%. (B) Valor essencial da sacarose a 4%. (C) Curvas de demanda para a sacarose a 4%. O *eixo-x* do gráfico mostra o preço em unidades logarítmicas $\log_{10}$ e o *eixo-y* representa o consumo dos sujeitos nas mesmas unidades. Os dados Q_{0E} e VE mostram média $\pm$ EP.

Tabela 2*Medidas obtidas a partir da curva de demanda*

10% Sacarose							
	Q_{0E}	Q_0	α	VE	BP_0	BP_1	$P_{m\acute{a}x}$
GI	13.28 g/kg (± 2.69)	15.05 g/kg (± 2.51)	0.001 ($\pm$ 0.0004)	2.17 (± 0.80)	R = 243 – 243	R = 81 – 81	R = 3 – 27
GS	13.31 g/kg (± 2.26)	15.28 g/kg (± 2.53)	0.002 (± 0.0005)	1.78 (± 0.50)	R = 81 – 243	R = 27 – 81	R = 3 – 27
4% Sacarose							
	Q_{0E}	Q_0	α	VE	BP_0	BP_1	$P_{m\acute{a}x}$
GI	6.75 g/kg (± 2.24)	7.18 g/kg (± 2.35)	0.002 ($\pm$ 0.001)	0.97 g/kg (± 0.49)	R = 81 – 243	R = 27 – 243	R = 9 – 27
GS	6.43 g/kg (± 2.42)	7.82 g/kg (± 3.98)	0.002 ($\pm$ 0.002)	0.84 g/kg (± 0.48)	R = 27 – 243	R = 9 – 243	R = 9 – 81

Nota. GI: Grupo Isolado; GS: Grupo Social. R: amplitude. Dados mostram média $\pm$ dp.

A média do consumo Q_{0E} da concentração mais baixa de sacarose (4%) foi de 6.75 g/kg (± 2.24 , 5.32 – 8.17) para o GI e de 6.43 g/kg (± 2.42 , 4.80 – 8.06) para o GS (ver Tabela 2), e não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre as médias dos grupos [$t_{(21)} = -0.325$, $p = 0.749$, $d = -0.136$] (Figura 5). Um sujeito do grupo social foi considerado um outlier e por isso foi removido da análise do consumo Q_{0E} . No entanto, seus dados foram usados para a obtenção dos parâmetros da curva de demanda dado que o ajuste do modelo foi feito para cada sujeito e que o consumo no preço mínimo é parametrizado dentro da equação usada. Para as outras medidas obtidas a partir da curva de demanda, consultar Tabela 2.

Novamente o modelo exponenciado de Koffarnus apresentou um bom ajuste aos dados, com R^2 de 0.95 (± 0.033 , 0.93 – 0.98) para o grupo GI e 0.96 (± 0.035 , 0.94 – 0.98)

para o grupo GS. Não houve diferença significativa entre a média da intensidade (Q_0) da demanda por sacarose a 4% dos grupos [GI: 7.18 g/kg, $\pm$ 2.35, 5.69 – 8.68; GS: 7.82 g/kg, $\pm$ 3.98, 5.29 – 10.35; $t_{(22)} = 0.478$, $p = 0.638$, $d = 0.195$]. Ainda, e como previsto pela parametrização do modelo, não houve diferença significativa entre as médias do VE dos grupos [GI: 0.97 g/kg, $\pm$ 0.49, 0.66 – 01.28; GS: 0.84 g/kg, $\pm$ 0.48, 0.53 – 1.14; $t_{(22)} = -0.681$, $p = 0.503$, $d = -0.278$] (ver Figura 5).

Discussão

O objetivo da presente pesquisa era verificar se o isolamento de ratos durante a adolescência altera a sensibilidade a recompensas não farmacológicas, quando comparados a ratos que passaram esse período do desenvolvimento em grupo, a partir de um modelo quantitativo de análise da sensibilidade – demanda. Além disso, o uso de duas concentrações da recompensa não farmacológica adotada nesta pesquisa (sacarose a 10% e 4%) tinha o intuito de verificar se a sensibilidade de isolados poderia depender da concentração do açúcar. Isso se relaciona à observação de que, em paradigmas de consumo livre com tempo limitado, em geral, o efeito do IS sobre a sensibilidade parece promover um maior consumo de sacarose em altas concentrações (>5%). Em contraste, para concentrações inferiores a 5%, algumas evidências apontam para um efeito oposto do IS sobre o consumo, isto é, animais isolados consomem menos sacarose em baixa concentração.

Nossas medidas revelaram que o IS de ratos durante a adolescência não afetou os comportamentos relacionados a sacarose (10% e 4%) dos sujeitos a partir dos parâmetros obtidos pela análise de demanda, dado que, roedores que foram isolados durante a adolescência não diferiram no valor essencial (VE) da sacarose, em nenhuma das duas concentrações avaliadas, na fase adulta, quando comparados a roedores que cresceram em

contato social. Adicionalmente, não foram observadas diferenças entre os grupos nos demais parâmetros da curva de demanda.

Sendo assim, a medida de demanda utilizada no presente estudo apresenta os primeiros resultados que se tem conhecimento na literatura acerca da sensibilidade à sacarose de roedores isolados na adolescência, quando avaliada a partir do VE calculado fazendo uso do parâmetro de elasticidade (α). Com isso, o IS na adolescência não afetou a sensibilidade a uma recompensa não farmacológica quando comparados ao grupo controle criado em contato social, tampouco reproduziu o padrão de consumo previamente observado em animais isolados quando concentrações altas e baixas de sacarose são utilizadas na avaliação do consumo livre com tempo limitado.

O Isolamento Social na Adolescência Não Altera a Atividade Locomotora

Antes da avaliação da demanda, foi avaliada a atividade exploratória no campo aberto. Esta avaliação tinha o objetivo de verificar possíveis diferenças no comportamento locomotor antes da exposição aos testes operantes, uma vez que estudos prévios tinham reportado que o isolamento poderia estar associado a um fenótipo de hiperatividade que poderia afetar os testes de procura de álcool (Fone & Porkess, 2008). O campo aberto também permite avaliar comportamentos de ansiedade (tempo de permanência no centro e *rearing*) que são importantes na interpretação dos resultados do presente estudo.

Os resultados mostraram que não houve diferenças entre o grupo isolado na adolescência e o grupo controle na distância percorrida total. Este resultado coincide com o reporte de diversos estudos que apontam que o isolamento não afeta a atividade locomotora exploratória de ratos (Brenes et al., 2008; Lander et al., 2017; Rivera-Irizarry et al., 2020). No entanto, outros estudos mostram que o isolamento na adolescência de roedores machos resulta em hiperatividade no OFT, (Amiri et al., 2015; Gentsch et al., 1981; Heidbreder et al., 2000; Zhao et al., 2009) sendo este efeito observado na maioria dos estudos (Walker et al.,

2019). Além disso, também existem resultados de menor atividade no campo aberto (ex. Manojlović et al., 2024).

Como ocorreu com a medida de atividade locomotora, também não foram encontradas diferenças entre os grupos no tempo de exploração do centro do OFT ou no comportamento de *rearing*. Ambas medidas têm sido discutidas como indicadores de um fenótipo comportamental de ansiedade (Lezak et al., 2017). Na literatura do IS na adolescência, estas medidas costumam ser menos reportadas que a da distância total percorrida, mas os resultados do presente estudo coincidem com os reportes de Brenes et al. (2008), Kim et al. (2025) e Rivera-Irizarry et al. (2020). Embora existam evidências de efeito ansiogênico (Amiri et al., 2015; Dalrymple-Alford & Benton, 198; Lander et al., 2017; Manojlović et al., 2024) e de efeitos ansiolíticos do isolamento (Heidbreder et al., 2000; Torshell et al., 2006).

Atualmente, não há consenso sobre as razões da alta variabilidade dos efeitos do IS avaliados no teste de campo aberto. Entre as hipóteses propostas, destaca-se a duração do protocolo de isolamento, que deve ser de pelo menos três semanas para que efeitos comportamentais sejam detectados (Archer, 1969; Spear, 2000; Walker et al., 2019; Whitaker et al., 2013). Além disso, diferentes espécies e linhagens de roedores são utilizadas, nas quais o início da adolescência ocorre em dias pós-natais distintos (Bell, 2018; Walker et al., 2019). Essas variações, combinadas à diversidade dos protocolos de isolamento descritos na literatura, podem resultar em manipulações fora do período crítico da adolescência, reduzindo a probabilidade de interferir em comportamentos sociais que se intensificam nessa fase do desenvolvimento (Baenninger, 1967; Bell et al., 2018; Panksepp, 1981), que é o objetivo do protocolo de IS social adolescente.

O intuito do presente estudo em usar uma medida de campo aberto voltava-se a possuir uma medida de controle de atividade locomotora que auxiliasse na interpretação de nossos resultados. Sendo assim, a partir dos resultados obtidos – ausência de efeito do

isolamento adolescente sobre a atividade locomotora em todos os parâmetros – possíveis efeitos do isolamento sobre a sensibilidade a sacarose em um dos grupos, não poderiam ser explicados por um incremento geral na atividade locomotora dos roedores.

O Isolamento Social na Adolescência Não Altera a Demanda por Sacarose

É reconhecido que roedores isolados durante a adolescência apresentam a sensibilidade a estímulos alterada (aumentada) (Spear, 2000). A maior parte das evidências de alterações na sensibilidade às recompensas provem de estudos em modelos de autoadministração de drogas, nos quais é observado que roedores isolados na adolescência adquiriram a resposta mais rápido e consomem mais cocaína (Baarendse et al., 2014; Fosnocht et al., 2019; Howes et al., 2000), além apresentarem um maior reestabelecimento nas repostas de procura por cocaína (Fosnocht et al., 2019); também apresentam maior procura por heroína (Singh et al., 2022); maior consumo (Cortés-Patiño et al., 2016; McCool & Chappell, 2009) e resistência a extinção por álcool (Cortés-Patiño et al., 2016) que os grupos que não passaram por isolamento. Ainda, em modelos de preferência condicionada por lugar (CPP), onde isolados na adolescência apresentam maior preferência por anfetamina, álcool e cocaína (Whitaker et al., 2013; Zakharova et al., 2009), e maior resistência a extinção do CPP (Cortés-Patiño et al., 2023; Whitaker et al., 2013). Além disso, consomem mais álcool (Advani et al., 2007) e açúcar (Acero-Castillo et al., 2021) em testes de escolha com garrafas.

Embora possa parecer que o isolamento social na adolescência altere de maneira pervasiva a sensibilidade a diferentes tipos de reforçadores, essa interpretação deve ser feita com cautela, uma vez que a literatura pré-clínica sobre os efeitos do isolamento na adolescência na sensibilidade a reforçadores não farmacológicos ainda é limitada. É esperado que a maioria dos estudos investigue substâncias de abuso, dado que o isolamento social tem sido amplamente utilizado como modelo experimental para o estudo do transtorno por uso de

substâncias (TUS) (Butler, 2016). Isso se deve ao isolamento na adolescência produzir um fenótipo comportamental caracterizado por maior consumo de drogas e por alterações em sistemas neuronais de recompensa, semelhantes às observadas em indivíduos com TUS (Fone e Porkess, 2008; Nall et al., 2021; Walker et al., 2019).

Em relação aos estudos sobre os efeitos do isolamento que usaram o açúcar como recompensa, existem evidências de que ratos isolados na adolescência consomem mais açúcar em altas concentrações (>5%) e aumentam o consumo com a exposição a concentrações ascendentes de açúcar, quando comparados aos criados em grupo (Acero-Castillo et al., 2021; Hall et al., 1997) e que o efeito oposto (consumo reduzido) é observado em alguns estudos (Begni et al., 2020; Potrebic et al., 2021; Soga et al., 2015) para sacarose em concentração mais baixa (<5%). No entanto, esses resultados são provenientes de medidas de paradigmas de consumo em testes de duas garrafas, que usam medidas de volume relativo de líquido ingerido pelo sujeito como parâmetro de sensibilidade à recompensa. Existem evidências na literatura que indicam que quando pretendemos observar a sensibilidade a recompensas a partir de medidas de comportamentos relacionados a estímulos, o tipo de comportamento estudado importa para as conclusões em questão (Samson et al., 1998; McCool & Chappell, 2009).

Essa distinção é ilustrada no estudo seminal de Samson et al. (1998), que adotou um protocolo experimental que permitiu separar diferentes aspectos das respostas de consumo de roedores – resposta de ingestão da substância *vs* resposta de pressão a barra pela substância – e comparou dois grupos, um grupo de roedores consumiu sacarose e, o outro, álcool. O estudo revelou que quando o volume de substância ingerida foi avaliado, o grupo sacarose consumiu maiores volumes da substância comparado ao grupo que consumiu álcool, no entanto, quando observado o valor do BP, ambas as substâncias mantêm as respostas de pressão a barra ao longo de incrementos na razão do esquema na mesma medida. Dessa

maneira, o estudo traz indicações de que, para tirar conclusões sobre como um estímulo altera o comportamento (sensibilidade), é necessário observar o tipo de contingência na qual o comportamento ocorre.

Uma forma de categorizar respostas dentro de uma sequência de comportamentos relacionados a estímulos, que é a utilizada no experimento de Samson et al., é caracterizar comportamentos a partir de sua função Apetitiva ou Consumatória. Essa abordagem, advinda da etologia, e organizada a partir de estudos de observação do comportamento (Ball & Balthazart, 2008), caracteriza as respostas mais variáveis que estão relacionadas a procura (*seeking*) por estímulos (ou a pistas relacionadas ao estímulo) como respostas *apetitivas* e, respostas que são mais estereotipadas e que normalmente finalizam a sequência de respostas que teve início na fase apetitiva, como respostas *consumatórias* (Ball & Balthazart, 2008; Craig, 1917; Samson et al., 1998).

Os achados de que roedores isolados na adolescência são mais sensíveis a sacarose – consomem mais a substância do que roedores que cresceram em grupo – em medidas de consumo de testes de duas garrafas, costuma ser entendida como uma medida consumatória. Mais especificamente, como medem respostas consumatórias relacionadas a ingestão, referem-se ao volume de líquido ingerido pelo sujeito (Samson et al., 1998). Dessa maneira, a literatura parece apontar que roedores isolados na adolescência apresentam maior sensibilidade a altas concentrações de sacarose quando respostas consumatórias estão sendo avaliadas em testes de preferência com garrafas (Acero-Castillo et al., 2021; Hall et al., 1997). Poucos estudos avaliaram os efeitos do isolamento social na adolescência na sensibilidade dos roedores a substâncias não farmacológicas em paradigmas que permitem a observação de respostas apetitivas (Amitai et al., 2019; Fosnocht et al., 2019; Lallai et al., 2024; Singh et al., 2022), que é como costuma ser entendido o tipo de resposta avaliada na fase de demanda de nossos experimentos.

A demanda é uma medida da eficácia do reforçador em manter um comportamento ao longo do incremento do preço (Hodos, 1961; Hursh & Silberberg, 2008). No presente estudo, a demanda foi avaliada a partir da avaliação inicial do consumo em FR1 (consumo a preços próximos de zero – Q_0), e com incrementos progressivos de razão, o que permitiu o estabelecimento das curvas de demanda. A sensibilidade às mudanças no preço é aferida a partir do valor essencial (VE) do estímulo que é calculada partir da elasticidade (α) da curva de demanda.

Análises iniciais das respostas em FR1 (Q_0 e Q_{0E}) por sacarose revelaram que o isolamento social de roedores durante a adolescência não alterou as respostas de procura por uma solução de sacarose quando utilizadas concentrações de 10% ou 4% (p/v). Esses resultados replicam os achados dos estudos de Fosnocht et al. (2019) e Singh et al. (2022) onde o isolamento social de roedores na adolescência não alterou o consumo de pellets de sacarose, nem o consumo de uma solução de sacarose a 10% em razão fixa, respectivamente.

Alguns autores interpretam o consumo na linha de base da tarefa de demanda (consumo a preços próximos de zero — Q_0) como uma medida de comportamento consumatório, caracterizado por menor variabilidade e respostas mais estereotipadas (Oleson et al., 2011). No entanto, não parece adequado equiparar o consumo Q_0 em roedores às medidas consumatórias obtidas em testes de preferência com garrafas. Nesses últimos, o estímulo permanece livremente disponível, enquanto nas tarefas operantes, mesmo a preços baixos, o acesso à consequência depende de um requisito de resposta (pressão à barra), o que implica maior variabilidade comportamental. Essa distinção também diferencia as tarefas de consumo na linha de base em roedores das tarefas hipotéticas de compra utilizadas para avaliar a demanda em humanos (Reed e Kaplan, 2016), nas quais o consumo a preço zero pode simular mais adequadamente uma situação de consumo livre. Dessa forma, no presente estudo, o consumo a preços próximos de zero (Q_0) será tratado como um comportamento

apetitivo de baixo custo de resposta. Com isso, nossos resultados de sensibilidade inferidos a partir dessas medidas de procura apetitiva de baixo custo (Q_0 e Q_{0E}), indicam que além do isolamento não ter alterado a sensibilidade a sacarose, essa sensibilidade dos isolados também não dependeu da concentração da substância, diferente do que parece ocorrer em paradigmas consumatórios em testes de consumo livre com tempo limitado.

O isolamento social também não afetou as respostas por sacarose frente aos incrementos de preço, conforme indicado pelos cálculos de elasticidade da demanda e de valor essencial. Esse resultado está em consonância com os achados de Fosnocht et al. (2019) e Singh et al. (2022), que observaram que o isolamento social na adolescência não altera a procura por sacarose em uma tarefa de razão progressiva em roedores. Junto a isso, existe a possibilidade desse padrão de alteração de respostas consumatórias, sem a alteração de respostas de procura em PR, não ser exclusivo do isolamento na adolescência, pois resultados semelhantes já foram observados em outros estudos. Como em Mastrogiovanni et al. (2021), onde o aumento de respostas consumatórias (*magazine entries*) diante de pistas pareadas à sacarose durante o reestabelecimento foi observado, mas em ratos que foram isolados na idade adulta que, contudo, não apresentaram diferenças, em relação aos criados em grupo, na fase de PR do teste. É importante ressaltar, no entanto, que, nos estudos citados, o valor reforçador foi estimado a partir do ponto de ruptura do esquema de razão progressiva, parâmetro distinto da principal variável dependente adotada neste estudo.

O uso de uma medida de demanda neste estudo foi motivado pela possível insensibilidade do *breakpoint* (BP) como índice do valor reforçador do estímulo. Até o momento da execução desta pesquisa, o BP era a única medida utilizada em estudos que investigavam os efeitos do IS na adolescência sobre as respostas por sacarose em paradigmas de razão progressiva (PR). Evidências provenientes de outras manipulações experimentais indicam que a elasticidade da demanda (α) pode ser mais sensível para capturar os efeitos da

variável independente, quando o BP não detecta diferenças (Lamb e Daws, 2013; Schwartz et al., 2018). No entanto, neste estudo, não foram observadas diferenças na demanda entre roedores isolados e controles.

Nossos resultados sugerem que o isolamento social na adolescência não altera a sensibilidade a recompensas de maneira generalizada. Ao menos com relação ao açúcar, o isolamento não parece alterar a sensibilidade quando obtida a partir das respostas apetitivas dos roedores. Como ressaltado por Fosnocht et al. (2019) e Singh et al. (2022) que, além da sacarose, também realizaram testes com drogas como recompensa (cocaína e heroína, respectivamente), as evidências disponíveis parecem apontar para um efeito específico do isolamento social sobre os comportamentos apetitivos relacionados a recompensas: o isolamento social na adolescência aumenta a sensibilidade às drogas, mas não a outros reforçadores naturais, como a sacarose.

Evidências de estudos que usam modelos animais de uso abusivo de substâncias podem ajudar a entender por que o isolamento social na adolescência apresenta alguns efeitos sobre a sensibilidade a recompensas que parecem ser específicos as drogas. Por exemplo, a literatura mostra que um dos efeitos do IS na adolescência, a nível neurobiológico, são alterações do sistema de recompensas mesolímbico dopaminérgico (Fone & Porkess, 2008, Walker et al., 2019). Já foi identificado que incrementos no nível de atividade desse sistema ocorrem em roedores isolados tanto no consumo de drogas (Cortés-Patiño et al., 2023), quanto no consumo de reforçadores naturais (Lallai et al., 2024). No entanto, isto é esperado, uma vez que se sabe que tanto os comportamentos relacionados ao consumo de drogas, quanto ao consumo de reforçadores naturais, compartilham a ativação do sistema de recompensa cerebral, como a ativação do sistema mesolímbico dopaminérgico. Mas o que parece ocorrer é que existem regiões específicas, com especial foco ao NAc e suas conexões, desse sistema cujas adaptações são necessárias para o desenvolvimento de comportamentos

relacionados as drogas, que não ocorrem quando reforçadores naturais são usados como recompensa (Nall et al., 2021).

Estudos que analisaram a atividade de subsistemas relacionados ao comportamento de busca por drogas mostraram que áreas como o *core* do Núcleo Accumbens (NAcc), a área tegmental ventral (ATV) e os córtex pré-límbico (PL) e infralímbico (IL), parecem apresentar alterações de plasticidade específicas em resposta ao consumo de drogas, enquanto outras áreas, relacionadas ao circuito de aprendizagem de recompensas, regulam tanto os comportamentos relacionados às drogas quanto os relacionados a reforçadores naturais. Adicionalmente, as alterações de plasticidade decorrentes do consumo de drogas são mais duradouras que aquelas observadas em resposta a reforçadores naturais (Nall et al., 2021; Westwater et al., 2016). Dessa forma, a alteração na sensibilidade adolescente às drogas pode ser produto de um efeito de interação entre os efeitos neurobiológicos do IS e a forma como as drogas promovem alterações em regiões específicas do sistema mesolímbico dopaminérgico.

Além disso, os resultados desse estudo vão na mesma direção de estudos que mostram diferenças nos padrões comportamentais de consumo de reforçadores naturais como o açúcar e as drogas (Westwater et al., 2016). Por exemplo, o *binging*² por açúcar em roedores foi observado por Colantuoni et al. (2001) no grupo de roedores que consumiu glicose em acesso intermitente, com maior percentual sendo consumido na primeira hora de acesso, mas não ocorreu com os roedores do grupo com acesso *ad libitum*. Enquanto para drogas, o *binging* também ocorre com acesso *ad libitum* e é relativamente estável durante todo o período de disponibilidade (Tornatzky & Miczek, 2000). Ainda, a alta motivação por açúcar (nesse estudo uma maior resposta comparada a linha de base) após um período de abstinência também é observada em regimes de acesso intermitente, mas apenas para roedores do grupo

² Incremento excessivo do consumo da substância em um curto intervalo de tempo.

com acesso intermitente prolongado (12h) ao açúcar, enquanto o grupo com sessões de apenas 30 min não foram suficientes para aquisição de tal padrão (Avena et al., 2005).

Enquanto para as drogas, uma alta motivação (a partir de esquemas de PR) para o consumo já foi caracterizado para diferentes drogas (Westwater et al., 2016), como em Allain e Samaha (2018) onde sessões intermitentes de autoadministração mais longas (6h) ou curtas (2h) foram suficientes para estabelecer uma alta motivação por cocaína. Também é válido mencionar que, após longos períodos de consumo de cocaína, a procura pela droga não é suprimida por um aversivo condicionado, enquanto a procura por açúcar é sensível a supressão, outra diferença no padrão comportamental relacionado a drogas e ao açúcar (Vanderschuren & Everitt, 2004).

É importante ressaltar que embora o consumo excessivo de açúcar seja continuamente comparado com o consumo de drogas, não há consenso na literatura sobre se os fenótipos comportamentais observados no consumo de reforçadores naturais se assemelham aos usados para caracterizar os observados em TUS (Kending, 2014; Westwater et al., 2016). As evidências para o compreender o consumo de açúcar a partir de modelos de adição são limitadas, contando com um menor número de estudos e a ausência de testes em paradigmas que permitam a comparação direta em relação aos modelos de adição a drogas, faltando esclarecimento sobre se o consumo de açúcar causa por exemplo síndrome de abstinência e reestabelecimento da resposta de procura, ambas características vistas no espectro de comportamentos observados em modelos animais de TUS (Westwater et al., 2016). Resultados como os do presente estudo por exemplo, são importantes, pois demonstram que variáveis que afetam o consumo e a procura de diversas drogas – como o isolamento durante a adolescência – não afetam a procura pelo açúcar.

É necessário mencionar que embora esta pesquisa não tenha mostrado diferenças no valor reforçador do açúcar entre ratos isolados e ratos criados em duplas, não é possível

afirmar de forma concluinte que esta manipulação não afeta as respostas de procura por açúcar. Existe uma característica que nosso estudo tem em comum com grande parte da literatura que avalia o consumo abusivo de substâncias a partir de diferentes modelos experimentais: o sujeito tinha apenas uma opção relevante dentro da caixa experimental para alocar seu comportamento – no presente estudo, pressionar uma barra para obter o açúcar – ou seja, não foi dada a opção de escolher entre o açúcar e outra consequência relevante. Dessa maneira, outra forma de interpretar a ausência de diferença entre roedores isolados na adolescência e os que cresceram em grupo, seria entender que quando comparamos esses grupos em esquemas operantes onde é dada apenas uma opção relevante de escolha ao animal, os sujeitos não parecem diferir na sua sensibilidade ao açúcar como reforçador, mas não é possível concluir quanto ao que ocorreria caso a sensibilidade fosse avaliada a partir da escolha entre diferentes reforçadores (açúcar *versus* droga, açúcar *versus* comida, açúcar *versus* interação social).

Isto é importante pois, nas últimas décadas, dentro do debate sobre como drogas e reforçadores não farmacológicos alteram o comportamento dos indivíduos, a incorporação de paradigmas de escolha tem mudado a perspectiva sobre como os comportamentos de vício em drogas são interpretados. Autores como Ahmed (2024) têm apontado que os designs mais clássicos de estudos de comportamentos relacionados as drogas costumavam forçar o animal a consumir a droga por meio de administração crônica ou oferecer a oportunidade da autoadministração, mas com apenas uma opção. Com esse tipo de design não seria possível dizer se comportamentos classificados como uso abusivo da droga ocorrem pelo fato de a substância causar um transtorno que leva a um consumo excessivo, ou se esse comportamento é apenas uma resposta esperada a situação em que não existe outra opção relevante além do uso da droga, dificultando a interpretação dos achados.

Com isso, a partir da produção de conhecimento das últimas décadas em estudos com roedores, existem muitas evidências mostrando que, quando é dada uma alternativa ao consumo da droga no ambiente experimental (duas barras, cada uma entregando um estímulo diferente), a maioria dos sujeitos prefere a alternativa que não é a droga (Ahmed, 2010, 2018). Por exemplo, já foi identificado que roedores preferem sacarina (açúcar artificial) a cocaína e a heroína (Lenoir et al., 2007; Vandaele et al., 2016) e preferem comidas palatáveis a metanfetamina, mesmo com história prévia de autoadministração da droga (Caprioli et al., 2015).

Sabe-se que, a partir de uma análise da economia comportamental, existem variáveis que alteram a escolha entre diferentes reforçadores que não depende apenas de uma comparação mais geral entre drogas e reforçadores não farmacológicos, e vêm ajudando a esclarecer como a presença de estímulos que competem entre si alteram o consumo do sujeito. O comportamento de consumo, bem como a escolha de um estímulo em relação ao outro, pode ser afetada por variáveis como o preço dos estímulos (como muda o consumo quando o preço relativo varia); pela relação de interação entre os estímulos (substituição, complementariedade e independência); pelo tipo de economia (aberta ou fechada) e por quanto o animal pode gastar (em respostas) para consumir (Reed et al., 2013; Reed & Kaplan, 2016). Dessa maneira, novas evidências de consumo em situações mais complexas – escolha a partir de uma perspectiva da economia comportamental – podem fornecer esclarecimentos sobre se a forma como o IS na adolescência altera a sensibilidade a estímulos específicos, como a sacarose.

Pode ser levantada uma discussão relacionada às condições utilizadas para o grupo controle desta pesquisa. Nosso estudo adotou o alojamento padrão de laboratório (em pares) para os sujeitos do GS, o que difere do alojamento padrão comumente utilizado em estudos da área do IS, nos quais grupos maiores (ex.: 2-4 ou 3-5 sujeitos por caixa), e com número

variado de sujeitos, costumam compor a configuração do grupo de comparação. Ou seja, com essa configuração, os resultados observados na literatura sobre IS na adolescência dizem respeito à comparação de sujeitos isolados com sujeitos que experimentaram um nível mais elevado de sociabilidade e maiores possibilidades de diversificação das interações com os pares da espécie, o que pode alterar o comportamento subsequente na idade adulta (Spear, 2000). Dessa maneira, nossas conclusões com relação ao isolamento dizem respeito aos efeitos do IS adolescente em comparação a sujeitos criados em grupos sociais comumente observados em laboratórios de pesquisa. Portanto, é necessário apontar que resultados diferentes poderiam ter sido observados ao comparar sujeitos isolados na adolescência a sujeitos que experimentaram um maior nível de sociabilidade.

Existem evidências indicando que o tamanho do grupo de alojamento altera a frequência de comportamentos relacionados a uma recompensa não farmacológica – estímulos sociais –, mas isso é observado entre os extremos das condições de alojamento (Kim & Lee, 2025). Nas quais sujeitos isolados apresentam um maior número de interações sociais comparados a roedores alojados em grupos de *oito* indivíduos. Em contraste, os grupos sociais alojados em pares ou em quatro sujeitos apresentam níveis de sociabilidade semelhantes entre si e não diferem dos grupos extremos (Kim & Lee, 2025). Isso poderia indicar que diferenças em comportamentos relacionados a estímulos sociais entre isolados e criados em grupo só seriam observadas ao comparar condições extremas de alojamento. Entretanto, outros estudos já apontaram efeitos do isolamento sobre a frequência de interações sociais ao comparar sujeitos isolados tanto com grupos de tamanho comum na área do IS (Makinodan et al., 2017) quanto com grupos de alojamento em pares (Tanás et al., 2015), efeito também observado para o consumo de comida (Simon et al., 2024). Em relação aos comportamentos relacionados à sacarose em testes operantes de baixo custo de resposta (FR), estudos que utilizaram grupos controle maiores (> 2 sujeitos), efeitos do isolamento já

foram observados (Amitai et al., 2019; Lallai et al., 2024) ou não (Fosnotch et al., 2019; Singh et al., 2022). Sendo assim, torna-se necessária a investigação de quanto a variação no tamanho do grupo controle poderia se refletir em diferenças nos comportamentos de procura por sacarose em isolados, uma vez que, com as evidências atuais, ainda não é possível chegar a um esclarecimento sobre essa questão.

Ainda, é importante destacar que os conhecimentos atuais sobre os efeitos do isolamento adolescente sobre a sensibilidade aos estímulos dos roedores dizem respeito a esses efeitos em roedores machos, pois uso de fêmeas dessa ordem nos estudos da área foi destacadamente menor (Spear, 2011; Walker et al., 2019). Alguns estudos que adotaram fêmeas como sujeito, observaram que os efeitos do IS sobre a sensibilidade podem ser sexo-dependentes (Begni et al., 2020; Cann et al., 2020; Douglas et al., 2004; Fosnocht et al., 2019; Hong et al., 2012; Ortellì et al., 2023). Sendo assim, é importante destacar que as evidências obtidas a partir da presente pesquisa contribuem para a área de investigação dos efeitos do IS sobre a sensibilidade a recompensas com a limitação das conclusões sobre um aparente efeito específico do IS sobre a sensibilidade as drogas poderem ser atribuídas apenas a roedores machos. Com isso, além da necessidade de explorar paradigmas como a escolha, é necessário que futuras pesquisas adotem o uso de fêmeas como sujeitos para que as evidências sobre os efeitos do IS na sensibilidade a recompensas possam ser expandidas e verificado se o isolamento adolescente altera a sensibilidade a recompensas de maneira independente do sexo.

Conclusão

A partir das evidências discutidas, entende-se que quando falamos do isolamento social na adolescência, seus efeitos sobre a sensibilidade a recompensas de roedores machos não ocorrem de maneira generalizada para todos os estímulos e que, mesmo a partir de uma medida de valor reforçador mais sensível (VE), não parece afetar as respostas apetitivas a

sacarose (10 e 4% p/v) em tarefas de resposta única. Ainda, a partir de dados provenientes de estudos com modelos animais de uso abusivo de substâncias, as evidências parecem indicar que o consumo de drogas e açúcar por roedores parece ser diferente em termos das variáveis neurobiológicas e comportamentais que os afetam. Com isso, apesar do IS na adolescência consistentemente alterar a neurobiologia do sistema de recompensas cerebral e isto estar relacionado aos parâmetros de sensibilidade a recompensas observados nesses roedores, quando vamos avaliar essas alterações comportamentais, precisamos caracterizar que tipo de reforçador estava sendo usado e para manter qual tipo de resposta. Ainda, para uma caracterização mais ampla de como o IS pode alterar comportamentos relacionados a estímulos, seria interessante a adoção situações experimentais que esclareçam se esse efeito de incremento na sensibilidade, aparentemente específico as drogas, se mantém em situações de escolha.

Referências

- Acero-Castillo, M. C., Ardila-Figueroa, M. C., & Oliveira, S. B. (2021). Anhedonic type Behavior and anxiety Profile of wistar-UIS rats subjected to chronic social isolation. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *15*, 1-11.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.663761>
- Advani, T., Hensler, J. G., & Koek, W. (2006). Effect of early rearing conditions on alcohol drinking and 5-HT1A receptor function in *C57BL/6J* mice. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *10*(5), 595–603.
<https://doi.org/10.1017/S1461145706007401>
- Ahmed, S. H. (2010). Validation crisis in animal models of drug addiction: Beyond non-disordered drug use toward drug addiction. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *35*(2), 172–184.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.04.005>
- Ahmed, S. H. (2018). Trying to make sense of rodents' drug choice behavior. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *87*(Pt A), 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.09.027>
- Ahmed, S. H. (2024). The importance of choice and agency in animal models of addiction. *Journal of Neural Transmission*, *131*(5), 487–489.
<https://doi.org/10.1007/s00702-023-02712-8>
- Allain, F., & Samaha, A.-N. (2019). Revisiting long-access versus short-access cocaine self-administration in rats: Intermittent intake promotes addiction symptoms independent of session length. *Addiction Biology*, *24*(4), 641–651.
<https://doi.org/10.1111/adb.12629>
- Almeida, I. L. L., Rego, J. F., Teixeira, A. C. G., & Moreira, M. R. (2021). Social isolation and its impact on child and adolescent development: A systematic

- review. *Revista Paulista de Pediatria*, 40, 1-9. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2022/40/2020385>
- Amiri, S., Haj-Mirzaian, A., Rahimi-Balaei, M., Razmi, A., Kordjazy, N., Shirzadian, A., Ejtemaei Mehr, S., Sianati, H., & Dehpour, A. R. (2015). Co-occurrence of anxiety and depressive-like behaviors following adolescent social isolation in male mice: Possible role of nitrergic system. *Physiology & Behavior*, 145, 38–44. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.03.032>
- Amitai, N., Powell, S. B., & Young, J. W. (2019). Phencyclidine increased while isolation rearing did not affect progressive ratio responding in rats: Investigating potential models of amotivation in schizophrenia. *Behavioural Brain Research*, 364, 413–422. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.11.026>
- Arakawa, H. (2018). Ethological approach to social isolation effects in behavioral studies of laboratory rodents. *Behavioural Brain Research*, 341, 98-108. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.12.022>
- Archer, J. (1969). Contrasting effects of group housing and isolation on subsequent open field exploration in laboratory rats. *Psychonomic Science*, 14, 234–235. <https://doi.org/10.3758/BF03332812>
- Asano, Y. (1986). Characteristics of open field behavior of Wistar and Sprague-Dawley rats. *Jikken Dobutsu*, 35(4), 505-508. https://doi.org/10.1538/expanim1978.35.4_505
- Baarendse, P. J. J., Limpens, J. H. W., & Vanderschuren, L. J. M. J. (2014). Disrupted social development enhances the motivation for cocaine in rats. *Psychopharmacology*, 231(8), 1695-1704. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3362-8>

- Baenninger, L. P. (1967). Comparison of behavioural development in socially isolated and grouped rats. *Animal Behaviour*, 15(2–3), 312–323.
[https://doi.org/10.1016/0003-3472\(67\)90018-8](https://doi.org/10.1016/0003-3472(67)90018-8)
- Ball, G. F., & Balthazart, J. (2008). How useful is the appetitive and consummatory distinction for our understanding of the neuroendocrine control of sexual behavior? *Hormones and Behavior*, 53(2), 307–311.
<https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2007.09.023>
- Begni, V., Zampar, S., Longo, L., & Riva, M. A. (2020). Sex differences in the enduring effects of social deprivation during adolescence in rats: Implications for psychiatric disorders. *Neuroscience*, 437, 11–22.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.04.018>
- Behavioural Brain Research*, 359, 589–596. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.10.007>
- Bell, M. R. (2018). Comparing postnatal development of gonadal hormones and associated social behaviors in rats, mice, and humans. *Endocrinology*, 159(7), 2596–2613. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00220>
- Best, O., & Ban, S. (2021). Adolescence: Physical changes and neurological development. *British Journal of Nursing*, 30(5), 272–275.
<https://doi.org/10.12968/bjon.2021.30.5.272>
- Biro, L., Miskolczi, C., Szebik, H., Bruzsik, B., Varga, Z. K., Szenté, L., Tóth, M., Halász, J., & Mikics, É. (2023). Post-weaning social isolation in male mice leads to abnormal aggression and disrupted network organization in the prefrontal cortex: Contribution of parvalbumin interneurons with or without perineuronal nets. *Neurobiology of Stress*, 25, 100546.
<https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2023.100546>

Brenes Sáenz, J. C., Rodríguez Villagra, O. A., & Fornaguera Trías, J. (2008).

Differential effect of environment enrichment and social isolation on depressive-like behavior, spontaneous activity and serotonin and norepinephrine concentration in prefrontal cortex and ventral striatum. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 89(1), 85–93.

<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2007.11.004>

Bunney, P. E., Smethells, J. R., & LeSage, M. G. (2023). Substitutability of nicotine and sucrose in rats: A behavioral economic analysis. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 232, 173635.

<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2023.173635>

Burke, A. R., & Miczek, K. A. (2015). Escalation of cocaine self-administration in adulthood after social defeat of adolescent rats: Role of social experience and adaptive coping behavior. *Psychopharmacology*, 232(16), 3067-3079.

<https://doi.org/10.1007/s00213-015-3947-5>

Burton, C. L., Noble, K., & Fletcher, P. J. (2011). Enhanced incentive motivation for sucrose-paired cues in adolescent rats: Possible roles for dopamine and opioid systems. *Neuropsychopharmacology*, 36, 1631-1643.

<https://doi.org/10.1038/npp.2011.44>

Butler, T. R., Karkhanis, A. N., Jones, S. R., & Weiner, J. L. (2016). Adolescent social isolation as a model of heightened vulnerability to comorbid alcoholism and anxiety disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 40(6), 1202–1214.

<https://doi.org/10.1111/acer.13075>

Cann, C., Venniro, M., Hope, B. T., & Ramsey, L. A. (2020). Parametric investigation of social place preference in adolescent mice. *Behavioral Neuroscience*, 134(5), 435-443. <https://doi.org/10.1037/bne0000406>

- Caprioli, D., Zeric, T., Thorndike, E. B., & Venniro, M. (2015). Persistent palatable food preference in rats with a history of limited and extended access to methamphetamine self-administration. *Addiction Biology*, 20(5), 913–926. <https://doi.org/10.1111/adb.12220>
- Colantuoni, C., Schwenker, J., McCarthy, J., Rada, P., Ladenheim, B., Cadet, J.-L., Schwartz, G. J., Moran, T. H., & Hoebel, B. G. (2001). Excessive sugar intake alters binding to dopamine and mu-opioid receptors in the brain. *Neuroreport*, 12(16), 3549–3552. <https://doi.org/10.1097/00001756-200111160-00035>
- Colonnello, V., Iacobucci, P., Anderson, M. P., & Panksepp, J. (2011). Brief periods of positive peer interactions mitigate the effects of total social isolation in young *Octodon degus*. *Developmental Psychobiology*, 53(3), 280–290. <https://doi.org/10.1002/dev.20520>
- Cortés-Patiño, D. M., Ballesteros-Acosta, H., Martin Neira, V., Pérez Contreras, D. R., & Lamprea, M. R. (2023). Post-weaning social isolation increases the incentive value of nicotine-related contexts and decreases the accumulation of Δ FosB in nucleus accumbens in adolescent rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 223, 173529. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2023.173529>
- Cortés-Patiño, D. M., Martin Neira, V., Ballesteros-Acosta, H., Bustos-Rangel, A., & Lamprea, M. R. (2023). Interaction of nicotine and social reward in group-reared male adolescent rats. *Behavioral Brain Research*, 447, 114432. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2023.114432>
- Cortés-Patiño, D., Serrano, A., & García-Mijares, M. (2016). Early social isolation increases persistence of alcohol-seeking behavior in alcohol-related contexts. *Behavioural Pharmacology*, 27(2–3), 185–191. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000213>

- Craig, W. (1917). Appetites and aversions as constituents of instincts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 3(12), 685–688. <https://doi.org/10.1073/pnas.3.12.685>
- Dalrymple-Alford, J. C., & Benton, D. (1981). The effect of social isolation of the rat on open field activity and emergence. *Behavioural Processes*, 6(3), 283-290. [https://doi.org/10.1016/0376-6357\(81\)90007-3](https://doi.org/10.1016/0376-6357(81)90007-3)
- De Cock, N., Van Lippevelde, W., Vervoort, L., Vangeel, J., Maes, L., Eggermont, S., Braet, C., Lachat, C., Huybregts, L., Goossens, L., Beullens, K., Kolsteren, P., & Van Camp, J. (2016). Sensitivity to reward is associated with snack and sugar-sweetened beverage consumption in adolescents. *European Journal of Nutrition*, 55(4), 1623–1632. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-0981-3>
- Doremus-Fitzwater, T. L., & Spear, L. P. (2016). Reward-centricity and attenuated aversions: An adolescent phenotype emerging from studies in laboratory animals. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 70, 121–134. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.08.015>
- Douglas, L. A., Varlinskaya, E. I., & Spear, L. P. (2004). Rewarding properties of social interactions in adolescent and adult male and female rats: Impact of social versus isolate housing of subjects and partners. *Developmental Psychobiology*, 45(3), 153-162. <https://doi.org/10.1002/dev.20025>
- Duell, N., Steinberg, L., Icenogle, G., Chein, J., & Chaudhary, N. (2018). Age patterns in risk taking across the world. *Journal of Youth and Adolescence*, 47(5), 1052-1072. <https://doi.org/10.1007/s10964-017-0752-y>
- Fone, K. C. F., & Porkess, M. V. (2008). Behavioural and neurochemical effects of post-weaning social isolation in rodents - Relevance to developmental

- neuropsychiatric disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32, 1087-1102. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.03.003>
- Fosnocht, A. Q., Lucerne, K. E., Ellis, A. S., Olimpo, N. A., & Briand, L. A. (2019). Adolescent social isolation increases cocaine seeking in male and female mice.
- Foulkes, L., & Blakemore, S.-J. (2016). Is there heightened sensitivity to social reward in adolescence? *Current Opinion in Neurobiology*, 40, 81-85. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2016.06.016>
- Friemel, C. M., Spanagel, R., & Schneider, M. (2010). Reward sensitivity for a palatable food reward peaks during pubertal developmental in rats. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 4(39), 1-10. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2010.00039>
- Galván, A. (2021). Adolescent brain development and contextual influences: A decade in review. *Journal of Research on Adolescence*, 31(4), 843-869. <https://doi.org/10.1111/jora.12687>
- Gunawan, T., Hachiga, Y., Tripoli, C. S., Silberberg, A., & Kearns, D. N. (2020). Heroin choice depends on income level and economy type. *Psychopharmacology*, 237(5), 1447–1457. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05471-6>
- Hall, F. S., Humby, T., Wilkinson, L. S., & Robbins, T. W. (1997). The effects of isolation-rearing on sucrose consumption in rats. *Physiology & Behavior*, 62(2), 291–297. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(97\)00116-9](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(97)00116-9)
- Heidbreder, C. A., Weiss, I. C., Domeney, A. M., Pryce, C., Homberg, J., Hedou, G., Feldon, J., Moran, M. C., & Nelson, P. (2000). Behavioral, neurochemical and endocrinological characterization of the early social isolation syndrome.

Neuroscience, 100(4), 749-768. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(00\)00336-5](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(00)00336-5)

- Hodos, W. (1961). Progressive ratio as a measure of reward strength. *Science*, 134(3483), 943–944. <https://doi.org/10.1126/science.134.3483.943>
- Hong, S., Flashner, B., Chiu, M., Ver Hoeve, E., Luz, S., & Bhatnagar, S. (2012). Social isolation in adolescence alters behaviors in the forced swim and sucrose preference tests in female but not in male rats. *Physiology & Behavior*, 105(2), 269-275. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.08.036>
- Howes, S. R., Dalley, J. W., Morrison, C. H., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (2000). Leftward shift in the acquisition of cocaine self-administration in isolation-reared rats: Relationship to extracellular levels of dopamine, serotonin and glutamate in the nucleus accumbens and amygdala-striatal FOS expression. *Psychopharmacology*, 151(1), 55–63. <https://doi.org/10.1007/s002130000451>
- Hursh, S. R., & Silberberg, A. (2008). Economic demand and essential value. *Psychological Review*, 115(1), 186-198. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.115.1.186>
- Hursh, S. R., Madden, G. J., Spiga, R., DeLeon, I. G., & Francisco, M. T. (2013). The translational utility of behavioral economics: The experimental analysis of consumption and choice. In G. J. Madden, W. V. Dube, T. D. Hackenberg, G. P. Hanley, & K. A. Lattal (Eds.), *APA handbook of behavior analysis, Vol. 2. Translating principles into practice* (pp. 191-224). American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/13938-008>
- Icenogle, G., & Cauffman, E. (2021). Adolescent decision making: A decade in review. *Journal of Research on Adolescence*, 31(4), 1006-1022. <https://doi.org/10.1111/jora.12608>

- Joshi, N., Leslie, R. A., & Perrot, T. S. (2017). Effects of the absence of physical or social stimulation on anxiety-like behaviour are dependent on the test. *Physiology & Behavior*, 179, 30–41.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.05.019>
- Kaplan, B. A., Gilroy, S. P., Reed, D. D., Koffarnus, M. N., & Hursh, S. R. (2019). The R package beezdemand: Behavioral economic easy demand. *Perspectives on Behavior Science*, 42(1), 163–180. <https://doi.org/10.1007/s40614-018-00187-7>
- Kaplan, B. A. & Reed, D. D. (2025). shinybeez: A Shiny app for Behavioral Economic Easy Demand and Discounting. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*. doi: <https://doi.org/10.1002/JEAB.70000>
- Kearns, D. N. (2025). A review of behavioral economic manipulations affecting drug versus nondrug choice in rats. *Perspectives on Behavior Science*, 48, 341–366. <https://doi.org/10.1007/s40614-025-00445-5>
- Kendig, M. D. (2014). Cognitive and behavioural effects of sugar consumption in rodents. A review. *Appetite*, 80, 41–54.
<https://doi.org/10.1016/j.appet.2014.04.028>
- Kim, J., Gunawan, T., Tripoli, C. S., Silberberg, A., & Kearns, D. N. (2018). The effect of economy type on demand and preference for cocaine and saccharin in rats. *Drug and Alcohol Dependence*, 192, 150–157.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.08.005>
- Kim, M., Netser, S., Wagner, S., & Harony-Nicolas, H. (2025). Juvenile social isolation in Sprague Dawley rats does not have a lasting impact on social behavior in adulthood. *Scientific Reports*, 15, Article 95920.
<https://doi.org/10.1038/s41598-025-95920-z>

- Kim, Y.-J., & Lee, Y.-A. (2025). Social group size alters social behavior and dopaminergic and serotonergic systems. *Social Neuroscience*, 20(1), 1–15. <https://doi.org/10.1080/17470919.2025.2454257>
- Kirkman, C., Wan, H., & Hackenberg, T. D. (2022). A behavioral-economic analysis of demand and preference for social and food reinforcement in rats. *Learning and Motivation*, 77, 101780. <https://doi.org/10.1016/j.lmot.2021.101780>
- Koffarnus, M. N., Franck, C. T., Stein, J. S., & Bickel, W. K. (2015). A modified exponential behavioral economic demand model to better describe consumption data. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 23(6), 504-512. <https://doi.org/10.1037/pha0000045>
- Koffarnus, M. N., Franck, C. T., Stein, J. S., & Bickel, W. K. (2015). A modified exponential behavioral economic demand model to better describe consumption data. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 23(6), 504–512. <https://doi.org/10.1037/pha0000045>
- Konrad, K., Firk, C., & Uhlhaas, P. J. (2013). Brain development during adolescence: Neuroscientific insights into this developmental period. *Deutsches Ärzteblatt International*, 110(25), 425-431. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0425>
- Lallai, V., Congiu, C., Craig, G., Manca, L., Chen, Yen-Chu, Dukes, A. J., Fowler, C. D., & Dazzi, L. (2024). Social isolation postweaning alters reward-related dopamine dynamics in a region-specific manner in adolescent male rats. *Neurobiology of Stress*, 30, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2024.100620>
- Lamb, R. J., & Daws, L. C. (2013). Ethanol self-administration in serotonin transporter knockout mice: Unconstrained demand and elasticity. *Genes, Brain and Behavior*, 12(7), 741-747. <https://doi.org/10.1111/gbb.12068>

- Lander, S. S., Linder-Shacham, D., & Gaisler-Salomon, I. (2017). Differential effects of social isolation in adolescent and adult mice on behavior and cortical gene expression. *Behavioural Brain Research*, 316, 245-254.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.09.005>
- Lenoir, M., Serre, F., Cantin, L., & Ahmed, S. H. (2007). Intense sweetness surpasses cocaine reward. *PLoS One*, 2(8), e698.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000698>
- Lezak, K. R., Missig, G., & Carlezon, W. A., Jr. (2017). Behavioral methods to study anxiety in rodents. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 19(2), 181–191.
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.2/wcarlezon>
- Liu, M.-Y., Yin, C.-Y., Zhu, L.-J., Zhu, X.-H., Xu, C., Luo, C.-X., Chen, H., Zhu, D.-Y., & Zhou, Q.-G. (2018). Sucrose preference test for measurement of stress-induced anhedonia in mice. *Nature Protocols*, 13, 1686–1698.
<https://doi.org/10.1038/s41596-018-0011-z>
- Lü, X., Zhao, C., Zhang, L., Ma, B., Lou, Z., Sun, Y., Chen, J., Wu, W., Beveridge, T. J. R., Zhou, W., & Liu, Y. (2012). The effects of rearing condition on methamphetamine self-administration and cue-induced drug seeking. *Drug and Alcohol Dependence*, 124(3), 288-298.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.01.022>
- Magalhães, D. M., Mampay, M., Sebastião, A. M., Sheridan, G. K., & Valente, C. A. (2024). Age-related impact of social isolation in mice: Young vs middle-aged. *Neurochemistry International*, 174, 1-14.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2024.105678>
- Makinodan, M., Ikawa, D., Yamamuro, K., Yamashita, Y., Toritsuka, M., Kimoto, S., Okumura, K., Yamauchi, T., Fukami, S.-I., Yoshino, H., Wanaka, A.,

- Kishimoto, T., & Corfas, G. (2017). Effects of the mode of re-socialization after juvenile social isolation on medial prefrontal cortex myelination and function. *Scientific Reports*, 7(1), Article 5481.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-05632-2>
- Manojlović, M., Milosavljević, F., Atanasov, A., Batinić, B., Sitarica, P., Pešić, V., & Jukić, M. M. (2024). Social isolation during adolescence causes increased generalised anxiety-like behaviour in male rats and increased sociability in male and female rats. *Neuroscience Applied*, 3, 1-6.
<https://doi.org/10.1016/j.nsa.2024.104068>
- Mastrogiovanni, N. A., Wheeler, A. K., & Clemens, K. J. (2021). Social isolation enhances cued-reinstatement of sucrose and nicotine seeking, but this is reversed by a return to social housing. *Scientific Reports*, 11(1), Article 2422.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-81966-2>
- McCool, B. A., & Chappell, A. M. (2009). Early social isolation in male Long-Evans rats alters both appetitive and consummatory behaviors expressed during operant ethanol self-administration. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 33(2), 273–282. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2008.00830.x>
- McKim, W. A., & Hancock, S. D. (2012). *Drugs & Behavior: An introduction to behavioral pharmacology* (7th ed.). Pearson.
- Mumtaz, F., Khan, M. I., Zubair, M., & Dehpour, A. R. (2018). Neurobiology and consequences of social isolation stress in animal model - A comprehensive review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 105, 1205-1222.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.086>
- Nall, R. W., Heinsbroek, J. A., Nentwig, T. B., Kalivas, P. W., & Bobadilla, A.-C. (2021). Circuit selectivity in drug versus natural reward seeking behaviors.

Journal of Neurochemistry, 157(5), 1450–1472.

<https://doi.org/10.1111/jnc.15297>

Nikolaienko, O., Klymenko, M., & Isaeva, E. (2023). Consequences of adolescent social isolation on behavior and synaptic plasticity in the dorsal and ventral hippocampus in male Wistar rats. *Neurological Research*, 45(12), 1152–1160. <https://doi.org/10.1080/01616412.2023.2257444>

Olarte-Sánchez, C. M., Valencia-Torres, L., Cassaday, H. J., Bradshaw, C. M., & Szabadi, E. (2015). Quantitative analysis of performance on a progressive-ratio schedule: Effects of reinforcer type, food deprivation, and acute treatment with Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC). *Behavioral Processes*, 113, 122–131. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2015.01.014>

Oleson, E. B., Richardson, J. M., & Roberts, D. C. S. (2011). A novel IV cocaine self-administration procedure in rats: Differential effects of dopamine, serotonin, and GABA drug pre-treatments on cocaine consumption and maximal price paid. *Psychopharmacology*, 214(2), 567–577. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-2058-6>

Orben, A., Tomova, L., Blakemore, Sarah-Jayne. (2020). The effects of social deprivation on adolescent development and mental health. *Lancet Child Adolesc Health*, 4(8), 634–40. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30186-3](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30186-3)

Organização Mundial de Saúde. (2016). *Adolescent mortality rate – Top 20 causes (global and regions)*. [https://www.google.com/url?q=https://platform.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent-ageing/indicator-explorer-new/MCA/adolescent-mortality-rate---top-20-causes-\(global-and-](https://www.google.com/url?q=https://platform.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent-ageing/indicator-explorer-new/MCA/adolescent-mortality-rate---top-20-causes-(global-and-)

regions)&sa=D&source=docs&ust=1736181050196179&usg=AOvVaw30Suj
sRV1dPCWHq1He3RyV

Organização Mundial de Saúde. (2024). *Adolescent data*.

[https://platform.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent-
ageing/adolescent-data](https://platform.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent-ageing/adolescent-data)

Ortelli, O. A., Pitcairn, S. R., Dyson, C. H., & Weiner, J. L. (2023). Sexually
dimorphic effects of a modified adolescent social isolation paradigm on
behavioral risk factors of alcohol use disorder in Long Evans Rats. *Addiction
Neuroscience*, 9, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.addicn.2023.100134>

Panksepp, J. (1981). The ontogeny of play in rats. *Developmental Psychobiology*,
14(4), 327–332. <https://doi.org/10.1002/dev.420140405>

Pisu, M. G., Garau, A., Boero, G., Biggio, F., Pibiri, V., Dore, R., Locci, V., Serra, M.,
& Concas, A. (2016). Sex differences in the outcome of juvenile social
isolation on hypothalamic–pituitary–adrenal axis function in rats.
Neuroscience, 320, 172–182.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.02.009>

Pitcairn, S. R., Ortelli, O. A., & Weiner, J. L. (2024). Effects of early social isolation
and adolescent single prolonged stress on anxiety-like behaviors and voluntary
ethanol consumption in female Long Evans rats. *Alcohol Alcohol, Clinical and
Experimental Research*, 48, 1586-1599. <https://doi.org/10.1111/acer.15397>

Potrebić, M., Pavković, Ž., Lončarević-Vasiljković, N., Kanazir, S., & Pešić, V.
(2021). Altered hedonic, novelty-, stress- and D-amphetamine-induced
response due to social isolation in peripuberty. *Progress in Neuro-
Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 106, Article 110186.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110186>

- Primo, M. J., Fonseca-Rodrigues, D., Almeida, A., Teixeira, P. M., & Pinto-Ribeiro, F. (2023). Sucrose preference test: A systematic review of protocols for the assessment of anhedonia in rodents. *European Neuropsychopharmacology*, 77, 80–92. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2023.08.496>
- Reed, D. D., Kaplan, B. A., & Becirevic, A. (2015). Basic research on the behavioral economics of reinforcer value. In *Autism service delivery: Bridging the gap between science and practice* (pp. 279–306). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2656-5_10
- Reed, D. D., Niileksela, C. R., & Kaplan, B. A. (2013). Behavioral economics: A tutorial for behavior analysts in practice. *Behavior Analysis in Practice*, 6(1), 34–54. <https://doi.org/10.1007/BF03391790>
- Rivera-Irizarry, J. K., Skelly, M. J., & Pleil, K. E. (2020). Social isolation stress in adolescence, but not adulthood, produces hypersocial behavior in adult male and female C57BL/6J mice. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 14, Article 129. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.00129>
- Samson, H. H., Slawecki, C. J., Sharpe, A. L., & Chappell, A. (1998). Appetitive and consummatory behaviors in the control of ethanol consumption: A measure of ethanol seeking behavior. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 22(8), 1783–1787. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(97\)00116-9](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(97)00116-9)
- Sawyer, S. M., Azzopardi, P. S., Wickremarathne, D., & Patton, G. C. (2018). The age of adolescence. *Lancet Child & Adolescent Health*, 18, 1–6. [https://doi.org/10.1016/s2352-4642\(18\)30022-1](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(18)30022-1)
- Schwartz, L. P., Kearns, D. N., & Silberberg, A. (2018). The effect of nicotine pre-exposure on demand for cocaine and sucrose in male rats. *Behavioral*

Pharmacology, 29(4), 316-326.

<https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000357>

Schwartz, L. P., Kim, J. S., Silberberg, A., & Kearns, D. N. (2017). Heroin and saccharin demand and preference in rats. *Drug and Alcohol Dependence*, 178, 87–93. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.04.031>

Sclafani, A. (1987). Hedonic response of rats to polysaccharide and sugar solutions. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 11(2), 173–180.

Simon, T. B., Sierra, J., Williams, A., Wright, G., Rhee, A., Horn, J., Lou, J., Sharafeddin, F., Ontiveros-Ángel, P., & Figueroa, J. D. (2024). Shifts in naturalistic behaviors induced by early social isolation stress are associated with adult binge-like eating in female rats. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 18, Article 1519558.

<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2024.1519558>

Singh, A., Xie, Y., Davis, A., & Wang, Z.-J. (2022). Early social isolation stress increases addiction vulnerability to heroin and alters c-Fos expression in the mesocorticolimbic system. *Psychopharmacology*, 239(4), 1081–1095. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-06024-1>

Soga, T., Teo, C. H., Cham, K. L., Mohd Idris, M., & Parhar, I. S. (2015). Early-life social isolation impairs the gonadotropin-inhibitory hormone neuronal activity and serotonergic system in male rats. *Frontiers in Endocrinology*, 6, 172. <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00172>

Spear, L. P. (2000). The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24, 417-463. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(00\)00014-2](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(00)00014-2)

- Spear, L. P. (2011). Rewards, aversions and affect in adolescence: Emerging convergences across laboratory animal and human data. *Developmental Cognitive Neuroscience, 1*, 390-403. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2011.08.001>
- Steinberg, L., & Icenogle, G. (2019). Using developmental science to distinguish adolescents and adults under the law. *Annual Review of Developmental Psychology, 1*, 21-40. <https://doi.org/10.1146/annurev-devpsych-121318-085105>
- Sturman, O., Germain, P.-L., & Bohacek, J. (2018). Exploratory rearing: a context- and stress-sensitive behavior recorded in the open-field test. *Stress, 21*(5), 443–452. <https://doi.org/10.1080/10253890.2018.1438405>
- Tanaś, Ł., Ostaszewski, P., & Iwan, A. (2015). Effects of post-weaning social isolation and environmental enrichment on exploratory behavior and anxiety in Wistar rats. *Acta Neurobiologiae Experimentalis, 75*(1), 72–79. <https://doi.org/10.55782/ane-2015-2017>
- Thorsell, A., Slawecki, C. J., El Khoury, A., Mathe, A. A., & Ehlers, C. L. (2006). The effects of social isolation on neuropeptide Y levels, exploratory and anxiety-related behaviors in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior, 83*(1), 28–34. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2005.12.005>
- Tornatzky, W., & Miczek, K. A. (2000). Cocaine self-administration “binges”: Transition from behavioral and autonomic regulation toward homeostatic dysregulation in rats. *Psychopharmacology, 153*(1), 9–19. <https://doi.org/10.1007/s002130000451>
- Van den Berg, C. L., Van Ree, J. M., & Spruijt, B. M. (2000). Morphine attenuates the effects of juvenile isolation in rats. *Neuropharmacology, 39*(6), 969–976. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(99\)00216-6](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(99)00216-6)

- Vandaele, Y., Cantin, L., Serre, F., Vouillac-Mendoza, C., & Ahmed, S. H. (2016). Choosing under the influence: A drug-specific mechanism by which the setting controls drug choices in rats. *Neuropsychopharmacology*, *41*(2), 646–657. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.195>
- Vanderschuren, L. J. M. J., & Everitt, B. J. (2004). Drug seeking becomes compulsive after prolonged cocaine self-administration. *Science*, *305*(5686), 1017–1019. <https://doi.org/10.1126/science.1098975>
- Varlinskaya, E. I., & Spear, L. P. (2008). Social interactions in adolescent and adult Sprague–Dawley rats: Impact of social deprivation and test context familiarity. *Behavioural Brain Research*, *188*(2), 398–405. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.11.024>
- Walker, D. M., Cunningham, A. M., Gregory, J. K., & Nestler, E. J. (2019). Long-Term behavioral effects of post-weaning social isolation in males and females. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *13*(66), 1–20. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00066>
- Webb, P. I., Hill, T. J., Everett, N. A., Thornton, J. L., Cornish, J. L., & Baracz, S. J. (2022). The effect of adolescent social isolation on vulnerability for methamphetamine addiction behaviours in female rats. *Psychopharmacology*, *239*, 1129–1141. <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06103-x>
- Westwater, M. L., Fletcher, P. C., & Ziauddeen, H. (2016). Sugar addiction: The state of the science. *European Journal of Nutrition*, *55*(Suppl. 2), 55–69. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1229-6>

Whitaker, L. R., Degoulet, M., & Morikawa, H. (2013). Social deprivation enhances vta synaptic plasticity and druginduced contextual learning. *Neuron*, 77(2), 335-345. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.11.022>

Zhao, J., Ye, L., Liu, Z., Cui, Y., Deng, D., Bai, S., Yang, L., Shi, Y., Liu, Z., & Zhang, R. (2022). Protective effects of resveratrol on adolescent social isolation-induced anxiety-like behaviors via modulating nucleus accumbens spine plasticity and mitochondrial function in female rats. *Nutrients*, 14(21), 4542. <https://doi.org/10.3390/nu14214542>

Zhao, X., Sun, L., Jia, H., Meng, Q., Wu, S., Li, N., & He, S. (2009). Isolation rearing induces social and emotional function abnormalities and alters glutamate and neurodevelopment-related gene expression in rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 33, 1173-1177. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.06.016>

Zimcikova, E., Simko, J., Karesova, I., Kremlacek, J., & Malakova, J. (2017). Behavioral effects of antiepileptic drugs in rats: Are the effects on mood and behavior detectable in open-field test? *Seizure*, 52, 35-40. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.09.015>