



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 durante a Adolescência na Escolha por Taxas e
Concentrações de Sacarose: Um Estudo a partir da Lei da Igualação Generalizada**

Caio Roberto Silva de Medeiros

Belém – PA

2026



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 durante a Adolescência na Escolha por Taxas e
Concentrações de Sacarose: Um Estudo a partir da Lei da Igualação Generalizada**

Caio Roberto Silva de Medeiros

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Teoria e Pesquisa do Comportamento da Universidade Federal do Pará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Marcus Bentes de Carvalho Neto

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a Diana Milena Cortes-Patiño

Belém – PA

2026

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

- M488e Medeiros, Caio Roberto Silva de, 1994-
 Efeitos do isolamento social durante a adolescência na
 escolha por taxas e concentrações de sacarose: um estudo a
 partir da Lei da Igualação Generalizada / Caio Roberto Silva de
 Medeiros. — 2026.
- 70 f.: il.
 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 (comportamento). 6. Lei da Igualação Generalizada. 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.

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001.

Caio Roberto Silva de Medeiros, Programa de Pós-Graduação em Teoria e Pesquisa do Comportamento, Universidade Federal do Pará, Belém-PA, Brasil.

Contato: Caio Roberto Silva de Medeiros.

Mail: Psi.caiomedeiros@gmail.com

Caio Roberto Silva de Medeiros

Defesa de Mestrado

“Efeitos do Isolamento Social durante a Adolescência na Escolha por Taxas e Concentrações de Sacarose: um estudo a partir da lei da igualação generalizada.”

Data da Defesa: 02 de março de 2026.

Resultado: Aprovado.

Banca Examinadora:

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

Profª Drª Diana Milena Cortés Patiño (co-orientadora - UFPA).

Profº Drº Cristiano Coelho (membro 1 – PUC-Goiás).

Profª Drª Miriam Garcia-Mijares (membro 2 – USP).

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

IDENTIFICAÇÃO DO AUTOR E DA OBRA

Autor*: Caio Roberto Silva de Medeiros

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 durante a Adolescência na Escolha por Taxas e Concentrações de Sacarose: Um Estudo a partir da Lei da Igualação Generalizada.

Data da Defesa: 02/03/2026. Área do Conhecimento: PSICOLOGIA EXPERIMENTAL

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

*Para cada autor, uma autorização preenchida e assinada

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 Direito Autoral.

Belém, (PA), 25 / 05 / 2026



Documento assinado digitalmente

CAIO ROBERTO SILVA DE MEDEIROS

Data: 20/05/2026 09:48:52-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Assinatura do Autor e/ou Detentor dos Direitos do Autor
(Plataforma Gov.br)

Medeiros, C. R. S. (2025). Efeitos do isolamento social durante a adolescência na escolha por taxas de reforço e concentrações de sacarose: Um estudo a partir da lei da igualação generalizada. Projeto de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Teoria e Pesquisa do Comportamento. Universidade Federal do Pará. Belém-PA. 70p.

Resumo

O isolamento social na adolescência tem sido associado a alterações comportamentais, incluindo maior resposta ao estresse e vulnerabilidade à dependência de drogas. Apesar da ampla literatura que reporta alterações na sensibilidade as recompensas em sujeitos isolados, os efeitos do isolamento sobre a procura por reforçadores naturais e o comportamento de escolha permanecem pouco claros. Este estudo avaliou o impacto do isolamento social adolescente sobre o consumo e a escolha por sacarose, com base na lei da igualação generalizada. Após o desmame, ratos foram alocados aos grupos isolamento (GI, n = 12) ou social (GS, n = 12). Na idade adulta, avaliaram-se: (a) o consumo de sacarose 10% em teste de duas garrafas com água como alternativa; (b) a escolha entre diferentes taxas de entrega de sacarose 10% em esquemas concorrentes VI-VI; e (c) a escolha entre três concentrações de sacarose (3%, 8% e 15%) em testes de duas garrafas. O isolamento aumentou o consumo de sacarose 10% sob acesso limitado (2 h), mas não sob acesso livre (24 h). Além disso, nos testes de escolha, os parâmetros de sensibilidade ao reforço e viés não diferiram entre os grupos, tanto nos esquemas concorrentes VI-VI quanto na escolha entre concentrações. Esses resultados estendem, para a escolha concorrente, achados prévios que indicam ausência de efeitos do isolamento sobre o comportamento operante por sacarose em esquemas simples. As diferenças restritas ao teste curto sugerem que os efeitos do isolamento podem ser transitórios e mascarados em avaliações de longa duração.

Palavras chave: Adolescência, isolamento, lei da igualação generalizada, ratos, modelos animais.

Medeiros, C. R. S. (2025). *Effects of social isolation during adolescence on choice for reinforcement rates and sucrose concentrations: A study based on the generalized matching law. Master's research proposal*. Graduate Program in Behavior Theory and Research, Federal University of Pará, Belém, PA, Brazil. 70 pages.

Abstract

Adolescent social isolation has been associated with several behavioral changes, including increased stress response and vulnerability to drug addiction. Despite extensive preclinical research reporting changes in reward sensitivity in isolated subjects, the effects of isolation on seeking for natural reinforcers and choice behavior remain unclear. This study evaluated the impact of adolescent social isolation on sucrose consumption and choice, based on the generalized matching law. After weaning, rats were allocated to isolation (GI, n = 12) or social (GS, n = 12) groups. In adulthood, the following were assessed: (a) consumption of 10% sucrose in a two-bottle test with water as an alternative; (b) choice between different delivery rates of 10% sucrose in competing VI–VI schedules; and (c) choice between three sucrose concentrations (3%, 8%, and 15%) in two-bottle tests. Isolation increased consumption of 10% sucrose under limited access (2 h), but not under free access (24 h). Furthermore, in choice tests, parameters of reinforcement sensitivity and bias did not differ between groups, both in VI–VI concurrent schedules and in the choice between concentrations. These results extend, for concurrent choice, previous findings indicating no effects of isolation on operant behavior for sucrose in simple schedules. Differences restricted to the short test suggest that the effects of isolation may be transient and masked in long-term assessments.

Keywords: Adolescence, isolation, generalized matching law, rats, animal models.

Lista de figuras

Figura 1. Exemplo Hipotético de Medida do Viés

Figura 2. Exemplo Hipotético de Medida da Sensibilidade ao reforço.

Figura 3. Consumo livre (24 horas) e consumo limitado (2h) de uma solução de sacarose 10% em testes de duas garrafas

Figura 4. Regressões lineares dos sujeitos do grupo isolado no teste de igualação operante

Figura 5. Regressões lineares dos sujeitos do grupo social no teste de igualação operante

Figura 6. Medidas de sensibilidade e medida de viés nos esquemas concorrentes.

Figura 7. Consumo de sacarose por grupos na fase de esquemas concorrentes

Figura 8. Regressões lineares dos sujeitos do grupo isolado

Figura 9. Regressões lineares dos sujeitos do grupo social

Figura 10. Diferenças de média na sensibilidade e no viés entre grupo isolado e grupo social

Figura 11. Consumo diário de sacarose durante as semanas de teste

Figura 12. Diferenças de consumo da solução de 8% entre os grupos, de acordo com a alternativa

Figura 13. Contraste no consumo de sacarose entre grupos durante os primeiros dias de cada semana de teste e dia de trocas de condições

Lista de tabelas

Tabela 1 *Linha do Tempo dos Testes Comportamentais*

Sumário

Introdução	11
Sensibilidade a Reforçadores na Adolescência	12
Isolamento Social na Adolescência	15
Lei da Igualação e Lei da igualação generalizada	19
Justificativa	25
Método	27
Sujeitos	27
Equipamentos, materiais e ambiente	27
Procedimento	28
Paradigma de escolha entre duas garrafas (teste de 24hs)	28
Paradigma de escolha entre duas garrafas (teste de 2hs)	29
Escolha em esquemas concorrentes (VI-VI)	29
Escolha em diferentes concentrações	30
Resultados	33
Paradigma de escolha entre duas garrafas (teste de 24 horas)	33
Paradigma de escolha entre duas garrafas sacarose versus água (teste de 2 horas)	33
Escolha em esquemas concorrentes	35
Escolha em situação de consumo de concentrações diferentes de sacarose	40
Discussão	48
O isolamento social afetou o consumo de sacarose em 2h mas não em 24 h	49
O isolamento social não afetou a escolha concorrente entre taxas de entrega de sacarose	51
O isolamento social não afetou a escolha entre diferentes concentrações	54
Tamanho do grupo controle utilizado	57
Conclusão	58
Referências	60

A adolescência pode ser compreendida como um período crítico do desenvolvimento cujas alterações biológicas e sociais preparam o organismo para a vida independente, funcionando assim como uma fase de transição entre a infância e a vida adulta (Larse & Luna, 2018; Blakemore & Mills, 2013). As principais características da adolescência incluem um incremento nas relações sociais dirigidas aos pares (outros adolescentes), menor contato com os cuidadores e busca por experiências novas, o que pode implicar no incremento de comportamentos de risco como o consumo de substâncias psicoativas (Spear, 2000). Apesar do apontamento destas características típicas no desenvolvimento de adolescentes, também é reconhecido que nenhuma delas, assim como um período de tempo específico, pode ser tomado separadamente como definidor da adolescência (Fuligni et al., 2018; Galvan, 2021).

A adolescência é um estágio de desenvolvimento comum a várias espécies além da humana, isto pode indicar que os mecanismos evolutivos que fazem parte do fenômeno provavelmente foram selecionados muito cedo na história filogenética dos mamíferos (Galvan, 2013). As propensões a comportamentos de exploração e riscos, observadas em adolescentes humanos, são também vistas em outras espécies. Tais comportamentos de risco permitem maior chance de sucesso na obtenção de alimento, na interação com outros membros da espécie e na reprodução durante a fase adulta (Spears, 2000). Os paralelos existentes entre a adolescência de diferentes espécies permitem o uso de modelos animais para o estudo de certos aspectos desta fase em mamíferos. Ao mesmo tempo, representam uma visão sobre a adolescência que sugere que a transitoriedade deste período tem importante função adaptativa (Galvan, 2021).

Sensibilidade a Reforçadores na Adolescência

Uma das principais características da adolescência é a alteração na sensibilidade do organismo aos estímulos primários ou condicionados. Por exemplo, estudos com roedores têm demonstrado que adolescentes consomem mais substâncias altamente palatáveis, como a sacarose; drogas como álcool, cocaína, nicotina, dentre outras; e/ou procuram a presença de outros adolescentes (Spear, 2011; Tambour et al., 2008; Metten, 2011; Foulkes & Blakemore, 2016). O incremento nos comportamentos apontados acima tem sido relacionado ao desenvolvimento de áreas e sistemas cerebrais relacionados com o comportamento dirigido a estímulos relevantes para a sobrevivência do organismo, e que são consideradas primárias entre os mamíferos, o que justifica o uso de modelos animais para o estudo da sensibilidade à incentivos¹ em adolescentes (Foulkes & Blakemore, 2016; Galvan, 2021; Spear, 2000; Spear, 2011).

A adolescência é considerada como um dos períodos de maior plasticidade neuronal, onde as mudanças ocorrem em direção à ampliação da comunicação neuronal entre diferentes sistemas e regiões cerebrais (Galvan, 2021; Larse & Luna, 2018). Um dos sistemas que sofre mais alterações durante este período é o denominado sistema dopaminérgico meso-cortico-límbico. O desenvolvimento deste sistema dopaminérgico (que exerce forte influência no comportamento dirigido a estímulos), torna os organismos mais sensíveis a experiências novas e potencialmente prazerosas (Galvan, 2021). No sistema de recompensa, grosso modo, os neurônios da área tegmentar ventral (ATV) projetam seus axônios para diversas áreas do cérebro, dentre as quais está o núcleo accumbens (NAc). Essas projeções ATV - NAc dependem do neurotransmissor dopamina que está relacionado ao comportamento

¹ O termo “incentivo” é usado aqui no mesmo sentido de Robinson (2014), ou seja, são estímulos que provocam respostas incondicionadas/condicionadas de aproximação, funcionam como reforçadores condicionados e/ou provocam estados motivacionais. Tais funções de estímulo podem ser encontradas nos estudos de consumo livre, CPP, ou condicionamento operante, relatados no decorrer do texto.

dirigido a estímulos (McKim & Hancock, 2012). Durante a adolescência a quantidade de receptores de dopamina no núcleo accumbens atinge seu máximo e os sistemas responsáveis pela regulação da liberação de dopamina são menos ativos nessa época do desenvolvimento. (Doremus-Fitzwater & Spear, 2016; Spear, 2011).

A avaliação empírica comportamental de mudanças na sensibilidade a estímulos durante a adolescência tem sido feita a partir de (a) medição de respostas incondicionadas, como por exemplo, incrementos no consumo em situações de disponibilidade de substâncias apetitivas, (b) de incrementos na preferência por estímulos relacionados a reforçadores e c) de aumentos na taxa de respostas de procura de reforçadores. No caso do consumo livre, estudos têm demonstrado que ratos adolescentes consomem relativamente mais sacarose que sujeitos adultos (Gueye et al., 2018). Ou que, comparativamente a adultos, passam a consumir menos água quando a sacarose é retirada (Kruse et al., 2019). Com reforçadores altamente palatáveis, como o leite condensado, foi demonstrado que ratos com livre acesso aumentam o consumo durante a adolescência atingindo um pico de consumo por volta dos 50 dias de vida (Friemel et al., 2010).

Diferenças de sensibilidade à estímulos em roedores também podem ser identificadas através de paradigmas de condicionamento clássico, como por exemplo, o de condicionamento de preferência por lugar ou CPP (sigla em inglês). O CPP consiste no pareamento de câmaras com características sensoriais diferentes (CS) a diferentes estímulos incondicionais (US). Usualmente, os estímulos incondicionais são uma droga e um placebo (Walker et al., 2019), ou ainda variações onde o pareamento é feito com drogas e estimulação social com pares (Yates et al., 2013; Reina et al., 2021). Após o pareamento, são realizadas sessões de teste em que se mede a permanência do organismo em cada câmara, agora sem os reforçadores e seus efeitos. No CPP, ratos adolescentes adquirem maior preferência por lugares associados à nicotina que adultos (Lenoir et al., 2015). Em um estudo que comparou

camundongos adolescentes e adultos, Misiołek et al. (2025) avaliaram a aquisição de CPP em a partir do pareamento do CS+ com estimulação social, comida ou cocaína. Enquanto a idade dos sujeitos afetou sua preferência por lugar quando ocorreu pareamento de estimulação social e de comida, o mesmo não ocorreu com o pareamento de cocaína. Estes resultados, além de demonstrarem diferenças na idade, indicam alterações da aquisição que a aquisição de CPP depende de que tipo de incentivo farmacológico ou natural é utilizado.

Em tarefas de comportamento operante, ratos adolescentes mostram maior taxa de resposta à sacarose e drogas como álcool, cocaína, nicotina e metanfetamina do que adultos (Doremus-Fitzwater & Spear, 2016). Essa característica de roedores adolescentes quanto à sensibilidade ao reforço também parece implicar em sensibilidade à relação resposta-reforço. Por exemplo, um estudo de Serlin e Torregrossa (2015) indicou que ratos adolescentes são mais sensíveis que suas contrapartes adultas quanto à relação de contingência entre a resposta e a produção de reforço. Neste estudo, após aquisição da resposta de pressão à barra, a relação de contingência entre resposta e produção de reforçadores foi quebrada, com a taxa de reforço sendo mantida constante. Nessa situação, na qual os reforçadores disponíveis não eram produzidos pelas respostas, ratos adultos mantiveram maior taxa de respostas do que os ratos adolescentes. Assim pode-se apontar como um indicativo da maior sensibilidade de ratos adolescentes ao reforço, suas taxas acompanharam mais fidedignamente a disponibilidade do reforço. Um outro exemplo deste padrão, vem do estudo de Sturman et al, (2010), onde medidas de comportamento operante de nose poke em ratos adultos e adolescentes além de apresentar menor latência que os adultos nas sessões iniciais, também realizaram menos respostas durante o tempo entre respostas de 5 segundos, exigido pelo procedimento (período onde as respostas não seriam reforçadas). Em ambos os exemplos de estudos que utilizam comportamento operante como variável dependente, a sensibilidade alterada durante a adolescência de roedores pôde ser inferida a partir de um padrão comportamental mais

direcionado ao estímulo reforçador programado, padrão conhecido como *goal-directed*, ou dirigido à metas.

Conforme apontado, a adolescência é um período sensível de desenvolvimento para os mamíferos. Características dos organismos adolescentes como diferenças na sensibilidade à incentivos, podem sofrer alterações diante da exposição do organismo a eventos potencialmente aversivos. Um desses eventos, e que é de interesse desse estudo, é o isolamento social que será tratado na seção a seguir.

Isolamento Social na Adolescência

Os roedores, assim como a maioria dos mamíferos, são animais sociais cujo contato com membros de sua própria espécie fornece suporte para o desenvolvimento neurológico e comportamental ao longo de toda a vida (Arakawa, 2018). Durante períodos sensíveis do desenvolvimento, como é o caso da adolescência, essas interações permitem o desenvolvimento de um repertório que estreita laços com o seu grupo, como brincadeiras de luta ou aproximações com pares. Além disso, estas interações apresentam diferenças quantitativas e qualitativas em comparação a outros períodos da vida (Spear, 2000; Galvan, 2013). A nível neurológico, por exemplo, a experiência com contato social em roedores é acompanhada de alterações no sistema dopaminérgico que se diferenciam do contato com outros tipos de estímulos (Doremus-Fitzwater & Spear, 2016). Em contrapartida, o isolamento de roedores adolescentes quanto a presença de seus pares é reconhecidamente um fator estressor capaz de provocar alterações nesses organismos (Arakawa, 2018).

As alterações comportamentais em roedores isolados podem ser observadas através de estudos que utilizam diferentes paradigmas experimentais por exemplo, estudos que medem comportamentos exploratórios em novos ambientes, como o campo aberto, apontam hiperatividade de sujeitos isolados (Arakawa, 2018; Fone & Porkness, 2008; Powel &

Swerdlow, 2023). Também foram encontradas reduções na magnitude de sobressalto eliciado por som em ratos isolados, o que pode indicar limitação na integração entre sistemas sensoriais e motores (Arakawa, 2018; Powel & Swerdlow, 2023).

O isolamento social durante a adolescência altera as relações sociais do organismo reintegrado ao convívio com pares. Observa-se que restabelecer o contato social de um organismo isolado, por um período de poucos dias durante a adolescência, pode implicar em aumento nos comportamentos de interação (Arakawa, 2018). Em outra direção, quando o isolamento acontece logo após o desmame e se estende através de todo o período da adolescência, os ratos passam a apresentar redução na interação, ou podem ser estabelecidas relações pautadas por agressividade (Arakawa, 2018; Fone & Porkness, 2008). Além disso, durante a adolescência o isolamento teria efeitos mais duradouros e mais difíceis de sofrerem reversão do que na fase adulta (Arakawa, 2018, Fone & Porkness, 2008; Powel & Swerdlow, 2023, Walker et al., 2019).

O isolamento social de roedores também provoca alterações comportamentais em situações de livre acesso a incentivos, como no caso do paradigma de escolha entre duas garrafas. Tais diferenças costumam, via de regra, mostrar que sujeitos isolados consomem menos que não isolados. Por exemplo, Protobec et al. (2021) ratos Wistar isolados a partir do dia pós-natal (DPN) 29 consumiram menos sacarose em concentração de 1% em testes de 24hs. O mesmo ocorreu quando os autores realizaram testes com a solução de 20%. Todavia, os resultados de um outro estudo (Oliver et al., 2020) apontam que estas diferenças no consumo de roedores isolados, podem depender de sexo. Neste estudo, a avaliação do consumo de concentração de sacarose a 2% indicou que camundongos fêmeas isoladas durante a adolescência consumiram mais que suas contrapartes não isoladas. Enquanto que na comparação de machos, os isolados consumiram menos que não isolados. Além disso, há certa variabilidade nos dados advindo de estudos de consumo, como exemplos de que ratos

machos e fêmeas isolados consumiram menos (Begni et al, 2020) ou ainda a ausência de diferenças no consumo de sacarose entre ratos isolados e não isolados (Joshi et al., 2017). Assim, além do isolamento social durante a adolescência, fatores como sexo, idade, protocolo ou tempo de isolamento na adolescência (crônico ou breve, por exemplo), parece exercer influência nos resultados de testes de consumo.

O isolamento social na adolescência também afeta a preferencia por estímulos relacionados a drogas. O estudo de Zakharova (2009), por exemplo, avaliou a aquisição de CPP com cocaína em ratos adolescentes isolados, em pares ou em trios, com tais grupos recebendo ou não enriquecimento ambiental (brinquedos e roda de correr). Os ratos isolados e sem enriquecimento ambiental foram os únicos a adquirir CPP sob a mais alta dose de cocaína testada (10mg/kg), o que pode indicar que outras manipulações ambientais combinadas com o isolamento, pode produzir alterações na sensibilidade de ratos isolados. Dados similares tem sido observados com outras drogas como anfetaminas, ou nicotina.

Estudos com reforçadores naturais como a sacarose tem mostrado dados divergentes. Berg et al. (1999), avaliou a hiperatividade locomotora induzida pela apresentação de sacarose (após repetidas apresentações) em ratos Wistar machos isolados entre os dias 22 e 35 pós-natais. As medições foram realizadas antes da administração de uma solução de sacarose a 5% e os resultados mostraram que os ratos isolados apresentaram atividade motora significativamente menor durante o período de espera do que os ratos criados em grupo. Contudo, em um outro estudo (Fry et al., 2020) foi medido o comportamento de lamper em camundongos em situação de exposição a um som previamente pareado com sacarose de concentração a 6,8%. Os animais isolados durante a adolescência que mostraram maior atividade, nesse caso, de lambidas. Estes dois últimos estudos citados demonstram que o isolamento tem efeito não tem um efeito de aumento ou diminuição geral da atividade de sujeitos isolados, mas é relativo à medida utilizada.

Um pouco mais escassos são os estudos que avaliam o efeito do isolamento social na adolescência sobre o comportamento operante de roedores, ainda que alguns exemplos possam ser citados. Em Fosnocht et al. (2019) foi observado que camundongos isolados e não isolados, não diferem na aquisição de respostas de auto-administração de sacarose, mas distinguem-se quando o reforço usado é de um fármaco como a cocaína, através do aumento no número de respostas de machos isolados em esquemas de reforçamento contínuo quando comparados com machos não isolados. Ademais, também foi indicado que os camundongos isolados apresentaram para razão de resposta à cocaína, medida através de um esquema de razão progressiva (PR). Cabe ressaltar que tais efeitos do isolamento em respostas de procura por drogas, já foram extensamente avaliados (Noschang et al., 2021). O mesmo não pode ser dito com relação a sacarose. Pois, além do estudo de Fosnocht citado, pode-se poucos que abordaram tal fenômeno. O estudo de Lalai et al., (2024), mostra que as diferenças de taxa da resposta em esquemas de razão 1 (FR1) foram menores para ratos isolados em sessões pontuais, mas não apresentaram diferenças globais na medida, isso ocorreu tanto no uso de ração padrão como reforço, quanto com chocolate (altamente palatável). Além destes, alguns outros estudos poderiam que não encontraram diferenças no comportamento operante por sacarose poderiam ser citados (McCool & Chappell 2009; Amitai et al., 2019; Singh et al., 2019). Em conjunto, estes estudos apontam não haver efeito do isolamento na adolescência entre sujeitos isolados e não isolados na resposta operante por sacarose.

Apesar dos exemplos citados anteriormente, é importante notar que a escassez da literatura sobre o efeito do isolamento em tarefas operantes por sacarose se reflete na variabilidade dos paradigmas usados. Nos estudos relatados previamente, encontram-se tarefas operantes simples em esquemas de reforçamento contínuo (FR1), e/ou medidas motivacionais como os testes de razão progressiva. Assim, o comportamento relacionado a apenas uma das fontes de reforço é medido e em relação à quantidade de respostas necessárias

para sua obtenção, ou seja, a razão. Para que o efeito do isolamento no comportamento seja estudado em situações diferentes, como as que envolvem discriminação temporal e/ou relativas a mais de uma fonte de reforço disponível, seria necessário fazer uso de um procedimento adequado para esta função. Uma das opções seria o uso de esquemas concorrentes².

Lei da Igualação e Lei da igualação generalizada

O uso de esquemas de concorrentes permite avaliar o efeito de um reforçador em termos relativos. Ou seja, a alteração do comportamento em uma contingência pode não estar relacionada apenas aos estímulos presentes e/ou resposta requerida naquela contingência. Em outras palavras, contingências que estejam ocorrendo simultaneamente podem estar interferindo uma na outra, e ao negligenciar isto pode-se não capturar um quadro completo da relação organismo ambiente. Assim, o uso de esquemas concorrentes não se trata apenas de uma mudança procedimental na avaliação do comportamento operante, mas baseia-se em uma teoria própria: a de que comportamento é escolha (Baum, 2010).

Inicialmente foi proposto o estudo comportamento operante em diferentes fontes de reforço em termos relativos por fatores como a incompatibilidade topográfica de respostas serem emitidas simultaneamente, ou pelo fato de que manipulações ambientais podem afetar respostas em cada alternativa disponível (Herrnstein, 1958). Contudo, não demorou para que estas descrições iniciais de escolha fossem formalizadas em termos de um modelo matemático (Herrnstein, 1961). As descrições de Herrnstein das relações de entre resposta-reforço em esquemas concorrentes, exigiram métodos quantitativos de análise que não eram típicos da

² Neste procedimento, dois esquemas de reforçamento são apresentados ao organismo simultaneamente. Em esquemas concorrentes opta-se pelo uso de esquemas de intervalo, visto que esquemas concorrentes de razão produzem preferência exclusiva pela menor razão. Os dois esquemas usados geralmente são de intervalo variável (VI), pois a dificuldade de discriminação neste tipo de esquema faz com que o organismo distribua suas respostas entre ambas as alternativas e o padrão de distribuição é sensível a taxa de entrega do reforço (Baum, 1974; Davison & McCartur, 1988; Pierce & Cheney, 2017).

análise do comportamento até aquele momento (Davison & McCartur, 1988), seu modelo ficou conhecido como *lei da igualação*.

A lei da igualação de Herrnstein (1961) descreve a proporcionalidade observada entre a taxa relativa de respostas e a taxa relativa de reforço para cada alternativa em uma situação de escolha em esquemas concorrentes (Equação 1). Por exemplo, se para uma das alternativas, que vamos chamar de “A”, serão distribuídos 90% dos reforços totais obtidos e na alternativa “B” serão distribuídos 10% dos reforços obtidos restantes, observa-se que a taxa relativa das respostas também seja esta, ou seja, que 90% das respostas ocorram em A e 10% em B.

$$B1/B1+B2 = R1/R1+R2 \quad (1)$$

A equação descrita prevê uma proporção estrita entre a taxa relativa de respostas e a taxa relativa de reforços. Contudo, na maioria dos casos há desvios na igualação estrita que precisam ser explicados. Para essas situações, Baum (1974) incluiu dois parâmetros livres. Estes dois parâmetros a serem considerados são chamados de viés e sensibilidade³. A equação que descreve esta relação entre taxa relativa de respostas, taxa relativa de respostas reforço e os dois novos parâmetros descritos acima é chamada de *lei da igualação generalizada* e pode ser expressa na seguinte equação de função linear:

$$\text{Log}(B1/B2) = s \cdot \text{Log}(R1/R2) + \text{Log } b. \quad (2)$$

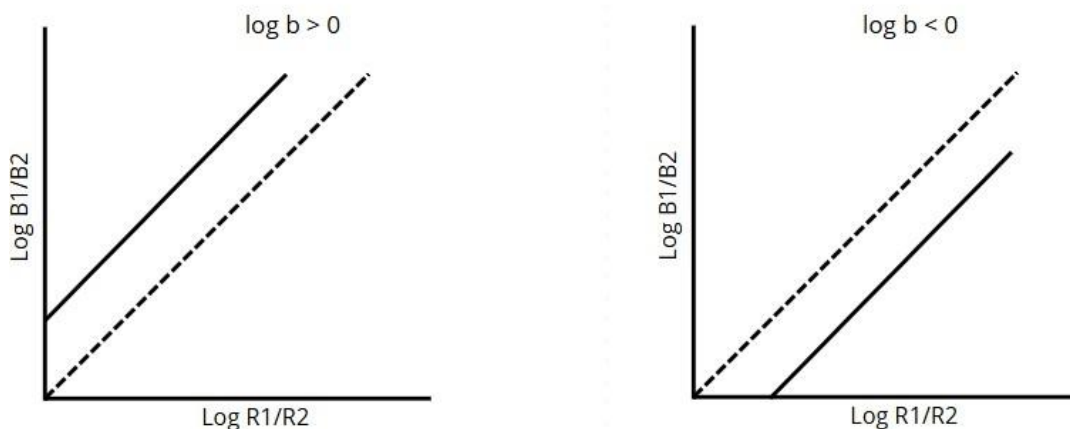
³ Utiliza-se aqui a versão logarítmica da Lei da igualação generalizada. Nesta versão, Tanto o viés (Log b) quanto à sensibilidade ao reforço (s) são obtidos quando se converte as taxas relativas de respostas e de reforços em escala logarítmica e plotam-se ambas em um gráfico de função linear. Após isto, utiliza-se do método do mínimo dos quadrados e obtém-se a linha de regressão que nos dá os valores dos parâmetros livres. Apesar de sua obtenção ser a partir do uso de lógica matemática, já foi amplamente demonstrado que a manipulação de variáveis ambientais altera os valores dos parâmetros do viés e da sensibilidade (Baum, 1974; McDowell, 1989).

Na equação da lei da igualação generalizada, percebemos que as proporções ($B1/B1+B2$ e $R1/R1+R2$) foram substituídas por razões ($B1/B2$ e $R1/R2$). Isto ocorre porque as proporções da lei da igualação são reduzidas às razões da versão generalizada (McDowell, 1989), além das razões ajustarem os dados com mais precisão (Baum, 1974).

Sobre os parâmetros livres, o viés pode ser entendido como uma preferência do organismo por uma das alternativas sem que isso tenha relação com a distribuição do reforço para aquela resposta. A título de exemplo, imaginemos um organismo que apresentasse viés para a alternativa A, nesse caso, observa-se que independente da taxa relativa de reforço, certo percentual de respostas estariam sistematicamente sendo alocadas para àquela alternativa. Ou seja, se a taxa relativa de reforço programada para a alternativa A fosse de 30%, a taxa relativa de respostas seria de 40%, se fosse a taxa relativa de reforço fosse de 70%, a de respostas de 80% e assim por diante. O parâmetro de viés é representado pelo “log b” na versão logarítmica da lei da igualação generalizada, essa medida nos dá o intercepto da função, ou seja, onde nossa linha de regressão intercepta o eixo y (figura 1).

Figura 1.

Exemplo Hipotético de Medida do Viés.



Nota. As linhas tracejadas representam a igualação estrita com viés igual a zero. O painel à esquerda representa um viés para a alternativa A, situação em que o valor de $\log b$ (onde o eixo Y é interceptado) é um valor positivo. À direita vemos viés para a alternativa B, situação em que $\log b$ é um valor negativo.

O parâmetro de sensibilidade é uma medida do quanto a taxa relativa de respostas do organismo acompanha as mudanças na taxa relativa de reforço em uma situação de escolha em esquemas concorrentes. Conforme o organismo discrimina entre os entre os esquemas concorrentes, a proporção de suas respostas tende a se afastar da insensibilidade aos esquemas e ir em direção a taxa de reforço programada. Por exemplo, se a proporção dos reforços entre as alternativas é de 1:9 (um reforço para A a cada 9 para B), observamos a taxa relativa de respostas em A diminuir e a taxa relativa para B aumentar até que sejam aproximadamente equivalentes à taxa relativa de reforço, que neste exemplo seria próxima de 10% e 90% para A e B, respectivamente.

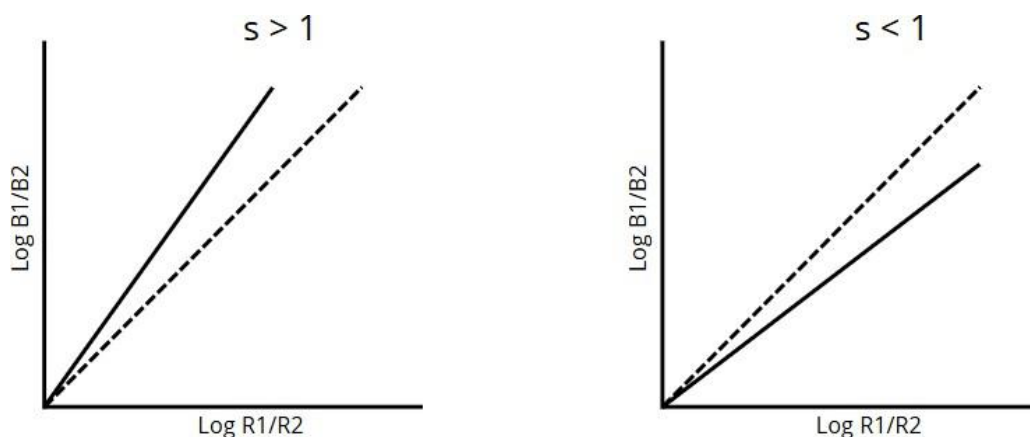
A igualação perfeita dificilmente é encontrada e isto se reflete no valor da sensibilidade na versão logarítmica ser quase sempre diferente de um (1) (Baum, 1974; Davison & McCartur, 1988; McDowell, 1989; Pierce & Cheney, 2017; Reed & Kaplan, 2011). A sensibilidade ao reforço pode assumir valores menores que um, como é o caso da sub-igualação, ou ainda valores maiores que um, como é o caso da sobre-igualação. Ambos, sub-igualação e sobre-igualação, descrevem a relação do responder do organismo com a alternativa do esquema concorrente que seria, proporcionalmente, a maior fonte de reforço naquele momento.

A sub-igualação descreve o valor da sensibilidade menor que um, o que em termos comportamentais refere-se a um padrão no qual o organismo emite proporcionalmente menos respostas para aquela alternativa mais rica em reforço do que seria esperado para a taxa relativa de reforços obtidos. A sub-igualação parece ser a situação mais recorrente quando se utiliza da lei da igualação generalizada para descrever os dados advindos de esquemas concorrentes VI-VI (Pierce & Cheney, 2017). A sobre-igualação, por outro lado, descreve o padrão de respostas proporcionalmente maior para aquela alternativa. Nesta situação, o valor da sensibilidade é maior que um ($S > 1$). Ambos os casos tratam-se, assim como no caso do viés, de desvios sistemáticos na distribuição do reforço, sendo observados ao longo de diferentes condições avaliadas.

Na fórmula da lei da igualação generalizada, o parâmetro de sensibilidade é identificado como o “a” de uma função linear, aqui mostrado como “s”. Ou seja, a sensibilidade ao reforço indica o quanto mudanças no logaritmo da taxa relativa de respostas acompanham mudanças no logaritmo taxa relativa de reforço. Em uma linha de regressão isso equivale a inclinação (Figura 2).

Figura 2.

Exemplo Hipotético de Medida da Sensibilidade ao reforço.



Nota: Em ambos os painéis da figura, a linha tracejada representa situações de igualação estrita, ou seja, sensibilidade igual a um e viés igual a zero. À esquerda, a linha contínua representa uma situação de sobre-igualação, onde o valor assumido de s é maior que um. À direita, a linha contínua representa uma situação de sub-igualação, onde o valor assumido de s é menor que um. Em ambos os painéis, não há viés de resposta.

O parâmetro de sensibilidade tem sido utilizado para avaliar se as alterações na taxa ou distribuição das respostas correspondem às alterações na distribuição dos reforçadores (Baum, 1974). É importante destacar que a avaliação mediante o parâmetro de sensibilidade da lei da igualação permite identificar diferenças estáveis na alocação de respostas, em decorrência de alterações de taxa de reforço que outros tipos de medida, como a taxa de resposta, não permitem evidenciar. A “sensibilidade” ao qual se referiu durante as seções anteriores refere-se ao responder diferencial de roedores, isolados durante a adolescência, diante de diferentes estímulos em paradigmas variados. A sensibilidade ao reforço, como parâmetro da Lei da igualação generalizada, refere-se à distribuição do reforço e pode se

enquadrar facilmente nesta descrição, além de ajudar a fornecer evidências empíricas sobre diferentes aspectos da relação de ratos isolados, com o reforço. Contudo, abordando uma propriedade ainda não avaliada desta relação: a Sensibilidade à sua distribuição.

Justificativa

Diante do exposto até aqui, depreende-se que a adolescência é um período de desenvolvimento crítico em mamíferos em geral. Em roedores, a literatura mostra que os adolescentes apresentam diferente responsividade diante de estímulos, o que é corroborado por diferenças em roedores adolescentes, em comparação aos adultos, em testes que se utilizam de diversos paradigmas. Assim, fenômenos que têm potencial estressor para um roedor, podem apresentar efeitos diferenciais se ocorridos durante a adolescência. Dentre tais eventos, e que será foco deste estudo, temos o isolamento social.

Apesar da literatura sobre os efeitos do isolamento na adolescência ser vasta, ainda carece de modelos que mostrem seu efeito sobre o comportamento de escolha entre diferentes fontes de reforço. Como observado até agora, a maior parte dos estudos para avaliação da sensibilidade às recompensas em adolescentes estão baseados em respostas de aproximação a estímulos incondicionados e condicionados ou em situações operantes de auto administração de fármacos. No entanto, uma medida mais precisa de sensibilidade à estímulos deveria indicar como muda o comportamento quando mudam parâmetros dos estímulos. Nesse sentido, modelos de escolha podem ser uma ferramenta útil para identificar como variações de disponibilidade do reforço ou da punição alteram a alocação do comportamento de ratos adultos socialmente isolados durante a adolescência.

Assim, o presente estudo pretende utilizar-se de um procedimento de esquemas concorrentes para avaliar possíveis diferenças de sensibilidade entre ratos isolados e não isolados na adolescência no que se refere ao seu comportamento de escolha por sacarose.

Mais especificamente, pretende-se avaliar diferenças na sensibilidade à distribuição do reforço e/ou possíveis preferências e viés quanto às diferenças na proporção de entrega do reforço através do uso da lei da igualação generalizada em situação operante e de consumo em diferentes concentrações.

Método

Sujeitos

24 ratos machos da espécie *Rattus norvegicus* da linhagem Wistar foram os sujeitos deste estudo. Todos os animais foram fornecidos pelo Instituto Evandro Chagas e os procedimentos e condições de manutenção dos animais obtiveram aprovação prévia pelo Comitê de ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal do Pará sob o número de protocolo 4389280324. Os ratos tiveram acesso ao alimento e água *ad-libitum* durante a adolescência e fase adulta, até pouco antes do início da fase operante, quando passaram a ser mantidos em 90% do peso corporal *ad libitum*. Também foram mantidos em ciclo claro escuro de 12:12h, com temperatura e umidade mantidas constantes.

Os sujeitos chegaram no dia pós natal (DPN) 21 e passaram por dois dias de habituação ao biotério. No DPN 23, foi realizada a alocação aleatória em dois grupos da seguinte forma: 12 sujeitos em gaiolas individuais, grupo isolado (GI) e 12 sujeitos alojados em grupos de dois sujeitos por gaiola, grupo social (GS). Os ratos foram manuseados apenas durante a limpeza das gaiolas e a pesagem. Todos os sujeitos permaneceram nessas mesmas condições de alojamento durante todo o experimento.

Equipamentos, materiais e ambiente

Todos os animais habitavam gaiolas-viveiro de polipropileno, com dimensões de 41,4 x 34,4 x 17,4 cm. A maravalha foi trocada duas vezes por semana para ambos os grupos (GI e GS). Para o experimento foram usadas quatro caixas da Med-Associates com as dimensões, em cm, de 35 x 25 x 21. Cada caixa foi alocada dentro de uma câmara isolante de som, com um exaustor que permitiu a circulação de ar e que funcionou como um emissor de ruído constante que mascara outros sons ambientes. As caixas de condicionamento continham, cada uma,

duas barras de respostas a uma distância de 13 cm, uma da outra, equidistante entre elas havia o dispensador de reforçador. As caixas ficam localizadas na sala 13 do programa de pós-graduação em teoria e pesquisa do comportamento, climatizada com temperatura de aproximadamente 22 graus celsius. O reforçador consistiu em uma solução de 10% (p/p) de sacarose em água que ficou disponível por 3 segundos durante o reforçamento através de um dipper de 0,1ml de volume. O preparo da solução foi realizado imediatamente antes das sessões. Todos os eventos foram programados e registrados utilizando o software MED-IV. Os animais foram transportados para a sessão em gaiolas-viveiro semelhantes às que habitavam normalmente, com a diferença de que os sujeitos do grupo GS foram separados quando transportados para a sessão experimental.

Procedimento

Paradigma de escolha entre duas garrafas (teste de 24hs)

Este teste foi realizado nas gaiolas-viveiros dos animais do DPN 83 ao 86. Durante as sessões de 24hs, cada gaiola recebeu duas garrafas, uma contendo água e outra contendo solução de sacarose a 10% do p/p. A posição das garrafas foi alternada durante os dias de teste. Em dias alternados foram conduzidas sessões de controle onde se utilizou apenas água em ambas as garrafas. As garrafas foram pesadas antes e depois do período de 24hs de testes. Os sujeitos foram pesados imediatamente antes de cada sessão.

Análise de dados. O consumo foi medido em gramas e padronizado pelo peso do animal, obtendo-se a medida da variável dependente do teste em gramas de sacarose por quilo de animal (g/kg). Para os animais em grupo, o consumo total foi dividido por dois e este valor foi atribuído a cada animal. Os resultados foram avaliados usando um ANOVA 2x2: condição de habitação x dia de teste.

Paradigma de escolha entre duas garrafas (teste de 2hs)

Este procedimento também foi realizado usando sacarose a 10%, pelo mesmo número de dias de teste e de controle (dois dias cada) e ocorreu do DPN 88 a 91. Contudo, este procedimento foi conduzido em uma sala separada e em gaiolas individuais para todos os sujeitos, no qual cada sessão testou 6 sujeitos por vez, totalizando 4 sessões por dia. Para minimizar efeitos do isolamento, os sujeitos em grupo que dividiam uma mesma gaiola foram testados durante uma mesma sessão. As garrafas foram pesadas antes e depois de cada sessão para avaliar as diferenças de massa. Os animais foram pesados diariamente, imediatamente antes de cada sessão.

Análise de dados. O consumo foi medido em gramas e padronizado pelo peso do animal, obtendo-se a medida da variável dependente do teste em gramas de sacarose por quilo de animal (g/kg). Os resultados foram avaliados usando um ANOVA 2x2: condição de habitação x dia de teste.

Escolha em esquemas concorrentes (VI-VI)

Para avaliar a escolha entre diferentes taxas de reforço, os sujeitos foram expostos a esquemas de reforço concorrentes de intervalo variável (VI-VI) do DPN 117 ao 180. No procedimento de escolha concorrente houve a alteração da razão de reforços programados para cada alternativa ao longo do experimento. As taxas relativas de reforço variaram da seguinte forma: 1:3 (VI 40s - VI 13,33s), 1:9 (VI 100s - VI 11,11s), 1:1 (VI 20s - VI 20s), 3:1 (VI 13,33s - VI 40s) e 9:1 (VI 11,11s - VI 100s). A taxa global de reforços foi mantida em 6 por minuto. As sessões duraram 30 minutos, sem contar o tempo de disponibilização de cada reforço. Para evitar o reforçamento do comportamento de alternância entre as barras será adotado o procedimento de *changeover delay* (COD) de 5 segundos. Tal procedimento consistiu no atraso do reforço disponível em uma alternativa, após resposta de alternância. O

critério adotado para mudança nas condições foi que nas últimas seis sessões, a proporção média das 3 últimas variasse menos de 10% em relação a proporção média das 3 primeiras, e caso a inspeção visual não detectasse tendência positiva ou negativa nas taxas de respostas.

Análise de dados. Os dados obtidos foram interpretados através da equação da Lei da igualação Generalizada (Equação 2), que permitiu identificar distorções entre as taxas relativas de respostas e taxas relativas de reforço. Tais distorções são conhecidas como parâmetros livres, o viés “b” e a sensibilidade ao reforço “s”. Para isto, as taxas de resposta e reforço obtido das três últimas sessões de cada condição (estado estável) tiveram seus valores transformados em logaritmos e sua média foi calculada para cada sujeito. O quociente das razões da taxa relativa de respostas na alternativa 1 sobre taxa relativa de respostas na alternativa 2 ($B1/B2$), assim como quociente das razões da taxa relativa de reforço na alternativa 1 sobre taxa relativa de reforço na alternativa 2 ($R1/R2$), foram transformados em escala logarítmica e plotados em um plano cartesiano. Usando o método do mínimo dos quadrados, foi construída uma linha de regressão linear. Isto nos forneceu as medidas do viés (interceptação no eixo Y) e da sensibilidade ao reforço (inclinação da reta) nossas variáveis dependentes de interesse neste estudo. Para comparação das medidas de sensibilidade entre os grupos usou-se o teste-t para grupos independentes, desde que os pressupostos para seu uso fossem atendidos (Distribuição normal e homogeneidade de variâncias). Caso, necessário, optou-se pela sua versão não paramétrica como o teste Mann-Whitney.

Escolha em diferentes concentrações

Nesta fase, os animais tiveram acesso a diferentes combinações de concentrações de sacarose durante uma hora, seguindo procedimento semelhante ao de escolha entre duas garrafas de 2hs, relatado anteriormente. Os testes foram conduzidos do DPN 223 ao 241. Foram utilizadas três combinações de diferentes concentrações, em ordem ascendente: 3% vs

8%; 3% vs 15% e 8% vs 15%. A exposição a cada combinação foi realizada por 5 dias consecutivos. Para as análises que se basearam na lei da igualação, foi excluído o primeiro dia em cada uma das três condições para evitar efeitos de novidade. Durante os 4 dias restantes as posições das garrafas foram aleatorizadas de forma que, independente do primeiro dia, cada garrafa permaneça dois dias em cada lado. Assim, cada condição forneceu dois pontos de regressão. Para evitar efeitos de consumo provocados por alterações no ciclo circadiano, os testes foram realizados no mesmo horário dos testes comportamentais anteriores. As garrafas com diferentes concentrações foram pesadas antes e depois das sessões e o volume consumido foi ajustado pelo peso, o que permitiu calcular o valor de consumo em gramas de sacarose por kilo do animal (g/kg)

Análise de dados. O consumo em g/kg de cada solução foi convertido em escala logarítmica e então interpretado através da lei da igualação generalizada, ajustada para consumo em diferentes concentrações:

$$\log(V1/V2) = s.\log(C1/C2) + \log b \quad (3)$$

Isto forneceu o valor de sensibilidade, viés e ajuste ao modelo de cada sujeito. Após isto, foram realizados teste-t de student para comparação dessas medidas entre os grupos.

Adicionalmente, foram realizadas medidas de consumo de sacarose em g/kg referentes aos dias em que ocorreu a análise de regressão. O consumo de cada concentração foi medido em gramas e padronizado pelo peso do animal, obtendo-se a medida da variável dependente do teste em gramas de sacarose por quilo de animal (g/kg).

As análises estatísticas deste e de todos os testes descritos foram realizadas por meio do software JASP (versão 0.9.5.4; JASP Team), adotando-se nível de significância de $\alpha = .05$. A tabela 1 mostra a linha do tempo dos testes comportamentais deste estudo.

Tabela 1*Linha do Tempo dos Testes Comportamentais*

Habituação	Designação em grupos	Testes de consumo	Igualação operante	Igualação Consumo
DPN 21-23	DPN 23	DPN 83-91	DPN 117-180	DPN 223-241

Nota. DPN: dia pós-natal.

Resultados

Paradigma de escolha entre duas garrafas (teste de 24 horas)

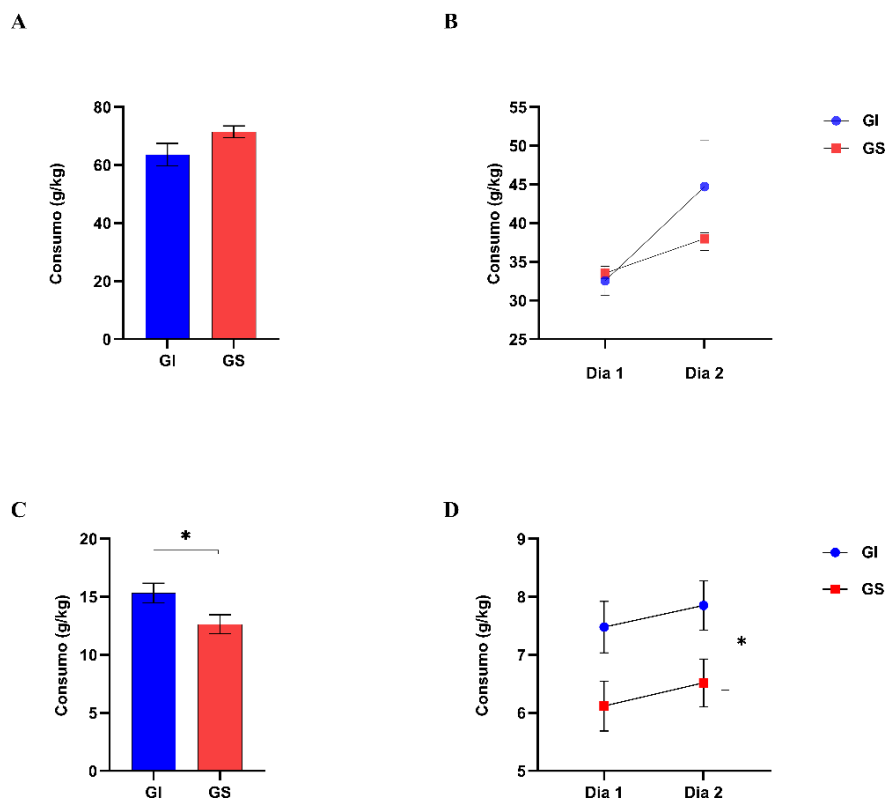
A Figura 3 (A e B) mostra os dados de consumo da solução de sacarose nos testes de 24 horas. Os indivíduos do grupo GI consumiram, em média, 32,5 g/kg ($\pm 6,4$ g/kg) no primeiro dia do teste. No segundo dia, o consumo médio aumentou para 44,7 g/kg ($\pm 20,6$ g/kg). Os indivíduos do grupo GH apresentaram um consumo médio de 33,5 g/kg ($\pm 2,5$ g/kg) no primeiro dia, que aumentou para 37,9 g/kg ($\pm 5,1$ g/kg) no segundo dia. A ANOVA de medidas repetidas de dois fatores, considerando os dois dias de teste, indicou um efeito principal do dia [$F_{(1,22)} = 11.84$, $p = .002$, $\eta^2_p = 0.35$], indicando que ambos os grupos aumentaram o consumo de sacarose na segunda sessão. No entanto, não houve efeito da condição de alojamento [$F_{(1,22)} = 0.548$, $p = .46$, $\eta^2_p = 0.02$] ou interação entre os fatores [$F_{(1,22)} = 2.52$, $p = .12$, $\eta^2_p = 0.103$].

Paradigma de escolha entre duas garrafas sacarose versus água (teste de 2 horas)

A Figura 3 (C e D) mostra os dados de consumo nos testes de 2 horas. No primeiro dia, os indivíduos do grupo GI consumiram uma média de 7,4 g/kg ($\pm 1,5$ g/kg). No segundo dia, o consumo médio foi de 7,8 g/kg ($\pm 1,47$ g/kg). Os indivíduos do grupo GS apresentaram um consumo médio de 6,1 g/kg no primeiro dia ($\pm 1,4$ g/kg). No segundo dia, o consumo foi de 6,5 g/kg ($\pm 1,4$ g/kg). A ANOVA de medidas repetidas indicou um efeito principal do dia [$F_{(1,22)}: 6.311$, $p = 0.02$, $\eta^2_p = 0.223$] com aumento do consumo de sacarose no segundo dia do teste. Efeitos principais das condições de alojamento também foram observados [$F_{(1,22)}: 5.31$, $p = 0.031$, $\eta^2_p = 0.194$] no qual foi observado maior consumo de sacarose para o grupo isolado. Não foi observado um efeito significativo de interação entre os fatores [$F_{(1,22)}: 0.008$, $p = 0.928$, $\eta^2_p = 3.774 \times 10^{-4}$] (figura 3, Painel D).

Figura 3

Consumo livre (24 horas) e consumo limitado (2h) de uma solução de sacarose 10% em testes de duas garrafas



Nota: A) Média ($\pm$ SEM) do total de sacarose consumida por grupo durante os dias de teste de 24 horas; B) Média ($\pm$ SEM) do consumo de sacarose por grupo, durante os dias de teste de 24 horas; C) Média ($\pm$ SEM) de consumo total de sacarose por grupo durante os dias de teste de 2 horas; D) Média ($\pm$ SEM) de consumo médio de sacarose por grupo durante os dias de teste de 2 horas; O asterisco indica diferenças de grupo no consumo médio.

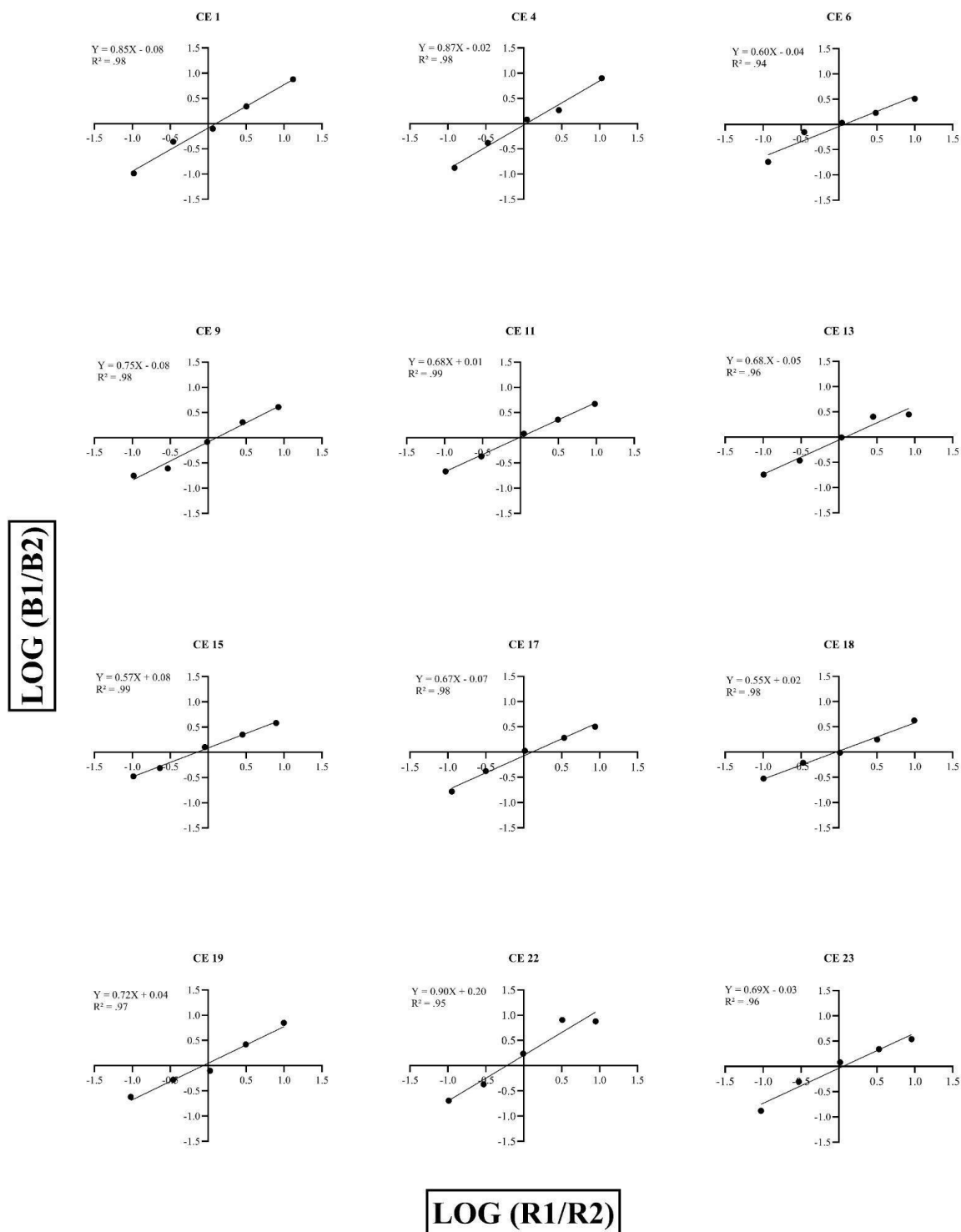
Escolha em esquemas concorrentes

A alocação de comportamento dos sujeitos nos esquemas concorrentes foi analisada mediante o ajuste da lei da igualação generalizada usando os dados das últimas três sessões de cada condição. A análise de regressão em estado estável mostrou que o ajuste do modelo (R^2) foi superior a 0,9 para os sujeitos em ambos os grupos, conforme mostram as Figura 4 e 5. A Figura 6 (Painel A e B) mostra as comparações dos parâmetros de sensibilidade e viés entre os grupos. O valor médio do parâmetro de sensibilidade foi de 0,71 ($\pm 0,1$) para os sujeitos GI e de 0,69 ($\pm 0,08$) para os sujeitos GS. Os ratos GI e GS não diferiram na sensibilidade à razão de reforço [$t_{(22)} = 0.62$, $p = 0.53$, $d = 0.25$] e não houve diferenças no viés [$t_{(22)} = 1.25$, $p = 0.22$, $d = 0.52$].

Com a finalidade de avaliar se existiam diferenças no parâmetro de sensibilidade entre os grupos antes do estado estável, foram realizadas comparações dos primeiros cinco dias com cada uma das razões de reforçamento. Como é observado na Figura 6 (Painel C) a partir do segundo dia em cada taxa de reforço, os valores de sensibilidade dos grupos tendem a convergir. Além disso, a comparação realizada no último desses cinco dias também não indicou diferenças significativas entre os grupos. [$t_{(22)} = -0.67$, $p = 0.51$, $d = 0.27$] (Figura 6, Painel D).

Figura 4

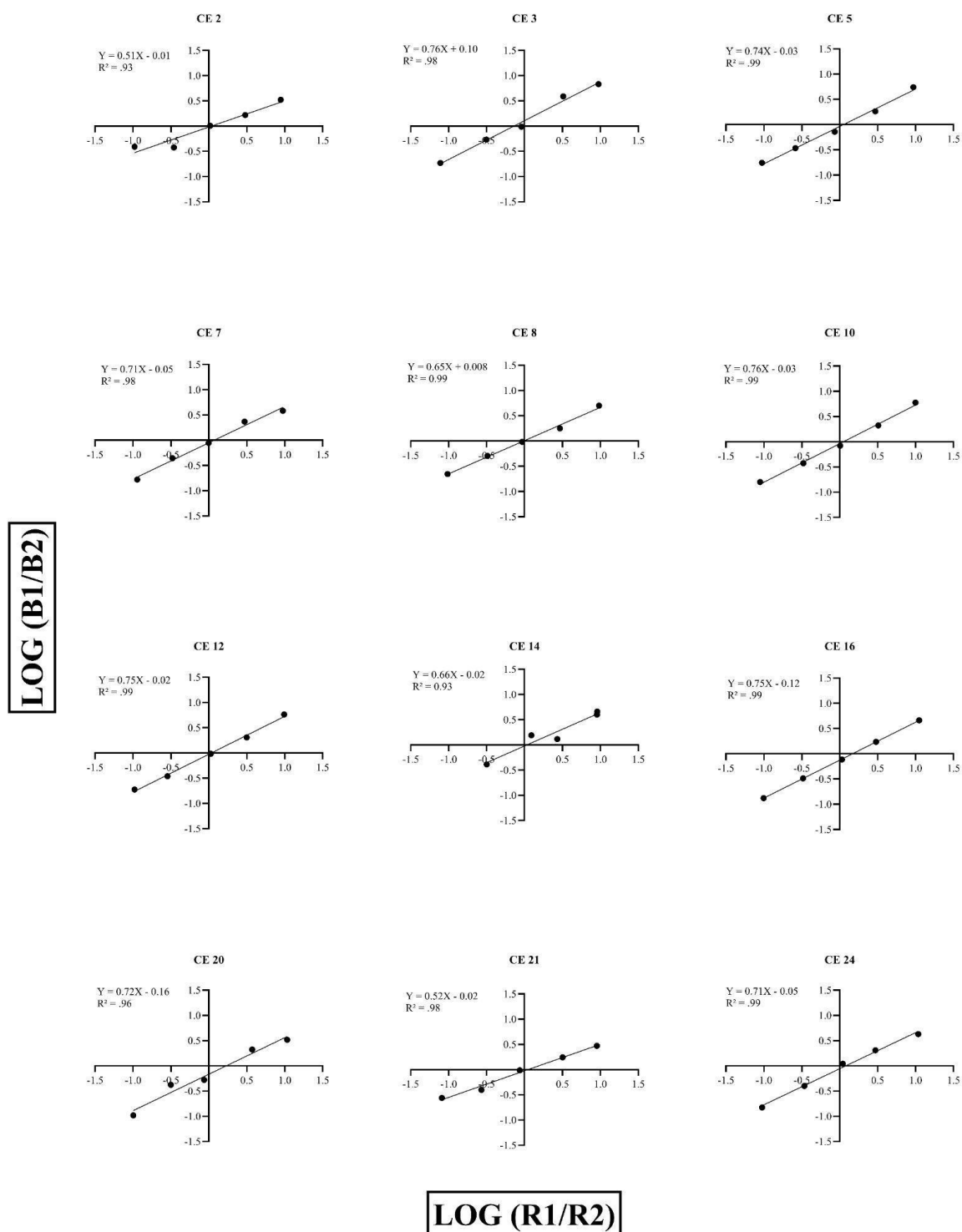
Regressões lineares dos sujeitos do grupo isolado no teste de igualação operante



Nota: Linhas de regressão obtidas a partir da alocação da resposta nos esquemas concorrentes (VI-VI) para os sujeitos isolados (GI).

Figura 5

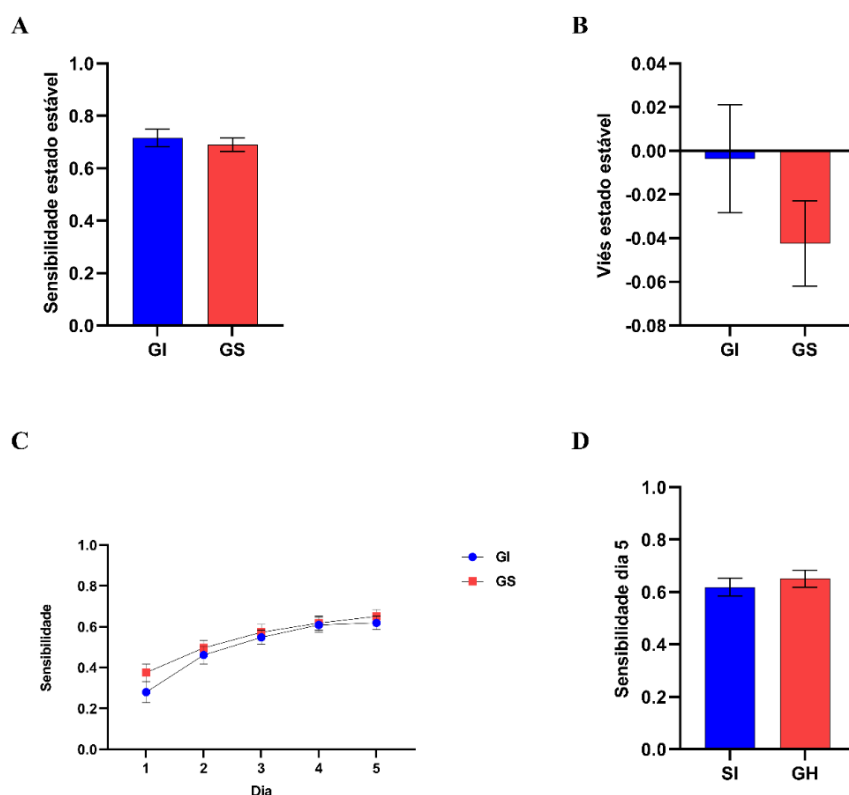
Regressões lineares dos sujeitos do grupo social no teste de igualação operante



Nota: Linhas de regressão obtidas a partir da alocação da resposta nos esquemas concorrentes (VI-VI) para os sujeitos em grupo (GS).

Figura 6

Medidas de sensibilidade e medida de viés nos esquemas concorrentes.



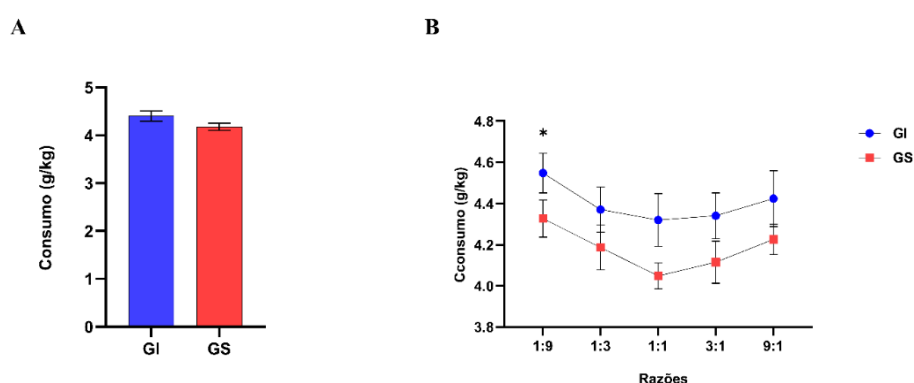
Nota: A) Média ($\pm$ SEM) no parâmetro de sensibilidade em estado estável; B) Média ($\pm$ SEM) por grupo do parâmetros de viés; C) Média ($\pm$ SEM) por grupo no parâmetro de sensibilidade durante os primeiros cinco dias de cada razão utilizada; D) Média ($\pm$ SEM) por grupo nos parâmetros de sensibilidade no quinto dia em cada razão (último dia antes de ser realizado o cálculo de estabilidade).

O consumo da solução de sacarose a 10% foi avaliado em cada uma das cinco condições da fase de escolha em esquemas concorrentes conforme mostra a figura 7 (Painel A e B). O consumo médio nas sessões de meia hora ao longo da fase de escolha foi de 4,4 ml/kg ($\pm 0,36$) para os indivíduos do grupo GI, e de 4,2 ml/kg ($\pm 0,26$) para os indivíduos do grupo

GH. Não foram encontradas diferenças significativas no consumo entre estas médias de grupo [$t_{(22)} = 1.700$, $p = 0.103$, $d = 0.694$]. A análise fatorial dos efeitos principais não indicou efeito principal do grupo [$F_{(1, 22)} = 2.98$, $p = 0.103$, $\eta^2_p = 0.116$], assim como não houve efeitos de interação significativos [$F_{(4, 88)} = 0.184$, $p = 0.946$, $\eta^2_p = 0.008$]. No entanto, foram indicadas diferenças significativas no consumo em algumas taxas de reforço [$F_{(4, 88)} = 6.183$, $p < 0.001$, $\eta^2_p = 0.219$]

Figura 7

Consumo de sacarose por grupos na fase de esquemas concorrentes.



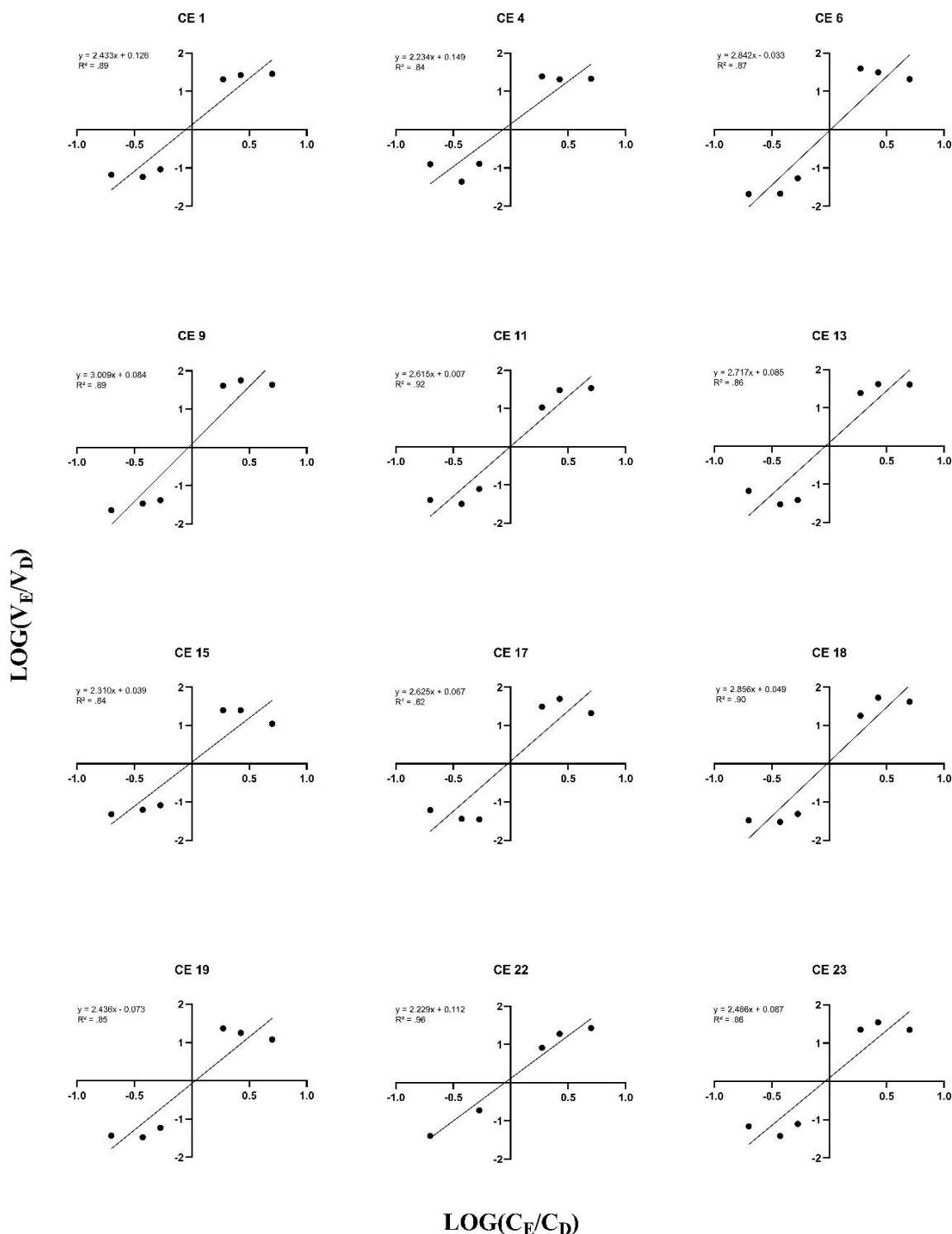
Nota: A) Consumo médio ($\pm$ SEM) de sacarose por grupo durante a fase de esquemas concorrentes. B) Consumo médio ($\pm$ SEM) de sacarose por grupo em cada uma das proporções testadas durante a fase de escolha. A ordem das condições variou entre os animais devido à randomização da apresentação das proporções; o asterisco indica diferenças no consumo médio na proporção indicada.

Os testes post-hoc indicaram diferenças significativas no consumo médio (ml/kg) entre as razões 1:9 e 1:3 [$t_{(22)} = 3.294$, $p = 0.026$, $d = 0.441$], as razões 1:9 e 1:1 [$t_{(22)} = 5.384$, $p < 0.001$, $d = 0.703$], e as razões 1:9 e 3:1 [$t_{(22)} = 3.996$, $p = 0.005$, $d = 0.581$]. O maior consumo médio nessas comparações foi observado na razão de 1:9.

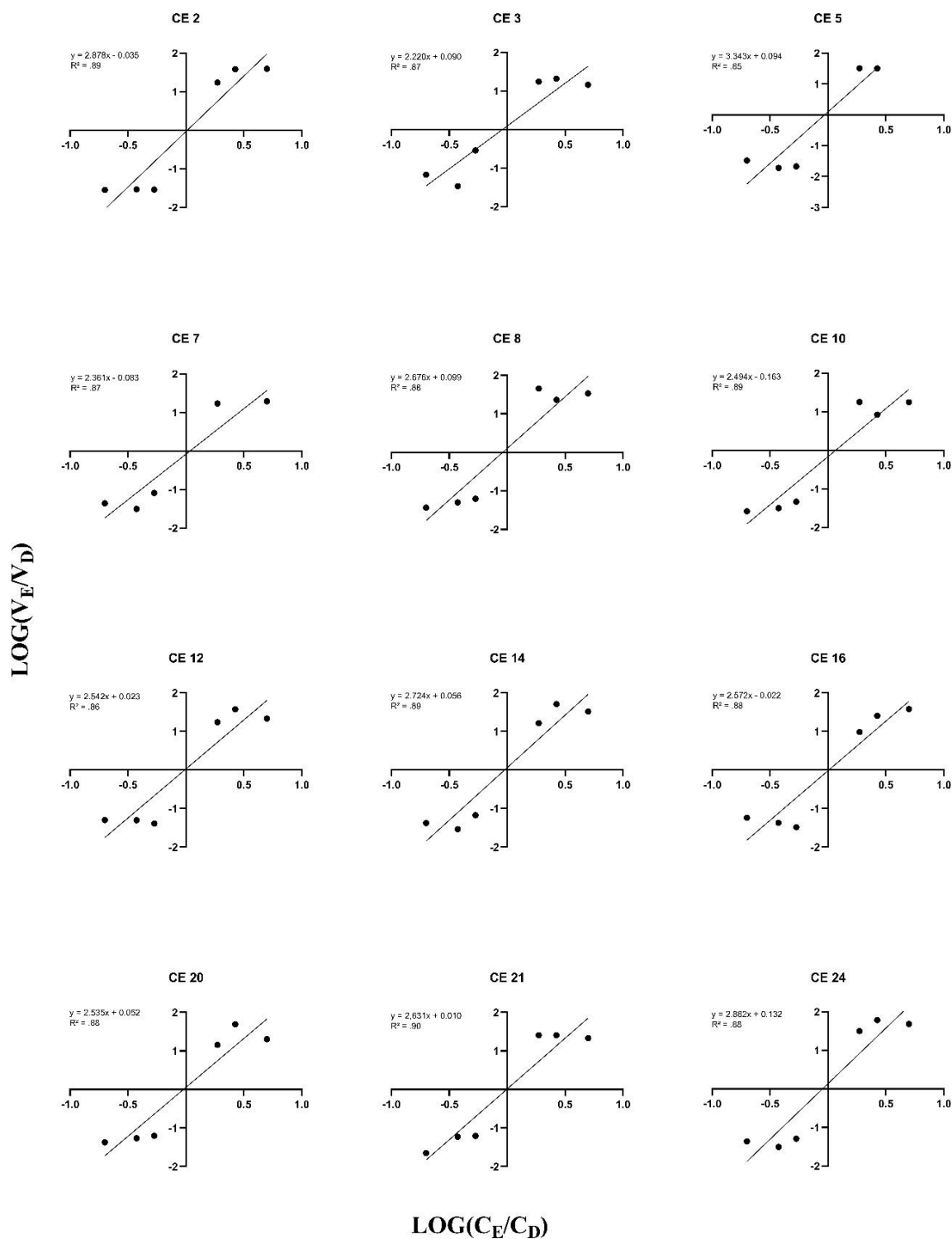
Escolha em situação de consumo de concentrações diferentes de sacarose

Após da análise da igualação com taxas diferentes de entrega de uma solução de sacarose 10%, foi avaliada a escolha por soluções com concentrações diferentes de sacarose em testes de duas garrafas. As Figuras 8 e 9 mostram que em ambos os grupos, a média do valor de ajuste do modelo (R^2) foi superior à 0,88 (Amplitude = ,82 – ,97) indicando que o volume consumido das soluções pode ser previsto pelas diferentes concentrações e, portanto, se ajusta à interpretação através da lei da igualação generalizada.

Análises dos valores de sensibilidade, mostraram que todos os sujeitos exibiram valores maiores que um (1), mostrando sobre-igualação. GI apresentou medidas de sensibilidade média de 2,5 ($\pm 0,255$) e o grupo GS de 2,6 ($\pm 0,289$). Os resultados indicam baixo viés para ambos os grupos, com média de 0,05 ($\pm 0,065$) para GI e de 0,021 ($\pm 0,086$) para GS. Um teste t para medidas independentes (Figura 10; painel A) não indicou diferenças significativas entre os grupos quanto a sensibilidade à concentração [$t_{(22)} = -0.799$, $p = .433$, $d = -0.326$], assim como de viés [$t_{(22)} = 1.193$, $p = .246$, $d = 0.487$] (Figura 10; painel B).

Figura 8*Regressões lineares dos sujeitos do grupo isolado*

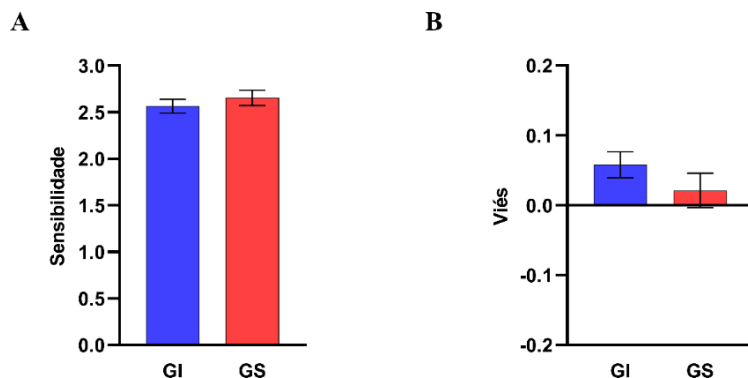
Nota: Linhas de regressão obtidas a partir da alocação da resposta nos testes de escolha entre concentrações (3%, 8% e 15%) de sacarose para os sujeitos isolados (GI).

Figura 9*Regressões lineares dos sujeitos do grupo social*

Nota: Linhas de regressão obtidas a partir da alocação da resposta nos testes de escolha entre concentrações (3%, 8% e 15%) de sacarose para os sujeitos isolados (GI).

Figura 10

Diferenças de média na sensibilidade e no viés entre grupo isolado e grupo social

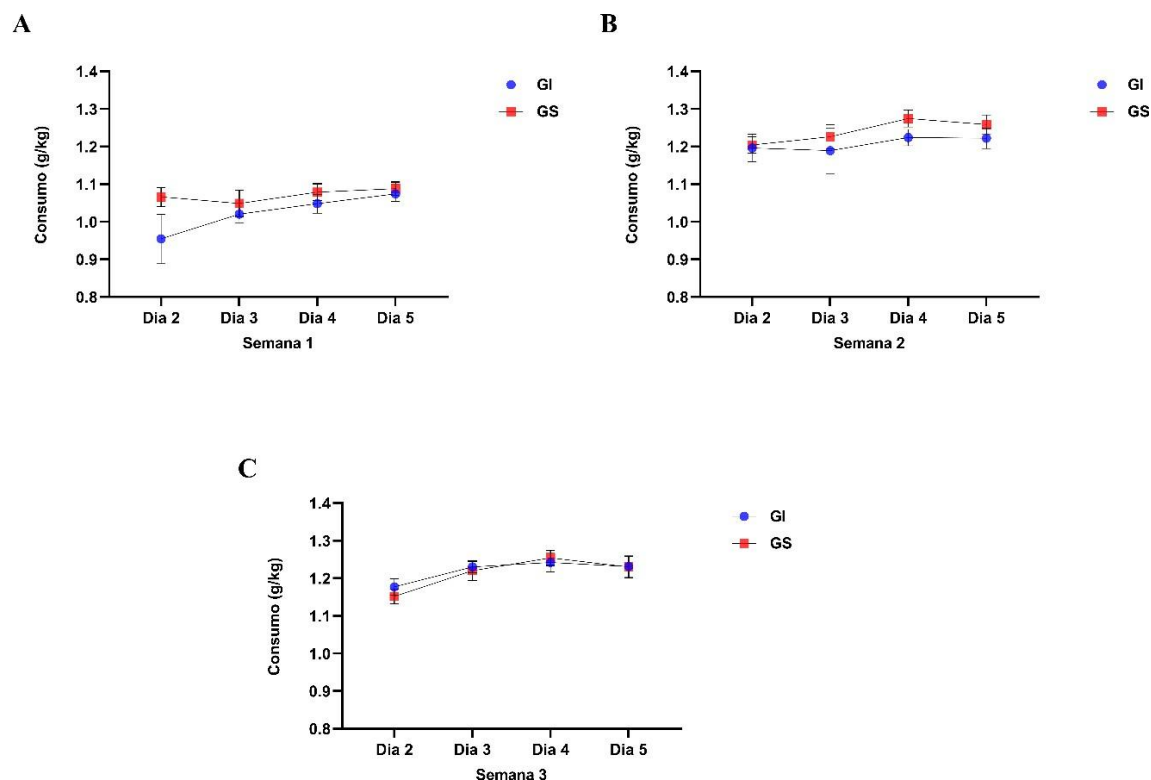


Nota. A) Média ($\pm$ SEM) no parâmetro de sensibilidade à distribuição do reforço entre grupo isolado e grupo social; B) Média ($\pm$ SEM) no parâmetro de viés entre grupo isolado e grupo social;

A análise do consumo diário de ambas as soluções durante as três semanas de escolha entre concentrações (Figura 11; Painel A, B e C) revelou não haver efeito principal de grupo sobre o comportamento de consumo total de sacarose (g/kg) [$F_{(1, 21)} = 0,58$, $p = ,455$, $\eta p^2 = ,027$]. Contudo, houve efeito principal de semana [$F_{(1,93, 40.58)} = 208,85$, $p < .001$, $\eta p^2 = ,909$], no qual foi observado que o consumo total de sacarose na semana 1 (com as menores concentrações) foi menor que na semana 2 [$t_{(21)} = -16.66$, $p < .001$], e que na semana 3 [$t_{(21)} = -18.77$, $p < .001$]. Não houve efeitos significativos de interação entre semana e grupo [$F_{(1,93, 40.58)} = 3.34$, $p = .047$, $\eta p^2 = .137$]

Figura 11

Consumo diário de sacarose durante as semanas de teste



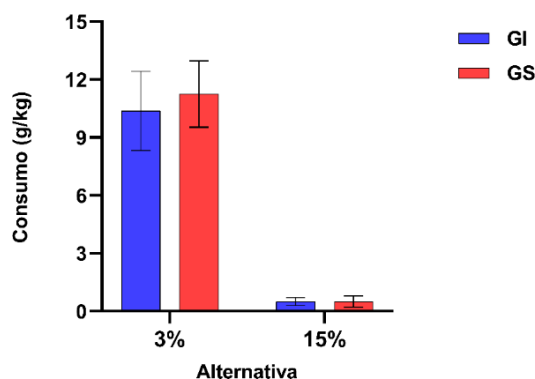
Nota: A) Média ($\pm$ SEM) do consumo diário total de sacarose em g/kg durante a semana 1 do teste de igualação com diferentes concentrações; B) Média ($\pm$ SEM) do consumo diário total de sacarose em g/kg durante a semana 2 do teste de igualação com diferentes concentrações; C) Média ($\pm$ SEM) do consumo diário total de sacarose em g/kg durante a semana 3 do teste de igualação com diferentes concentrações; À semelhança do teste de igualação, os dados dos primeiros dias de cada semana também foram retirados.

A Figura 12 mostra o consumo da solução de 8% em função das outras soluções disponíveis (3% ou 15%). Os resultados evidenciaram que para ambos os grupos, o consumo da solução mediana foi afetado pela solução alternativa, de forma que foram consumidas maiores quantidades quando era oferecida junto com a solução 3%, e quantidades menores

quando foi oferecida com a solução 15% [$F_{(1, 22)} = 685.22$, $p < .001$, $\eta^2 = .969$]. Este padrão foi observado de forma semelhante para ambos os grupos, o que foi corroborado por um ANOVA que não mostrou efeitos do grupo no consumo da solução de 8% [$F_{(1, 22)} = 1.26$, $p = .273$, $\eta^2 = .054$] nem interação entre os fatores Grupo e Semana [$F_{(1, 22)} = 1.21$, $p = .284$, $\eta^2 = .052$]. Em conjunto, os resultados indicam haver alteração do valor relativo no consumo da solução de 8%, mas não efeitos do isolamento nesta alteração.

Figura 12

Diferenças de consumo da solução de 8% entre os grupos, de acordo com a alternativa



Nota: Média ($\pm$ SEM) no consumo médio por sessão da solução de 8% entre os grupos, relativo à alternativa de 3% (semana 1) e de 15% (semana 3).

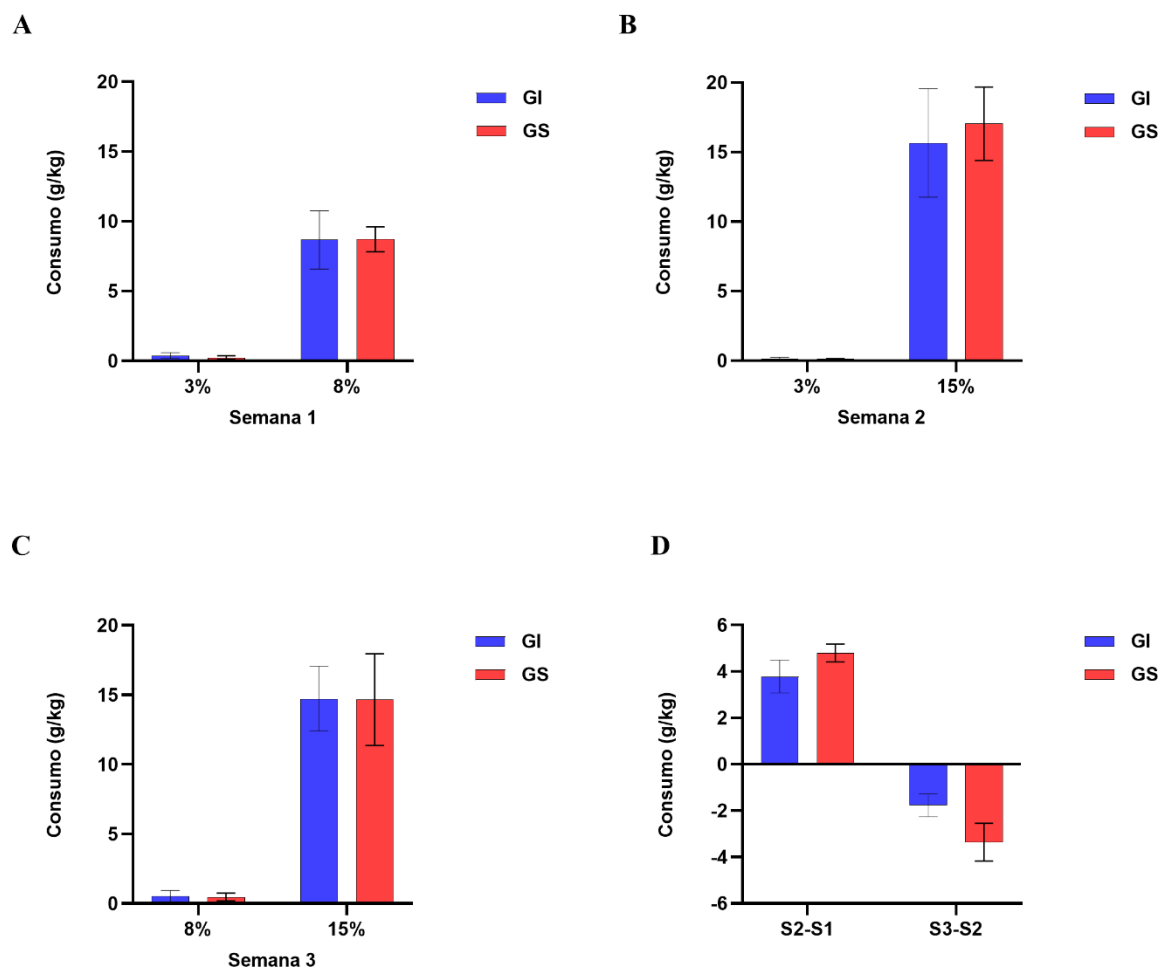
Finalmente, foram realizadas análises para verificar se a mudança das soluções afetou de forma diferencial o consumo em ratos GI e GS. Na Figura 13 (Painel A, B e C) é observado o consumo de cada concentração no primeiro dia de cada semana de escolha. Um ANOVA indicou não haver efeito do grupo no consumo do primeiro dia de exposição às soluções, [$F_{(1, 22)} = 0.191$, $p = .667$, $\eta^2 = .009$], ainda que o consumo tenha se alterado ao longo das semanas [$F_{(2, 44)} = 105.996$, $p < .001$, $\eta^2 = .828$].

Também foram comparadas as diferenças entre o consumo total de sacarose no primeiro dia de uma nova semana e o último dia da semana anterior (Figura 13; Painel B), para avaliar possíveis diferenças entre os grupos devido ao contraste. Sobre a semana 2 e 1, os resultados mostram que ambos os grupos, em média, consumiram mais no primeiro dia da semana 2, momento em que uma nova combinação foi apresentada. GI consumiu em média de 3,7 g/kg ($\pm 2,4$) a mais que na semana anterior, e GS 4,8 g/kg ($\pm 1,3$), sem diferenças significativas entre as médias entre os grupos [$t_{(22)} = -1,27$, $p = .21$, $d = -0.52$].

A comparação entre as semanas 2 e 3 mostrou diferenças negativas para ambos os grupos, ou seja, eles consumiram mais no dia 5 da semana 2 do que no dia 1 da semana 3. GI obteve uma diferença média de -1.771 g/kg (± 1.727), enquanto GS obteve uma diferença média de -3.364 (± 2.826). Também não houveram diferenças significativas entre os grupos [$t_{(22)} = 1.665$, $p = .110$, $d = 0.680$].

Figura 13

Contraste no consumo de sacarose entre grupos durante os primeiros dias de cada semana de teste e dia de trocas de condições



Nota: A) Média ($\pm$ SEM) entre grupos no consumo em g/kg de sacarose durante o primeiro dia da semana 1; B) Média ($\pm$ SEM) entre grupos no consumo em g/kg de sacarose durante o primeiro dia da semana ; C) Média ($\pm$ SEM) entre grupos no consumo em g/kg de sacarose durante o primeiro dia da semana 3; D) S2-S1 refere-se a subtração entre o consumo total de sacarose entre o dia 1 da semana 2 e dia 5 (último dia) da semana 1; S3-S2 refere-se a subtração entre o consumo total de sacarose entre o dia 1 da semana 3 e dia 5 (último dia) da semana 2.

Discussão

O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos do isolamento na adolescência na sensibilidade à diferentes taxas e concentrações de sacarose em situações de escolha. A produção empírica sobre o tema, aponta que o isolamento pode afetar a sensibilidade a recompensas em diversos paradigmas experimentais (consumo livre, CPP), no entanto a maior parte da pesquisa que sustenta os efeitos do isolamento na sensibilidade a recompensa não usam esquemas operantes, e usam drogas como recompensas. Assim, a opção pela abordagem do papel do isolamento em possíveis alterações comportamentais em esquemas concorrentes sua posterior análise através da lei da igualação generalizada visa elucidar se diferenças de sensibilidade a estímulos relatadas em roedores que passaram por isolamento social na adolescência, se estende (a) reforçadores naturais como a sacarose e (b) a procura pela recompensa em situações de escolha.

Os resultados do estudo mostraram que ratos isolados não apresentam sensibilidade diferencial a mudanças na de taxas de sacarose, quando comparados a ratos não isolados durante a adolescência. Apesar das especificidades do procedimento de escolha concorrente em VI-VI, tais achados convergem com outros estudos que apontam que o isolamento não afeta as respostas de procura por sacarose. As medidas adicionais de consumo realizadas anteriormente aos testes de escolha concorrente mostraram diferenças no consumo de sacarose a 10% entre os grupos no paradigma de duas garrafas em testes de 2hs, mas não em testes de 24hs. Isto pode sugerir que a constatação de diferenças de sensibilidade à sacarose decorrentes do isolamento crônico na adolescência pode ser mais facilmente detectada através de procedimentos que avaliam a dinâmica comportamental, como opção a modelos de estado estável.

O isolamento social afetou o consumo de sacarose em 2h mas não em 24 h

O uso das medidas de consumo no presente estudo permitiu avaliar eventuais diferenças de grupo no valor de incentivo da solução de sacarose a 10%, que posteriormente foi usada como reforçador, além de avaliar o repertório de consumo, com e sem isolamento durante o tempo de teste que poderiam auxiliar na explicação de alterações no comportamento operante. Os resultados foram positivos para diferenças de grupo no teste de consumo limitado (2hs) e negativos para o teste de consumo livre (24hs). Testes de consumo que se utilizam o paradigma de escolha entre duas garrafas são largamente utilizados na literatura e a principal justificativa para seu uso, é a avaliação de diferenças de comportamento de anedonia (Primo et al., 2023). A anedonia é inferida a partir do consumo de soluções com açúcar em concentrações baixas, principalmente a concentração de 1%, uma vez que tal concentração teria capacidade de identificar diferenças no limiar do valor hedônico da sacarose, inclusive entre roedores isolados e não isolados. Na literatura do isolamento social na adolescência em roedores os resultados neste tipo de teste costumam apontar que sujeitos que passaram por isolamento na adolescência tendem a consumir menos sacarose em baixas concentrações, como a de 1% (Protrebic et al., 2021; Nikolaienko et al., 2023; Begni et al, 2020), no entanto, outros estudos têm encontrado que organismos isolados consomem mais (Berg et al., 2000), ou que não há diferenças entre grupos (Joshi et al., 2017).

Um trabalho especialmente interessante é o estudo de Gilles and Polston (2017), onde a avaliação do consumo de solução de 1% de sacarose em teste de 24hs demonstrou não haver diferenças entre grupos. Contudo, neste mesmo teste os autores realizaram avaliações de consumo às 6hs e 12hs, onde foram detectadas diferenças de grupo, em que os isolados apresentaram menor consumo. Este efeito dinâmico do consumo do grupo isolado não foi detectado na análise mais ampla, de 24hs de teste. Resultados como este podem indicar que as respostas de consumo apresentam dinâmica diferencial ao longo do tempo de teste. Esta

possibilidade é apoiada por análises como a de taxa de ingestão de Davis (1996), que mostram que o consumo de sacarose por roedores costuma ser maior nos momentos iniciais de teste. Desta maneira, testes cujo o tempo é estendido por várias horas, e as medidas são a média de consumo ao longo do tempo total de teste, podem não detectar as diferenças de médias ao longo de intervalos menores, o que explica as diferenças observadas no teste de consumo limitado encontradas no presente estudo. Por esta perspectiva, parece que o isolamento social na adolescência produziu efeito modulador sobre a dinâmica do consumo e não sobre a estabilidade, assim, é possível que a ausência de diferenças nos testes de consumo livre seja resultado do equilíbrio posterior entre os grupos conforme o teste foi se estendendo. Contudo, a confirmação desta hipótese depende de medidas parciais durante os testes de consumo livre, o que o presente estudo não realizou.

Outro fator a ser explicado é a direção da diferença entre grupos, ou seja, os sujeitos do grupo isolado consumiram mais solução de sacarose que os sujeitos não isolados, o que diverge de resultados que apontam um menor consumo de sacarose explicado pela anedonia em ratos isolados. A resposta para isto pode estar na concentração de 10% de sacarose utilizada, que está em torno das concentrações que seriam mais palatáveis para roedores (Wukitsch et al., 2020). Dessa maneira, o alto consumo observado nas medidas de consumo duas horas podem ter sido proporcionado pela detecção do efeito no consumo inicial de uma concentração maior. Outros estudos que avaliaram os efeitos do isolamento com soluções mais concentradas que as usadas em testes de avaliação de anedonia em ratos isolados encontraram resultados semelhantes, de maior consumo em ratos isolados (Acero-Castillo, 2021; Berg et al., 2000). Isto sugere que para avaliar as propriedades de recompensa do açúcar é fundamental considerar tanto a concentração usada quanto possíveis variações na dinâmica temporal de consumo.

O isolamento social não afetou a escolha concorrente entre taxas de entrega de sacarose

Desde o nosso conhecimento, este é o primeiro estudo experimental com roedores que avaliou os efeitos do isolamento social na adolescência no comportamento de escolha por sacarose usando procedimentos de esquemas de reforçamento concorrentes em intervalo variável. Conforme mostrado nos resultados, a lei da igualação descreveu com precisão o comportamento de escolha por sacarose em sujeitos isolados na adolescência, assim como de suas contrapartes criadas com contato social. A partir daqui discute-se as possíveis razões para explicar os resultados encontrados.

Nesta fase do estudo avaliou-se os efeitos do isolamento sobre o comportamento operante. Respostas operantes são categoricamente diferentes em relação as respostas de consumo, avaliadas anteriormente. As respostas de consumo referem-se a respostas mais estereotipadas como as de aproximação final e respostas de contato com o estímulo como lambidas e movimentação da boca, podendo o consumo em volume ou gramas ser uma medida indireta destas respostas conforme o interesse do estudo (Hall, 1996). Respostas operantes, por sua vez, são consideradas respostas de procura e dependem de relações estabelecidas entre os estímulos presentes nas sessões como luzes, sons, a própria barra (no caso deste estudo) e a resposta emitida pelo organismo. Esta relação entre estímulos e a resposta também depende de aspectos motivacionais manipulados anteriormente às sessões, como o nível de privação (Salamone & Correa, 2024). A ausência de diferenças entre os grupos pode ser indicativo de que o isolamento social não afetou essas características do comportamento ou que pelo menos quaisquer diferenças que possam ter existido nestes componentes do comportamento de escolha, não se mantiveram em uma medida de estado estável ao final do estudo.

A literatura sobre o efeito do isolamento na adolescência em roedores sobre comportamentos operantes que produzem sacarose não é tão vasta quanto a de respostas de consumo de sacarose. Os trabalhos que avaliaram os efeitos do isolamento na adolescência sobre comportamentos de procura por sacarose na idade adulta em roedores (alguns dos quais já previamente citados), fizeram uso de esquemas de razão fixa ou razão progressiva (Amitai et al., 2019; Lallai, 2024; Sigh et al., 2022), sem encontrar diferenças entre os grupos. Em conjunto, a ausência de diferenças nos resultados encontrados no presente estudo parece estar em consonância ao encontrado na literatura, e sugere que as respostas de procura por sacarose (em concentração altamente palatável) não são afetadas pelo isolamento, ou pelo menos medidas de estado estável como as usadas aqui não são capazes de mostrar diferenças.

A ausência de efeito do isolamento social durante a adolescência sobre respostas de procura por sacarose, não pode ser estendida para outros estímulos, sobretudo quando se fala de estímulos farmacológicos. O já citado estudo de Fosnocht (2019) demonstrou que a ausência de diferenças de grupo na autoadministração de sacarose em razão progressiva, não foi acompanhada por resultado similar quando o estímulo utilizado passou a ser cocaína, onde os animais isolados apresentaram maior taxa de resposta. Na mesma linha, o estudo de McCool and Chapel (2009) demonstrou que as mesmas medidas operantes usadas para avaliar os efeitos do isolamento (como total de resposta, latência, jorro de respostas, entre outras) podem detectar diferenças quando o estímulo produzido é álcool, mas não quando é sacarose, onde novamente os animais isolados apresentaram maior quantitativo de resposta pela substância. Estes exemplos, apenas resumem o consenso sobre a ausência de diferenças em estudos operantes parece ser um fenômeno restrito a trabalhos que utilizam estímulos reforçadores não farmacológicos, como é o caso da sacarose que foi utilizada no presente estudo.

É importante mencionar que diferentemente dos esquemas de FR1 ou PR, o uso de esquemas concorrentes operantes, como no presente estudo, permite examinar mudanças na distribuição do comportamento em função de variações nas condições de reforçamento. Neste trabalho, foram avaliadas as mudanças na alocação do comportamento quando variaram as taxas relativas de reforçamento por meio do parâmetro de sensibilidade. Estudos prévios demonstram que a sensibilidade da lei da igualação permite identificar diferenças de preferência por reforçadores que não são detectadas por outras medidas, como a taxa de resposta. Por exemplo, Sanchis-Segura et al. (2005) comparou cepas de ratos congenitamente propensos (cLH) ou resistentes (cNLH) ao desamparo aprendido em uma tarefa de escolha entre soluções com diferentes concentrações de açúcar. Os autores observaram que os ratos cLH apresentaram valores menores do parâmetro de sensibilidade em comparação aos cNLH, indicando que sua escolha foi menos influenciada por variações na concentração de açúcar. Em contraste, medidas como taxa de resposta ou consumo total não revelaram diferenças entre as cepas.

Enfatiza-se que a possibilidade de não haver efeitos do isolamento no comportamento de escolha em esquemas concorrentes reforçados por concentração de sacarose a 10% deve ser tomada com cautela. Na fase de consumo a detecção de diferenças dependeu do tempo de consumo avaliado. Na fase de escolha operante, os parâmetros de sensibilidade, ajuste e viés, tratam-se de medidas de estado estável que por características procedimentais só puderam ser calculadas ao final do teste de igualação. Se a mesma lógica dos testes de consumo estiver em vigor na fase operante, os efeitos das medidas discutidas acima seriam insensíveis a efeitos transitórios ou dinâmicos do isolamento. Assim, na tentativa de detectar um efeito que seria dinâmico, o uso do procedimento atual pode não ter sido o mais adequado.

Uma possibilidade para avaliar efeitos do isolamento social na adolescência em comportamento operante, pode ser através de medidas mais sensíveis a fenômenos

transitórios, como procedimentos de escolha dinâmica, conforme proposto por Baum (2010). Tal procedimento envolveria alterações na taxa relativa de entrega do reforço dentro de uma mesma sessão, o que forneceria medidas de sensibilidade e viés referentes a períodos mais curtos. Estas mensurações permitem avaliações sobre o “percurso” de construção do repertório de escolha e conseqüentemente a posterior avaliação de diferenças de grupo a partir de diferentes manipulações, dentre as quais o isolamento social na adolescência. Enfatiza-se que não se defende que hajam necessariamente diferenças de sensibilidade à taxa relativa de reforço entre sujeitos isolados e não isolados durante a adolescência, e que só uma análise da dinâmica da escolha poderia encontrar, apenas atenta-se para o fato de que apesar dos dados do presente estudo estarem de acordo com os apontamentos da literatura que mostram não haver diferenças de comportamento operante por sacarose, as possibilidades de análise entre estas variáveis (isolamento e respostas de procura por sacarose) através de comportamento operantes ainda não foram esgotadas

O isolamento social não afetou a escolha entre diferentes concentrações

Os resultados das análises de igualação na escolha entre soluções com diferentes concentrações de açúcar mostraram que de forma semelhante à escolha em situações operantes, nem a sensibilidade nem o viés na escolha foram afetados pelo isolamento. A ausência da diferença nos parâmetros da igualação neste teste deve ser interpretada de maneira distinta dos resultados de igualação operante. Primeiramente, enfatiza-se que o teste de igualação com diferentes concentrações mede respostas de consumo em relação a diferentes concentrações. Ou seja, apesar das medidas típicas da igualação, estamos medindo respostas diferentes de respostas operantes, uma vez que não foi exigido dos sujeitos nenhuma tarefa programada para ter acesso às concentrações. Portanto, estamos medindo a sensibilidade em relação à alteração nas respostas de consumo diante da alteração de concentrações, em outras palavras, se o comportamento de consumo relativo de concentrações

se altera entre as diferentes condições, de maneira que pode ser descrita pela lei da igualação generalizada.

No teste de escolha entre concentrações, os valores de ajuste obtidos foram apenas ligeiramente inferiores aos do teste operante, situando-se em torno de 0,87, indicando que o consumo pôde ser adequadamente descrito pelas variações na concentração disponibilizada. Diferentemente do observado nas manipulações das taxas de entrega, as manipulações das concentrações (magnitude) de sacarose produziram valores elevados de sensibilidade, superiores a 2,5 em todos os sujeitos, caracterizando um padrão de sobre-igualação (Baum, 1974). Esse efeito já havia sido descrito por Martinetti et al. (2007) como típico desse tipo de procedimento. No referido estudo, grupos com diferentes fenótipos de preferência por álcool também apresentaram valores de sensibilidade superiores a 1 ($s > 1$). Segundo Martinetti, a sobre igualação é produto do alto consumo de soluções. Ademais, a alta discriminabilidade entre as alternativas quando diferentes concentrações são utilizadas também pode ser responsável por estes resultados, uma vez que a discriminação entre as opções é variável relevante para alterações no padrão de sensibilidade (Baum, 1974; Davison & McArthur, 1988) e, nesse caso pode levar a padrões próximos à preferência exclusiva por uma delas. Essa interpretação é corroborada pelas medidas praticamente desprezíveis de consumo das menores concentrações em todas as condições do presente estudo.

No entanto, resultados de um outro estudo (Sanchis-Segura, 2005) indicam que o uso do procedimento de igualação com diferentes concentrações de sacarose não garante por si só a ocorrência de sobre igualação. No presente estudo, esse efeito pode ter resultado das maiores diferenças entre as concentrações empregadas (3%, 8% e 15%). Ademais, o uso de relativamente poucas condições de comparação no presente estudo também pode ter provocado este efeito, pois já foi descrito que o valor do parâmetro de sensibilidade pode diminuir conforme o número de condições do experimento aumenta (Todorov, 1983). Para

fins de comparação, Sanchis-Segura et al. (2005) utilizou 14 condições, com 4 concentrações (0,1, 2 e 7%), algumas bastante próximas entre si, enquanto o presente estudo utilizou apenas 6 condições com total de 3 concentrações, cuja menor diferença era de 5%. Assim, ao contrário do que sugere Martinetti, a sobre-igualação encontrada não parece ser uma característica inerente ao procedimento de igualação no paradigma de escolha entre duas garrafas, mas sim um efeito dos parâmetros experimentais e dos estímulos empregados.

A ausência de efeitos do isolamento sobre a escolha entre concentrações indica que o consumo relativo das soluções menos e mais concentradas de sacarose não foi afetado pelas condições sociais durante a adolescência. Cabe destacar que estudos prévios, como o de Martinetti et al., avaliaram a escolha por concentrações de álcool e sacarose em ratos de linhagens com preferência (P) e sem preferência por álcool (NP), demonstraram que a sensibilidade às variações de concentração depende do tipo de reforçador. Nesse estudo, ratos P apresentaram maior sensibilidade às variações nas concentrações de álcool em comparação aos ratos NP, enquanto essas diferenças não foram observadas para as concentrações de sacarose. Esses achados sugerem que fenótipos associados a maior consumo de drogas não variam em sua sensibilidade às concentrações de reforçadores naturais, como a sacarose. Nesse sentido, considerando que o isolamento social tem sido associado a um fenótipo de vulnerabilidade à dependência de substâncias de abuso, torna-se relevante investigar se seus efeitos se estendem à sensibilidade a concentrações de reforçadores farmacológicos

No presente estudo, as avaliações do consumo total das soluções nesta fase também não mostraram diferenças de grupo durante o tempo total de teste, assim como em nenhuma das semanas avaliadas. Os testes de escolha entre concentrações ocorreram durante sessões de apenas uma hora, e adotaram procedimentos semelhantes ao teste de consumo limitado de 2hs, onde diferenças foram encontradas, isto poderia levar a expectativa de que diferenças também fossem encontradas aqui. Contudo, existem diferenças importantes entre os dois

testes. Por exemplo, o consumo medido é relativo a outra fonte de sacarose e não absoluto, o que pode alterar medidas no valor de incentivo das soluções (Acero-Castillo). Além disso, neste ponto do estudo, os animais já tinham uma longa história de contato com a sacarose, o que pode ter favorecido a estabilização do comportamento de consumo de sacarose pelo seu aumento em ambos os grupos (Rada et al., 2005), reduzindo a influência dos efeitos do isolamento, inclusive pela exposição aos 15 dias de testes. Em resumo, a hipótese aqui adotada é que medidas estendidas no tempo tendem a obscurecer os efeitos do isolamento, o que pode ser apoiado pelos resultados dos testes de consumo limitado, que foram os únicos que apresentaram diferenças entre isolados e não isolados.

Tamanho do grupo controle utilizado

Por fim, um tópico importante que pode auxiliar na elucidação dos resultados é o tamanho do grupo controle utilizado no presente estudo. O grupo de dois sujeitos é uma característica padrão do laboratório onde o presente estudo foi conduzido. Isto significa dizer que as comparações de medidas relatadas neste trabalho foram entre condições padrão e isolamento social na adolescência. Este tipo de grupo controle não é raro na literatura do isolamento (Burke et al., 2025; Heijningen et al., 2022; Hutchens et al., 2024; Kim et al., 2025), porém não é a única opção. Muitos estudos utilizam como grupo controle, animais alocados em grupos de 3 (Zhag et al., 2021; Zhao et al., 2022), 4 (Cao et al., 2017; Usui et al., 2021), 5 (Berg, et al., 1999) ou mesmo 6 sujeitos (Seffer et al., 2015). Estas diferenças de tamanho permitem que se criem dinâmicas sociais dentro destes grupos que podem interferir no repertório dos animais. Estas diferenças no ambiente social, como fator dependente do tamanho do grupo, podem ter colaborado para os resultados relatados aqui. Pelo fato de este ser o primeiro estudo que avaliou os efeitos do isolamento na adolescência, no comportamento de escolha na idade adulta esta possibilidade, não tem como essa hipótese ser confirmada até o momento. Para isto, estudos futuros serão necessários.

Conclusão

O presente estudo se propôs a avaliar diferenças no comportamento de escolha concorrente operante e no consumo de diferentes concentrações, além de avaliar o valor de incentivo da solução que seria usada como reforçador no teste operante, através de teste de consumo livre e limitado. Até o momento os estudos produzidos sobre o isolamento social apontavam que: 1) estudos que avaliam os efeitos do isolamento no comportamento operante de auto administração de sacarose são escassos e mostram não haver diferenças de grupos e 2) diferenças de grupo em procedimentos operantes são encontradas em estudos que utilizam estímulos farmacológicos. Assim, a ausência de diferenças até o momento parece ser uma das características de trabalhos que avaliam o efeito do isolamento social em reforçadores não farmacológicos como a sacarose.

Os resultados do presente estudo demonstraram que o isolamento social na adolescência também não afeta o estado estável dos parâmetros de sensibilidade e viés da lei da igualação generalizada em comportamento operante em esquemas concorrentes em que a variação da entrega do reforço em intervalo variável foi manipulada entre as alternativas. Estes resultados convergem na direção da literatura previamente descrita, que apontam a ausência de diferença em testes de avaliação do isolamento que fazem uso de sacarose do como reforço. Conforme mostram os resultados do teste de igualação de diferentes concentrações, este achado pode ser estendido à medida relativa de resposta de consumo. Em suma, parâmetros de sensibilidade e viés não foram afetados pela manipulação do isolamento social na adolescência.

As diferenças encontradas no teste de consumo limitado podem indicar que efeitos do isolamento podem estar relacionados à dinâmica diferencial da resposta de consumo, não

sendo possível detectá-los em testes estendidos no tempo, conforme mostram os resultados do teste de consumo livre e consumo de diferentes concentrações. Por extensão, há a possibilidade de o mesmo efeito ocorrer em situações operantes, dado que até o momento não se tem disponível. O uso de procedimentos dinâmicos de escolha como os usados por Baum (2010) e a posterior avaliação da dinâmica da escolha podem ser adequados para clarificar esta questão. Em resumo, o uso limitado de procedimentos operantes para avaliação dos efeitos do isolamento na auto administração de sacarose não permite tirar conclusões categóricas sobre a existência (ou não) de tais efeitos, mas diferenças pontuais encontradas em alguns estudos podem indicar que se o efeito existe, ele é transitório e deve ser avaliado através de procedimentos que deem conta desta característica.

Referências

- 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>
- Arguello, A. A., Valade, C. T., Voutour, L. S., & Reeves, C. A. (2023). Cocaine reward and reinstatement in adolescent versus adult rodents. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 17. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2023.1278263>
- Barkley-Levenson, E. E., Van Leijenhorst, L., & Galván, A. (2013). Behavioral and neural correlates of loss aversion and risk avoidance in adolescents and adults. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 3, 72–83. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2012.09.007>
- Baum, W. M. (1974). On two types of deviation from the matching law: Bias and undermatching. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 22(1), 231–242.
<https://doi.org/10.1901/jeab.1974.22-231>
- Baum, W. M. (2010). Dynamics of choice: A tutorial. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 94(2), 161. <https://doi.org/10.1901/JEAB.2010.94-161>
- 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>

Bjork, J. M., Knutson, B., Fong, G. W., Caggiano, D. M., Bennett, S. M., & Hommer, D. W.

(2004). Incentive-elicited brain activation in adolescents: Similarities and differences from young adults. *Journal of Neuroscience*, 24(8), 1793–1802.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4862-03.2004>

Blakemore, S.-J., & Mills, K. L. (2014). Is adolescence a sensitive period for sociocultural processing? *Annual Review of Psychology*, 65, 187–207.

<https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010213-115202>

Burke, A. R., Bernabe, C., Dietrich, A., Daugherty, R., Lukkes, J. L., & Truitt, W. A. (2025).

Adolescent social isolation increases social behavior in Wistar rats: Role of post-weaning isolation housing on Social Familiarity-induced Anxiolysis (SoFiA) and social memory in adulthood. *Behavioural Brain Research*, 483, 115481.

<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2025.115481>

Cao, M., Pu, T., Wang, L., Marshall, C., He, H., Hu, G., & Xiao, M. (2017). Early enriched physical environment reverses impairments of the hippocampus, but not medial prefrontal cortex, of socially isolated mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, 64,

232–243. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.04.009>

Davison, M. C., & McCarthy, D. (1988). *The matching law: A research review*. Lawrence Erlbaum Associates.

Davis, J. D. (1996). Microstructural analysis of the ingestive behavior of the rat ingesting Polycose. *Physiology & Behavior*, 60(5), 1557–1563.

[https://doi.org/10.1016/0031-9384\(96\)00212-6](https://doi.org/10.1016/0031-9384(96)00212-6)

- Davis, J. D., & Smith, G. P. (1992). Analysis of the microstructure of the rhythmic tongue movements of rats ingesting maltose and sucrose solutions. *Behavioral Neuroscience*, *106*(1), 217–228. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.106.1.217>
- 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>
- 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*(6), 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. *Behavioural Brain Research*, *359*, 589–596. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.10.007>
- 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 development in rats. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *4*. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2010.00039>
- Fry, B. R., Russell, N., Gifford, R., Robles, C. F., Manning, C. E., Sawa, A., Niwa, M., & Johnson, A. W. (2020). Assessing reality testing in mice through dopamine-dependent

- associatively evoked processing of absent gustatory stimuli. *Schizophrenia Bulletin*, 46(1), 54–67. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz043>
- Fuligni, A. J., Dapretto, M., & Galván, A. (2018). Broadening the impact of developmental neuroscience on the study of adolescence. *Journal of Research on Adolescence*, 28(1), 150–153. <https://doi.org/10.1111/jora.12373>
- Galván, A. (2013). The teenage brain: Sensitivity to rewards. *Current Directions in Psychological Science*, 22(2), 88–93. <https://doi.org/10.1177/0963721413480859>
- 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>
- Gueye, A. B., Vendruscolo, L. F., de Ávila, C., Le Moine, C., Darnaudéry, M., & Cador, M. (2018). Unlimited sucrose consumption during adolescence generates a depressive-like phenotype in adulthood. *Neuropsychopharmacology*, 43(13), 2627–2635. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0025-9>
- Gilles, Y. D., & Polston, E. K. (2017). Effects of social deprivation on social and depressive-like behaviors and the numbers of oxytocin expressing neurons in rats. *Behavioural Brain Research*, 328, 28–38. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.03.036>
- 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)

Herrnstein, R. J. (1958). Some factors influencing behavior in a two-response situation.

Transactions of the New York Academy of Sciences, 21, 35–45.

<https://doi.org/10.1111/j.2164-0947.1958.tb00645.x>

Herrnstein, R. J. (1961). Relative and absolute strength of response as a function of frequency of reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 4(3), 267–272.

<https://doi.org/10.1901/JEAB.1961.4-267>

Hutchens, S. E. D., Khurram, I., & Hurley, L. M. (2024). Solitude and serotonin: Juvenile isolation alters the covariation between social behavior and cFos expression by serotonergic neurons. *Frontiers in Neuroscience*, 18, 1446866.

<https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1446866>

Joshi, N., Leslie, R. A., & Perrot, T. S. (2017). Analyzing the experiences of adolescent control rats: 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>

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(1), 12981. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-95920-z>

Kruse, M. S., Vadillo, M. J., Miguelez Fernández, A. M. M., Rey, M., Zanuto, B. S., &

Coirini, H. (2019). Sucrose exposure in juvenile rats produces long-term changes in fear memory and anxiety-like behavior. *Psychoneuroendocrinology*, 104, 300–307.

<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.03.016>

Lallai, V., Congiu, C., Craig, G., Manca, L., Chen, Y. C., 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.

<https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2024.100620>

Larsen, B., & Luna, B. (2018). Adolescence as a neurobiological critical period for the development of higher-order cognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 94, 179–195. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.09.005>

Martinetti, M. P., Khan, Z., & Lewis, M. J. (2007). Matching law choice analyses of ethanol and sucrose consumption in alcohol-preferring (P), nonpreferring (NP), and Sprague–Dawley (SD) rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 31(8), 1338–1348. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00428.x>

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>

McDowell, J. J. (1989). Two modern developments in matching theory. *The Behavior Analyst*, 12(2), 153–166. <https://doi.org/10.1007/BF03392492>

Misiołek, K., Chrószcz, M., Klimczak, M., Rzeszut, A., Netczuk, J., Ziółkowska, B., Szumiec, Ł., Kaczmarczyk-Jarosz, M., Harda, Z., & Rodriguez Parkitna, J. R. (2025). Adolescent mice exhibit lower reward sensitivity than adults. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 19, 1695375. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2025.1695375>

Noschang, C., Lampert, C., Krolow, R., & de Almeida, R. M. M. (2021). Social isolation at adolescence: a systematic review on behaviour related to cocaine, amphetamine and nicotine use in rats and mice. *Psychopharmacology (Berlin)*, 238(4), 927–947.

 DOI: 10.1007/s00213-021-05777-z

- Oliver, D. K., Intson, K., Sargin, D., Power, S. K., McNabb, J., Ramsey, A. J., & Lambe, E. K. (2020). Chronic social isolation exerts opposing sex-specific consequences on serotonin neuronal excitability and behaviour. *Neuropharmacology*, 168, 108015. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108015>
- Pierce, W. D., & Cheney, C. D. (2017). Choice and preference. In *Behavior analysis and learning: A biobehavioral approach* (6th ed., pp. 308–??). Routledge.
- Potrebic, M., Pavković, Ž., Lončarević-Vasiljkovic, 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*, 108, 110186. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110186>
- Powell, S. B., & Swerdlow, N. R. (2023). The relevance of animal models of social isolation and social motivation for understanding schizophrenia: Review and future directions. *Schizophrenia Bulletin*, 49(5), 1112–1126. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbad098>
- 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>
- Rada, P., Avena, N. M., & Hoebel, B. G. (2005). Daily bingeing on sugar repeatedly releases dopamine in the accumbens shell. *Neuroscience*, 134(3), 737–744. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.04.043>
- Reed, D. D., & Kaplan, B. A. (2011). The matching law: A tutorial for practitioners. *Behavior Analysis in Practice*, 4(2), 15–24. <https://doi.org/10.1007/BF03391780>

- Robinson, T. E., Yager, L. M., Cogan, E. S., & Saunders, B. T. (2014). On the motivational properties of reward cues: Individual differences. *Neuropharmacology*, 76(Part B), 450–459. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.05.040>
- Rubinow, M. J., Hagerbaumer, D. A., & Juraska, J. M. (2009). The food-conditioned place preference task in adolescent, adult and aged rats of both sexes. *Behavioural Brain Research*, 198(1), 263–266. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.11.024>
- Salamone, J. D., & Correa, M. (2024). The neurobiology of activational aspects of motivation: Exertion of effort, effort-based decision making, and the role of dopamine. *Annual Review of Psychology*, 75, 1–32. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-020223-012208>
- Sanchis-Segura, C., Spanagel, R., Henn, F. A., & Vollmayr, B. (2005). Reduced sensitivity to sucrose in rats bred for helplessness: A study using the matching law. *Behavioural Pharmacology*, 16(4), 267–270. <https://doi.org/10.1097/01.fbp.0000171772.61669.6f>
- Seffer, D., Rippberger, H., Schwarting, R. K. W., & Wöhr, M. (2015). Pro-social 50-kHz ultrasonic communication in rats: Post-weaning but not post-adolescent social isolation leads to social impairments—Phenotypic rescue by re-socialization. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9, 102. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00102>
- Serlin, H., & Torregrossa, M. M. (2015). Adolescent rats are resistant to forming ethanol seeking habits. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 16, 183–190. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2014.12.002>
- 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>

Spear, L. P. (2000). The adolescent brain and age-related behavioral manifestations.

Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 24, 417–463.

www.elsevier.com/locate/neubiorev

Spear, L. P. (2011). Rewards, aversions and affect in adolescence: Emerging convergences

across laboratory animal and human data. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 1(4),

390–403. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2011.08.001>

Sturman, D. A., Mandell, D. R., & Moghaddam, B. (2010). Adolescents exhibit behavioral

differences from adults during instrumental learning and extinction. *Behavioral*

Neuroscience, 124(1), 16–25. <https://doi.org/10.1037/a0018463>

Tambour, S., Brown, L. L., & Crabbe, J. C. (2008). Gender and age at drinking onset affect

voluntary alcohol consumption but neither the alcohol deprivation effect nor the

response to stress in mice. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 32(12),

2100–2106. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2008.00798.x>

Todorov, J. C., de Oliveira Castro, J. M., Hanna, E. S., de Sá, M. C. N. B., & Barreto, M. Q.

(1983). Choice, experience, and the generalized matching law. *Journal of the*

Experimental Analysis of Behavior, 40(2), 99–111.

<https://doi.org/10.1901/jeab.1983.40-99>

Usui, N., Ono, Y., Aramaki, R., Berto, S., Konopka, G., Matsuzaki, H., & Shimada, S. (2021).

Early life stress alters gene expression and cytoarchitecture in the prefrontal cortex

leading to social impairment and increased anxiety. *Frontiers in Genetics*, 12, 754198.

<https://doi.org/10.3389/fgene.2021.754198>

- Van den Berg, C. L., Pijlman, F. T. A., Koning, H. A., Diergaarde, L., van Ree, J. M., & Spruijt, B. M. (1999). Isolation changes the incentive value of sucrose and social behaviour in juvenile and adult rats. *Behavioural Brain Research*, 106(1–2), 133–142. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(99\)00099-6](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(99)00099-6)
- Van den Berg, C. L., van Ree, J. M., & Spruijt, B. M. (2000). Morphine attenuates the effects of juvenile isolation in rats. *Neuropharmacology*, 39(9), 969–976. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(99\)00237-1](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(99)00237-1)
- Van Heijningen, S., Karapetsas, G., van der Beek, E. M., van Dijk, G., & Schipper, L. (2022). Early life exposure to a diet with a supramolecular lipid structure close to that of mammalian milk improves early life growth, skeletal development, and later life neurocognitive function in individually and socially housed male C57BL/6J mice. *Frontiers in Neuroscience*, 16, 838711. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.838711>
- 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, 1–20. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00066>
- Yates, J. R., Beckmann, J. S., Meyer, A. C., & Bardo, M. T. (2013). Concurrent choice for social interaction and amphetamine using conditioned place preference in rats: Effects of age and housing condition. *Drug and Alcohol Dependence*, 129(3), 240–246. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.02.024>
- Zakharova, E., Miller, J., Unterwald, E., Wade, D., & Izenwasser, S. (2009). Social and physical environment alter cocaine conditioned place preference and dopaminergic markers in adolescent male rats. *Neuroscience*, 163(3), 890–897. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.06.068>

Zhang, X., Xun, Y., Wang, L., Zhang, J., Hou, W., Ma, H., et al. (2021). Involvement of the dopamine system in the effect of chronic social isolation during adolescence on social behaviors in male C57 mice. *Brain Research*, 1765, 147497.

<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2021.147497>

Zhao, Y., Wang, X., Chen, Y., Zhang, H., Liu, Y., & Li, Y. (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.

Neurochemistry International, 157, 105343.

<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2022.105343>