



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO – UFPE

CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA – CAV

PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO, ATIVIDADE FÍSICA E
PLASTICIDADE FENOTÍPICA –PPGNAFPF



GERFFESON WILLIAN MARTINS

**INFLUÊNCIA DO ESTABELECIMENTO DA HIERARQUIA SOCIAL NA
INFÂNCIA SOBRE O NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA DE RATOS ADULTOS:
UM ESTUDO À LUZ DA PLASTICIDADE FENOTÍPICA**

Vitória de Santo Antão
2019

GERFFESON WILLIAN MARTINS

**INFLUÊNCIA DO ESTABELECIMENTO DA HIERARQUIA SOCIAL NA
INFÂNCIA SOBRE O NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA DE RATOS
ADULTOS: UM ESTUDO À LUZ DA PLASTICIDADE FENOTÍPICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica da Universidade Federal de Pernambuco – Centro Acadêmico de Vitória, área de concentração bases experimentais e clínicas da plasticidade fenotípica como requisito para a obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Carol Virginia
Gois Leandro

Coorientador: Prof. Dr. Adriano Bento Santos

Vitória de Santo Antão
2019

Catálogo na fonte
Sistema de Bibliotecas da UFPE - Biblioteca Setorial do
CAV. Bibliotecária Ana Ligia F. dos Santos, CRB4-2005

M379i Martins, Gerffeson Willian.
Influência do estabelecimento da hierarquia social na infância sobre o nível de atividade física de ratos adultos: um estudo à luz da plasticidade fenotípica. / Gerffeson Willian Martins. - Vitória de Santo Antão, 2019.
92 folhas; il., tab.

Orientadora: Carol Virginia Gois Leandro.

Coorientador: Adriano Bento Santos.

Dissertação (Mestrado em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica) - Universidade Federal de Pernambuco, CAV, Programa de Pós-graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica, 2019.

1. Hierarquia Social. 2. Exercício. 3. Ratos. I. Leandro, Carol Virginia Gois (Orientadora). II. Santos, Adriano Bento (Coorientador). III. Título.

796 CDD (23.ed.)

BIBCAV/UFPE-023/2019

GERFFESON WILLIAN MARTINS

**INFLUÊNCIA DO ESTABELECIMENTO DA HIERARQUIA SOCIAL NA
INFÂNCIA SOBRE O NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA DE RATOS ADULTOS: UM
ESTUDO À LUZ DA PLASTICIDADE FENOTÍPICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Nutrição, Atividade Física e
Plasticidade Fenotípica da Universidade Federal de
Pernambuco – Centro Acadêmico de Vitória, como
requisito para a obtenção do título de Mestre.

Aprovado em: 15 / 02 / 2019

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Carol Virginia Gois Leandro (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Marcos David da Silva Cavalcante (Examinador interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. André dos Santos Costa (Examinador externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Ricardo Abadie Guedes (Examinador externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Aos meus pais, **Maria Lúcia da Silva Martins** e **Genivaldo Felinto Martins**, e minha irmã, **Geniffer Estefany Martins**, que independente da distância estavam presentes por sempre acreditarem e apoiarem nos momentos bons e principalmente nos ruins.

Gostaria também de dedicar a minha namorada, **Talitta Ricarly**, que sempre me aconselhou a enxergar os problemas como forma de aprendizado, e agradecer por todo o companheirismo.

Dedico.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço à **Deus**, que nos dá todos os dias a oportunidade de realizarmos as nossas metas e sonhos.

À minha família: minha mãe, **Maria Lúcia da Silva Martins**, que sempre me orientou desde cedo a respeitar e valorizar as relações interpessoais, que a busca pelo engrandecimento como ser humano sempre fosse prioridade. Ao meu pai, **Genivaldo Felinto Martins**, que sempre será um exemplo a ser seguido por sua simplicidade e paciência, e que independente das dificuldades sempre priorize a família e não bens materiais. A minha irmã, **Geniffer Estefany Martins**, que desde o período que passei me preparando para o vestibular, acreditava e apoiava cada novo passo dado por mim, saiba que tenho em você um importante ponto de apoio e de referência. Não posso esquecer dos meus primos que tenho como irmãos: **Wanderson, William, Mateus e Guilbert**, sempre contem comigo. Com vocês estarei sempre em débito, desculpem por toda a ausência e saibam que para mim vocês sempre serão o meu porto seguro, um lugar para retornar.

Agradeço a **Talitta Ricarlly**, por sempre se fazer presente, tentando ajudar de alguma forma. Não fosse por você, a realização desse sonho não seria possível sem o seu suporte, carinho, cuidado e amor para comigo. Nos dias mais claros e escuros, você sempre se fez presente, por isso obrigado. À sua família (**Ricardo, Inês e Thalison**) pela força e torcida.

Carol Leandro, que com toda a sua paciência, disponibilidade, compreensão e ensinamentos demonstrou como seguir adiante, mesmo quando tudo o que recebíamos eram críticas ao nosso trabalho. Com uma maestria única, me demonstrou como “dissecar” e construir um texto científico desde o “esqueleto” até todos os “sistemas fisiológicos”. Obrigado por todo o investimento, incentivo e confiança, que proporcionaram amadurecimento intelectual e pessoal, portanto, muito obrigado por tudo.

Adriano Bento, que me recebeu com todo o seu carisma, sutileza e sinceridade durante o meu primeiro contato com o “fazer” pesquisa. Durante o nosso período de convivência, duas frases ditas pelo senhor, ainda permeiam minhas ações: “beleza não importa, o importante é que seja funcional”, e “se você não for lá e fazer, ninguém o fará por você”. Estas frases, refletem que problemas sempre irão existir, para tal devemos resolvê-los de alguma forma e não os ignorar. Tenho o senhor como grande amigo e pode contar comigo sempre.

Agradeço todos os dias por ter conhecido durante todo esse processo pessoas de currículo incrível, porém que tinham a oferecer algo muito mais valioso, a sua amizade. A estas

peessoas que chamo de “chefe”, serei sempre grato, pois sem eles esta trajetória seria bem mais árdua. Agradeço pela disponibilidade dos professores **José Antônio** e **Raquel Aragão**, por me aceitarem sempre como carona e guiarem de maneira descontraída a minha formação acadêmica e pessoal. A professora **Mariana Pinheiro** e ao seu esposo **Fernando Teixeira**, que abriram as portas da sua casa (e do seu carro) para mim, obrigado por toda atenção e amizade. Ao professor **Diogo**, que sempre estava aberto a discussões de diferentes assuntos e ao sair do laboratório sempre falava: “e aí Mestre, quer carona?” Agradeço aos professores do laboratório de Fisiologia do Esforço: **Marcos**, **Leandro** e **Guilherme**, que se tornaram companheiros e amigos sempre dispostos a tirar dúvidas. A vocês muito obrigado, e saibam que vocês são um exemplo a se seguir.

Agradecer a **Luvanor**, **Nasto** e **Isael** pela camaradagem em todos os dias que nos encontrávamos no laboratório e saíamos para almoçar e jogar conversa fora. Agradeço aos demais companheiros e amigos de turma, **Idelfonso Beltrão**, **Aline Nunes**, **Renata Carneiro**, **Renata Emmanuele** e **Larissa Falcão**, que estavam sempre prontos para ajudar em qualquer ocasião. Aos meus **amigos da graduação** que se tornaram irmãos para toda a vida. Aos meus velhos **amigos de infância e adolescência**, que durante os períodos mais difíceis de alguma forma se fizeram presentes, sintam-se abraçados.

A todos os **integrantes do grupo de pesquisa Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica**, que de forma direta ou indireta auxiliaram na construção deste trabalho.

Aos **professores e funcionários da Pós-graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica** da UFPE.

Agradeço a todos que de alguma forma me ajudaram a seguir e conquistar esse sonho, saibam que esta conquista também é de vocês.

“Não é nenhuma vergonha ser-se feliz; vergonhoso é ser feliz sozinho” (*Albert Camus*).

RESUMO

Hierarquia social (HS) é uma estratégia de sobrevivência fundamental, que surge a partir de interações agonistas, levando a estratificação e organização de um grupo social. A partir do resultado de interações agonistas, membros do grupo são classificados em dominante (DOM), subdominante (SD) e subordinado (SB), podendo estar associado a alterações e disfunções comportamentais. Objetivo deste estudo foi avaliar o estabelecimento da hierarquia social e o seu efeito sobre o tempo despendido em comportamentos relacionados com atividade física (AF), durante a infância e juventude, e prática de atividade física voluntária (AFV) durante a idade adulta de ratos. Ratos *Wistar* (n=30) foram alocados em grupo de 3 animais em gaiolas de AFV (GAFV), dos 21 aos 62 dias de idade. Com filmagens diárias e posterior análise com auxílio de um software marcador e contador de eventos, foi quantificado diariamente a adoção da postura de submissão e tempo despendido em: brincadeira, brincar de briga, AFV, AF espontânea (AFE) e ausência de AF (AAF). O rank foi definido pela quantificação da adoção da postura de submissão, considerada estável quando o número de submissões apresentou um padrão (DOM<SD<SB). Aos 63 dias de idade, todos os animais foram separados e alocados individualmente em GAFV com um cicloergômetro até os 92 dias de idade. Um ciclocomputador foi anexado ao cicloergômetro, para a quantificação diária do tempo despendido em AFV, dos 72 aos 92 dias de idade. Nossos resultados mostraram que a formação da HS ocorreu aos 42 dias de idade, acompanhado por redução de tempo despendido em brincar de briga. Dos 49 aos 62 dias de idade, animais SB praticaram menos AFV do que animais DOM e SD. Durante a idade adulta, dos 72 aos 78 dias de idade, animais SB praticaram menos AFV do que animais DOM e SD. Animais SB despenderam mais tempo em AFE dos 42 aos 48 dias de idade do que animais DOM e SD. Assim, o comportamento ativo pode ser influenciado pelo histórico de vitórias em encontros agonísticos, podendo estar associado a alteração de vias neurais, que favorecem a expressão de comportamentos de reforço.

Palavras-Chave: Dominância social. Atividade física. Ratos.

ABSTRACT

Social hierarchy (SH) is a fundamental survival strategy, arising from agonist interactions, leading to the stratification and organization of a social group. From the result of agonist interactions, group members are classified into dominant (DOM), subdominant (SD) and subordinate (SB), and may be associated with behavioral changes and dysfunctions. Objective of this study was to evaluate the establishment of SH and its effect on the time spent on physical activity (PA) related behaviors during childhood and youth, and practice of voluntary physical activity (VPA) during adulthood in rats. Wistar rats ($n = 30$) were allocated in a group of 3 animals in VPA cages (VPAC), from 21 to 62 days of age. With daily filming and later analysis using a marker software and event counter, daily adoption of the submission posture and time spent in: play, play fight, VPA, spontaneous PA (SPA) and absence of PA (APA) were quantified daily. The rank was defined by the quantification of the adoption of the submission posture, considered stable when the number of submissions presented a pattern (DOM<SD<SB). At 63 days of age, all animals were separated and allocated individually in VPAC with a cycloergometer until to 92 days of age. A cyclocomputer was attached to the cycloergometer, quantifying the time spent in VPA daily, from 72 to 92 days of age. Our results showed that SH formation occurred at 42 days of age, accompanied by a reduction in the time spent on play fight behavior. From 49 to 62 days of age, SB animals practiced less VPA than DOM and SD animals. During adulthood, from 72 to 78 days of age, SB animals practiced less VPA than DOM and SD animals. SB animals spent more time in SPA from 42 to 48 days of age than DOM and SD animals. Thus, active behavior can be influenced by the history of victories in agonistic encounters, and may be associated with alteration of neural pathways, which favor the expression of reinforcing behaviors.

Keywords: Social dominance. Physical Activity. Rats

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Comportamentos que podem ser expressos durante interações agonistas.....	19
Figura 2-	Gaiola de atividade física voluntária com três cicloergômetros.....	36
Figura 3-	Software marcador de tempo construído na linguagem de programação C ++ e com a biblioteca Open CV.....	37
Figura 4-	Postura de submissão com rotação completa do tronco para a posição supina por um dos animais.....	39

Artigo Original

Figura 1-	Time spent on Play and Play fighting behaviors during the youth of rats.....	56
Figura 2-	Daily time spent on behaviors related to physical activity during the youth of rats.....	57
Figura 3-	Mean weekly time spent on behaviors related to physical activity during the youth of rats.....	58
Figura 4-	Mean weekly time spent on voluntary physical activity during adulthood of rats.....	59

LISTA DE ABREVIACÕES

5-HT	Serotonina
5-HT-ir/Fos-ir	Marcador de atividade e neurônios 5-HT
AAF	Ausência de atividade física
ACC	Córtex cingulado anterior
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
AF	Atividade física
AFE	Atividade física espontânea
AFV	Atividade física voluntária
AMY	Amígdala
CRH	Hormônio liberador de corticotrofina
D ₁	Receptor de dopamina 1
D _{2/3}	Receptores de dopamina 2 e 3
DA	Dopamina
DAT	Transportador de dopamina
DLPFC	Área dorsolateral do córtex pré-frontal
DOM	Dominante
drDRNa	Região dorsal anterior do núcleo dorsal da rafe
EF	Exercício físico
FC _{max}	Frequência cardíaca máxima
FI	Fator de impacto
fMRI	Imagem por ressonância magnética funcional
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofina
HPA	Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal
HPG	Eixo hipotálamo-hipófise-gônadas
HS	Hierarquia social
kHz	Quilohertz
mPFC	Área medial do córtex pré-frontal
NAc	Núcleo accumbens
NE	Adrenalina
NPBW	Neuropeptídeos B e W
NPBWR1	Receptor de neuropeptídeos B e W
PFC	Córtex pré-frontal

R&T	“Rough and tumble play” (jogo embaralhado)
SB	Subordinado
SD	Subdominante
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Polimorfismo de nucleotídeo único
VBS	“Visible Burrow System” (Sistema de toca visível)
VLPFC	Área ventrolateral do córtex pré-frontal
VMPFC	Área ventromedial do córtex pré-frontal
VO _{2max}	Consumo máximo de oxigênio
vrDRNa	Região ventral anterior do núcleo dorsal da rafe

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Métodos utilizados para avaliação da Hierarquia social.....	20
Tabela 2-	Estudos que usaram métodos para avaliação da Hierarquia social.....	22
Tabela 3-	Métodos utilizados para identificação do rank social.....	23
Tabela 4-	Características dos comportamentos relacionados com atividade física na prole durante a infância e juventude de ratos.....	37
Tabela 5-	Classificação dos animais de acordo com a mediana do tempo semanal despendido com brincadeira e brincar de briga dos 28 aos 62 dias de idade.....	38

Artigo Original

Tabela 1-	Characteristics of behaviors related to physical activity in offspring during childhood and youth of rats.....	54
Tabela 2-	Classification of the animals according to the median of the weekly time spent with play and play fighting from 28 to 62 days of age.....	55

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1	HIERARQUIA SOCIAL	18
2.2	MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS E REPERCUSSÕES COMPORTAMENTAIS DA HIERARQUIA SOCIAL.....	25
2.3	HIERARQUIA SOCIAL NA INFÂNCIA	27
2.4	ATIVIDADE FÍSICA E O ESTABELECIMENTO DA HIERARQUIA SOCIAL	29
2.5	POSSÍVEL INTERAÇÃO ENTRE ATIVIDADE FÍSICA E A HIERARQUIA SOCIAL.....	31
3	HIPÓTESE	33
4	OBJETIVOS	34
4.1	OBJETIVO GERAL	34
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	34
5	MÉTODOS	35
5.1	ANIMAIS	35
5.2	MANIPULAÇÃO DOS ANIMAIS E FORMAÇÃO DO GRUPO EXPERIMENTAL.....	35
5.3	GAIOLA DE ATIVIDADE FÍSICA VOLUNTÁRIA (GAFV)	35
5.4	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	36
5.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	39
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	60
	REFERÊNCIAS	61
	ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	74
	ANEXO B – ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA	75

1 INTRODUÇÃO

Hierarquia social (HS) é uma estratégia de sobrevivência fundamental, que surge a partir de interações agonistas levando a estratificação e organização de um grupo social (HORII *et al.*, 2017; WILLIAMSON; ROMEO; CURLEY, 2017). Interações agonistas são comportamentos de luta, fuga, perseguição e conciliação que ocorrem entre os membros de um grupo social (MAXSON; CANASTAR, 2003). A partir do sucesso obtido nas interações agonistas, membros do grupo são classificados em dominante (DOM), subdominante (SD) e subordinado (SB) (WANG; KESSELS; HU, 2014). Membros DOM vencem com maior frequência encontros agonísticos dentro do contexto social (WANG *et al.*, 2011). Animais SD resistem a ataques e desafiam membros DOM, enquanto os SB assumem com frequência a postura de submissão (um animal em decúbito dorsal com o outro parado sobre ele) ou fuga de conflitos (WANG *et al.*, 2011; WILLIAMSON; LEE; CURLEY, 2016). Em camundongos adultos, foi observado a expressão de mais comportamentos agressivos por animais DOM, induzindo condições de disputa com maior frequência (ZHOU *et al.*, 2017). Em camundongos adultos, foi observado que a classificação em SB, reduziu a iniciação de abordagem social a um camundongo estranho (KUNKEL; WANG, 2018).

A organização do grupo em uma HS, pode estar associado a alteração na expressão de comportamentos sociais (DE BRUYN; CILLESEN, 2006). Em hamsters adultos, após o estabelecimento da HS no grupo, foi observado que animais SB evitavam ocupar o local de preferência do animal DOM na gaiola (GIL *et al.*, 2013). Em ratos adultos a exposição à 7 sessões de interação social com um animal DOM, reduziu a atividade copulatória com fêmeas (NIIKURA *et al.*, 2002). Em ratos adultos, membros SB do grupo deram preferência de acesso ao animal DOM a um recurso desejado (leite adoçado) (JONES; MONFILS, 2016). A alteração em comportamentos sociais leva a manutenção da estabilidade do grupo, pela redução de conflitos desnecessários com a definição de ranks entre os membros do grupo.

O rank de membros do grupo pode ser alterado em função do contexto social (MARUSKA, 2014). Em primatas não humanos, a formação de um grupo com 4 animais previamente DOM, levou ao aumento da expressão de comportamentos de submissão por um dos animais (CZOTY *et al.*, 2017). Em camundongos adultos, a ascensão na HS por animais SD, por ausência ou inatividade do animal DOM, aumentou a expressão de comportamentos agressivos e vitórias em lutas contra animais SB (CURLEY, 2016; WILLIAMSON; ROMEO; CURLEY, 2017). Assim, em função do contexto social ocorre o ajuste dinâmico da expressão

comportamental, que pode estar associado a necessidade de manutenção da estabilidade do grupo.

Para avaliação da HS em modelos experimentais, alguns métodos têm sido utilizados. No paradigma residente-intruso, as linhagens que são mais propensas a territorialidade são usadas como residentes (e.g. Long-Evans), enquanto linhagens que mostram menos comportamentos sociais agonísticos são usados como intrusos (e.g. Wistar e Sprague-Dawley) (FEKETE *et al.*, 2009). No sistema de toca visível (*Visible burrow system-VBS*), ratos de ambos os sexos e linhagem compõem a colônia, onde a presença de ratas fêmeas aumenta as interações agonísticas (BLANCHARD *et al.*, 1995). Estes métodos são usados principalmente para induzir estresse social a partir de interações agonistas. Outros métodos são usados para determinar o rank social, tal como teste do tubo, local aquecido e vocalização ultrassônica (ZHOU; SANDI; HU, 2018).

O estabelecimento do rank social, pode ocorrer durante a juventude resultando em alterações comportamentais. Em ratos com 32 dias de idade, a menor adoção da postura de submissão foi associada a manutenção do contato físico durante interações sociais (GORDON *et al.*, 2002). Em ratos com 35 dias de idade, a indução de subordinação através do paradigma residente-intruso, aumentou a expressão de comportamentos relacionados a ansiedade aos 56 dias de idade (WATT *et al.*, 2014). A exposição à derrota social aos 35 dias de idade em hamsters, através do paradigma residente-intruso, reduziu o tempo de interação social com um novo animal dos 65 aos 68 dias de idade (ROSENHAUER *et al.*, 2017). Contudo, os estudos parecem não considerar a infância como período inicial de formação da HS, e estão limitados a expressão de comportamentos sociais ou desordens comportamentais durante a idade adulta.

Em humanos adultos, a prática habitual de atividade física (AF), pode ser afetada por eventos que ocorreram durante a infância (STEIN; WEINBERGER-LITMAN; LATZER, 2014). Em humanos adultos, foi observado que a exposição ao isolamento social, negligência emocional ou violência doméstica durante a infância estava associada a menores níveis de AF (KELLY *et al.*, 2006; GRAY *et al.*, 2008). Em 210 humanos, foi observado que quanto maior a exposição a agentes estressores (abuso físico e separação parental) durante a infância, menor o tempo despendido em AF dos 35 aos 55 anos de idade (DAVIS *et al.*, 2014). Assim, pode ser que durante a infância eventos relacionados ao contexto social, como a formação da HS, influenciem os níveis de AF durante a idade adulta.

Portanto, estudos que considerem o período inicial de formação da HS na infância e sua influência sobre a prática de AF durante a idade adulta são importantes. Estes estudos podem esclarecer o motivo pelo qual membros de um mesmo grupo social apresentam diferentes

padrões de AF. Além disso, a associação entre o estabelecimento da HS durante a infância com a expressão de comportamento ativo, permite entender como o ambiente social é capaz de induzir plasticidade comportamental durante a idade adulta de membros de um grupo social.

2 REVISÃO DA LITERATURA

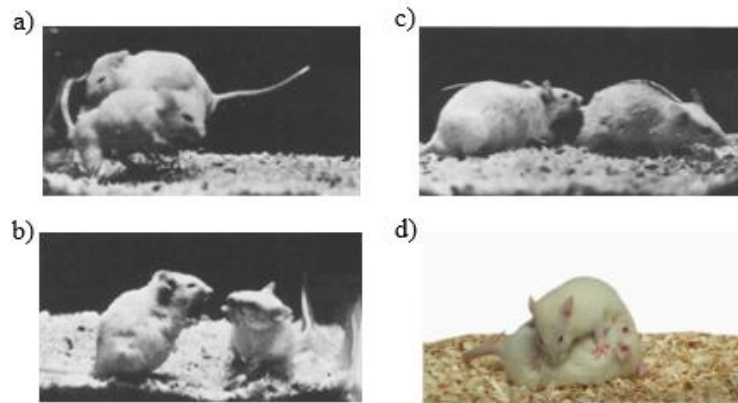
2.1 HIERARQUIA SOCIAL

A hierarquia social (HS) foi descrita inicialmente como um modelo de estrutura social que leva à redução de conflitos, lesões intensas, economia de energia e a estabilidade social do grupo (SCHJELDERUP-EBBE, 1922). Em formigas, a estabilidade social é dada por uma estrutura hierárquica rígida, conhecida como casta, sendo classificada como rainha por apresentar competência reprodutiva, ou operária quando infértil e os machos são soldados ou reprodutores (HOLLDOLBLER; WILSON, 1990). Em chimpanzés, a organização em uma HS leva a redução de disputas por recursos entre os membros do grupo, particularmente durante os períodos de acasalamento, onde machos de menor nível de dominância evitam as fêmeas reduzindo os conflitos (VIGILANT *et al.*, 2001). Em humanos, a organização social de forma hierárquica permite maximizar a coesão, produtividade e trabalho dos membros em benefício do grupo (SAVIN-WILLIAMS, 1979). A estrutura da HS emerge naturalmente e se estabiliza ao longo do tempo a partir de interações agonistas, sendo observada a estratificação do grupo em diferentes níveis de influência (CHASE, 1982).

As interações agonistas estão associadas à agressividade, ameaça, luta, fuga, apelar agressores, defesa e conciliação (figura 1), que leva a estratificação do grupo em ranks: dominante (DOM), subdominante (SD) e subordinado (SB) (WANG; KESSELS; HU, 2014). Animais DOM iniciam e vencem com maior frequência quando envolvidos em interações agonistas (WANG *et al.*, 2011). Animais SD tendem a desafiar animais DOM, enquanto os SB assumem com frequência a postura de submissão (um animal em decúbito dorsal com o outro parado sobre ele) ou fuga de conflitos (WANG *et al.*, 2011; WILLIAMSON; LEE; CURLEY, 2016). Diferentes métodos podem ser utilizados para avaliação da HS (tabela 1) e determinação do rank social em grupos de diferentes modelos experimentais (tabela 3).

O tempo despendido em interações agonistas entre os membros do grupo tende a reduzir após o estabelecimento da HS. Em um grupo de 12 camundongos com 6 semanas de idade, após o estabelecimento da HS no grupo, foi observado redução de encontros agonísticos quando comparado ao início do teste (SO *et al.*, 2015). Em um grupo de 12 camundongos com 9 semanas de idade, foi observado que a formação de relações hierárquicas ocorre entre 48-96 horas de socialização, acompanhado por um declínio de interações agonistas (WILLIAMSON; LEE; CURLEY, 2016). Então, a definição do rank social surge a partir de interações agonistas, que tendem a se reduzir, providenciando um ambiente social seguro e estável.

Figura 1 - Comportamentos que podem ser expressos durante interações agonistas.



Ataque feito pelo animal ao fundo e de fuga pelo outro animal (a); Ameaça realizada pelo animal da direita e de defesa pelo da esquerda (b); Perseguição realizada pelo animal da esquerda (c); Conciliação a partir da adoção da postura de submissão por um dos animais (d).

Fontes: Figuras a, b e c foram Adaptadas de Miczek e O'Donnell (1978) Copyright (1978), com a permissão da Springer Nature (número da licença: 4504390901561). Figura d foi adaptada de Vanderschuren e Trezza (2014) Copyright (2013), com a permissão da Springer Nature (número da licença: 4504410079286).

Em seres humanos, a expressão de comportamentos pró-sociais ou antissociais parece ter relação com o rank social de membros de um grupo (KALMA; VISSER; PEETERS, 1993). Em 96 crianças com média de idade de 3,5 anos, a maior expressão de comportamentos pró-sociais (compartilhar, ajudar e cooperar), na execução de tarefas no ambiente escolar, foi associado aos maiores níveis de dominância (OSTROV; GUZZO, 2015). Em humanos com idades entre 18 a 27 anos, níveis elevados de raiva e de agressão em contextos sociais, foram associados tanto com a necessidade de manutenção da dominância quanto com maior rank social (CABRAL; DE ALMEIDA, 2018). Portanto, indivíduos podem expressar sua dominância de maneira sociável, visando o fortalecimento de relações interpessoais, ou antissociais apresentando mais comportamentos egoístas, sendo mais persuasivo e persistente em suas ações (KALMA; VISSER; PEETERS, 1993).

Tabela 1 - Métodos utilizados para avaliação da Hierarquia Social.

Métodos	Descrição	Linhagem/Espécie mais usada	Idade (dias)	Caracterização do rank
Sistema de toca visível (<i>Visible Burrow System-VBS</i>)	Antes da formação dos grupos, os ratos machos passam por um período de triagem, sendo os mais agressivos selecionados para compor o grupo social. O grupo social pode ser composto por 4 machos e 4 fêmeas (BLANCHARD; BLANCHARD, 1989) ou por 5 machos e 2 fêmeas (ALBECK <i>et al.</i> , 1997).	Ratos Long-Evans	Adultos	DOM: feridas localizadas no focinho; SD: feridas leves localizadas nos flancos; SB: perda de peso e feridas severas localizadas nas costas e flancos.
Paradigma residente-intruso	Induz a subordinação de um animal frente a outro mais pesado, mais agressivo e experiente em encontros agonísticos (MICZEK, 1979). Ratos intrusos permanecem na gaiola do animal residente por um período de 1-2 minutos ou até expressarem comportamentos defensivos ou submisso por 4 segundos (TIDEY; MICZEK, 1996; BECKER <i>et al.</i> , 2008).	Residente: Long-Evans Intruso: Sprague Dawley	35 - 121	DOM: iniciação e subjugação do animal intruso; SB: assume postura defensiva ou submissa.
Gaiola de Colônia (<i>Colony Cage</i>)	Animais são expostos a uma gaiola com uma arena e uma plataforma central onde é ofertado comida e água <i>ad libitum</i> (DIJKSTRA <i>et al.</i> , 1992). Na parede oposta a arena existem túneis que dão acesso a caixas. Os grupos sociais podem ser compostos de 4 a 6 ratos machos com 4 fêmeas, ou os animais (n=6) podem ser alocados juntamente com um macho DOM socialmente experiente (DE GOEIJ; DIJKSTRA; TILDERS, 1992; DIJKSTRA <i>et al.</i> , 1992). Os animais podem passar de 1 a 2 meses nestas gaiolas.	Ratos Wistar	Adultos	DOM: alta frequência e duração de ataques direcionados aos animais SB; SD: menor reação de evitar interações sociais e ofensa recebida; SB: maior reação de evitar interações sociais e ofensa recebida.
Jogo Embaralhado (<i>Rough and Tumble Play – R&T</i>)	Consiste na formação de díades, com a finalidade de observar o comportamento de R&T em sessões diárias (PANKSEPP <i>et al.</i> , 1994). As díades são alocadas em uma gaiola de teste, com dimensões de 31x31x32 cm. As sessões de R&T duram 5 minutos e são executadas em dias consecutivos (PANKSEPP <i>et al.</i> , 1994).	Ratos Long-Evans	25 - 32	DOM: maior motivação para iniciar interação social; SB: evita a interação social e assume a postura de submissão com frequência.

Continua

Cont. Tabela 1

Grupo Social	Este modelo é utilizado em primatas não humanos, roedores e peixes. Em primatas não humanos são utilizados ambientes seminaturais, onde os grupos podem ser constituídos de 3 a 5 animais machos (CZOTY <i>et al.</i> , 2017; YAMAGUCHI <i>et al.</i> , 2017). Em camundongos e peixes (<i>Astotilapia burtoni</i>), são criados ambientes para socialização, onde o tamanho do grupo pode variar de 4 a 12 animais (MARUSKA, 2015; HORII <i>et al.</i> , 2017). Os animais neste modelo, são expostos a períodos de socialização que podem variar de semanas (em roedores e peixes) a anos em primatas não humanos.	Primatas não humanos: <i>Macaca fascicularis</i> e <i>Macaca fuscata</i> Peixes: <i>Astotilapia burtoni</i> Camundongos: CD1 e C57BL/6 Ratos: Wistar e Sprague Dawley	Adultos	DOM: preferência no acesso a recursos limitados. Altos níveis de agressividade e vence com frequência encontros agonísticos; SD: na ausência de animais DOM, elevam seus níveis de agressividade; SB: evitam interações sociais e assumem com frequência postura de submissão.
---------------------	--	--	---------	--

Fonte: MARTINS, G. W., 2019.

Tabela 2 - Estudos que usaram diferentes métodos para avaliação da Hierarquia Social

Autor	Linhagem	Idade (dias)	Técnica	Grupo social (n)	Resultado
Lucas <i>et al.</i> (2004)	Ratos Long-Evans	Adultos	Exposições únicas ou repetidas às colônias no VBS (14 dias)	3-4 machos e 2 fêmeas	-Animais DOM direcionaram mais seus ataques a indivíduos de menor rank; -Animais SB apresentaram maior número de feridas e perda de peso corporal.
Liu <i>et al.</i> (2017)	Ratos Sprague Dawley	Adultos	Residente-intruso (13 sessões, uma por dia; semana 1 e 3: 5 sessões; semana 2: 3 sessões)	2 machos	-Animais SB apresentaram menor ganho de peso corporal quando comparado a animais controle.
Nyuyki <i>et al.</i> (2012)	Ratos Wistar	Adultos	Gaiola de colônia (19 dias)	5 machos	-Apenas animais DOM exibiram comportamentos ofensivos; -Apenas animais SB exibiram comportamentos defensivos.
Gordon <i>et al.</i> (2002)	Ratos Long-Evans	32-33 dias	Rough and tumble play (4 sessões, uma por dia)	2 machos	-Animais DOM iniciaram as interações sociais com maior frequência; -Animais SB realizaram mais contato dorsal com o piso da gaiola do que DOM.
Horii <i>et al.</i> (2017)	Camundongos C57BL/6	42 dias	Grupo social (4 semanas)	4 machos	-Animais DOM eram mais agressivos; -Animais SB exibiram a postura de submissão com maior frequência.

Fonte: MARTINS, G. W., 2019.

Mesmo depois do estabelecimento da HS, pode ocorrer a reorganização dos ranks entre os membros, principalmente em contextos que permitem a mobilidade social (FERNALD, 2014). Em camundongos com 9 semanas de idade, foi observada a ascensão de animais SD na estrutura hierárquica, quando o animal DOM foi retirado ou estava inativo agressivamente (CURLEY, 2016). Em primatas não humanos, a reorganização social de um grupo formado por 4 animais previamente DOM, reduziu o rank de um dos animais para SB dentro do novo grupo social (CZOTY *et al.*, 2017). Em humanos, a classe social é rapidamente reconhecida e aceita, onde a classificação do indivíduo varia de acordo com o contexto ou grupo social que está inserido (FRENIERE; CHARLESWORTH, 1983; MOORS; HOUWER, 2005). A capacidade de interpretação do contexto social, através do reconhecimento do próprio rank e dos outros membros do grupo leva a uma maior coesão e estabilidade do grupo social, sendo observado o

envolvimento de alguns mecanismos neurofisiológicos (PUN; BIRCH; BARON, 2016).

Tabela 3 - Métodos utilizados para identificação do rank social.

Métodos	Descrição	Linhagem/ Espécie mais usada	Faixa etária	Caracterização dos ranks
Teste do tubo	Inicialmente, os ratos ou camundongos são treinados a atravessarem um tubo estreito. Após o treinamento, dois ratos entram no tubo por extremidades opostas, induzindo uma situação de conflito não-violento (WANG <i>et al.</i> , 2011).	Camundongos: CD1 e C57BL/6 Ratos: Wistar, Sprague Dawley e Long-Evans	Adultos	DOM: animais que mais consistentemente forçam o oponente a recuar; SD: resistem mais a ação de empurrar de animais DOM; SB: animais que não resistem e recuam facilmente em resposta a ação de empurrar por um animal DOM.
Efeito Dalila/ “allogrooming” / “barbering”	Este comportamento é observado em ratos, cachorros, primatas não humanos e cavalos, onde o animal mais DOM do grupo, ou os próprios SB de forma passiva arrancam suas vibrissas ou pelos do corpo (WANG; KESSELS; HU, 2014).	Camundongos: CD1 e C57BL/6 Ratos: Wistar, Sprague Dawley e Long-Evans	Adultos	Quanto maior a perda de pelo, em pontos específicos, menor será o rank do animal.
Vocalização ultrassônica	Durante relações sociais como cortejo a uma fêmea ou interações agonistas, membros de um grupo tendem a emitir vocalizações ultrassônicas (NYBY; DIZINNO; WHITNEY, 1976).	Camundongos: CD1 e C57BL/6 Ratos: Wistar, Sprague Dawley e Long-Evans	Adolescentes e Adultos	DOM: emitem vocalizações ultrassônicas de 70kHz durante o cortejo a fêmeas; SB: emitem vocalizações ultrassônicas de 20kHz na presença de um animal DOM.
Marcação por urina	O local em que a urina é depositada pode indicar o rank social dos indivíduos em um grupo social (RALLS, 1971).	Camundongos: CD1 e C57BL/6 Ratos: Wistar, Sprague Dawley e Long-Evans	Adultos	DOM: depositam pequenas quantidades de urina para marcação do chão por inteiro; SB: depositam toda sua urina nos cantos da gaiola.

Continua.

Cont. Tabela 3.

Acesso a recursos	Animais DOM têm acesso prioritário a diferentes recursos, como comida, água e fêmeas (ARAKAWA; BLANCHARD; BLANCHARD, 2007). A competição por recursos pode ser potencializado através da redução de fornecimento de alimento ou por fornecer líquidos e alimentos mais palatáveis (MERLOT <i>et al.</i> , 2004).	Ratos: Wistar, Sprague Dawley e Long-Evans Primatas não humanos: <i>Macaca fascicularis/fuscata</i>	Adolescentes e Adultos	DOM: acesso prioritário a recursos limitados; SB: evitam os recursos desejados na presença de um animal DOM.
Divisão de trabalho	DOM tendem a evitar o trabalho, ratos são treinados a pressionarem uma barra para a obtenção de água ou comida (MASUR; BENEDITO, 1974). Os DOM neste paradigma são também chamados de parasitas.	Camundongos: CD1 e C57BL/6 Ratos: Wistar, Sprague Dawley e Long-Evans	Adultos	DOM: animais que tem acesso ao recurso através da ação do animal SB em pressionar a barra; SB: animais que pressionam a barra 80% das vezes.
Expressão de comportamentos agonísticos	A expressão destes comportamentos é decorrente da necessidade do animal DOM em reclamar o território para si (WANG <i>et al.</i> , 2011). Assim, o tempo despendido e a motivação para a expressão de comportamentos agonísticos é avaliado durante períodos ou sessões de interação social (CURLEY, 2016).	Camundongos: CD1 e C57BL/6 Primatas não humanos: <i>Macaca fascicularis/fuscata</i>	Adolescentes e adultos	DOM: animais que despendem mais tempo em perseguições, iniciam mais lutas e são mais agressivos; SD: animais com níveis altos de agressividade, que assumem postura de submissão frente a um DOM; SB: animais que fogem e assumem a postura de submissão frente a animais DOM e SD.
Teste de local aquecido	Consiste do desejo dos ratos em permanecer aquecidos. Neste teste o piso da gaiola é refrigerado com um local aquecido no canto, que acomoda apenas um animal por vez (ZHOU <i>et al.</i> , 2017).	Camundongos: CD1 e C57BL/6 Ratos: Wistar, Sprague Dawley e Long-Evans	Adultos	DOM: animais que, durante os 20 minutos de teste, ocupam o local aquecido um maior número de vezes; SB: animais que raramente tem acesso ao local aquecido, durante os 20 minutos de teste.

Fonte: MARTINS, G. W., 2019.

2.2 MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS E REPERCUSSÕES COMPORTAMENTAIS DA HIERARQUIA SOCIAL

Estudos têm demonstrado que a percepção de estímulos relacionados a dominância social ocorre em diferentes áreas do cérebro (WATANABE; YAMAMOTO, 2015; ZHOU; SANDI; HU, 2018). O hipocampo está relacionado ao conhecimento sobre a HS, e juntamente com a amígdala (AMY), atuam durante o processo de inferência subjetiva do rank social (KUMARAN; MELO; DUZEL, 2012). Em humanos adultos, foi observado através de imagens de ressonância magnética funcional (fMRI) maior ativação da área anterior do hipocampo/AMY e da AMY direita em um teste de inferência de rank social através de fotos (KUMARAN; MELO; DUZEL, 2012). A AMY parece atuar na interpretação de estímulos sociais emocionais, como a expressão comportamental durante interações sociais (ADOLPHS, 2010). Em macacos adultos, a lesão bilateral parcial da AMY levou a alteração comportamental de personalidade e perda da dominância, levando ao banimento do indivíduo do grupo (ROSVOLD; MIRSKY; PRIBRAM, 1954; MASON *et al.*, 2006). Em humanos adultos portadores de Urbach-Wiethe, doença congênita associada ao dano bilateral das AMY, foi observada redução da competência social, por danos na capacidade de inferência subjetiva de dominância através de estímulos relacionados às expressões faciais (ADOLPHS; TRANEL; DAMASIO, 1998).

A maioria das informações relacionadas à HS parece ser processada em diferentes áreas do córtex pré-frontal (PFC) (GOLDMAN-RAKIC, 1996). A região dorsolateral do PFC (DLPFC) teve maior ativação, quando um espectador observava um indivíduo com alto rank social em um ambiente que simulava um contexto social (ZINK *et al.*, 2008). Em condições de instabilidade na estrutura hierárquica, foi observada maior ativação da área medial do PFC (mPFC), que está associada à cognição social, quando o espectador observava um indivíduo SB (ZINK *et al.*, 2008). Em um estudo com 22 indivíduos saudáveis, foi observado um aumento da ativação da área ventrolateral do PFC (VLPFC), em resposta à inferência subjetiva de hierarquia e grau de aliança social entre duas fotos de rostos de pessoas (FARROW *et al.*, 2011). Contudo, mais estudos são necessários para a definição da função e dos mecanismos das áreas cerebrais durante o processo de percepção, interpretação e formação da HS.

A serotonina (5-HT), apresenta importantes funções durante a formação e manutenção da HS. Em macacos, o tratamento de animais SB com triptofano, precursor da 5-HT, ou fluoxetina, inibidor seletivo da recaptação de 5-HT, conferiu maiores níveis de dominância quando comparado a animais SB sem tratamento (RALEIGH *et al.*, 1991). Em hamsters com

8-12 semanas de idade, foi observado menor expressão de 5-HT-ir/fos-ir (marcador de atividade de neurônios 5-HT) na região ventral anterior do núcleo dorsal da rafe (vrDRNa), e maior ativação na região dorsal (drDRNa) de animais DOM comparados a SB (TERRANOVA *et al.*, 2016). Portanto, níveis de 5-HT em áreas específicas do cérebro, pode levar a aquisição ou manutenção da dominância de membros do grupo social.

Em função do rank social, a dopamina (DA) parece apresentar alterações na sua capacidade de ligação a seus receptores (MORGAN *et al.*, 2002). Em ratos adultos, expostos a um modelo de competição por recursos, foi observado maior disponibilidade de ligação do receptor de DA D_{2/3} na concha do núcleo accumbens (NAc) e estriado dorsal de animais DOM comparados a SUB (JUPP *et al.*, 2016). Em primatas não-humanos adultos, a indução da reorganização da estrutura hierárquica, elevou a disponibilidade de ligação dos receptores de DA D_{2/3} no núcleo caudado e putâmen de animais SB que ascenderam na HS do grupo (CZOTY *et al.*, 2017). Em humanos de 25 a 37 anos de idade, a maior disponibilidade de ligação dos receptores estriatais de DA D_{2/3}, foi associado a maiores níveis de dominância, quantificada a partir de dois questionários respondidos pelos participantes (MARTINEZ *et al.*, 2010). Assim, em resposta ao rank social, a via dopaminérgica parece ser modulada, levando a aumento da disponibilidade dos receptores D_{2/3} de indivíduos DOM.

Os neuropeptídios B e W (NPBW), apresentam ação importante na formação da HS, sendo os seus receptores (NPBWR1) expressos no hipotálamo, AMY e hipocampo (BREZILLON *et al.*, 2003; TANAKA *et al.*, 2003). Em camundongos adultos, a não expressão do NPBWR1, foi associada a redução do medo social, levando ao aumento do tempo de reconhecimento de subordinação pelo animal intruso no teste residente-intruso (NAGATA-KUROIWA *et al.*, 2011). Os NPBW, em humanos, estão associados com a capacidade de reconhecimento de estímulos sociais, tal como rostos irritados, já que a sua expressão é quase exclusivamente na AMY e hipocampo (WATANABE; YAMAMOTO, 2015). Em humanos adultos, a expressão de um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) no gene do NPBWR1, reduziu a sensação de submissão durante a exposição de um rosto irritado (WATANABE *et al.*, 2012). Portanto, parece que os NPBW estão associados a percepção de dominância, podendo influenciar o tempo de latência para a formação da HS em grupos sociais.

A HS também parece modular respostas neuroendócrinas, relacionadas ao hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) e oxitocina. Estudos em ratos e em peixes, observaram que o nível de expressão de GnRH pelo hipotálamo era maior em animais DOM, associado à competência sexual e comportamentos agressivos (MARUSKA, 2014; WILLIAMSON; ROMEO; CURLEY, 2017). Em ratos SB, foi observada a redução da expressão de oxitocina

no núcleo medial da AMY, que parece estar associada à manutenção do status após uma primeira interação agonista (TIMMER *et al.*, 2011). Além disso, a estratificação do grupo social nos diferentes níveis de dominância, pode alterar o funcionamento de eixos hipotalâmicos, como hipotálamo-hipófise-gonadal (HPG) e hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA).

Os eixos HPG e HPA parecem ser modulados de acordo com a classificação dos animais dentro de uma HS, associado à alteração comportamental e níveis de estresse (MEHTA; JOSEPHS, 2010; MICHPOULOS *et al.*, 2012). O eixo HPG, além de conferir maior competência sexual a membros de maior rank, parece estar associado ao controle da expressão de comportamentos agonistas (CURLEY, 2016). Em peixes e ratos, a ascensão rápida de animais SB à DOM gerou a ativação do eixo HPG, com aumento dos níveis de GnRH no hipotálamo, níveis plasmáticos de testosterona e maiores interações agonistas sobre animais SB (KAGAWA *et al.*, 2017; WILLIAMSON; ROMEO; CURLEY, 2017). Estudos demonstraram que a classificação em SB assemelha-se a modelos de estresse crônico, que pode elevar a ativação do eixo HPA (NADER *et al.*, 2012). Em macacos, a subordinação elevou a ativação do eixo HPA, com aumento da expressão do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) no hipotálamo, da secreção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise e de níveis plasmáticos de cortisol (JIMENEZ *et al.*, 2017). Portanto, o contexto da HS está associado à modulação de diferentes estruturas, áreas e moléculas do sistema nervoso central (SNC), conferindo a capacidade do indivíduo de perceber, interpretar e expressar comportamentos condizentes com o contexto social, levando a redução de conflitos e a estabilidade do grupo social.

2.3 HIERARQUIA SOCIAL NA INFÂNCIA

Diferentes estímulos ambientais durante a infância parecem influenciar o desenvolvimento de trajetórias comportamentais ao longo da vida do indivíduo (GABARD-DURNAM *et al.*, 2014). Um estudo longitudinal demonstrou que a interação social através de agressões psicológicas aos 8 anos de idade, foi associada a ansiedade e depressão aos 16 anos de idade (LEREYA *et al.*, 2015). Em humanos adultos entre 20 à 79 anos de idade, a negligência emocional e física durante a infância, foi associada a maior predisposição ao desenvolvimento da síndrome do pânico, quando expostos a eventos de perda e separação (ASSELMANN *et al.*, 2017). A exposição a um ambiente social adverso (maus-tratos e negligência emocional) durante a infância, afetaram o transporte de 5-HT na fenda sináptica de neurônios, resultando em depressão e impulsividade na idade adulta (JIMÉNEZ-TREVIÑO *et al.*, 2017). Portanto, a

infância pode ser uma fase importante para a formação de comportamentos, podendo ocorrer neste mesmo período a percepção e formação de HS (VANDERSCHUREN; TREZZA, 2014).

A HS pode começar a ser definida desde a infância, podendo permanecer durante a idade adulta (AVITSUR *et al.*, 2003). Em ratos com 18 dias de idade, a formação da HS parece surgir do comportamento de brincar de briga, onde a aquisição do rank social a partir destas interações podem permanecer dos 70 aos 90 dias de idade (PELLIS *et al.*, 1997). Em ratos com 24 dias de idade, menores níveis de submissão pelo animal DOM, conferiu maior acesso a recursos em testes de competição por alimento e água aos 111 dias de idade (SAXTON *et al.*, 2011). Em crianças, com idade de 1 a 2 anos, ocorre a formação de relações lineares de dominância, que parece estar associada à liderança aos 25 anos de idade (STRAYER; TRUDEL, 1984; LANSU; CILLESSEN, 2011). Com isso, é provável que a formação da estrutura hierárquica inicialmente ocorra durante a infância, sendo dependente de áreas cerebrais para a percepção e interpretação de estímulos do contexto social.

Estudos têm demonstrado que na infância, há um conjunto de áreas cerebrais que atuam no processo de cognição social (BROTHERS, 1990; FRITH, 2007). O córtex cingulado anterior (ACC) em crianças e, principalmente, em adolescentes, tem maior ativação em um contexto de rejeição social, que pode estar associado ao sinal de dor emocional (MASTEN *et al.*, 2009). O estriado ventral em crianças apresenta maior ativação em resposta à aceitação por parte do grupo, que tem relação com o processamento de recompensa social e regulação emocional (WAGER *et al.*, 2008). Em crianças dos 7 aos 11 anos de idade, a área do córtex fusiforme direito é menor do que em adultos, o que leva a menor capacidade de reconhecimento de expressões faciais (GROSBRAS *et al.*, 2007). Em crianças, foi observada maior ativação da AMY direita, em modelo de reconhecimento de expressão facial, quando viram faces expressando medo/terror do que em expressões neutras (THOMAS *et al.*, 2007). Em crianças de 7 meses de idade, ocorreu maior ativação do hemisfério direito da área occipital do cérebro em resposta a expressões faciais de felicidade, enquanto que em resposta à expressão facial de raiva/dominância não foram vistas alterações (JESSEN; GROSSMANN, 2016).

Áreas do PFC, como a mPFC, ventromedial (VMPFC) e VLPFC, desempenham importantes funções no processo cognitivo de estímulos sociais durante a infância (FUSTER, 2008; GROSSMANN, 2013). Em crianças com 1 ano de idade, foi observado que lesões no mPFC, estavam associadas ao impacto severo sobre a cognição social, levando ao isolamento social e ações agressivas em resposta a diferentes estímulos sociais (ANDERSON *et al.*, 1999). Durante a infância, danos crônicos a área VMPFC foram associados a comportamentos sociais inapropriados, decorrente de disfunções emocionais, impulsividade e baixa capacidade de

julgamento (ANDERSON *et al.*, 2006). Em um estudo utilizando fMRI, humanos expostos a um modelo de exclusão social, apresentavam uma ligação entre VLPFC e ACC durante o estímulo de exclusão, que tendia a aumentar dos 7 aos 17 anos de idade (BOLLING *et al.*, 2011). Assim, durante a infância estruturas e áreas cerebrais atuam na percepção e interpretação do contexto social, que permite a expressão de comportamentos condizentes com os estímulos sociais.

Com isso, em humanos já é bem estabelecido que a organização de grupos sociais em uma hierarquia pode surgir desde a infância através de interações agonistas. Por outro lado, existem poucos estudos em modelos experimentais, que relacionam eventos ocorridos na infância com alterações no SNC, que podem estar associadas a formação de relações de dominância na idade adulta. Além de existirem poucos estudos que consideram o período da infância, estes encontram-se limitados a expressão de comportamentos sociais, relacionados à depressão ou ansiedade, sem considerar o estabelecimento do fenótipo relacionado ao nível de atividade física (AF) habitual sob influência da estrutura hierárquica.

2.4 ATIVIDADE FÍSICA E O ESTABELECIMENTO DA HIERARQUIA SOCIAL

A atividade física (AF) é definida como qualquer movimento do músculo esquelético que resulta em gasto energético acima dos níveis basais, onde o indivíduo pode ser classificado como ativo ou inativo dependendo do nível de AF (CASPERSEN; POWELL; CHRISTENSON, 1985; GARBER *et al.*, 2011). Um indivíduo é considerado ativo quando o seu dispêndio energético semanal é ≥ 1.500 kcal/semana e inativo quando inferior a este valor (GARBER *et al.*, 2011). A prática de AF pode ser classificada como incidental ou estruturada, onde a principal diferença está relacionada ao controle de algumas variáveis para a prática (STRATH *et al.*, 2013).

A prática incidental de AF não é planejada e, na maioria das vezes, resulta de atividades diárias, enquanto a estruturada é planejada com o objetivo da promoção de benefícios à saúde ou aptidão física (STRATH *et al.*, 2013). A prática incidental está relacionada a tarefas de trabalho manual, trabalho doméstico, locomoção a pé ou de bicicleta e atividades em momentos de lazer (STRATH *et al.*, 2013). A AF estruturada, ou exercício físico (EF), é a prática sistematizada com o controle do tipo de esforço (aeróbio ou anaeróbio), frequência (número de sessões por dia ou semana), duração (longa ou curta) e intensidade (indicador de demanda metabólica de uma atividade) (HOWLEY, 2001). Com relação aos parâmetros fisiológicos, a

prática de exercício pode ser classificada em diferentes níveis de esforço físico, que correspondem à intensidade da execução de determinado EF.

A intensidade do EF pode ser leve, moderada e intensa, com base na resposta de parâmetros fisiológicos como: consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}), frequência cardíaca máxima (FC_{max}) e concentrações séricas de lactato, em testes progressivos máximos ou submáximos (MANN; LAMBERTS; LAMBERT, 2013). A resposta do VO_{2max} e da FC_{max} se correlacionam durante a prática de EF, onde a intensidade é dada pelo % de seus valores máximos, sendo a intensidade leve de 25% - 44% do VO_{2max} e 30% - 49% da FC_{max} , moderada de 45% - 59% do VO_{2max} e 50% - 69% da FC_{max} e intensa de 60% - 84% do VO_{2max} e 70% - 89% da FC_{max} (LEANDRO *et al.*, 2007). A concentração sérica de lactato aumenta em resposta a intensidade do EF, sendo de 1 a 4 mmol/L em intensidades leve e moderada, elevando suas concentrações em resposta a exercícios intensos, que corresponde à ineficiência em sua remoção da corrente sanguínea (IRVING *et al.*, 2006). O controle destes parâmetros fisiológicos permite que se possa estabelecer e trabalhar sobre faixas de intensidade conhecidas, que está relacionado ao planejamento de objetivos a serem alcançados através da prática de EF.

Em humanos e em roedores a prática de AF pode ser definida, também, como espontânea (AFE) e voluntária (AFV) (FEDER *et al.*, 2010). A AFE corresponde a atividades da vida diária, que tendem a elevar o gasto energético acima das condições de repouso (GARLAND *et al.*, 2011). Em humanos, a AFE pode ser representada pela contração espontânea do musculo, comportamento ambulatorio não específico, manutenção da postura quando não em decúbito e conversar (LEVINE *et al.*, 2003). Com respeito a roedores a AFE consiste em atividades de exploração do ambiente, locomoção e atividades estacionarias como de limpeza (NOVAK; LEVINE, 2007). Em humanos a quantificação do tempo despendido em AFE pode ser realizada através de questionários, acelerômetros, pedômetros e análise de vídeo (LEVINE; KOTZ, 2005). Em ratos, a AFE pode ser mensurada através de sensores, plataforma de força e detectores infravermelhos instalados na gaiola ou também por análise de vídeo (VAANHOLT *et al.*, 2008; MALISCH *et al.*, 2009).

A AFV corresponde a atividades locomotoras que não estão relacionadas a sobrevivência ou homeostase e não são motivadas diretamente por fatores externos (GARLAND *et al.*, 2011). Em humanos, a AFV pode ser representada por atividades realizadas durante momentos de lazer, por exemplo a prática de algum esporte (MACLAREN; BEST, 2010). Em roedores, tanto no laboratório quanto na natureza, a AFV é usualmente representada pela corrida em cicloergômetro (GARLAND *et al.*, 2011; MEIJER; ROBBERS, 2014). Semelhante a AFE, em humanos a quantificação de AFV também pode ser realizada a partir de

questionários, acelerômetros ou pedômetros (WESTERTERP, 2009). Em roedores, pode ser quantificada a partir do número de revoluções do cicloergômetro, a partir da análise de vídeo ou do uso de ciclocomputadores (GARLAND *et al.*, 2011; SANTANA MUNIZ *et al.*, 2014).

Em modelos experimentais, a partir da quantificação de algumas variáveis, podem ser identificados diferentes níveis de AFV. Camundongos podem ser classificados em inativos quando o gasto energético diário na prática de AFV é insignificante, e em ativos quando a energia gasta em AFV corresponde a aproximadamente a um terço do gasto energético diário (GARLAND *et al.*, 2011). A partir da quantificação do tempo despendido, distância percorrida e gasto calórico na prática de corrida em cicloergômetro, ratas podem ser classificadas em muito ativas ($>120\text{min.dia}$; $>5\text{km.dia}$; $>40\text{kcal.dia}$), ativas ($>20 \leq 120\text{min.dia}$; $>1 \leq 5\text{km.dia}$; $>10 \leq 40\text{kcal.dia}$) e inativas ($<20\text{min.dia}$; $<1\text{km.dia}$; $<10\text{kcal.dia}$) (SANTANA MUNIZ *et al.*, 2014).

2.5 POSSÍVEL INTERAÇÃO ENTRE ATIVIDADE FÍSICA E A HIERARQUIA SOCIAL

Estabelecimento do fenótipo ativo parece ocorrer durante a infância, estando associado a manutenção da prática de atividade física (AF) ao longo da trajetória de vida. Crianças com 3 anos de idade que praticaram AF de moderada a intensa, tenderam a manter altos níveis de AF durante um período de 4 anos (EDWARDS *et al.*, 2013). Um estudo longitudinal demonstrou que crianças, de 4 a 5 anos de idade, que nadavam, jogavam bola ou andavam de bicicleta, 3 anos depois, apresentavam maior dispêndio de tempo em AF e melhores resultados de aptidão (sentar e alcançar, salto vertical, circunferência da cintura e resistência abdominal) (POTTER *et al.*, 2017). A prática de AF de moderada a intensa em crianças de 7 anos de idade, apresentou uma correlação moderada com a prática de AF aos 9 anos de idade (BASTERFIELD *et al.*, 2011).

A prática de AF durante a infância também pode favorecer o estabelecimento do fenótipo ativo no adulto. Em crianças com 9 a 15 anos de idade, o deslocamento ativo (caminhando ou andando de bicicleta) até a escola e a prática de AF nos momentos de lazer, foram relacionados a maiores níveis de AF durante os momentos de lazer na idade adulta (CLELAND; DWYER; VENN, 2012). Em crianças com 3 e 6 anos de idade, foi observado que maior tempo despendido em AF, levou a maior estabilidade da prática de AF aos 12, 15, 18 e 27 anos de idade (TELAMA *et al.*, 2014). Assim, eventos que ocorrem durante a infância, como o estabelecimento da HS, podem alterar o tempo despendido em AF.

A formação da HS durante a infância pode influenciar a prática de AF na idade adulta, através da alteração de mecanismos neurobiológicos. Em ratos que foram expostos ao

paradigma residente-intruso aos 35 dias de idade, foi observada redução da expressão de DA e NE, acompanhado por aumento do transportador (DAT) e receptor D1 de DA no cérebro de animais SB aos 56 dias de idade (WATT *et al.*, 2014; NOVICK *et al.*, 2015). Em camundongos e ratos adultos a prática de corrida em esteira ou em cicloergômetro, aumentou a atividade de vias noradrenérgicas e dopaminérgicas, sendo observado que a inibição destas vias reduziram a motivação para a prática de AF (KITAOKA *et al.*, 2010; EBADA; KENDALL; PARDON, 2016). Além disso, em ratos, a motivação para a prática de corrida em cicloergômetro tem relação com opioides endógenos, onde animais DOM apresentam maior disponibilidade destas moléculas (PANKSEPP *et al.*, 1985; VARGAS-PEREZ *et al.*, 2008). Diante disso, a partir da modulação de vias semelhantes, é provável que o estabelecimento da HS durante a infância possa influenciar a expressão de AF na vida adulta.

Em função do rank social, são observadas respostas adaptativas do organismo no SNC (ZHOU; SANDI; HU, 2018). Estas respostas adaptativas parecem ser decorrentes da capacidade plástica do organismo, que está associada a reorganização de fenótipos, podendo gerar alterações fisiológicas e morfológicas no cérebro que resultam em respostas comportamentais específicas em função do contexto social (WEST-EBERHARD, 2005; MARUSKA, 2014). Em função do rank social, membros do grupo apresentam diferenças no padrão de ativação de áreas cerebrais e eixos hipotalâmicos, e na ação de neurotransmissores, levando a expressão de comportamentos condizentes com o contexto social (WANG; KESSELS; HU, 2014). Então, pode ser que alterações fisiológicas e morfológicas no cérebro de maneira dependente do rank social, apresentem alguma relação com o comportamento ativo.

3 HIPÓTESE

O estabelecimento da hierarquia social ocorre dos 28 aos 35 dias de idade, e a aquisição de maiores níveis de dominância está associada a um maior dispêndio de tempo em comportamentos ativos.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o estabelecimento da hierarquia social e o seu efeito sobre o tempo despendido em comportamentos relacionados com atividade física, durante a infância e juventude, e prática de atividade física voluntária durante a idade adulta de ratos.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Classificar os animais em dominante, subdominante e subordinado a partir de interações agonistas;
- Mensurar diariamente o tempo despendido durante a expressão de diferentes comportamentos relacionados com a atividade física dos 28 aos 62 dias de idade (brincadeira, brincar de briga, atividade física voluntária na roda, atividade física espontânea e ausência de atividade física);
- Avaliar, após o estabelecimento da dominância social, a influência do rank social sobre o tempo despendido em comportamentos relacionados com a atividade física;
- Avaliar a influência do estabelecimento da hierarquia social sobre o tempo despendido na prática de atividade física voluntária na roda de corrida, dos 72 aos 92 dias de idade.

5 MÉTODOS

5.1 ANIMAIS

Foram utilizados 30 ratos albinos da linhagem *Wistar* provenientes da colônia do Departamento de Nutrição da UFPE. Os animais foram mantidos em biotério de experimentação, com temperatura de $23^{\circ}\text{C} \pm 2$, num ciclo invertido 12/12h [ciclo claro (18:00 às 06:00 h) e ciclo escuro (06:00 às 18:00 h)] com livre acesso à água e alimentação.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do Centro de Biociências (Processo nº 23076018782/201205), da Universidade Federal de Pernambuco e a manipulação e os cuidados com os animais seguiram as recomendações do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

5.2 MANIPULAÇÃO DOS ANIMAIS E FORMAÇÃO DO GRUPO EXPERIMENTAL

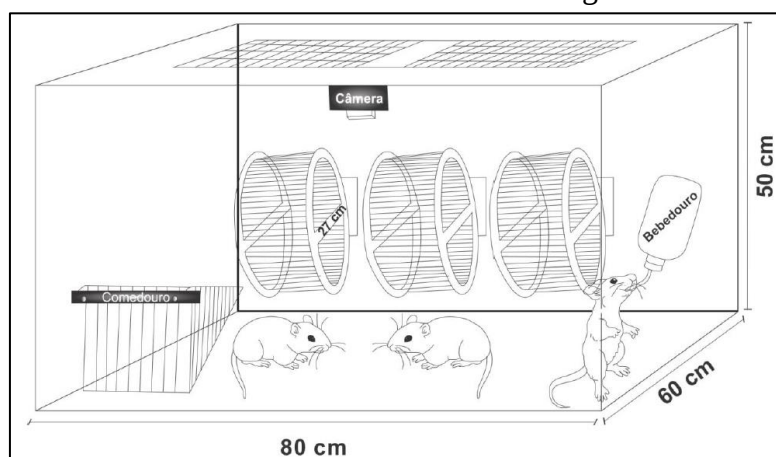
Foram utilizadas 10 ratas como progenitoras sem parentesco familiar, idade entre 90 e 120 dias de vida, peso entre 220 e 250 gramas e nulíparas. Foi feito o mapeamento do ciclo estral das ratas, através do esfregaço vaginal, e no período estro as fêmeas foram postas para acasalar. Após a confirmação da gestação, através da técnica de esfregaço vaginal (MARCONDES; BIANCHI; TANNO, 2002), as ratas foram acomodadas em gaiolas individuais e continuaram recebendo dieta padrão de biotério durante toda a gestação e lactação. No terceiro dia de vida dos filhotes foi feita a sexagem, onde a ninhada foi ajustada para um “n” de 8 filhotes, sendo no mínimo 3 machos por ninhada, durante todo o período de lactação. Aos 21 dias de idade foi realizado o desmame dos animais e eles continuaram recebendo dieta padrão de biotério durante todo o experimento. Apenas os filhotes machos foram utilizados nas avaliações propostas.

5.3 GAIOLA DE ATIVIDADE FÍSICA VOLUNTÁRIA (GAFV)

Aos 21 dias de idade, de acordo com a similaridade do peso corporal, foram escolhidos três ratos machos de cada ninhada, estes animais foram transferidos para as GAFV. As GAFV são gaiolas de acrílico transparente com 60 cm de largura, 50 cm de altura e 80 cm de comprimento (figura 2). A GAFV, comporta 3 animais, contendo 3 cicloergômetros para que

os animais pratiquem atividade física voluntariamente de forma simultânea. Para a identificação dos animais foi utilizada uma tinta atóxica para a marcação da calda. Os animais foram submetidos a 7 dias de adaptação (21 aos 27 dias de idade) na GAFV. Após o período de adaptação, os animais foram filmados diariamente durante o ciclo escuro (12 horas por dia) por um período de cinco semanas (28 aos 62 dias de idade). As filmagens foram realizadas por uma câmera de infravermelho, localizada a frente da gaiola e conectada a um computador que armazenou as filmagens para análise.

Figura 2 - Gaiola de Atividade Física Voluntária com três cicloergômetros.

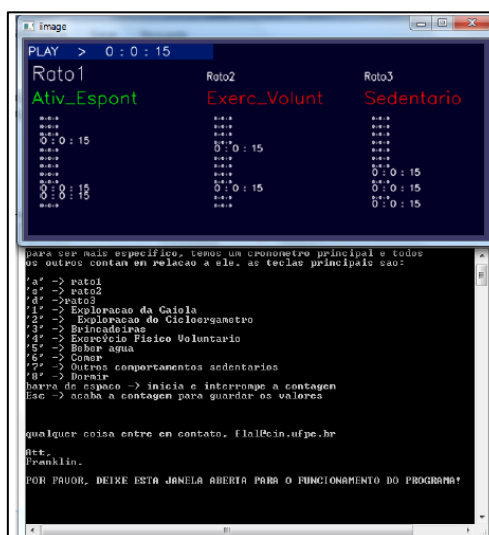


Fonte: (BENTO-SANTOS, 2016)

5.4 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

- *Análise dos comportamentos relacionados com a atividade física da prole durante a infância e juventude de ratos:* Para a análise comportamental, um software (contador de eventos e marcador de tempo), utilizando linguagem de programação C ++ e a biblioteca Open CV 2.4.9 (Open Source Computer Vision) foi desenvolvido (figura 3). Durante a preparação do software, teste e re-teste foram realizados a fim de verificar a reprodutibilidade e a confiabilidade dos dados. Este software permitiu a mensuração manual do tempo despendido em comportamentos dos três ratos simultaneamente na GAFV. Com isso, diferentes comportamentos (brincadeira, brincar de briga, atividade física voluntária na roda, atividade física espontânea e ausência de atividade física) foram quantificados a cada hora (das 6:00hs às 18:00hs) dos 28 aos 62 dias de vida (tabela 4).

Figura 3 - Software marcador de tempo construído na linguagem de programação C ++ e com a biblioteca OpenCV.



Fonte: (BENTO-SANTOS, 2016).

Tabela 4 - Características dos comportamentos relacionados com atividade física na prole durante a infância e juventude de ratos.

Comportamento	Características
Brincadeira	Corresponde a interação social com intenso contato físico. Os animais mantem a região ventral frente a frente e realizam movimentos rápidos e frequentes com as patas dianteira. Durante estes encontros, é comum um dos animais assumirem uma postura deitada com a superfície dorsal em contato com o chão (dominado), enquanto um outro animal permanece sobre ele (dominante) (VANDERSCHUREN <i>et al.</i> , 1995). Essa relação dominante-dominado muda de forma constante, durante este tipo de interação social. Comportamentos relacionados a ataque e defesa são evidenciados, com ausência de submissão por um dos animais envolvidos (PELLIS; PELLIS, 1990).
Brincar de briga	Corresponde a interações agonísticas, composto por ações agressivas e defensivas envolvendo conflito físico entre membros de mesma espécie (SCOTT, 1966). Resultantes destas interações agonistas, ocorre a formação de relações hierárquicas de dominância (CHASE, 1982).
Atividade Física Voluntária na Roda (AFV)	Corresponde ao comportamento de corrida no cicloergômetro sem qualquer reforço ou motivação por fatores externos (GARLAND <i>et al.</i> , 2011).
Atividade Física Espontânea (AFE)	Corresponde a atividades de vida diária que demanda um dispêndio energético acima dos níveis de repouso (GARLAND <i>et al.</i> , 2011). AFE é a soma de movimentos livres na gaiola, exploração ambiental e deslocamentos fora do cicloergômetro.
Ausência de Atividade Física (AAF)	Corresponde as atividades de vida diária que não demanda dispêndio energético acima dos níveis de repouso (GARLAND <i>et al.</i> , 2011). AAF é a soma dos comportamentos de: comer, beber água, limpeza, ficar quieto e dormir.

Fonte: MARTINS, G. W., 2019.

O cálculo da mediana do tempo despendido semanalmente em brincadeira e brincar de briga dos 28 aos 62 dias de idade, permitiu classificar os ratos como: menos ou mais brincadeira e brincar de briga (Tabela 5). Com intuito de minimizar o erro de observação, todas as análises comportamentais foram realizadas por um pesquisador experiente e todo estudo ocorreu de forma duplo-cego. Análise exploratória dos dados foi realizada para identificar a ausência de tempo despendido nos comportamentos avaliados.

Tabela 5 - Classificação dos animais de acordo com a mediana do tempo semanal despendido com brincadeira e brincar de briga dos 28 aos 62 dias de idade.

Comportamentos	Tamanho da amostra ("n")	Tempo (minutos / semana)			Classificação	
		Mínimo	Mediana	Máximo	Menos (%)	Mais (%)
Brincadeira	30	0	33,97	157,56	13 (43,3%)	17 (56,7%)
Brincar de briga	30	10,23	56,34	206,75	8 (26,7%)	22 (73,3%)

Fonte: MARTINS, G. W., 2019.

- *Determinação da Hierarquia Social*: Com a obtenção das filmagens e posterior análise, foi observado o estabelecimento da HS entre os 3 animais. Os animais foram classificados em dominante (DOM), subdominante (SD) e subordinado (SB), de acordo com a quantificação diária da adoção da postura defensiva de submissão de um animal frente ao outro durante o comportamento de brincar de briga, dos 28 aos 62 dias de idade (figura 4). Ao final de cada semana, os animais foram classificados em uma das três categorias de acordo com o somatório de submissões diárias. A HS foi considerada estabelecida e estável quando o número de submissões apresentou um padrão ($DOM < SD < SB$) durante as semanas, dos 28 aos 62 dias de idade. Nos dez grupos sociais foi identificado um animal de cada classe social (DOM n: 10; SD n: 10; SB n: 10). Todas às análises propostas, foram realizadas a partir do estabelecimento da HS nos grupos.

Figura 4 - Postura de submissão com rotação completa do tronco para a posição supina por um dos animais, afastando sua nuca do outro animal que tenta imobilizá-lo.



Fonte: Adaptado de Pellis *et al.* (1997) Copyright (2018), com a permissão da Elsevier (número da licença: 4463021197417).

- *Atividade Física Voluntária na Idade Adulta:* Aos 63 dias de idade, todos os animais foram separados de seus irmãos e foram alojados individualmente em uma GAFV. Uma roda de aço inoxidável (27 cm de diâmetro) foi colocada na gaiola e um ciclocomputador (Cateye, modelo CC-AT200W, Colorado, EUA) foi anexado a roda para medir a atividade física voluntária. Após o período de adaptação (63 aos 71 dias de idade), o tempo despendido com atividade física na roda de corrida foi registrado diariamente por um período de três semanas (72 a 92 dias de idade).

5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise dos dados foi realizada usando o programa estatístico SPSS versão 23 (IBM® SPSS Statistics) e para montagem dos gráficos foi utilizado o GraphPad Prism 7® (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA). Através do teste Kolmogorov-Sminorv, foi identificado se a distribuição dos dados era normal. Para avaliar o efeito dos níveis de dominância social sobre o tempo despendido em comportamentos relacionados a atividade física foi empregado o teste de Análise de Variância de Dois Fatores (Two-Way ANOVA), incluindo a idade e o rank social como fatores. Os dados são expressos em média e $\pm$ desvio padrão e a significância ficou mantida em $p < 0.05$.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão estão apresentados no formato de artigo original, que será submetida à *Behavioral Brain Research* (FI: 3,173).

ESTABLISHMENT OF THE SOCIAL HIERARCHY DURING ADOLESCENCE INFLUENCES THE EXPRESSION OF ACTIVE BEHAVIOR OF ADULT RATS

Gerffeson Willian Martins^{1,2}; Guilherme Souza Chagas¹; Franciele Conceição Patrício¹; Alan de Oliveira Lira³; Jéssica Fragoso³; Adriano Bento Santos^{1*}; Carol Gois Leandro^{1,2*}

¹ Department of Physical Education and Sports Science, CAV, Federal University of Pernambuco, 55608-680 Recife, PE, Brazil

² Laboratory of Nutrition, Physical Activity and Neuroplasticity - Academic Center of Vitória - Federal University of Pernambuco, Vitória de Santo Antão, 55608-680, PE, Brazil.

³ Department of Nutrition, Federal University of Pernambuco, 50670-901 Recife, PE, Brazil

*The authors equally contributed to the manuscript.

Running title: Social hierarchy and the practice of physical activity in rats.

Address of corresponding author:

Carol Góis Leandro

Núcleo de Nutrição, Universidade Federal de Pernambuco

Centro Acadêmico de Vitória – CAV. Phone: (00 55 81) 21268463. Fax: (00 55 81) 21268473.

E-mail: carolleandro22@gmail.com

The authors declare that there is no conflict of interest.

ABSTRACT

Social groups tend to organize themselves into hierarchies, and from the result of agonist interactions, group members assume different ranks. The stratification in dominant (DOM), subdominant (SD) and subordinate (SB) lead to behavioral changes and dysfunctions. The aim of this study was to evaluate the effect of the establishment of social hierarchy (SH) on the time spent on behaviors related to physical activity (PA), during youth, and voluntary PA (VPA) during adult age of rats. Wistar rats (n=30) were allocated in a group (n=3) in VPA cages (VPAC) from 21-62 days of age. Daily, the adoption of submission and time spent in play, play fighting, VPA, spontaneous PA (SPA) and absence of PA (APA) were quantified. The rank was defined by the quantification of the adoption of the submission posture (DOM <SD <SB). During adulthood (63-92 days of age) the animals were allocated individually in VPAC, with daily quantification of VPA. SH formation occurred around 42 days of age, with reduced the time spent play fighting from 55 days of age. SB animals practiced less VPA from 49-62 and 72-78 days of age than DOM and SD. SB animals spent more time in SPA of 42-48 days of age than DOM and SD. Thus, active behavior can be influenced by the history of victories in agonistic encounters and may be associated with alteration of neural pathways, which favor the expression of reinforcing behaviors.

Keywords: Social environment. Social dominance. Social behavior. Active behavior. Youth. Social rank. Running wheel.

1. Introduction

Social hierarchy (SH) is a fundamental survival strategy that arises from agonist interactions leading to the stratification and organization of a social group [1, 2]. Agonist interactions are behaviors of fight, flight, persecution, and conciliation that occur among members of a social group [3]. From the success obtained in agonists interactions, group members are classified as dominant (DOM), subdominant (SD) and subordinate (SB) [4]. DOM members win more often agonistic encounters within the social context [5]. SD animals resist attacks and challenge DOM members while SB animals often assume the posture of submission (an animal in the supine position with the other standing on it) or escape conflict [5, 6].

The organization of the group in a SH may be associated with a change in the expression of social behaviors [7]. In adult hamsters, after the establishment of SH in the group, it was observed that SB animals avoided occupying the preferred place of the DOM animal in the cage [8]. In adult rats, the exposure to 7 sessions of social interaction with one DOM animal, reduced copulatory activity with females [9]. In adult rats, SB members of the group gave to the DOM animal preference access for the desired resource (sweetened milk) [10]. The change in social behaviors leads to the maintenance of group stability, by reducing unnecessary conflicts with the definition of ranks among group members.

The rank of group members can be changed according to the social context [11]. In non-human primates, the formation of a group with 4 animals previously DOM, led to an increase of the expression of the behavior of submission by one of the animals [12]. In adult mice, the ascension in SH by SD animals, due to the absence or inactivity of the DOM animal, increased the expression of aggressive behaviors and victories in fights against SB animals [2, 13]. Thus, depending on the social context, the dynamic adjustment of behavioral expression occurs, which may be associated with the need to maintain group stability.

In experimental models, different methods can be used in the study of the formation of social hierarchy and its behavioral repercussions. The formation of social groups is a simple method, consisting in the creation of environments for the socialization of animals of the same species [14, 15]. This method allows observing different behavioral strategies according to the social context of the group [13, 16]. The visible burrow system (VBS) also consists of the formation of social groups, but the groups may be composed of rats of different strains and both sexes [17]. These methods are mainly used to induce socialization through from agonist interactions, leading to the formation of SH. Other methods are used to determine social rank, such as tube test, warm spot, and ultrasonic vocalization [18].

During youth, rats may experience the stress of social defeat from social interactions, which may result in behavioral changes. In 32-day-old rats, the higher adoption of the submission posture was associated with less time of physical contact during social interactions [19]. In 35-day-old rats, induction of subordination through the resident-intruder paradigm increased the expression of anxiety-related behaviors at 56 days of age [20]. The exposure to social defeat at 35 days of age in hamsters, through the resident-intruder paradigm, reduced the time of social interaction with a new animal from 65 to 68 days of age [21]. However, the studies do not seem to consider childhood as the initial period of SH formation and are limited to exposure of the animals to sessions of social interaction and the expression of social behaviors or behavioral disorders during adulthood.

In adult humans, the practice of physical activity (PA) may be affected by events that occurred during childhood [22]. The exposure to social isolation, emotional neglect or domestic violence during childhood was associated with lower levels of PA during adulthood [23, 24]. During infancy, the exposure to stressors (physical abuse and parental separation) seems to reduce the time spent in PA from 35 to 55 years of age [25]. Thus, it may be that during

childhood, events related to the social context, such as SH formation, influence PA levels during adulthood.

Studies that consider the initial period of SH formation as childhood and its influence on the practice of PA during adulthood are important. The association between the establishment of SH during childhood and the expression of active behavior allows us to understand how the social environment is capable of inducing behavioral plasticity during adulthood of members of a social group.

2. Methods

2.1. Animals

Thirty Wistar albino rats from the colony of the Department of Nutrition of UFPE were used. The animals were kept in an experiment room with a temperature of $23^{\circ}\text{C} \pm 2$ in an inverted cycle 12/12h [light cycle (6:00 p.m. to 6:00 a.m.) and dark cycle (6:00 a.m. to 6:00 p.m.)] with free access to water and food.

The experiments were approved by the Ethics Committee of the Center for Biosciences (Process nº 23076018782/201205), Federal University of Pernambuco and the handling and care of animals followed the recommendations of the Brazilian College of Animal Experimentation (COBEA).

2.2. Manipulation of animals and formation of experimental group

Ten female rats were used as progenitors without a family relationship, age between 90 and 120 days of life, weight between 220 and 250 grams and nulliparous. Mapping of the estrous cycle of the rats was done through the vaginal smear, and in the estrus period, the females were put to mate. After confirmation of gestation, through the vaginal smear technique [26], the rats were accommodated in individual cages and continued to receive standard animal feed throughout gestation and lactation. On the third day of life, the puppies were identified the sex, when the litter was adjusted to 8 pups, with at least 3 males per litter during the whole

lactation period. At 21 days of age, the animals were weaned and they continued to receive standard laboratory chow throughout the experiment. Only male pups were used in the proposed evaluations.

2.3. Voluntary Physical Activity Cage (VPAC)

At 21 days of age, according to the similarity of body weight, three male rats from each litter were chosen, these animals were transferred to the VPAC. The VPAC is transparent acrylic cages 60cm wide, 50cm high and 80cm long. The VPAC contained 3 animals and 3 race wheels for the practice of physical activity voluntarily and simultaneously. For the identification of the animals, a non-toxic paint was used for marking the tail. The animals were submitted to 7 days of adaptation (21 to 27 days of age) in the VPAC. After the adaptation period, the animals were filmed daily during the dark cycle (12 hours per day) for a period of five weeks (28 to 62 days of age). The recordings were made by an infrared camera located in front of the cage and connected to a computer that stored filming for analyzing.

2.4. Experimental Procedures

- Analysis of behaviors related to the physical activity of offspring during childhood and youth of rats: For the behavioral analysis, a software (event counter and time marker), using C++ programming language and the Open CV Computer Library 2.4.9 (Open Source Computer Vision) was developed. This software allowed the manual measurement of the time spent on behaviors of the three rats simultaneously in the VPAC. Thus, different behaviors (play, play fighting, voluntary physical activity in the wheel, spontaneous physical activity, and absence of physical activity) were quantified every hour (from 6:00 a.m. to 6:00 p.m.) from 28 to 62 days of age (Table 1).

The calculation of the median of time spent weekly in play and play fighting from 28 to 62 days of age allowed us to classify the rats as less or more play and play fighting (Table 2). In order to minimize the error of observation, all behavioral analysis was performed by an

experienced researcher and all study was performed in a double-blind manner. Exploratory analysis of the data was performed to identify the absence of time spent on the behaviors evaluated.

- **Determination of the Social Hierarchy:** After obtaining and subsequent analysis of the filming was observed SH establishment between the 3 animals. The animals were classified as dominant (DOM), subdominant (SD) and subordinate (SB), according to the daily quantification of the adoption of the submission posture during play fighting behavior, from 28 to 62 days of age. At the end of each week, the animals were classified into one of three categories according to the sum of daily submissions. The SH was considered established and stable when the number of submissions showed a pattern ($DOM < SD < SB$) during weeks, from 28 to 62 days of age. In the ten social groups, an animal of each social class was identified (DOM n: 10; SD n: 10; SB n: 10).

- **Voluntary Physical Activity in Adulthood:** At 63 days of age, all animals were separated from their siblings and were housed individually in a VPAC. A stainless-steel wheel (27 cm in diameter) was placed in the cage and a cyclocomputer (Cateye, model CC-AT200W, Colorado, USA) was attached to the wheel to measure voluntary physical activity (VPA). After the adaptation period (63 to 71 days of age), the time spent with physical activity on the running wheel was recorded daily for a period of three weeks (72 to 92 days of age).

2.5. Statistical analysis

Data analysis was performed using SPSS version 23 (SPSS Statistics IBM ®) and to mount of the graphics we used the GraphPad Prism 7® (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA). Through the Kolmogorov-Smirnov test, it was identified whether the data distribution was normal. To evaluate the effect of levels of social dominance on the time spent in behaviors related to physical activity, the Two-Way Variance Analysis (ANOVA) test was used including

as factors age and rank. Data are expressed as mean and $\pm$ standard deviation and the significance was maintained at $p < 0.05$.

3. Results

The agonist interactions, expression of play fighting behavior, began at 35 days of age (figure 1.b). From the 35 to 41 days of age, the SH did not occur, since the three animals assumed the submission posture at random. However, from the age of 42 to 62 days, the SH formation was observed in all social groups, where DOM rats presented a lower number of submissions than the SD, while SB adopted the submission posture more frequently.

From the establishment of SH, the calculation of the percentage of DOM, SD and SB animals classified in more or less play and play fighting was performed. No differences were observed in relation to percentage of animals classified as more play and play fighting, during childhood between ranks (33.33% were DOM, SD, and SB for play behavior; 33.35% were DOM, 31.81 were SD and 34.84% were SB for play fighting). During the infancy, the DOM, SD and SB animals spent the same time on average in play behavior, with a decline from 36 days of age (figure 1.a). From 42 to 55 days of age, there was an increase in the average time spent on play fighting compared to the average time spent from 35 to 41 days of age (figure 1.c). From 56 to 62 days of age, there was a reduction in the average time spent on play fighting when compared to the time spent from 42 to 48 days of age (figure 1.c).

No influence of age on the mean time spent in VPA (Figure 2.I), SPA (Figure 2.II) and APA (Figure 2.III) were observed in DOM, SD, and SB at 42 to 62 days of age ($p = 0.36$). However, among the social ranks, differences were observed in relation to the mean time spent weekly in VPA ($p < 0.0001$) and SPA ($p = 0.0001$). DOM animals spent more time on average in VPA from 49 to 55 ($p = 0.004$) and from 56 to 62 days of age ($p < 0.0001$) than SB animals (Figure 3a). Likewise, SD animals spent more time on average in VPA from 49 to 55 ($p = 0.001$) and from 56 to 62 days of age ($p = 0.0029$) than SB animals (Figure 3a). SB animals spent more

time on average in SPA compared to DOM ($p < 0.0001$) and SD ($p = 0.005$) from 42 to 48 days of age (Figure 3b). No differences were observed between the groups, in relation to the mean time spent weekly in APA from 42 to 62 days of age ($p = 0.56$) (Figure 3.c).

The mean time spent weekly in VPA during adulthood, from 72 to 92 days of age, did not differ over the weeks in the groups (Figure 4). During adulthood, the mean time spent weekly in VPA differed between the ranks ($p = 0.0095$). DOM animals spent more time on average in VPA from 72 to 78 days of age when compared to SB animals ($p = 0.0459$) (Figure 4).

4. Discussion

Different from our hypothesis, the establishment of SH coincide with the onset of adolescence. During the transition between childhood and adolescence occurs the maturation of social behaviors, which may lead to the formation of dominance relations [27]. The establishment of SH during adolescence maybe dependent on the production of gonadal hormones, where gonadectomy, in early adolescence, decreased social competence by reducing the time spent on play fighting and aggressive behavior between male rats [28, 29]. In the literature, only one study considered the period of the childhood of rats in the SH formation process, exposing the animals to social isolation and social interaction sessions, every 4 days, from 18 to 64 days of age [30]. However, exposure to social isolation may alter the behavioral expression, influencing the establishment of SH in dyads. Given this, our study is the first to observe from the childhood the formation of SH, using the social group model.

In our experiment, during the infancy of DOM, SD and SB animals, the mean time spent in play was close to 15min/day from 28 to 35 days of age, with a decline from 36 to 44 days (figure 1.a). Our data corroborate with the literature, where approximately between 28 and 40 days of age occurs the peak of time spent in play [30, 31]. The decline in time spent in play after 36 days of age may be associated with sexual maturation, which occurs in this transition

period from childhood to adolescence [32]. Thus, our data is in alignment with the literature, being the first study to observe if there is a relationship between levels of dominance and expenditure of time in play.

The mean time spent on play fighting did not was affected by rank, however, an increase in the time spent in this behavior from 42 to 55 days of age was observed when compared to the time spent from 35 to 41 days of age (figure 1.c). The increase of agonist interactions in social groups is associated with the formation of dominance relations between group members [31]. In adult mice, the formation of social groups was accompanied by an increase in agonistic encounters during the first 4 days of socialization, reducing from the definition of SH [6, 33]. In our study, we also observed a reduction in the time spent on play fighting from 56 to 62 days of age which coincides with the period in which SH was more stable (figure 1.c). Therefore, the amount of time spent on play fighting seems to be dependent on the stability of the SH in the group.

Studies have observed that as a function of the social rank the animals present differences in relation to the exploratory activity [34, 35]. In colony models in VBS and facilitation of SH formation in dyads, social defeat tend to reduce levels of active exploration of the environment during adolescence and adulthood [36, 37]. However, in our study, SB animals spent more time in active exploration of the cage than did DOM and SD of the 42-48 days of age (figure 3b). This difference may be due to the method used for SH formation in the group. From the screening of the most aggressive animals to compose colonies in VBS, SB animals can experience more intense conflicts reducing their exploratory activity [17]. Likewise, the conflicts experienced in models of subordination facilitation are more intense when compared to the exposure of animals on a level of equality to a social environment [37].

During the last two weeks of group analysis, DOM and SD animals spent more time on VPA than SB animals (Figure 3a). This difference may be due to the priority of individuals

with higher rank in having access to resources, such as the cycle ergometer, which is a positive reinforcement behavior [38]. The reinforcing behavior is characterized as an action related to some type of reward, with activation of the mesocorticolimbic pathway of the dopamine (DA) [39]. In a group of 3 adult mice (1 DOM and 2 SB) exposed to 5 daily sessions lasting 1 or 24 hours in a cage with 1 cycle ergometer, it was observed that DOM spent more time in the cycle ergometer than SB, suggesting that DOM had priority access to this resource [40]. However, this does not apply to an environment where the cycle ergometer is not a limited resource or when animals are allocated individually in their cages. In our study, even with the presence of 3 cycle ergometers or when the SB animals were allocated individually in the VPAC from 72 to 92 days of age (figure 4), individuals with higher rank still spent more time on VPA.

The history of victories in agonist interactions may affect neural parameters, associated with motivation for the expression of reinforcing behaviors [38, 41]. In adult SB mice, the optical stimulation of mediodorsal thalamus projections present in the dorsomedial PFC, led to instant victory in the tube test and maintenance of the new rank, by the expression of reinforcing behaviors [42, 43]. In adult mice, victories in territorial disputes increased sensitivity to androgens in the mesolimbic pathway, with increased release of DA in nucleus accumbens (NAc), raising the motivation to the expression of reinforcing behaviors [44, 45]. Thus, it may be that the plastic modulation of neural circuits, leading to an increase in the expression of reinforcing behaviors, increase the VPA practice by DOM animals.

In conclusion, stimuli from the establishment of SH in a group influences the time spent in the expression of active behavior. The SPA of the animals in a social group, tend to be influenced by levels of aggressive during agonistic interactions. The practice of VPA of animals is influenced both by privileged access to resources by animals of higher rank and, according to the literature, by the alteration of neural pathways related to motivation.

5. Acknowledgments

This study was supported by National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), Coordination for the Improvement of Higher Level or Education Personnel (CAPES/COFECUB 797-14) and State of Pernambuco Science and Technology Support Foundation (FACEPE).

6. References

- [1] Y. Horii, T. Nagasawa, H. Sakakibara, A. Takahashi, A. Tanave, Y. Matsumoto, H. Nagayama, K. Yoshimi, M.T. Yasuda, K. Shimoi, T. Koide, Hierarchy in the home cage affects behaviour and gene expression in group-housed C57BL/6 male mice, *7*(1) (2017) 6991.
- [2] C.M. Williamson, R.D. Romeo, J.P. Curley, Dynamic changes in social dominance and mPOA GnRH expression in male mice following social opportunity, *Hormones and behavior* 87 (2017) 80-88.
- [3] S.C. Maxson, A. Canastar, Conceptual and methodological issues in the genetics of mouse agonistic behavior, *Hormones and behavior* 44(3) (2003) 258-62.
- [4] F. Wang, H.W. Kessels, H. Hu, The mouse that roared: neural mechanisms of social hierarchy, *Trends in Neurosciences* 37(11) (2014) 674-682.
- [5] F. Wang, J. Zhu, H. Zhu, Q. Zhang, Z. Lin, H. Hu, Bidirectional control of social hierarchy by synaptic efficacy in medial prefrontal cortex, *Science* 334(6056) (2011) 693-7.
- [6] C.M. Williamson, W. Lee, J.P. Curley, Temporal dynamics of social hierarchy formation and maintenance in male mice, *Animal Behaviour* 115 (2016) 259-272.
- [7] E.H. de Bruyn, A.H.N. Cillessen, Popularity in Early Adolescence: Prosocial and Antisocial Subtypes, *Journal of Adolescent Research* 21(6) (2006) 607-627.
- [8] M. Gil, N.-T. Nguyen, M. McDonald, H.E. Albers, Social reward: interactions with social status, social communication, aggression, and associated neural activation in the ventral tegmental area, *European Journal of Neuroscience* 38(2) (2013) 2308-2318.
- [9] S. Niikura, O. Yokoyama, K. Komatsu, S. Yotsuyanagi, T. Mizuno, M. Namiki, A causative factor of copulatory disorder in rats following social stress, *J Urol* 168(2) (2002) 843-9.
- [10] C.E. Jones, M.-H. Monfils, Dominance status predicts social fear transmission in laboratory rats, *Animal cognition* 19(6) (2016) 1051-1069.
- [11] K.P. Maruska, Social regulation of reproduction in male cichlid fishes, *Gen Comp Endocrinol* 207 (2014) 2-12.
- [12] P.W. Czoty, R.W. Gould, H.D. Gage, M.A. Nader, Effects of social reorganization on dopamine D2/D3 receptor availability and cocaine self-administration in male cynomolgus monkeys, *Psychopharmacology* 234(18) (2017) 2673-2682.
- [13] J.P. Curley, Temporal pairwise-correlation analysis provides empirical support for attention hierarchies in mice, *Biology Letters* 12(5) (2016).
- [14] Y. Horii, T. Nagasawa, H. Sakakibara, A. Takahashi, A. Tanave, Y. Matsumoto, H. Nagayama, K. Yoshimi, M.T. Yasuda, K. Shimoi, T. Koide, Hierarchy in the home cage affects behaviour and gene expression in group-housed C57BL/6 male mice, *Scientific Reports* 7 (2017) 6991.

- [15] K.P. Maruska, Social Transitions Cause Rapid Behavioral and Neuroendocrine Changes, *Integr Comp Biol* 55(2) (2015) 294-306.
- [16] M.H. Ito, M. Yamaguchi, N. Kutsukake, Redirected aggression as a conflict management tactic in the social cichlid fish *Julidochromis regani*, 285(1871) (2018).
- [17] D.C. Blanchard, R.L. Spencer, S.M. Weiss, R.J. Blanchard, B. McEwen, R.R. Sakai, Visible burrow system as a model of chronic social stress: behavioral and neuroendocrine correlates, *Psychoneuroendocrinology* 20(2) (1995) 117-34.
- [18] T. Zhou, C. Sandi, H. Hu, Advances in understanding neural mechanisms of social dominance, *Curr Opin Neurobiol* 49 (2018) 99-107.
- [19] N.S. Gordon, S. Kollack-Walker, H. Akil, J. Panksepp, Expression of c-fos gene activation during rough and tumble play in juvenile rats, *Brain Research Bulletin* 57(5) (2002) 651-659.
- [20] M.J. Watt, C.L. Roberts, J.L. Scholl, D.L. Meyer, L.C. Miiller, J.L. Barr, A.M. Novick, K.J. Renner, G.L. Forster, Decreased prefrontal cortex dopamine activity following adolescent social defeat in male rats: role of dopamine D2 receptors, *Psychopharmacology* 231(8) (2014) 1627-36.
- [21] A.M. Rosenhauer, K.E. McCann, A. Norvelle, K.L. Huhman, An acute social defeat stressor in early puberty increases susceptibility to social defeat in adulthood, *Hormones and behavior* 93 (2017) 31-38.
- [22] D. Stein, S.L. Weinberger-Litman, Y. Latzer, Psychosocial Perspectives and the Issue of Prevention in Childhood Obesity, *Frontiers in Public Health* 2(104) (2014).
- [23] L.A. Kelly, J.J. Reilly, A. Fisher, C. Montgomery, A. Williamson, J.H. McColl, J.Y. Paton, S. Grant, Effect of socioeconomic status on objectively measured physical activity, *Archives of disease in childhood* 91(1) (2006) 35-8.
- [24] W.N. Gray, D.M. Janicke, L.M. Ingerski, J.H. Silverstein, The impact of peer victimization, parent distress and child depression on barrier formation and physical activity in overweight youth, *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP* 29(1) (2008) 26-33.
- [25] C.R. Davis, E. Dearing, N. Usher, S. Trifiletti, L. Zaichenko, E. Ollen, M.T. Brinkoetter, C. Crowell-Doom, K. Joung, K.H. Park, C.S. Mantzoros, J.A. Crowell, Detailed assessments of childhood adversity enhance prediction of central obesity independent of gender, race, adult psychosocial risk and health behaviors, *Metabolism: clinical and experimental* 63(2) (2014) 199-206.
- [26] F.K. Marcondes, F.J. Bianchi, A.P. Tanno, Determination of the estrous cycle phases of rats: some helpful considerations, *Braz J Biol* 62(4A) (2002) 609-14.
- [27] C.L. Sisk, Hormone-dependent adolescent organization of socio-sexual behaviors in mammals, *Current opinion in neurobiology* 38 (2016) 63-68.
- [28] S.M. Pellis, Sex differences in play fighting revisited: traditional and nontraditional mechanisms of sexual differentiation in rats, *Arch Sex Behav* 31(1) (2002) 17-26.
- [29] K.M. Schulz, C.L. Sisk, The organizing actions of adolescent gonadal steroid hormones on brain and behavioral development, *Neuroscience and biobehavioral reviews* 70 (2016) 148-158.
- [30] J. Panksepp, The ontogeny of play in rats, *Dev Psychobiol* 14(4) (1981) 327-32.
- [31] S.M. Sivi, J. Panksepp, In search of the neurobiological substrates for social playfulness in mammalian brains, *Neuroscience and biobehavioral reviews* 35(9) (2011) 1821-30.

- [32] L.J. Vanderschuren, V. Trezza, What the laboratory rat has taught us about social play behavior: role in behavioral development and neural mechanisms, *Current topics in behavioral neurosciences* 16 (2014) 189-212.
- [33] N. So, B. Franks, S. Lim, J.P. Curley, A Social Network Approach Reveals Associations between Mouse Social Dominance and Brain Gene Expression, *PLoS One* 10(7) (2015) e0134509.
- [34] B. Jupp, J.E. Murray, E.R. Jordan, J. Xia, M. Fluharty, S. Shrestha, T.W. Robbins, J.W. Dalley, Social dominance in rats: effects on cocaine self-administration, novelty reactivity and dopamine receptor binding and content in the striatum, *Psychopharmacology* 233 (2016) 579-589.
- [35] G.M. Singewald, N.K. Nguyen, I.D. Neumann, N. Singewald, S.O. Reber, Effect of chronic psychosocial stress-induced by subordinate colony (CSC) housing on brain neuronal activity patterns in mice, *Stress* 12(1) (2009) 58-69.
- [36] R.J. Blanchard, M. Hebert, R.R. Sakai, C. McKittrick, A. Henrie, E. Yudko, B.S. McEwen, D.C. Blanchard, Chronic social stress: Changes in behavioral and physiological indices of emotion, *Aggressive behavior* 24(4) (1998) 307-321.
- [37] H. Arakawa, Changes in the pattern of exploratory behavior are associated with the emergence of social dominance relationships in male rats, *Dev Psychobiol* 48(1) (2006) 39-47.
- [38] H. Vargas-Perez, L.H. Sellings, R.G. Paredes, R.A. Prado-Alcala, J.L. Diaz, Reinforcement of wheel running in BALB/c mice: role of motor activity and endogenous opioids, *Journal of motor behavior* 40(6) (2008) 587-93.
- [39] A.E. Kelley, Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related learning, *Neuroscience and biobehavioral reviews* 27(8) (2004) 765-76.
- [40] H. Vargas-Perez, L. Sellings, T. Grieder, J.L. Diaz, Social dominance rank influences wheel running behavior in mice, *Neurosci Lett* 457(3) (2009) 137-40.
- [41] S.J. Mooney, D.E. Peragine, G.A. Hathaway, M.M. Holmes, A game of thrones: neural plasticity in mammalian social hierarchies, *Soc Neurosci* 9(2) (2014) 108-17.
- [42] T. Zhou, H. Zhu, Z. Fan, F. Wang, Y. Chen, H. Liang, Z. Yang, L. Zhang, L. Lin, Y. Zhan, Z. Wang, H. Hu, History of winning remodels thalamo-PFC circuit to reinforce social dominance, *Science* 357(6347) (2017) 162.
- [43] Y. Hsu, R.L. Earley, L.L. Wolf, Modulation of aggressive behaviour by fighting experience: mechanisms and contest outcomes, *Biol Rev Camb Philos Soc* 81(1) (2006) 33-74.
- [44] M.J. Fuxjager, R.M. Forbes-Lorman, D.J. Coss, C.J. Auger, A.P. Auger, C.A. Marler, Winning territorial disputes selectively enhances androgen sensitivity in neural pathways related to motivation and social aggression, *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(27) (2010) 12393-8.
- [45] A.N. Dimeo, R.I. Wood, ICV testosterone induces Fos in male Syrian hamster brain, *Psychoneuroendocrinology* 31(2) (2006) 237-49.
- [46] L.J. Vanderschuren, R.J. Niesink, B.M. Spruijt, J.M. Van Ree, Influence of environmental factors on social play behavior of juvenile rats, *Physiology & behavior* 58(1) (1995) 119-23.
- [47] S.M. Pellis, V.C. Pellis, Differential rates of attack, defense, and counterattack during the developmental decrease in play fighting by male and female rats, *Dev Psychobiol* 23(3) (1990) 215-31.
- [48] J.P. Scott, Agonistic behavior of mice and rats: a review, *Am Zool* 6(4) (1966) 683-701.

[49] I.D. Chase, Dynamics of Hierarchy Formation: the Sequential Development of Dominance Relationships, *Behaviour* 80(3) (1982) 218-239.

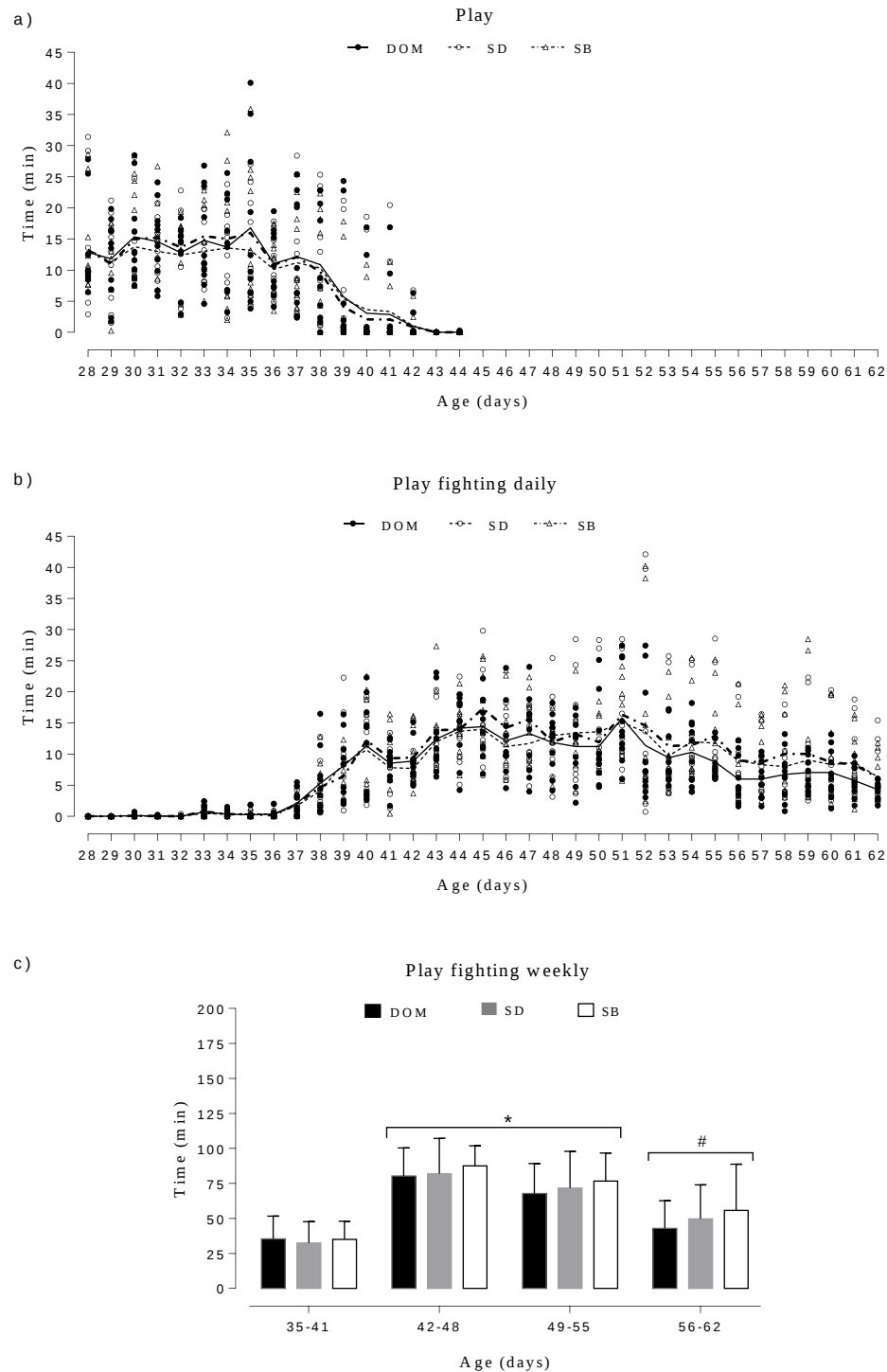
[50] T. Garland, Jr., H. Schutz, M.A. Chappell, B.K. Keeney, T.H. Meek, L.E. Copes, W. Acosta, C. Drenowatz, R.C. Maciel, G. van Dijk, C.M. Kotz, J.C. Eisenmann, The biological control of voluntary exercise, spontaneous physical activity and daily energy expenditure in relation to obesity: human and rodent perspectives, *J Exp Biol* 214(Pt 2) (2011) 206-29.

Table 1. Characteristics of behaviors related to physical activity in offspring during childhood and youth of rats.

Behaviors	Characteristics
Play	Corresponds to social interaction with intense physical contact. The animals maintain the ventral region face to face and make quick and frequent movements with the front paws. During these encounters, it is common for one of the animals to assume a posture lying with the dorsal surface in contact with the floor (dominated), while another animal remains on it (dominant) [46]. This dominant-dominated relationship changes steadily during this type of social interaction. Behaviors related to attack and defense are evidenced, with the absence of submission by one of the animals involved [47].
Play fighting	Corresponds to agonistic interactions, composed of aggressive and defensive actions involving physical conflict between members of the same species [48]. Resulting from these agonist interactions, the formation of hierarchical relations of dominance occurs [49].
Voluntary Physical Activity in wheel (VPA)	Corresponds to running behavior in the cycle ergometer without any reinforcement or motivation by external factors [50].
Spontaneous Physical Activity (SPA)	It corresponds to activities of daily living that demand an energy expenditure above the levels of rest [50]. SPA is the sum of free movements in the cage, environmental exploitation and offsets outside the cycle ergometer.
Absence of Physical Activity (APA)	Corresponds to activities of daily living that do not demand energy expenditure above resting levels [50]. APA is the sum of behaviors of eating, drinking water, cleaning, staying quiet and sleeping.

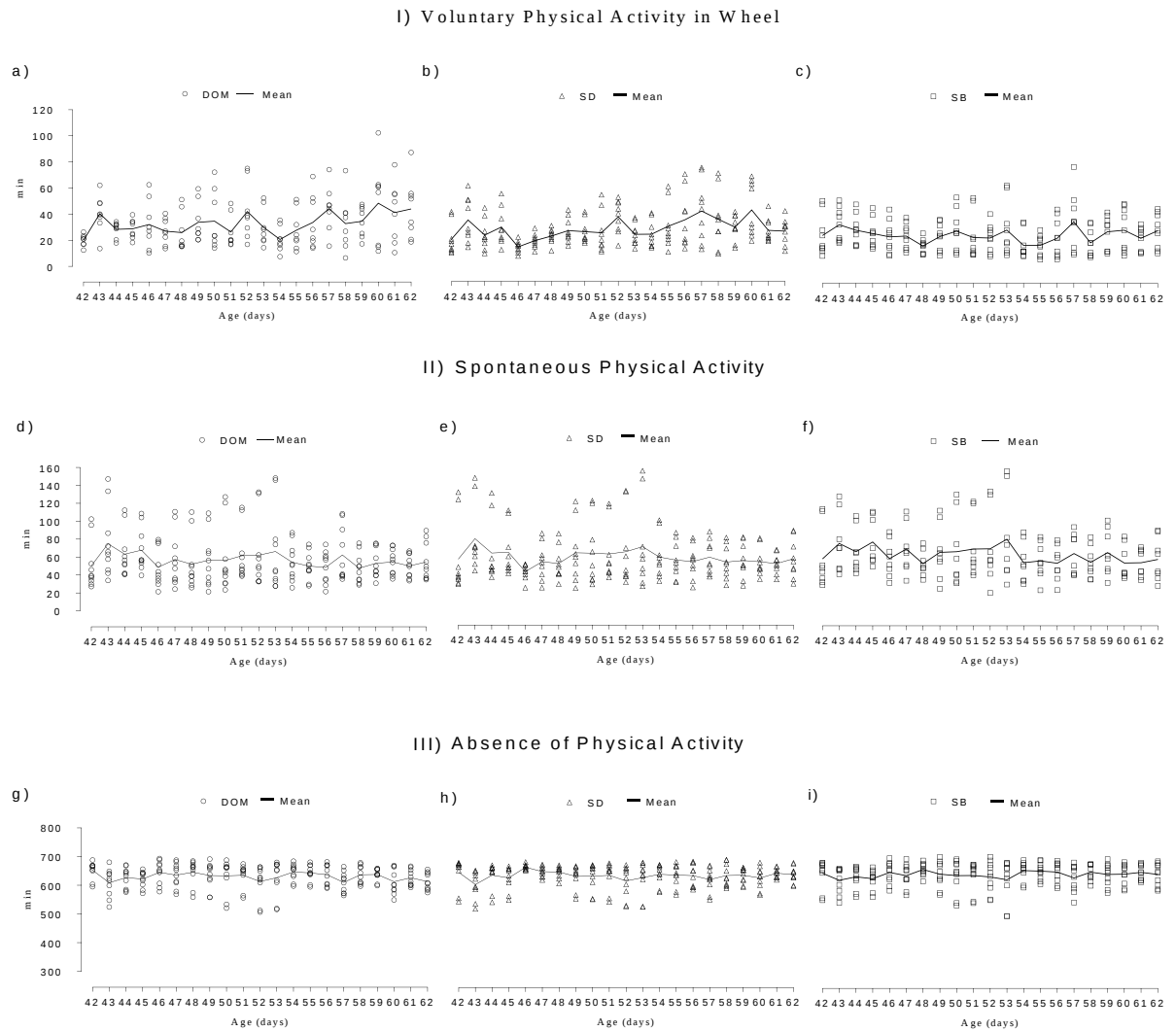
Table 2. Classification of the animals according to the median of the weekly time spent with play and play fighting from 28 to 62 days of age.

Behaviors	Sample size ("n")	Time (minutes/week)			Classification	
		Min	Median	Max	Less (%)	More (%)
Play	30	0	33,97	157,56	13 (43,3%)	17 (56,7%)
Play Fighting	30	10,23	56,34	206,75	8 (26,7%)	22 (73,3%)

Figure 1. Time spent on play and play fighting behaviors during the youth of rats.

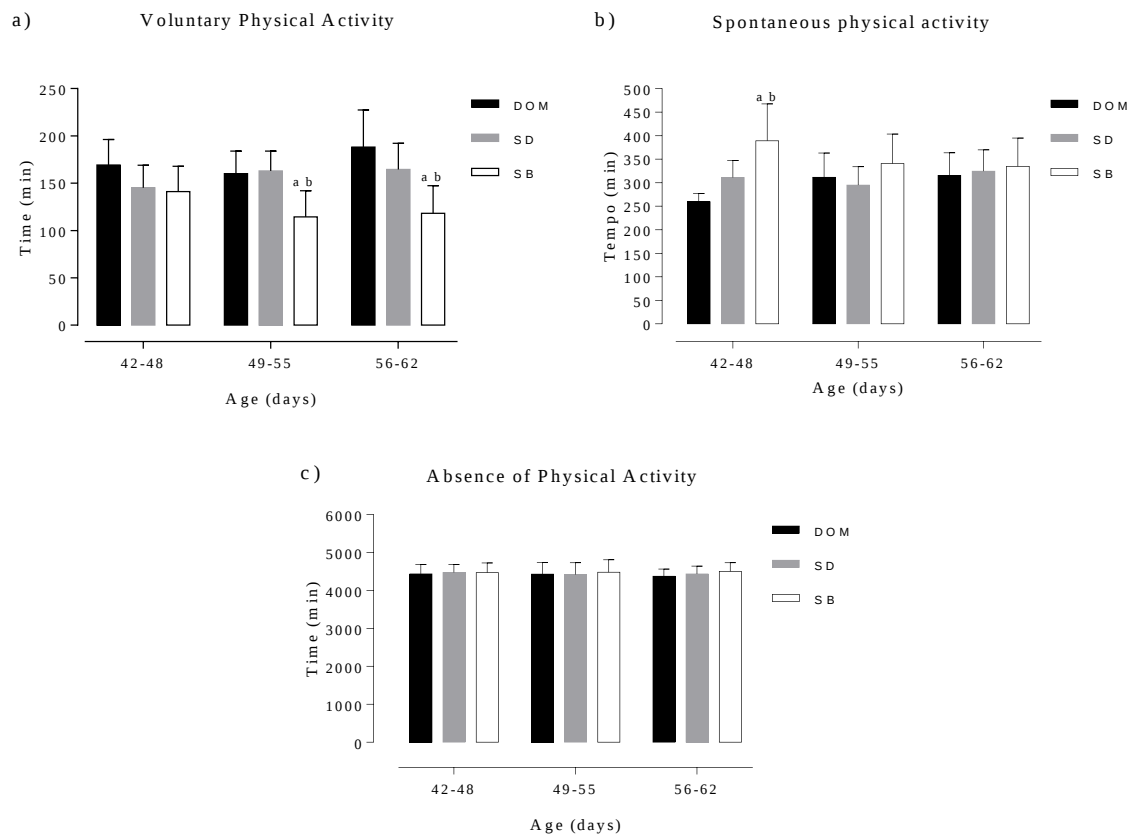
Play (a), Play fighting daily (b) e weekly (c) from 28 to 62 days of age. Data are expressed individually by each animal and the daily average of each group, DOM (n:10), SD (n:10), and SB (n:10). Weekly data are expressed as mean $\pm$ standard deviation of the mean. Two – Way ANOVA test, Tukey post hoc: * indicates $p < 0,05$ vs 35-41 days of age and # indicates $p < 0,05$ vs 42-48 days of age.

Figure 2. Daily time spent on behaviors related to physical activity during the youth of rats.



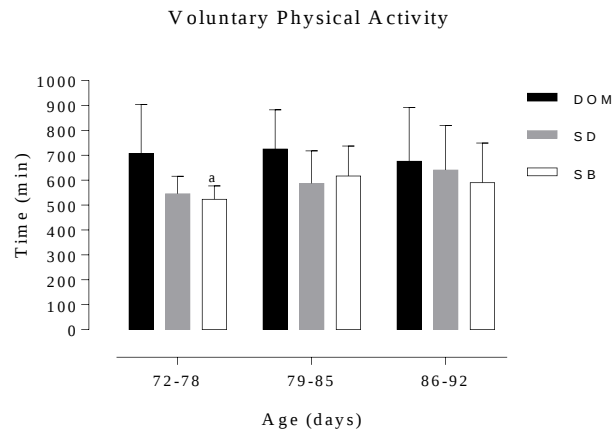
I) Voluntary physical activity of DOM (a, n: 8), SD (b, n: 9) and SB (c, n: 8) animals; II) Spontaneous physical activity of DOM (d, n: 10), SD (e, n: 9) and SB (f, n: 8) animals; III) Absence of physical activity of DOM (g, n: 10), SD (h, n: 10) and SB (i, n: 10) animals from 42 to 62 days of age. Time data are expressed in unit values and average daily time, ANOVA Test Repeated measures, Tukey post hoc: * indicates $p < 0,05$.

Figure 3. Mean weekly time spent on behaviors related to physical activity during the youth of rats.



Rats were classified as dominant (DOM, n: 10), subdominant (SD, n: 10) and subordinate (SB, n: 10) from 42 to 62 days of age. Voluntary Physical Activity (a, DOM, n:8; SD, n:9; SB, n:8), Spontaneous Physical Activity (b, DOM, n:10; SD, n:9; SB, n:8) and Absence of Physical Activity (c, DOM, n:10; SD, n:10; SB, n:10) from 42 to 62 days of age. Weekly time data are expressed as mean $\pm$ standard deviation of the mean, Two-Way ANOVA, Tukey post -hoc test: a indicates $p \leq 0,05$ vs. DOM e b indicates $p \leq 0,05$ vs. SD .

Figure 4. Mean weekly time spent on voluntary physical activity during adulthood of rats.



Rats were classified as dominant (DOM, n: 10), subdominant (SD, n: 10) and subordinate (SB, n: 10) from 42 to 62 days of age. Physical activity in the running wheel from 72 to 92 days of age (DOM, n: 8; SD, n: 8; SB, n: 8). Weekly time data are expressed as mean $\pm$ standard deviation of the mean, Two -Way ANOVA, Tukey post hoc test: a indicates $p \leq 0,05$ vs. DOM.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo, foi avaliado a influência da aquisição de rank social sobre a expressão de comportamentos relacionados a AF. Decorrente da classificação social, os animais apresentaram diferentes trajetórias comportamentais, relacionado a AFE e AFV. Em nosso estudo, induzimos a formação da HS a partir da formação de grupos sociais desde a infância, levando a maior expressão de AFE por animais SB. Este resultado pode estar relacionado a intensidade dos conflitos, que se comparado a modelos em VBS e de indução de subordinação são de menor intensidade. Maiores níveis de AFV por animais DOM e SD, podem estar associados a prioridade de acesso a recursos, como também, de acordo com a literatura, alteração plástica no SNC, favorecendo a expressão de comportamentos de reforço. Assim, a expressão de comportamento ativo de membros de um grupo é modulada em função da HS, demonstrando que o ambiente social pode atuar como agente indutor de plasticidade de maneira dependente do rank social.

REFERÊNCIAS

- ADOLPHS, R. What does the amygdala contribute to social cognition? **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v. 1191, n. 1, p. 42-61, 2010.
- ADOLPHS, R.; TRANEL, D.; DAMASIO, A. R. The human amygdala in social judgment. **Nature**, London, v. 393, n. 6684, p. 470-474, Jun 4 1998.
- ALBECK, D. S.; MCKITTRICK, C. R.; BLANCHARD, D. C.; BLANCHARD, R. J.; NIKULINA, J.; McEWEN, B. S.; SAKAI, R. R. Chronic social stress alters levels of corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin mRNA in rat brain. **J Neurosci**, Washington, v. 17, n. 12, p. 4895-4903, Jun 15 1997.
- ANDERSON, S. W.; BARRASH, J.; BECHARA, A.; TRANEL, D. Impairments of emotion and real-world complex behavior following childhood- or adult-onset damage to ventromedial prefrontal cortex. **Journal of the International Neuropsychological Society**, Cambridge, v. 12, n. 2, p. 224-235, 2006.
- ANDERSON, S. W.; BECHARA, A.; DAMASIO, H.; TRANEL, D.; DAMASIO, A. R. Impairment of social and moral behavior related to early damage in human prefrontal cortex. **Nat Neurosci**, New York, v. 2, n. 11, p. 1032-1037, 1999.
- ARAKAWA, H. Changes in the pattern of exploratory behavior are associated with the emergence of social dominance relationships in male rats. **Dev Psychobiol**, New York, v. 48, n. 1, p. 39-47, Jan 2006.
- ARAKAWA, H.; BLANCHARD, D. C.; BLANCHARD, R. J. Colony formation of C57BL/6J mice in visible burrow system: Identification of eusocial behaviors in a background strain for genetic animal models of autism. **Behavioural Brain Research**, Amsterdam, v. 176, n. 1, p. 27-39, 2007.
- ASSELMANN, E.; STENDER, J.; GRABE, H. J.; KÖNIG, J.; SCHMIDT, C. O.; HAMM, A. O.; PANÉ-FARRÉ, C. A. Assessing the interplay of childhood adversities with more recent stressful life events and conditions in predicting panic pathology among adults from the general population. **J Affect Disord**, Amsterdam, v. 225, p. 715-722, Aug 24 2017.
- AVITSUR, R.; STARK, J. L.; DHABHAR, F. S.; KRAMER, K. A.; SHERIDAN, J. F. Social experience alters the response to social stress in mice. **Brain, Behavior, and Immunity**, Amsterdam, v. 17, n. 6, p. 426-437, 2003.
- BASTERFIELD, L.; ADAMSON, A. J.; FLARY, J. K.; PARKINSON, K. N.; PEARCE, M. S.; REILLY, J. J. Longitudinal study of physical activity and sedentary behavior in children. **Pediatrics**, Illinois, v. 127, n. 1, p. e24-30, Jan 2011.
- BECKER, C.; ZEAU, B.; RIVAT, C.; BLUGEOT, A.; HAMON, M.; BENOLIEL, J. J. Repeated social defeat-induced depression-like behavioral and biological alterations in rats: involvement of cholecystokinin. **Mol Psychiatry**, United Kingdom, v. 13, n. 12, p. 1079-1092, Dec 2008.

BENTO-SANTOS, A.; LEANDRO, C. G.; MANHÃES-DE-CASTRO, R. **Associação de comportamentos relacionados com atividade física voluntária durante a infância e juventude com o estabelecimento de fenótipo ativo de ratos na idade adulta**. 2016. 88 p. Tese (Doutorado em neurociências) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2016.

BLANCHARD, D. C.; SPENCER, R. L.; WEISS, S. M.; BLANCHARD, R. J.; McEWEN, B. SAKAI, R. R. Visible burrow system as a model of chronic social stress: behavioral and neuroendocrine correlates. **Psychoneuroendocrinology**, New York, v. 20, n. 2, p. 117-134, 1995.

BLANCHARD, R. J.; BLANCHARD, D. C. Antipredator defensive behaviors in a visible burrow system. **J Comp Psychol**, Washington, v. 103, n. 1, p. 70-82, Mar 1989.

BLANCHARD, R. J.; HEBERT, M.; SAKAI, R. R.; MCKITTRICK, C.; HENRIE, A.; YUDKO, E., et al. Chronic social stress: Changes in behavioral and physiological indices of emotion. **Aggressive Behavior**, New Jersey, v. 24, n. 4, p. 307-321, 1998/01/01 1998.

BOLLING, D. Z.; PITSKEL, N. B.; DEEN, B.; CROWLEY, M. J.; MAYES, L. C.; PELPHREY, K. A. Development of neural systems for processing social exclusion from childhood to adolescence. **Developmental science**, Malden, v. 14, n. 6, p. 1431-1444, 2011.

BREZILLON, S.; LANNOY, V.; FRANSSEN, J. D.; LE POUL, E.; DUPRIEZ, V.; LUCCHETTI, J., et al. Identification of natural ligands for the orphan G protein-coupled receptors GPR7 and GPR8. **J Biol Chem**, Baltimore, v. 278, n. 2, p. 776-783, Jan 10 2003.

BROTHERS, L. The neural basis of primate social communication. **Motivation and Emotion**, New York, v. 14, n. 2, p. 81-91, June 01 1990.

CABRAL, J. C. C.; DE ALMEIDA, R. M. M. Effects of anger on dominance-seeking and aggressive behaviors. **Evolution and Human Behavior**, Amsterdam, v. 40, n. 1, p. 23-33, 2018.

CASPERSEN, C. J.; POWELL, K. E.; CHRISTENSON, G. M. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. **Public Health Reports**, Washington, v. 100, n. 2, p. 126-131, Mar./Apr. 1985.

CHASE, I. D. Dynamics of Hierarchy Formation: the Sequential Development of Dominance Relationships. **Behaviour**, Leiden, v. 80, n. 3, p. 218-239, 1982.

CLELAND, V.; DWYER, T.; VENN, A. Which domains of childhood physical activity predict physical activity in adulthood? A 20-year prospective tracking study. **British Journal of Sports Medicine**, London, v. 46, n. 8, p. 595, 2012.

CURLEY, J. P. Temporal pairwise-correlation analysis provides empirical support for attention hierarchies in mice. **Biology Letters**, London, v. 12, n. 5, 2016.

CZOTY, P. W.; GOULD, R. W.; GAGE, H. D.; NADER, M. A. Effects of social reorganization on dopamine D2/D3 receptor availability and cocaine self-administration in

male cynomolgus monkeys. **Psychopharmacology (Berl)**, Berlin, v. 234, n. 18, p. 2673-2682, Sep 2017.

DAVIS, C. R.; DEARING, E.; USHER, N.; TRIFILETTI, S.; ZAICHENKO, L.; OLLEN, E., et al. Detailed assessments of childhood adversity enhance prediction of central obesity independent of gender, race, adult psychosocial risk and health behaviors. **Metabolism**, Philadelphia, v. 63, n. 2, p. 199-206, Feb 2014.

DE GOEIJ, D. C.; DIJKSTRA, H.; TILDERS, F. J. Chronic psychosocial stress enhances vasopressin, but not corticotropin-releasing factor, in the external zone of the median eminence of male rats: relationship to subordinate status. **Endocrinology**, New York, v. 131, n. 2, p. 847-853, Aug 1992.

DIJKSTRA, H.; TILDERS, F. J.; HIEHLE, M. A.; SMELIK, P. G. Hormonal reactions to fighting in rat colonies: prolactin rises during defence, not during offence. **Physiol Behav**, New York, v. 51, n. 5, p. 961-968, May 1992.

DIMEO, A. N.; WOOD, R. I. ICV testosterone induces Fos in male Syrian hamster brain. **Psychoneuroendocrinology**, New York, v. 31, n. 2, p. 237-249, Feb 2006.

EBADA, M. E.; KENDALL, D. A.; PARDON, M. C. Corticosterone and dopamine D2/D3 receptors mediate the motivation for voluntary wheel running in C57BL/6J mice. **Behav Brain Res**, Amsterdam, v. 311, p. 228-238, Sep 15 2016.

EDWARDS, N. M.; KHOURY, P. R.; KALKWARF, H. J.; WOO, J. G.; CLAYTOR, R. P.; DANIELS, S. R. Tracking of Accelerometer-measured Physical Activity in Early Childhood. **Pediatric Exercise Science**, Champaign, v. 25, n. 3, p. 487-501, 2013.

FARROW, T. F. D.; JONES, S. C.; KAYLOR-HUGHES, C. J.; WILKINSON, I. D.; WOODRUFF, P. W.; HUNTER, M. D.; SPENCE, S. A. Higher or lower? The functional anatomy of perceived allocentric social hierarchies. **Neuroimage**, Orlando, v. 57, n. 4, p. 1552-1560, 2011.

FEDER, M. E.; GARLAND, T. Jr.; MARDEN, J. H.; ZERA, A. J. Locomotion in response to shifting climate zones: not so fast. **Annu Rev Physiol**, Palo Alto, v. 72, p. 167-190, 2010.

FEKETE, E. M.; ZHAO, Y.; LI, C.; SABINO, V.; VALE, W. W.; ZORRILLA, E. P. Social defeat stress activates medial amygdala cells that express type 2 corticotropin-releasing factor receptor mRNA. **Neuroscience**, Amsterdam, v. 162, n. 1, p. 5-13, Aug 4 2009.

FERNALD, R. D. Cognitive Skills Needed for Social Hierarchies. **Cold Spring Harb Symp Quant Biol**, New York, v. 79, p. 229-236, 2014.

FRENIERE, P. L.; CHARLESWORTH, W. R. Dominance, attention, and affiliation in a preschool group: a nine-month longitudinal study. **Ethology and Sociobiology**, New York, v. 4, n. 2, p. 55-67, 1983.

FRITH, C. D. The social brain? **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, London, v. 362, n. 1480, p. 671-678, 2007.

FUSTER, J. M. **The Prefrontal Cortex**. 4. ed. London: Elsevier, 2008. 424 p.

- FUXJAGER, M. J.; FORBES-LORMAN, R. M.; COSS, D. J.; AUGER, C. J.; AUGER, A. P.; MARLER, C. A. Winning territorial disputes selectively enhances androgen sensitivity in neural pathways related to motivation and social aggression. **Proc Natl Acad Sci U S A**, Washington, v. 107, n. 27, p. 12393-12398, Jul 6 2010.
- GABARD-DURNAM, L. J.; FLANNERY, J.; GOFF, B.; GEE, D. G.; HUMPHREYS, K. L.; TELZER, E., et al. The development of human amygdala functional connectivity at rest from 4 to 23 years: a cross-sectional study. **Neuroimage**, Orlando, v. 95, p. 193-207, Jul 15 2014.
- GARBER, C. E.; BLISSMER, B.; DESCHENES, M. R.; FRANKLIN, B. A.; LAMONTE, M. J.; LEE, I. M., et al. Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory, Musculoskeletal, and Neuromotor Fitness in Apparently Healthy Adults: Guidance for Prescribing Exercise. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, Madison, v. 43, n. 7, p. 1334-1359, 2011.
- GARLAND, T. JR.; SCHUTZ, H.; CHAPPELL, M. A.; KEENEY, B. K.; MEEK, T. H.; COPEL, L. E., et al. The biological control of voluntary exercise, spontaneous physical activity and daily energy expenditure in relation to obesity: human and rodent perspectives. **J Exp Biol**, London, v. 214, n. Pt 2, p. 206-229, Jan 15 2011.
- GIL, M.; NQUYEN, N. T.; McDONALD, M.; ALBERS, H. E. Social reward: interactions with social status, social communication, aggression, and associated neural activation in the ventral tegmental area. **European Journal of Neuroscience**, New York, v. 38, n. 2, p. 2308-2318, 2013.
- GOLDMANRAKIC, P. S. Executive and cognitive functions of the prefrontal cortex - The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences**, London, v. 351, n. 1346, p. 1445, 1996.
- GORDON, N. S.; KOLLACK-WALKER, S.; AKIL, H.; PANKSEPP, J. Expression of c-fos gene activation during rough and tumble play in juvenile rats. **Brain Research Bulletin**, New York, v. 57, n. 5, p. 651-659, 2002/03/15/ 2002.
- GRAY, W. N.; JANICKE, D. M.; INGERSKI, L. M.; SILVERSTEIN, J. H. The impact of peer victimization, parent distress and child depression on barrier formation and physical activity in overweight youth. **J Dev Behav Pediatr**, Baltimore, v. 29, n. 1, p. 26-33, Feb 2008.
- GREENWOOD, B. N.; FOLEY, T. E.; LE, T. V.; STRONG, P. V.; LOUGHRIDGE, A. B.; DAY, H. E. W.; FLESHNER, M. Long-term voluntary wheel running is rewarding and produces plasticity in the mesolimbic reward pathway. **Behavioural brain research**, Amsterdam, v. 217, n. 2, p. 354-362, 2011.
- GROSBAS, M.-H.; JANSEN, M.; LEONARD, G.; MCLINTOSH, A.; OSSWALD, K.; POULSEN, C., et al. Neural Mechanisms of Resistance to Peer Influence in Early Adolescence. **The Journal of Neuroscience**, New York, v. 27, n. 30, p. 8040, 2007.

GROSSMANN, T. Mapping Prefrontal Cortex Functions in Human Infancy. **Infancy**, Mahwah, v. 18, n. 3, p. 303-324, 2013.

HOLLOBLER, B.; WILSON, E. **The Ants**. Cambridge: Belknap Press of Harvard University Press, 1990.

HORII, Y.; NAGASAWA, T.; SAKAKIBARA, H.; TAKAHASHI, A.; TANAVE, A.; MATSUMOTO, Y., et al. Hierarchy in the home cage affects behaviour and gene expression in group-housed C57BL/6 male mice. **Scientific Reports**, London, v. 7, n. 1, p. 6991, Aug 1 2017.

HOWLEY, E. T. Type of activity: resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity. **Med Sci Sports Exerc**, Madison, v. 33, n. 6 Suppl, p. S364-369; discussion S419-320, Jun 2001.

HSU, Y.; EARLEY, R. L.; WOLF, L. L. Modulation of aggressive behaviour by fighting experience: mechanisms and contest outcomes. **Biol Rev Camb Philos Soc**, London, v. 81, n. 1, p. 33-74, Feb 2006.

IRVING, B. A.; RUTKOWSKI, J.; BROCK, D. W.; DAVIS, C. K.; BARRETT, E. J.; GAESSER, G. A.; WELTMAN, A. Comparison of Borg- and OMNI-RPE as Markers of the Blood Lactate Response to Exercise. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, Madison, v. 38, n. 7, p. 1348-1352, 2006.

JESSEN, S.; GROSSMANN, T. Neural and Behavioral Evidence for Infants' Sensitivity to the Trustworthiness of Faces. **J Cogn Neurosci**, Cambridge, v. 28, n. 11, p. 1728-1736, Nov 2016.

JIMÉNEZ-TREVINO, L.; SAIZ, P. A.; GARCÍA-PORTILLA, M. P.; BLASCO-FONTECILLA, H.; CARLI, V.; IOSUE, M., et al. 5-HTTLPR-brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene interactions and early adverse life events effect on impulsivity in suicide attempters. **The World Journal of Biological Psychiatry**, London, p. 1-13, 2017.

JIMENEZ, V. A.; ALLEN, D. C.; McCLINTIK, M. N.; GRANT, K. A. Social setting, social rank and HPA axis response in cynomolgus monkeys. **Psychopharmacology (Berl)**, Berlin, v. 234, n. 12, p. 1881-1889, Jun 2017.

JONES, C. E.; MONFILS, M.-H. Dominance status predicts social fear transmission in laboratory rats. **Animal cognition**, Berlin, v. 19, n. 6, p. 1051-1069, 2016.

JUPP, B.; MURRAY, J. E.; JORDAN, E. R.; XIA, J.; FLUHARTY, M.; SHRESTHA, S., et al. Social dominance in rats: effects on cocaine self-administration, novelty reactivity and dopamine receptor binding and content in the striatum. **Psychopharmacology**, Berlin, v. 233, p. 579-589, 2016.

KAGAWA, N.; HIROSE, S.; FUJIMOTO, K.; NOMURA, C.; FUJITA, Y.; HONDA, A. Social rank-dependent expression of gonadotropin-releasing hormones and kisspeptin in the medaka brain. **Gen Comp Endocrinol**, New York, v. 249, p. 48-54, Aug 1 2017.

- KALMA, A. P.; VISSER, L.; PEETERS, A. Sociable and aggressive dominance: Personality differences in leadership style? **The Leadership Quarterly**, Amsterdam, v. 4, n. 1, p. 45-64, 1993.
- KELLEY, A. E. Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related learning. **Neurosci Biobehav Rev**, New York, v. 27, n. 8, p. 765-776, Jan 2004.
- KELLY, L. A.; REILLY, J. J.; FISHER, A.; MONTGOMERY, C.; WILLIAMSON, A.; MCCOLL, J. H., et al. Effect of socioeconomic status on objectively measured physical activity. **Arch Dis Child**, London, v. 91, n. 1, p. 35-38, Jan 2006.
- KITAOKA, R.; FUJIKAWA, T.; MIYAKI, T.; MATSUMURA, S.; FUSHIKI, T.; INOUE, K. Increased noradrenergic activity in the ventromedial hypothalamus during treadmill running in rats. **J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)**, Tokyo, v. 56, n. 3, p. 185-190, 2010.
- KUMARAN, D.; MELO, HANS L.; DUZEL, E. The Emergence and Representation of Knowledge about Social and Nonsocial Hierarchies. **Neuron**, London, v. 76, n. 3, p. 653-666, 2012.
- KUNKEL, T.; WANG, H. Socially dominant mice in C57BL6 background show increased social motivation. **Behavioural Brain Research**, Amsterdam, v. 336, p. 173-176, 2018.
- LANSU, T. A. M.; CILLESSEN, A. H. N. Peer Status in Emerging Adulthood: Associations of popularity and preference with social roles and behavior. **Journal of Adolescent Research**, California, v. 27, n. 1, p. 132-150, 2011.
- LEANDRO, C. G.; MANHÃES-DE-CASTRO, R.; NASCIMENTO, E.; PITHON-CURI, T. C.; CURI, R. Mecanismos adaptativos do sistema imunológico em resposta ao treinamento físico. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, São Paulo, v. 13, p. 343-348, 2007.
- LEREYA, S. T.; COPELAND, W. E.; COSTELLO, E. J.; WOLKE, D. Adult mental health consequences of peer bullying and maltreatment in childhood: two cohorts in two countries. **The Lancet. Psychiatry**, Oxford, v. 2, n. 6, p. 524-531, 2015.
- LEVINE, J. A.; KOTZ, C. M. NEAT--non-exercise activity thermogenesis--egocentric & geocentric environmental factors vs. biological regulation. **Acta Physiol Scand**, Oxford, v. 184, n. 4, p. 309-318, Aug 2005.
- LEVINE, J. A.; NYGREN, J.; SHORT, K. R.; NAIR, K. S. Effect of hyperthyroidism on spontaneous physical activity and energy expenditure in rats. **J Appl Physiol (1985)**, Bethesda, v. 94, n. 1, p. 165-170, Jan 2003.
- LIU, Y. Y.; ZHOU, X. Y.; YANG, L. N.; WANG, H. Y.; ZHANG, Y. Q.; PU, J. C., et al. Social defeat stress causes depression-like behavior with metabolite changes in the prefrontal cortex of rats. **PLoS One**, San Francisco, v. 12, n. 4, p. e0176725, 2017.
- LUCAS, L. R.; CELEN, Z.; TAMASHIRO, K. L.; BLANCHARD, R. J.; BLANCHARD, D. C.; MARKHAM, C., et al. Repeated exposure to social stress has long-term effects on

indirect markers of dopaminergic activity in brain regions associated with motivated behavior. **Neuroscience**, London, v. 124, n. 2, p. 449-457, 2004.

MACLAREN, V. V.; BEST, L. A. Multiple addictive behaviors in young adults: student norms for the Shorter PROMIS Questionnaire. **Addict Behav**, New York, v. 35, n. 3, p. 252-255, Mar 2010.

MALISCH, J. L.; BREUNER, C. W.; KOLB, E. M.; WADA, H.; HANNON, R. M.; CHAPPELL, M. A., et al. Behavioral despair and home-cage activity in mice with chronically elevated baseline corticosterone concentrations. **Behav Genet**, New York, v. 39, n. 2, p. 192-201, Mar 2009.

MANN, T.; LAMBERTS, R. P.; LAMBERT, M. I. Methods of Prescribing Relative Exercise Intensity: Physiological and Practical Considerations. **Sports Medicine**, Auckland, v. 43, n. 7, p. 613-625, July 01 2013.

MARCONDES, F. K.; BIANCHI, F. J.; TANNO, A. P. Determination of the estrous cycle phases of rats: some helpful considerations. **Braz J Biol**, São Carlos, v. 62, n. 4A, p. 609-614, Nov 2002.

MARTINEZ, D.; ORLOWSKA, D.; NARENDRAN, R.; SLIFSTEIN, M.; LIU, F.; KUMAR, D., et al. D(2/3) receptor availability in the striatum and social status in human volunteers. **Biological psychiatry**, New York, v. 67, n. 3, p. 275-278, 2010.

MARUSKA, K. P. Social regulation of reproduction in male cichlid fishes. **Gen Comp Endocrinol**, New York, v. 207, p. 2-12, Oct 1 2014.

_____. Social Transitions Cause Rapid Behavioral and Neuroendocrine Changes. **Integr Comp Biol**, Virginia, v. 55, n. 2, p. 294-306, Aug 2015.

MASON, W. A.; CAPITANIO, J. P.; MACHADO, C. J.; MENDOZA, S. P.; AMARAL, D. G. Amygdectomy and responsiveness to novelty in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*): generality and individual consistency of effects. **Emotion**, Washington, v. 6, n. 1, p. 73-81, Feb 2006.

MASTEN, C. L.; EISENBERGER, N. I.; BOROFISKY, L. A.; PFEIFER, J. H.; McNEALY, K.; MAZZIOTTA, J. C. Neural correlates of social exclusion during adolescence: understanding the distress of peer rejection. **Social Cognitive and Affective Neuroscience**, Oxford, v. 4, n. 2, p. 143-157, 2009.

MASUR, J.; BENEDITO, M. A. C. Genetic selection of winner and loser rats in a competitive situation. **Nature**, London, v. 249, p. 284, 1974.

MAXSON, S. C.; CANASTAR, A. Conceptual and methodological issues in the genetics of mouse agonistic behavior. **Horm Behav**, New York, v. 44, n. 3, p. 258-262, Sep 2003.

MEHTA, P. H.; JOSEPHS, R. A. Testosterone and cortisol jointly regulate dominance: Evidence for a dual-hormone hypothesis. **Hormones and Behavior**, New York, v. 58, n. 5, p. 898-906, 2010.

MEIJER, J. H.; ROBBERS, Y. Wheel running in the wild. **Proc Biol Sci**, London, v. 281, n. 1786, Jul 7 2014.

MERLOT, E.; MOZE, E.; BARTOLOMUCCI, A.; DANTZER, R.; NEVEU, P. J. The rank assessed in a food competition test influences subsequent reactivity to immune and social challenges in mice. **Brain, Behavior, and Immunity**, Amsterdam, v. 18, n. 5, p. 468-475, 2004.

MICHOPOULOS, V.; REDING, K. M.; WILSON, M. E.; TOUFEXIS, D. Social subordination impairs hypothalamic-pituitary-adrenal function in female rhesus monkeys. **Hormones and Behavior**, New York, v. 62, n. 4, p. 389-399, 2012.

MICZEK, K. A. A new test for aggression in rats without aversive stimulation: Differential effects of d-amphetamine and cocaine. **Psychopharmacology**, New York, v. 60, n. 3, p. 253-259, 1979.

MICZEK, K. A.; O'DONNELL, J. M. Intruder-evoked aggression in isolated and nonisolated mice: effects of psychomotor stimulants and L-dopa. **Psychopharmacology (Berl)**, Berlin, v. 57, n. 1, p. 47-55, Apr 14 1978.

MOONEY, S. J.; PERAGINE, D. E.; HATHAWAY, G. A.; HOLMES, M. M. A game of thrones: neural plasticity in mammalian social hierarchies. **Soc Neurosci**, London, v. 9, n. 2, p. 108-117, 2014.

MOORS, A.; HOUWER, J. D. Automatic Processing of Dominance and Submissiveness. **Experimental Psychology**, Germany, v. 52, n. 4, p. 296-302, 2005.

MORGAN, D.; GRANT, K. A.; GAGE, H. D.; MACH, R. H.; KAPLAN, J. R.; PRIOLEAU, O., et al. Social dominance in monkeys: dopamine D2 receptors and cocaine self-administration. **Nat Neurosci**, New York, v. 5, n. 2, p. 169-174, Feb 2002.

NADER, M. A.; CZOTY, P. W.; NADER, S. H.; MORGAN, D. Nonhuman primate models of social behavior and cocaine abuse. **Psychopharmacology**, New York, v. 224, n. 1, p. 57-67, Nov. 2012.

NAGATA-KUROIWA, R.; FURUTANI, N.; HARA, J.; HONDO, M.; ISHII, M.; ABE, T., et al. Critical role of neuropeptides B/W receptor 1 signaling in social behavior and fear memory. **PLoS One**, San Francisco, v. 6, n. 2, p. e16972, Feb 24 2011.

NIKURA, S.; YOKOYAMA, O.; KOMATSU, K.; YOTSUYANAGI, S.; MIZUNO, T.; NAMIKI, M. A causative factor of copulatory disorder in rats following social stress. **J Urol**, Philadelphia, v. 168, n. 2, p. 843-849, Aug 2002.

NOVAK, C. M.; LEVINE, J. A. Central neural and endocrine mechanisms of non-exercise activity thermogenesis and their potential impact on obesity. **J Neuroendocrinol**, Malden, v. 19, n. 12, p. 923-940, Dec 2007.

NOVICK, A. M.; FORSTER, G. L.; HASSELL, J. E.; DAVIES, D. R.; SCHOLL, J. L.; RENNERT, K. J., et al. Increased dopamine transporter function as a mechanism for dopamine

hypoactivity in the adult infralimbic medial prefrontal cortex following adolescent social stress. **Neuropharmacology**, New York, v. 97, p. 194-200, Oct 2015.

NYBY, J.; DIZINNO, G. A.; WHITNEY, G. Social status and ultrasonic vocalizations of male mice. **Behavioral Biology**, New York, v. 18, n. 2, p. 285-289, 1976.

NYUYKI, K. D.; BEIDERBECK, D. I.; LUKAS, M.; NEUMANN, I. D.; REBER, S. O. Chronic subordinate colony housing (CSC) as a model of chronic psychosocial stress in male rats. **PloS one**, San Francisco, v. 7, n. 12, p. e52371-e52371, 2012.

OSTROV, J. M.; GUZZO, J. L. Prospective Associations Between Prosocial Behavior and Social Dominance in Early Childhood: Are Sharers the Best Leaders? **The Journal of Genetic Psychology**, Philadelphia, v. 176, n. 2, p. 130-138, 2015.

PANKSEPP, J. The ontogeny of play in rats. **Dev Psychobiol**, New York, v. 14, n. 4, p. 327-332, Jul 1981.

PANKSEPP, J.; JALOWIEC, J.; DeESKINAZI, F. G.; BISHOP, P. Opiates and play dominance in juvenile rats. **Behav Neurosci**, Washington, v. 99, n. 3, p. 441-453, Jun 1985.

PANKSEPP, J.; NORMANSELL, L.; COX, J. F.; SIVIY, S. M. Effects of neonatal decortication on the social play of juvenile rats. **Physiol Behav**, New York, v. 56, n. 3, p. 429-443, Sep 1994.

PELLIS, S. M. Sex differences in play fighting revisited: traditional and nontraditional mechanisms of sexual differentiation in rats. **Arch Sex Behav**, New York, v. 31, n. 1, p. 17-26, Feb 2002.

PELLIS, S. M.; FIELD, E. F.; SMITH, L. K.; PELLIS, V. C. Multiple differences in the play fighting of male and female rats. Implications for the causes and functions of play. **Neurosci Biobehav Rev**, New York, v. 21, n. 1, p. 105-120, Jan 1997.

PELLIS, S. M.; PELLIS, V. C. Differential rates of attack, defense, and counterattack during the developmental decrease in play fighting by male and female rats. **Dev Psychobiol**, New York, v. 23, n. 3, p. 215-231, Apr 1990.

POTTER, M.; SPENCE, J. C.; BOULÉ, N.; STEARNS, J. A.; CARSON, V. Behaviour Tracking and Three-Year Longitudinal Associations Between Physical Activity, Screen Time, and Fitness Among Young Children. **Pediatric Exercise Science**, Champaign, v. 30, n. 1, p. 132-141, 2017.

PUN, A.; BIRCH, S. A.; BARON, A. S. Infants use relative numerical group size to infer social dominance. **Proc Natl Acad Sci U S A**, Washington, v. 113, n. 9, p. 2376-2381, Mar 1 2016.

RALEIGH, M. J.; McGUIRE, M. T.; BRAMMER, G. L.; POLLACK, D. B.; YUWILER, A. Serotonergic mechanisms promote dominance acquisition in adult male vervet monkeys. **Brain Res**, Amsterdam, v. 559, n. 2, p. 181-190, Sep 20 1991.

RALLS, K. Mammalian Scent Marking. **Science**, Washington, v. 171, n. 3970, p. 443, 1971.

ROSENHAUER, A. M.; McCANN, K. E.; NORVELLE, A.; HUHMAN, K. L. An acute social defeat stressor in early puberty increases susceptibility to social defeat in adulthood. **Horm Behav**, New York, v. 93, p. 31-38, Jul 2017.

ROSVOLD, H. E.; MIRSKY, A. F.; PRIBRAM, K. H. Influence of amygdectomy on social behavior in monkeys. **J Comp Physiol Psychol**, Washington, v. 47, n. 3, p. 173-178, Jun 1954.

SANTANA MUNIZ, G.; BESERRA, R.; DA SILVA, G. P.; FRAGOSO, J.; LIRA, A. O.; NASCIMENTO, E., et al. Active maternal phenotype is established before breeding and leads offspring to align growth trajectory outcomes and reflex ontogeny. **Physiol Behav**, New York, v. 129, p. 1-10, Apr 22 2014.

SAVIN-WILLIAMS, R. C. Dominance hierarchies in groups of early adolescents. **Child Development**, Malden, v. 50, n. 4, p. 923–935, 1979.

SAXTON, K. B.; JOHN-HENDERSON, N.; REID, M. W.; FRANCIS, D. D. The social environment and IL-6 in rats and humans. **Brain, Behavior, and Immunity**, Amsterdam, v. 25, n. 8, p. 1617-1625, 2011.

SCHJELDERUP-EBBE, T. Beiträge zur Sozialpsychologie des Haushuhns. **Zeitschrift Psychol**, German, v. 88, p. 225-252, 1922.

SCHULZ, K. M.; SISK, C. L. The organizing actions of adolescent gonadal steroid hormones on brain and behavioral development. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, New York, v. 70, p. 148-158, 2016.

SCOTT, J. P. Agonistic behavior of mice and rats: a review. **Am Zool**, New York, v. 6, n. 4, p. 683-701, Nov 1966.

SINGEWALD, G. M.; NGUYEN, N. K.; NEUMANN, I. D.; SINGEWALD, N.; REBER, S. O. Effect of chronic psychosocial stress-induced by subordinate colony (CSC) housing on brain neuronal activity patterns in mice. **Stress**, Montreal, v. 12, n. 1, p. 58-69, Jan 2009.

SISK, C. L. Hormone-dependent adolescent organization of socio-sexual behaviors in mammals. **Current opinion in neurobiology**, London, v. 38, p. 63-68, 2016.

SIVIY, S. M.; PANKSEPP, J. In search of the neurobiological substrates for social playfulness in mammalian brains. **Neurosci Biobehav Rev**, New York, v. 35, n. 9, p. 1821-1830, Oct 2011.

SO, N.; FRANKS, B.; LIM, S.; CURLEY, J. P. A Social Network Approach Reveals Associations between Mouse Social Dominance and Brain Gene Expression. **PLoS One**, San Francisco, v. 10, n. 7, p. e0134509, 2015.

STEIN, D.; WEINBERGER-LITMAN, S. L.; LATZER, Y. Psychosocial Perspectives and the Issue of Prevention in Childhood Obesity. **Frontiers in Public Health**, Lausanne, v. 2, n. 104, 2014-July-31 2014.

STRATH, S. J.; KAMINSKY, L. A.; AINSWORTH, B. E.; EKELUND, U.; FREEDSON, P. S.; GARY, R. A., et al. Guide to the Assessment of Physical Activity: Clinical and Research Applications. **Circulation**, Dallas, v. 128, n. 20, p. 2259, 2013.

STRAYER, F. F.; TRUDEL, M. Developmental changes in the nature and function of social dominance among young children. **Ethology and Sociobiology**, New York, v. 5, n. 4, p. 279-295, 1984.

TANAKA, H.; YOSHIDA, T.; MIYAMOTO, N.; MOTOIKE, T.; KUROSU, H.; SHIBATA, K., et al. Characterization of a family of endogenous neuropeptide ligands for the G protein-coupled receptors GPR7 and GPR8. **Proc Natl Acad Sci U S A**, Washington, v. 100, n. 10, p. 6251-6256, May 13 2003.

TELAMA, R.; YANG, X.; LESKINEN, E.; KANKAANPÄÄ, A.; HIRVENSALO, M.; TAMMELIN, T., et al. Tracking of physical activity from early childhood through youth into adulthood. **Med Sci Sports Exerc**, Madison, v. 46, n. 5, p. 955-962, 2014.

TERRANOVA, J. I.; SONG, Z.; LARKIN, T. E. 2nd; HARDCASTLE, N.; NORVELLE, A.; RIAZ, A.; ALBERS, H. E. Serotonin and arginine-vasopressin mediate sex differences in the regulation of dominance and aggression by the social brain. **Proc Natl Acad Sci U S A**, Washington, v. 113, n. 46, p. 13233-13238, Nov 15 2016.

THOMAS, L. A.; DE BELLIS, M. D.; GRAHAM, R.; LaBAR K. S. Development of emotional facial recognition in late childhood and adolescence. **Dev Sci**, Malden, v. 10, n. 5, p. 547-558, Sep 2007.

TIDEY, J. W.; MICZEK, K. A. Social defeat stress selectively alters mesocorticolimbic dopamine release: an in vivo microdialysis study. **Brain Res**, Amsterdam, v. 721, n. 1-2, p. 140-149, May 20 1996.

TIMMER, M.; CORDERO, M. I.; SEVELINGES, Y.; SANDI, C. Evidence for a Role of Oxytocin Receptors in the Long-Term Establishment of Dominance Hierarchies. **Neuropsychopharmacology**, London, v. 36, n. 11, p. 2349-2356, 2011.

VAANHOLT, L. M.; JONAS, I.; DOORNBOS, M.; SCHUBERT, K. A.; NYAKAS, C.; GARLAND JR, T., et al. Metabolic and behavioral responses to high-fat feeding in mice selectively bred for high wheel-running activity. **Int J Obes (Lond)**, London, v. 32, n. 10, p. 1566-1575, Oct 2008.

VANDERSCHUREN, L. J.; NIESINK, R. J.; SPRUIJT, B. M.; VAN REE, J. M. Influence of environmental factors on social play behavior of juvenile rats. **Physiol Behav**, New York, v. 58, n. 1, p. 119-123, Jul 1995.

VANDERSCHUREN, L. J.; TREZZA, V. What the laboratory rat has taught us about social play behavior: role in behavioral development and neural mechanisms. **Curr Top Behav Neurosci**, Heidelberg, v. 16, p. 189-212, 2014.

VARGAS-PEREZ, H.; SELLINGS, L.; GRIEDER, T.; DÍAZ, J. L. Social dominance rank influences wheel running behavior in mice. **Neurosci Lett**, Amsterdam, v. 457, n. 3, p. 137-140, Jul 3 2009.

VARGAS-PEREZ, H.; SELLINGS, L. H.; PAREDES, R. G.; PRADO-ALCALÁ, R. A.; DÍAZ, J. L. Reinforcement of wheel running in BALB/c mice: role of motor activity and endogenous opioids. **J Mot Behav**, New York, v. 40, n. 6, p. 587-593, Nov 2008.

VIGILANT, L.; HOFREITER, M.; SIEDEL, H.; BOESCH, C. Paternity and relatedness in wild chimpanzee communities. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 98, n. 23, p. 12890-12895, 2001.

WAGER, T. D.; DAVIDSON, M. L.; HUGHES, B. L.; OCHSNER, K. N. Neural mechanisms of emotion regulation: Evidence for two independent prefrontal-subcortical pathways. **Neuron**, Cambridge, v. 59, n. 6, p. 1037-1050, 2008.

WANG, F.; KESSELS, H. W.; HU, H. The mouse that roared: neural mechanisms of social hierarchy. **Trends in Neurosciences**, Cambridge, v. 37, n. 11, p. 674-682, 2014.

WANG, F.; ZHU, J.; ZHU, H.; ZHANG, Q.; LIN, Z.; HU, H. Bidirectional Control of Social Hierarchy by Synaptic Efficacy in Medial Prefrontal Cortex. **Science**, Washington, v. 334, n. 6056, p. 693-697, 2011.

WATANABE, N.; WADA, M.; IRUKAYAMA-TOMOBE, Y.; OGATA, Y.; TSUJINO, N.; SUZUKI, M., et al. A single nucleotide polymorphism of the neuropeptide B/W receptor-1 gene influences the evaluation of facial expressions. **PLoS One**, San Francisco, v. 7, n. 4, p. e35390, 2012.

WATANABE, N.; YAMAMOTO, M. Neural mechanisms of social dominance. **Frontiers in Neuroscience**, Lausanne, v. 9, n. 154, 2015-June-17 2015.

WATT, M. J.; ROBERTS, C. L.; SCHOLL, J. L.; MEYER, D. L.; MILLER, L. C.; BARR, J. L., et al. Decreased prefrontal cortex dopamine activity following adolescent social defeat in male rats: role of dopamine D2 receptors. **Psychopharmacology (Berl)**, Berlin, v. 231, n. 8, p. 1627-1636, Apr 2014.

WEST-EBERHARD, M. J. Developmental plasticity and the origin of species differences. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 102, n. Suppl 1, p. 6543-6549, 2005.

WESTERTERP, K. R. Assessment of physical activity: a critical appraisal. **Eur J Appl Physiol**, Berlin, v. 105, n. 6, p. 823-828, Apr 2009.

WILLIAMSON, C. M.; LEE, W.; CURLEY, J. P. Temporal dynamics of social hierarchy formation and maintenance in male mice. **Animal Behaviour**, London, v. 115, p. 259-272, 2016.

WILLIAMSON, C. M.; ROMEO, R. D.; CURLEY, J. P. Dynamic changes in social dominance and mPOA GnRH expression in male mice following social opportunity. **Horm Behav**, New York, v. 87, p. 80-88, Jan 2017.

YAMAGUCHI, Y.; LEE, Y. A.; KATO, A.; JAS, E.; GOTO, Y. The Roles of Dopamine D2 Receptor in the Social Hierarchy of Rodents and Primates. **Sci Rep**, London, v. 7, p. 43348, Feb 24 2017.

ZHOU, T.; SANDI, C.; HU, H. Advances in understanding neural mechanisms of social dominance. **Curr Opin Neurobiol**, London, v. 49, p. 99-107, Apr 2018.

ZHOU, T.; ZHU, H.; FAN, Z.; WANG, F.; CHEN, Y.; LIANG, H. History of winning remodels thalamo-PFC circuit to reinforce social dominance. **Science**, Washington, v. 357, n. 6347, p. 162, 2017.

ZINK, C. F.; TONG, Y.; CHEN, Q.; BASSETT, D. S.; STEIN, J. L.; MEYER-LINDENBERG, A. Know Your Place: Neural Processing of Social Hierarchy in Humans. **Neuron**, Cambridge, v. 58, n. 2, p. 273-283, 2008.

ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências Biológicas

Av. Prof. Nelson Chaves, s/n
50670-420 / Recife - PE - Brasil
fones: (55 81) 2126 8840 | 2126 8351
fax: (55 81) 2126 8350
www.ccb.ufpe.br



Ofício nº 498/12

Recife, 29 Outubro 2012

Da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE
Para: **Profº. Raul Manhaes de Castro**
Departamento de Nutrição do CCS-UFPE
Universidade Federal de Pernambuco
Processo nº 23076018782/2012-05

Os membros da Comissão de Ética no Uso de Animais do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco (CEUA-UFPE) avaliaram seu projeto de pesquisa intitulado, ***“Controle hipotalâmico do comportamento alimentar e o metabolismo energético no músculo esquelético: efeitos da desnutrição materna e da atividade física vol untaria na prole de ratos”***.

Concluimos que os procedimentos descritos para a utilização experimental dos animais encontram-se de acordo com as normas sugeridas pelo Colégio Brasileiro para Experimentação Animal e com as normas internacionais estabelecidas pelo National Institute of Health Guide for Care and Use of Laboratory Animals as quais são adotadas como critérios de avaliação e julgamento pela CEUA-UFPE.

Encontra-se de acordo com as normas vigentes no Brasil, especialmente a Lei 11.794 de 08 de outubro de 2008, que trata da questão do uso de animais para fins científicos e didáticos.

Diante do exposto, emitimos **parecer favorável** aos protocolos experimentais a serem realizados.

Origem dos animais: Biotério da UFPE; Animais: Sexo: Macho e Fêmea; Idade: 90 e 120 dias; Peso: 5 a 7g; Número de animais previsto no protocolo: 8 Ratos Lactantes fêmeas e 96 animais machos.

Atenciosamente,


Prof.ª Maria Teresa Jansen
Presidente do CEEA
UFPE

**ANEXO B – ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA SUBMETIDO A REVISTA
ANIMAL COGNITION (FATOR DE IMPACTO: 2.8)**

Title: The neurobiology of the social hierarchy (SH) in rats: a systematic review

Short-title: Neurobiology and social hierarchy

Authors: Gerffeson Willian Martins¹, Rubem Carlos Araújo Guedes² and Carol Góis Leandro¹

¹Laboratório de Nutrição, Atividade Física e Neuroplasticidade – Centro Acadêmico de Vitória - Universidade Federal de Pernambuco, Vitória de Santo Antão, PE, Brasil.

²Laboratório de Fisiologia da Nutrição, Departamento de Nutrição, Universidade Federal de Pernambuco, 50670-901 Recife, PE, Brazil.

Address of corresponding author:

Carol Góis Leandro

Núcleo de Nutrição, Universidade Federal de Pernambuco

Centro Acadêmico de Vitória – CAV. Phone: (00 55 81) 21268463. Fax: (00 55 81)

21268473.

E-mail: carolleandro22@gmail.com

Abstract

Social hierarchy (SH) is the expression of dominance in social species that tend to develop community systems. There are hormonal, behavioral and neurobiological responses underlying the establishment of social hierarchy. The objective of this review is to discuss evidences on neurobiology, hormonal and behavioral expression related to SH. This study was conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic-reviews and Meta-Analysis (PRISMA) guidelines. Search-terms included *social dominance* and *experimental models* or *rats* and *neurophysiology* or *social behavior* and *infancy* or *development*. Studies that examined neurophysiological parameters and social behaviors with rats as a function of social stimuli of SH were included. Information on strain, age, experimental design, number of animals in the social groups, behavioral tests and neurophysiological mechanisms were extracted from studies. Seventeen studies published between 1991 and 2018 were included. Dominant (DOM) rats showed elevated expression of feeding behavior, operant responses for reward and high sensitivity to stress. DOM rats showed higher 5-HT₂ receptor binding capacity in the parietal cortex, γ -synuclein and dopamine mRNA in the frontal cortex than subordinate (SUB) rats. SH organization is associated with behavioral and neurobiological changes including foraging behaviors and motivation to acquire resources as well as responsiveness to stress as a function of social rank. The formation and maintenance of SH seems to be related to the DA and 5-HT pathway, but cannot predict an individual's social rank during agonist interactions.

Keywords: social rank; social behavior; neurotransmitters; brain; rats

Introduction

Social hierarchy (SH) is a form of expression of dominance observed in animal species that live into community systems (Watanabe and Yamamoto, 2015). SH is a form of social group organization that may be associated with reproductive status and aggressive-submissive relations resulting in the priority of access to resources for individuals with better traits (Carlos, 1993; Qu et al. , 2017). The relationship of dominance between group members arises, mainly, from consecutive agonistic events, characterized by a repeated pattern of success (Brauer et al. , 2008; Ivan, 1982). Individuals that wins more social disputes are classified as dominant (DOM), while subordinate (SUB) loses with frequency (Hand, 1986). In crayfish, intense agonist interactions are observed in the first days of social interaction, but there is a gradual reduction with the establishment of SH (Jiménez-Morales et al. , 2018). In rhesus monkeys (*Macaca mulatta*), alpha males have advantages during periods of mating, due to males with less dominance avoid females, reducing the conflicts (Higham et al. , 2011). The SH is not definitive and can vary according to changes in the social context, where a SUB animal can ascend in the hierarchy by the removal of the DOM animal (Czoty et al. , 2017a; Williamson et al. , 2017).

Investigations of social dominance of rats have been well researched, however the different strains, methods and experimental design make difficult the comparison among studies (Qu and others, 2017). For example, lesions in the medium basal hypothalamus cause an increase in agonist interactions in male Wistar rats, while lesions in the hippocampus lead to non-formation of the DOM-SUB relationship in male Long-evans rats (Ely et al. , 1976; Haller et al. , 1996). Lister Hooded rats considered socially dominant showed enhanced novelty reactivity but were neither more impulsive nor anxious compared with subordinate rats (Jupp et al. , 2016).

A common protocol to study social dominance among rats is the visible burrow system (VBS), where rats make up the colonies but the presence of female rats increases the agonistic interactions in different way and according to the lineage (Blanchard et al. , 1995). The colony cage method consists in allocate rats, mainly of the lineage *Wistar*, in large cages with or without a socially experienced DOM rat (De Goeij et al. , 1992; Dijkstra et al. , 1992). These methods are used mainly in this lineage to induce the expression of agonistic behaviors that lead to SH formation. Other methods are used to quantify the degree of dominance, which may consist of the results of competitive tasks related to food, water or mates, such as the tub test, warm spot, ultrasonic vocalization and grooming (Askew et al. , 2006; Zhou et al. , 2018). These different methods confer the model with behavioral relevance and translational value for the description of the neurobiological mechanism of the establishment of social dominance.

Thus, the systematization of the published studies considering the rat as an experimental model is necessary, facilitating the understanding of the mechanisms underlying the formation of SH. This review compiled scientific evidences that have associated SH with neurobiological and behavioral parameters specifically in rats. In addition, this systematic review aims to examine the neurobiological responses underlying the establishment of dominance in rats.

Methods

This is a systematic-review of literature relating to SH and neurophysiological responses in rats conducted according to the Preferred-Reporting-Items-for-Systematic-Reviews-and-Meta-Analysis (PRISMA) statement. The search was conducted in October, 2018 using the electronic databases PubMed/Medline, Cochrane Library (Wiley), SpringerLink (Springer Nature) and ScienceDirect (Elsevier). The following terms were used (including “entry terms” like synonyms, derivation of theme and closely related words) as index terms, or free text words: *hierarchy*, *social* or *social dominance* and *experimental models* or *rats* and *neurophysiology* or *social behavior* and *infancy* or *development*. The studies found in the

electronic databases were stored using the Endnote® reference manager, with subsequent exclusion of duplicates and restriction on type of study (limited to original articles), and language (only in English).

Eligibility criteria

This review includes published original studies conducted with rats, which examined neurophysiological mechanisms during the establishment of SH (including models of unstable hierarchy and social reorganization). Studies reporting alteration in neurobiological parameters (neurotransmitters, molecular expression and activation of the brain areas) and social behavior during childhood and adulthood in response to social stimuli of SH were eligible for inclusion. Articles that used methods to induction of social defeat stress or offensive aggression were excluded. Articles that presented interventions in the experimental model, such as lesions in brain areas or pharmacological manipulations, were excluded. Articles that were not available in databases were excluded. Experimental models of eusocial species, such as naked mole rats (*Heterocephalus glaber*), were excluded because of their social organization in castes.

Study selection

Titles and abstracts of the articles were read during the screening phase by two independent reviewers for the selection of relevant studies. After the screening phase, eligibility of the articles was made from reading the full-text by both reviewers for possible inclusion in the systematic review. Disagreements between the two reviewers were discussed, with the purpose of consensus, but when a solution was not found, a third reviewer was consulted.

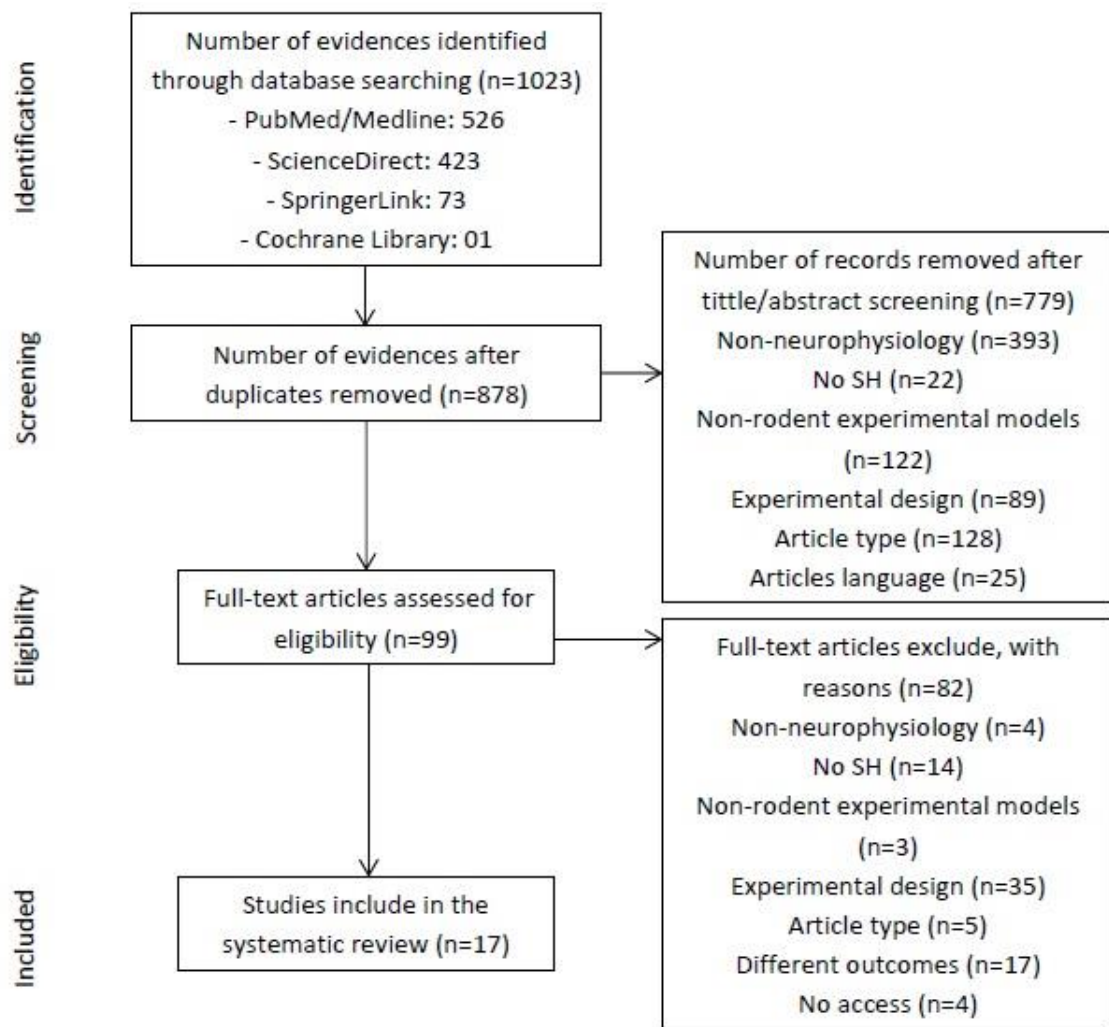


Fig. 1. Flow diagram of the search and selection strategy of included articles.

Data extraction

The extraction of the data was conducted by one of the reviewers and checked later by the second reviewer. The extracted data included strain of the animals used, age, experimental design (type of social stimulus and duration), number of animals in the social group, behavioral tests and results associated with behavioral expression and neurobiological mechanisms

Risk of bias

Two independent reviewers evaluated studies for the identification of bias. Those studies that did not describe the methods used within a clear definition of SH, behavioral analysis and neurobiological responses were considered studies with high risk of bias and excluded from the review.

Results

Study selection

The databases search returned 1023 studies published between the years 1955 and 2018. After removing duplicates, a total of 878 were found. The reading of titles and abstracts resulted in the rejection of 779 articles because they did not meet the inclusion criteria. After full-text review, 17 studies were included in the systematic review (Fig. 1).

Extracted data are summarized in Table 1. The publication period of the selected studies was between 1991 and 2018, the studies using a variety of rat strains: Long-Evans (n=13), Sprague-Dawley (n=2) and Wistar male rats (n=2). The experimental designs used were colonies in visible burrow system (VBS) (n=12), food competition (n=3), colony cage (n=1) and rough and tumble play (n=1). The studies utilized adult (n=16) and adolescent (n=1) animals, age data were expressed in days, body weight or life stage (adults).

Outcome synthesis

Behavioral expression and Neurobiological mechanism

Data on behavioral and neurophysiological responses are summarized in Table 2. DOM rats presented higher milk intake and time spent on food intake than SUB rats, which fed during the clear cycle (Askew and others, 2006; De Goeij and others, 1992; Dhingra et al. , 1996; Pinhasov et al. , 2005). DOM rats exposed to VBS showed high operant responding for reward, responsiveness to stress, and time in the open area compared to SUB or control rats (Albeck et al. , 1997; Blanchard et al. , 1991; Choi et al. , 2006; Davis et al. , 2009; McKittrick et al. , 1995). Only one study verified that DOM rats were less responsive to stress than DOM and controls (Watanabe et al. , 1995).

Table 1. Data extracted from the selected studies

Author	Strain	Age (days) or body weight (g)	Experimental design	Social group (n)	Behavioral test
Blanchard <i>et al.</i> (1991)	Long-Evans male rats	112-162 days	Colonies in VBS (14 days)	3 males and 3 females	-Social interaction in VBS
de Goeij <i>et al.</i> (1992)	Wistar male rats	450-550g	Colony cage (19-28 days)	7 males and 4 females	-Food behavior
Mckittrick <i>et al.</i> (1995)	Long-Evans male rats	110 days	Colonies in VBS (14 days)	5 males and 2 females	-Novel restraint stress
Blanchard <i>et al.</i> (1995)	Long-Evans male rats	110 days	Colonies in VBS (14 days)	4 males and 2 females	-Social interaction in VBS
Albeck <i>et al.</i> (1997)	Long-Evans male rats	Adults	Colonies in the VBS (14 days)	5 males and 2 females	-Novel restraint stress
Kozorovitskiy and Gould (2004)	Sprague Dawley male rats	250-320g	Colonies in the VBS (14 days)	4 males and 2 females	-Novel restraint stress
Lucas <i>et al.</i> (2004)	Long-Evans male rats	Adults	Single or repeated exposures to Colonies in the VBS (14 days)	3 – 4 males and females	-Novel restraint stress
Choi <i>et al.</i> (2006)	Long-Evans male rats	120 days	Colonies in VBS (14 days)	4 males and 2 females	-During exposure to VBS -Novel restraint stress
Davis <i>et al.</i> (2009)	Long-Evans male rats	90-120 days	Colonies in VBS (7 days)	4 males and 2 females	-Novel restraint stress -Operant responding for reward

Table 1. (*Continued*)

Author	Strain	Age (days) or weight (g)	Experimental design	Social group (n)	Behavioral test
Watanabe <i>et al.</i> (1995)	Long-Evans male rats	Adults	Colonies in VBS (14 days)	5 males and 2 females	-Novel restraint stress
Smeltzer <i>et al.</i> (2012)	Long-Evans male rats	~90 days	Colonies in VBS (14 days)	4 males and 2 females	-Novel restraint stress
Makinson <i>et al.</i> (2015)	Long-Evans male rats	100-120 days	Colonies in VBS (14 days)	4 males and 2 females	-Novel restraint stress
Melhorn <i>et al.</i> (2017)	Long-Evans male rats	90 days	Colonies in VBS (14 days)	4 males and 2 females	-Novel restraint stress -Forced swim test
Dhingra <i>et al.</i> (1996)	Wistar male rats	80-90 days	Competition for food (15 sessions, one per day)	2 males	-Worker-Parasite paradigm
Pinhasov <i>et al.</i> (2005)	Sprague-Dawley male rats	160-180g	Competition for food (14 sessions, one per day)	2 males	-Reduction of submissive behavior model apparatus
Askew <i>et al.</i> (2006)	Long-Evans hooded male rats	90 days	Competition for food (15 sessions, one per day)	2 males	-During the food competition
Gordon <i>et al.</i> (2002)	Long-Evans male hooded	32-33 days	Rough and tumble play (4 sessions, one per day)	2 males	-During social interactions

VBS (visible burrow system); AD (acute defeat); RD (repeated defeat); wk (week); SUB (subordinate).

DOM rats showed elevated climbing activity compared to the most SUB rat in VBS (Melhorn et al. , 2017). DOM adolescents rats pinning more than SUB during the rough and tumble play sessions (Gordon et al. , 2002). Seven studies did not observe differences between DOM and SUB animals in relation to stress responsiveness (Blanchard and others, 1995; Choi and others, 2006; Davis and others, 2009; Kozorovitskiy and Gould, 2004; Lucas et al. , 2004; Makinson et al. , 2015; Smeltzer et al. , 2012).

Two studies observed that DOM rats compared to SUB have changes in the neurogenesis in the dentate gyrus (DG) and in the dorsal bed nucleus of the stria terminalis (BNST) (Kozorovitskiy and Gould, 2004; Makinson and others, 2015). DOM and SUB rats presented different patterns in the expression of the glutamic acid decarboxylase 67 (GAD67) enzyme in the prelimbic/infralimbic area of the mPFC (PL/IL), regions CA1/CA3 of the hippocampus and ventral and dorsal peri-paraventricular nucleus of the hypothalamus (peri-PVN) (Choi and others, 2006; Makinson and others, 2015). Two studies observed an alteration in the expression of neuropeptides related to feeding behavior in the arcuate nucleus of the hypothalamus (ARC) and in the amygdala (AMY) (Melhorn and others, 2017; Smeltzer and others, 2012).

Three studies evidenced that the serotonergic system in the frontal cortex (FC), parietal cortex and hippocampus was modulated according to social rank (Blanchard and others, 1991; Dhingra and others, 1996; McKittrick and others, 1995). DOM and SUB rats present differences related to vasopressin system in the lateral septum (LS) and in the external zone of the median eminence of the hypothalamus (Askew and others, 2006; De Goeij and others, 1992). In four studies, the dopaminergic system was modulated in a manner dependent on social rank in the *locus coeruleus* (LC), FC and in the dorsolateral caudate-putamen (DLCPu) (Dhingra and others, 1996; Lucas and others, 2004; Pinhasov and others, 2005; Watanabe and others, 1995).

Discussion

Most of studies exposed rats mainly to the colonies in the VBS. Adults rats housed in VBS, underwent a screening for aggression; the most aggressive are selected to compose the colony of 4 males and 2 females (Blanchard and others, 1995). Each VBS animal is able to take the leadership, and social defeat stress is evidenced by SUB rats in a social group. However, this method seems to be limited to the use of adult rats for the colony composition. In this context, it is not possible to observe if the current social rank is a result of events in the social environment that occurred during infancy or adolescence. A study noted that in childhood and adolescence, rats may develop dominance relationship, by a gradual asymmetry in the assertiveness of pinning numbers and frequency during social play (Panksepp, 1981). Thus, experimental designs in colonies since infancy can be an advantage, since it allows observe the maturation of social behavior and behavioral strategies (e.g. redirected aggression) that are not observed in dyads models (Ito et al. , 2018).

Behavioral responses to SH formation are related to preference for access to resources and the stress responsiveness of DOM rats. DOM rats had access to food preferably is a behavioral strategy in order to avoid conflicts, by changing in the foraging behaviors of members with the lower rank (Lee et al. , 2018). This foraging behavior changes dynamically depending on the social context, where the more stable the hierarchy, the more SUB rats tend to eat less and reduce the time spent eating (Alanärä et al. , 2001; Lee and others, 2018). In addition, DOM rats presented more motivation for the acquisition of resources that serve as reinforcements (Davis and others, 2009). The motivation for food seeking and food intake seems to be related to neurochemical system (e.g. DA and enkephalin) in nucleus accumbens with lateral hypothalamus and AMY mediating energy balance (Jupp and others, 2016; Kelley, 2004; Lucas and others, 2004). High response to restraint stress by the DOM rats compared to SUB, is an indication that chronic social stress was more severe in SUB leading

Table 2. Analysis of the behavioral and neurobiological effects of SH

Author	Behavior	Neurobiology
Blanchard <i>et al.</i> (1991)	DOM more aggressive than SUB.	↑ 5-HIAA levels in the preoptic area, hippocampus and AMY of SUB compared to DOM and control rats.
de Goeij <i>et al.</i> (1992)	SUB animals fed during the clear cycle.	Increase of 160-190% of AVP _i in the ZEME of SUB.
Mckittrick <i>et al.</i> (1995)	SUB was less responsive to stress.	↑ 5-HT ₂ binding in the parietal cortex of SUB compared to control; ↓ 5-HT _{1A} binding in DG of responsive SUB compared to DOM.
Blanchard <i>et al.</i> (1995)	No differences in response to restraint stress.	No changes in the mineralocorticoid or glucocorticoid receptors in hippocampus, hypothalamus and AMY.
Albeck <i>et al.</i> (1997)	DOM was more responsive to stress.	↓ CRF mRNA expression in PVN from NRS compared to DOM and SRS; ↑ CRF mRNA expression in CeA of SRS compared to DOM.
Kozorovitskiy and Gould (2004)	No differences in response to restraint stress.	↑ New neurons in the DG of animals DOM.
Lucas <i>et al.</i> (2004)	No differences in response to restraint stress.	↓ ENK mRNA levels in the NAc of SUB once exposed to VBS; ↓ ENK mRNA levels in the AcbSh of SUB repeatedly exposed to VBS; ↓ DAT binding in the DLCPu of SUB once exposed to VBS; ↑ D2R binding in the AcbSh of SUB once exposed to VBS.
Choi <i>et al.</i> (2006)	↑ Spent time in the open field area of DOM; No differences in response to restraint stress.	↓ GAD67 mRNA in the BSTif of DOM and SUB compared to control; ↑ CRH mRNA levels in the BSTov of SUB compared to control.
Davis <i>et al.</i> (2009)	No differences in response to restraint stress; ↑ Operant responding for reward of DOM.	↑ ORX 1 R mRNA in the mPFC of DOM compared to SUB and control.
Watanabe <i>et al.</i> (1995)	SUB was more responsive to stress.	↑ TH mRNA expression in the LC of SUB compared to DOM and control rats.
Smeltzer <i>et al.</i> (2012)	No differences in response to restraint stress.	↓ AgRP mRNA expression in the ARC of DOM compared to SUB; ↓ POMC mRNA expression in the ARC of DOM compared to SUB.

to an HPA axis hypoactivity (Albeck and others, 1997; Cooper et al. , 2017). Therefore, changes in foraging behaviors may result from chronic exposure to social stress by SUB rats, since sensitivity to orexigenic agents and expression of anorexigenic precursors can be modulated by HPA axis activity (Cortes et al. , 2018; Michopoulos et al. , 2010).

In six from the 17 studies selected, DA and 5-HT neurotransmitter systems were changed as a function of social stimuli (Blanchard and others, 1991; Dhingra and others, 1996; Lucas and others, 2004; McKittrick and others, 1995; Pinhasov and others, 2005; Watanabe and others, 1995). The modulation of the dopaminergic system seems to be a possible underlying mechanism to the maintenance of dominance relationships. As observed in adult rats, administration of the DA D2 receptor (D2R) antagonist (sulpiride) attenuates the dominance of DOM rats during the tube test (Yamaguchi et al. , 2017). Possibly, the attenuation in the levels of dominance is due to the reduction of the motivation for the expression of behaviors (e.g. more pushes and resistance) that reinforce the rank of the animal DOM during the tube test (Zhou et al. , 2017). However, it is unclear whether the amount or availability to binding of DA receptors is related to the predisposition of an individual to become DOM, since the quantity and availability of these receptors only increases after the acquisition of the DOM rank (Czoty et al. , 2017b; Morgan et al. , 2002).

Serotonergic system also plays a key role in the establishment of social hierarchies. The 5-HT receptors has been associated with the control of social behaviors, where administration of a selective 5-HT_{2A} receptor antagonist (M100907) leads to a reduction in the number of affiliative vocalizations in non-human primates (Pitts and Minerva, 2017; van Wel et al. , 2012). Microinjection of 5-HT_{1A} agonist (8-OH-DPAT) into the anterior hypothalamus of adult hamsters, reduced the levels of aggressiveness and dominance (Terranova et al. , 2016). Moreover, it was observed that the gray matter in the dorsal raphe nucleus, which is the origin of projections of 5-HT neurons, was larger in higher-ranked non-human primates

Table 2. (Continued)

Author	Behavior	Neurobiology
Makinson <i>et al.</i> (2015)	No differences in response to restraint stress.	↑GAD67 mRNA expression in the PL/IL, ventral peri-PVN, CA1 and CA3 of SUB compared to DOM; ↓GAD67 mRNA expression in the dorsal peri-PVN and BNSTif of DOM compared to SUB; ↑BDNF mRNA hybridization in the dorsal BNST of SUB compared to DOM.
Melhorn <i>et al.</i> (2017)	Hyporesponsiveness to the stress of the most SUB rat of the colony; ↓ Climbing activity of the most SUB in the FST.	↑ NPY mRNA expression in AMY of the most SUB rat compared to DOM, SUB and control.
Dhingra <i>et al.</i> (1996)	↑ Time spent on food in DOM.	↓ DA and 5-HT in FC of SUB compared to DOM.
Pinhasov <i>et al.</i> (2005)	↑ Time spent on the feeder of DOM compared to SUB.	↑ γ -synuclein mRNA encoding in whole cortex of DOM;
Askew <i>et al.</i> (2006)	↑ Milk consumption of DOM compared to SUB.	↑ V _{1a} R binding in the LS of SUB;
Gordon <i>et al.</i> (2002)	Pins number and duration was higher in DOM	<i>c-Fos</i> mRNA expression in the VMH, dorsal PAG, and dorsal striatum were correlated with behaviors of DOM animals.

VBS (visible burrow system); SUB (subordinate); 5-HT (5-hydroxytryptamine or serotonin); DA (dopamine); DOM (dominant); *c-Fos* (proto-oncogene); FC (frontal cortex); NAc (nucleus accumbens); CRF (corticotropin-releasing factor); mRNA (messenger ribonucleic acid); PVN (paraventricular hypothalamic nucleus); NRS (nonresponsive subordinates); SRS (stress-responsive subordinate); CeA (central amygdala); VMH (ventromedial hypothalamus); PAG (periaqueductal gray); ENK (enkephalin); DAT (dopamine transporter); D2R (dopamine D2 receptor); AcbSh (nucleus accumbens shell); DLCPu (dorsolateral caudate putamen); AVP (arginine vasopressin); V_{1a}R (vasopressin receptor); LS (lateral septum); GAD67 (glutamic acid decarboxylase 67); BSTif (interfascicular nucleus of the stria terminalis); CRH (corticotropin-releasing hormone); BSTov (anterior oval nucleus of the stria terminalis); mPFC (medial prefrontal cortex); DG (dentate gyrus); BDNF (brain-derived neurotrophic factor); AMY (amygdala); AVP; (vasopressin immunostaining); ZEME (zona externa of the median eminence); 5-HIAA (5-hydroxyindoleacetic acid); 5-HT₂/5-HT_{1A} (5-hydroxytryptamine subtype receptor); ORX 1 R (orexin-1 receptor); TH (tyrosine hydroxylase); AgRP (agouti-related peptide); ARC (arcuate nucleus of the hypothalamus); POMC (proopiomelanocortin); PL/IL (prelimbic/infralimbic area of the mPFC); peri-PVN (peri-paraventricular nucleus of the hypothalamus); CA1/CA3 (regions of the hippocampus); BNST (bed nucleus of the stria terminalis); NPY (neuropeptide Y); FST (forced swim test); BNSTif (interfascicular nucleus of the bed nucleus of the stria terminalis); LC (locus coeruleus).

than SUB members (Noonan et al. , 2014). Thus, serotonergic and dopaminergic systems may be the underlying mechanisms involved in the formation of DOM-SUB relationships, but it is still unclear whether the modifications in these systems are the cause or consequence of SH formation.

In this review, the selected studies used adult rats to analyze the neurobiological and behavioral responses associated with SH formation. Little is known, however, whether interventions over the critical period of development of SH would have consequences later in life. In humans, childhood and adolescence are determinants period of life in the process of behavioral maturation and may eventually be associated with the establishment of the DOM-SUB relationship (Cook et al. , 2014; Opendak et al. , 2017). Furthermore, during childhood, social interactions occur with high frequency and duration, which facilitates the long-term observation of neurobehavioral responses to social environment (Achterberg et al. , 2016; Madden and Zup, 2014). Thus, studies that consider the initial period of life as a critical phase for development are necessary, as well as the repercussion on other types of behavior.

Conclusion

This review provides a summary of studies that examined how SH organization is associated with behavioral and neurobiological changes. In the behavioral context, exposure of adult animals to social stimuli alters foraging behaviors and motivation to acquire resources as well as responsiveness to stress as a function of social rank. The formation and maintenance of SH seems to be related to the DA and 5-HT pathway, but it is unclear whether these pathways can predict an individual's social rank during agonist interactions. Additional studies are needed, which consider childhood and adolescence as initial periods of SH formation, identifying possible neurobiological markers that predict social rank and epigenetic mechanisms.

Acknowledgment:

This study was supported by National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), Coordination for the Improvement of Higher Level or Education Personnel (CAPES/COFECUB 797-14) and State of Pernambuco Science and Technology Support Foundation (FACEPE). The English text of this paper has been revised by Sidney Pratt, Canadian, MAT (The Johns Hopkins University), RSAdip - TESL (Cambridge University).

Authors declare no conflict of interest.

References

- Achterberg EJ, van Kerkhof LW, Servadio M, van Swieten MM, Houwing DJ, Aalderink M, Driel NV, Trezza V, Vanderschuren LJ. (2016). Contrasting Roles of Dopamine and Noradrenaline in the Motivational Properties of Social Play Behavior in Rats. *Neuropsychopharmacology* 41(3):858-868. 10.1038/npp.2015.212
- Alanärä A, Burns MD, Metcalfe NB. (2001). Intraspecific resource partitioning in brown trout: the temporal distribution of foraging is determined by social rank. *Journal of Animal Ecology* 70(6):980-986. 10.1046/j.0021-8790.2001.00550.x
- Albeck DS, McKittrick CR, Blanchard DC, Blanchard RJ, Nikulina J, McEwen BS, Sakai RR. (1997). Chronic social stress alters levels of corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin mRNA in rat brain. *J Neurosci* 17(12):4895-4903.
- Askew A, Gonzalez FA, Stahl JM, Karom MC. (2006). Food competition and social experience effects on V1a receptor binding in the forebrain of male Long-Evans hooded rats. *Horm Behav* 49(3):328-336. 10.1016/j.yhbeh.2005.08.001
- Blanchard DC, Cholvanich P, Blanchard RJ, Clow DW, Hammer RP, Jr., Rowlett JK, Bardo MT. (1991). Serotonin, but not dopamine, metabolites are increased in selected brain regions of subordinate male rats in a colony environment. *Brain Res* 568(1-2):61-66.
- Blanchard DC, Spencer RL, Weiss SM, Blanchard RJ, McEwen B, Sakai RR. (1995). Visible burrow system as a model of chronic social stress: behavioral and neuroendocrine correlates. *Psychoneuroendocrinology* 20(2):117-134.
- Brauer J, Call J, Tomasello M. (2008). Chimpanzees do not take into account what others can hear in a competitive situation. *Anim Cogn* 11(1):175-178. 10.1007/s10071-007-0097-0
- Carlos D. (1993). The Concept and Definition of Dominance in Animal Behaviour. *Behaviour* 125(3/4):283-313.
- Choi DC, Nguyen MM, Tamashiro KL, Ma LY, Sakai RR, Herman JP. (2006). Chronic social stress in the visible burrow system modulates stress-related gene expression in the bed nucleus of the stria terminalis. *Physiol Behav* 89(3):301-310. 10.1016/j.physbeh.2006.05.046
- Cook JL, den Ouden HE, Heyes CM, Cools R. (2014). The social dominance paradox. *Curr Biol* 24(23):2812-2816. 10.1016/j.cub.2014.10.014
- Cooper MA, Seddighi S, Barnes AK, Grizzell JA, Dulka BN, Clinard CT. (2017). Dominance status alters restraint-induced neural activity in brain regions controlling stress vulnerability. *Physiol Behav* 179:153-161. 10.1016/j.physbeh.2017.06.003
- Cortes R, Teles M, Oliveira M, Fierro-Castro C, Tort L, Cerda-Reverter JM. (2018). Effects of acute handling stress on short-term central expression of orexigenic/anorexigenic genes in zebrafish. *Fish Physiol Biochem* 44(1):257-272. 10.1007/s10695-017-0431-7
- Czoty PW, Gould RW, Gage HD, Nader MA. (2017a). Effects of social reorganization on dopamine D2/D3 receptor availability and cocaine self-administration in male cynomolgus monkeys. *Psychopharmacology* 234(18):2673-2682. 10.1007/s00213-017-4658-x
- Czoty PW, Gould RW, Gage HD, Nader MA. (2017b). Effects of social reorganization on dopamine D2/D3 receptor availability and cocaine self-administration in male cynomolgus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 234(18):2673-2682. 10.1007/s00213-017-4658-x

- Davis JF, Krause EG, Melhorn SJ, Sakai RR, Benoit SC. (2009). Dominant rats are natural risk takers and display increased motivation for food reward. *Neuroscience* 162(1):23-30. 10.1016/j.neuroscience.2009.04.039
- De Goeij DC, Dijkstra H, Tilders FJ. (1992). Chronic psychosocial stress enhances vasopressin, but not corticotropin-releasing factor, in the external zone of the median eminence of male rats: relationship to subordinate status. *Endocrinology* 131(2):847-853. 10.1210/endo.131.2.1322285
- Dhingra NK, Lakshmana MK, Meti BL, Raju TR. (1996). Subordination induced decrease in 5-hydroxytryptamine and dopamine levels in the frontal cortex--a study using worker-parasite relationship in rats as a model. *Indian J Physiol Pharmacol* 40(3):213-219.
- Dijkstra H, Tilders FJH, Hiehle MA, Smelik PG. (1992). Hormonal reactions to fighting in rat colonies: Prolactin rises during defense, not during offence. *Physiology & Behavior* 51(5):961-968. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(92\)90078-G](https://doi.org/10.1016/0031-9384(92)90078-G)
- Ely DL, Greene EG, Henry JP. (1976). Minicomputer monitored social behavior of mice with hippocampus lesions. *Behavioral Biology* 16(1):1-29. [https://doi.org/10.1016/S0091-6773\(76\)91082-8](https://doi.org/10.1016/S0091-6773(76)91082-8)
- Gordon NS, Kollack-Walker S, Akil H, Panksepp J. (2002). Expression of c-fos gene activation during rough and tumble play in juvenile rats. *Brain Research Bulletin* 57(5):651-659. [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(01\)00762-6](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(01)00762-6)
- Haller J, Kiem DT, Makara GB. (1996). The physiology of social conflict in rats: what is particularly stressful? *Behav Neurosci* 110(2):353-359.
- Hand JL. (1986). Resolution of Social Conflicts: Dominance, Egalitarianism, Spheres of Dominance, and Game Theory. *The Quarterly Review of Biology* 61(2):201-220.
- Higham JP, Heistermann M, Maestripieri D. (2011). The energetics of male-male endurance rivalry in free-ranging rhesus macaques, *Macaca mulatta*. *Animal Behaviour* 81(5):1001-1007. <https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2011.02.001>
- Ito MH, Yamaguchi M, Kutsukake N. (2018). Redirected aggression as a conflict management tactic in the social cichlid fish *Julidochromis regani*. *Proc Biol Sci* 285(1871). 10.1098/rspb.2017.2681
- Ivan DC. (1982). Dynamics of Hierarchy Formation: the Sequential Development of Dominance Relationships. *Behaviour* 80(3-4):218-239. <https://doi.org/10.1163/156853982X00364>
- Jiménez-Morales N, Mendoza-Ángeles K, Porras-Villalobos M, Ibarra-Coronado E, Roldán-Roldán G, Hernández-Falcón J. (2018). Who is the boss? Individual recognition memory and social hierarchy formation in crayfish. *Neurobiology of Learning and Memory* 147:79-89. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2017.11.017>
- Jupp B, Murray JE, Jordan ER, Xia J, Fluharty M, Shrestha S, Robbins TW, Dalley JW. (2016). Social dominance in rats: effects on cocaine self-administration, novelty reactivity and dopamine receptor binding and content in the striatum. *Psychopharmacology (Berl)* 233(4):579-589. 10.1007/s00213-015-4122-8
- Kelley AE. (2004). Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related learning. *Neurosci Biobehav Rev* 27(8):765-776. 10.1016/j.neubiorev.2003.11.015
- Kozorovitskiy Y, Gould E. (2004). Dominance hierarchy influences adult neurogenesis in the dentate gyrus. *J Neurosci* 24(30):6755-6759. 10.1523/JNEUROSCI.0345-04.2004
- Lee W, Yang E, Curley JP. (2018). Foraging dynamics are associated with social status and context in mouse social hierarchies. *PeerJ* 6:e5617. 10.7717/peerj.5617
- Lucas LR, Celen Z, Tamashiro KL, Blanchard RJ, Blanchard DC, Markham C, Sakai RR, McEwen BS. (2004). Repeated exposure to social stress has long-term effects on indirect markers of dopaminergic activity in brain regions associated with motivated behavior. *Neuroscience* 124(2):449-457. 10.1016/j.neuroscience.2003.12.009
- Madden AM, Zup SL. (2014). Effects of developmental hyperserotonemia on juvenile play behavior, oxytocin and serotonin receptor expression in the hypothalamus are age and sex dependent. *Physiol Behav* 128:260-269. 10.1016/j.physbeh.2014.01.036
- Makinson R, Lundgren KH, Seroogy KB, Herman JP. (2015). Chronic social subordination stress modulates glutamic acid decarboxylase (GAD) 67 mRNA expression in central stress circuits. *Physiol Behav* 146:7-15. 10.1016/j.physbeh.2015.04.025

- McKittrick CR, Blanchard DC, Blanchard RJ, McEwen BS, Sakai RR. (1995). Serotonin receptor binding in a colony model of chronic social stress. *Biol Psychiatry* 37(6):383-393.
- Melhorn SJ, Elfers CT, Scott KA, Sakai RR. (2017). A closer look at the subordinate population within the visible burrow system. *Physiol Behav* 178:110-116. 10.1016/j.physbeh.2017.01.039
- Michopoulos V, Loucks T, Berga SL, Rivier J, Wilson ME. (2010). Increased ghrelin sensitivity and calorie consumption in subordinate monkeys is affected by short-term astressin B administration. *Endocrine* 38(2):227-234. 10.1007/s12020-010-9378-5
- Morgan D, Grant KA, Gage HD, Mach RH, Kaplan JR, Prioleau O, Nader SH, Buchheimer N, Ehrenkaufer RL, Nader MA. (2002). Social dominance in monkeys: dopamine D2 receptors and cocaine self-administration. *Nat Neurosci* 5(2):169-174. 10.1038/nm798
- Noonan MP, Sallet J, Mars RB, Neubert FX, O'Reilly JX, Andersson JL, Mitchell AS, Bell AH, Miller KL, Rushworth MFS. (2014). A Neural Circuit Covarying with Social Hierarchy in Macaques. *PLOS Biology* 12(9):e1001940. 10.1371/journal.pbio.1001940
- Opendak M, Gould E, Sullivan R. (2017). Early life adversity during the infant sensitive period for attachment: Programming of behavioral neurobiology of threat processing and social behavior. *Dev Cogn Neurosci* 25:145-159. 10.1016/j.dcn.2017.02.002
- Panksepp J. (1981). The ontogeny of play in rats. *Dev Psychobiol* 14(4):327-332. 10.1002/dev.420140405
- Pinhasov A, Ilyin SE, Crooke J, Amato FA, Vaidya AH, Rosenthal D, Brenneman DE, Malatynska E. (2005). Different levels of gamma-synuclein mRNA in the cerebral cortex of dominant, neutral and submissive rats selected in the competition test. *Genes Brain Behav* 4(1):60-64. 10.1111/j.1601-183X.2004.00108.x
- Pitts EG, Minerva AR. (2017). 3,4-Methylenedioxymethamphetamine Increases Affiliative Behaviors in Squirrel Monkeys in a Serotonin 2A Receptor-Dependent Manner. 42(10):1962-1971. 10.1038/npp.2017.80
- Qu C, Ligneul R, Van der Henst JB, Dreher JC. (2017). An Integrative Interdisciplinary Perspective on Social Dominance Hierarchies. *Trends Cogn Sci* 21(11):893-908. 10.1016/j.tics.2017.08.004
- Smeltzer M, Scott K, Melhorn S, Krause E, Sakai R. (2012). Amylin blunts hyperphagia and reduces weight and fat gain during recovery in socially stressed rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 303(6):R676-682. 10.1152/ajpregu.00090.2012
- Terranova JJ, Song Z, Larkin TE, 2nd, Hardcastle N, Norvelle A, Riaz A, Albers HE. (2016). Serotonin and arginine-vasopressin mediate sex differences in the regulation of dominance and aggression by the social brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 113(46):13233-13238. 10.1073/pnas.1610446113
- van Wel JH, Kuypers KP, Theunissen EL, Bosker WM, Bakker K, Ramaekers JG. (2012). Effects of acute MDMA intoxication on mood and impulsivity: role of the 5-HT2 and 5-HT1 receptors. *PLoS One* 7(7):e40187. 10.1371/journal.pone.0040187
- Watanabe N, Yamamoto M. (2015). Neural mechanisms of social dominance. *Front Neurosci* 9:154. 10.3389/fnins.2015.00154
- Watanabe Y, McKittrick CR, Blanchard DC, Blanchard RJ, McEwen BS, Sakai RR. (1995). Effects of chronic social stress on tyrosine hydroxylase mRNA and protein levels. *Brain Res Mol Brain Res* 32(1):176-180.
- Williamson CM, Romeo RD, Curley JP. (2017). Dynamic changes in social dominance and mPOA GnRH expression in male mice following social opportunity. *Hormones and Behavior* 87(Supplement C):80-88. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.11.001>
- Yamaguchi Y, Lee Y-A, Kato A, Jas E, Goto Y. (2017). The Roles of Dopamine D2 Receptor in the Social Hierarchy of Rodents and Primates. *Scientific Reports* 7:43348. 10.1038/srep43348
- Zhou T, Sandi C, Hu H. (2018). Advances in understanding neural mechanisms of social dominance. *Curr Opin Neurobiol* 49:99-107. 10.1016/j.conb.2018.01.006
- Zhou T, Zhu H, Fan Z, Wang F, Chen Y, Liang H, Yang Z, Zhang L, Lin L, Zhan Y et al. . (2017). History of winning remodels thalamo-PFC circuit to reinforce social dominance. *Science* 357(6347):162. 10.1126/science.aak9726