



**Efeitos da administração aguda de etanol sobre a aprendizagem no reconhecimento de objetos em camundongos nadadores**

*Effects of acute ethanol administration on object recognition learning in swimmers mice*

**José Geraldo Pereira da Cruz\*, Débora Delwing Dal Magro,  
Júlia Niehues da Cruz, Roberto Roecker**

Universidade Regional de Blumenau, Departamento de Ciências Naturais  
Rua Antônio da Veiga 140, Blumenau, Santa Catarina, 89010-971

\*Autor para correspondência: jgcruz@furb.br

**Recebido em 21/01/2009 - Aceito em 27/02/2009**

**RESUMO:** Este estudo examina a capacidade do exercício físico em reduzir as graves alterações comportamentais induzidas pelo álcool. Associações entre reconhecimento de objetos e o teste do campo aberto foram estudadas. Camundongos nadadores e sedentários controles receberam diferentes doses de etanol (0; 0,6; 0,8; 1,0 e 1,2 g/kg). Os testes foram realizados 2 ou 24 horas após o treinamento. Durante a sessão teste de 5 minutos, os animais foram expostos a dois objetos: o objeto familiar utilizado no treinamento e um novo objeto. Análises comportamentais durante os testes, mostraram que os controles sedentários durante o ensaio de 2 horas e, os camundongos nadadores durante o teste de 2 e 24 horas, injetados com salina antes do treinamento, permaneceram mais tempo explorando o novo que o objeto familiar durante os testes. Em contraste, camundongos injetados com etanol apresentavam o mesmo tempo de exploração do objeto familiar e do novo ( $F_{4,196} = 8.802$ ;  $p < 0,001$ ; razão de discriminação). O etanol durante o ensaio de 2 horas aumentou significativamente o tempo de motilidade ( $F_{4,196} = 10.567$ ;  $p < 0,001$ ) e diminuiu o tempo total de imobilidade ( $F_{4,196} = 17.55$ ;  $p < 0,001$ ) no campo aberto, sugerindo um efeito ansiolítico. O treinamento de natação aumentou significativamente a exploração durante os testes de 2 e 24 horas após o tratamento ( $F_{4,196} = 4.721$ ;  $p < 0,001$ ). Estes resultados sugerem que o exercício de natação modifica memória e aprendizagem, mas é incapaz de bloquear os

efeitos tóxicos do etanol. Além disso, o exercício de natação aumenta a exploração em camundongos, independente do tratamento agudo com etanol.

**PALAVRAS-CHAVE:** álcool, aprendizagem, exercício, memória

**ABSTRACT:** The present study examined whether physical exercise might reduce the severity of alcohol-induced behavioral alterations. The associative between object recognition and open field test was studied. Swimmers mice and sedentary controls received different doses of ethanol (0; 0,6; 0,8; 1,0 or 1,2 g/kg). Tests were performed the 2 or 24 h after the training. During a 5 min testing session, animals were exposed to two objects: the familiar object from the previous in training and novel object. Analysis of behavior during testing showed that sedentary controls during test of 2 h and exercising mice during test of 2 h and 24 h injected with saline before training spent more time exploring the novel than a familiar object during testing. In contrast, mice injected with ethanol spent equal amounts of time exploring the novel and the familiar object ( $F_{4,196} = 8.802$ ;  $p < 0,001$ ; discrimination ratio). The ethanol during test of 2 h significantly increased ambulation time ( $F_{4,196} = 10.567$ ;  $p < 0,001$ ) and decreases total time spent immobilized ( $F_{4,196} = 17.55$ ;  $p < 0,001$ ) in open field, suggesting an anxiolytic effect. Swimming training significantly increased rearing during test of 2 h and 24 h before treatment ( $F_{4,196} = 4.721$ ;  $p < 0,001$ ). These results suggest that exercise of swimming alter learning and memory, but is unable to block the toxic effects of ethanol. Addition, the exercise of swimming increases the rearing in mice independent acute ethanol treatment.

**KEYWORDS:** alcohol, exercise, learning, memory

## 1. INTRODUÇÃO

Diversos estudos envolvendo técnicas neuropsicológicas têm revelado um amplo espectro de déficits cognitivos associados com a dependência ao álcool; estando relacionado com a quantidade álcool ingerido e às condições do ambiente. Apesar de vários estudos demonstrarem os efeitos benéficos do exercício físico sobre a memória e aprendizagem, pouco se sabe sobre sua interação com etanol.

Estudos em animais sugerem que os efeitos do etanol sobre a memória estariam relacionados aos seus efeitos sobre a formação hipocampal (CLARK et al., 2000; MUMBY et al., 2002; SILVERS et al., 2003). Entretanto, esta idéia é contrariada por estudos onde o hipocampo foi lesionado. Nestes experimentos, não foi observado nenhuma interferência nos efeitos comportamentais induzidos pelo etanol (DEVENPORT & HALE, 1989). Os resultados sugerem que outras regiões do sistema nervoso podem ser sensíveis ao tratamento agudo com etanol, como a área pré-frontal do neocórtex. Porém, animais submetidos ao tratamento agudo com etanol demonstram um déficit de memória hipocampo-dependente, quando submetidos ao teste de reconhecimento de objetos (GARCIA-MORENO et al., 2002; RYABININ et al., 2002). Isto ocorre apenas quando estes animais são tratados com etanol antes do treinamento. Sugerindo que etanol interfere mais na aquisição que na consolidação da memória. As

informações das características dos objetos não seriam bem armazenadas devido à diminuição na capacidade exploratória, levando a um déficit mnemônico (RYABININ et al., 2002).

O exercício físico regular, ao contrário do tratamento agudo com etanol, tem sido relacionado com a melhora da função cognitiva em roedores (ALAEI et al., 2007; ALAEI et al., 2008; CHEN et al., 2008; MELLO et al., 2008; VAN DER BORGHT et al., 2007; VAYNMAN et al., 2004; UYSAL et al., 2005); sendo observado alterações neuroquímicas no hipocampo capazes de melhorarem a memória espacial (FORDYCE & FARRAR, 1991; FORDYCE & WEHNER, 1993; VAN PRAAG et al., 1999). Dentre os achados relacionados ao exercício físico com as funções cognitivas está o aumento da neurogênese hipocampal (CLARK et al., 2008; DURING & CAO, 2006; VAN PRAAG et al., 1999), a redução de variáveis relacionadas ao estresse oxidativo (RADAK et al., 2006), o aumento dos níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (do inglês *brain-derived neurotrophic factor*; BDNF, HUANG et al., 2006; VAYNMAN et al., 2006), o incremento da vascularização cerebral (ISAACS et al. 1992) e uma variedade de mudanças morfológicas (ARIDA et al., 2004). Além disso, o exercício é capaz de reverter o déficit mnemônico causado por diferentes fatores, como a morfina (ALAEI et al., 2006), a exposição pré-natal ao etanol

(CHRISTIE et al., 2005; THOMAS et al., 2008) e bloquear a redução na locomoção e esquiva em camundongos submetidos ao tratamento agudo com etanol (MOLLENAUER et al., 1991).

Estes estudos sugerem que o etanol interfere na aquisição da memória enquanto o exercício físico pode reduzir os efeitos tóxicos causados pela administração aguda do etanol. A proposta deste trabalho foi de observar se camundongos nadadores melhoram a capacidade de reconhecerem novos objetos, quando comparado com os camundongos sedentários, após sofrerem um tratamento agudo com etanol durante o pré-treinamento.

## 2. MÉTODOS

**2.1. Animais:** Foram utilizados camundongos da linhagem *Swiss*, machos, de 8 semanas de idade, procedentes do biotério central da Universidade Regional de Blumenau no estado de Santa Catarina. Os animais foram mantidos em gaiolas coletivas, com 10 animais, a 26°C, alimentados com ração padrão e água *ad libitum*. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética na Experimentação Animal de acordo com orientações institucionais.

**2.2. Drogas:** Todos os reagentes empregados foram de grau analítico ou de elevada pureza. O etanol (grau de pureza de 98%) foi diluído em solução salina (0,9% NaCl) a 14% (p/v) e utilizado em todos os experimentos. A solução salina foi preparada com NaCl em água destilada e

utilizada para injeção intraperitoneal nos animais controle na dose de 1 ml/kg de peso corporal. O volume de etanol administrado foi ajustado de acordo com a concentração estabelecida.

**2.3. Treinamento:** Os camundongos foram divididos em 2 grupos. Um grupo de camundongos sedentários e um grupo de nadadores. Os camundongos do grupo dos nadadores foram treinados a nadar por 30 minutos/dia, 5 dias na semana, durante 8 semanas. Este exercício corresponde a uma intensidade abaixo do limiar anaeróbico. O grupo sedentário foi transportado para a sala de experimentação e manipulado exatamente como os animais do grupo nadadores, pelo mesmo tempo, porém sem realizar a natação. Os animais sedentários, foram colocados na água rasa, durante 30 minutos, em 5 dias da semana, sendo utilizados como controle. No final do período de treinamento os camundongos foram divididos em 10 grupos de 10 animais, onde 5 grupos eram constituídos por animais sedentários e 5 por nadadores. Posteriormente tratados com injeção intraperitoneal de salina ou etanol (0,6; 0,8; 1,0 e 1,2 g/kg de etanol). Após administração do etanol os camundongos foram submetidos individualmente ao treinamento em campo aberto e teste de reconhecimento de objetos simultaneamente.

**2.4. Reconhecimento de Objetos:** Quando roedores são apresentados a objetos

familiares e novos, eles passam uma maior porção do tempo explorando o novo objeto. Este comportamento típico tem sido utilizado no desenho de um paradigma comportamental conhecido como tarefa de reconhecimento de objetos (ENNACEUR & DELACOUR, 1988), o qual vem sendo amplamente utilizado para avaliar os mecanismos envolvidos na formação de memórias declarativas (COYLE et al., 2009). O teste de reconhecimento de objetos foi realizado em uma caixa de madeira circular com 40 cm de diâmetro e 50 cm de altura. Todos os animais foram habituados ao ambiente durante 4 dias, tendo 5 minutos por dia para livre exploração do aparato na ausência de objetos. Os objetos feitos de vidro foram fixados à arena com fita adesiva. Após tratamento com salina ou etanol os animais foram colocados na arena contendo dois objetos idênticos (A e B) para livre exploração por 5 minutos. O teste foi repetido 2 horas depois para testar a memória de curta duração (MCD) ou 24 horas depois do treino para testar a memória de longa duração (MLD). Nos testes, um dos objetos foi substituído por um novo objeto (C, para MCD ou D, para MLD) e o camundongo foi colocado na arena por mais 5 minutos. As posições dos objetos (familiar e novo) foram randomizadas e a arena foi limpa entre os testes. Exploração foi definida como cheirar ou tocar o objeto com o nariz e/ou as patas dianteira. Sentar ou andar em torno do objeto não foi considerado comportamento exploratório. O tempo

gasto explorando cada objeto foi marcado por um observador cego ao tratamento recebido pelo animal e expresso em percentual do total de tempo de exploração computado em segundos; permitindo determinar a razão de discriminação estabelecida a partir da proporção de tempo de exploração do objeto novo em relação ao objeto familiar ( $t_{novo}/t_{novo} + t_{familiar}$ ).

*2.5. Campo aberto:* Para analisar a atividade exploratória, locomotora e ansiedade, os animais foram submetidos à tarefa de campo aberto. O teste do campo aberto consistiu na mensuração das variáveis comportamentais dos indivíduos experimentais, colocados em uma arena limitada por uma parede circular segundo Broadhurst (1960). O interior desta arena, de 280 cm de diâmetro, foi pintado de preto e o assoalho foi subdividido em segmentos de linhas brancas para formar 19 espaços iguais. Para testar a atividade exploratória e locomotora 2 ou 24 horas após o tratamento com salina ou etanol, os animais foram colocados no campo aberto para livre exploração por 5 minutos; onde foram anotadas as percentagens dos tempos nas seguintes categorias comportamentais: motilidade (locomocão entre quadrantes), imobilidade (ficar imóvel), exploração (elevar os membros superiores, apoiado nos inferiores) e auto-limpeza (passar os membros superiores sobre a cabeça).

2.6. *Análise estatística:* Os resultados foram expressos com média  $\pm$  erro padrão da média e submetidos à análise de variância de duas vias (two-way ANOVA tests), onde foram comparados os grupos de sedentários com os nadadores submetidos aos diferentes tratamentos com salina ou etanol, seguido pelo pós-teste de Newman-Keuls. Um nível de significância menor de 5% foi utilizado em todas as análises comportamental realizadas individualmente ( $p < 0,05$ ).

### 3. RESULTADOS

O tempo na exploração de objetos familiares e novos objetos foram realizados em dois períodos após a sessão de treinamento. Roedores ao reconhecerem os objetos familiares aumentam o tempo de exploração dos novos objetos. Análise de variância de duas vias demonstrou diferenças significativas na razão de discriminação, proporção de tempo de exploração do novo objeto em relação ao objeto familiar ( $F_{4,196} = 8.802$ ;  $p < 0,001$ ). Camundongos sedentários tratados com solução salina apresentaram razão de discriminação apenas para o teste realizado 2 horas (memória à curto prazo), mas não 24 horas após a sessão de treinamento (memória à longo prazo); enquanto os camundongos nadadores responderam aos

dois períodos ( $p < 0,001$ ). Camundongos sedentários e nadadores que receberam injeção intraperitoneal de diferentes doses de etanol não apresentaram diferenças significativas nos dois períodos após a sessão de treinamento ( $p > 0,05$ ), com menor razão de discriminação 2 horas em relação aos sedentários, bem como 2 e 24 horas em relação aos nadadores, segundo o pós-teste de Newman-Keuls ( $p < 0,001$ ; Figura 1A). Análise de variância de duas vias também demonstrou diferenças significativas na percentagem do tempo de exploração dos novos objetos ( $F_{4,196} = 15.429$ ;  $p < 0,001$ ). Camundongos controles tratados com solução salina exploraram mais os novos objetos apenas 2 horas após o tratamento; enquanto os nadadores exploraram mais nos períodos de 2 e 24 horas, quando comparados com os animais sedentários e nadadores tratados com diferentes doses de etanol ( $p < 0,001$ ). Os camundongos controles e nadadores tratados com diferentes doses de etanol, não apresentaram diferenças na capacidade de exploração dos novos objetos segundo o teste de Newman-Keuls ( $p > 0,05$ ; Figura 1B). Análise de variância de duas vias não mostrou diferenças significativas na percentagem de tempo de exploração de objetos familiares entre os camundongos tratados com solução salina ou diferentes doses de etanol ( $F_{4,196} = 1.091$ ;  $p > 0,05$ ; Figura 1C)

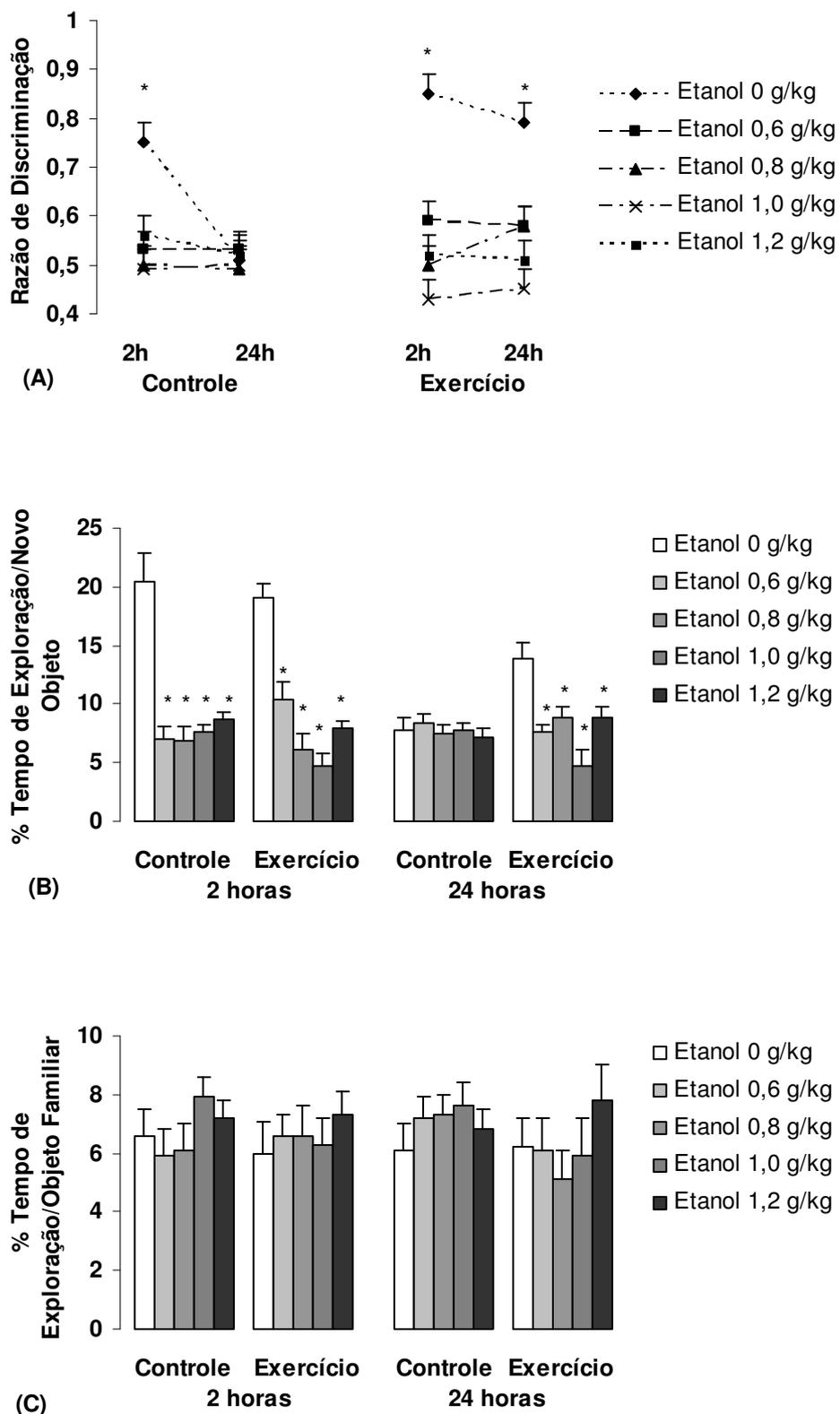
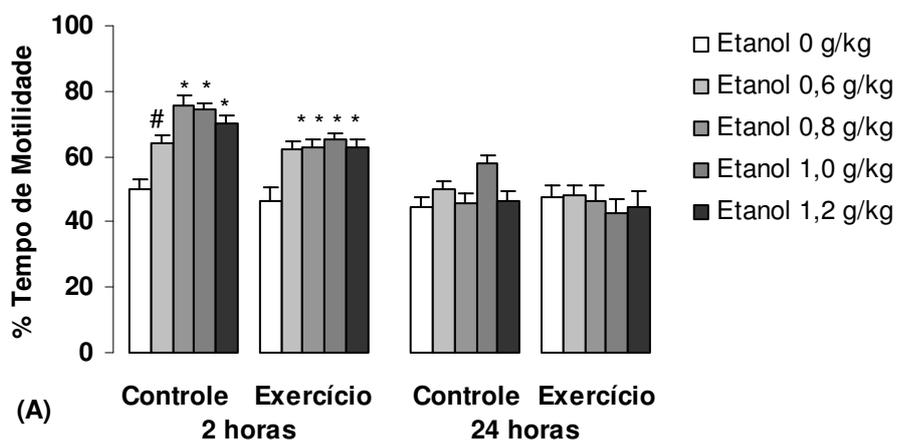


Figura 1. Reconhecimento de objetos após exercício de natação e tratamento com etanol 2 e 24 horas após treinamento. (A) Razão de discriminação ( $t_{novo}/t_{novo} + t_{familiar}$ ). (B) Percentagem do tempo de exploração dos novos objetos em relação ao tempo total

da sessão. (C) Percentagem do tempo de exploração dos objetos familiares em relação ao tempo total da sessão. Linhas verticais representam o erro padrão da média e as barras a média dos subgrupos de camundongos (n = 10; \*p<0,001; teste de Newman-Keuls).

Análise de variância de duas vias mostrou aumento significativo na percentagem do tempo de motilidade ( $F_{4,196} = 10.587$ ;  $p < 0,001$ ) apenas para o teste de 2 horas nos camundongos sedentários e nadadores submetidos ao tratamento com diferentes doses de etanol, quando comparado com os animais tratados com solução salina. O teste de Newman-Keuls não mostrou diferenças significativas entre os diferentes grupos testados 24 horas após o treinamento ( $p > 0,05$ ; Figura 2A). Resultados semelhantes foram observados na percentagem do tempo de imobilidade,

com redução significativa para os camundongos sedentários e nadadores 2 horas após o treinamento ( $F_{4,196} = 17.555$ ;  $p < 0,001$ ; Figura 2B). Análise de variância de duas vias mostrou aumento significativo na percentagem do tempo de exploração dos camundongos nadadores quando comparados com os sedentários, tratados com solução salina ou diferentes doses de etanol, 2 ou 24 horas após a sessão de treinamento ( $F_{4,196} = 4.721$ ;  $p < 0,001$ ; Figura 2C). Não foram demonstradas diferenças significativas nas percentagens de tempo de auto-limpeza ( $F_{4,196} = 1.830$ ;  $p > 0,05$ ; Figura 2D).



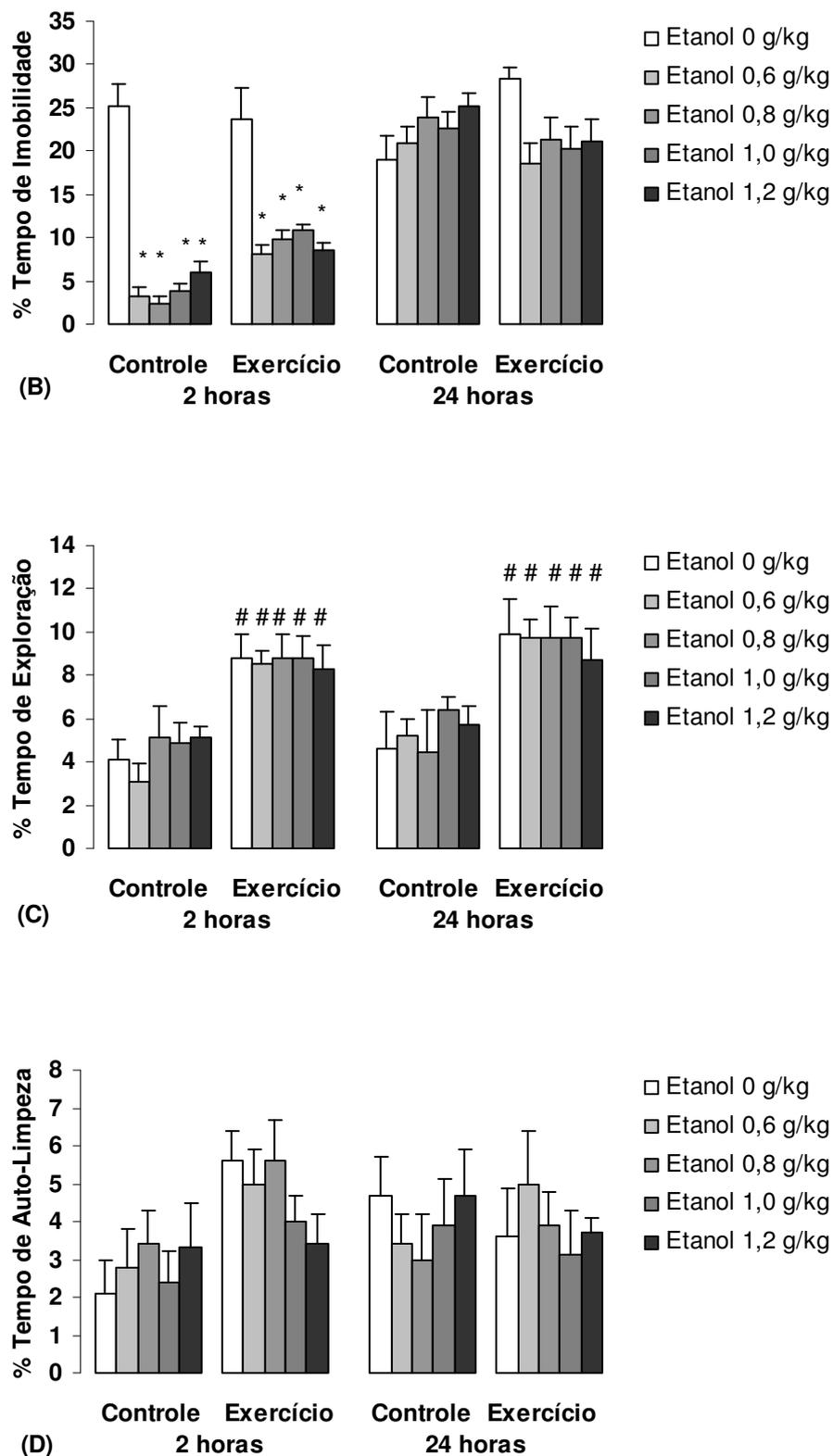


Figura 2. Campo aberto 2 e 24 horas após tratamento com etanol em camundongos sedentários e nadadores. (A) Percentagem do tempo de motilidade. (B) Percentagem do tempo de imobilidade. (C) Percentagem do tempo de exploração. (D) Percentagem do

tempo de auto-limpeza. Percentagens estabelecidas em relação ao tempo total da sessão. Linhas verticais representam o erro padrão da média e as barras a média dos subgrupos de camundongos ( $n = 10$ ,  $\#p < 0,05$ ,  $*p < 0,001$ , teste de Newman-Keuls).

#### 4. DISCUSSÃO

Os resultados demonstram que o exercício de natação modifica de forma significativa memória e aprendizagem em camundongos adultos. Animais nadadores exploram mais os novos objetos que os sedentários, quando estes são tratados com solução salina. Os camundongos nadadores apresentaram memória a curto e longo prazo para reconhecimento dos objetos, enquanto os sedentários, apenas memória em curto prazo, como demonstrando pela razão de discriminação entre os objetos e a percentagem de exploração dos novos objetos (Figura 1). Estes resultados estão de acordo com os obtidos em outros estudos, realizados com objetivo de entender as bases neurobiológicas da aprendizagem relacionada com a atividade física. O treinamento na roda de corrida melhora a memória espacial de roedores (ALAEI et al., 2006; ANDERSON et al., 2000; ANG et al., 2006; FORDYCE & FARRAR, 1991; HUANG et al., 2006; MELLO et al., 2008; VAN PRAAG et al., 1999; VAYNMAN et al., 2004) e o desempenho de ratos no labirinto aquático de Morris, através do aumento na atividade do sistema colinérgico (ANG et al., 2006), reforçando os processos de memória e aprendizagem através de diferentes vias moleculares (ALAEI et al., 2008).

Porém, animais sedentários ou nadadores submetidos ao tratamento agudo com etanol mostraram um déficit de memória para curto e longo prazo, quando comparado com os animais tratados com solução salina (Figura 1). A natação não foi capaz de bloquear os efeitos tóxicos do etanol sobre memória e aprendizagem dos camundongos. Um grande número de experimentos demonstra que o déficit cognitivo estaria associado ao tratamento agudo com etanol (BERRY & MATTHEWS, 2004; MATTHEWS et al., 2002; REZAYOF et al., 2008; SHIMIZU et al., 1998; WHITE et al., 1997). Vários neurotransmissores podem estar envolvidos nestes efeitos do etanol. Entretanto, talvez por sua abundância no sistema nervoso central, os sistemas gabaérgicos e glutamatérgicos sejam responsáveis por grande parte das alterações provocadas pela exposição aguda ao etanol. Um grande volume de evidências sugere que os receptores GABA<sub>A</sub> desempenham um papel fundamental nos efeitos do etanol. Quando estes receptores são expostos a concentrações farmacologicamente relevantes de etanol ocorre a potencialização da corrente de cloreto, desencadeadas pelo neurotransmissor GABA (HANCHAR et al., 2004) resultando em sedação, ansiedade e amnésia (RYABININ, 1998). Agudamente, o etanol inibe a atividade do receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA) *in vitro* (LOVINGER et

al., 1989) e *in vivo* (SIMSON et al., 1991); esta ação na região dorsal do hipocampo poderia estar relacionada ao déficit de memória induzidos pelo etanol (BESHEER et al., 2008; REZAYOF et al., 2008; SHIMIZU et al., 1998). Bunsey e Eichenbaum (1996) demonstraram que o hipocampo é fundamental na mediação de memória espacial declarativa dos animais, sendo necessário para consolidar as informações relacionadas ao reconhecimento dos objetos. As investigações comportamentais confirmam que a amnésia provocada pelo etanol é semelhante aos efeitos observados após lesões no hipocampo (BROWNING et al., 1992).

O tratamento agudo com diferentes doses de etanol em camundongos sedentários ou nadadores aumentou a motilidade e diminuiu a imobilidade 2 horas após o tratamento no campo aberto; indicando uma redução do medo e/ou ansiedade. O mesmo não foi observado 24 horas após o tratamento, quando o desempenho dos animais sedentários e nadadores foram idênticos (Figura 2A e 2B). Estes resultados estão de acordo com os estudos de Durcan e Lister (1988), onde foi demonstrado que os efeitos do etanol na atividade locomotora e ansiedade em camundongos permanecem por um período de até 2 horas. Entretanto,

apenas os animais que realizaram exercício de natação, tratados com solução salina ou etanol, apresentaram aumento na porcentagem do tempo de exploração no campo aberto, 2 ou 24 horas após o tratamento (Figura 2C). Os mecanismos neurobiológicos relacionados com estes resultados não estão claros. As mudanças observadas nos camundongos podem estar relacionadas com a diminuição do estresse e da ansiedade, sendo a serotonina o principal neurotransmissor responsável pelas mudanças observadas nos camundongos após o exercício de natação e tratados com etanol. Apóia esta hipótese o aumento dos receptores 5-HT<sub>1B</sub> induzido pelo etanol na área ventral tegumentar, responsáveis pela mediação e ativação de neurônios dopaminérgicos nas regiões mesolímbicas, responsáveis pelo aumento da motilidade em roedores tratados com etanol (MYLECHARANE, 1996; YAN et al., 2005). Segundo Leasure e Jonas (2008), ratos submetidos a exercícios forçado ou voluntário aumentam à atividade exploratória quando submetidos ao campo aberto. Nossos resultados confirmam estes resultados, com aumento na atividade exploratória de camundongos nadadores independente do tipo de tratamento; sugerindo que as vias funcionais relacionadas à atividade exploratória em camundongos não são afetadas pelo tratamento agudo com etanol.

## **5. CONCLUSÕES**

O exercício crônico de natação modifica sistemas neuroquímicos importantes nos processos de memória e aprendizagem, mas é incapaz de bloquear os efeitos tóxicos do etanol. Entretanto, aumenta a atividade exploratória dos camundongos independente do tratamento; sugerindo que os processos de memória e aprendizagem apresentam mecanismos neurobiológicos distintos daqueles relacionados com a atividade exploratória, sendo estes insensíveis ao tratamento agudo com baixas doses de etanol em camundongos nadadores.

## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALAEI, H.; BORJEIAN, L.; AZIZI, M.; ORIAN, S.; POURSHANAZARI, A.; HANNINEN, O. Treadmill running reverses retention deficit induced by morphine. *European Journal of Pharmacology*. v. 536, n. 1-2, p. 138-141, 2006.

ALAEI, H.; MOLOUDI, R.; SARKAKI, A. R. Effects of treadmill running on mid-term memory and swim speed in the rat with Morris water maze test. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*. v. 12, n. 1, p. 72-75; 2008.

ALAEI, H.; MOLOUDI, R.; SARKAKI, A. R.; AZZI-MALEKABADI, H.; HANNINEN, O. Daily running promotes spatial learning and memory in rats. *Pathophysiology*. v. 14, n. 2, p. 105-108, 2007.

ANDERSON, B.J.; RAPP, D.N.; BAEK, D.H.; MCCLOSKEY, D.P.; COBURN-LITVAK, P.S.; ROBINSON, J.K. Exercise influences spatial learning in the radial arm maze. *Physiology & Behavior*. v. 70, n. 5, p. 425-429, 2000.

ANG, E. T.; DAWE, G. S.; WONG, P. T.; MOOCHHALA, S.; NG, Y. K. Alterations in spatial learning and memory after forced exercise. *Brain Research*. v. 1113, n. 1, p. 186-193, 2006.

ARIDA, R. M.; SCORZA, C. A.; DA SILVA, A. V.; SCORZA, F. A.; CAVALHEIRO, E. A. Differential effects of spontaneous versus forced exercise in rats on the staining of parvalbumin-positive neurons in the hippocampal formation. *Neuroscience Letters*. v. 364, n. 1, p. 135-138, 2004.

BERRY, R. B.; MATTHEWS, D. B. Acute ethanol administration selectively impairs spatial memory in C57BL/6J mice. *Alcohol*. v. 32, n. 10, p. 9-18, 2004.

BESHEER, J.; SCHROEDER, J. P.; STEVENSON, R. A.; HODGE, C. W. Ethanol-induced alterations of c-Fos immunoreactivity in specific limbic brain regions following ethanol discrimination training. *Brain Research*. v. 1232, n. 1, p. 124-131, 2008.

BROADHURST, P.L. Experiments in psychogenetics. In: Eisenk, H.J. *Experiments in Personality* (pp. 31-71). London: Routledge and Kegan Paul, 1960.

BROWNING, M. D.; HOFFER, B. J.; DUNWIDDIE, T. V. Alcohol, memory and molecules. *Alcohol Health & Research World*. v. 16, n. 4, p. 280-284, 1992.

BUNSEY, M.; EICHENBAUM, H. Conservation of hippocampal memory function in rats and humans. *Nature*. v. 379, n. 6562, p. 255-257, 1996.

CHEN, H.; LIN, L.; YU, L.; LIU, Y.; KUO, Y.; HUANG, A.; CHIANG, J.; WU, F.; LIAO, P.; JEN, C. J. Treadmill exercise enhances passive avoidance learning in rats: The role of down-regulated serotonin system in the limbic system. *Neurobiology of Learning and Memory*. v. 89, n. 4, p. 489-496, 2008.

CHRISTIE, B. R.; SWANN, S. E.; FOX, C. J.; FROG, D.; LIEBLICH, S. E.; REDILA, V.; WEBBER, A. Voluntary exercise rescues deficits in spatial memory and long-term potentiation in prenatal ethanol-exposed male rats. *European Journal of Neuroscience*. v. 21, n. 6, p. 1719-1726, 2005.

CLARK, P. J.; BRZEZINSKA, W. J.; THOMAS, M. W.; RYZHENKO, N. A.; TOSHKOV, S. A.; RHODES, J. S. Intact neurogenesis is required for benefits of exercise on spatial memory but not motor performance or contextual fear conditioning in C57BL/6J mice. *Neuroscience*. v. 155, n. 5, p. 1048-1058, 2008.

CLARK, R. E.; ZOLA, S.M.; SQUIRE, L. R.. Impaired recognition memory in rats after damage of the hippocampus. *The Journal of Neuroscience*. v. 20, n. 23, p. 8853-8860, 2000.

COYLE, P.; TRAN, N.; FUNG, J. N. T.; SUMMERS, B. L.; ROFE, A. M. Maternal dietary zinc supplementation prevents aberrant behaviours in an object recognition task in mice offspring exposed to LPS in early pregnancy. *Behavioural Brain Research*. v. 197, n. 1, p. 210-218, 2009.

DEVENPORT, L. D.; HALE, R. L. Contributions of hippocampus and neocortex to the expression of ethanol effects. *Psychopharmacology (Berl)*. v. 99, n. 3, p. 337-344, 1989.

DURCAN, M. J.; LISTER, R. G. Time course of ethanol's effects on locomotor activity, exploration and anxiety in mice. *Psychopharmacology*. v. 96, n. 1, p. 67-72, 1988.

DURING, M. J.; CAO, L. VEGF a mediator of the effect of experience on hippocampal neurogenesis. *Current Alzheimer Research*. v. 3, n. 1, p. 29-33, 2006.

ENNACEUR, A.; DELACOUR, J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. I: Behavioral data. *Behavioural Brain Research*. v. 31, n. 1, p. 47-59, 1988.

FORDYCE, D. E.; FARRAR, R. P. Physical activity effects on hippocampal and parietal cortical cholinergic function and spatial learning in F344 rats. *Behavioural Brain Research*. v. 43, n. 2, p. 115-123, 1991.

FORDYCE, D. E.; WEHNER, J. M. Physical activity enhances spatial learning performance with an associated alteration in hippocampal protein kinase C activity in C57BL/6 and DBA/2 mice. *Brain Research*. v. 619, n. 1-2, p. 111-119, 1993.

GARCIA-MORENO, L. M.; CONEJO, N. M.; CAPILLA, A.; GARCÍA-SÁNCHEZ, O.; SENDEREK, K.; ARIAS, J. L. Chronic ethanol intake and object recognition in young and adult rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. v. 26, n. 5, p. 831-837, 2002.

HANCHAR, H. J.; WALLNER, M.; OLSEN, R. W. effects on gamma-aminobutyric acid type a receptors: Are extrasynaptic receptors the answer? *Life Sciences*. v. 76, n. 1, p. 1-8, 2004.

HUANG, A. M.; JEN, C. J.; CHEN, H. F.; YU, L.; KUO, Y. M.; CHEN, H. I. Compulsive exercise acutely upregulates rat hippocampal brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Neural Transmission*. v. 113, n. 7, p. 803-811, 2006.

ISAACS, K. R.; ANDERSON, B. J.; ALCANTARA, A. A.; BLACK, J. E.; GREENOUGH, W. T. Exercise and the brain: angiogenesis in the adult rat cerebellum after vigorous physical activity and motor skill learning. *Journal Cerebral Blood Flow & Metabolism*. v. 12, n. 1, p. 110-119, 1992.

LEASURE, J. L.; JONES, M. Forced and voluntary exercise differentially affect brain and behavior. *Neuroscience*. v. 156, n. 3, p. 456-465, 2008.

LOVINGER, D. M.; WHITE, G.; WEIGHT, F. F. Ethanol inhibits NMDA-activated ion current in hippocampal neurons. *Science*. v. 243, n. 4899, p. 1721-1724, 1989.

MATTHEWS, D. B.; MORROW, A. L.; TOKUNAGA, S.; MCDANIEL, T. J. Acute ethanol administration and acute allopregnanolone administration impair spatial memory in the Morris water task. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. v. 26, n. 11, p. 1747-51, 2002.

MELLO, P. B.; BENETTI, F.; GMMAROTA, M.; ISQUIERDO, I. Effects of acute and chronic physical exercise and stress on different types of memory in rats. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. v. 80, n. 2, p. 301-309, 2008.

MOLLENAUER, S.; BRYSON, R.; SPECK, C.; CHAMBERLIN, J. R. Voluntary wheel running reduced the effects of acute ethanol on activity and avoidance in C57BL/6J mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. v. 39, n. 3, p. 821-824, 1991.

MUMBY, D. G.; GASKIN, S.; GLENN, M. J.; SCHRAMEK, T. E.; LEHMANN, H. Hippocampal damage and exploratory preferences in rats: memory for objects, places, and contexts. *Learning & Memory*. v. 9, n. 2, p. 49-57, 2002.

MYLECHARANTE, E. J. Ventral tegmental area 5-HT receptors: mesolimbic dopamine release and behavioural studies. *Behavioural Brain Research*. v. 73, n. 1-2, p.1-5, 1996.

RADAK, Z.; TOLD, A.; SZABO, Z.; SIAMILIS, S.; NYAKAS, C.; SILYE, G.; JAKUS, J.; GOTO, S. The effects of training and detraining on memory, neurotrophins and oxidative stress markers in rat brain. *Neurochemistry International*. v. 49, n. 4, p. 387-392, 2006.

RAZAYOF, A.; SHARIFI, K.; ZARRINDAST, M. R.; RASSOULI, Y. Modulation of ethanol state-dependent learning by dorsal hippocampal NMDA receptors in mice. *Alcohol*. v. 42, n. 8, p. 667-674, 2008.

RYABININ, A. E. Role of hippocampus in alcohol-induced memory impairment: Implications from behavioral and immediate early gene studies. *Psychopharmacology (Berl)*. v. 139, n. 1-2, p. 34-43, 1998.

RYABININ, A. E.; MILLER, M. N.; DURRANT, S. Effects of acute alcohol administration on object recognition learning in C57BL/6J mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. v. 71, n. 1-2, p. 307-312, 2002.

SHIMIZU K, MATSUBARA K, UEZONO T, KIMURA K, SHIONO H. Reduced dorsal hippocampal glutamate release significantly correlates with the spatial memory deficits produced by benzodiazepines and ethanol. *Neuroscience*. v. 83, n. 3, p. 701-706, 1998.

SILVERS, J. M.; TOKUNAGA, S.; BERRY, R. B.; WHITE, A. M.; MATTHEWS, D. B. Impairments in spatial learning and memory, allopregnanolone and the hippocampus. *Brain Research Reviews*. v. 43, n. 3, p. 275-284, 2003.

SINSON, P. E.; CRISWELL, H. E.; JOHNSON, K. B.; HICKS, R. E.; BREESE, G. R. Ethanol inhibits NMDA-evoked electrophysiological activity in vivo. *Journal Pharmacology Experimental Therapeutic*. v. 257, n. 1, p. 225-231, 1991.

THOMAS, J. D.; SATHER, T. M.; WHINERY, L. A. Voluntary exercise influences behavioral development in rats exposed to alcohol during neonatal brain growth spurt. *Behavioral Neuroscience*. v. 122, n. 6, p. 1264-1273, 2008.

UYSAL, N.; TUGYAN, K.; KAYATEKIN, B. M.; ACIKGOZ, O.; BAGRIYANIK, H. A.; GONENC, S.; OZDEMIR, D.; AKSU, I.; TOPCU, A.; SEMIN, I. The effects of regular aerobic exercise in adolescent period on hippocampal neuron density, apoptosis and spatial memory. *Neuroscience Letters*. v. 383, n. 3, p. 241-245, 2005.

VAN DER BONRGHT, K.; HAVEKES, R.; BOS, T.; EGGEN, B. J.; VAN DER ZEE, E. A. Exercise improves memory acquisition and retrieval in the Y-maze task: relationship with hippocampal neurogenesis. *Behavioral Neuroscience*. v. 121, n. 2, p. 324-334, 2007.

VAN PRAAG, H.; CHRISTIE, B. R.; SEJNOWSKI, T. J.; GAGE, F. H. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*. v. 96, n. 23, p. 13427-13431, 1999.

VAYNMAN, S.; YING, Z.; GOMEZ-PINILLA, F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *European Journal of Neuroscience*. v. 20, n. 10, p. 2580-2590, 2004.

VAYNMAN, S.; YING, Z.; GOMEZ-PINILLA, F. Exercise differentially regulates synaptic proteins associated to the function of BDNF. *Brain Research*. v. 1070, n. 1, p. 124-130, 2006.

YAN, Q. S.; ZHEING, S. Z.; FENG, M. J.; YAN, S. E. Involvement of 5-HT<sub>1B</sub> receptors within the ventral tegmental area in ethanol-induced increases in mesolimbic dopaminergic transmission. *Brain Research*. v. 1060, n. 1-2, p. 126-137, 2005.

WHITE, A. M.; SIMSON, P. E.; BEST, P. J. Comparison between the effects of ethanol and diazepam on spatial working memory in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. v. 133, n. 3, p. 256-61, 1997.