

Tércio Apolinário de Souza

**PROCESSOS DE FORMAÇÃO DE MEMÓRIA ENVOLVIDOS NA
ORGANIZAÇÃO DA PRÁTICA**

Belo Horizonte

Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da UFMG

2018

Tércio Apolinário de Souza

**PROCESSOS DE FORMAÇÃO DE MEMÓRIA ENVOLVIDOS NA
ORGANIZAÇÃO DA PRÁTICA**

Tese apresentada ao Curso de Doutorado em Ciências do Esporte da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências do Esporte.

Área de concentração: Treinamento Esportivo
Linha de pesquisa: Aquisição, controle e adaptação de habilidades motoras ao longo da vida.

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Menezes Lage
Co-Orientadora: Profa. Dra. Grace Schenatto Pereira Moraes

Belo Horizonte

Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da UFMG

2018

S719p Souza, Tércio Apolinário
2018 Processos de formação de memória envolvidos na organização da prática.
[manuscrito] / Tércio Apolinário-Souza – 2018.
121 f., enc.: il.

Orientador: Guilherme Menezes Lage
Coorientador: Grace Schenatto Pereira Moraes

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional.
Bibliografia: f. 73-97

1. Aprendizagem motora - Teses. 2. Neurobiologia - Teses. I. Lage, Guilherme Menezes. II. Moraes, Grace Schenatto Pereira. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional. IV. Título.

CDU: 159.943

Ficha catalográfica elaborada pelo bibliotecário Danilo Francisco de Souza Lage, CRB 6: nº 3132, da Biblioteca da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da UFMG.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional
Programa de Pós-Graduação em Ciências do Esporte

A Tese intitulada “**Processos de formação de memória envolvidos na organização da prática**”, de autoria do doutorando **Tércio Apolinário de Souza**, defendida em 05 de dezembro de 2018, na Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais, foi submetida à banca examinadora composta pelos professores:

Prof. Dr. Guilherme Menezes Lage (orientador)
Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional
Universidade Federal de Minas Gerais

Prof. Dr. Rodolfo Novellino Benda
Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional
Universidade Federal de Minas Gerais

Prof. Dr. Umberto Cesar Corrêa
Universidade de São Paulo

Prof. Dr. Márcio Flávio Dutra Moraes
Instituto de Ciências Biológicas
Universidade Federal de Minas Gerais

Prof. Dr. João Manuel Pardal Barreiros
Universidade de Lisboa

Profa. Dra. Grace Schenatto Pereira Moraes
Instituto de Ciências Biológicas
Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte, 05 de dezembro de 2018.

DEDICATÓRIA

Dedico a realização deste trabalho a Deus, Nossa Senhora e a minha família.

AGRADECIMENTOS

“Parece não ser necessário crer no que a razão natural pode provar” (Suma Teológica de São Tomás de Aquino, art. 05). Faço dessa frase o início dos meus agradecimentos. Agradeço a **Deus**, se não fosse por Ele nada disso faria sentido, repito, não faria sentido! **Deus** dá sentido as coisas. Nunca temi uma vida com dificuldades, mas temo uma vida sem sentido.

Agradeço ao meu pai, **Antônio Perpetuo de Souza** pelo exemplo de homem, lutou desde muito novo para ajudar a sua família, saiu de sua casa em busca de estudos. Mesmo nunca exercendo sua função de formação (orgulhosamente exibe o título de técnico em mecânica), sua felicidade é dizer que estudou! Esse exemplo apontou que a educação seria um caminho válido. A minha mãe **Sônia Maria de Souza** por não ter desistido de mim, como uma boa professora, me ensinou o ofício incansável de acreditar nas mudanças. Obrigado por ter lutado inúmeras vezes para que eu continuasse os estudos. Ao meu irmão **Amom Felipe de Souza**, pelo apoio em vários campos da vida, desde criança você é um dos meus exemplos. Peço desculpas pela ausência. Enfim, tudo o que eu sou devo a vocês! Muito obrigado, amo muito vocês.

Sem dúvidas a melhor coisa que me ocorreu durante a pós-graduação foi conhecer você **Lidiane Aparecida Fernandes**. Um amor que nasceu de uma amizade desprentensiva, alimentada pela acadêmica e pessoal cumplicidade rotineira. Com você tudo fica mais fácil ser vencido, e ter você ao meu lado nesses últimos anos foi fundamental. *Amor Vincit Omnia*, te amo!

A todos **meus familiares**, mas em especial a minha **Tia Lucia**, aos meus primos **Thiago, Mércia, Uslaene, Leandro**. A galera da **república Xavantina** (Raposos, Paulo, Patrick, Darlan, Diego, Luiz, Andrés e Felipe), dividimos um pouco de nossas vidas.

Sou grato a todos meus **amigos**, mas em especial ao Erson, Mia, Wiliam, Priscila, Rômulo, Thayrone, Fabiano, Adrielle, Beto, Gregory, Brenda, Guilherme, Laryssa, Pedro, Waner, Jeferson, Ana Paula, Darlan e Natalia.

Também agradeço os professores e alunos da **Universidade do Estado de Minas Gerais** pela acolhida nesses últimos 2 anos, trabalhar com vocês foi uma grande experiência. Aos meus **amigos de Viçosa**, Claudinha, Vadinho, Jamir, Aureana e Sirlei, obrigado pela força, mesmo distantes, vocês contribuíram muito nesses anos. Ao meu sogro **Quinzinho**, minha sogra **Mônica** e meus cunhados **Carlos e Lucas**, obrigado por me acolher como um filho. Aos meus amigos **Darlan Perondi, Paulo Amaral e Victor**

França por dividir uma vida aqui em Belo Horizonte. Aos meus amigos de **Dom Cavati**, em especial a galera da **boca do lixo** (Tiago, Rafael, Gordin, Renatinho, Málica, Vinicius, Fumaça e Felipe) e outros grandes amigos (De Lima, Rafinha, Tiago, Miranda, Dogabel, Penha e Carlinhos).

Aos **Gedais**, que se tornaram minha segunda família. Em especial agradeço ao Patrick, grande amigo e irmão mais novo (risos). Ao Luciano (Macho) grande inspiração e modelo de vida. João Roberto e Lucas Savassi companheiros e amigos. A Giovana, grande amiga e companheira. Crislaine Rangel, Maria Flávia, Cintia Matos, Claudio, Vitor, Lívia, Silvana Nogueira, Natália Ambrósio, Natália Lelis (Peste!), Carlinhos e Nádia, obrigado pelas conversas sempre produtivas em vários campos da vida.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Guilherme Menezes Lage**, você se tornou um grande amigo! Obrigado pelo grande exemplo como pesquisador íntegro, humilde, honesto, responsável e disponível. Pode ter certeza que você mudou a minha vida. Por mais que eu tente, não conseguirei expressar toda a minha gratidão, admiração e respeito que tenho para você. Como sempre digo, se chegar próximo ao que você é, ficarei feliz. Obrigado! A professora **Profa. Dra. Grace Schenatto Pereira Moraes**, muito obrigado pela gentileza nas colocações, e por ter me recebido tão bem dentro do seu laboratório, sem você e o **Núcleo de Neurociências** seria impossível realizar essa tese.

Ao Prof. **Dr. Herbert Ugrinowitsch** que se tornou um grande amigo, muito obrigado. Ao Prof. **Dr. Rodolfo Benda** obrigado por me acolher e contribuir na minha formação nesse período que estive no GEDAM (quase 6 anos!). A **Profa. Dra. Ana Flávia Santos Almeida** obrigado pela colaboração nas coletas realizadas no Núcleo de Neurociências. Agradeço também a todos alunos do **Núcleo de Neurociências** que sempre me receberam bem. Aos membros da banca, **Prof. Dr. João Barreiros** (Cruzou o Atlântico para participar da banda), **Prof. Dr. Márcio Moraes**, **Prof. Dr. Rodolfo Benda** e **Prof. Dr. Umberto Correa**, muito obrigado pelas contribuições na tese. Agradeço também aos membros suplentes, **Prof. André Gustavo**, **Prof. Israel Teoldo**, **Prof. Cassio Mr Junior** e **Prof. Herbert Ugrinowitsch**, pelas contribuições.

Aos **funcionários** do Colegiado de Pós-Graduação e da Biblioteca da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional/UFMG e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

“A fé e a razão (fides et ratio) constituem como que as duas asas pelas quais o espírito humano se eleva para a contemplação da verdade. Foi Deus quem colocou no coração do homem o desejo de conhecer a verdade e, em última análise, de O conhecer a Ele, para que, conhecendo-O e amando-O, possa chegar também à verdade plena sobre si próprio ” (Fides et Ratio, São João Paulo II, dia 14 de Setembro —de 1998).

RESUMO

As explicações para os efeitos positivos da prática menos repetitiva na aprendizagem, comparados à prática mais repetitiva, convergem para uma lógica de maior fortalecimento da memória. Contudo, não há na literatura estudos que expliquem, em termos moleculares, como ocorrem os processos de formação dessa memória. Desta forma, o objetivo primário do presente estudo foi investigar a associação entre os receptores de glutamato, n-methyl-d-aspartate (NMDA) e α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic (AMPA), e as estruturas de prática mais e menos repetitivas. O objetivo secundário foi investigar se a expressão do receptor de AMPA associa-se aos estados de memória denominados estado rápido e estado lento. Foi levantado a hipótese que a prática variada é mais dependente do receptor de NMDA e gera maior expressão do receptor de AMPA em relação à prática constante. Também foi levando a hipótese que, comparado à prática constante, a prática variada está mais associada ao estado lento e a expressão de receptores AMPA. Camundongos (n =78) praticaram o rotarod durante dois dias de prática de forma constante (uma frequência de rotação) ou variada (três frequências de rotação distintas), 24 horas e 10 dias depois da aquisição os animais foram testados. Os resultados indicaram que na maioria das tentativas da aquisição e no teste de transferência 2, os animais que receberam um bloqueador do receptor de NMDA na prática variada apresentaram pior desempenho, quando comparados aos animais que receberam veículo na prática variada. O mesmo não ocorreu na prática constante. Além disso, a prática variada gerou maior expressão do receptor de AMPA em relação à prática constante e essa maior expressão associou-se ao estado lento. Os achados da presente tese avançam nas explicações dos mecanismos moleculares relacionados ao maior fortalecimento da memória proposta pelas hipóteses comportamentais. Além disso, propõe uma explicação alternativa às explicações formuladas no nível comportamental, destacando o papel da referência do erro gerado tentativa a tentativa.

Palavras-chave: Aprendizagem. Memória. Receptores de Glutamato.

ABSTRACT

The explanations for the positive effects of less repetitive practice in learning, compared to more repetitive practice, converge towards an idea of greater memory strengthening in less repetitive practice. However, there are no studies in the literature that explain, in molecular terms, how the processes of memory formation occur. Thus, the primary objective of the present study was to investigate the association of the glutamate receptors, n-methyl-d-aspartate (NMDA) and α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic (AMPA), with more and less repetitive practice schedules. The secondary objective was to investigate whether the AMPA receptor expression is associated with different memory states, the fast state and the slow state. It was hypothesized that varied practice is more dependent on the NMDA receptor and leads to greater AMPA receptor expression than constant practice. It was also hypothesized that, compared to constant practice, varied practice is more associated with the slow learning and the expression of AMPA receptors. Mice ($n = 78$) practiced the rotarod in two days of constant (one rotation frequency) or varied (three different rotation frequencies) practice. The animals were tested both 24 hours and 10 days after acquisition. The results indicated that in most of the acquisition trials and on transfer test 2, the animals that received the NMDA receptor blocker in varied practice presented worse performance when compared to the animals that received vehicles in varied practice. The same did not occur in constant practice. In addition, varied practice led to greater expression of the AMPA receptor in relation to constant practice, and this greater expression was associated with the slow state. The findings of the present thesis advance in the explanations of the molecular mechanisms of the greater memory strengthening proposed by the behavioral hypotheses. Furthermore, our results propose an alternative explanation for the explanations formulated at the behavioral level, highlighting the role of the reference of the error produced trial-to-trial.

Keywords: Memory. Glutamate Receptors.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Fluxograma da busca realizada na base de dados	21
Figura 2. Produção de artigos ao longo dos anos	22
Figura 3. Análise descritiva em termos das quatro possíveis respostas dos artigos.....	23
Figura 4. Ciclo motor proposto por William James em 1980	33
Figura 5. Desenho esquemático do nível de ativação neural nas diferentes estruturas de prática na fase de aquisição e testes de aprendizagem.....	35
Figura 6. Desenho esquemático do padrão de atividade sináptica	37
Figura 7. Mecanismo de inserção de novos receptores de AMPA.....	40
Figura 8. Delineamento experimental	47
Figura 9. Delineamento experimental das microinfusões	48
Figura 10. Modelo computacional.....	52
Figura 11. Exemplificação do modelo de “ <i>feedback</i> antecipatório”	67
Figura 12. Explicação ao nível molecular	71
Gráfico 1. Resultados comportamentais para definição do paradigma experimental, número de quedas – Fase de aquisição e testes de aprendizagem	54
Gráfico 2. Resultados comportamentais para definição do paradigma experimental – ganhos <i>online</i> e <i>offline</i>	55
Gráfico 3. Resultados comportamentais para definição do paradigma experimental – ganhos <i>slope</i>	56
Gráfico 4. Análise da expressão das subunidades de AMPA, GluR1 GluR2	57
Gráfico 5. Resultados comportamentais associados às microinfusões.....	58

Gráfico 6. Simulação do modelo computacional	59
Gráfico 7. Parâmetros do modelo	61
Gráfico 8. Médias e intervalo de confiança do número de quedas de todos os grupos experimentais na fase de aquisição e testes de retenção (R) e transferência (T).....	105
Gráfico 9. Médias e intervalo de confiança do tempo médio e de permanência de todos os grupos experimentais na fase de aquisição e testes de retenção (R) e transferência (T).....	106
Gráfico 10. Médias e intervalo de confiança do número de quedas de todos os grupos experimentais na fase de aquisição e testes de retenção (R) e transferência 1 (T1) e transferência 2 (T2).....	108
Gráfico 11. Médias e intervalo de confiança do tempo médio de todos os grupos experimentais na fase de aquisição e testes de retenção (R) e transferência 1 (T1) e transferência 2 (T2).....	109
Gráfico 12. Médias e intervalo de confiança do tempo médio de todos os grupos experimentais na fase de aquisição e testes de retenção (R) e transferência 1 (T1) e transferência 2 (T2).....	110
Tabela 1. Correlação entre os quatro parâmetros e os receptores	62

LISTA DE ABREVIACÕES

A: Fator de retenção

cido: Cainato KA

AMPA: Sifa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropionico

AP: ntero-posterior

AP5: D-2-amino-5-fosfonopentanico

B: Sensibilidade ao erro

C_AP5: Grupo de prática constante que recebeu o bloqueador de receptores NMDA

C_CONT: Grupo de prática constante que recebeu a infusão de veículo

Ca²⁺: Cálcio

CaMKII: Cálcio-calmodulina depende de quinase II

DV: Equivale a dorsoventral

EIC: Efeito da interferência contextual

GC: Grupo de prática constante

GV: Grupo de prática variada

K⁺: Potássio

kg: Kilograma

LL: Latero-lateral

LTD: *Long-term depression*

LTP: *Long-term potentiation*

M1: Córtex motor primário

mg: Miligrama

Mg²⁺: Magnésio

mm: Milímetros

ms: Milissegundos

Na⁺: Sódio

NMDA: N-metil-D-aspartato

rpm: Rotações por minuto

STDP: *Spike timing-dependent of plasticity*

V_AP5: Grupo de prática variada que recebeu o bloqueador de receptores NMDA

V_CONT: Grupo de prática variada que recebeu a infusão de veículo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 ORGANIZAÇÃO DA PRÁTICA	18
2.1.1 Variabilidade de prática e Teoria de Esquema	23
2.1.2 Efeito da interferência contextual.....	25
2.1.3 Desdobramentos das explicações teóricas.....	27
2.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE A ORGANIZAÇÃO DA PRÁTICA E RECEPTORES DEGLUTAMATO	31
2.2.1 Mecanismo molecular e fortalecimento da representação interna.....	32
2.2.2 Função dos receptores de glutamato na aprendizagem motora.....	36
3 OBJETIVOS	44
4 HIPÓTESES DE ESTUDO	45
5 MÉTODO	46
5.1 Animais.....	46
5.2 Tarefa motora	46
5.3 Delineamento experimental e Procedimentos	46
5.4 Cirurgia esterotáxica.....	49
5.5 Infusão de drogas.....	49
5.6 Confirmação Histológica.....	50
5.7 Western Blot.....	50
5.8 Modelo Computacional	51
5.9 Análise dos dados	52
6 RESULTADOS	54
6.1 Paradigma comportamental	54
6.2 Análise da expressão de AMPA	57
6.3 Microinfusões bilaterais	57
6.4 Modelo computacional	59
7 DISCUSSÃO	63

8 CONCLUSÃO.....	72
REFERÊNCIAS	73
APÊNDICE 1 – TRABALHOS ENCONTRADOS	98
APÊNDICE 2 - CRIANDO UM PROTOCOLO DE APRENDIZAGEM MOTORA.....	102
PILOTO 1.....	103
PILOTO 2.....	107
APÊNDICE 3 - FERRAMENTA MATEMÁTICA UTILIZADA.....	111
APÊNDICE 4 – DADOS INDIVIDUAIS: COMPORTAMENTAIS.....	113
APÊNDICE 5 – DADOS INDIVIDUAIS: PARÂMETROS DO MODELO.....	114
APÊNDICE 6 – DADOS INDIVIDUAIS: RECEPTORES DE AMPA	115
APÊNDICE 7 – DADOS INDIVIDUAIS: RECEPTORES DE AMPA	116
ANEXO 1 – PROTOCOLOS DO CEUA APROVADO.....	118

1 INTRODUÇÃO

O número de habilidades que são praticadas durante uma sessão e a ordem em que essas habilidades são apresentadas interferem na qualidade e na quantidade de informação recebida, processada e gerada pelo aprendiz (GONÇALVES *et al.*, 2007), bem como influenciam no grau de repetição¹ das habilidades. Por exemplo, a prática variada, que requer a execução de habilidades distintas ou variações de uma mesma habilidade durante a sessão de prática (BRADY, 2004; MAGILL; HALL, 1990), propiciará menos repetição quando comparada a uma estrutura de prática que requer a repetição de uma única habilidade durante a sessão de prática, como no caso da prática constante. O grau de repetição durante a sessão influencia de forma distinta os níveis de aprendizagem, sendo que, de forma geral, a prática com menos repetição promoveria maiores níveis de aprendizagem em relação a prática com mais repetição (SHEA; KOHL, 1990).

A maioria dos estudos que compararam o efeito da forma de se organizar a prática, se apoiam teoricamente em duas abordagens: a hipótese da variabilidade da prática e o efeito da interferência contextual (EIC) (SHEA; MORGAN, 1979; SHEA; ZIMNY, 1983; LEE; MAGILL, 1983). A hipótese da variabilidade da prática preconiza que a prática com menos repetição, em uma classe de ações, causa um maior fortalecimento de esquemas² quando comparado à prática com mais repetição. Mais especificamente, comparando o efeito da prática variada (em blocos ou aleatória) na aprendizagem com o efeito da prática constante. Quando um movimento é executado, o aprendiz fortalece seus esquemas, armazenando informações sobre vários aspectos relacionados àquele movimento. Com isso, quanto mais variada for a experiência, mais fortalecidos ficarão os esquemas, o que facilitará a reorganização de informações, possibilitando melhor transferência para novas variações da mesma habilidade. Assim, essa hipótese assume que a prática com menos repetição da mesma habilidade levaria a maiores níveis de aprendizagem do que a prática com mais repetição (MOXLEY, 1979).

Já o EIC assume que o grau de repetição das habilidades praticadas durante a sessão causa alta ou baixa interferência contextual (LAGE *et al.*, 2011). Por exemplo, quanto menos repetitiva a ordem de apresentação das habilidades, ou das variações de uma mesma habilidade, maior será a interferência contextual. A alta interferência

¹ No presente trabalho, entende-se que a repetição se dá pela realização consecutiva de uma habilidade.

² Uma regra abstrata para a produção do movimento (SCHMIDT, 1975).

contextual está mais associada à melhor aprendizagem motora quando comparado à baixa interferência. Existem duas hipóteses para explicar os benefícios do EIC: a hipótese da elaboração ou do processamento distinto e a hipótese da reconstrução do plano de ação ou do esquecimento. A hipótese da elaboração e ou do processamento distinto propõe que a prática com alta interferência contextual requer um maior nível de comparação intra e inter-tarefas. Isso induz o aprendiz a um processamento mais elaborado, devido a melhor distinção das habilidades na memória quando comparado à prática com baixa interferência (SHEA; MORGAN, 1979; SHEA; ZIMNY, 1983). Já a hipótese da reconstrução do plano de ação ou do esquecimento parte da premissa que a alta interferência produz um maior fortalecimento dos processos ativos, devido ao completo ou parcial esquecimento da tarefa executada, obrigando o aprendiz a reconstruir um novo plano de ação a cada nova tentativa (LEE, MAGILL, 1983; 1985).

Ambas as abordagens, hipótese da variabilidade de prática e EIC, compartilham alguns pontos explicativos. Isso decorre pelos distintos processos cognitivos envolvidos nas diferentes formas de se estruturar a prática, sendo que a prática com menos repetição fortalece mais a representação na memória que a prática com mais repetição (LI; WRIGHT, 2000; WRIGHT *et al.*, 2015). Embora as abordagens mencionem a existência de uma base representacional no sistema nervoso central que subsidia a formação de uma representação do movimento na memória, só após quase quarenta anos, em relação aos primeiros estudos sobre organização da prática, foram publicados estudos sobre organização da prática que evidenciam uma base representacional no sistema nervoso central para as distintas formas de organizar a prática (CROSS; SCHMITT; GRAFTON, 2007; KANTAK *et al.*, 2010; LIN *et al.*, 2010). De forma geral, esses estudos apontam que as diferentes estruturas de prática envolvem um recrutamento diferenciado de regiões frontais ao longo do processo de aprendizagem. Na fase de aquisição, a prática menos repetitiva apresenta um pior desempenho observado na curva de aprendizagem e maior ativação de regiões frontais quando comparada à prática com mais repetição. O inverso ocorre nos testes de aprendizagem. Assim, a prática menos repetitiva além de gerar maior demanda cognitiva (*et al.*, 2015), também gera uma maior demanda fisiológica, em relação à prática mais repetitiva (LAGE *et al.*, 2015). Supostamente, essa maior demanda fisiológica associa-se a processos de fortalecimento sináptico, uma vez que, posteriormente nos testes há uma diminuição dessa ativação e melhor desempenho (NAITO; HIROSE, 2014).

Porém, ao conhecimento do autor, não há na literatura informações sobre como ocorre o fortalecimento sináptico no processo de formação da memória, quando se pratica de forma mais ou menos repetitiva. Há dados empíricos, não relacionados à organização da prática, que mostram que o padrão gerado pelo fortalecimento sináptico (ou peso sináptico) está associado à formação da memória. Esse padrão de fortalecimento é fruto de mudanças em receptores de glutamato (RIOULT-PEDOTTI, 2000). Especificamente em relação à aprendizagem motora, os principais receptores de glutamato envolvidos são os do tipo alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico (AMPA) e os do tipo n-metil-D-aspartato (NMDA) no córtex motor primário (M1) (HASAN *et al.*, 2013; IRIKI *et al.*, 1989; RIOULT-PEDOTTI, 2000), sendo que, a atividade do receptor de NMDA leva a modificações na sinapse, como a inserção de novos receptores de AMPA. A inserção desses novos receptores de AMPA leva a um fortalecimento da sinapse (KIDA *et al.*, 2016). Levando em consideração que a atividade do receptor de NMDA e a inserção novos receptores de AMPA associam-se ao fortalecimento sináptico, é possível que a prática menos repetitiva, que gera maiores níveis de aprendizagem, apresente maior dependência do receptor de NMDA e maior expressão dos receptores de AMPA quando comparada a prática mais repetitiva.

Os receptores de AMPA e NMDA são moléculas relacionadas, mas respondem ao glutamato com uma cinética de abertura distinta (EDMONDS; GIBB; COLQUHOUN, 1995). Durante a transmissão sináptica, os receptores de AMPA medeiam a despolarização rápida e os canais iônicos do receptor NMDA medeiam as respostas lentas. Com efeito, a atividade lenta do receptor de NMDA associa-se às mudanças de longo prazo, como a expressão de novos receptores de AMPA (EDMONDS; GIBB; COLQUHOUN, 1995). Essas respostas rápidas e lentas, AMPA e NMDA, respectivamente, podem associar-se às características da curva de aprendizagem, ganhos rápidos (estado rápido) seguido por ganhos lentos (estado lento) (KARNI *et al.*, 1998; SMITH; GHAZIZADEH; SHADMEHR, 2006). Em conjunto, esses achados levam a entender que o processo de fortalecimento da memória apresenta dois diferentes estágios, uma melhora rápida inicial, seguida por uma mudança gradual e lenta, em que os ganhos lentos culminariam na expressão de novos receptores de AMPA. Dessa forma, é possível que a maior expressão dos receptores de AMPA associa-se a maiores níveis de aprendizagem gerada pela prática menos repetitiva.

Tendo em vista que a forma como se pratica tem influência sobre o nível de aprendizagem motora e que o nível de aprendizagem motora está associado aos receptores

de NMDA e AMPA, é possível levantar a hipótese de que há uma associação entre esses receptores e o tipo de prática motora. Mais especificamente, esperava-se que na prática menos repetitiva, que gera um maior nível de aprendizagem motora, associa-se mais a atividade dos receptores de NMDA quando comparada à prática mais repetitiva.

Para testar as hipóteses formuladas, camundongos praticaram a rotarod task por 2 dias de forma mais repetitiva (prática constante) ou de forma menos repetitiva (prática variada). Se a prática menos repetitiva estiver mais associada à atividade do receptor de NMDA, a aplicação da droga AP5 (um bloqueador de NMDA) prejudicará mais os processos envolvidos na formação da memória e, conseqüentemente, a aprendizagem dos animais que praticaram de forma variada do que de forma constante. Se houver uma associação entre a prática menos repetitiva e maior expressão de AMPA, a análise dos níveis de expressão desse receptor, via Western Blot, indicará maiores níveis para a prática variada do que para a prática constante. Além disso, como as mudanças lentas ou estado lento associa-se mais aos ganhos que ocorrem a longo prazo no processo de aprendizagem (SCHWEIGHOFER *et al.*, 2011), é possível levantar a hipótese de que haverá uma maior associação entre o estado lento e a expressão de receptores AMPA na prática variada do que na prática constante. Para testar essa última hipótese foi utilizada uma simulação em um modelo computacional que separa o estado lento e estado rápido de uma curva de aprendizagem. Uma correlação foi realizada entre esses estados e a expressão de receptores de AMPA.

O objetivo primário da presente tese foi investigar a associação entre os receptores de glutamato, NMDA e AMPA, e as estruturas de prática mais e menos repetitivas. O objetivo secundário foi investigar se a expressão do receptor de AMPA associa-se aos estados de memória denominados estado rápido e estado lento. Essa tese foi desenvolvida com experimentos conduzidos com o modelo animal, que avaliou a participação dos receptores de NMDA na formação da memória motora em animais submetidos a diferentes estruturas de prática.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ORGANIZAÇÃO DA PRÁTICA

Um elemento central no processo de ensino-aprendizagem é a transmissão de informação acerca do conteúdo a ser ensinado (GOULD; ROBERTS, 1982) bem como as informações sobre o grau de sucesso ou insucesso da sua ação motora. O professor dispõe de alguns fatores que podem ser manipulados com o intuito de transmitir a informação. Uma forma de transmitir a informação é através da instrução, verbal ou não verbal. A instrução, verbal ou não, geralmente é realizada com a intenção de indicar ao aprendiz a meta a ser realizada. Comumente, essa informação é apresentada antes da execução motora. Outra forma de transmitir a informação é através do *feedback*. O *feedback* pode ser entendido como a informação de retorno sobre o movimento (CHIVIACOWSKY; TANI, 1993; WULF; SCHMIDT, 1989). Ao contrário da instrução, o *feedback*, não diz respeito ao futuro da ação, mas ao que foi realizado, uma vez que o *feedback* é a informação sobre o grau de sucesso ou insucesso da ação motora realizada (SCHMIDT; LEE, 2005).

Além dos fatores supracitados que fornecem informação sobre o futuro ou sobre o passado da ação motora, há um fator que faz uso de informações sobre o futuro e sobre o passado, sendo denominado de prática motora. Ao praticar o aprendiz se envolve em um esforço consciente de organização, execução, avaliação e modificação das ações motoras, isso tentativa a tentativa (TANI, 1999). Dentro do contexto de prática o aprendiz necessita, a cada tentativa, da referência da ação anterior e da execução atual para avaliar seu desempenho e assim modificar a ação na próxima execução. Do mesmo modo, essas informações são necessárias para organizar e executar a ação. Assim, fica evidente que partindo do conceito de prática, envolvendo organização, execução, avaliação e modificação das ações motoras a cada tentativa (TANI, 1999), pode-se observar que há a presença dos dois fatores citados anteriormente, a instrução e o *feedback*. Pode-se destacar, que o papel da instrução estaria mais presente durante a organização e execução e o *feedback* mais presente durante a avaliação e modificação.

A prática pode ser organizada em relação aos seguintes itens, (a) existência ou não de uma ação motora explícita, (b) espaçamento entre as sessões, (c) fragmentação da prática, (d) quantidade de prática durante a sessão e (e) grau de repetição da habilidade, podendo haver uma combinação dessas quatro formas de organizar a prática

(UGRINOWITSCH; BENDA, 2011). A última forma descrita de organizar a prática, em relação ao grau de repetição, é o foco do presente trabalho.

No presente trabalho, o grau de repetição é gerado a partir do número de habilidades que são praticadas durante uma sessão e a ordem em que essas habilidades são apresentadas. Por exemplo, a estrutura de prática constante, que conceitualmente diz respeito à execução de uma habilidade durante a sessão (SHEA; KOHL, 1990), exige do aprendiz a repetição da mesma meta da tarefa a cada tentativa. Por sua vez, a prática variada, que diz respeito a prática conjunta de duas ou mais habilidades ou variação de uma mesma habilidade na sessão (LEE; MAGILL, 1983b; VAN ROSSUM, 1990), exige do aprendiz menor repetição em relação a prática constante. Isso decorre da modificação da meta da tarefa ou de variações de uma mesma meta da tarefa em determinados momentos da sessão de prática.

A modificação da meta da tarefa ou de variações de uma mesma meta da tarefa na prática variada, pode ocorrer a cada bloco de tentativa ou a cada tentativa. A modificação a cada bloco de tentativas é conceituada como prática em blocos e a cada tentativa é conceituada como aleatória ou seriada. A prática em blocos é caracterizada pela execução de uma mesma tarefa de forma repetida antes de se iniciar outra habilidade (ex., AAABBBCCC, sendo A, B e C habilidades critério hipotéticas). Já a prática aleatória consiste na execução de habilidades sem ordem sistemática aparente para o praticante. Na condição de prática aleatória há uma menor previsibilidade na apresentação das tarefas (ex., ABACBCABC) do que na prática em blocos. A prática seriada apresenta características tanto da prática em blocos como da aleatória, ou seja, a previsibilidade da prática em blocos e a menor repetição da prática aleatória (ex., ABCABCABC) (MAGILL; HALL, 1990). Assim, é possível pensar em um *continuum* do grau de repetição, no qual a prática constante está em um extremo, com mais repetição e a prática aleatória, juntamente com a prática seriada (ambas são configurações da prática variada), no outro extremo com menos repetição. Esse *continuum*, de forma geral, está associado a níveis distintos de aprendizagem. Isto é, quanto mais se repete a meta, menores serão as demandas sobre os processos cognitivos³ envolvidos na organização, execução, avaliação e modificação das ações motoras. De forma geral, menores demandas nos processos cognitivos podem resultar em menores níveis de aprendizagem (LI; WRIGHT, 2000).

³ O termo cognição refere-se a todos os processos pelos quais os sinais de entrada são transformados, reduzidos, elaborados, armazenados, recuperados e utilizados (NEISSER, 1967).

No presente trabalho os benefícios na aprendizagem motora decorrentes da prática menos repetitiva em comparação à prática mais repetitiva é condição *sine qua non*. Sendo assim, foi realizada uma busca na literatura para identificar se essa premissa encontra suporte na literatura. Para direcionar a busca foi formulada a seguinte questão: existem diferenças na aprendizagem quando se pratica de forma mais repetitiva ou menos repetitiva? Se trata de uma pergunta abrangente, pois deveria conter trabalhos que investigaram a diferença entre a prática constante e variada, estudos que compararam diferentes estruturas de prática variada (em blocos, seriada e aleatória) e estudos que utilizam combinações dessas estruturas de prática. Os critérios de inclusão adotados foram: (a) artigos que abordam questões relacionadas à organização da prática; (b) estudos em português, espanhol e inglês. Foram excluídos artigos de revisão, estudos de casos, opinião ou estudos que não descreveram detalhadamente os métodos utilizados. A última busca foi realizada no dia 26 de setembro de 2018.

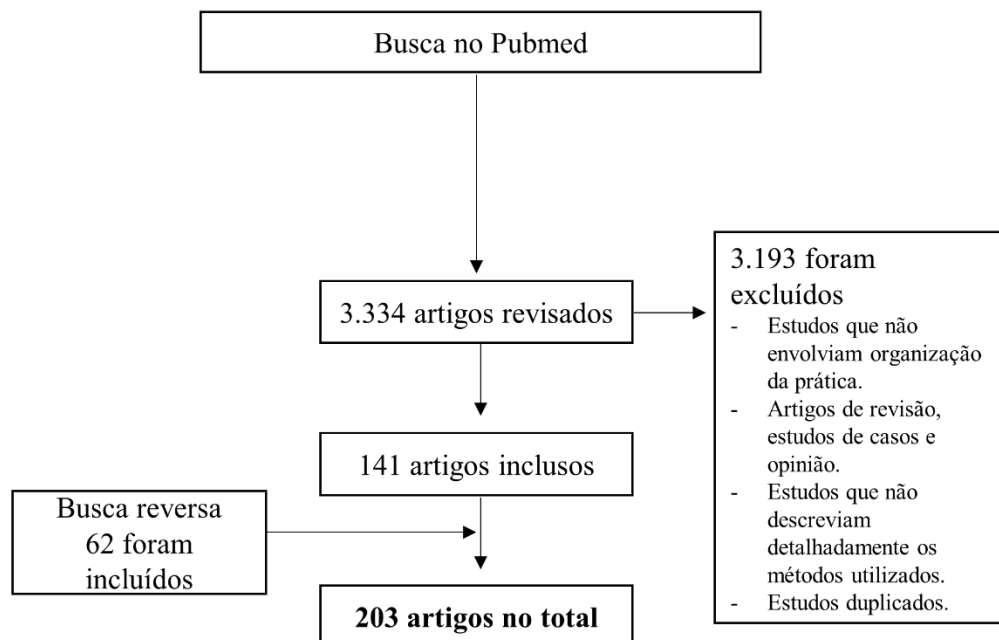
Foram avaliados os artigos disponíveis na base de dados Pubmed, por meio da busca avançada. Foram utilizadas as seguintes combinações de termos:

- *Practice schedule AND Movement*
- *Practice schedule AND Motor skills*
- *Practice schedule AND Motor learning*
- *Practice schedule AND motor behavior*
- *Contextual interference AND Movement*
- *Contextual interference AND Motor skills*
- *Contextual interference AND Motor learning*
- *Contextual interference AND Motor behavior*
- *Variability practice AND Movement*
- *Variability practice AND Motor skills*
- *Variability practice AND Motor learning*
- *Variability practice AND Motor behavior*
- *Practice structure AND Movement*
- *Practice structure AND Motor skills*
- *Practice structure AND Motor learning*
- *Practice structure AND Motor behavior*

No total foram encontrados 3.334 artigos como população do estudo. Para a definição da amostra foi feita a leitura do título e do resumo dos artigos, em caso de dúvida o artigo foi lido na íntegra, e aplicados os critérios de inclusão e exclusão supracitados. Após a leitura inicial 141 artigos foram inclusos na amostra. Em seguida, foi realizada uma busca reversa a partir das referências dos artigos selecionados com o

objetivo de encontrar artigos com potencial para inclusão no estudo. Assim, foram inclusos mais 62 artigos, totalizando uma amostra final de 203 artigos.

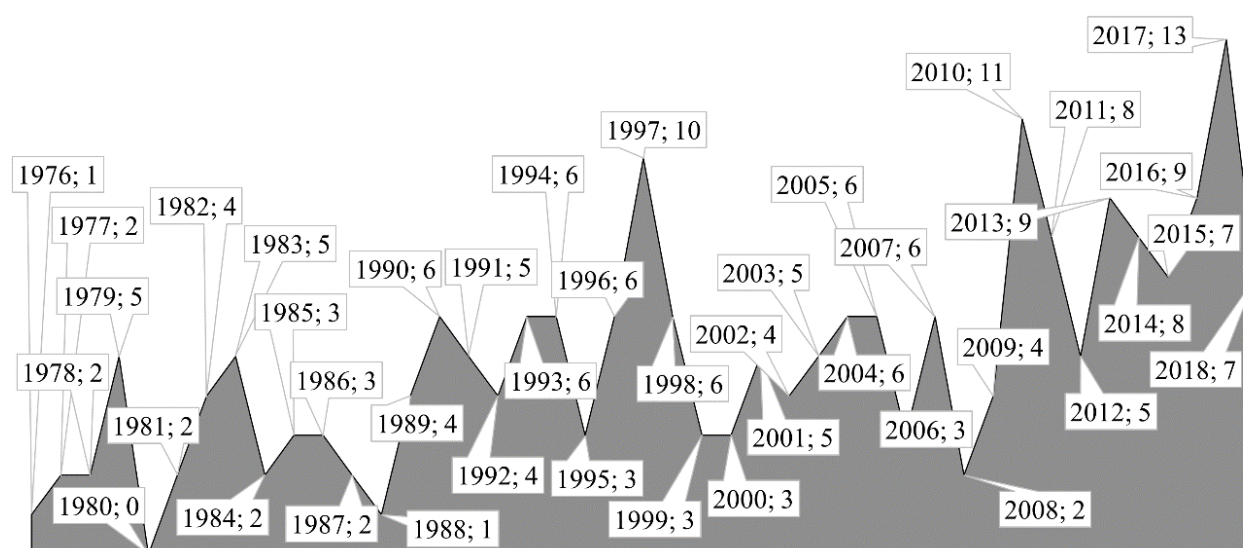
Figura 1. Fluxograma da busca realizada na base de dados.



Fonte: do autor.

Os dados descritivos relacionados à produção de artigos indicam que, em média, 4,9 artigos foram produzidos por ano, entre os anos 1976 e 2018. A produção de artigos ao longo dos anos apresenta-se bem difusa, com picos e vales (FIGURA 2).

Figura 2. Produção de artigos ao longo dos anos.



Legenda: Ano analisado seguido pelo número de publicações do respectivo ano.

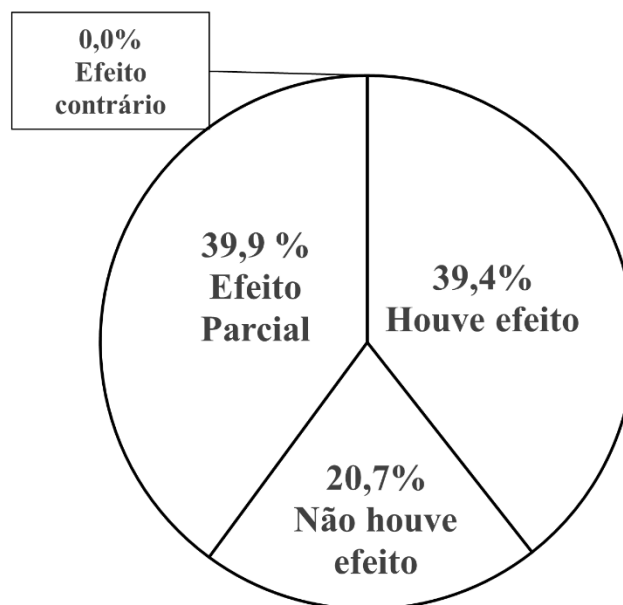
Fonte: do autor.

Como principal variável na busca foram avaliados os efeitos na aprendizagem motora quando a prática é organizada de formas distintas. Foram elencadas 4 possíveis respostas:

- (1) “Houve efeito”: a prática menos repetitiva foi superior à prática mais repetitiva em todas as variáveis e testes de aprendizagem;
- (2) “Não houve efeito”: as estruturas de prática não se diferiram;
- (3) “Efeito parcial”: a prática menos repetitiva foi superior em algumas variáveis ou testes de aprendizagem quando comparada à prática mais repetitiva;
- (4) “Efeito contrário”: a prática mais repetitiva foi superior à prática menos repetitiva.

A análise descritiva, em termos de frequência absoluta e relativa, foi aplicada para avaliar as 4 possíveis respostas. Dos 203 artigos incluídos na busca, 39,1% se enquadram na resposta “Houve efeito” (80 artigos), 20,3% na resposta “Não houve efeito” (42 artigos), 40,6% na resposta “Efeito parcial” (81 artigos) e 0% na resposta “Efeito contrário” (0 artigos). Os resultados indicam ainda que na maioria dos casos a prática menos repetitiva apresentou algum benefício em relação à prática mais repetitiva, pois a soma das respostas “Houve efeito” e “Efeito parcial” caracterizam 79,3% dos artigos pesquisados na busca. Outro dado que se destaca é a não observância da resposta “Efeito contrário”, 0% (FIGURA 3).

Figura 3. Análise descritiva em termos das quatro possíveis respostas dos artigos.



Fonte: do autor.

Portanto, essas informações apontam que a literatura suporta os benefícios na aprendizagem motora decorrentes da prática menos repetitiva em comparação a prática mais repetitiva. No Apêndice 1 é possível observar todos os trabalhos inclusos na busca.

Existem algumas explicações teóricas para os benefícios na aprendizagem motora decorrentes da prática menos repetitiva em comparação a prática mais repetitiva, o presente capítulo tem como objetivo apresentar essas explicações. Nesse capítulo serão abordadas questões referentes às duas principais explicações teóricas: a hipótese da variabilidade de prática e o efeito da interferência contextual (EIC), bem como os desdobramentos e suas implicações teóricas.

2.1.1 Variabilidade da prática e Teoria de Esquema

A hipótese da variabilidade foi proposta para explicar a superioridade da prática variada em relação à prática constante (MOXLEY, 1979). A história do surgimento da hipótese da variabilidade da prática se confunde em vários momentos com a própria história da teoria de esquema. Assim, serão tratados nessa sessão a hipótese da variabilidade em conjunto à teoria de esquema.

Em 1975 Schmidt propõe a teoria de esquema. Na teoria de esquema não há uma proposta de aquisição do movimento propriamente dito por parte do aprendiz, mas sim, a aprendizagem de regras para a produção de movimento (SCHMIDT, 1975, 1982). Essas

regras seriam fortalecidas quanto mais variada for a experiência dentro de uma classe de ações. A variedade de experiências motoras proporciona um maior número de relações entre as informações processadas pelos esquemas. Essas informações (condições iniciais, especificações da resposta, consequências sensoriais do movimento e resultado do movimento) são armazenadas na memória como esquemas. Em resumo, Schmidt (1975) propõe que os esquemas são fortalecidos pelo aumento da variabilidade da prática dentro de uma classe de ação (SCHMIDT, 1976; SHAPIRO; SCHMIDT, 1982).

O primeiro estudo publicado, ao conhecimento do autor, que utilizou a prática variada para testar algumas evidências da teoria de esquema foi desenvolvido por Newell e Shapiro (1976). Nesse estudo foram conduzidos dois experimentos. No primeiro experimento os participantes deveriam mover um objeto a uma distância de 10,16 cm numa régua com um tempo alvo de movimento. Os participantes foram divididos em 3 grupos, dois grupos de prática constante e um grupo de prática variada. Os grupos de prática constante realizaram a tarefa com o tempo alvo de 70 ou 130ms. Já o grupo de prática variada realizou a tarefa com os dois tempos alvo, 70 e 130ms, sendo que, metade das tentativas foi com um tempo critério e a outra metade com o outro tempo critério, uma organização análoga à prática em blocos, embora os autores não utilizem essa nomenclatura. Além disso, a ordem de início dos tempos critérios foram contrabalanceadas entre os sujeitos do grupo. Ou seja, metade dos sujeitos iniciaram a tarefa com o tempo critério de 70ms e a outra metade iniciou com o tempo de 130ms. O teste de transferência foi realizado com o tempo de movimento critério de 100ms ou 180ms, sendo que, metade dos sujeitos de cada grupo realizou o teste no tempo alvo de 100ms e a outra metade como tempo alvo a 180ms. Nesse experimento foi encontrado superioridade da prática variada na transferência com o tempo alvo de 180ms, porém, não foi encontrado superioridade da prática variada no tempo alvo de 100ms. No segundo experimento os autores diminuíram a repetição colocando um tempo alvo critério a mais em relação ao experimento 1. O tempo alvo foi de 100ms. Além disso, os grupos praticaram de forma aleatória e outros em blocos. Ou seja, 5 grupos foram formados: (1) grupo de prática constante; (2) grupo de prática em blocos com dois tempos de movimento critério; (3) grupo de prática em blocos três tempos de movimento critério; (4) grupo prática aleatória com dois tempos de movimento critério; e (5) grupo de prática aleatória com três tempos de movimento critério. Vale ressaltar que a terminologia “em blocos” e “aleatória” não foi utilizada pelos autores. No experimento 2 não foram observadas diferenças entre os grupos nos testes de transferência. Desta forma, esse

estudo suporta parcialmente as predições da teoria de esquema (NEWELL; SHAPIRO, 1976).

Outros estudos conduzidos na década de 70 suportam as predições da hipótese da variabilidade da prática (MCCRACKEN; STELMACH, 1977; WRISBERG; RAGSDALE, 1979). Impulsionado pelos achados anteriores, Moxley (1979) propõe a hipótese da variabilidade da prática. O autor confirma a superioridade da prática variada em relação à prática constante e afirma que as diferenças quando se pratica de forma variada e constante seriam mais evidentes em crianças do que em adultos. Em 1982, Shapiro e Schmidt (1982) fizeram uma revisão da literatura sobre a teoria de esquema. Segundo os autores os artigos publicados, ao longo dos 7 anos após a primeira publicação, dão suporte à hipótese da variabilidade. Os autores também reforçam a proposição de que os efeitos da prática variada são mais evidenciados nas crianças quando comparados aos adultos. Em 1990 outra revisão é realizada por Van Rossum (1990), nesta revisão o autor corrobora a predição da maior evidência do efeito da prática variada nas crianças em relação aos adultos.

De forma paralela aos estudos sobre a variabilidade de prática, no final da década de 70 surge outra linha investigativa sobre o papel da estrutura de prática na aprendizagem motora. Essa linha investiga o nível de interferência causada pela prática de uma habilidade sobre a outra em uma mesma sessão, denominada efeito da interferência contextual (MAGILL; HALL, 1990) .

2.1.2 Efeito da interferência contextual

A temática sobre o efeito da interferência contextual (EIC) busca investigar o nível de interferência produzido pela ordem na qual a tarefa é apresentada na sessão de prática. O conceito de EIC foi introduzido primeiramente na aprendizagem verbal por William Battig em 1966 (BATTIG, 1966, 1972, 1979). Inicialmente, o EIC foi conhecido como “efeito da interferência intra-tarefa”, posteriormente a nomenclatura foi modificada para “efeito da interferência contextual”. A modificação da nomenclatura advém do pressuposto de que a interferência pode ser causada não apenas por questões intrínsecas à tarefa, mas também por questões externas à tarefa executada. Por isso a inclusão do nome “contextual”. Portanto, conceitualmente, o EIC pode ser entendido como o grau de interferência na aprendizagem quando duas ou mais tarefas (ou distintas versões dessa tarefa) são aprendidas em uma mesma sessão de prática (MAGILL; HALL, 1990). Em

outras palavras, ao praticar várias habilidades juntas, a prática de uma habilidade interfere na prática da outra e vice-versa (LAGE et al., 2011). Quando testado experimentalmente, há uma expectativa que o grupo de prática em blocos tenha um desempenho superior ao grupo de prática aleatória e seriada na fase de aquisição. Já na fase dos testes há um efeito inverso, ou seja, um melhor desempenho da prática aleatória e seriada quando comparado à prática em blocos (MAGILL; HALL, 1990).

Em 1979 o EIC foi experimentalmente evidenciado na aprendizagem motora (SHEA; MORGAN, 1979). No primeiro experimento sobre o EIC conduzido na aprendizagem motora (SHEA; MORGAN, 1979), os aprendizes deveriam mover o braço o mais rápido possível gerando três diferentes padrões de movimento em três segmentos em ordem aleatória ou em blocos. Esses aprendizes foram testados posteriormente 10 minutos e 10 dias após a prática. Tanto a fase de aquisição e testes de aprendizagem suportaram as previsões do EIC. A partir de então, comumente, utiliza-se a comparação dos efeitos das estruturas de prática em blocos e aleatória (SCHMIDT; WRISBERG, 2001). Devido às modificações na meta ou variações da meta da prática aleatória e seriada a cada tentativa, há interferência contextual de uma habilidade sobre a outra em todas as tentativas. Por sua vez, na prática em blocos há interferência contextual de uma habilidade sobre a outra apenas nas mudanças de bloco. Assim, a prática aleatória e seriada apresentam alta interferência contextual e a prática em blocos baixa interferência contextual (MAGILL; HALL, 1990).

Com o intuito de explicar o EIC, duas hipóteses explicativas foram propostas: a hipótese da elaboração ou do processamento distinto (SHEA; MORGAN, 1979) e a hipótese da reconstrução do plano de ação ou do esquecimento (LEE; MAGILL, 1985, 1983b). Segundo a hipótese da elaboração ou do processamento distinto, a aleatoriedade produz no sujeito um processo mais elaborado e distinto, criando assim uma memória mais forte e menos dependente do contexto no qual a habilidade foi adquirida (SHEA; MORGAN, 1979). Quando o aprendiz pratica de forma aleatória ou seriada, há um número maior de habilidades distintas ativas na memória de trabalho durante a sessão de prática, permitindo uma melhor comparação entre elas, gerando maiores níveis de aprendizagem comparada com a prática em blocos.

A outra hipótese é da reconstrução do plano de ação ou do esquecimento (LEE; MAGILL, 1983b). Essa hipótese parte da premissa de que a alta interferência produz um maior fortalecimento da representação na memória, devido ao completo ou parcial esquecimento da tarefa executada, obrigando o aprendiz a reconstruir o plano de ação a

cada nova tentativa (LEE; MAGILL, 1983b). A reconstrução do plano de ação consiste em recuperar uma determinada representação na memória de longo prazo e trazê-la para a memória de trabalho. Por isso, ao praticar de forma aleatória, a interferência de uma habilidade sobre a outra, obriga o aprendiz a reconstruir a cada nova tentativa um plano de ação. O mesmo ocorreria na prática em blocos, porém, apenas na transição entre os blocos. Esse recurso de esquecer e recuperar, mais evidenciado na prática aleatória e seriada, promove um alto nível de exigência cognitiva ao longo de toda prática e esse alto nível de exigência cognitiva associa-se a maiores níveis de aprendizagem (WRIGHT et al., 2015).

Pesquisas foram desenvolvidas dando suporte às duas hipóteses explicativas do EIC (IMMINK; WRIGHT, 1998; LIN *et al.*, 2010; SHEA; ZIMNY, 1983; WRIGHT, 1991). A princípio, as duas hipóteses não são excludentes, pelo contrário, podem até ser complementares. Quando há manipulação dos parâmetros⁴ de uma mesma habilidade (ex., execução do arremesso variando a distância) a hipótese da elaboração ou do processamento distinto explicaria melhor o EIC. Contudo, quando há manipulação do programa motor⁵ (ex., execução de 3 arremessos distintos na mesma distância) a hipótese do esquecimento e reconstrução explicaria melhor o EIC (LAGE *et al.*, 2015; UGRINOWITSCH; MANOEL, 1999).

A lógica de avaliar o que está sendo manipulado em função do EIC levou à desdobramentos e esses desdobramentos levam até uma possível junção das hipóteses explicativas do EIC e da hipótese da variabilidade da prática (WULF; SCHMIDT, 1988) em trabalhos desenvolvidos a partir da década de 90, como pode ser verificado a seguir.

2.1.3 Desdobramentos das explicações teóricas

⁴ Parâmetros são os aspectos variantes dentro de uma mesma classe de ações, ex., as especificações mais forte ou mais fraco do arremesso no basquete são aspectos variantes dentro da mesma classe, no caso arremesso no basquete.

⁵ Programa motor é caracterizado por aspectos invariantes de uma habilidade motora, ex., sequenciamento para realizar o arremesso no basquete não se altera em função da distância arremessada. Embora, conceitualmente programa motor não diz respeito, necessariamente, aos aspectos invariante, comumente na literatura tem se adotado programa motor quando se avalia ou manipula aspectos invariantes (SCHMIDT, 1975; SHAPIRO; SCHMIDT, 1982). Contudo, entende-se que o conceito original de programa motor, uma série de comandos musculares estruturados anterior ao movimento que permite executar a sequência motora sem a presença de *feedback* periférico (KEELE, 1968), não contempla a proposta de aspectos invariantes, porém para o melhor entendimento, em termos de manipulação experimental, será utilizado programa motor relacionado aos aspectos invariantes de uma habilidade.

Ao final da década de 1980, Wulf e Schmidt (1988) apresentaram a primeira tentativa de unir as proposições do EIC e da hipótese da variabilidade. Os autores utilizaram um delineamento com dois grupos, um grupo com variação dos parâmetros, mas com o mesmo programa motor, e outro grupo com variação do programa motor, mas com o mesmo parâmetro. O grupo com variação nos parâmetros foi utilizado para testar os pressupostos da hipótese da variabilidade e o grupo com variação do programa motor foi utilizado para testar o EIC. Os grupos receberam os nomes de esquema e contexto para testar as proposições da hipótese da variabilidade e do EIC, respectivamente. Os resultados mostraram que o grupo esquema, cuja variação se deu pelos parâmetros, apresentou melhor desempenho quando o teste de transferência requeria um novo parâmetro. Já o grupo contexto, cuja variação se deu pelo programa motor, apresentou melhor desempenho quando o teste de transferência requeria um novo programa motor. Como explicação para os resultados, os autores apontam a especificidade da prática, ou seja, quando se pratica com variação nos parâmetros há um maior nível de aprendizagem no teste de transferência para um novo parâmetro. Contudo, quando se pratica com variação do programa motor há um maior nível de aprendizagem no teste de transferência para um novo programa motor. Magill e Hall (1990) realizaram uma revisão sobre os estudos relacionados ao EIC até o momento, ou seja, de 1979 até 1990. Nesse trabalho os autores discutem que quando há variação do programa motor é possível observar o EIC, o mesmo não ocorre quando há variação dos parâmetros da habilidade. A partir desta perspectiva surgem vários estudos com a intenção de testar a proposição feita por Magill e Hall (1990) (SILVA *et al.*, 2006; UGRINOWITSCH; MANOEL, 1999; WULF; LEE, 1993).

Sekyia *et al.* (1994; 1996) encontraram resultados contrários à proposição de Magill e Hall (1990). Segundo os autores quando se dissocia a aprendizagem de parâmetros e programa motor, a prática aleatória, caracterizada como de alta interferência contextual promoveria a aprendizagem de parâmetros. Ou seja, independente se há variação de parâmetro ou de programa motor, a prática aleatória promove a aprendizagem dos parâmetros (SEKIYA *et al.*, 1994, 1996). Uma das formas utilizadas nos estudos subsequentes para separar parâmetros e programa motor foi utilizando medidas relacionada às características invariantes e variantes⁶, ou respectivamente programa

⁶ Ao realizar uma habilidade motora é possível observar que algumas características se mantêm invariantes e outras variantes. Ex., a ordem sequencial (aspecto invariante) do arremesso por cima dos ombros no basquete se mantém independente da distância total (aspecto variante) que a bola atinja. As características

motor e parâmetros, do movimento tais como, erro absoluto para parâmetros e erro relativo para o programa motor (WULF; LEE, 1993). Vale ressaltar que, nos anos anteriores à publicação do primeiro trabalho de Sekiya *et al.* (1994), os autores Wulf e Lee (1993) e Wulf e Schmidt (1988; 1989) utilizaram medidas que distinguem as características invariantes e variantes da habilidade. Vários estudos foram conduzidos com enfoque de testar essas perspectivas separando as características invariante e variante da habilidade (SEKIYA *et al.*, 1994, 1996; SEKIYA; MAGILL, 2000; SHEA *et al.*, 2001; SILVA *et al.*, 2004; WULF; LEE, 1993).

Ao final da década de 1990, ainda com a perspectiva de separar as características invariantes e variantes da habilidade, Lai *et al.* (1998; 2000) e Lai e Shea (1999) propõem que a estabilidade entre as tentativas na fase de aquisição pode explicar as diferenças encontradas quando se aprende as características invariantes e variantes da habilidade. Os autores manipularam aspectos como, fornecimento de conhecimento de resultados (LAI; SHEA, 1998, 1999), além da condição de prática (LAI *et al.*, 2000). Foram observados nesses estudos que em condições de prática aleatória, há uma menor estabilidade na fase de aquisição. Isso decorre das modificações da meta a cada tentativa, as quais promovem alta variabilidade da resposta motora. Por outro lado, esses trabalhos mostraram que a prática constante favorece a aprendizagem dos aspectos invariantes da habilidade, uma vez que a cada tentativa há pouca variabilidade da resposta motora.

Até o final da década de 1990 a prática constante era subestimada, servia apenas como controle da prática variada. A proposta de que a estabilidade, promovida pela prática constante, promove a aprendizagem do programa motor evidencia a prática constante. Com isso, surge na temática da organização da prática a proposição de combinar a prática constante e prática variada com a intenção de promover aprendizagem mais eficiente que englobe a ênfase tanto nos parâmetros quanto no programa motor. Alguns estudos foram desenvolvidos nesse sentido. De forma geral, esses estudos suportam a premissa de que o início da prática com mais repetição e posteriormente a inclusão de variação é benéfico para a aprendizagem do programa motor e parâmetros, quando comparado ao inverso (JANUÁRIO *et al.*, 2016; LAGE *et al.*, 2007; LAI *et al.*, 2000; SHEA *et al.*, 2001). Desta forma, a aprendizagem se dá em dois estágios,

invariantes caracterizam um padrão de movimento. A flexibilidade desse padrão de movimento advém das características variantes, que por sua vez, permite que os executantes adaptem o padrão de movimento para atingir várias demandas ambientais. Pode-se associar as características invariantes e variantes ao programa motor e parâmetros, respectivamente.

primeiramente a formação de uma estrutura ou padrão de movimento, aqui tratado como programa motor, para então introduzir as variações, ou parâmetros.

Em suma, tanto a hipótese da variabilidade da prática quanto as hipóteses explicativas do EIC e seus desdobramentos remetem a algo representacional que subsidia a aprendizagem quando a prática é realizada com menos ou mais repetição (LAGE *et al.*, 2015). Em 2007 foram publicados os primeiros estudos sobre organização da prática que se propõem a associar substratos neurobiológicos à forma de organizar a prática (KANTAK *et al.*, 2010; LIN *et al.*, 2010; LIN; FISHER; WINSTEIN, 2008; SONG *et al.*, 2012; WYMBS; GRAFTON, 2009). Esses estudos apontam que diferentes estruturas de prática associam a diferentes substratos neurobiológicos, porém, o processo pelo qual torna possível essas diferenças ainda não estão claro na literatura. No próximo capítulo serão discutidos os possíveis processos que associam as diferenças nos substratos neurobiológicos quando se organiza a prática.

2.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE A ORGANIZAÇÃO DA PRÁTICA E RECEPTORES DE GLUTAMATO

A maioria dos estudos sobre a organização da prática se apoiam em hipóteses que partem do pressuposto que o grau de repetição reflete diferenças nos processos cognitivos. De forma geral, quanto menos repetitiva for a sessão de prática mais evidenciados serão os processos cognitivos envolvidos na execução da habilidade (GABRIELE; HALL; LEE, 1989; LI; WRIGHT, 2000; WRIGHT, 1991). O aumento da demanda cognitiva está associado ao custo do processamento em virtude dos ajustes realizados tentativa a tentativa pelo aprendiz na sessão de prática (IMMINK; WRIGHT, 1998; LAM; MASTERS; MAXWELL, 2010). Dessa forma, sob a condição de prática com menos repetição há uma maior magnitude dos ajustes dos movimentos devido à meta da tarefa ou variações da meta da tarefa ser alterada com mais frequência ao longo da sessão de prática em relação a prática com mais repetição (LAGE *et al.*, 2015).

O aumento ou diminuição da demanda cognitiva, característico de cada estrutura de prática, reflete na aprendizagem, sendo que o aumento da demanda se associa a maiores níveis de aprendizagem (IMMINK; WRIGHT, 1998; LAM; MASTERS; MAXWELL, 2010). De alguma forma, tanto a hipótese da variabilidade da prática quanto as hipóteses explicativas do EIC remetem a algo representacional que subsidia a aprendizagem quando a prática é realizada com menos ou mais repetição (LAGE *et al.*, 2015). Ou seja, quando se aprende de forma menos ou mais repetitiva há alguma representação interna a fim de fornecer a base para a organização e execução de ações motoras (TANI *et al.*, 2010) e essa representação interna é diferente conforme a prática é organizada (LAGE *et al.*, 2015).

A própria perspectiva teórica⁷ na qual as hipóteses referenciadas foram formuladas, permite inferir que os níveis de aprendizagem gerados pelas diferentes formas de praticar uma habilidade geram diferenças na representação interna. Embora as hipóteses remetam a algo armazenado no sistema nervoso, só após quase quarenta anos foram publicados os primeiros estudos sobre organização da prática que evidenciam o que é armazenado no sistema nervoso (CROSS; SCHMITT; GRAFTON, 2007; KANTAK *et al.*, 2010; LIN *et al.*, 2010; LIN; FISHER; WINSTEIN, 2008; SONG *et al.*, 2012; WYMBS; GRAFTON, 2009).

⁷ Teoria motora. Nessa perspectiva há uma ênfase no sistema nervoso central para o controle das ações motoras (TANI *et al.*, 2010).

Esses estudos contribuem para indicar diferenças nos substratos neurais em função da forma de organizar a prática. Contudo, não há indícios na literatura, ao conhecimento do autor, o processo pelo qual torna possível essas diferenças. Há dados empíricos, não associados à organização da prática, indicando que a aprendizagem motora envolve o sistema glutamatérgico (FRITSCH *et al.*, 2010; IRIKI *et al.*, 1989). Assim, no presente capítulo será discutido o sistema glutamatérgico como um mecanismo molecular associado à formação e fortalecimento da representação interna.

2.2.1 Mecanismo molecular e fortalecimento da representação interna

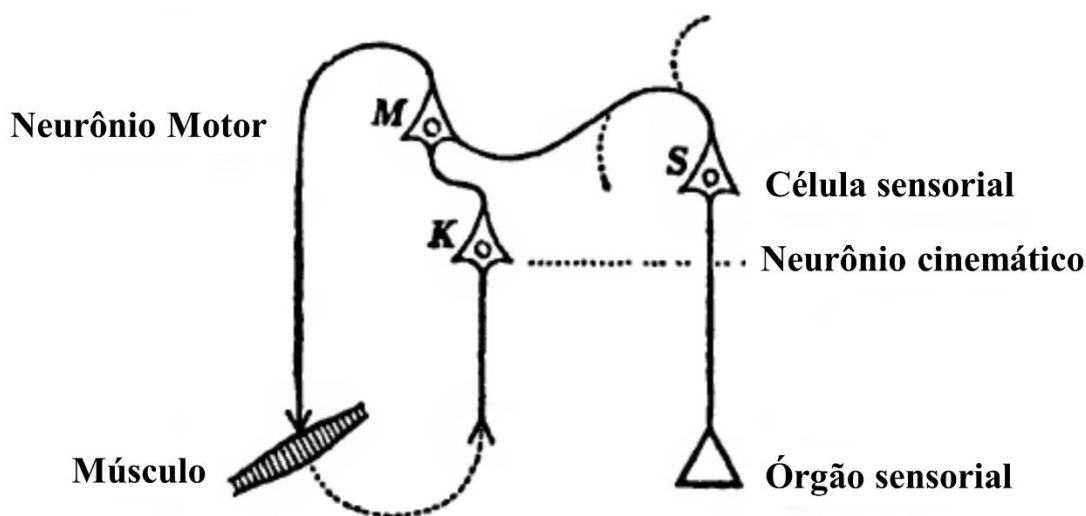
A aprendizagem é o resultado de mudanças no organismo (KANDEL *et al.*, 2012) advindas da prática e da experiência (MAGILL, 2000). A definição do que trata essa mudança, depende da abordagem. As mudanças observáveis no comportamento é a principal indicação de aprendizagem e as mudanças nos substratos neurais são secundárias e presume-se serem subjacentes à aprendizagem (KANDEL *et al.*, 2012). Com efeito, a capacidade de aprender diz respeito aos seres humanos (ou animais) e não ao sistema nervoso (HACKE; BENNETT, 2004), pois não é o sistema nervoso que aprende, mas sim os seres humanos, os substratos neurais tornam possível aprender aquilo que é possível aprender (MILNER; SQUIRE; KANDEL, 1998).

William James no final do século XIX auxiliou na possibilidade de unir, em termos de investigação, as mudanças observáveis no comportamento com os substratos neurais. O autor possibilitou investigar processos complexos e abstratos da vida humana denominados como “estados mentais”, que anteriormente eram apenas pertencentes à Filosofia, na Psicologia (JAMES, 1890). A Psicologia assume “estados mentais” dos seres humanos como um dado básico, assumido de forma não crítica, e a partir disso, estuda-o (JAMES, 1890). A definição de um dado básico, assumido de forma não crítica, ocorre em todos os campos de pesquisa, por exemplo, o que seria da Física se existisse dúvidas de um mundo físico? O autor descreve alguns fenômenos que fazem parte dos “estados mentais”, dentre esses fenômenos, a percepção, a atenção, a memória, as emoções, a vontade, a aprendizagem, entre outros (JAMES, 1890). Uma das formas de inferir sobre esses fenômenos se dá por meio da análise de dentro para fora, ou seja, por meio dos processos internos. Nas palavras do autor:

We now begin our study of the mind from within. Most books start with sensations, as the simplest mental fact (...), we call simple sensations are results of discriminative attention, pushed often to a very high degree (pag. 146).⁸

Segundo a lógica do autor, o fenômeno é resultado de um complexo processo que ocorre internamente. Uma das evidências de que há um processo interno, é o movimento voluntário, todo movimento voluntário é precedido pela própria ideia dele mesmo (GREENWALD, 1970; HOMMEL, 2013; JAMES, 1890; KUNDE; KOCH; HOFFMANN, 2004). James (1890) explica essa proposição utilizando um modelo neural explicativo para os movimentos voluntários (*Ideomotor Model*). De acordo com esse modelo, um estímulo chega ao órgão sensorial e ativa uma célula sensorial “S”, esse estímulo atinge um neurônio motor “M”, que por sua vez realiza a contração muscular. Essa contração ativa uma segunda célula neural “K”, que armazena as consequências sensoriais dessa ação (consequências cinemáticas, neste exemplo) e modula a próxima ação motora por meio da ativação do neurônio “M”, fechando assim o ciclo motor (*motor cycle*) (FIGURA 4).

Figura 4. Ciclo motor proposto por William James em 1890.



Legenda: Neurônio M, responsável pela contração do músculo; Neurônio K, responsável por armazenar as consequências sensoriais da ação motora e modular o neurônio M; Célula S, célula de um hipotético órgão do sentido.

Fonte: adaptado de James (1890), página 828.

Em suma, o ciclo motor ocorre mediante o movimento voluntário, controlado pelo neurônio “M”, e selecionado por meio da atividade do neurônio “K”. Sendo assim, se os

⁸ Livre tradução. “Agora começamos nosso estudo da mente por dentro. A maioria dos livros começam com as sensações, como o mais simples fato mental (...), que chamamos de sensações simples, são resultados da atenção discriminativa, frequentemente levados a um grau muito alto (pag. 146).”

movimentos voluntários não partissem de uma ideia representada internamente, anterior ao próprio movimento, uma vez iniciado, seria autossustentável, e só pararia quando as partes estivessem fadigadas. Desta forma, o movimento intencional é fruto de uma ideia da sua própria ação elaborada antes do movimento, cuja representação dessa ideia pode ser investigada observando as atividades neurais (JAMES, 1890; RIZZOLATTI; FOGASSI; GALLESE, 2001).

Mesmo que controversa em termos de importância para regulação da ação motora, a representação, inferida pela atividade neural, é aceita em diferentes perspectivas do Comportamento Motor (BRESSLER; KELSO, 2016; DUMAS *et al.*, 2018; SUMMERS; ANSON, 2009; WICKENS; HYLAND; ANSON, 1994). A teoria da ação, uma das perspectivas (TANI *et al.*, 2010), assume que a representação é uma estrutura cujas características simbolizam as características de outra estrutura (SHAW; TURVEY; MACE, 1982). Já a teoria motora, uma outra perspectiva (TANI *et al.*, 2010), afirma que a representação é uma estrutura cognitiva de ações pré-estruturadas (SCHMIDT, 1988). Assim, a representação inferida por meio da atividade neural pode ser investigada em diferentes perspectivas do Comportamento Motor.

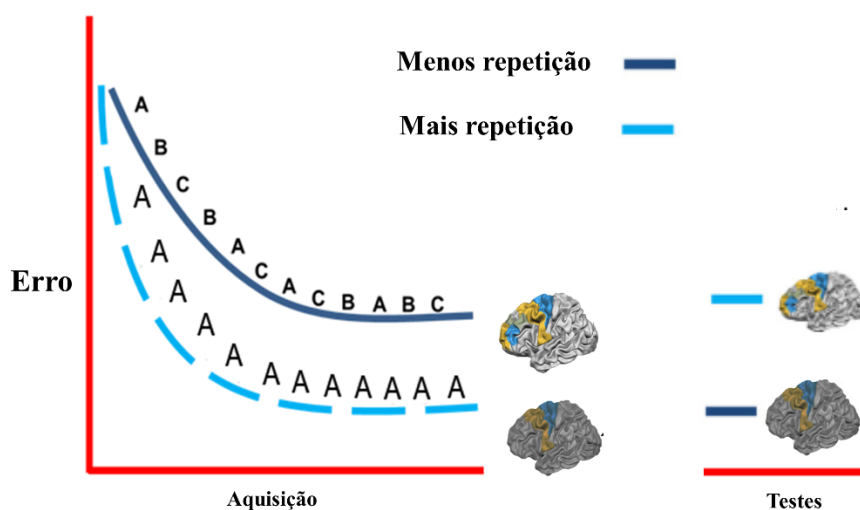
No presente trabalho será utilizado o termo memória como sinônimo de representação, uma representação no sistema nervoso. A proposição de James (1890) para representação pode, em certo sentido, corroborar à utilização de memória como sinônimo de representação. Na proposta de James (1890), a representação é constituída pelo próprio processo que a torna possível, em outras palavras, as relações para gerar a representação são fruto do próprio processo para expressar o comportamento. Essa proposta, em partes, foi seguida por Hebb (1949) em termos neurobiológicos. Hebb (1949) postula que as memórias são armazenadas por modificações sinápticas e que essas mudanças ocorrem nas mesmas regiões do cérebro que são usadas para processar as informações atribuídas aos estímulos. Desta forma, a memória pode ser entendida por circuitos distribuídos em uma rede no cérebro que são usadas para processar as informações atribuídas aos estímulos (DOYON; PENHUNE; UNGERLEIDER, 2003; KANTAK; WINSTEIN, 2012; SEIDLER, 2010).

Nessa perspectiva a memória é entendida como algo físico no sistema nervoso, como trata-se de algo físico é preciso recorrer a outros níveis de análise além do tradicional nível de análise comportamental. A integração dos diferentes conhecimentos produzidos pelos diferentes níveis de análise, tais como o neurofisiológico e o molecular, com o comportamental, apresenta potencial para o avanço do conhecimento (KANTAK;

WINSTEIN, 2012; SEIDLER, 2010). Em relação às áreas neurais, há indícios na literatura que suportam o envolvimento principalmente de regiões do lobo frontal na aprendizagem motora. Sendo as três principais regiões: o córtex pré-frontal, área motora primária e as áreas pré-motoras (MILLER, 2007). Pode-se destacar no planejamento e execução de habilidades motoras as seguintes áreas: a área motora primária (M1) e as áreas pré-motoras (APM), compostas pelo córtex pré-motor (CPM), área motora suplementar (AMS) e córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) (KOLB; WHISHAW, 2009). A formação da memória motora requer uma reorganização funcional dessas áreas corticais e de áreas subcorticais como o estriado e o cerebelo ao longo do processo de prática (DOYON; PENHUNE; UNGERLEIDER, 2003).

Estudos sobre as associações entre regiões corticais e a organização da prática tiveram início em 2007 (CROSS; SCHMITT; GRAFTON, 2007; KANTAK *et al.*, 2011; LIN *et al.*, 2009, 2013; LIN; FISHER; WINSTEIN, 2008; SONG *et al.*, 2012; TANAKA *et al.*, 2010; WYMBBS; GRAFTON, 2009). Lage *et al.* (2015) realizam uma revisão da literatura e encontraram 10 estudos que investigaram essas associações. Um dos principais achados dessa revisão foi a diferença na ativação do lobo frontal, em especial o M1, quando se pratica de forma menos ou mais repetitiva. A prática com menos repetição leva a um pior desempenho observado pela curva de aprendizagem e a maior ativação de regiões frontais quando comparado à prática com mais repetição na fase de aquisição. O inverso ocorre nos testes de aprendizagem (FIGURA 5).

Figura 5. Desenho esquemático do nível de ativação neural nas diferentes estruturas de prática na fase de aquisição e testes de aprendizagem.



Legenda: A, B e C são habilidades critério hipotéticas.

Fonte: adaptado de Lage *et al.* (2015).

O maior erro e a maior ativação em regiões do lobo frontal na fase de aquisição apresentados pela prática com menos repetição, leva a supor que essas estruturas de prática além de possuir maior demanda cognitiva (WRIGHT *et al.*, 2015), também geram maior demanda fisiológica. Possivelmente, essa maior demanda fisiológica associa-se a processos de fortalecimento sináptico, uma vez que, posteriormente, nos testes há uma diminuição dessa ativação (NAITO; HIROSE, 2014).

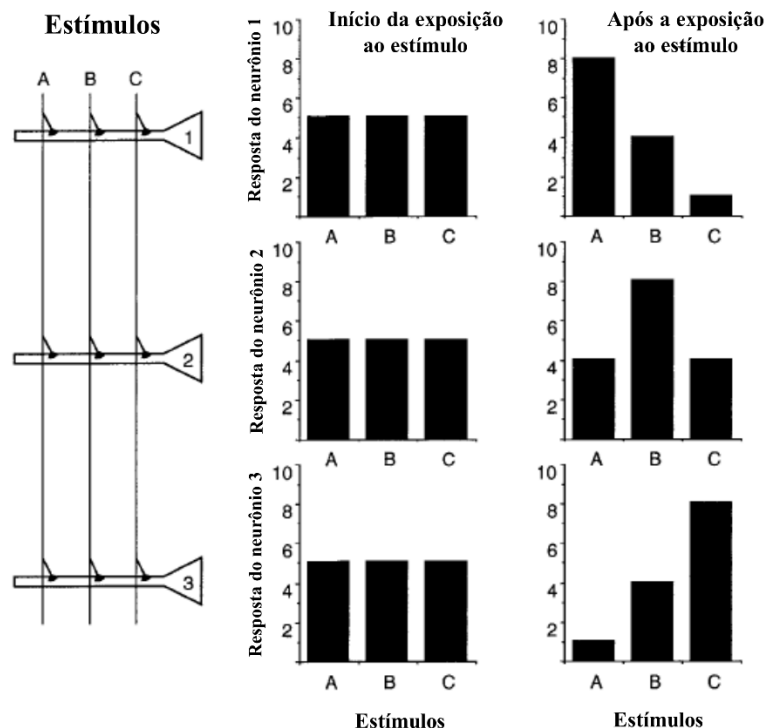
Assim, esses substratos neurais subjacentes à aprendizagem são a base para a representação interna que comumente é nomeada como memória (ROEDIGER; DUDAI; FITZPATRICK, 2007). Em termos de áreas cerebrais há na literatura indícios da participação diferenciada de áreas do lobo frontal no processo de formação da memória motora quando se pratica com menos ou mais repetição (LAGE *et al.*, 2015). Porém, como ocorre o fortalecimento sináptico dessas áreas no processo de formação da memória motora nas distintas formas de praticar uma habilidade não há na literatura, ao conhecimento do autor.

2.2.2 Função dos receptores de glutamato na aprendizagem motora

Dentre as proposições de Hebb (1949), estão as noções de que memórias são armazenadas por modificações sinápticas e que essas mudanças ocorrem nas mesmas regiões do cérebro que são usadas para processar as informações atribuídas ao estímulo. Ao nível celular, a ocorrência de tais modificações manifesta-se a partir de alterações na seletividade neuronal a padrões de entrada. Por exemplo, na Figura 6 podem ser observados 3 neurônios (nomeados como 1, 2 e 3) que recebem sinapses de 3 estímulos (nomeados como A, B e C). No início da exposição ao estímulo os neurônios respondem de forma similar aos 3 possíveis estímulos, não há um padrão que represente os estímulos. Contudo, após um período de exposição ao estímulo, os neurônios se modificam criando um padrão de resposta àquele estímulo. Nesse exemplo, nota-se que a resposta àquele estímulo é distribuída na rede de 3 neurônios. Essa ideia nos remete à representação da memória distribuída em um conjunto de neurônios. Além disso, observa-se que o processo de formação da memória equivale tanto a aumentos como diminuições na eficácia sináptica. Por exemplo, o estímulo A responde com um aumento da resposta no neurônio 1, mas com uma diminuição na resposta no neurônio 3. Assim, o que é armazenado, em nível celular, no processo de formação da memória são os padrões de

atividade neural responsivos ao estímulo (BEAR, 1996). Pode-se pensar que padrões de atividade neural são como regras específicas para produção do comportamento.

Figura 6. Desenho esquemático do padrão de atividade sináptica.



Legenda: A, B e C são estímulos distintos; 1, 2 e 3 são neurônios conectados numa rede.
Fonte: adaptado de Bear (1996).

A sincronização da atividade sináptica entre os neurônios pré-sináptico e pós-sináptico pode regular o aumento ou diminuição da resposta do neurônio (BEAR, 1996; HEBB, 1949). Alguns autores têm sugerido que a sincronização pode ser fruto do fenômeno conhecido como plasticidade dependente do momento de disparo (em inglês, *spike timing-dependent of plasticity*- STDP) (BENCHENANE *et al.*, 2010; FELL *et al.*, 2008). O STDP é um tipo de plasticidade neural que depende do tempo entre a ação dos potenciais de ação do neurônio pré-sináptico e do neurônio pós-sináptico. Se o potencial de ação ocorre no neurônio pré-sináptico antes do neurônio pós-sináptico observa-se um aumento na transmissão sináptica. No sentido contrário, observa-se uma diminuição da transmissão (COOKE; BLISS, 2006). A modulação entre aumento e diminuição da transmissão sináptica gera diferentes níveis de conexões sinápticas em um conjunto de neurônios responsivos àquele estímulo. Desta forma, a fina modulação entre os pesos sinápticos é a base para a formação de uma memória (WHITLOCK *et al.*, 2006).

Esses padrões de atividade neural específicos para ativação de um grupo de neurônios podem apresentar diferentes níveis de fortalecimento entre as conexões (RIEDEL; PLATT; MICHEAU, 2003). O fortalecimento sináptico para formação da memória advém de dois mecanismos também associados ao STDP conhecidos como potencialização de longa duração (LTP) e depressão de longa duração (LTD) (em inglês, *long-term potentiation* - LTP e *long-term depression* – LTD, respectivamente). A LTP é responsável por aumentar a transmissão sináptica e a LTD é responsável por diminuir a transmissão sináptica. A indução de LTP e LTD são dependentes de alterações na função e expressão sináptica de receptores de glutamato. Em que, de forma geral, a indução de LTP pode levar a expressão e aumento de função de determinados receptores de glutamato e ao fortalecimento entre as conexões (TURRIGIANO; NELSON, 2000). A indução de LTD cria um efeito contrário (STECKLER *et al.*, 2005).

Os receptores de glutamato podem ser divididos em duas classes: receptores metabotrópicos e receptores ionotrópicos. Os receptores metabotrópicos são proteínas que regulam a atividade de enzimas intracelular como a adenilato de ciclase de fosfolipase C, cuja função é a produção de segundos mensageiros, tais como, a adenosina 3',5'-monofosfato cíclico, diacilglicerol e o inositol-3-fostato. Esses segundos mensageiros ativam ou inibem eventos de sinalização celular. Existem oito tipos de metabotrópicos, até o momento. Os receptores metabotrópicos estão acoplados às proteínas ligantes de nucleotídeos da guanina (proteínas G) nos terminais sinápticos (KUBO; ITO, 2004).

Os receptores ionotrópicos são canais iônicos que permitem a passagem de íons específicos, cuja ativação ocasiona despolarização da membrana do neurônio, desencadeando, na maioria das vezes, uma resposta excitatória. O alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico (AMPA), n-metil-D-aspartato (NMDA) e ácido cainato (KA) são os três tipos receptores inotrópicos do glutamato, sendo que os receptores de KA ainda não possuem função bem definida (MELDRUM, 2000). Os receptores de AMPA fazem a mediação excitatória rápida e são canais altamente permeáveis a sódio (Na^+) e potássio (K^+) e menos permeáveis a cálcio (Ca^{2+}). Os receptores AMPA são compostos por várias combinações com até quatro subunidades (GluR1, GluR2, GluR3 e GluR4) (VANDENBERGHE; ROBBERECHT; BRORSON, 2000). Os receptores de NMDA também medeiam as respostas excitatórias, porém, são altamente permeáveis ao Ca^{2+} e possuem uma cinética de abertura lenta e dependente de voltagem (OZAWA; KAMIYA; TSUZUKI, 1998). Ou seja, os receptores de NMDA serão ativados caso a membrana se encontre previamente despolarizada. Embora a ativação dos receptores de

NMDA ocorra de forma mais lenta em relação aos receptores de AMPA, os receptores de NMDA prologam por um período maior em relação aos receptores de AMPA (TABONE; RAMASWAMI, 2012), tema que será discutido posteriormente. Os receptores de NMDA são formados pela combinação de uma subunidade NR1 com um dos 4 subtipos da subunidade NR2 (NR2_{A-D}) e em alguns casos, com uma subunidade NR3 (TABONE; RAMASWAMI, 2012).

Na maioria das sinapses centrais que utilizam o glutamato como transmissor, a membrana do neurônio pós-sináptico contém receptores NMDA e AMPA (OZAWA; KAMIYA; TSUZUKI, 1998). Quando a membrana pós-sináptica está em seu potencial de repouso, os canais NMDA encontram-se bloqueados por um íon magnésio (Mg^{2+}) que impede o influxo de Ca^{2+} para o terminal pós-sináptico. No entanto, sob despolarização pós-sináptica, que comumente é originada pela ativação de receptores AMPA, os íons Mg^{2+} são expulsos dos canais NMDA, o que permite a entrada do Ca^{2+} no neurônio pós-sináptico causando um efeito cascata de sinalização dependentes do Ca^{2+} (KUBO; ITO, 2004). Desta forma, a abertura dos canais iônicos do receptor NMDA requer tanto a liberação pré-sináptica do glutamato quanto a forte despolarização pós-sináptica (TABONE; RAMASWAMI, 2012).

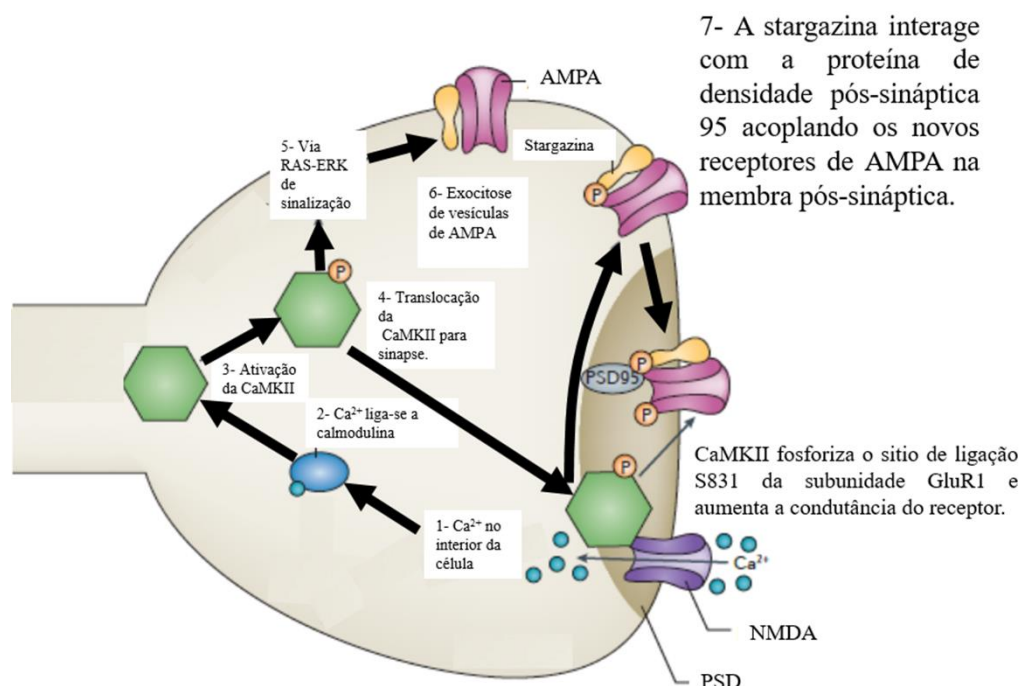
Algumas reações bioquímicas, fruto do efeito cascata da entrada do Ca^{2+} , levam a mudanças plásticas de longo prazo que são consideradas importantes no processo de fortalecimento da memória (RUMPEL et al., 2007). Por exemplo, o Ca^{2+} liga-se a calmodulina, o Ca^{2+} ligado a calmodulina ativa proteínas quinase, incluído a cálcio-calmodulina depende de quinase II (CaMKII) (NICOLL, 2017). Uma vez ativada pelo Ca^{2+} , a CaMKII move-se do citoplasma para a sinapse, especificamente na proteína de densidade pós-sináptica, fenômeno conhecido como translocação (SHEN; MEYER, 1999). A translocação da CaMKII aumenta a sensibilidade dos receptores de AMPA já inseridos na membrana, por meio da fosforilação do sítio de ligação S831 da subunidade GluR1. A translocação também gera uma cadeia de processos intracelular que culmina na inserção de novos receptores de AMPA (SHI et al., 1999).

O primeiro passo na inserção de novos receptores de AMPA envolve a exocitose de vesículas contendo novos receptores de AMPA dentro da membrana plasmática (LISMAN; YASUDA; RAGHAVACHARI, 2008). A exocitose dessas vesículas fornecem um conjunto de novos receptores de AMPA, via RAS-ERK de sinalização (PATTERSON; SZATMARI; YASUDA, 2010), que podem ser inseridos na sinapse (YUDOWSKI; PUTHENVEEDU; VON ZASTROW, 2006). Após a exocitose, esses

novos receptores de AMPA são capturados e fixos na membrana pós-sináptica (LISMAN; YASUDA; RAGHAVACHARI, 2008). A captura desses novos receptores de AMPA são dependentes da fosforilação de stargazina (um tipo de proteína transmembrana) que por sua vez pode ser também fosforizada pela CaMKII. A stargazina interage com a proteína de densidade pós-sináptica 95 acoplando os novos receptores de AMPA na membrana pós-sináptica (SAINLOS *et al.*, 2011).

Na Figura 7 pode-se observar o possível mecanismo de inserção de novos receptores de AMPA. A entrada de Ca^{2+} através dos receptores de NMDA leva à ativação da calmodulina. A calmodulina ativa a CaMKII, que então transloca para a densidade pós-sináptica. A translocação da CaMKII ativa a via de sinalização RAS-ERK que auxilia na exocitose de vesículas de receptores de AMPA. A CaMKII fosforiza a proteína stargazin, que acoplada nos novos receptores de AMPA, liga-se a proteína de densidade pós-sináptica 95, aumentando assim o número de receptores de AMPA na membrana pós-sináptica (FIGURA 7).

Figura 7. Mecanismo de inserção de novos receptores de AMPA.



Legenda: PSD - densidade pós-sináptica; AMPA - alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico; NMDA - n-metil-D-aspartato; Ca^{2+} - cálcio; CaMKII - calmodulina depende de quinase
 Fonte: adaptado de Lisman, Yasuda e Raghavachar (2008).

Com efeito, duas possíveis formas de avaliar esse mecanismo podem ser destacadas, por meio da atividade do receptor de NMDA e por meio da expressão do receptor de AMPA. Especificamente, em relação à aprendizagem motora, estudos têm

indicado que os receptores de glutamato, NMDA e AMPA, estão associados às modificações que ocorrem no córtex motor durante o processo de aprendizagem motora (RIOULT-PEDOTTI, 2000; RIOULT-PEDOTTI et al., 1998). Por exemplo, a não expressão do receptor de NMDA no córtex motor de animais geneticamente modificados (HASAN *et al.*, 2013) ou a aplicação de bloqueador de NMDA (AP5) no córtex motor (KIDA *et al.*, 2016) levam a prejuízos na aprendizagem motora. Há evidências que a prática da tarefa de forelimb reaching (PADMASHRI *et al.*, 2013) ou rotarod (KIDA et al., 2016) por camundongos aumentou a expressão de AMPA em regiões do córtex motor. Desta forma, pode-se supor que o glutamato, agindo principalmente nesses receptores ionotrópicos, está associado ao fortalecimento sináptico do processo de fortalecimento da memória motora. Contudo, não há na literatura, ao conhecimento do autor, se essa função é generalizada quando se pratica com mais ou menos repetição.

Os receptores de AMPA e NMDA são moléculas relacionadas, mas respondem ao glutamato com uma cinética de abertura distinta (EDMONDS; GIBB; COLQUHOUN, 1995). Os receptores de AMPA medeiam as respostas rápidas na sinapse, cujo tempo para o pico para abertura dos seus canais iônicos é em torno de 0,3 milissegundos (ms) (ZITO, 2009). Já os receptores NMDA medeiam as respostas lentas sinápticas, cujo tempo para o pico de abertura dos seus canais em torno de 20ms. Embora a ativação dos receptores de NMDA ocorram de forma mais lenta, em relação aos receptores de AMPA, os receptores de NMDA prologam por um período maior sua abertura, quando comparados aos receptores de AMPA, em torno de 50 a 500ms para os receptores de NMDA e em torno de 2ms para os de AMPA (TABONE; RAMASWAMI, 2012).

Assim, durante a transmissão sináptica, os receptores de AMPA medeiam a despolarização rápida em resposta à liberação de neurotransmissores e a cinética do receptor NMDA determina a duração da corrente sináptica (ZITO, 2009). Esse *slow gating* do receptor de NMDA facilita a somação temporal⁹, associado a alta permeabilidade de Ca^{2+} , permite que o receptor de NMDA controle as mudanças lentas que ocorrem ao longo do processo de fortalecimento da memória (TABONE; RAMASWAMI, 2012). Como mencionado anteriormente, a inserção de novos receptores de AMPA é um dos mecanismos subjacentes às mudanças plásticas que acontecem ao longo do processo de fortalecimento da memória. Desta forma, as mudanças lentas que

⁹ Mecanismos de integração de sinais neurais. Quando os potenciais pós-sinápticos em rápida sucessão deflagrados pelo mesmo neurônio pré-sináptico (KANDEL et al., 2012).

acontecem ao longo do processo de fortalecimento da memória podem associar a expressão de receptores de AMPA (RIEDEL; PLATT; MICHEAU, 2003).

Uma das características de uma curva de aprendizagem são ganhos iniciais rápidos seguidos por períodos de menor ganho (KARNI *et al.*, 1998). Essas características foram notadas logo nos primeiros estudos sobre aprendizagem motora. Por exemplo, Thorndike (1898) observou na curva de aprendizagem períodos de ganhos seguidos por períodos de menor ganho. Outro exemplo foi de Bryan e Harter (1897), no qual foi desenvolvido um delineamento experimental para investigar a aquisição da linguagem telegráfica. Os participantes deveriam escrever o mais preciso e rápido possível a sentença “*Ship 364 wagons via Erie quick*” (BRYAN; HARTER, 1899). Os resultados foram semelhantes aos de Thorndike (1898), uma curva de aprendizagem com períodos de ganhos seguidos por períodos de menor ganho (BRYAN; HARTER, 1899; THORNDIKE, 1898).

Esses achados levam a entender que o processo de fortalecimento da memória apresenta dois diferentes estágios. Uma melhora rápida inicial do desempenho, associada ao estado rápido (*fast learning*), é observada no início da prática, seguida por uma mudança gradual, associada ao estado de memória definido como estado lento (*slow learning*). Enquanto o estado rápido contribui pouco para a consolidação da memória, o estado lento está associado a uma aquisição da habilidade resistente a interferências e a passagem do tempo (UNGERLEIDER; DOYON; KARNI, 2002). Esse curso de tempo pode refletir em alterações em mecanismos de plasticidade neuronal (KARNI *et al.*, 1998). Como o estado rápido leva a menor mudança no desempenho durante a prática menos repetitiva, por outro lado, o estado lento associa-se mais aos ganhos que ocorrem a longo prazo no processo de aprendizagem (SCHWEIGHOFER *et al.*, 2011). É possível levantar a hipótese de que há uma maior associação entre o estado lento (*slow learning*) e a expressão de receptores AMPA. Contudo, não há na literatura, ao conhecimento do autor, resultados que suportam essa hipótese.

Levando em consideração que a forma de praticar influencia o nível de aprendizagem e que esse nível está associado a receptores neurais, que por sua vez são distintos durante o processo de fortalecimento da memória, a presente tese possui dois objetivos. O objetivo primário foi investigar a associação entre os receptores de glutamato, NMDA e AMPA, e as estruturas de prática mais e menos repetitivas. O objetivo secundário foi investigar se a expressão do receptor de AMPA associa-se aos estados de memória denominados estado rápido e estado lento. Espera-se que a prática com menos repetição, no presente trabalho denominada de prática variada se associe mais

aos receptores de NDMA comparada à prática com mais repetição, aqui denominada de constante, gerando maior expressão de receptores de AMPA. Espera-se também associação entre o estado lento e a expressão de receptores AMPA apresente-se maior na prática variada em relação a prática constante.

3 OBJETIVOS

O objetivo primário do presente estudo foi investigar a associação entre os receptores de glutamato, NMDA e AMPA, e as estruturas de prática mais e menos repetitivas.

O objetivo secundário foi investigar se a expressão do receptor de AMPA associa-se aos estados de memória denominados estado rápido e estado lento.

4 HIPÓTESES DE ESTUDO

Comparado à prática constante, o efeito da prática variada na aprendizagem motora é mais reduzido quando o receptor de NMDA for bloqueado em relação à prática constante.

Comparado à prática constante, a prática variada está mais associada a maiores níveis dos receptores de AMPA em relação à prática constante.

Comparado à prática constante, a prática variada está mais associada ao estado lento e à expressão de receptores AMPA na do que na prática constante.

5 MÉTODO

5.1 Animais

Foram utilizados 78 camundongos machos (C57/BL6 com a massa de 25 a 30 gramas) com idade entre 8 e 12 semanas adquiridos junto ao Biotério (CEBIO) situado na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Os animais foram mantidos em gaiolas (no máximo cinco animais por gaiola) dentro de uma estante ventilada com temperatura ambiente de $22 \pm 1^\circ\text{C}$ e umidade 40-70%, em ciclo claro-escuro de 12/12 horas, e livre acesso à ração e água. Foram utilizados 30 camundongos para definição do paradigma, sendo que 10 animais foram utilizados na análise de Western blot. 48 novos camundongos foram utilizados para as microinjeções. Todos os procedimentos respeitaram as normas da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/UFMG) cuja aprovação sobre o protocolo nº. 156 / 2015 e nº 273/2016 (ANEXO 1).

5.2 Tarefa motora

Para avaliar a aprendizagem motora foi utilizada uma tarefa de equilíbrio sobre um cilindro em movimento em um aparelho específico. O aparelho (Rotarod) é feito de plástico, com diâmetro do cilindro de 5 centímetros, largura de 8 cm, altura de 20 cm e com um gravador de queda automática (Insight Equipamentos, Ribeirão Preto, Brasil). O aparelho possui 4 baias, com espaço de 8 centímetros para cada camundongo, de modo que até quatro animais são avaliados por vez. O camundongo deve equilibrar sobre o cilindro em rotação para evitar a queda. Quanto menor for o número de quedas melhor será o desempenho. O tempo de permanência dos animais foi medido automaticamente através de um sensor mecânico localizado no chão do aparato e com o auxílio de cronômetros manuais.

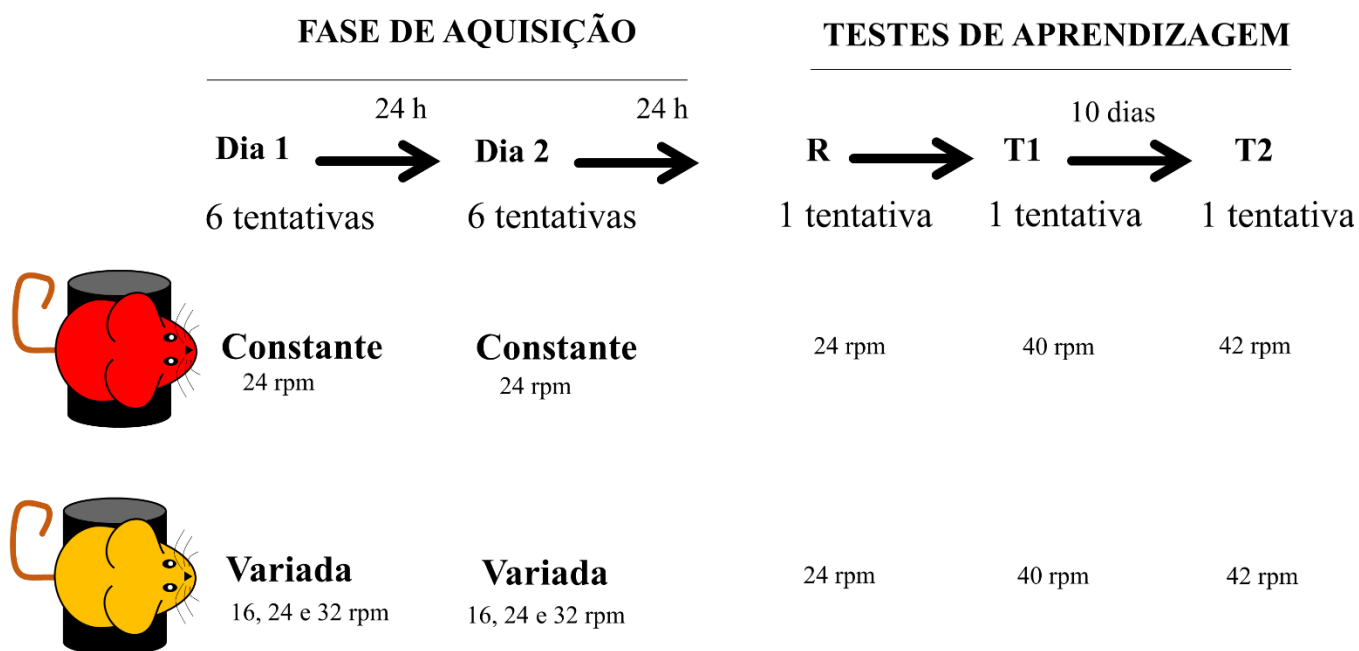
5.3 Delineamento experimental e Procedimentos

O experimento foi dividido em quatro fases: aquisição, teste de retenção, teste de transferência 1 e teste de transferência 2. A fase de aquisição é composta por 2 sessões de 6 tentativas, com intervalo de 24 horas entre cada sessão. O teste de retenção e o teste de transferência 1 foram realizados 24 horas após a última sessão de aquisição e o teste de transferência 2, foi realizado 10 dias após a fase de aquisição. Em cada um desses testes o animal realizou uma tentativa. Cada tentativa teve a duração de 1 minuto com

interrupção do tempo no momento da queda, sendo que não houve intervalos entre as quedas. Entre cada tentativa, o animal foi colocado em uma caixa separada dos demais e foi dado o intervalo de descanso de 2 minutos.

Para definir o paradigma experimental e para análise de expressão dos receptores de AMPA, foram utilizados 30 animais alocados igualmente em dois grupos: grupo de prática constante (GC) e grupo de prática variada (GV). Os animais do GC foram submetidos apenas à frequência de rotação, 24 rpm, durante a fase de aquisição. Os animais do GV foram submetidos a três diferentes frequências de rotação, 16, 24 e 32 rpm, de forma aleatória entre as tentativas durante a fase de aquisição. No teste de retenção, os dois grupos (GC e GV) foram submetidos a uma tentativa, com a frequência de rotação de 24 rpm. No teste de transferência 1, uma nova frequência de rotação foi adotada, 40 rpm. Dez dias após a fase de aquisição foi realizado o teste de transferência 2, também foi realizada uma tentativa, porém em uma outra frequência de rotação para ambos os grupos, 42 rpm (FIGURA 8).

Figura 8. Delineamento experimental.



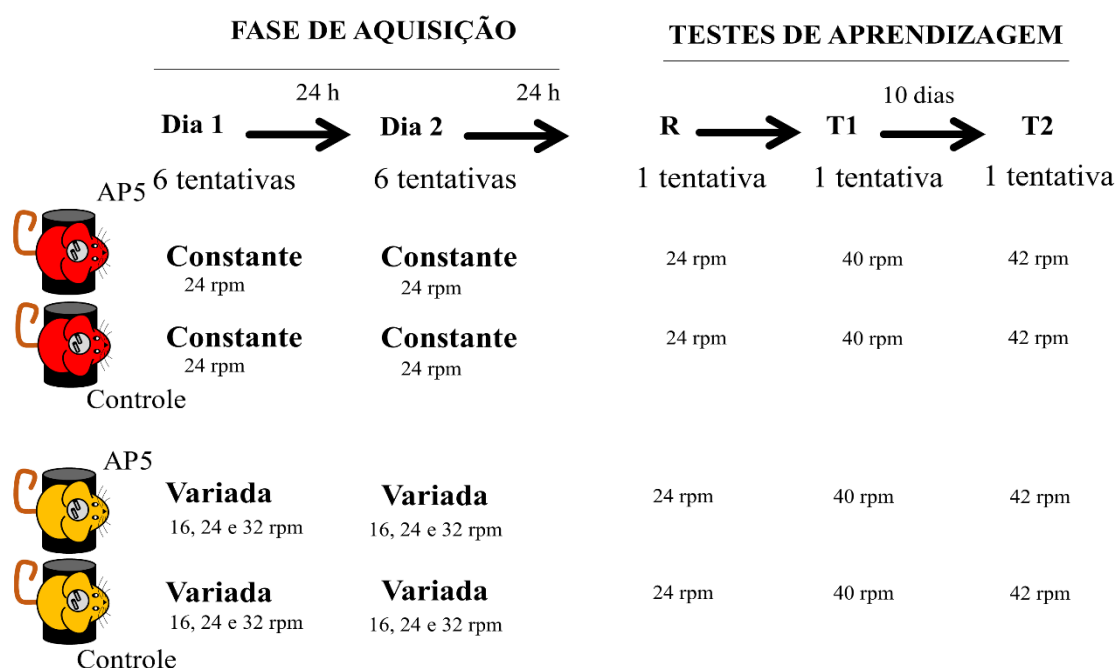
Legenda: Grupo de prática constante e variada executam 12 tentativas na fase de aquisição e 1 tentativa em cada teste de aprendizagem. Os testes de aprendizagem são realizados 24 horas (R e T1) e 10 (T2) dias após a fase de aquisição. R = teste de retenção; T1=teste de transferência; T2= teste de transferência 2.

Fonte: do autor.

Detalhes sobre o algoritmo¹⁰ utilizando encontra-se no Apêndice 2. Ao término do experimento, que durou 13 dias, os animais foram eutanasiados por deslocamento cervical, seguido de decapitação, sem anestesia para não interferir nas análises bioquímicas. Posteriormente, seus cérebros foram dissecados para a retirada do córtex motor. Tecidos de 10 animais foram utilizados para a análise da expressão dos receptores do tipo AMPA, por meio de Western Blot.

Para as microinfusões, novos animais (n=48) foram utilizados. Os procedimentos e delineamento foram idênticos ao anterior, exceto que o GC e o GV foram subdivididos em grupos controle (C_CONT ou V_CONT), que receberam a infusão de veículo (placebo), e os grupos tratamento (C_AP5 ou V_AP5), que receberam o bloqueador de receptores NMDA (AP5). Estes animais foram submetidos a uma cirurgia esterotáxica para implantação de cânulas no córtex motor primário (M1). Após 4 dias de recuperação, iniciou-se a prática motora. Ao término do experimento, os animais foram anestesiados, eutanasiados e tiveram seus cérebros retirados para a análises histológicas (FIGURA 9).

Figura 9. Delineamento experimental das microinfusões.



Legenda. Grupo de prática constante e variada são subdivididos em dois grupos (AP5 e controle). Todos os grupos executam 12 tentativas na fase de aquisição e 1 tentativa em cada teste de aprendizagem. Os testes de aprendizagem são realizados 24 horas (R e T1) e 10 (T2) dias após a fase de aquisição. R = teste de retenção; T1=teste de transferência; T2= teste de transferência 2.

Fonte: do autor.

¹⁰ Uma sequência finita de ações cujo objetivo é obter uma solução para um determinado tipo de problema.

5.4 Cirurgia esterotáxica

Os animais foram anestesiados com cetamina (80mg/kg) e xilazina (10mg/kg) (normas do CETEA/UFMG) por via intraperitoneal e posicionados em aparelho estereotáxico, após testes de estimulação sensorial. A região da cabeça foi tricotomizada e degermada com PolivinilPirrolidona Iodo. Foi aplicada anestesia local com lidocaína, diluída a 0,5% com soro fisiológico em uma concentração de 5mg/Kg (normas do CETEA/UFMG), seguida de exposição craniana através de uma incisão com bisturi. O periósteo foi então removido, de forma que o bregma e o lambda sejam visualizados para correto alinhamento do animal no estereotáxico. As coordenadas estereotáxicas foram definidas utilizando-se o atlas de neuroanatomia de camundongos (PAXINOS; WATSON, 2007). Para a implantação das cânulas no M1, foram adotadas as seguintes coordenadas: AP +1,94 (mm); LL $\pm$ 2,5 (mm); DV -1,15 (mm). Sendo que AP é igual antero-posterior, LL a latero-lateral e DV equivale a dorsoventral.

As cânulas foram fixadas ao crânio com cimento de zinco. Na colocação de cânulas, uma oclusora foi colocada no interior de cada cânula guia para evitar o entupimento. Toda a região do crânio exposta foi coberta por acrílico dentário formando um capacete. Enquanto o acrílico do capacete estivesse secando, o animal foi removido do estereotáxico. Imediatamente após as cirurgias cada animal recebeu uma dose subcutânea única de flunixinameglumina (0,5mg/kg). As cirurgias para colocação de cânulas duraram cerca de 20 minutos. As respostas sensoriais serão testadas ao longo de todos os procedimentos. Quando necessário, suplementação com $\frac{1}{4}$ da dose de cetamina (20mg/kg) foi realizada. Após o procedimento cirúrgico, os animais receberam uma dose de banamina (analgésico e antiinflamatório), na concentração de 0,3mg/kg e de pentabiótico (antibiótico) a 160mg/kg.

5.5 Infusão de drogas

A atividade do receptor pode ser bloqueada pelo antagonistas do seu receptor como, o ácido D-2-amino-5-fosfonopentanóico (AP5) (BLISS; COLLINGRIDGE, 1993). Para tal, foi administrada nos animais uma dosagem farmacológica do AP5. A dose administrada foi de 1 μ g de AP5 (5 nmol). A administração se deu por meio de microinfusões bilaterais intracerebrais em um volume de 0,5 μ l/lado. Para a administração da droga, os animais foram contidos pelo experimentador, sem anestesia ou sedação, visando evitar interferências no comportamento motor. Para a administração da droga, os

animais foram contidos pelo experimentador por 30 segundos para colocação da cânula injetora, seguidos de 2 minutos da injeção. O processo foi realizado 10 minutos antes de cada dia de prática. Como a aplicação do AP5 se daria diretamente ao M1, 10 minutos foram suficientes para a ação da droga (MORRIS et al., 1986). Ao final, os animais foram anestesiados com isoflurano 3% e eutanaziados por deslocamento cervical seguido de decapitação. O encéfalo foi removido e colocado em formol por 24 horas, seguidos de armazenamento em solução de sacarose 30%, para posterior confirmação da localização das cânulas.

5.6 Confirmação Histológica

Os animais foram anestesiados com isoflurano 3% e eutanaziados por deslocamento cervical seguido de decapitação. O encéfalo foi removido e colocado em formaldeído por 2 horas, seguido de armazenamento em solução de sacarose 30% por 48 horas. Posteriormente os encéfalos foram fatiados em secções de 50 µm de espessura em um criostato (Leica®). Os cortes foram montados em lâminas de vidro gelatinizadas e foram analisados para a verificação do local de injeção com o auxílio de um microscópio, segundo os diagramas do Atlas Paxinos (PAXINOS; WATSON, 2007). Assim, apenas os animais com cânulas especificamente no M1 foram incluídos nas análises.

5.7 Western Blot

O córtex motor dos animais que participaram da definição do paradigma foram rapidamente retirados após o término do experimento, congelados em nitrogênio líquido e armazenados a -80 °C até a sua utilização. As amostras foram homogeneizadas em um tampão de RIPA (150 mM NaCl, 50 mM Tris pH = 7,4, 1 mM de EDTA, 1% de Nonidet P40, fluoreto de fenilmetilsulfonilo 1 mM, desoxicolato de sódio a 0,5%). Os homogenatos foram centrifugados em 2040,35 G (Centrífuga Eppendorf 5415R, Alemanha) a 4 °C durante 15 min. A concentração de proteína do sobrenadante foi determinada pelo método de Bradford (BRADFORD, 1976). As proteínas (50 µg) foram desnaturadas em tampão de amostra (100 mM Tris-HCl pH = 6,8, 4% de SDS, 0,2% de azul de bromofenol, 20% de glicerol, 20% de H₂O, 0,5% β-mercaptoetanol) a uma temperatura de 100 °C durante 4 min. As amostras foram separadas em gel de poliacrilamida-SDS 10% e transferidos para uma membrana de polivinilideno difluoride

(PVDF Immobilon-P, Millipore, MA) em um sistema de eletroforese Bio-Rad (Bio-Rad, Hercules).

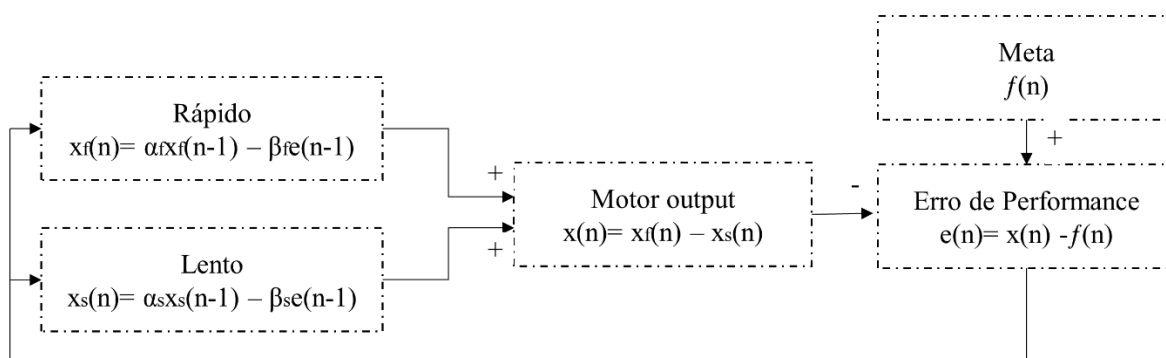
Após o bloqueio, durante 2 h, com TBS-T (soro fisiológico tamponado Tris com Tween a 0,1%) contendo 5% BSA, as membranas foram mantidas a 4 °C durante a noite com anticorpos primários contra as proteínas específicas [anti-GluA1 (106 kDa, Anti-Glutamate receptor 1 Polyclonal Antibody, rabbit, Millipore®, 1:1000), anti-GluA2 (98 kDa, Anti-Ionotropic Glutamate receptor 2 Antibody, rabbit, Abcam®, 1:1000) ou anti-NMDAR1-120 kDa, Anti-Glutamate receptor 1 Monoclonal Antibody, rabbit, Cell Signaling®, 1:1000)] diluído em TBS-T e BSA (3%). Posteriormente as membranas foram lavadas 3x5 min com TBS e foram incubadas com anticorpo anti-coelho (1: 5000) diluído em TBS-T e BSA (3%) durante 1 h. Como proteína normalizadora foi utilizado o anticorpo β -actina (42kDa, Bio Rad®, mouse, 1:1000) diluído em TBS-T e BSA (3%) sendo as membranas incubadas durante 24h. Posteriormente, as membranas foram incubadas com anticorpo anti-mouse (1: 5000) diluído em TBS-T 1x e BSA (3%) durante 1 h. As bandas de proteína alvo foram detectadas utilizando o sistema de detecção de ECL (Millipore®). As proteínas foram detectadas por sistema de varrimento quimioluminescente utilizando o Image Quant LAS-4000 (GE Healthcare®). As densidades de bandas foram quantificadas pelo software ImageJ (Versão 1.44p). As subunidades GluR1 e GluR2 foram analisadas nesse estudo, devido a maior associação dessas subunidades à aprendizagem (GROSSHANS *et al.*, 2002).

5.8 Modelo Computacional

Para cada animal, foi ajustado um modelo de multi-rate learning. Nesse modelo, o processo de aprendizagem ocorre via atualização simultânea e competitiva de dois estados: um estado rápido (*fast learning*) que contribui para a aprendizagem rápida inicial, mas rapidamente diminui sua contribuição e um estado lento (*slow learning*) que decai mais gradualmente e contribui para a aprendizagem de longo prazo (SMITH; GHAZIZADEH; SHADMEHR, 2006). Cada estado mantém sua estimativa (x_f e x_s para os processos rápido e lento, respectivamente) e a soma desses estados ($y = x_f + x_s$) formam uma estimativa dos ajustes realizados para atingir a meta. Cada estado realiza uma atualização utilizando dois processos, fator de retenção (A) e sensibilidade ao erro (B), gerando quatro parâmetros: A_s , fator de retenção do estado lento; B_s , sensibilidade ao erro do estado lento; A_f , fator de retenção do estado rápido e; B_f , sensibilidade ao erro do

estado rápido. Todos os parâmetros devem ser positivos, o β_f deve apresentar um valor superior ao β_s , e o α_f deve apresentar um valor superior ao α_s . O fator de retenção (A) codifica a taxa na qual os estados, rápido e lento, decaem na ausência de erro, cujo valor é inversamente proporcional a taxa de decaimento. A sensibilidade ao erro (B) codifica a taxa na qual os estados, rápido e lento, melhoram o desempenho em função do erro (FIGURA 10).

Figura 10. Modelo computacional.



Legenda: Multi-rate learning. Ambos os estados rápido (x_f) e lento (x_s) modificam em função das tentativas e incorpora parte do erro de performance (e) dentro do seu estado. O estado rápido é responsável pela melhora rápida da performance logo nas primeiras tentativas (indicado por valores maiores de sensibilidade ao erro, $\beta_f > \beta_s$), mas contribui pouco para retenção a longo prazo (indicado pelo modelo por um fator de retenção menor, $\alpha_f < \alpha_s$) quando comparado ao estado lento. O motor output, $x(n)$, é a combinação de ambos estados, rápido e lento. O erro de performance, $e(n)$, é a diferença entre a resposta motora e a meta da tarefa, $f(n)$.
Fonte: adaptado de Smit, Ghazizadeh e Shadmehr (2006).

Para cada animal, os valores foram simulados separadamente em cada dia (6 tentativas por dia). Detalhes sobre o algoritmo utilizando encontra-se no Apêndice 3.

5.9 Análise dos dados

Análise estatística se deu pela média das variáveis dependentes: número de quedas e níveis dos receptores de AMPA (subunidades GLUR1 e GLUR2). O número de quedas equivale ao número de vezes que o animal caiu na tentativa. Os níveis dos receptores de AMPA diz respeito à quantidade de receptores dentro de um volume determinado. Análise da normalidade dos dados foi realizada inicialmente por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. Inicialmente, os dados referentes ao número de quedas não apresentaram normalidade, foi realizada a transformação utilizando a raiz quadrada. Após a transformação os dados apresentaram normalidade. Os dados referentes à expressão dos receptores de AMPA apresentaram normalidade.

Foi utilizado uma ANOVA *two-way* com medidas repetidas no segundo fator na fase de aquisição (2 grupos x 12 tentativas) e teste t de Student para cada um dos testes de aprendizagem na variável número de quedas. As análises *post-hoc* foram realizadas com o teste de Tukey. Já para as medidas referente aos níveis dos receptores de AMPA (subunidades GLUR1 e GLUR2) foi utilizado o teste t de Student separadamente para cada subunidade. Para a análise da microinfusões uma ANOVA *two-way* com medidas repetidas no segundo fator na fase de aquisição (4 grupos x 12 tentativas) na fase de aquisição e uma ANOVA *one-way* (4 grupos x 1 teste) para cada teste de aprendizagem.

Foram realizadas também três análises adicionais para definição do paradigma experimental, ganhos *online*, *offline* e *slope*. Os ganhos *online* foram calculados pela subtração entre a última e a primeira tentativa de cada dia separadamente, *online* (tentativa 6 -1) e *online* (tentativa 12 – 6). Os ganhos *offline* foram calculados pela subtração da sétima tentativa pela sexta tentativa, *offline* aquisição (tentativa 7-6), pela subtração dos valores do teste de retenção e da 12º tentativa, *offline* retenção (tentativa R-12), pela subtração dos valores do teste de transferência 1 e da 12º tentativa, *offline* transferência 1 (T1-12) e pela subtração dos valores do teste de transferência 2 e da 12º tentativa, *offline* transferência 2 (T2-12). Para análise do *slope*, para cada animal foi ajustado um modelo linear entre as 12 tentativas e o desempenho obtido dos valores de *slope* (LAGE et al., 2016). As análises adicionais foram testadas utilizando um t de Student separadamente.

Para testar se houve diferenças entre os grupos nos estados (rápido e lento) do modelo computacional, foram realizadas duas análises, (a) análise discriminante do tipo *stepwise* e (b) um teste t de Student. Na análise discriminante do tipo *stepwise*, os grupos foram definidos como variáveis dependentes e os quatro parâmetros (Af, As, Bf e Af) de cada dia como variáveis independentes. Nessa análise as variáveis independentes são inseridas no modelo em ordem de importância, desde que atendam aos critérios de entrada (definidos como $p < 0,05$) e sejam removidas do modelo se atenderem aos critérios de remoção (definido como $p > 0,10$). Foi realizado um teste t independente separadamente entre os parâmetros (Af, As, Bf e Af) e os grupos GC e GV. Foi realizada uma correlação de Pearson entre os quatro parâmetros (Af, As, Bf e Af) os receptores AMPA, GluR1 e GluR2 com base nas diferenças anteriormente apresentadas, ou seja, apenas nas análises que apresentaram diferenças.

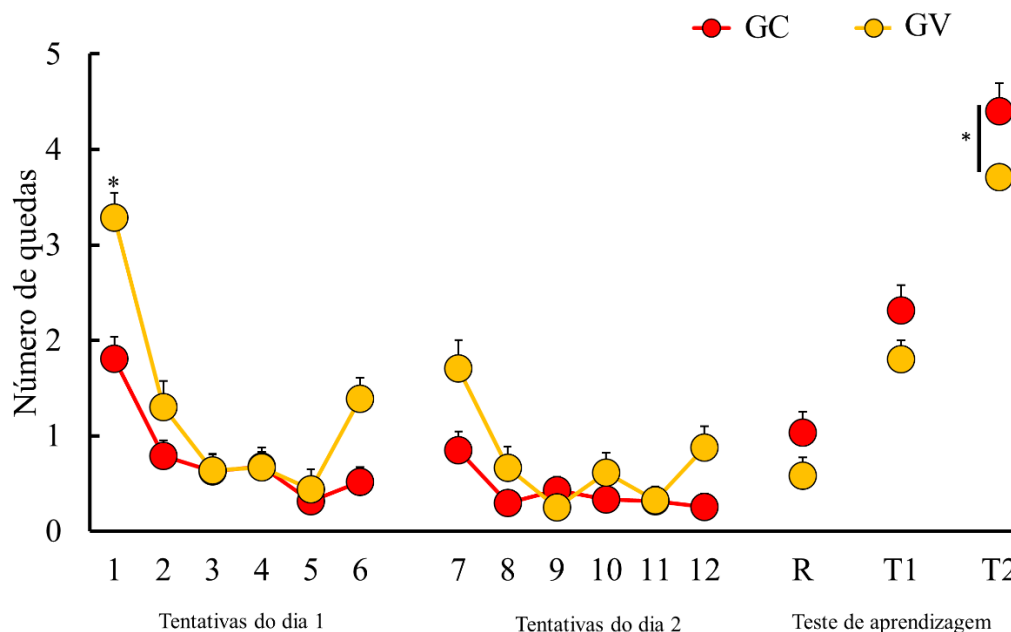
O valor de significância adotado foi de $p < 0,05$, o tamanho do efeito foi calculado usando o eta-squared (η^2) para as ANOVAS e Cohen (d) para os testes t de Student.

6 RESULTADOS

6.1 Paradigma comportamental

Uma das novidades do trabalho é a definição do paradigma experimental. O paradigma experimental deve apresentar o efeito que é encontrado em humanos quando se organiza a prática (mais repetitiva versus menor repetitiva), ou seja, a superioridade da prática menos repetitiva em relação a prática mais repetitiva, especialmente no teste de transferência (MOXLEY, 1979). A apresentação dos resultados será acompanhada de uma breve discussão sobre a efetividade do paradigma. A ANOVA two-way com medidas repetidas (2 Grupos X 12 tentativas) encontrou diferenças na interação entre Grupos e Tentativas [$F(11,308) = 4,37$, $p = 0,00$, $\eta^2 = 0,13$]. O teste *post-hoc*, associado a análise das médias, indicou que ambos os Grupos diminuíram o número de quedas da primeira até a última tentativa ($p > 0,05$) e que a primeira tentativa da prática constante foi superior à da prática variada ($p < 0,05$), mas que essa diferença, logo na segunda tentativa não existiu mais ($p > 0,05$) (GRÁFICO 1).

Gráfico 1. Resultados comportamentais para definição do paradigma experimental, número de quedas – Fase de aquisição e testes de aprendizagem.

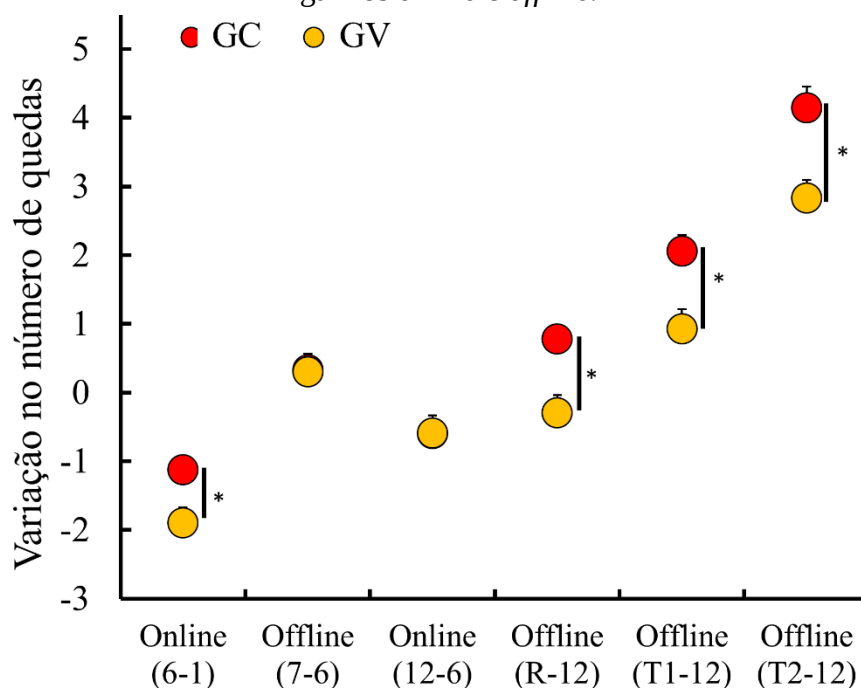


Legenda: Valores de média e erro padrão. Ambos grupos diminuem o número de quedas ao longo das 12 tentativas. Os grupos apresentam diferenças apenas na primeira tentativa na fase de aquisição, sendo que o grupo de prática variada (GV) apresenta maior número de quedas em relação ao grupo de prática constante (GC). Não há diferença entre os grupos no teste de retenção (R) e transferência 1 (T1). Já no teste de transferência o GV apresenta menor número de quedas. * = $p > 0,05$.

Fonte: do autor.

O mesmo resultado foi encontrado nos ganhos *online* do primeiro e do segundo dia. O teste t identificou maior mudança na prática constante em relação à prática variada no primeiro dia, *online* (tentativa 6-1) [t ($df=28$) = 2,59, p = 0,01, d = 0,97], mas não detectou diferenças nos ganhos no segundo dia, *online* (tentativa 12-7) [t ($df=28$) = -0,00, p = 0,99, d = 0,0] (GRÁFICO 2). A diferença apresentada na primeira tentativa é um comportamento recorrente em estudos que manipulam o grau de repetição (SHEA; MORGAN, 1979) e outros fatores também como conhecimento de resultados (WINSTEIN; SCHMIDT, 1990). Essa questão inclusive foi discutida na década de 80, indicando a importância dos testes de aprendizagem para avaliar o efeito das variáveis manipuladas durante a prática (SALMONI; SCHMIDT; WALTER, 1984).

Gráfico 2. Resultados comportamentais para definição do paradigma experimental – ganhos *online* e *offline*.



Legenda: Valores de média e desvio padrão. Os ganhos *online* (tentativa 6 -1), *online* (tentativa 12 – 6), *offline aquisição* (tentativa 7-6), *offline retenção* (tentativa R-12), *offline transferência 1* (T1-12) e *offline transferência 2* (T2-12). Não houve diferenças entre os grupos nos ganhos *offline aquisição* (tentativa 7-6) e *online* (tentativa 12 – 6), nos demais, os animais do grupo de prática variada apresentaram menores perdas no desempenho.

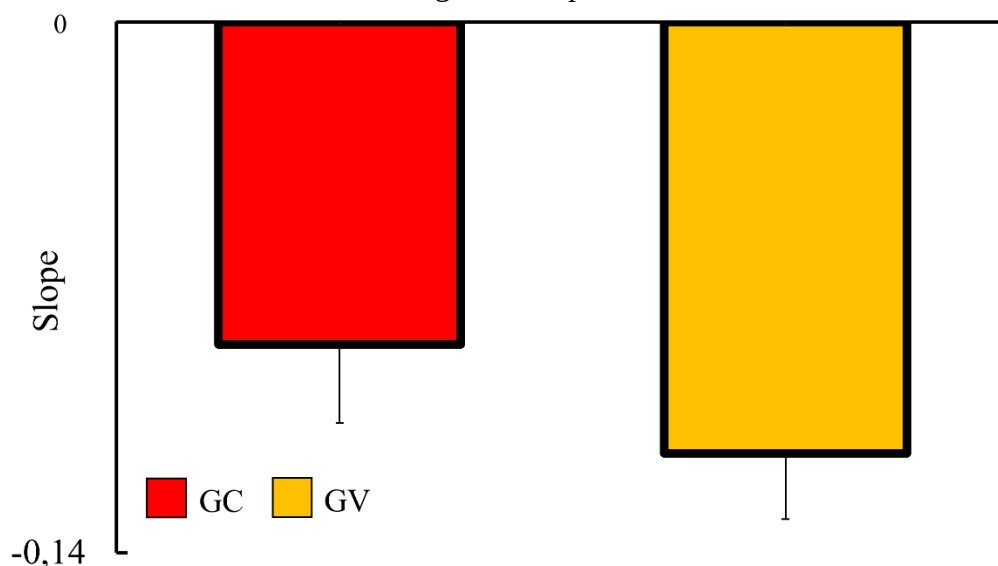
Fonte: do autor.

Nos testes de aprendizagem, o teste t indicou diferenças no teste de transferência 2 [t ($df=28$) = 2,18, p = 0,03, d = 0,82], no qual o GV foi superior ao GC. Os demais testes não apresentaram diferenças, retenção [t ($df=28$) = 1,55, p = 0,13, d = 0,58] e transferência 1 [t ($df=28$) = 1,55, p = 0,13, d = 0,58] (GRÁFICO 1). Embora a prática variada não tenha

apresentado melhor desempenho no teste de retenção e transferência 1 em relação à prática constante, os ganhos *offline* mais tardios foram superiores, como indicado pelo teste t, *off-line* retenção (tentativa R-12) [t ($df = 28$) = 3,37, $p = 0,00$, $d = 1,27$], *offline* transferência 1 (tentativa T1-12) [t ($df=28$) = 3,02, $p = 0,00$, $d = 1,14$] e *offline* transferência 2 (tentativa T2-12) [t ($df=28$) = 3,27, $p = 0,00$, $d = 1,23$] (GRÁFICO 2). O mesmo não ocorreu nos ganhos *offline* entre o primeiro e o segundo dia, *offline* aquisição (tentativa 7-6) [t ($df=28$) = 0,10, $p = 0,91$, $d = 0,03$] (GRÁFICO 2), levando a supor que apenas o primeiro dia de prática não foi suficiente para encontrar os efeitos benéficos da prática menos repetitiva.

Por fim, uma análise adicional foi realizada para auxiliar na definição do paradigma. Foi realizada a análise da magnitude das mudanças individuais, que auxilia na identificação da taxa de mudança que cada animal apresenta em função das tentativas, independentemente do valor apresentado no início do experimento (LAGE et al., 2016). Para cada animal foi ajustado um modelo linear, posteriormente os valores de *slopes* do modelo linear foram testados entre os Grupos, GC e GV. O teste t não identificou diferenças entre os Grupos [t ($df=28$) = 1,06, $p = 0,29$, $d = 0,40$] (GRÁFICO 3).

Gráfico 3. Resultados comportamentais para definição do paradigma experimental – ganhos *slope*.



Legendada: Valores de média e desvio padrão. Não houve diferenças entre os animais do grupo de prática constante (GC) e grupo de prática variada (PV).

Fonte: do autor.

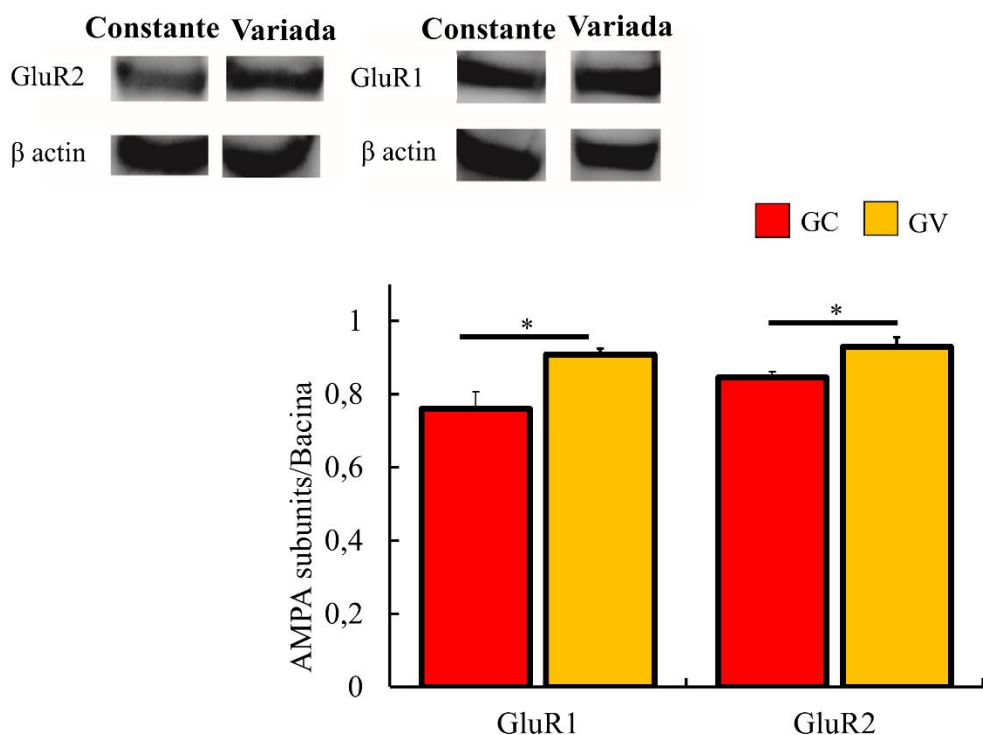
Essa análise complementar indica que, embora existam diferenças na primeira tentativa, essas diferenças não impactaram nas mudanças individuais dentro de cada grupo. Em conjunto, esses resultados indicam que o paradigma experimental foi bem

estabelecido para encontrar o efeito comumente encontrado em estudos realizados em humanos.

6.2 Análise da expressão de AMPA

Para avaliar a expressão dos receptores de AMPA nas distintas formas de organizar a prática foi realizada a análise de 10 animais (5 em cada grupo). O teste t indicou diferenças entre os Grupos na subunidade GluR1 [t ($df=8$) = -2,95, p = 0,01, d = 1,11] e GluR2 [t ($df=8$) = -2,82, p = 0,02, d = 1,06], sendo que a prática variada gerou maior expressão das duas subunidades quando comparada à prática constante (GRÁFICO 4).

Gráfico 4. Análise da expressão das subunidades de AMPA, GluR1 GluR2.



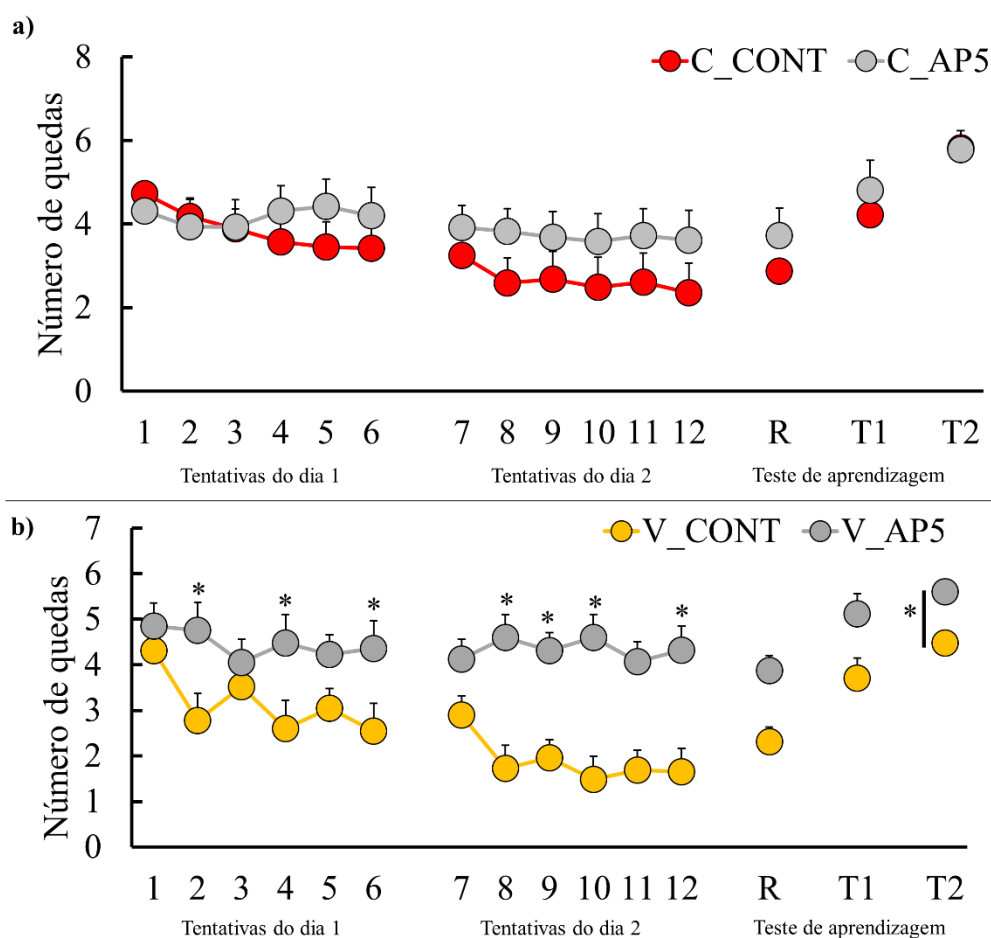
Legenda: Valores de média e desvio padrão. Os animais do grupo de prática variada (GV) apresentaram maior expressão das subunidades do receptor de AMPA. * = $p < 0,05$.
Fonte: do autor.

6.3 Microinfusões bilaterais

Para avaliar a participação do receptor de NDMA nas distintas formas de organizar a prática, foram realizadas microinfusões bilaterais do bloqueador de NMDA (AP5) ou veículo antes da primeira tentativa em ambos dias. A ANOVA *two-way* com medidas repetidas (4 Grupos X 12 tentativas) identificou interação entre Grupos e

Tentativas [$F(11,484) = 1,87$, $p = 0,00$, $\eta^2 = 0,11$] (GRÁFICO 5). O teste *post-hoc* identificou que não houve diferenças entre os grupos de prática constante (C_AP5 X C_Cont) durante a aquisição ($p > 0,05$) (GRÁFICO 5a), por outro lado, houve diferença entre os grupos de prática variada ($p < 0,05$) (V_AP5 X V_Cont). As microinfusões do AP5 prejudicaram o desempenho nas tentativas 2, 4, 6, 8, 9, 10, 11 e 12 da prática variada ($p < 0,05$) (GRÁFICO 5b).

Gráfico 5. Resultados comportamentais associados às microinfusões.



Legenda: Valores de média e desvio padrão. a) Os animais que praticaram de forma constante controle (C_CONT) não apresentaram diferenças quando comparados aos animais que praticaram constante com aplicação do bloqueador do receptor de NMDA (C_AP50). b) Ao contrário, os animais que praticaram de forma variada e que receberam o bloqueador do receptor de NMDA (V_AP5) apresentaram pior desempenho, em várias tentativas e no teste de transferência 2 (T2), quando comparados aos animais que praticaram de forma variada controle (V_CONT).

Fonte: do autor.

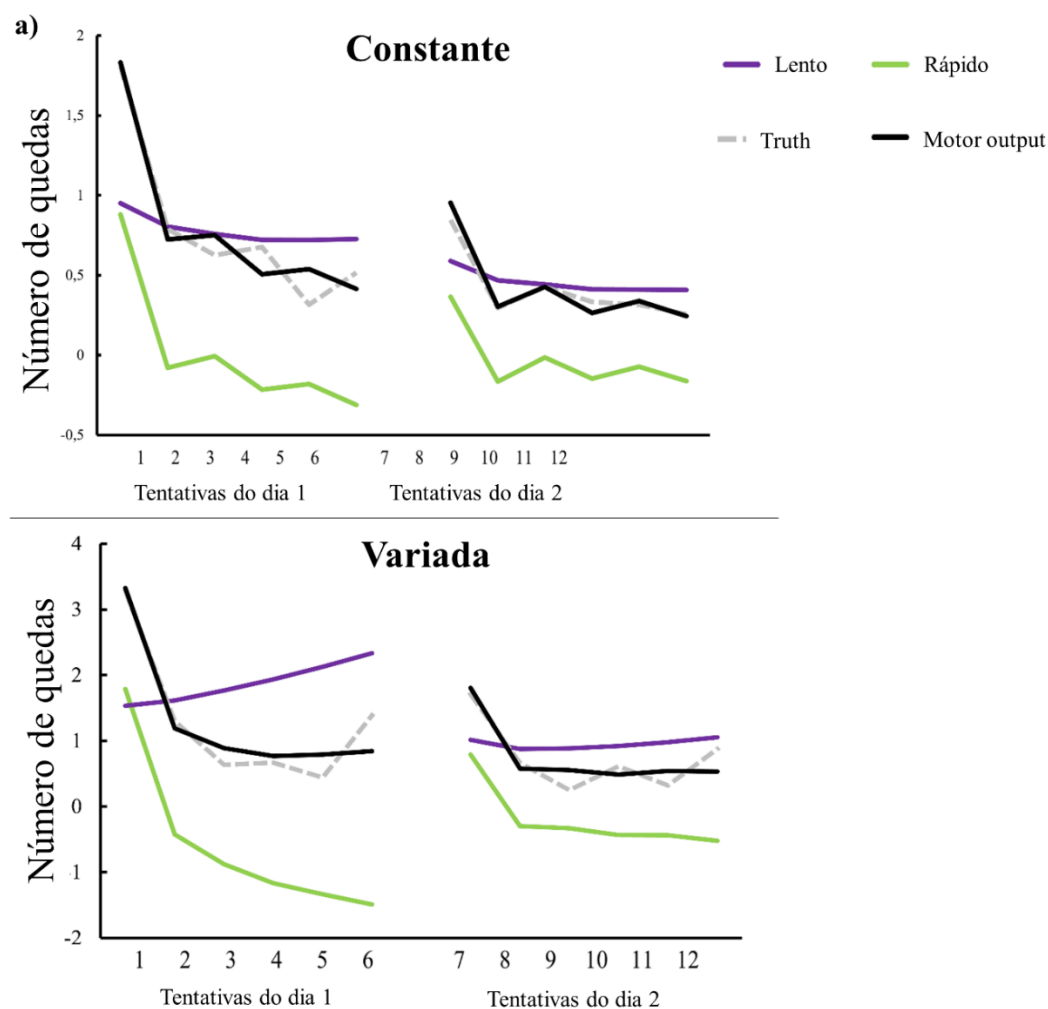
Nos testes de aprendizagem, a ANOVA *one-way* (4 Grupos x 1 teste) não encontrou diferenças no teste de retenção [$F(3,44) = 1,73$, $p = 0,17$, $\eta^2 = 0,10$] e transferência 1 [$F(3,44) = 1,21$, $p = 0,31$, $\eta^2 = 0,07$], mas encontrou diferenças no teste de transferência 2 [$F(3,44) = 3,90$, $p = 0,01$, $\eta^2 = 0,21$] (FIGURA 8b). O teste *post-hoc*,

juntamente com análise de médias, identificou que a prática variada com microinfusões de veículo (V_Cont) obteve melhor desempenho quando comparada aos demais grupos (V_AP5, C_Cont e C_AP5) ($p < 0,05$).

6.4 Modelo computacional

O Gráfico 6 apresenta os dados que representam as estruturas de prática, bem como o estado rápido e lento nas 12 tentativas. O comportamento dos estados rápido e lento se comportam como proposto pelo modelo, maior participação do estado rápido no início com declínio rápido da sua participação e aumento progressivo e lento da participação do estado lento (SMITH; GHAZIZADEH; SHADMEHR, 2006).

Gráfico 6. Simulação do modelo computacional.

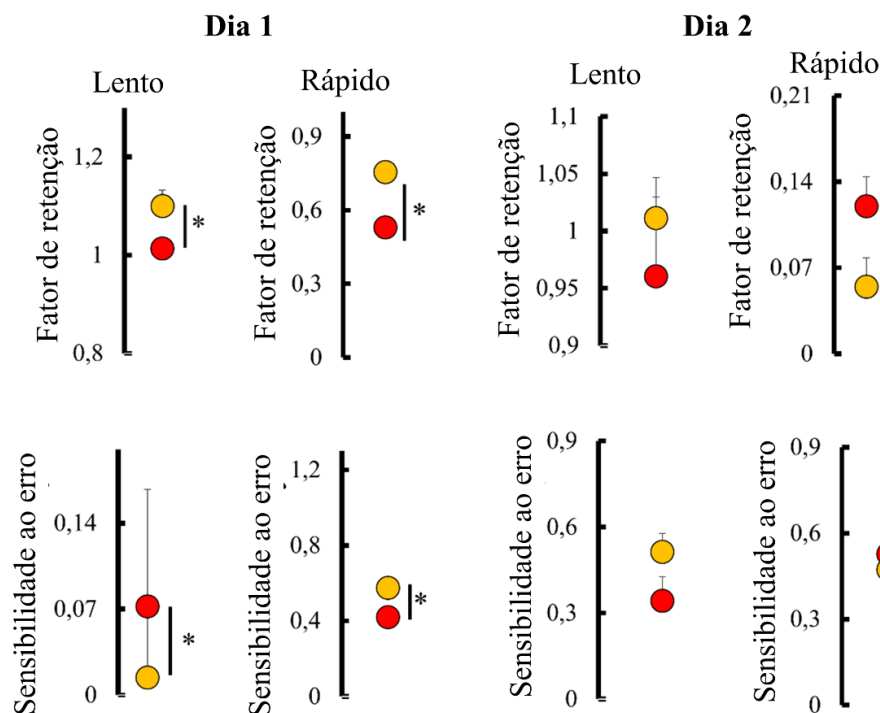


Legenda: Em ambos (a – constante e b – variada), inicialmente o estado rápido (mostrado em verde) contribui mais para melhora do desempenho em relação ao estado lento (mostrado em lilás), mas essa contribuição decai em função das tentativas. Os valores reais (Truth – mostrado em cinza) se aproximam dos valores simulados (mostrado em preto).

Fonte: do autor.

A análise discriminante indicou que a única variável inserida no modelo foi a As do primeiro dia, o fator de retenção do estado lento ($p=0,01$). Em outras palavras, o único parâmetro na interação dos parâmetros que consegue discriminar (ou diferenciar) os grupos é o fator de retenção do estado lento (As). No Gráfico 7 é possível observar que o fator de retenção do estado lento possui um valor maior na condição de prática variada quando comparada à prática constante. Para completar a análise, foram conduzidos testes t comparando a prática variada com a prática constante, em cada um desses quatro parâmetros nos dois dias de prática. Os testes t identificaram diferença entre os grupos nos quatro parâmetros no primeiro dia, As [$t(df=28) = -2,70, p = 0,01, d = 1,02$], Af [$t(df=28) = -2,10, p = 0,04, d = 0,79$], Bs [$t(df=28) = 2,48, p = 0,01, d = 0,93$] e Bf [$t(df=28) = -2,10, p = 0,01, d = 0,79$]. Como indicado no Gráfico 7, a prática variada gerou maiores valores nos parâmetros quando comparada à prática constante, exceto no parâmetro Bs, sensibilidade ao erro do estado lento. No segundo dia não houve diferença entre grupos, As [$t(df=28) = -1,02, p = 0,31, d = 0,38$], Af [$t(df=28) = -1,60, p = 0,11, d=0,60$], Bs [$t(df=28) = 1,95, p = 0,06, d=0,73$] e Bf [$t(df=28)= 0,70, p = 0,48, d = 0,26$] (FIGURA 10).

Gráfico 7. Parâmetros do modelo.



Legenda: Valores de média e desvio padrão. Os grupos se diferiram apenas no primeiro dia, sendo que o grupo de prática variada (GV), em relação a prática constante (GC) apresentou valores superiores em todos parâmetros, exceto na sensibilidade ao erro do estado lento. *= $p < 0,05$.

Fonte: do autor.

Após identificação dos principais parâmetros dos estados que diferenciam as duas formas de organizar a prática durante a aquisição, foi realizada uma correlação de Pearson entre os quatro parâmetros e os receptores AMPA, GluR1 e GluR2. As correlações foram realizadas com base nas diferenças anteriormente apresentadas, ou seja, apenas nas análises que apresentaram diferenças. Na Tabela 01 é possível observar os valores de significância (p) e coeficiente de correlação (R) da correlação entre os parâmetros e os receptores. As únicas análises que mostraram correlações significativas foram entre o Bs, sensibilidade ao erro do estado lento, e GluR1 na prática variada ($R = -0,88$, $p = 0,04$) e Bf, sensibilidade ao erro do estado rápido, e GluR2 na prática variada ($R = -0,98$, $p = 0,04$). Em ambas as situações houve uma correlação inversa e forte, ou seja, quanto maior os valores de Bs e Bf, maior os valores de expressão dos receptores.

Tabela 1. Correlação entre os quatro parâmetros e os receptores.

			Dia 1			
			As	Bs	Af	Bf
Constante	GLUR1	R	-,45	,53	-,29	-,45
		<i>p</i>	,44	,35	,64	,45
	GLUR2	R	-,14	-,35	-,47	,17
		<i>p</i>	,82	,57	,42	,78
Variada	GLUR1	R	,09	-,88	,30	-,28
		<i>p</i>	,89	,05 *	,62	,65
	GLUR2	R	,22	,12	-,71	-,98
		<i>p</i>	,72	,84	,18	,00 *

Legenda: Coeficiente de Pearson (R) e valores de significância (*p*). A prática variada apresentou diferenças no parâmetro sensibilidade ao erro do estado lento (Bs) e estalido rápido (Bf). *= $p < 0,05$.

Fonte: do autor.

7 DISCUSSÃO

O objetivo primário do presente estudo foi investigar a associação entre os receptores de glutamato, NMDA e AMPA, e as estruturas de prática mais e menos repetitivas. O objetivo secundário foi investigar se a expressão do receptor de AMPA associa-se aos estados de memória denominados de estado rápido (*fast learning*) e estado lento (*slow learning*). De forma geral, os resultados confirmam as hipóteses levantadas no estudo. Comparada à prática constante, a prática variada está mais associada ao receptor de NMDA e apresentou maior expressão dos receptores de AMPA, sendo que essa maior expressão de AMPA associa-se ao estado de aprendizagem lenta. Embora existam pesquisas que expliquem os mecanismos neurais associados aos benefícios da prática menos repetitiva (CHALAVI *et al.*, 2018; HENZ; SCHÖLLHORN, 2018; LAGE *et al.*, 2015; LIN *et al.*, 2018), ao conhecimento do autor, esse é o primeiro estudo que se propõem a explicar os mecanismos moleculares associados aos benefícios da prática menos repetitiva.

Como hipotetizado, a prática variada é mais dependente do receptor de NMDA do que a prática constante. Os resultados indicaram que na maioria dos blocos de tentativas da aquisição e no teste de transferência 2, os animais que receberam AP5 na prática variada (GV_AP5) apresentaram pior desempenho, quando comparados aos animais que receberam veículo na prática variada (GV_CONT). Por outro lado, os animais que receberam AP5 na prática constante (GC_AP5) apresentaram, em todas as fases, desempenho semelhante aos animais que receberam veículo na prática constante (GC_CONT). Desta forma, é possível assumir que um dos mecanismos moleculares associados aos benefícios da prática com menos repetição é a maior dependência do receptor de NMDA. O receptor de NMDA está associado a LTP (HARMS *et al.*, 2008; HESS; DONOGHUE, 1996; RIOULT-PEDOTTI, 2000). Por exemplo, a perda da função do receptor NMDA prejudica a indução da LTP no córtex motor em animais *in vivo* levando a prejuízos na aprendizagem motora (HASAN *et al.*, 2013). Cantarero *et al.* (2013), utilizando técnicas de estimulação não invasivas, avaliaram indiretamente o grau de LPT (LPT-like) em humanos. Apesar do estudo não ter o objetivo de verificar o efeito da prática menos repetitiva, foi encontrado que a prática variada apresentou altos nível de LTP-like. O presente trabalho não utilizou de medidas específicas para investigar a formação de LTP, porém o delineamento permitiu testar o receptor de NMDA, uma vez que a literatura repetidamente tem indicado que a indução de LTP, tanto em regiões do

hipocampo (MALENKA; NICOLL, 1999; SWEATT, 1999), como no córtex motor (HARMS *et al.*, 2008; RIOULT-PEDOTTI, 2000), depende do receptor de NMDA. Assim, os resultados aqui apresentados permitem supor sobre uma maior indução de LTP na prática menos repetitiva.

A prática variada gerou maior expressão do receptor de AMPA em relação à prática constante. É sabido que a prática motora induz mudanças plásticas (KANDEL, 2001). Uma das explicações para esse fenômeno é a potencialização da transmissão sináptica que ocorre ao longo do processo de fortalecimento da memória (BEAR, 1996; NICOLL, 2017). Durante o processo de aprendizagem motora, uma das principais regiões cerebrais na qual ocorre a potencialização da transmissão sináptica é o córtex motor (KLEIM *et al.*, 1996; NUDO; MILLIKEN, 1996). Essa potencialização da transmissão sináptica é fruto de interações recíprocas entre áreas relacionadas ao processamento sensorial (RIOULT-PEDOTTI, 2000; RIOULT-PEDOTTI *et al.*, 1998), regiões frontais (SEIDLER; BO; ANGUERA, 2012) e o córtex motor (KIDA *et al.*, 2016). A interação que ocorre entre essas áreas advém da dinâmica associada à execução de uma habilidade motora. De forma geral, para executar uma habilidade, (a) o aprendiz necessita do processamento de sinais sensoriais, que está associado a regiões posteriores do cérebro, (b) da elaboração do plano de ação, que está associada a regiões frontais, (c) da organização da sequência de ações, (d) da inserção dos parâmetros do movimento e do (e) disparo dos comandos motores, sendo que os últimos três processos associam-se ao córtex motor (APOLINÁRIO-SOUZA *et al.*, 2016; KOLB; WHISHAW, 2009). Evidências da associação entre funções e áreas supracitadas e a organização da prática têm sido encontradas na literatura.

Em relação às áreas posteriores envolvidas no processamento perceptivo e a organização da prática, a prática menos repetitiva gera uma maior atividade da banda alfa no córtex parietal posterior (THÜRER *et al.*, 2017), assim como a maior atividade das bandas alfa e theta em outras regiões somatossensoriais (HENZ *et al.*, 2018). Diferença na atividade GABAérgica foi encontrada no córtex occipital, sendo que a prática menos repetitiva esteve associada a maior modulação nos níveis de GABA_B, indicando maior envolvimento de regiões de processamento visual. Lelis-Torres *et al.* (2017) propuseram que a prática menos repetitiva demanda maior esforço perceptivo que é caracterizado pelo aumento na busca de informações (*information gathering*), escaneamento visual (*visual scanning*) e atenção sustentada. O aumento da necessidade de busca de informação visual se deve à exigência de uma nova meta a cada nova tentativa. Essas variações tentativas a

tentativa demandam maior nível de processamento das características dos estímulos presentes no ambiente e do *feedback* (CHALAVI *et al.*, 2018; LELIS-TORRES *et al.*, 2017). No presente estudo essa maior demanda pode não ser predominantemente visual, mas somatossensorial, tendo em vista a característica da tarefa.

Em relação às áreas frontais envolvidas na elaboração do plano de ação e na organização da prática, Cross *et al.* (2007) observaram um maior nível de ativação de regiões frontais ao fim da aquisição para o grupo de prática aleatória em relação a prática em blocos. No mesmo sentido de associar áreas frontais e organização da prática, Kantak *et al.* (2010) prejudicaram os processos de consolidação após a prática motora, utilizando uma técnica de estimulação não invasiva. A aplicação da técnica de estimulação não invasiva em regiões frontais prejudicou apenas o grupo de prática menos repetitiva, o mesmo não ocorreu com a prática mais repetitiva, indicando que essa região é crucial para o processo de consolidação da memória na prática menos repetitiva (KANTAK *et al.*, 2010). A alternância de tarefas motoras entre as tentativas ativa regiões frontais, enquanto a repetição consecutiva da tarefa motora leva a menor atividade nessa região, que é central para as funções como planejamento e manipulação de informações (RUSHWORTH; PASSINGHAM; NOBRE, 2002, 2005).

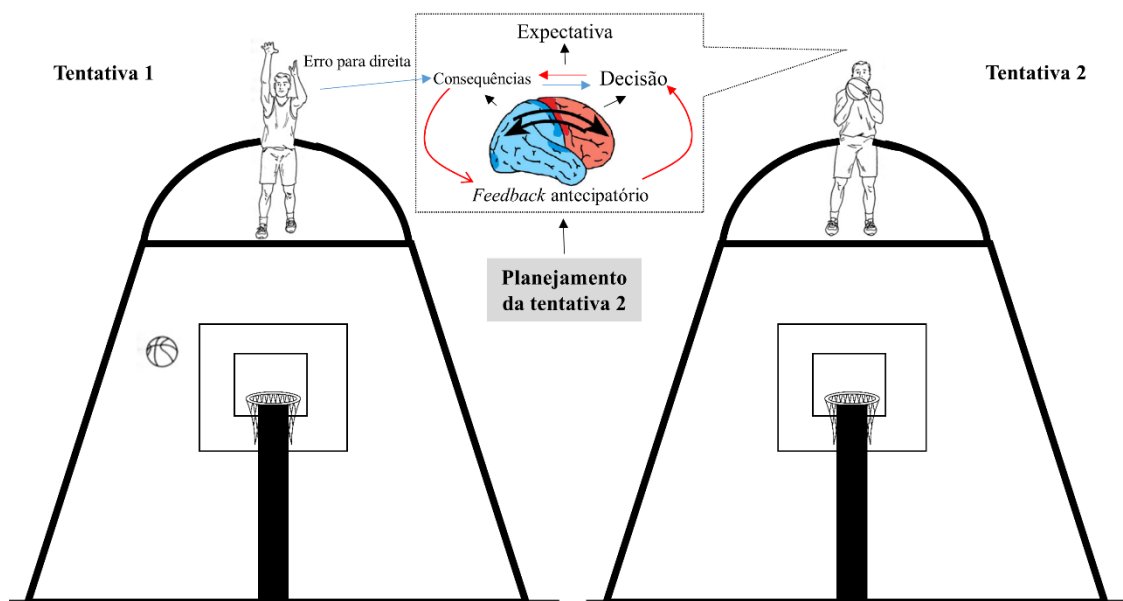
Sobre a relação entre as áreas motoras envolvidas na organização da sequência de ações, a inserção dos parâmetros do movimento, o disparo dos comandos motores e a organização da prática, Wymbs e Grafton (2009) observaram uma maior ativação de áreas motoras em voluntários que praticaram de forma aleatória comparado aos que praticaram em blocos. Resultados similares foram encontrados por Lin *et al.* (2011; 2013), no qual o grupo de prática aleatória, ao longo da fase de aquisição, apresentou maior nível de ativação e excitabilidade de áreas motoras e também maior conectividade entre o córtex pré-frontal dorsolateral quando comparado a prática em blocos.

Em conjunto esses resultados indicam que a prática com menos repetição gera uma maior transmissão sináptica entre as regiões posteriores, frontais e motoras, e por consequência, modificações sinápticas duradouras. Essa maior transmissão sináptica, possivelmente, associa-se ao custo do processamento do erro que a prática com menos repetição gera em relação à prática mais repetitiva (BROADBENT *et al.*, 2017). O processamento do erro ocorre da seguinte forma: ao final da execução o aprendiz identifica as discrepâncias entre o resultado atual e o resultado desejado (RABBITT, 1967, 1966) e a partir da comparação da discrepância entre o resultado atual e desejado, o aprendiz cria uma expectativa sobre os ajustes necessários, para que na próxima

tentativa seu desempenho se aproxime da meta. Essa expectativa é enviada para regiões corticais posteriores do cérebro (também regiões subcorticais, ex., hipotálamo e cerebelo) que gera o que é definido como “*feedback* antecipatório” para regiões frontais do cérebro. O “*feedback* antecipatório” tem o propósito de preparar o sistema para as consequências sensoriais da ação futura. Se esse “*feedback* antecipatório” não atender às expectativas formuladas anteriormente, a decisão sobre aquela ação pode ser abandonada antes mesmo da ação ser executada (FUSTER, 2006, 2017; UEXKÜLL, 1926).

A Figura 11 exemplifica essa suposição. Ao realizar os dois ou os três arremessos de lance livre na cobrança de falta do basquete, o executante recebe as informações relacionadas à sua primeira cobrança em regiões posteriores, como por exemplo, a bola foi muito para direita (seta azul). A informação perceptiva gerada de que a bola foi muito para a direita é enviada para regiões frontais servindo como suporte para a tomada de decisão sobre quais são os ajustes que devem ser realizados no arremesso seguinte. Após a definição desses ajustes, por exemplo, arremessar mais para a esquerda, uma expectativa da ação futura é enviada para regiões corticais posteriores do cérebro que retorna por meio de “*feedback* antecipatório” para regiões frontais quais seriam as consequências sensoriais dessa ação. A partir dessa informação o sistema decide realizar o arremesso mais para esquerda, se for o caso.

Figura 11. Exemplificação do modelo de “*feedback* antecipatório”.



Legenda: Seta azul indica a associação com uma ação do passado. A seta vermelha indica uma ação do futuro.

Fonte: adaptado de Fuster (2006; 2017).

Em comparação com a prática mais repetitiva, o erro gerado na prática menos repetitiva exerce menor referência para o planejamento da ação subsequente, pois existe maior mudança da meta tentativa a tentativa durante a sessão de prática. Na prática aleatória, por exemplo, a tentativa anterior é diferente da tentativa subsequente, o erro gerado nessa tentativa não será uma forte referência para o planejamento da tentativa subsequente, devido a diferença entre as metas demandadas. Diferente da prática constante, cuja a meta demandada na tentativa anterior é semelhante à meta requerida na tentativa subsequente. Essa menor referência para o planejamento subsequente observado na prática menos repetitiva gera maior ambiguidade (ou incerteza) na formulação da expectativa sobre quais seriam os ajustes necessários na próxima tentativa. A ambiguidade é um fator que aumenta os níveis de aprendizagem, como indicado em outros estudos (HOGARTH *et al.*, 2008; KÖRDING; WOLPERT, 2004; PEARCE; HALL, 1980). Essa maior ambiguidade associa-se à maior transmissão de sinais entre regiões cerebrais (ALINK *et al.*, 2010; SALE; NYDAM; MATTINGLEY, 2017). Durante o processo de aprendizagem motora, supostamente, a maior ambiguidade induz o sistema a aumentar a transmissão de sinais entre as regiões posteriores, frontais e motoras, e por consequência, aumenta a atividade sináptica dessas áreas, num *loop* entre expectativas e informações das consequências sensoriais da ação futura.

O aumento da atividade sináptica pode gerar LTP por meio de uma série de sinais de alta frequência (estimulação tetânica), provocando um aumento persistente da resposta sináptica (BLISS; LØMO, 1973). A própria prática gera estímulos necessários para a indução de LTP (BERG; WHITMER; KLEINFELD, 2006; EHRLICH; MALINOW, 2004; FELDMAN, 2000). Por exemplo, quando o rato movimenta suas vibrissas, para captar informações sensoriais durante a execução de alguma tarefa, ocorre um aumento da atividade neural (no ritmo theta) em algumas regiões, como o córtex entorrinal, ocasionando a indução de LTP (BERG; WHITMER; KLEINFELD, 2006; VANDERWOLF, 1969; WHISHAW; VANDERWOLF, 1971). Assim, provavelmente a ambiguidade gerada pela prática menos repetitiva gera maior transmissão neural entre as regiões posteriores, frontais e motoras, gerando maiores níveis de LTP, e por consequência, modificações sinápticas duradouras, como o aumento de receptores de AMPA. Entretanto, não há na literatura, ao conhecimento do autor, estudos que investigaram essa suposição, há estudos que associam o grau de ambiguidade ao aumento da plasticidade (ALINK *et al.*, 2010; SALE; NYDAM; MATTINGLEY, 2017). Por exemplo, Sale, Nydam e Mattingley (2017) utilizando técnicas de estimulação não invasiva avaliaram indiretamente o grau de LPT (LPT-like) em humanos e encontraram um maior grau de LTP-like quando a tarefa era realizada com maior grau de ambiguidade em comparação quando a tarefa era realizada com menor grau de ambiguidade.

Em relação ao objetivo secundário, era esperado uma maior associação entre o estado lento e a expressão de receptores de AMPA na prática variada do que na prática constante. Foi observado que a prática variada apresentou valores superiores no fator de retenção em ambos estados, lento e rápido, quando comparada à prática constante. Em relação a sensibilidade ao erro, a prática variada apresentou valores inferiores no estado lento e valores superiores no estado rápido, quando comparada à prática constante. O fator de retenção codifica a taxa na qual os estados, rápido e lento, decaem na ausência de erro devido à prática (ALBERT; SHADMEHR, 2017). Por outro lado, a sensibilidade ao erro codifica a taxa na qual os estados, rápido e lento, melhoram o desempenho em função do erro (JOINER; SMITH, 2008).

O modelo prevê que os processos relacionados ao fator de retenção associam-se mais ao estado lento e os processos relacionados a sensibilidade ao erro ao estado rápido (SMITH; GHAZIZADEH; SHADMEHR, 2006). O menor valor de sensibilidade ao erro do estado lento, associado ao maior valor do fator de retenção do estado lento, indica que a prática variada recorre mais do estado lento para estimar suas tentativas. Isso ocorre

pois a prática variada diminui o peso dos processos que associam mais ao estado rápido, ou seja, a sensibilidade ao erro, e aumentar o peso dos processos que associam-se mais ao estado lento, ou seja, o fator de retenção. Esses resultados corroboram a literatura (SCHWEIGHOFER *et al.*, 2011).

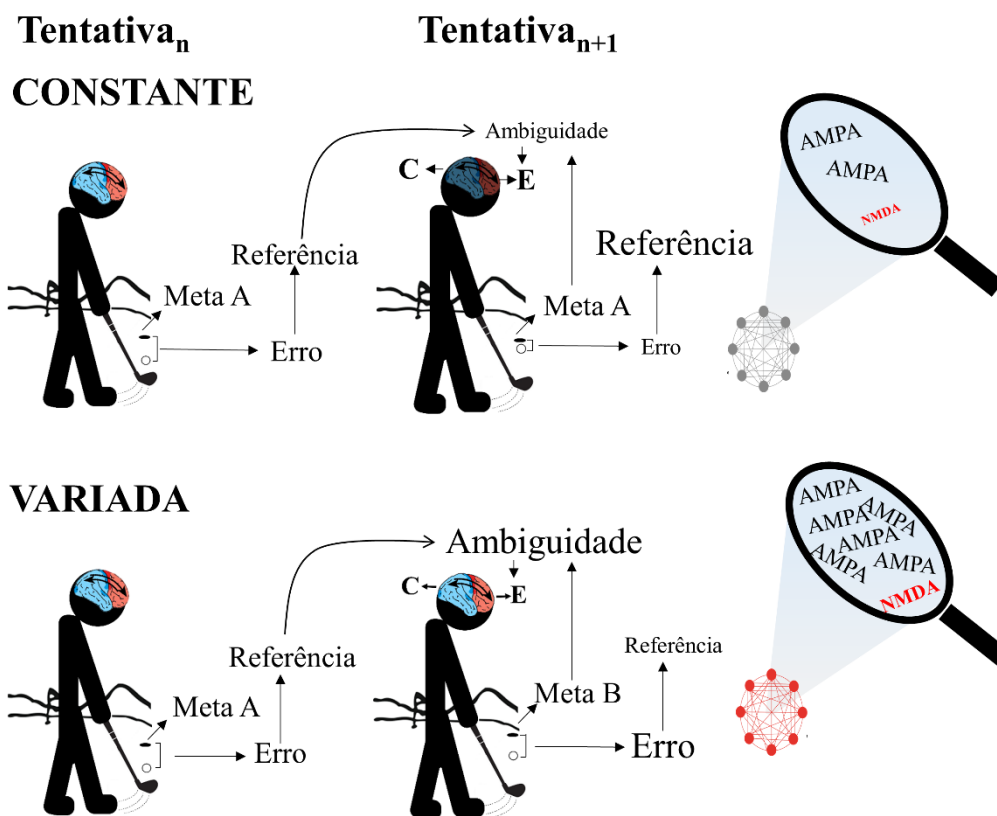
Uma possível explicação para esses resultados advém dos menores níveis de mudanças no desempenho, principalmente nas primeiras tentativas, da prática menos repetitiva em comparação à prática mais repetitiva durante a aquisição da habilidade. Como o estado rápido contribui para a aprendizagem rápida e inicial é possível supor que as melhoras menos acentuadas no desempenho com a prática menos repetitiva interfira negativamente no estado rápido e positivamente no estado lento (SCHWEIGHOFER *et al.*, 2011). A hipótese da interferência nos estados foi levantada no estudo de Schweighofer *et al.* (2011), os autores explicam que a alternância entre as habilidades, na prática menos repetitiva, gera um maior esquecimento entre as tentativas quando comparado a mais repetitiva e que esse esquecimento atualiza o estado lento em detrimento ao estado rápido, assim gerando uma maior dependência do estado lento para gerar suas respostas (SCHWEIGHOFER *et al.*, 2011).

Os resultados das correlações indicaram que quanto menor os valores de sensibilidade ao erro em ambos os estados, maior foram os valores de expressão dos receptores de AMPA, isso apenas na prática variada. A correlação inversa entre a sensibilidade ao erro e a expressão dos receptores de AMPA indica que quanto menor for a taxa na qual os estados melhoram o desempenho em função do erro durante a aquisição, maior é a expressão de receptores de AMPA. Uma menor taxa de melhora no desempenho em função do erro é o comportamento mais associado as mudanças lentas e contribuem mais para as mudanças de longo prazo (SMITH; GHAZIZADEH; SHADMEHR, 2006). Esses resultados indicam que os processos associados ao estado lento na prática menos repetitiva geram maior expressão de receptores de AMPA.

Uma preocupação em torno do trabalho foi explicar os resultados à luz do próprio nível de análise nos quais os experimentos foram conduzidos. Como não há na literatura, ao conhecimento do autor, uma explicação ao nível molecular para os benefícios da prática menos repetitiva, os resultados do presente trabalho associados a outros estudos na literatura permitem a formulação de uma nova explicação às formuladas no nível comportamental. A Figura 12 exemplifica uma explicação ao nível molecular para os benefícios da prática menos repetitiva. Na prática aleatória, a tentativa anterior é diferente da próxima tentativa, gerando um erro maior quando comparado a prática constante. Esse

erro é pouco utilizado na tentativa subsequente, devido à menor referência dessa tentativa. Essa menor referência gera maior ambiguidade na formulação da expectativa que, por sua vez, induz o sistema a aumentar a transmissão de sinais entre as regiões cerebrais em um *loop* entre as expectativas e informações das consequências sensoriais (FUSTER, 2017). O aumento da transmissão sináptica ocasiona um aumento da liberação de glutamato pré-sináptico e a despolarização do neurônio pós-sináptico, abrindo os canais de Ca^{2+} do receptor de NMDA (COOKE; BLISS, 2006). O Ca^{2+} liga-se a calmodulina, que ativa a CaMKII (NICOLL, 2017). Uma das funções da CaMKII é promover a inserção de receptores AMPA (RUMPEL *et al.*, 2007). Como resultado da inserção de novos receptores de AMPA, há um fortalecimento dessas conexões (LU *et al.*, 2001) (FIGURA 12).

Figura 12. Explicação ao nível molecular.



Legenda: A alternância de metas pela prática variada diminui a referência e aumenta a ambiguidade gerada tentativa a tentativa, em comparação à prática constante. Essa diminuição da referência e aumento da ambiguidade induz o sistema a aumentar a transmissão de sinais entre as regiões cerebrais (indicado pela manutenção do brilho da figura do cérebro na prática variada ao longo das tentativas) entre as expectativas e informações das consequências sensoriais, que por sua vez aumenta a atividade do receptor de NMDA e expressão de AMPA (indicado pelo aumento do tamanho da fonte “NMDA”, pelo aumento do número de AMPA e pelo cor vermelha na lupa na prática variada). E = expectativa; C = consequências sensoriais. A cor azul indica regiões posteriores e a cor vermelha regiões frontais. Fonte: adaptado de Fuster (2016; 2017).

8 CONCLUSÃO

Os resultados encontrados nesse estudo indicam que os benefícios da prática menos repetitiva advém da maior dependência do receptor de NMDA e maior expressão do receptor de AMPA. Além disso, há uma associação entre o estado lento da prática menos repetitiva e a maior expressão dos receptores de AMPA. É possível que a prática menos repetitiva gere maiores níveis de LTP e, por consequência, ocorra um aumento de receptores de AMPA devido à ambiguidade gerada tentativa a tentativa.

O modelo computacional adotado no presente estudo pode ser apontado como uma possível limitação. No modelo computacional, quanto menor os níveis de mudanças no comportamento durante a aquisição, maior será a participação do estado lento. Isso decorre do estado lento associa-se menos ao processo de responde ao erro, no caso sensibilidade ao erro. Na presente tese, as características supracitadas do modelo computacional inviabilizam a análise dos dois estados com o bloqueio do receptor de NMDA (microinfusões). A aplicação da droga modifica pouco o comportamento da prática variada (Gráfico 6), ou seja, o bloqueio do NMDA não permitiu que a prática variada melhorasse o desempenho (ou mudanças no comportamento), apresentando uma falsa impressão da maior participação do estado lento. Contudo, esse é o primeiro estudo, ao conhecimento do autor, que utiliza o esse modelo computacional em experimentação animal. Desta forma, sugere-se em estudos futuros a modificação do modelo computacional para atender as demandas postuladas em outros modelos experimentais.

O paradigma experimental estabelecido na presente tese mostra-se como uma nova possibilidade de investigação em estudos com a temática organização da prática. O estabelecimento deste paradigma experimental, possivelmente, permitirá em estudos futuros avaliar outras configurações de organização da prática e associar a mecanismos moleculares neurais.

Assim, os achados da presente tese avançam nas explicações dos mecanismos moleculares relacionados ao maior fortalecimento da memória proposta pelas hipóteses comportamentais (MOXLEY, 1979; SHEA; MORGAN, 1979; SHEA; ZIMNY, 1983) e propõe uma nova explicação às formuladas no nível comportamental destacando o papel da referência do erro gerado tentativa a tentativa.

REFERÊNCIAS

- ABUSHANAB, B.; BISHARA, A. J. Memory and metacognition for piano melodies: Illusory advantages of fixed- over random-order practice. **Memory and Cognition**, v. 41, n. 6, p. 928–937, 2013.
- AKIZUKI, K.; OHASHI, Y. Changes in Practice Schedule and Functional Task Difficulty: a Study Using the Probe Reaction Time Technique. **Journal of Physical Therapy Science**, v. 25, n. 7, p. 827–831, 2013.
- ALBARET, J. M.; THON, B. Differential effects of task complexity on contextual interference in a drawing task. **Acta psychologica**, v. 100, n. 1–2, p. 9–24, 1998.
- ALBERT, S. T.; SHADMEHR, R. Estimating properties of the fast and slow adaptive processes during sensorimotor adaptation. **Journal of Neurophysiology**, v. 119, p. 1367–1393, 2017.
- ALI, A. *et al.* Too much of a good thing: Random practice scheduling and self-control of feedback lead to unique but not additive learning benefits. **Frontiers in Psychology**, v. 3, p. 1–9, 2012.
- ALINK, A. *et al.* Stimulus Predictability Reduces Responses in Primary Visual Cortex. **Journal of Neuroscience**, v. 30, n. 8, p. 2960–2966, 2010.
- APOLINÁRIO-SOUZA, T. *et al.* Physiology & Behavior The primary motor cortex is associated with learning the absolute , but not relative , timing dimension of a task : A tDCS study. **Physiology & Behavior**, v. 160, p. 18–25, 2016.
- BANGERT, M.; WIEDEMANN, A.; JABUSCH, H.-C. Effects of variability of practice in music: a pilot study on fast goal-directed movements in pianists. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 8, p. 1–11, 2014.
- BARROS, J. A. de C.; TANI, G.; CORRÊA, U. C. Effects of practice schedule and task specificity on the adaptive process of motor learning. **Human Movement Science**, v. 55, p. 196–210, 2017.
- BATTIG, W. F. Facilitation and Interference. In: **Acquisition of Skill**. New York: Academic Press, 1966. p. 215–253.
- BATTIG, W. F. Intratask interference as a source of facilitation in transfer and retention. In: **Topics in learning and performance**. New York: Academic Press, 1972. p. 131–159.
- BATTIG, W. F. The Flexibility of Human Memory. In: **Levels of Processing in Human Memory**. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates, 1979. p. 23–35.
- BEAR, M. F. A synaptic basis for memory storage in the cerebral cortex. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 93, n. 24, p. 13453–13459, 1996.

BENCHENANE, K. *et al.* Coherent Theta Oscillations and Reorganization of Spike Timing in the Hippocampal- Prefrontal Network upon Learning. **Neuron**, v. 66, n. 6, p. 921–936, 2010.

BERG, R. W.; WHITMER, D.; KLEINFELD, D. Exploratory Whisking by Rat Is Not Phase Locked to the Hippocampal Theta Rhythm. **Journal of Neuroscience**, v. 26, n. 24, p. 6518–6522, 2006.

BERTOLLO, M. *et al.* Blocked and Random Practice Organization in the Learning of Rhythmic Dance Step Sequences. **Perceptual and Motor Skills**, v. 110, n. 1, p. 77–84, 2010.

BLANDIN, Y.; PROTEAU, L. On the cognitive processes involved in the contextual interference effect. **Journal of Human Movement**, v. 32, p. 211–233, 1997.

BLANDIN, Y.; PROTEAU, L.; ALAIN, C. On the cognitive processes underlying contextual interference and observational learning. **Journal of Motor Behavior**, v. 26, n. 1, p. 18–26, 1994.

BLISS, T. V. P.; COLLINGRIDGE, G. L. A synaptic model of memory: Long-term potentiation in the hippocampus. **Nature**, v. 361, p. 31–39, 1993.

BLISS, T. V. P.; LØMO, T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. **The Journal of Physiology**, v. 232, n. 2, p. 331–356, 1973.

BONNEY, E. *et al.* Variable training does not lead to better motor learning compared to repetitive training in children with and without DCD when exposed to active video games. **Research in Developmental Disabilities**, v. 62, p. 124–136, 2017.

BORTOLI, L. *et al.* Effects of contextual interference on learning technical sports skills. **Perceptual and Motor Skills**, v. 40, n. 1968, p. 51–55, 1975.

BORTOLI, L.; SPAGOLLA, G.; ROBAZZA, C. Variability effects on retention of a motor skill in elementary school children. **Perceptual and Motor Skills**, v. 93, p. 51–63, 2001.

BOUTIN, A.; BLANDIN, Y. On the cognitive processes underlying contextual interference: Contributions of practice schedule, task similarity and amount of practice. **Human Movement Science**, v. 29, n. 6, p. 910–920, 2010a.

BOUTIN, A.; BLANDIN, Y. Cognitive underpinnings of contextual interference during motor learning. **Acta Psychologica**, v. 135, n. 2, p. 233–239, 2010b.

BRADFORD, M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Analytical Biochemistry**, v. 72, n. 1–2, p. 248–254, 1976.

BRADY, F. Contextual Interference and Teaching Golf Skills. **Perceptual and Motor Skills**, v. 84, n. 1, p. 347–350, 1997.

BRADY, F. Contextual Interference: A Meta-Analytic Study. **Perceptual and motor skills**, n. 99, p. 116–126, 2004.

BRESSLER, S. L.; KELSO, J. A. S. Coordination Dynamics in Cognitive Neuroscience. **Frontiers in Neuroscience**, v. 10, p. 397–404, 2016.

BROADBENT, D. P. *et al.* Contextual interference effect on perceptual-cognitive skills training. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 47, n. 6, p. 1243–1250, 2015.

BROADBENT, D. P. *et al.* The role of error processing in the contextual interference effect during the training of perceptual-cognitive skills. **Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance**, v. 43, n. 7, p. 1329–1342, 2017.

BRYAN, W. L.; HARTER, N. Studies on the telegraphic language. The acquisition of a hierarchy. **The Psychological Review**, v. 6, n. 4, p. 345–375, 1899.

BRYDGES, R. *et al.* Application of motor learning principles to complex surgical tasks: Searching for the optimal practice schedule. **Journal of Motor Behavior**, v. 39, n. 1, p. 40–48, 2007.

BUSZARD, T. *et al.* Quantifying contextual interference and its effect on skill transfer in skilled youth tennis players. **Frontiers in Psychology**, v. 8, p. 1–13, 2017.

CARDIS, M.; CASADIO, M.; RANGANATHAN, R. High variability impairs motor learning regardless of whether it affects task performance. **Journal of Neurophysiology**, v. 119, p. 39–48, 2018.

CARNAHAN, H.; VAN EERD, D. L.; ALLARD, F. A note on the relationship between task requirements and the contextual interference effect. **Journal of Motor Behavior**, v. 22, n. 1, p. 159–169, 1990.

CARSON, L. M.; WIEGAND, R. L. Motor schema formation and retention in young children: A test of schmidt's schema theory. **Journal of Motor Behavior**, v. 11, n. 4, p. 247–251, 1979.

CARTER, C. E.; GRAHN, J. A. Optimizing music learning: Exploring how blocked and interleaved practice schedules affect advanced performance. **Frontiers in Psychology**, v. 7, n. AUG, p. 1–10, 2016.

CATALANO, J. F.; KLEINER, B. M. Distant Transfer in Coincident Timing As a Function of Variability of Practice. **Perceptual and Motor Skills**, v. 58, n. 3, p. 851–856, 1984.

CAURAUGH, J. H.; KIM, S. B. Stroke motor recovery: active neuromuscular stimulation and repetitive practice schedules. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 74, p. 1562–1566, 2003.

CHALAVI, S. *et al.* The neurochemical basis of the contextual interference effect. **Neurobiology of Aging**, v. 66, p. 85–96, 2018.

CHIVIACOWSKY, S.; TANI, G. Efeitos da frequência do conhecimento de resultados na aprendizagem de uma habilidade motora em crianças. **Revista Paulista Educação Física**, v. 7, n. 1, p. 45–57, 1993.

CLIFTON, M. A. Practice variability and children's motor behavior. **Perceptual and motor skills**, v. 60, n. 2, p. 471–6, 1985.

COLAGIORGIO, P. *et al.* Multiple timescales in the adaptation of the rotational VOR. **Journal of Neurophysiology**, v. 113, n. 9, p. 3130–3142, 2015.

COOKE, S. F.; BLISS, T. V. P. Plasticity in the human central nervous system. **Brain: a journal of neurology**, v. 129, n. Pt 7, p. 1659–73, jul. 2006.

CORRÊA, U. C. *et al.* Practice schedule and adaptive process in the acquisition of a manual force control task. **Journal of Human Movement Studies**, v. 44, n. 2, p. 121–138, 2003.

CORRÊA, U. C. *et al.* Constant-Random Practice and the Adaptive Process in Motor Learning with Varying Amounts of Constant Practice. **Perceptual and Motor Skills**, v. 110, n. 2, p. 442–452, 2010a.

CORRÊA, U. C. *et al.* Effects of practice schedule on the adaptive process of motor learning. **Revista de Artes Marciales Asiáticas**, v. 10, n. 1, p. 158–171, 2010b.

CORRÊA, U. C. *et al.* Effects of the amount and schedule of varied practice after constant practice on the adaptive process of motor learning. **Motricidade**, v. 10, n. 4, p. 35–46, 2014.

CROSS, E. S.; SCHMITT, P. J.; GRAFTON, S. T. Neural substrates of contextual interference during motor learning support a model of active preparation. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v. 19, n. 11, p. 1854–1871, 2007.

DEBARNOT, U. *et al.* Variable motor imagery training induces sleep memory consolidation and transfer improvements. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 119, p. 85–92, 2015.

DEL REY, P. *et al.* Contextual interference and experience in acquisition and transfer. **Perceptual and Motor Skills**, v. 1, p. 241–242, 1983.

DEL REY, P. Training and Contextual Interference Effects on Memory Transfer. **Research Quarterly**, v. 60, p. 342–347, 1989.

DEL REY, P.; LIU, X.; SIMPSON, K. J. Does retroactive inhibition influence contextual interference effects? **Research Quarterly for Exercise and Sport**, v. 65, n. 2, p. 120–126, 1994.

DEL REY, P.; SHEWOKIS, P. Appropriate summary KR for learning timing tasks under conditions of high and low contextual interference. **Acta Psychologica**, v. 83, n. 1, p. 1–12, 1993.

DICK, M. B. *et al.* The variability of practice hypothesis in motor learning: Does it apply to Alzheimer's disease? **Brain and Cognition**, v. 44, n. 3, p. 470–489, 2000.

DOUVIS, S. J. Variable practice in learning the forehand drive in tennis. **Perceptual and Motor Skills**, v. 101, p. 531–545, 2005.

DOYON, J.; PENHUNE, V.; UNGERLEIDER, L. G. Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. **Neuropsychologia**, v. 41, p. 252–262, 2003.

DUBROWSKI, A. *et al.* The influence of practice schedules in the learning of a complex bone-plating surgical task. **American Journal of Surgery**, v. 190, n. 3, p. 359–363, 2005.

DUBROWSKI, A.; PROTEAU, L.; CARNAHAN, H. Practice effects on the use of visual and haptic cues during grasping. **Journal of Motor Behavior**, v. 36, n. 3, p. 327–338, 2004.

DUMAS, G. *et al.* Complexity and Synergetics. In: MÜLLER, S. C. *et al.* (Eds.). . **Complexity and Synergetics**. Cham: Springer International Publishing, 2018. p. 317–332.

DUNHAM, P.; LEMKE, M.; MORAN, P. Effect of equal and random amounts of varied practice on transfer task performance. **Perceptual and motor skills**, v. 73, n. 2, p. 673–674, 1991.

EDMONDS, B.; GIBB, A. J.; COLQUHOUN, D. Mechanisms of Activation of Glutamate Course of Excitatory. **Annual Reviews Physiology**, v. 57, p. 495–519, 1995.

EDWARDS, J. M.; ELLIOTT, D.; LEE, T. D. Contextual interference effects during skill acquisition and transfer in Down's syndrome adolescents. **Adapted Physical Activity Quarterly**, v. 3, n. 3, p. 250–258, 1986.

EHRLICH, I.; MALINOW, R. Postsynaptic Density 95 controls AMPA Receptor Incorporation during Long-Term Potentiation and Experience-Driven Synaptic Plasticity. **Journal of Neuroscience**, v. 24, n. 4, p. 916–927, 2004.

FAIRBROTHER, J. T.; SHEA, J. B.; MARZILLI, T. S. Repeated retention testing effects do not generalize to a contextual interference protocol. **Research Quarterly for Exercise and Sport**, v. 78, n. 5, p. 465–475, 2007.

FEGHHI, I.; VALIZADE, R. Systematically increasing contextual interference is beneficial for learning single task. **Procedia - Social and Behavioral Sciences**, v. 30, n. November 2014, p. 2191–2193, 2011.

FELDMAN, D. E. Timing-based LTP and LTD at vertical inputs to layer II/III pyramidal cells in rat barrel cortex. **Neuron**, v. 27, n. 1, p. 45–56, 2000.

FELL, J. *et al.* Phase-locking within human mediotemporal lobe predicts memory formation. **NeuroImage**, v. 43, n. 2, p. 410–419, 2008.

FRENCH, K. E.; RINK, J. E.; WERNER, P. H. Effects of contextual interference on retention of three volleyball skills. **Perceptual and Motor Skills**, v. 71, p. 179–186, 1990.

FREUDENHEIM, A. M.; TANI, G. Efeitos da estrutura de prática variada na aprendizagem de uma tarefa de “timing” coincidente em crianças. **Revista Paulista de Educação Física**, v. 9, n. 2, p. 87–98, 1995.

FRITSCH, B. *et al.* Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. **Neuron**, v. 66, n. 2, p. 198–204, 29 abr. 2010.

FRÖMER, R.; STÜRMER, B.; SOMMER, W. Come to think of it: Contributions of reasoning abilities and training schedule to skill acquisition in a virtual throwing task. **Acta Psychologica**, v. 170, p. 58–65, 2016.

FUSTER, J. M. The cognit: A network model of cortical representation. **International Journal of Psychophysiology**, v. 60, n. 2, p. 125–132, 2006.

FUSTER, J. M. Prefrontal Cortex in Decision-Making. In: **Decision Neuroscience**. United Kingdom: Elsevier, 2017. p. 95–105.

GABRIELE, T. E.; HALL, C. R.; BUCKOLZ, E. E. Practice schedule effects on the acquisition and retention of a motor skill. **Human Movement Science**, v. 6, n. 1, p. 1–16, 1987.

GABRIELE, T. E.; HALL, C. R.; LEE, T. D. Cognition in motor learning: Imagery effects on contextual interference. **Human Movement Science**, v. 8, n. 3, p. 227–245, 1989.

GALEA, J. M. *et al.* Dissociating the roles of the cerebellum and motor cortex during adaptive learning: the motor cortex retains what the cerebellum learns. **Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)**, v. 21, n. 8, p. 1761–70, ago. 2011.

GERSON, R. F.; THOMAS, J. R. Schema Theory and Practice Variability Within a Neo-Piagetian Framework. **Journal of Motor Behavior**, v. 9, n. 2, p. 127–134, 1977.

GIUFFRIDA, C. C. G.; SHEA, J. J. B.; FAIRBROTHER, J. J. T. Differential transfer benefits of increased practice for constant, blocked, and serial practice schedules. **Journal of Motor Behavior**, v. 34, n. 4, p. 65–353, 2002.

GONÇALVES, W. R. *et al.* O efeito da interferência contextual em idosos. **Revista Portuguesa de Ciências do desporto**, v. 7, n. 2, p. 217–224, 2007.

GOODE, S.; MAGILL, R. A. Contextual interference effects in learning three badminton serves. **Research Quarterly for Exercise and Sport**, v. 57, n. 4, p. 308–314, 1986.

GOODWIN, J. E. *et al.* Effect of Different Quantities of Variable Practice on Acquisition, Retention, and Transfer of An Applied Motor Skill. **Perceptual and Motor Skills**, v. 87, n. 1, p. 147–151, 1998.

GOODWIN, J. E.; MEEUWSEN, H. Investigation of the contextual interference effect in the manipulation of the motor parameter of over-all force. **Perceptual and Motor Skills**, v. 83, p. 735–743, 1996.

GOULD, D. R.; ROBERTS, G. C. Modeling and Motor Skill Acquisition. **Quest**, v. 33, n. 2, p. 214–230, 1982.

GRAYDON, J.; GIUFFIN, M. Specificity and variability of practice with young Children. **Perceptual and motor Skills**, n. 1932, p. 83–88, 1996.

GREENWALD, A. G. Sensory feedback mechanisms in performance control: With special reference to the ideo-motor mechanism. **Psychological Review**, v. 77, p. 73–99, 1970.

GROSSHANS, D. R. *et al.* LTP leads to rapid surface expression of NMDA but not AMPA receptors in adult rat CA1. **Nature neuroscience**, v. 5, n. 1, p. 27–33, 2002.

HACKE, P.; BENNETT, M. **Philosophical Foundations of Neuroscience**. Marden, USA: Blackwell, 2004.

HALL, K. G.; DOMINGUES, D. A.; CAVAZOS, R. Contextual interference effects with skilled baseball players. **Perceptual and Motor Skills O Perceptual and Motor Skills**, v. 78, p. 835–841, 1994.

HALL, K. G.; MAGILL, R. A. Variability of practice and contextual interference in motor skill learning. **Journal of Motor Behavior**, v. 27, n. 4, p. 299–309, 1995.

HANLON, R. E. Motor learning following unilateral stroke. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 77, n. 8, p. 811–815, 1996.

HARMS, K. J. *et al.* Transient spine expansion and learning-induced plasticity in layer 1 primary motor cortex. **The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 28, n. 22, p. 5686–5690, 2008.

HASAN, M. T. *et al.* Role of motor cortex NMDA receptors in learning-dependent synaptic plasticity of behaving mice. **Nature communications**, v. 4, p. 1–9, 2013.

HEBB, D. O. **The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory**. New York: Wiley, 1949.

HEBERT, E. P.; LANDIN, D.; SOLMON, M. A. Practice schedule effects on the performance and learning of low- and high-skilled students: An applied study. **Research Quarterly for Exercise and Sport**, v. 67, n. 1, p. 52–58, 1996.

HENZ, D. *et al.* Post-task Effects on EEG Brain Activity Differ for Various Differential Learning and Contextual Interference Protocols. **Frontiers in Neuroscience**, v. 12, n. 19, p. 1–10, 2018.

HENZ, D.; SCHÖLLHORN, W. I. Differential Training Facilitates Early Consolidation in Motor Learning. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 10, n. October, p. 1–9,

2016.

HENZ, D.; SCHÖLLHORN, W. I. Temporal Courses in EEG Theta and Alpha Activity in the Dynamic Health Qigong Techniques Wu Qin Xi and Liu Zi Jue. **Frontiers in Psychology**, v. 8, n. January, p. 1–12, 2018.

HERNÁNDEZ-DAVO, H. *et al.* Variable training: effects on velocity and accuracy in the tennis serve. **Journal of Sports Sciences**, v. 32, n. 14, p. 1383–1388, 2014.

HESS, G.; DONOGHUE, J. P. Long-term potentiation and horizontal connections in rat motor cortex. **Acta Neurobiol. Exp**, 1996.

HINKEL-LIPSKER, J. W.; HAHN, M. E. Contextual interference during adaptation to asymmetric split-belt treadmill walking results in transfer of unique gait mechanics. **Biology Open**, v. 6, n. 12, p. 1919–1932, 2017a.

HINKEL-LIPSKER, J. W.; HAHN, M. E. The effects of variable practice on locomotor adaptation to a novel asymmetric gait. **Experimental Brain Research**, v. 235, n. 9, p. 2829–2841, 2017b.

HODGES, N. J. *et al.* Exploring the dynamic nature of contextual interference: Previous experience affects current practice but not learning. **Journal of Motor Behavior**, v. 46, n. 6, p. 455–467, 2014.

HOGARTH, L. *et al.* Attention and expectation in human predictive learning: The role of uncertainty. **Quarterly Journal of Experimental Psychology**, v. 61, n. 11, p. 1658–1668, 2008.

HOMMEL, B. Ideomotor action control: On the perceptual grounding of voluntary actions and agents. In: PRINZ, W. *et al.* (Eds.). . **Action science: Foundations of an emerging discipline**. Cambridge, MA: MIT Press: MIT Press, 2013. p. 113–136.

HORBACEWICZ, J. Effect of Blocked Versus Random Practice on Physical Therapy Students' Manual Force Modulation. **Perceptual and Motor Skills**, p. 003151251879784, 2018.

HUSAK, W. S.; REEVE, T. G. Novel Response Production as a Function of Variability and Amount of Practice. **Research Quarterly**, v. 50, n. 2, p. 37–41, 1979.

IMMINK, A. M.; WRIGHT, D. L. Contextual Interference: A Response Planning Account. **The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A**, v. 51, n. 4, p. 735–754, 1998.

IMMINK, M. A.; WRIGHT, D. L. Motor programming during practice conditions high and low in contextual interference. **Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance**, v. 27, n. 2, p. 423–437, 2001.

IRIKI, A. *et al.* Long-term potentiation in the motor cortex. **Science**, v. 245, n. 10, p. 1385–1387, 1989.

JAMES, E. G.; CONATSER, P. Effects of practice variability on unimanual arm rotation. **Journal of Motor Behavior**, v. 46, n. 4, p. 203–210, 2014.

JAMES, W. **The principles of psychology (Vol. 2)**. New York: Holt: Dover Publication, 1890.

JANUÁRIO, M. S. *et al.* Aumento gradual da variabilidade de prática: efeito na aprendizagem da estrutura e na parametrização da habilidade. **Revista Brasileira de Educação Física e Esporte**, v. 30, n. 3, p. 16–18, 2016.

JARUS, T.; GOVEROVER, Y. Effects of contextual interference and age on acquisition, retention, and transfer of motor skill. **Perceptual and motor skills**, v. 88, n. 2, p. 437–47, 1999.

JARUS, T.; WUGHALTER, E. H.; GIANUTSOS, J. G. Effects of Contextual Interference and Conditions of Movement Task on Acquisition, Retention, and Transfer of Motor Skills by Women. **Perceptual and Motor Skills**, v. 84, n. 1, p. 179–193, 1997.

JELSMA, O.; PIETERS, J. M. Practice schedule and cognitive style interaction in learning a maze task. **Applied Cognitive Psychology**, v. 3, n. 1, p. 73–83, 1989.

JOHNSON, R.; CABE, J. M. Schema Theory: a Test of the Hypothesis, variation in Practice. **Perceptual and motor skills**, v. 55, p. 231–234, 1982.

JOINER, W. M.; SMITH, M. A. Long-Term Retention Explained by a Model of Short-Term Learning in the Adaptive Control of Reaching. **Journal of Neurophysiology**, v. 100, n. 5, p. 2948–2955, 2008.

JONES, L. L.; FRENCH, K. E. Effects of Contextual Interference on Acquisition and Retention of Three Volleyball Skills. **Perceptual and Motor Skills**, v. 105, n. 3, p. 883–890, 2007.

KANDEL, E. R. The molecular biology of memory storage: A dialogue between gene and synapses. **Science**, v. 294, n. 5544, p. 1030–1038, 2001.

KANDEL, E. R. *et al.* **Principles of Neural Science**. 5. ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2012.

KANTAK, S. S. *et al.* Neural substrates of motor memory consolidation depend on practice structure. **Nature Neuroscience**, v. 13, n. 8, p. 923–925, ago. 2010.

KANTAK, S. S. *et al.* Transfer of Motor Learning Engages Specific Neural Substrates During Motor Memory Consolidation Dependent on the Practice Structure. **Journal of Motor Behavior**, v. 43, n. 6, p. 499–507, 2011.

KANTAK, S. S.; WINSTEIN, C. J. Learning-performance distinction and memory processes for motor skills: A focused review and perspective. **Behavioural Brain Research**, v. 228, n. 1, p. 219–231, 2012.

KARLINSKY, A.; HODGES, N. J. Dyad Practice Impacts Self-Directed Practice

Behaviors and Motor Learning Outcomes in a Contextual Interference Paradigm. **Journal of Motor Behavior**, v. 2895, p. 1–11, 2017.

KARNI, A. *et al.* The acquisition of skilled motor performance: Fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 95, n. 3, p. 861–868, 1998.

KEELE, S. W. Movement Control in Skilled Motor Performance. **Psychological Bulletin**, v. 70, n. 6, p. 387–403, 1968.

KELLER, G. J. *et al.* Contextual interference effect on acquisition and retention of pistol-shooting skills. **Perceptual and Motor Skills**, v. 103, n. 1991, p. 241–252, 2006.

KELSO, J. A. S.; NORMAN, P. E. Motor Schema Formation in Children. **Developmental Psychology**, v. 14, n. 2, p. 153–156, 1978.

KERR, R. Practice variability and longer and short retention intervals. **Perceptual and Motor Skills**, v. 54, p. 243–250, 1982.

KERR, R.; BOOTH, B. Specific and varied practice of motor skill. **Perceptual and Motor Skills**, v. 46, p. 395–401, 1978.

KIDA, H. *et al.* Motor Training Promotes Both Synaptic and Intrinsic Plasticity of Layer II/III Pyramidal Neurons in the Primary Motor Cortex. **Cerebral Cortex**, v. 26, n. 8, p. 3494–3507, 2016.

KIM, T. *et al.* Improving novel motor learning through prior high contextual interference training. **Acta Psychologica**, v. 182, n. January, p. 55–64, 2018.

KIM, T.; RHEE, J.; WRIGHT, D. L. Allowing time to consolidate knowledge gained through random practice facilitates later novel motor sequence acquisition. **Acta Psychologica**, v. 163, p. 153–166, 2016.

KING, A. C.; NEWELL, K. M. The learning of isometric force time scales is differentially influenced by constant and variable practice. **Experimental Brain Research**, v. 227, n. 2, p. 149–159, 2013.

KLEIM, J. A. *et al.* Synaptogenesis and Fos expression in the motor cortex of the adult rat after motor skill learning. **The Journal of Neuroscience**, v. 16, n. 14, p. 4529–4535, 1996.

KOLB, B.; WHISHAW, I. Q. **Fundamentals Of Human Neuropsychology**. 6^o ed. New York: Worth Publishers, 2009.

KÖRDING, K. P.; WOLPERT, D. M. Bayesian integration in sensorimotor learning. **Nature**, v. 427, n. 6971, p. 244–247, 2004.

KRUISSELBRINK, L. D.; VAN GYN, G. H. Task Characteristics and the Contextual Interference Effect. **Perceptual and Motor Skills**, v. 113, n. 1, p. 19–37, 2011.

KUBO, M.; ITO, E. Structural dynamics of an ionotropic glutamate receptor. **Proteins**, v. 56, n. 3, p. 411–419, 2004.

KUNDE, W.; KOCH, I.; HOFFMANN, J. Anticipated action effects affect the selection, initiation, and execution of actions. **Quarterly Journal of Experimental Psychology**, v. 57, n. 1, p. 87–106, 2004.

KWON, H.; AHN, S. Effect of task-oriented training and high-variability practice on gross motor performance and activities of daily living in children with spastic diplegia. **The journal of physical therapy science**, p. 2843–2848, 2016.

LAGE, G. M. *et al.* The combination of practice schedules: effects on relative and absolute dimensions of the task. **Journal of Human Movement Studies**, v. 52, p. 21–35, 2007.

LAGE, G. M. *et al.* O efeito da interferência contextual na aprendizagem motora: contribuições científicas após três décadas da publicação do primeiro artigo. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v. 19, n. 2, p. 98–110, 2011.

LAGE, G. M. *et al.* Repetition and variation in motor practice: A review of neural correlates. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 57, p. 132–141, 2015.

LAGE, G. M. *et al.* The effect of constant practice in transfer tests. **Motriz**, v. 22, n. 4, p. 1–11, 2016.

LAI, Q. *et al.* Optimizing Generalized Motor Program and Parameter Learning. **Research Quarterly for Exercise and Sport**, v. 71, n. 1, p. 10–24, 2000.

LAI, Q.; SHEA, C. H. Generalized motor program (GMP) learning: Effects of reduced frequency of knowledge of results and practice variability. **Journal of Motor Behavior**, v. 30, n. 1, p. 51–59, 1998.

LAI, Q.; SHEA, C. H. Bandwidth knowledge of results enhances generalized motor program learning. **Research quarterly for exercise and sport**, v. 70, n. 1, p. 79–83, 1999.

LAM, W. K.; MASTERS, R. S. W.; MAXWELL, J. P. Cognitive demands of error processing associated with preparation and execution of a motor skill. **Consciousness and cognition**, v. 19, n. 4, p. 1058–61, dez. 2010.

LANDIN, D.; HEBERT, E. P. A Comparison of Three Practice Schedules along the Contextual Interference Continuum. **Research Quarterly for Exercise and Sport**, v. 68, n. 4, p. 357–361, 1997.

LANDIN, D. K.; HEBERT, E. P.; FAIRWEATHER, M. The effects of variable practice on the performance of a basketball skill. **Research quarterly for exercise and sport**, v. 64, n. 2, p. 232–237, 1993.

LEE, T. D. Effects of presentation schedule on retention and prototype formation for kinesthetically presented figures. **Perceptual and Motor Skills**, v. 60, n. 2, p. 639–643,

1985.

LEE, T. D. *et al.* Modeled Timing Information during Random Practice Eliminates the Contextual Interference Effect. **Research Quarterly for Exercise and Sport**, v. 68, n. 1, p. 100–105, 1997.

LEE, T. D.; MAGILL, R. A. The locus of contextual interference in motor skill acquisition. **Journal of Experimental Psychology**, v. 9, n. 4, p. 730–746, 1983a.

LEE, T. D.; MAGILL, R. A. Can forgetting facilitate skill acquisition? In: **Differing Perspectives in Motor Learning, Memory, and Control**. Amsterdam: North Holland, 1985. p. 3–22.

LEE, T. D. T. D.; MAGILL, R. A. R. A.; WEEKS, D. J. D. J. Influence of Practice Schedule on Testing Schema Theory Predictions in Adults. **Journal Motor Behavior**, v. 17, p. 283–299, 1985.

LEE, T.; MAGILL, R. The locus of contextual interference in motor-skill acquisition. **Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition**, v. 9, n. 4, p. 730–746, 1983b.

LEE, Y. Y.; FISHER, B. E. The Effect of Practice Schedule on Context-Dependent Learning. **Journal of Motor Behavior**, v. 2895, p. 1–8, 2018.

LELIS-TORRES, N. *et al.* Task engagement and mental workload involved in variation and repetition of a motor skill. **Scientific Reports**, v. 7, p. 1–10, 2017.

LEVING, M. T. *et al.* Effects of variable practice on the motor learning outcomes in manual wheelchair propulsion. **Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation**, v. 13, n. 1, p. 100, 2016.

LI, Y.; LIMA, R. P. Rehearsal of task variations and contextual interference effect in a field setting. **Perceptual and Motor Skills**, v. 94, p. 750–752, 2002.

LI, Y.; WRIGHT, D. L. An assessment of the attention demands during random- and blocked-practice schedules. **The Quarterly journal of experimental psychology**, v. 53, n. 2, p. 591–606, 2000.

LIN, C.-H. (JANICE) *et al.* Contextual interference enhances motor learning through increased resting brain connectivity during memory consolidation. **NeuroImage**, v. 181, p. 1–15, 2018.

LIN, C.-H. J. *et al.* Contextual interference effect: Elaborative processing or forgetting-reconstruction? A post hoc analysis of transcranial magnetic stimulation-induced effects on motor learning. **Journal of Motor Behavior**, v. 40, n. 6, p. 578–586, 2008.

LIN, C.-H. J. *et al.* Neural correlate of the contextual interference effect in motor learning: A kinematic analysis. **Journal of Motor Behavior**, v. 41, n. 3, p. 232–242, 2009.

LIN, C.-H. J. *et al.* Neural correlates of the contextual interference effect in motor

learning: A transcranial magnetic stimulation investigation. **Journal of Motor Behavior**, v. 42, n. 4, p. 223–232, 2010.

LIN, C.-H. J. *et al.* Brain-behavior correlates of optimizing learning through interleaved practice. **NeuroImage**, v. 56, n. 3, p. 1758–1772, 2011.

LIN, C.-H. J. *et al.* Age related differences in the neural substrates of motor sequence learning after interleaved and repetitive practice. **NeuroImage**, v. 62, n. 3, p. 2007–2020, set. 2012.

LIN, C.-H. J. *et al.* Interleaved practice enhances skill learning and the functional connectivity of fronto-parietal networks. **Human Brain Mapping**, v. 34, n. 7, p. 1542–58, jul. 2013.

LIN, C.; FISHER, B.; WINSTEIN, C. Contextual Interference Effect: Elaborative Processing or Forgetting—Reconstruction? A Post Hoc Analysis of Transcranial Magnetic Stimulation—Induced Effects on. **Journal of Motor Behavior**, v. 40, n. 6, p. 578–586, 2008.

LIN, C. H. J. *et al.* Benefit of interleaved practice of motor skills is associated with changes in functional brain network topology that differ between younger and older adults. **Neurobiology of Aging**, v. 42, p. 189–198, 2016.

LISMAN, J.; YASUDA, R.; RAGHAVACHARI, S. Mechanisms of CaMKII action in long-term potentiation. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 6, n. 9, p. 2166–2171, 2008.

LU, W. Y. *et al.* Activation of synaptic NMDA receptors induces membrane insertion of new AMPA receptors and LTP in cultured hippocampal neurons. **Neuron**, v. 29, n. 1, p. 243–254, 2001.

MAAS, E.; FARINELLA, K. A. Random Versus Blocked Practice in Treatment for Childhood Apraxia of Speech. **Journal of Speech-Language-Hearing Research**, v. 55, p. 561–578, 2012.

MAGILL, R. A. **Aprendizagem Motora - Conceitos e Aplicacoes**. 5^a ed. São Paulo: Edgard Blucher, 2000.

MAGILL, R. A.; HALL, K. G. A Review of The Contextual Interference in Motor Skill Acquisition. **Human Movement Science**, n. 9, p. 241–289, 1990.

MALENKA, R. C.; NICOLL, R. A. Long-term potentiation - A decade of progress? **Science**, v. 285, n. 5435, p. 1870–1874, 1999.

MARCHAND, A.-A. *et al.* Effects of practice variability on spinal manipulation learning. **Journal of Chiropractic Education**, v. 31, n. 2, p. 90–95, 2017.

MARIE BIRD, A.; RIKLI, R. Observational learning and practice variability. **Research Quarterly for Exercise and Sport**, v. 54, n. 1, p. 1–4, 1983.

MASLOVAT, D. *et al.* Contextual Interference: Single Task versus Multi-task Learning.

Motor Control, v. 8, n. 2, p. 213–233, 2004.

MCCRACKEN, H. D.; STELMACH, G. E. A Test of the schema theory of discrete motor learning. **Journal of Motor Behavior**, v. 9, n. 3, p. 193–201, 1977.

MCDUGLE, S. D.; BOND, K. M.; TAYLOR, J. A. Explicit and Implicit Processes Constitute the Fast and Slow Processes of Sensorimotor Learning. **Journal of Neuroscience**, v. 35, n. 26, p. 9568–9579, 2015.

MEIRA JR, C. M.; FAIRBROTHER, J. T.; PEREZ, C. R. Contextual Interference and Introversion/Extraversion in Motor Learning. **Perceptual and Motor Skills**, v. 121, n. 2, p. 447–460, 2015.

MEIRA JR, C. M.; TANI, G.; MANOEL, E. D. J. A estrutura da prática variada em situações reais de ensino-aprendizagem. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v. 9, n. 4, p. 55–63, 2001.

MELDRUM, B. S. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. **The Journal of nutrition**, v. 130, p. 1007–1007, 2000.

MEMMERT, D. Learning and transfer of a complex motor skill. **Perceptual and Motor Skills**, v. 103, p. 912–916, 2006.

MILLER, L. B. The human frontal lobes: An introduction. In: **The human frontal lobes: functions and disorders**. New York: The Guilford Press, 2007. p. 3–11.

MILNER, B.; SQUIRE, L. R.; KANDEL, E. R. Cognitive Neuroscience and the Study of Memory. **Neuron**, v. 20, p. 445–468, 1998.

MOORE, J. B.; REEVE, T. G.; PISSANOS, B. Effects of variability of practice in a movement-education program on motor skill performance. **Percept Mot Skills**, v. 52, n. 3, p. 779–784, 1981.

MORENO, J. *et al.* Contextual Interference in Learning Precision Skills. **O Perceptual and Motor Skills**, v. 97, p. 121–128, 2003.

MORRIS, R. G. M. *et al.* Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. **Nature**, v. 319, n. 6056, p. 774–776, 1986.

MOXLEY, S. E. E. Schema: the variability of practice hypothesis. **Journal of Motor Behavior**, v. 11, p. 65–70, 1979.

MÜSSGENS, D. M.; ULLÉN, F. Transfer in Motor Sequence Learning: Effects of Practice Schedule and Sequence Context. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 9, n. November, p. 1–13, 2015.

NAIMO, M. A. *et al.* Contextual interference effects on the acquisition of skill and strength of the bench press. **Human Movement Science**, v. 32, n. 3, p. 472–484, 2013.

- NAITO, E.; HIROSE, S. Efficient foot motor control by Neymar ' s brain. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 8, n. August, p. 1–7, 2014.
- NEISSER, U. **Cognitive Psychology**. New York: Psychology Press, 1967.
- NEVILLE, K. M.; TREMPER, M. Serial practice impairs motor skill consolidation. **Experimental Brain Research**, v. 235, n. 9, p. 2601–2613, 2017.
- NEWELL, K. M.; SHAPIRO, D. C. Variability of practice and transfer of training. **Journal of motor behavior**, v. 8, n. 3, p. 233–43, 1976.
- NICOLL, R. A. A Brief History of Long-Term Potentiation. **Neuron**, v. 93, n. 2, p. 281–290, 2017.
- NUDO, R. J.; MILLIKEN, G. W. Reorganization of movement representations in primary motor cortex following focal ischemic infarcts in adult squirrel monkeys. **Journal of neurophysiology**, v. 75, n. 5, p. 2144–2149, 1996.
- OLLIS, S.; BUTTON, C.; FAIRWEATHER, M. The influence of professional expertise and task complexity upon the potency of the contextual interference effect. **Acta Psychologica**, v. 118, n. 3, p. 229–244, 2005.
- OVERDORF, V. *et al.* Mental and Physical Practice Schedules in Acquisition and Retention of Novel Timing Skills. **Perceptual and Motor Skills**, v. 99, n. 1, p. 51–62, 2004.
- OZAWA, S.; KAMIYA, H.; TSUZUKI, K. Glutamate receptors in the mammalian central nervous system. **Progress in Neurobiology**, v. 54, n. 5, p. 581–618, 1998.
- PADMASHRI, R. *et al.* Altered Structural and Functional Synaptic Plasticity with Motor Skill Learning in a Mouse Model of Fragile X Syndrome. **Journal of Neuroscience**, v. 33, n. 50, p. 19715–19723, 2013.
- PATTERSON, M. A.; SZATMARI, E. M.; YASUDA, R. AMPA receptors are exocytosed in stimulated spines and adjacent dendrites in a Ras-ERK-dependent manner during long-term potentiation. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. 36, p. 15951–15956, 2010.
- PAUWELS, L. *et al.* Challenge to promote change: Both young and older adults benefit from contextual interference. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 7, p. 1–12, 2015.
- PAUWELS, L. *et al.* Challenge to Promote Change: The Neural Basis of the Contextual Interference Effect in Young and Older Adults. **The Journal of Neuroscience**, v. 38, n. 13, p. 3333–3345, 2018.
- PAUWELS, L.; SWINNEN, S. P.; BEETS, I. A. M. Contextual interference in complex bimanual skill learning leads to better skill persistence. **PLoS ONE**, v. 9, n. 6, p. 1–10, 2014.
- PAXINOS, G.; WATSON, C. **The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates**. 6. ed.

Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 2007.

PEARCE, J. M.; HALL, G. A model for Pavlovian learning: Variations in the effectiveness of conditioned but not of unconditioned stimuli. **Psychological Review**, v. 87, n. 6, p. 532–552, 1980.

PEASE, D. G.; RUPNOW, A. A. Effects of varying force production in practice schedules of children learning a discrete motor task. **Perceptual and Motor Skills**, v. 57, p. 275–282, 1983.

PEREZ, C. R.; MEIRA, C. M.; TANI, G. Does the Contextual Interference Effect Last over Extended Transfer Trials? **Perceptual and Motor Skills**, v. 100, n. 1, p. 58–60, 2005.

PIGOTT, R. E. E. R. E.; SHAPIRO, D. C. D. C. D. C. Motor Schema: The Structure of the Variability Session. **Research Quarterly for Exercise and Sport**, v. 55, n. 1, p. 41–45, 1984.

POLLATOU, E. *et al.* Contextual interference effects in learning novel motor skills. **Perceptual and Motor Skills**, v. 84, n. 2, p. 487–496, 1997.

PORRETTA, D. Contextual Interference Effects on the Transfer and Retention of a Gross Motor Skill by Mildly Mentally Handicapped Children. **Adapted Physical Activity Quarterly**, v. 5, n. 1986, p. 339, 1988.

PORRETTA, D. L.; O'BRIEN, K. The use of contextual interference trials by mildly mentally handicapped children. **Research Quarterly for Exercise and Sport**, v. 62, n. 2, p. 244–248, 1991.

PORTER, J. M.; MAGILL, R. A. Systematically increasing contextual interference is beneficial for learning sport skills. **Journal of Sports Sciences**, v. 28, n. 12, p. 1277–1285, 2010.

PRADO, M. T. A. *et al.* Motor learning paradigm and contextual interference in manual computer tasks in individuals with cerebral palsy. **Research in Developmental Disabilities**, v. 64, p. 56–63, 2017.

PROTEAU, L. *et al.* The effects of the amount and variability of practice on the learning of a multi-segmented motor task. **Acta Psychologica**, v. 85, n. 1, p. 61–74, 1994.

RABBITT, P. Time to detect errors as a function of factors affecting choice-response time. **Acta Psychologica**, v. 27, p. 131–142, 1967.

RABBITT, P. M. A. Errors and error correction in choice-response tasks. **Experimental Psychology**, v. 71, n. 2, p. 264–272, 1966.

RAISBECK, L. D. *et al.* Influence of practice schedules and attention on skill development and retention. **Human Movement Science**, v. 43, n. July, p. 100–106, 2015.

REY, P. DEL *et al.* Level of Expertise, Interpolated Activity and Contextual Interference

Effects Onmemory and Transfer. **Perceptual and Motor Skills**, v. 64, n. 1, p. 275–284, 1987.

REY, P. DEL; WUGHALTER, E. H.; WHITEHURST, M. The Effects of Contextual Interference on Females With Varied Experience in Open Sport Skills. **Research Quarterly for Exercise and Sport**, v. 53, n. 2, p. 108–115, 1982.

RIEDEL, G.; PLATT, B.; MICHEAU, J. Glutamate receptor function in learning and memory. **Behavioural Brain Research**, v. 140, n. 1–2, p. 1–47, 2003.

RIOULT-PEDOTTI, M.-S. Learning-Induced LTP in Neocortex. **Science**, v. 290, n. 5491, p. 533–536, 20 out. 2000.

RIOULT-PEDOTTI, M. S. *et al.* Strengthening of horizontal cortical connections following skill learning. **Nature Neuroscience**, v. 1, n. 3, p. 230–234, 1998.

RIZZOLATTI, G.; FOGASSI, L.; GALLESE, V. Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 2, n. 9, p. 661–670, 2001.

ROEDIGER, H. L.; DUDAI, Y.; FITZPATRICK, S. M. **Science of Memory: Concepts**. New York: Oxford University Press, 2007.

ROUHOLLAHI, V. Effect of Different Practice Schedules on Learning and Performance in Handball Task. **American Journal of Sports Science**, v. 2, n. 4, p. 71, 2014.

RUMPEL, S. *et al.* Postsynaptic Receptor Trafficking Underlying a Form of Associative Learning Postsynaptic Receptor Trafficking Underlying a Form of Associative Learning. **Science**, v. 83, n. 2005, p. 83–8, 2007.

RUSHWORTH, M. F.; PASSINGHAM, R. E.; NOBRE, A. C. Components of switching intentional set. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v. 14, p. 1139–1150, 2002.

RUSHWORTH, M. F.; PASSINGHAM, R. E.; NOBRE, A. C. Components of attentional set-switching. **Experimental Psychology**, v. 52, p. 83–98, 2005.

RUSSELL, D. M.; NEWELL, K. M. How persistent and general is the contextual interference effect? **Research Quarterly for Exercise and Sport**, v. 78, n. 4, p. 318–327, 2007.

SAINLOS, M. *et al.* Biomimetic divalent ligands for the acute disruption of synaptic AMPAR stabilization. **Nature Chemical Biology**, v. 7, n. 2, p. 81–91, 2011.

SALE, M. V.; NYDAM, A. S.; MATTINGLEY, J. B. Stimulus uncertainty enhances long-term potentiation-like plasticity in human motor cortex. **Cortex**, v. 88, p. 32–41, 2017.

SALMONI, A W.; SCHMIDT, R. A; WALTER, C. B. Knowledge of results and motor learning: a review and critical reappraisal. **Psychological Bulletin**, v. 95, n. 3, p. 355–386, 1984.

SAVION-LEMIEUX, T.; PENHUNE, V. B. The effect of practice pattern on the acquisition, consolidation, and transfer of visual-motor sequences. **Experimental Brain research**, v. 204, p. 271–281, 2010.

SCHLESINGER, M.; PORTER, J.; RUSSELL, R. External Focus of Attention Enhances Manual Tracking of Occluded and Visible Targets. **Frontiers in Psychology**, v. 3, p. 591, 2012.

SCHMIDT, R. A. A schema theory of discrete motor skill learning. **Psychological Review**, v. 82, n. 4, p. 225–260, 1975.

SCHMIDT, R. A. The Schema as a Solution to Some Persistent Problems in Motor Learning Theory. In: **Motor control: Issues and trends**. New York: Academic Press, 1976. p. 41–65.

SCHMIDT, R. A. Human Motor Behavior: an introduction. In: **The schema concept**. Hillsdale: Erlbaum, 1982. p. 219–235.

SCHMIDT, R. A. Motor and action perspectives in motor behaviour. In: MEIJER, O. G.; ROTH, K. (Eds.). . **Complex movement behaviour: the motor-action controversy**. Amsterdam: North-Holland: Elsevier Science Publishers B.V., 1988. p. 3–44.

SCHMIDT, R. A.; LEE, T. D. **Motor control and learning: a behavioral emphasis**. 4. ed. Champaign, IL: Human Kinetics, 2005.

SCHMIDT, R. A.; WRISBERG, C. A. **Aprendizagem e performance motora: uma abordagem da aprendizagem baseada no problema**. 2ª ed. São Paulo: Artmed, 2001.

SCHWEIGHOFER, N. *et al.* Mechanisms of the contextual interference effect in individuals poststroke. **Journal of Neurophysiology**, v. 106, n. 5, p. 2632–2641, 2011.

SEIDLER, R. D. Multiple Motor Learning Experiences Enhance Motor Adaptability. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v. 16, n. 1, p. 65–73, 2004.

SEIDLER, R. D. Neural correlates of motor learning, transfer of learning, and learning to learn. **Exercise and Sport Sciences Review**, v. 38, p. 3–9, 2010.

SEIDLER, R. D.; BO, J.; ANGUERA, J. A. Neurocognitive Contributions to Motor Skill Learning: The Role of Working Memory. **Journal of Motor Behavior**, v. 44, n. 6, p. 445–453, 2012.

SEKIYA, H. *et al.* The contextual interference effect for skill variations from the same and different generalized motor programs. **Research Quarterly for Exercise and Sport**, v. 65, n. 4, p. 330–338, 1994.

SEKIYA, H. *et al.* The contextual interference effect in parameter modifications of the same generalized motor program. **Research Quarterly for Exercise and Sport**, v. 67, n. 1, p. 59–68, 1996.

SEKIYA, H. Contextual interference in implicit and explicit motor learning. **Perceptual**

and Motor Skills, v. 103, p. 333–343, 2006.

SEKIYA, H.; MAGILL, R. A. The Contextual Interference Effect in Learning Force and Timing Parameters of The Same Generalized Motor Program. **Journal of Movement Studies**, v. 39, p. 45–71, 2000.

SHAPIRO, D. C.; SCHMIDT, R. A. The schema theory: Recent evidence and developmental implications. In: KEISO, J. A. S.; CLARK, J. E. (Eds.). . **The development of movement control and co-ordination**. New York: Wiley, 1982. p. 113–150.

SHAW, R. E.; TURVEY, M. T.; MACE, W. M. The consequence of a commitment to realism. In: WEIMER, W.; PALERMO, D. (Eds.). . **Cognition and the symbolic processes**. Hillsdale: NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Inc., 1982. v. 2p. 159 – 226.

SHEA, C. H. *et al.* Consistent and variable practice conditions: Effects on relative and absolute timing. **Journal of Motor Behavior**, v. 33, n. 2, p. 139–152, 2001.

SHEA, C. H.; KOHL, R.; INDERMILL, C. Contextual interference: Contributions of practice. **Acta Psychologica**, v. 73, n. 2, p. 145–157, 1990.

SHEA, C. H.; KOHL, R. M. Specificity and variability of practice. **Research Quarterly for Exercise and Sport**, v. 61, n. 2, p. 169–177, 1990.

SHEA, C. H.; KOHL, R. M. Composition of practice: influence on the retention of motor skills. **Research Quarterly for Exercise and Sport**, v. 62, n. 2, p. 187–195, 1991.

SHEA, J. B.; MORGAN, R. L. Contextual Interference Effects on the Acquisition, Retention, and Transfer of a Motor Skill. **Journal of experimental psychology**, v. 5, n. 2, p. 179–187, 1979.

SHEA, J. B.; TITZER, R. C. The influence of reminder trials on contextual interference effects. **Journal of Motor Behavior**, v. 25, n. 4, p. 264–274, 1993.

SHEA, J. B.; ZIMNY, S. T. Context Effects in Memory and Learning movement Information. **Memory and Control of Action**, v. 12, p. 345–365, 1983.

SHEN, K.; MEYER, T. Dynamic control of caMKII translocation and localization in hippocampal neurons by NMDA receptor stimulation. **Science**, v. 284, n. 5411, p. 162–166, 1999.

SHERWOOD, D. E. The benefits of random variable practice for spatial accuracy and error detection in a rapid aiming task. **Research Quarterly for Exercise and Sport**, v. 67, n. 1, p. 35–43, 1996.

SHERWOOD, D. E.; FOSLER, J. Blocked and Alternating Variable Practice and Unintended Spatial Variations in Continuous Aiming Movements. **Perceptual and Motor Skills**, v. 116, n. 2, p. 611–625, 2013.

SHEWOKIS, P. A. Is the contextual interference effect generalizable to computer games?

Perceptual and Motor Skills, v. 84, p. 3–15, 1997.

SHEWOKIS, P. A.; DEL REY, P.; SIMPSON, K. J. A test of retroactive inhibition as an explanation of contextual interference. **Research Quarterly for Exercise and Sport**, v. 69, n. 1, p. 70–74, 1998.

SHI, S. H. *et al.* Rapid spine delivery and redistribution of AMPA receptors after synaptic NMDA receptor activation. **Science**, v. 284, n. 5421, p. 1811–1816, 1999.

SIDAWAY, B. *et al.* Contextual Interference Can Facilitate Motor Learning in Older Adults and in Individuals With Parkinson's Disease. **Journal of Motor Behavior**, v. 48, n. 6, p. 509–518, 2016.

SILVA, A. B. *et al.* Contextual interference and manipulation of generalized motor programs and parameters in timing tasks. **Journal of Sport & Exercise Psychology**, v. 26, p. 173, 2004.

SILVA, A. B. da *et al.* O efeito da interferência contextual: manipulação de programas motores e parâmetros em tarefas seriadas de posicionamento. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 20, n. 3, p. 185–194, 2006.

SIMON, D. A.; LEE, T. D.; CULLEN, J. D. Win-shift, lose-stay: contingent switching and contextual interference in motor learning. **Perceptual and Motor Skills**, v. 107, p. 407–418, 2008.

SMITH, M. A.; GHAZIZADEH, A.; SHADMEHR, R. Interacting Adaptive Processes with Different Timescales Underlie Short-Term Motor Learning. **PLoS Biology**, v. 4, n. 6, p. 1035–1043, 2006.

SMITH, P. J. K. Attention and the Contextual Interference Effect for a Continuous Task. **Perceptual and Motor Skills**, v. 84, n. 1, p. 83–92, 1997.

SMITH, P. J. K. Task duration in contextual interference. **Perceptual and Motor Skills**, v. 95, p. 1155–1162, 2002.

SMITH, P. J. K.; DAVIES, M. Applying contextual interference to the pawlata roll. **Journal of Sports Sciences**, v. 13, n. 6, p. 455–462, 1995.

SMITH, P. J. K.; GREGORY, S. K.; DAVIES, M. Alternating Versus Blocked Practice in Learning a Cartwheel. **Perceptual and Motor Skills**, v. 96, n. 4, p. 1255, 2003.

SMITH, P. J. K.; RUDISILL, M. E. The influence of proficiency level, transfer distality, and gender on the contextual interference effect. **Research Quarterly for Exercise and Sport**, v. 64, n. 2, p. 151–157, 1993.

SONG, S. *et al.* White matter microstructural correlates of superior long-term skill gained implicitly under randomized practice. **Cerebral Cortex**, v. 22, n. 7, p. 1671–1677, 2012.

SONG, S. *et al.* Practice Structure Improves Unconscious Transitional Memories by Increasing Synchrony in a Premotor Network. **Psychologist**, v. 26, n. 3, p. 194–198, 2015.

SOUZA, T. O. *et al.* O efeito da interferência contextual na aquisição de habilidades motoras e as dificuldades funcional e nominal da tarefa. **Motricidade**, v. 9, n. 3, p. 57–69, 2013.

STAMBAUGH, L. A. When repetition isn't the best practice strategy: Effects of blocked and random practice schedules. **Journal of Research in Music Education**, v. 58, n. 4, p. 368–383, 2011.

STAMBAUGH, L. A.; DEMOREST, S. M. Effects of Practice Schedule on Wind Instrument Performance: A Preliminary Application of a Motor Learning Principle. **Update: Applications of Research in Music Education**, v. 28, n. 2, p. 20–28, 2010.

STE-MARIE, D. M. *et al.* High Levels of Contextual Interference Enhance Handwriting Skill Acquisition. **Journal of Motor Behavior**, v. 36, n. 1, p. 115–126, 2004.

STECKLER, T. *et al.* Metabotropic glutamate receptor 1 blockade impairs acquisition and retention in a spatial Water maze task. **Behavioural Brain Research**, v. 164, n. 1, p. 52–60, 2005.

SUMMERS, J. J.; ANSON, J. G. Current status of the motor program: Revisited. **Human Movement Science**, v. 28, n. 5, p. 566–577, 2009.

SWEATT, J. D. Toward a molecular explanation for long-term potentiation. **Learning and Memory**, v. 6, n. 5, p. 399–416, 1999.

TABONE, C. J.; RAMASWAMI, M. Is NMDA receptor-coincidence detection required for learning and memory? **Neuron**, v. 74, n. 5, p. 767–9, 2012.

TAHERI, H.; FAZELI, D.; POUREGHBALI, S. The Effect of Variability of Practice at Execution Redundancy Level in Skilled and Novice Basketball Players. **Perceptual and Motor Skills**, v. 124, n. 2, p. 491–501, 2017.

TANAKA, S. *et al.* Differential contribution of the supplementary motor area to stabilization of a procedural motor skill acquired through different practice schedules. **Cerebral Cortex**, v. 20, n. 9, p. 2114–2121, 2010.

TANI, G. Criança e Movimento: o conceito de prática na aquisição de habilidades motoras. In: **Perspetivas par ao desenvolvimento infantil**. Santa Maria: Edições SIEC, 1999. p. 121–137.

TANI, G. *et al.* Pesquisa na Área de Comportamento Motor: Modelos Teóricos, Métodos de Investigação, Instrumentos de Análise, Desafios, Tendências e Perspectivas. **Revista da Educação Física/UEM**, v. 21, n. 1, p. 329–380, 2010.

THORNDIKE, E. L. Animal intelligence: An experimental study of the associative processes in animals. **Psychological Monographs: General and Applied**, v. 2, n. 4, p. 0–109, 1898.

THÜRER, B. *et al.* Mechanisms within the Parietal Cortex Correlate with the Benefits of Random Practice in Motor Adaptation. **Frontiers in Neuroscience**, v. 11, n. August, p.

1–11, 2017.

TREMBLAY, L.; WELSH, T. N.; ELLIOTT, D. Specificity versus variability: effects of practice conditions on the use of afferent information for manual aiming. **Motor control**, v. 5, p. 347–360, 2001.

TREWARTHA, K. M. *et al.* Fast But Fleeting: Adaptive Motor Learning Processes Associated with Aging and Cognitive Decline. **Journal of Neuroscience**, v. 34, n. 40, p. 13411–13421, 2014.

TURNBULL, S. D.; DICKINSON, J. Maximizing variability of practice: a test of chema theory and scontextual interference theory. **Journal of Human Movement Studies**, v. 12, p. 201–213, 1986.

TURRIGIANO, G. G.; NELSON, S. B. Hebb and homeostasis in neuronal plasticity. **Current opinion in neurobiology**, v. 10, n. 3, p. 358–64, jun. 2000.

UEXKÜLL, J. V. **Theoretical Biology**. New York: Harcourt, Brace Company, INC, 1926.

UGRINOWITSCH, H.; BENDA, R. N. Contribuições da Aprendizagem Motora: a prática na intervenção em Educação Física. **Revista Brasileira de Educação Física e Esportes**, v. 25, p. 25–35, 2011.

UGRINOWITSCH, H.; MANOEL, E. Interferência contextual: Variação de programa e parâmetro na aquisição da habilidade motora saque do voleibol. **Revista Paulista Educação Física**, v. 13, n. 2, p. 197–216, 1999.

UNGERLEIDER, L.; DOYON, J.; KARNI, A. Imaging Brain Plasticity during Motor Skill Learning. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 78, n. 3, p. 553–564, nov. 2002.

VAN ROSSUM, J. Schmidt's schema theory: The empirical base of the variability of practice hypothesis: A critical analysis. **Human Movement Science**, v. 9, p. 387–435, 1990.

VANDENBERGHE, W.; ROBBERECHT, W.; BRORSON, J. R. AMPA receptor calcium permeability, GluR2 expression, and selective motoneuron vulnerability. **The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 20, n. 1, p. 123–132, 2000.

VANDERWOLF, C. Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, v. 26, n. 4, p. 407–418, 1969.

VERA, J. G.; MONTILLA, M. M. Practice schedule and acquisition, retention, and transfer of a throwing task in 6-mi.-old children. **Perceptual and Motor Skills**, v. 96, p. 1015–1024, 2003.

WEGMAN, E. Contextual Interference Effects on the Acquisition and Retention of Fundamental Motor Skills. **Perceptual and Motor Skills**, v. 88, n. 1, p. 182–187, 1999.

WHISHAW, I. Q.; VANDERWOLF, C. H. Hippocampal EEG and behavior: effects of variation in body temperature and relation of EEG to vibrissae movement, swimming and shivering. **Physiology and Behavior**, v. 6, n. 4, p. 391–397, 1971.

WHITACRE, C. A.; SHEA, C. H. The role of parameter variability on retention, parameter transfer, and effector transfer. **Research Quarterly for Exercise and Sport**, v. 73, n. 1, p. 47–57, 2002.

WHITEHURST, M.; REY, P. DEL. Effects of Contextual Interference, Task Difficulty, and Levels of Processing on Pursuit Tracking. **Perceptual and Motor Skills**, v. 57, p. 619–628, 1983.

WHITLOCK, J. R. *et al.* Learning Induces Long Term Potentiation in the Hippocampus. **Science**, v. 313, n. 5790, p. 1093–1097, 2006.

WICKENS, J.; HYLAND, B.; ANSON, G. Cortical cell assemblies: a possible mechanism for motor programs. **Journal of motor behavior**, v. 26, p. 66–82, 1994.

WILDE, H.; MAGNUSON, C.; SHEA, C. H. Random and Blocked Practice of Movement Sequences. **Research Quarterly for Exercise and Sport**, v. 76, n. 4, p. 416–425, 2005.

WILLEY, C. R.; LIU, Z. Long-term motor learning: Effects of varied and specific practice. **Vision Research**, v. In Press, 2017.

WINSTEIN, C. J.; SCHMIDT, R. A. Reduced Frequency of Knowledge of Results Enhances Motor Skill Learning. v. 16, n. 4, p. 677–691, 1990.

WOOD, C. A.; GING, C. A. The role of interference and task similarity on the acquisition, retention, and transfer of simple motor skills. **Research Quarterly for Exercise and Sport**, v. 62, n. 1, p. 18–26, 1991.

WRIGHT, D. *et al.* Consolidating behavioral and neurophysiologic findings to explain the influence of contextual interference during motor sequence learning. **Psychonomic Bulletin & Review**, 2015.

WRIGHT, D. L. The role of intertask and intratask processing in the acquisition and retention of motor skills. **Journal Motor Behavior**, v. 23, n. 2, p. 139–145, 1991.

WRIGHT, D. L. *et al.* Long-Term Motor Programming Improvements Occur Via Concatenation of Movement Sequences during Random but Not during Blocked Practice. **Journal of Motor Behavior**, v. 36, n. 1, p. 39–50, 2004.

WRIGHT, D. L.; COADY, W.; LI, Y. Cognitive processes related to contextual interference and observational learning: A replication of Blandin, Proteau, and Alain (1994). **Research Quarterly for Exercise and Sport**, v. 68, n. 1, p. 106–109, 1997.

WRIGHT, D. L.; LI, Y.; WHITACRE, C. The contribution of elaborative processing to the contextual interference effect. **Research Quarterly for Exercise and Sport**, v. 63, n. 1, p. 30–37, 1992.

WRIGHT, D. L.; MAGNUSON, C. E.; BLACK, C. B. Programming and reprogramming sequence timing following high and low contextual interference practice. **Research Quarterly for Exercise and Sport**, v. 76, n. 3, p. 258–266, 2005.

WRISBERG, C. A.; LIU, Z. The effect of contextual variety on the practice, retention, and transfer of an applied motor skill. **Research Quarterly for Exercise and Sport**, v. 63, n. 4, p. 406–12, 1991.

WRISBERG, C. A.; MEAD, B. J. Anticipation of coincidence in children: a test of schema theory. **Perceptual and Motor Skills**, v. 52, n. 2, p. 599–606, 1981.

WRISBERG, C. A.; RAGSDALE, M. R. Further tests of schmidt's schema theory: Development of a schema rule for a coincident timing task. **Journal of Motor Behavior**, v. 11, n. 2, p. 159–166, 1979.

WU, W. F. W. *et al.* Contextual interference and augmented feedback: Is there an additive effect for motor learning? **Human Movement Science**, v. 30, n. 6, p. 1092–1101, 2011.

WULF, G. Reducing Knowledge of Results Can Produce Context Effects in Movements of The Same Class. **Journal of Human Movement Studies**, v. 22, p. 71–84, 1992.

WULF, G. D.; LEE, T. D. Contextual interference in movements of the same class: Differential effects on program and parameter learning. **Journal of Motor Behavior**, v. 25, n. 4, p. 254–263, 1993.

WULF, G.; SCHMIDT, R. Variability of practice and implicit motor learning. **Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition**, n. 4, p. 987–1006, 1997.

WULF, G.; SCHMIDT, R. A. Variability in practice: facilitation in retention and transfer through schema formation or context effects? **Journal of Motor Behavior**, v. 20, n. 2, p. 133–149, 1988.

WULF, G.; SCHMIDT, R. A. The learning of generalized motor programs: Reducing the relative frequency of knowledge of results enhances memory. **Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition**, v. 15, n. 4, p. 748–757, 1989.

WYMBS, N.; GRAFTON, S. Neural substrates of practice structure that support future off-line learning. **Journal of neurophysiology**, v. 102, p. 2462–2476, 2009.

YANCI, J. *et al.* Effects of different contextual interference training programs on straight sprinting and agility performance of primary school students. **Journal of Sports Science and Medicine**, v. 12, n. 3, p. 601–607, 2013.

YAO, W. X. *et al.* The effect of variable practice on wheelchair propulsive efficiency and propulsive timing. **European journal of physical and rehabilitation medicine**, v. 48, p. 209–2016, 2012.

YAO, W. X.; DESOLA, W.; BI, Z. C. Variable Practice versus Constant Practice in the Acquisition of Wheelchair Propulsive Speeds. **Perceptual and Motor Skills**, v. 109, n.

1, p. 133–139, 2009.

YOUNG, D. E.; COHEN, M. J.; HUSAK, W. S. Contextual interference and motor skill acquisition: On the processes that influence retention. **Human Movement Science**, v. 12, n. 5, p. 577–600, 1993.

YUDOWSKI, G. A.; PUTHENVEEDU, M. A.; VON ZASTROW, M. Distinct modes of regulated receptor insertion to the somatodendritic plasma membrane. **Nature Neuroscience**, v. 9, n. 5, p. 622–627, 2006.

ZETOU, E. *et al.* Contextual interference effect in learning volleyball skills. **Perceptual and motor skills**, v. 104, n. 1966, p. 995–1004, 2007.

ZIPP, G. P.; GENTILE, A. M. Practice Schedule and the Learning of Motor Skills in Children and Adults: Teaching Implications. **Journal of College Teaching & Learning**, v. 7, n. 2, p. 35–42, 2010.

ZITO, K. NMDA Receptor Function and Physiological Modulation. **Encyclopedia of Neuroscience**, p. 1157–1164, 2009.

APÊNDICE 1 – TRABALHOS ENCONTRADOS

AUTOR E ANO	RESPOSTA
NEWELL E SHAPIRO (1976) (NEWELL; SHAPIRO, 1976)	Efeito parcial
GERSON E THOMAS (1977)	Houve efeito
MCCRACKEN E STELMACH (1977)	Efeito parcial
KERR E BOOTH (1978)	Houve efeito
KELSO E NORMAN (1978)	Houve efeito
CARSON E WIEGAND (1979)	Houve efeito
HUSAK E REEVE (1979)	Não houve efeito
MOXLEY (1979)	Houve efeito
SHEA E MORGAN (1979)	Houve efeito
WRISBERG E RAGSDALE (1979)	Houve efeito
MOORE E REEVE (1981)	Não houve efeito
WRISBERG E MEAD (1981)	Não houve efeito
DEL REY ET AL. (1982)	Houve efeito
JOHNSON E CABE (1982)	Houve efeito
KERR (1982)	Não houve efeito
BIRD E RIKLI (1983)	Efeito parcial
DEL REY E WHITEHURST (1983)	Houve efeito
LEE E MAGILL (1983)	Houve efeito
PEASE E RUPNOW (1983)	Não houve efeito
WHITEHURST E DEL REY (1983)	Efeito parcial
CATALANO E KLEINER (1984)	Houve efeito
PIGOTT E SHAPIRO (1984)	Houve efeito
CLIFTON (1985)	Efeito parcial
LEE (1985)	Não houve efeito
LEE, MAGILL E WEEKS (1985)	Efeito parcial
EDWARDS, ELLIOT E LEE (1986)	Efeito parcial
GOODE E MAGILL (1986)	Houve efeito
TURNBULL E DICKINSON (1986)	Efeito parcial
DEL REY E WUGHALTER (1987)	Efeito parcial
GABRIELE, HALL E BUCKOLZ (1987)	Houve efeito
PORRETTA (1988)	Não houve efeito
DEL REY (1989)	Houve efeito
GABRIELE, HALL E LEE (1989)	Houve efeito
JELSMA E MERRIENBOER (1989)	Efeito parcial
CARNAHAN, EERD E ALLARD (1990)	Efeito parcial
FRENCH, RINK E WERNER (1990)	Não houve efeito
SHEA E KOHL (1990)	Efeito parcial
SHEA, KOHL E INDERMILL (1990)	Efeito parcial
DUNHAM, LEMKE E MORAN (1991)	Não houve efeito
PORRETTA E O'BRIEN (1991)	Houve efeito
SHEA E KOHL (1991)	Houve efeito
WOOD E GING (1991)	Efeito parcial
WRISBERG E LIU (1991)	Houve efeito
BORTOLI ET AL. (1992)	Efeito parcial
LEE, WULF E SCHMIDT (1992)	Efeito parcial
WRIGHT, LI E WHITACRE (1992)	Houve efeito
WULF (1992) (WULF, 1992)	Efeito parcial

DEL REY E SHEWOKIS (1993)	Efeito parcial
LANDIN, HEBERT E FAIRWEATHER (1993)	Não houve efeito
SHEA E TITZER (1993)	Efeito parcial
SMITH E RUDISILL (1993)	Efeito parcial
WULF E LEE (1993)	Efeito parcial
YOUNG, COHEN E HUSAK (1993)	Efeito parcial
BLANDIN, PROTEAU E ALAIN (1994)	Houve efeito
DEL REY, LIU E HOUVE EFEITOPSON (1994)	Efeito parcial
HALL, DOMINGUES E CAVAZOS (1994)	Houve efeito
PROTEAU ET AL. (1994)	Efeito parcial
SEKIYA ET AL. (1994)	Efeito parcial
FREUDENHEIM E TANI (1995)	Não houve efeito
HALL E MAGILL (1995)	Efeito parcial
SMITH E DAVIES (1995)	Houve efeito
GRAYDON E GIUFFIN (1996)	Efeito parcial
HANLON (1996)	Houve efeito
HEBERT, LANDIN E SOLMON (1996)	Não houve efeito
SEKIYA ET AL. (1996)	Efeito parcial
GOODWIN E MEEUWSEN, (1996)	Efeito parcial
SHERWOOD (1996)	Houve efeito
BRADY (1997)	Não houve efeito
BLANDIN E PROTEAU (1997)	Efeito parcial
JARUS, WUGHALTER E GIANUTSOS 1997)	Efeito parcial
LANDIN E HERBERT (1997)	Efeito parcial
LEE ET AL. (1997)	Houve efeito
POLLATOU ET AL. (1997)	Não houve efeito
SHEWOKIS (1997)	Efeito parcial
SMITH (1997)	Efeito parcial
WRIGHT, LI E COADY (1997)	Efeito parcial
WULF E SCHMIDT (1997)	Houve efeito
ALBARET E THON (1998)	Efeito parcial
GOODWIN ET AL. (1998)	Efeito parcial
IMMINK E WRIGHT (1998)	Houve efeito
LAI E SHEA (1998)	Efeito parcial
SHEWOKIS, DEL REY E HOUVE SIMPSON (1998)	Efeito parcial
JARUS E GOVEROVER (1999)	Não houve efeito
UGRINOWITSCH E MANOEL (1999)	Não houve efeito
WEGMAN (1999)	Efeito parcial
DICK ET AL. (2000)	Não houve efeito
LAI ET AL. (2000)	Houve efeito
LI E WRIGHT (2000)	Houve efeito
BORTOLI, SPAGOLLA E ROBAZZA (2001)	Houve efeito
IMMINK E WRIGHT (2001)	Houve efeito
MEIRA JR E TANI (2001)	Não houve efeito
SHEA ET AL. (2001)	Houve efeito
TREMBLAY ET AL. (2001)	Efeito parcial
GIUFFRIDA, SHEA E FAIRBROTHER (2002)	Efeito parcial
LI E LIMA (2002)	Não houve efeito
SMITH (2002)	Houve efeito
WHITACRE E SHEA (2002)	Não houve efeito
CAURAUGH E KIM (2003)	Não houve efeito
CORRÊA ET AL. (2003)	Não houve efeito

MORENO ET AL. (2003)	Não houve efeito
SMITH E DAVIES (2003)	Não houve efeito
VERA E MONTILLA (2003)	Houve efeito
DUBROWSKI, PROTEAU E CARNAHAN (2004)	Efeito parcial
MASLOVAT ET AL. (2004)	Houve efeito
OVERDORF ET AL. (2004)	Houve efeito
SEIDLER (2004)	Efeito parcial
STE-MARIE ET AL. (2004)	Houve efeito
WRIGHT ET AL. (2004)	Houve efeito
DOUVIS (2005)	Houve efeito
DUBROWSKI ET AL. (2005)	Efeito parcial
OLLIS, BUTTON E FAIRWEATHER (2005)	Efeito parcial
REY PEREZ, MEIRA JR E TANI (2005)	Efeito parcial
WILDE, MAGNUSON E SHEA (2005)	Não houve efeito
WRIGHT ET AL. (2005)	Houve efeito
KELLER ET AL. (2006)	Efeito parcial
MEMMERT (2006)	Efeito parcial
SEKIYA (2006)	Efeito parcial
BRYDGES ET AL. (2007)	Não houve efeito
CROSS ET AL. (2007)	Houve efeito
FAIRBROTHER, SHEA E MARZILLI (2007)	Houve efeito
JONES E FRENCH (2007)	Não houve efeito
SIMON (2007)	Efeito parcial
RUSSELL E NEWELL (2013)	Não houve efeito
ZETOU E MICHALOPOULOU (2007)	Não houve efeito
SIMON, LEE E CULLEB (2008)	Houve efeito
LIN ET AL. (2008)	Houve efeito
LIN ET AL. (2009)	Houve efeito
YAO, DESOLA E BI (2009)	Efeito parcial
WYMBS ET AL. (2009)	Houve efeito
BERTOLLO ET AL. (2010)	Não houve efeito
BOUTIN E BLANDIN (2010A)	Efeito parcial
BOUTIN E BLANDIN (2010B)	Efeito parcial
CORRÊA ET AL. (2010A)	Não houve efeito
CORRÊA ET AL. (2010B)	Não houve efeito
KANTAK ET AL. (2010)	Houve efeito
LIN ET AL. (2010)	Houve efeito
SAVION-LEMIEUX E PENHUNE (2010)	Não houve efeito
STAMBAUGH E DEMOREST (2010)	Não houve efeito
PORTER E MAGILL (2010)	Efeito parcial
TANAKA ET AL. (2010)	Houve efeito
ZIPP ET AL. (2012)	Efeito parcial
FEGHHI E VALIZADE (2011)	Efeito parcial
KRUISSELBRINK E VAN GYN (2011)	Efeito parcial
LIN ET AL. (2011)	Houve efeito
SCHWEIGHOFER ET AL. (2011)	Efeito parcial
STAMBAUGH (2011)	Efeito parcial
WU ET AL. (2011)	Houve efeito
SONG ET AL. (2011)	Houve efeito
YAO ET AL. (2011)	Efeito parcial
ALI ET AL. (2012)	Efeito parcial
LIN ET AL. (2012)	Houve efeito

MAAS E FARINELLA (2012)	Não houve efeito
PORTER ET AL. (2012)	Houve efeito
ABUSHANAB E BISHARA (2013)	Efeito parcial
AKIZUKI ET AL. (2013)	Houve efeito
KING E NEWELL (2013)	Não houve efeito
LIN ET AL. (2013)	Houve efeito
NAIMO ET AL. (2013)	Houve efeito
SHERWOOD E FOSLER (2013)	Houve efeito
SOUZA ET AL. (2013)	Não houve efeito
YANCI ET AL. (2013)	Efeito parcial
BANGERT ET AL. (2014)	Efeito parcial
CORRÊA ET AL. (2014)	Não houve efeito
HERNÁNDEZ-DAVO ET AL. (2014)	Houve efeito
HODGES ET AL. (2014)	Houve efeito
JAMES E CONATSER (2014)	Houve efeito
PAUWELS ET AL. (2014)	Efeito parcial
ROUHOLLAH ET AL. (2014)	Efeito parcial
BROADBENT ET AL. (2015)	Houve efeito
DEBARNOT ET AL. (2015)	Efeito parcial
MEIRA JR, FAIRBROTHER E PEREZ (2015)	Efeito parcial
MÜSSGENS E ULLÉN (2015)	Efeito parcial
PAUWELS ET AL. (2015)	Efeito parcial
RAISBECK ET AL. (2015)	Não houve efeito
SONG ET AL. (2015)	Houve efeito
CARTER E GRAHN (2016)	Houve efeito
FROMER, STURMER E SOMME (2016)	Houve efeito
KIM, RHEE E WRIGH (2016)	Efeito parcial
KWON E AHN (2016)	Houve efeito
LEVING ET AL. (2016)	Efeito parcial
LIN ET AL. (2016)	Houve efeito
SIDAWAY ET AL. (2016)	Efeito parcial
TAHERI ET AL. (2016)	Não houve efeito
BARROS, TANI E CORREA (2017)	Efeito parcial
BONNEY ET AL. (2017)	Não houve efeito
BUSZARD ET AL. (2017)	Efeito parcial
CARDIS ET AL. (2017)	Houve efeito
HENZ E SCHÖLLHORN (2017)	Houve efeito
HINKEL-LIPSKER E HAHN (2017A)	Efeito parcial
HINKEL-LIPSKER E HAHN (2017B)	Efeito parcial
KARLINSKY E HODGES (2017)	Houve efeito
MARCHAND ET AL. (2017)	Não houve efeito
NEVILL E TREMPPE (2017)	Efeito parcial
PRADO ET AL. (2017)	Efeito parcial
THURER ET AL. (2017)	Houve efeito
WILLEY E LIU (2017)	Houve efeito
CHALAVI ET AL. (2018)	Houve efeito
HENZ ET AL. (2018)	Houve efeito
HORBACEWICZ (2018)	Efeito parcial
KIM ET AL. (2018)	Houve efeito
LEE E FISHER (2018)	Houve efeito
LIN ET AL. (2018)	Houve efeito
PAUWELS ET AL. (2018)	Houve efeito

APÊNDICE 2 - CRIANDO UM PROTOCOLO DE APRENDIZAGEM MOTORA

No presente trabalho havia um desafio em encontrar um protocolo comportamental que se aproximasse do comportamento esperado em humanos, ou seja, superioridade da prática menos repetitiva. O primeiro passo foi realizar uma pesquisa na literatura na base de dados Web of Science com os seguintes termos, Rotarod, *Glutamate receptor* e *Motor Learning*. Os termos foram combinados em conjunto e separados por “AND”. Essa pesquisa foi realizada entre o dia 01 de julho de 2015 e 10 de julho de 2015. Foram encontrados 24 estudos nessa pesquisa, em resumo os principais resultados desses 24 estudos indicaram que:

- a maioria dos estudos os animais não foram submetidos a familiarização;
- os dias de prática motora foram entre 2 a 5 dias;
- a maioria dos estudos não havia testes de aprendizagem (17), os que haviam variava entre 24 horas a 10 dias;
- o intervalo entre as tentativas variava entre sem intervalo a 2 horas;
- tempo máximo que permanecia na tentativa foi de 5 minutos;
- a frequência de rotação variou entre 8 a 50 rmp;
- o número de tentativas variou entre 1 a 10 tentativas.

Outro ponto de destaque nesses estudos foi como a tentativa é contabilizada. Em todos os estudos a tentativa finaliza quando o animal cai. Essa questão poderia gerar um viés no presente trabalho, devido a diferença no desempenho quando se pratica de forma mais ou menos repetitiva. Tradicionalmente a prática menos repetitiva apresenta pior desempenho que a prática mais repetitiva, isso na aquisição (ex., Shea e Morgan, 1979). Na presente tarefa o pior desempenho impactaria em um tempo menor de prática, caso as tentativas foram findadas pela queda. Desta forma, optou-se fixar a duração total da tentativa. Pela revisão, o tempo máximo de permanência do animal por tentativa, em sua maioria, foi de 5 minutos. Optou-se por 1 minuto, cerca 1/5 do valor máximo, com intervalo de 2 minutos entre as tentativas, com intuito de reduzir ao máximo algum possível efeito de fadiga.

Em um segundo momento foi realizado o primeiro piloto. Esse piloto teve como objetivo testar os procedimentos, materiais e métodos propostos, possibilitando alterações nos instrumentos e procedimentos na fase que antecede a realização dos estudos. Nesse piloto foram utilizadas variáveis dependentes que não necessariamente estarão na tese.

PILOTO 1

MÉTODO

Amostra

Foi utilizado 10 camundongos machos C57/BL6 (25-30 g) com idade entre 8 e 12 semanas adquiridos junto ao Biotério (CEBIO) situado na Universidade Federal de Minas Gerais. Os animais foram mantidos em gaiolas (cinco animais por gaiola) dentro de uma estante ventilada com temperatura ambiente de $22 \pm 1^\circ\text{C}$ e umidade 40-70%, em ciclo claro-escuro de 12/12 horas, com livre acesso à ração e água.

Tarefa

Foi utilizado para avaliar a aprendizagem motora a mesma tarefa descrita anteriormente e procedimentos similares, salvo pelas fases do experimento e pela velocidade de rotação do equipamento. O experimento foi dividido em três fases: aquisição, teste de retenção e transferência. Os animais do GPC foram submetidos apenas a uma frequência de rotação constante durante a fase de aquisição, ou seja, 20 rpm. Os animais do grupo GPV foram submetidos a três frequências de rotação diferente, ou seja, 12, 20 e 28 rpm, variadas aleatoriamente durante a fase de aquisição.

O teste de retenção foi realizado 24h após a última sessão de aquisição, no terceiro dia. O teste de retenção foi composto por uma tentativa com a frequência de rotação de 20 rpm para todos os grupos experimentais. Imediatamente após a realização do teste de retenção os camundongos realizavam o teste de transferência. O teste transferência realizado foi composto por 1 tentativa com a frequência de rotação de 40 rpm para todos os grupos experimentais.

Análise dos dados

Os procedimentos de análise dos dados foram idênticos aos apresentados na tese, no que diz respeito a análise comportamental. Foi utilizado a variável tempo médio de permanência, medida que não foi inserida na tese. O tempo médio de permanência refere-se à divisão de 60 segundos pelo total de quedas na tentativa mais um. Foi somado 1 ao número de quedas para melhor representação do tempo médio de permanência.

RESULTADOS

Os dados foram organizados em 12 tentativas na fase de aquisição e uma tentativa nos testes de aprendizagem (retenção e transferência). Os resultados foram analisados em termos de número de quedas e tempo médio de permanência na fase de aquisição e nos testes de retenção e transferência. No primeiro estudo piloto perdeu-se um animal do GPV, o animal se recusou a realizar a tarefa. Como houve perda de um animal, os dados não apresentaram variância na fase de aquisição.

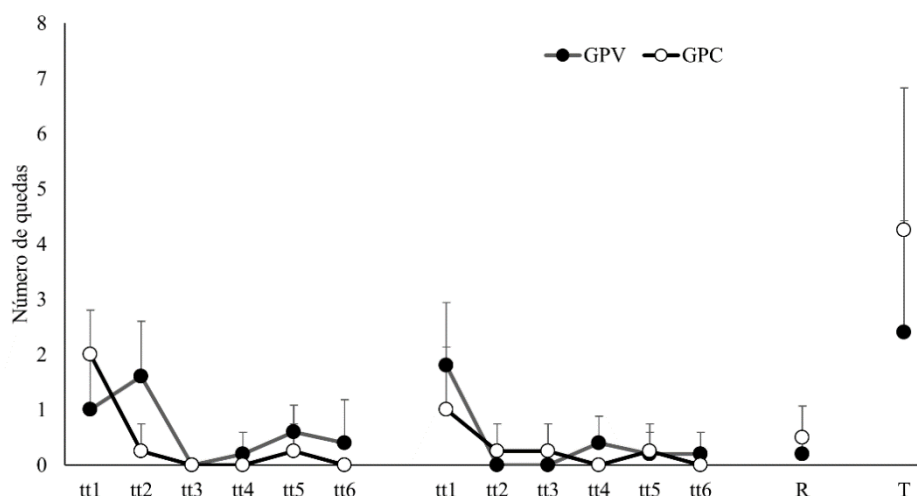
Número de quedas

Na fase de aquisição, a análise descritiva dos grupos indicou uma maior estabilização e um melhor desempenho a partir da 3ª tentativa nos dois dias de prática. De forma geral, todos os grupos apresentaram uma melhora no desempenho, caracterizado pela diminuição do número de quedas.

Em decorrência da perda de um animal, não foi possível realizar a análise na fase de aquisição, pois os dados não apresentaram variância.

No teste de retenção o teste t de Student não detectou diferença significativa entre os grupos [$t(N=9) = 0,88$, $p = 0,40$]. No teste de transferência o teste t de Student também não encontrou diferença significativa entre os grupos [$t(N=9) = 1,12$, $p > 0,20$] (GRÁFICO 8).

Gráfico 8. Médias e intervalo de confiança do número de quedas de todos os grupos experimentais na fase de aquisição e testes de retenção (R) e transferência (T).



Legenda: tt = tentativa; R = teste de retenção; T = teste de transferência 24 horas.

Fonte: do autor.

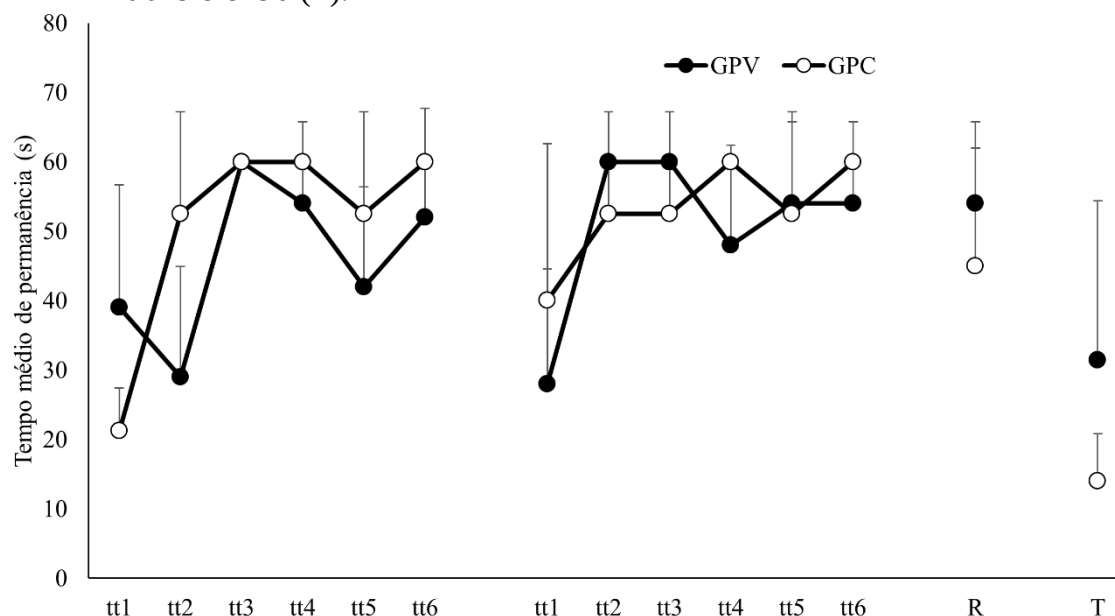
Tempo médio de permanência

Na fase de aquisição, a análise descritiva dos grupos indicou uma maior estabilização e um melhor desempenho a partir da terceira tentativa nos dois dias de prática. O GPC apresentou uma melhor estabilização do desempenho, caracterizado pela estabilização da curva quando comparado ao GPV. De forma geral, todos os grupos apresentaram uma melhora no desempenho, caracterizado pelo aumento do tempo de permanência (GRÁFICO 2).

Em decorrência da perda de um animal, não foi possível realizar a análise na fase de aquisição, pois os dados não apresentaram variância.

No teste de retenção o teste t de Student não detectou diferença significativa entres os grupos [$t(N=9) = -0,88$, $p = 0,40$]. Também no teste de transferência o teste t de Student não detectou diferença significativa entres os grupos [$t(N=9) = -1,12$, $p = 0,20$] (GRÁFICO 2).

Gráfico 9. Médias e intervalo de confiança do tempo médio e de permanência de todos os grupos experimentais na fase de aquisição e testes de retenção (R) e transferência (T).



Legenda: tt = tentativa; R = teste de retenção; T = teste de transferência 24 horas.

Fonte: do autor.

DISCUSSÃO

Esse piloto teve como objetivo testar as velocidades, a quantidade de prática e sessões. É possível observar que as velocidades não foram desafiadoras o bastante para os grupos. Nas primeiras tentativas os animais já se encontram com o máximo do desempenho (efeito teto). A medida de tempo médio de permanência e número de quedas refletem a mesma característica do desempenho, não acrescentando na interpretação dos dados. A inserção de outra variável como a da latência para primeira queda pode refletir sobre outro aspecto, o quanto o animal resiste a nova perturbação. A inserção de um teste 10 dias após a prática pode nos dizer sobre o quanto essa memória é conseguida e resiste ao tempo e o quanto ela se adapta em uma condição nova e mais desafiadora.

A quantidade de prática e sessões parece ser razoável, uma vez que no segundo dia os grupos não modificam o comportamento.

As seguintes alterações foram sugeridas para o piloto 2:

- Alterar as velocidades para 16, 24 e 32 rpm (GPV) e 24 rpm (GPC);
- Medir a latência da primeira queda em cada tentativa;
- Fazer os testes em 24 (retenção e transferência) e 10 dias (transferência2).

PILOTO 2

MÉTODO

Amostra, Tarefa e Análise dos dados

Foi utilizado novos 10 camundongos com as mesmas características do piloto anterior. A tarefa foi semelhante à anterior, porém a frequência de rotação foi alterada para 16, 24 e 32 rpm para a aquisição e 24, 40 e 42rpm para os testes de retenção, transferência 1 e transferência 2, respectivamente. A análise de dados foi semelhante ao experimento anterior, porém foi inserido a latência para primeira queda. A latência para a primeira queda equivale ao tempo gasto para cair na primeira tentativa.

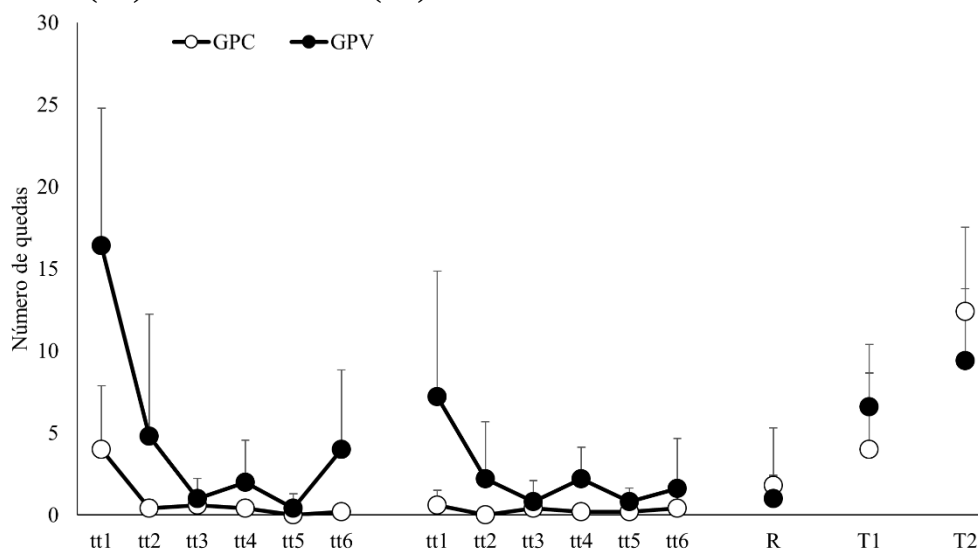
RESULTADOS

Número de quedas

A análise inferencial indicou que houve interação entre Grupos e tentativas [$F(11,88)=4,50$, $p<0,01$] na fase de aquisição. Dois principais resultados o teste de Tukey indicou, ambos grupos diminuíram o número de quedas ao longo das tentativas e a o GPC apresentou um número menor de quedas na primeira tentativa em relação ao GPV.

Os testes t de Student não identificaram diferenças entre os grupos para o teste de retenção [$t(N=9) = 0,47$, $p = 0,64$], transferência 1 [$t(N=9) = -0,97$, $p = 0,35$] e transferência 2 [$t(N=9) = 0,99$, $p = 0,34$]. Análise adicional do cálculo amostral indicou que para o poder estatístico de 0,90 uma amostra de 8 animais por grupo encontrará diferenças no teste de transferência 2.

Gráfico 10. Médias e intervalo de confiança do número de quedas de todos os grupos experimentais na fase de aquisição e testes de retenção (R) e transferência 1 (T1) e transferência 2 (T2).



Legenda: tt = tentativa; R = teste de retenção; T = teste de transferência 24 horas.

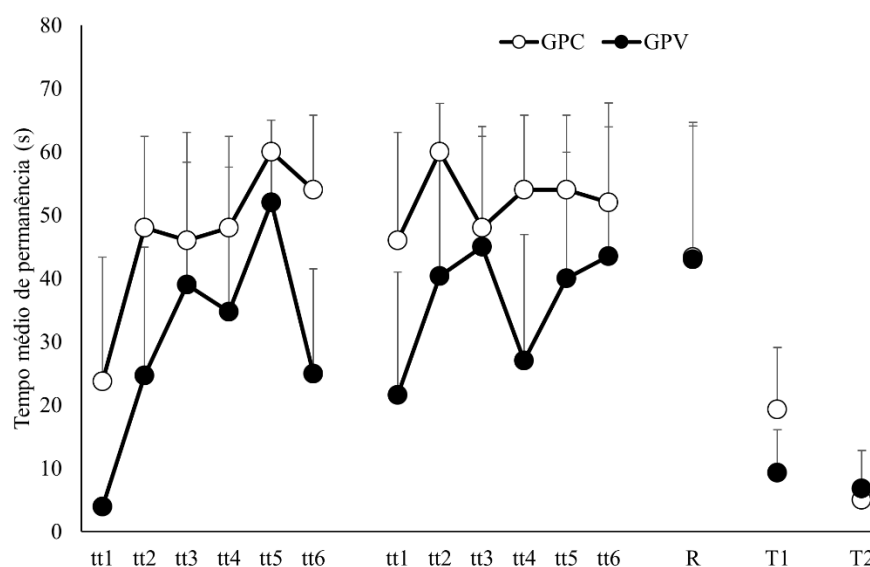
Fonte: do autor.

Tempo médio de permanência

A análise inferencial indicou que houve diferenças entre os Grupos [$F(1,88)=5,97$, $p<0,05$], sendo GPC apresentou um menor tempo médio entre as tentativas em relação ao GPV, na fase de aquisição. Também na fase de aquisição houve diferenças entre as tentativas [$F(11,88)=4,46$, $p<0,01$]. O teste de Tukey indicou que a primeira tentativa não se diferiu da 8ª tentativa.

Os testes t de Student não identificaram diferenças entre os grupos para o teste de retenção [$t(N=9) = 0,02$, $p = 0,98$], transferência 1 [$t(N=9) = 1,90$, $p = 0,09$] e transferência 2 [$t(N=9) = -1,14$, $p = 0,28$].

Gráfico 11. Médias e intervalo de confiança do tempo médio de todos os grupos experimentais na fase de aquisição e testes de retenção (R) e transferência 1 (T1) e transferência 2 (T2).



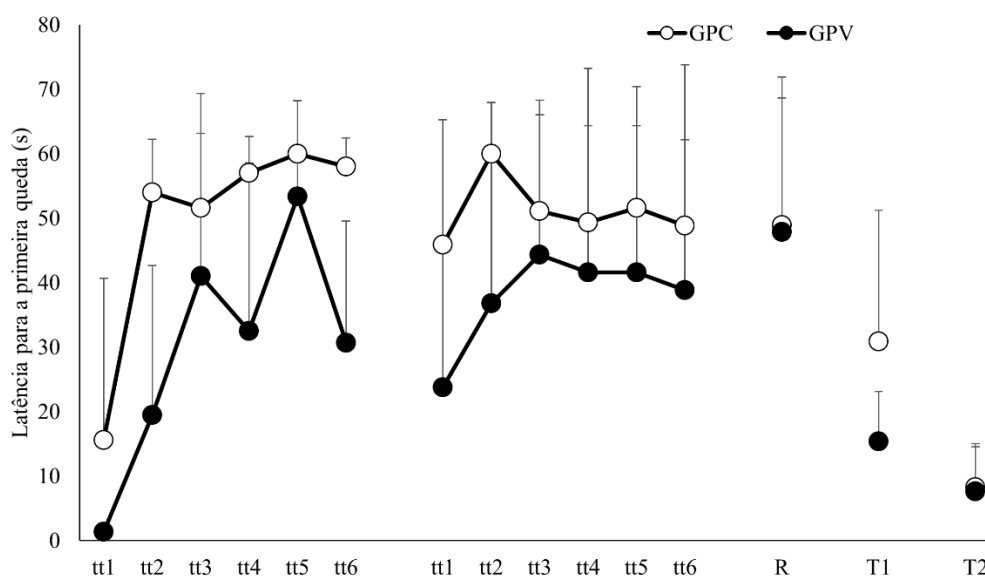
Legenda: tt = tentativa; R = teste de retenção; T = teste de transferência 24 horas.
Fonte: do autor.

Latência para a primeira queda

A análise inferencial indicou que houve diferenças entre os Grupos [$F(1,88)=5,34$, $p<0,05$], sendo GPC apresentou um maior tempo para cair pela primeira vez em relação ao GPV, na fase de aquisição. Também na fase de aquisição houve diferenças entre as tentativas [$F(11,88)=5,18$, $p<0,01$]. O teste de Tukey indicou que a primeira tentativa se diferiu das demais tentativas.

Os testes t de Student não identificaram diferenças entre os grupos para o teste de retenção [$t(N=9) = 0,02$, $p = 0,98$], transferência 1 [$t(N=9) = 1,90$, $p = 0,09$] e transferência 2 [$t(N=9) = -1,14$, $p = 0,28$].

Gráfico 12. Médias e intervalo de confiança do tempo médio de todos os grupos experimentais na fase de aquisição e testes de retenção (R) e transferência 1 (T1) e transferência 2 (T2).



Legenda: tt = tentativa; R = teste de retenção; T = teste de transferência 24 horas.

Fonte: do autor.

DISCUSSÃO

Esses resultados indicam que o protocolo de aprendizagem motora está adequado para encontrar os resultados que são observados em humanos, principalmente na variável número de quedas. Optamos em não utilizar as variáveis, tempo médio de permanência e latência para primeira queda, em decorrência da dificuldade em se interpretar essas medidas a luz de algum construto comportamental. O desenvolvimento desse novo paradigma experimental para o estudo da organização da prática em animais podem ser mais uma opção para a investigação de processos envolvidos na prática mais e menos repetitiva utilizado em estudos futuros.

APÊNDICE 3 - FERRAMENTA MATEMÁTICA UTILIZADA

O objetivo desse anexo foi descrever a ferramenta matemática utilizada para extrair os estados latentes do comportamento observado. A estimativa do erro quadrático mínimo (em inglês Least Mean Square Error Estimation – LMSE) é uma das ferramentas para esse fim. O LMSE é uma ferramenta na qual parâmetros de um modelo são utilizados para minimizar o erro entre o comportamento observado e o modelo previsto. Essa ferramenta foi utilizada em estudos anteriores (COLAGIORGIO et al., 2015; GALEA et al., 2011; MCDOUGLE; BOND; TAYLOR, 2015; TREWARTHA et al., 2014).

No presente trabalho foi adaptado o algoritmo disponibilizado pelos autores no artigo Albert e Shadmehr (2018), link para o acesso, <https://storage.googleapis.com/wzukusers/user1382847/documents/5a60fe2cf3868Zji6hQG/LMSE.v1.1.zip>

O LMSE cria um modelo de espaço de estado da aprendizagem (*State space model of learning*), em seguida, encontra no modelo parâmetros que minimizam a soma das diferenças quadráticas entre o comportamento observado e o modelo predito. O animal realiza uma sequência de tentativas, nas quais o animal deve evitar a queda. Na tentativa n , a meta é estabelecida $g(n)$, para atingir essa meta, o animal realiza uma série de ações motoras, $u(n)$ e observa as consequências de sua ação $h(n)$. As consequências de sua ação são determinadas pelas suas ações motoras e a perturbação externa a essas ações, $r(n)$:

$$h(n) = u(n) + r(n)$$

O animal ajusta seus movimentos em função das estimadas perturbações que os elementos da própria execução da habilidade impõem $\hat{f}(n)$. As ações motoras também sofrem influência do ruído da própria execução e_u^n , que apresenta uma distribuição normal com média 0 e variância σ_u^2 :

$$u(n) = g(n) - \hat{f}(n) + e_u^n$$

No modelo de dois estados o aprendiz estima suas tentativas em dois estados de memória independentes, estado rápido e estado lento. Os valores, nos dois estados, na tentativa n são representados por um vetor $x(n) = [x_s(n) \ x_f(n)]^T$, em que x_s e x_f são os valores do estado lento e rápido, respectivamente:

$$\hat{f}(n) = c^T x(n)$$

Em que $c = [1 \ 1]^T$, significa que o aprendiz estima suas tentativas em função da soma dos dois estados, rápido e lento.

Em função das tentativas o aprendiz ajusta seu valor estimado, $\hat{r}$, de acordo com o erro apresentado nas tentativas anteriores. O erro $e(n)$ é a diferença entre a meta e o valor observado.

$$\begin{aligned} e(n) &= h(n) - g(n) \\ &= r(n) - c^T x(n) + e_u^n \end{aligned}$$

Dois processos separados determinam como o aprendiz estima suas tentativas tentativa a tentativa, fator de retenção e sensibilidade ao erro. O fator de retenção é um processo controlado pela matriz A presente de forma independente nos estados (rápido e lento). Desta forma, a matriz A pode ser representada como uma matriz diagonal $A = \begin{bmatrix} a_s & 0 \\ 0 & a_f \end{bmatrix}$, em que, a_s e a_f correspondem aos processos dentro do estado lento e rápido, respectivamente. A sensibilidade ao erro é controlada pelo vetor b , $b = [b_s \ b_f]$, em que b_s e b_f correspondem aos processos dentro do estado lento e rápido.

Os processos são estimados pela equação, $x(n+1) = Ax(n) + be(n) + ex(n)$.

Para obter os valores dos parâmetros foi utilizado a função *fmincon* no Matlab (Natick, MA, EUA) respeitando a predição anterior da seguinte inequação:

$$a_s \geq a_f + 0,001$$

$$b_f \geq b_s + 0,001$$

Sendo que a primeira inequação garante que o estado lento associa-se mais as mudanças de longo prazo em relação ao estado rápido e a segunda garante que o estado rápido dependa mais do erro que o estado lento.

APÊNDICE 4 – DADOS INDIVIDUAIS: COMPORTAMENTAIS

Grupo	tt1	tt2	tt3	tt4	tt5	tt6	tt7	tt8	tt9	tt10	tt11	tt12	R	T1	T2
GPC	3	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	2	12	15
GPC	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	4	20
GPC	9	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	11
GPC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	8
GPC	7	1	2	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	2	8
GPC	3	2	2	3	0	3	4	2	2	1	1	0	3	9	30
GPC	6	1	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	3	19	41
GPC	3	2	2	2	1	1	2	1	1	0	0	0	0	1	24
GPC	1	1	0	0	0	0	3	1	0	1	3	2	6	9	19
GPC	4	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	2	19
GPC	3	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	3	4	14
GPC	1	1	0	1	0	1	2	0	1	0	0	0	1	6	12
GPC	3	0	1	1	3	0	3	0	0	0	0	0	0	6	25
GPC	3	0	0	1	1	0	1	0	1	1	1	1	4	10	42
GPC	13	4	3	1	0	0	0	1	0	1	0	0	2	9	20
GPV	12	2	1	3	0	5	12	3	0	5	2	7	3	4	12
GPV	10	0	0	1	0	0	5	0	0	0	0	0	0	6	15
GPV	14	2	1	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	3	10
GPV	15	2	0	0	0	2	0	0	3	2	1	0	2	5	14
GPV	31	18	3	6	2	12	18	8	1	3	1	0	0	6	14
GPV	5	1	1	0	0	2	4	1	0	2	0	1	2	2	14
GPV	18	2	2	1	0	4	3	1	0	0	0	2	0	3	11
GPV	11	0	1	1	1	3	5	1	1	2	2	5	0	10	13
GPV	5	0	0	2	6	2	3	0	0	0	0	0	0	1	16
GPV	19	2	1	0	0	2	5	0	0	0	0	0	0	4	7
GPV	7	3	2	0	0	1	1	1	0	0	0	1	3	4	20
GPV	3	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	3	15
GPV	6	1	0	0	0	3	3	0	0	0	0	1	0	1	20
GPV	7	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	12
GPV	13	6	0	2	3	1	1	2	0	0	0	2	2	3	16

Legenda: GPV = Grupo de prática variada; GPC = Grupo de prática constante; tt = tentativas; R = Teste de retenção; T1 = Teste de transferência 1; T2 = Teste de transferência 2.

Fonte: do autor.

APÊNDICE 5 – DADOS INDIVIDUAIS: PARÂMETROS DO MODELO

Grupo	Dia 1						Dia 2					
	A_S	A_F	B_S	B_F	X_{F1}	X_{S1}	A_S	A_F	B_S	B_F	X_{F1}	X_{S1}
GPC	0,86	0,55	0,20	0,42	0,39	1,34	1,10	0,54	0,00	0,71	0,60	0,82
GPC	1,10	0,94	0,08	0,08	0,00	1,22	1,10	0,00	0,10	1,00	0,33	0,00
GPC	1,10	0,63	0,00	0,73	0,88	2,12	1,06	0,00	0,12	0,94	0,33	0,00
GPC	0,83	0,33	0,23	0,65	0,00	0,00	0,83	0,33	0,23	0,65	0,00	0,00
GPC	0,72	0,00	0,11	0,32	2,76	0,00	0,95	0,07	0,13	0,54	1,06	0,07
GPC	1,10	0,90	0,00	0,20	1,18	0,57	0,77	0,00	0,00	0,00	2,03	0,00
GPC	0,94	0,00	0,13	0,56	2,44	0,00	0,83	0,33	0,23	0,65	0,00	0,00
GPC	0,93	0,00	0,02	0,05	1,74	0,00	1,10	0,87	0,11	0,11	0,00	1,51
GPC	1,05	0,80	0,13	0,13	0,00	1,12	1,10	0,47	0,00	0,43	1,31	0,42
GPC	1,10	0,92	0,00	0,65	0,97	1,08	0,83	0,33	0,23	0,65	0,00	0,00
GPC	1,10	0,74	0,00	0,48	0,87	0,88	0,87	0,58	0,20	0,44	0,23	0,77
GPC	1,10	0,72	0,00	0,34	0,72	0,34	0,79	0,00	0,20	0,59	1,48	0,00
GPC	1,06	0,00	0,07	0,88	1,56	0,00	0,86	0,55	0,20	0,42	0,39	1,34
GPC	1,10	0,55	0,01	0,69	0,75	1,00	1,10	0,09	0,00	0,72	1,06	0,09
GPC	1,10	0,88	0,11	0,11	0,00	3,53	1,10	1,00	0,05	0,05	0,00	0,45
GPV	1,10	0,68	0,00	0,52	1,97	1,50	1,10	0,57	0,00	0,49	2,28	1,19
GPV	1,10	0,62	0,19	0,58	1,56	1,60	0,87	0,57	0,20	0,44	0,52	1,72
GPV	1,10	0,93	0,00	0,60	1,17	2,58	1,10	0,45	0,00	0,63	0,65	0,37
GPV	1,10	0,96	0,01	0,74	1,83	2,08	1,10	0,00	0,00	0,47	0,90	0,00
GPV	1,10	0,78	0,00	0,36	3,24	2,50	0,69	0,33	0,02	0,47	4,08	0,18
GPV	1,10	0,81	0,00	0,50	1,08	1,17	1,10	0,73	0,00	0,52	1,08	0,94
GPV	1,10	0,77	0,00	0,56	2,00	2,24	1,10	0,77	0,00	0,52	0,79	0,99
GPV	1,10	0,43	0,00	0,72	1,67	1,67	1,10	0,36	0,00	0,47	1,77	0,47
GPV	1,10	0,37	0,00	0,63	1,62	0,69	0,86	0,55	0,20	0,42	0,39	1,34
GPV	1,10	0,95	0,00	0,69	2,09	2,27	0,87	0,57	0,20	0,44	0,52	1,72
GPV	1,10	0,98	0,00	0,43	0,78	1,96	1,10	0,83	0,00	0,46	0,59	0,50
GPV	1,10	0,90	0,00	0,61	0,84	0,94	0,87	0,58	0,20	0,44	0,23	0,77
GPV	1,10	0,83	0,00	0,65	1,24	1,23	1,10	0,62	0,00	0,47	0,48	1,25
GPV	1,10	0,54	0,01	0,58	0,00	2,67	1,10	0,01	0,00	0,47	0,22	0,00
GPV	1,10	0,80	0,00	0,47	1,93	1,77	1,10	0,78	0,00	0,37	0,71	0,46

Legenda: GPV = Grupo de prática variada; GPC = Grupo de prática constante; B_S = Sensibilidade ao erro do estado lento; B_F = Sensibilidade ao erro do estado rápido; A_S = Fator de retenção do estado lento; A_F = Fator de retenção do estado rápido. X_{S1} = primeiro valor estimado do estado lento; X_{F1} = primeiro valor estimado do estado rápido.

Fonte: do autor.

APÊNDICE 6 – DADOS INDIVIDUAIS: RECEPTORES DE AMPA

Grupo	GluR1	GluR2
GPC	0,69	0,79
GPC	0,82	0,84
GPC	0,61	0,86
GPC	0,86	0,86
GPC	0,82	0,88
GPV	0,95	0,97
GPV	0,85	0,95
GPV	0,93	0,94
GPV	0,9	0,83
GPV	0,91	0,96

Legenda: GPV = Grupo de prática variada; GPC = Grupo de prática constante.
Fonte: do autor.

APÊNDICE 7 – DADOS INDIVIDUAIS: RECEPTORES DE AMPA

GRUPOS	t1	t2	t3	t4	t5	t6	t7	t8	t9	t10	t11	t12	R	T1	T2
C_CONT	17	20	20	20	22	17	24	21	22	19	21	25	23	34	39
C_CONT	8	10	6	11	22	17	24	23	32	24	26	29	29	28	42
C_CONT	22	21	18	16	7	11	21	19	11	14	14	14	22	31	23
C_CONT	23	28	24	23	12	7	8	4	2	1	1	0	8	21	27
C_CONT	8	14	12	3	3	3	0	0	0	0	1	0	0	7	47
C_CONT	42	2	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	1	16
C_CONT	33	34	26	23	23	26	37	35	41	41	39	42	49	60	43
C_CONT	49	38	40	41	44	44	16	2	7	1	6	0	3	20	45
C_CONT	21	35	38	36	36	41	33	31	37	36	38	40	28	45	60
C_CONT	5	4	2	1	0	0	1	2	0	1	0	0	0	7	29
C_CONT	32	27	25	25	29	31	9	1	1	2	1	2	0	2	21
C_CONT	33	6	2	2	2	2	1	0	1	0	0	0	2	8	29
C_DROG	41	46	47	42	43	22	1	2	2	2	4	4	2	5	15
C_DROG	6	2	2	2	1	4	24	31	35	36	40	38	39	60	59
C_DROG	21	20	31	31	40	36	21	28	29	25	31	36	32	53	41
C_DROG	19	32	25	33	41	50	32	30	27	38	34	34	41	55	57
C_DROG	6	0	2	1	2	1	14	4	1	1	3	1	4	5	20
C_DROG	38	38	44	35	40	44	36	39	34	35	40	42	36	52	55
C_DROG	3	1	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1	2	13
C_DROG	17	5	5	27	26	9	9	6	4	2	2	1	2	5	36
C_DROG	45	38	15	35	32	36	35	36	36	34	33	38	41	56	16
C_DROG	18	17	22	20	29	22	12	13	19	22	18	14	11	13	60
C_DROG	10	14	12	10	6	12	5	7	8	4	3	1	3	20	30
C_DROG	29	30	36	35	30	35	30	18	18	13	14	16	10	19	27
V_CONT	32	22	23	11	11	22	23	8	2	3	1	8	4	22	17
V_CONT	37	25	26	20	13	17	12	3	1	2	0	2	7	14	23
V_CONT	23	23	29	21	32	14	3	12	9	13	8	2	4	15	40
V_CONT	14	3	18	13	13	12	6	1	2	0	4	1	5	9	21
V_CONT	4	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	21
V_CONT	7	1	3	0	3	0	1	0	1	0	1	0	1	1	21
V_CONT	5	0	3	0	2	0	8	0	1	1	2	1	8	17	21
V_CONT	5	1	2	0	2	0	5	0	2	0	0	0	2	10	21
V_CONT	30	8	11	4	8	5	5	1	6	1	8	1	11	15	21
V_CONT	15	4	18	13	10	9	9	5	8	1	3	2	8	24	21
V_CONT	43	18	9	12	10	10	16	9	7	5	5	12	12	38	9
V_CONT	41	36	39	38	31	38	36	30	28	34	27	39	16	25	14
V_DROG	32	8	5	2	3	7	23	17	13	13	8	24	3	15	25
V_DROG	40	21	13	16	24	27	39	35	21	24	16	32	21	40	32
V_DROG	13	3	1	4	2	4	6	7	1	3	2	5	12	16	22
V_DROG	22	7	4	6	2	11	19	12	6	9	3	15	10	18	28
V_DROG	16	35	30	38	35	30	13	28	31	30	30	28	20	29	45
V_DROG	39	47	25	27	36	41	31	45	38	50	41	36	34	53	32
V_DROG	25	54	50	61	53	43	35	50	41	51	45	34	17	28	25

V_DROG	3	2	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	9	30
V_DROG	32	48	39	51	34	41	21	38	43	48	39	35	25	46	49
V_DROG	26	51	44	55	46	35	9	18	30	30	28	23	24	30	45
V_DROG	32	27	20	16	8	4	11	18	11	12	5	3	4	7	19
V_DROG	21	20	24	27	44	41	32	28	43	29	42	32	39	51	32

Legenda: GPV = Grupo de prática variada; GPC = Grupo de prática constante; tt = tentativas; R = Teste de reatenação; T1 = Teste de transferência 1; T2 = Teste de transferência 2.

Fonte: do autor.

ANEXO 1 – PROTOCOLOS DO CEUA APROVADO**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS****CEUA
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS****CERTIFICADO**

Certificamos que o Protocolo nº. 156 / 2015, relativo ao projeto intitulado "Aspectos Neurobiológicos envolvidos na organização da prática", que tem como responsável Grace Schenatto Pereira Moraes, está de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal, adotados pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/UFMG), tendo sido aprovado na reunião de 02/06/2015. Este certificado espira-se em 02/06/2020.

CERTIFICATE

We hereby certify that the Protocol nº. 156 / 2015, related to the Project entitled "Aspectos Neurobiológicos envolvidos na organização da prática", under the supervision of Grace Schenatto Pereira Moraes, is in agreement with the Ethical Principles in Animal Experimentation, adopted by the Ethics Committee in Animal Experimentation (CEUA/UFMG), and was approved in 02/06/2015. This certificates expires in 02/06/2020.

Cleuza Maria de Faria Rezende
Coordenador(a) da CEUA/UFMG
Belo Horizonte, 02/06/2015.

Atenciosamente,

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**CEUA**
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

Prezado(a):

Esta é uma mensagem automática do sistema Solicite CEUA que indica mudança na situação de uma solicitação.

Protocolo CEUA: 273/2016

Título do projeto: Aspectos Neurobiológicos envolvidos na organização da prática

Finalidade: Pesquisa

Pesquisador responsável: Guilherme Menezes Lage

Unidade: Escola de Educacao Fisica, Fisioterapia e Terapia Ocupacional

Departamento: Departamento de Educacao Fisica

Situação atual: [Decisão Final](#)

Aprovado na reunião do dia 07/11/2016. Favor enviar relatório do projeto após o final da pesquisa para: cetea@prpq.ufmg.br
Belo Horizonte, 08/11/2016.

Atenciosamente,

Sistema Solicite CEUA UFMG

https://aplicativos.ufmg.br/solicite_ceua/

Universidade Federal de Minas Gerais
Avenida Antônio Carlos, 6627 – Campus Pampulha
Unidade Administrativa II – 2º Andar, Sala 2005
31270-901 – Belo Horizonte, MG – Brasil
Telefone: (31) 3409-4516
www.ufmg.br/bioetica/ceua - cetea@prpq.ufmg.br