

Nathálya Gardênia de Holanda Marinho Nogueira

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O POLIMORFISMO VAL158MET DA CATECOL-O-  
METILTRANSFERASE (COMT) E APRENDIZAGEM MOTORA**

Belo Horizonte  
Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional  
2018

Nathálya Gardênia de Holanda Marinho Nogueira

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O POLIMORFISMO VAL158MET DA CATECOL-O-  
METILTRANSFERASE (COMT) E APRENDIZAGEM MOTORA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Esporte da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências do Esporte.

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Menezes Lage

Belo Horizonte  
Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional  
2018

Dedico este trabalho à minha família, pais, irmãos, tia Marilene e minha avó Noêmia, pela contribuição tanto para minha formação acadêmica quanto como pessoa. Amo vocês!

## AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus.

À minha família. Apesar de não compreenderem o que eu faço (afinal eu só estudo), sempre estão comigo.

À minha querida tia Marilene, a qual eu sou extremamente fã. Uma pessoa super importante e especial em minha vida. A qual devo toda minha persistência em seguir um caminho acadêmico e muitos dos aprendizados ao longo da vida.

Às três professoras maravilhosas que eu tive o prazer de conhecer e aprender com elas na graduação, professoras Augusta Fagundes, Dalva Cadeu e Tatiane Murça. Obrigada por serem quem são, obrigada por todo incentivo sempre.

Ao Christian por ter me dado a oportunidade de ser voluntária no seu projeto de doutorado e conversar com o professor Guilherme, onde tudo começou. Eternamente grata!

À minha amiga Gersiane Barros (GG) não só pelos longos anos de amizade, mas por ser peça fundamental na coleta de sangue. Quem disse que ser amigo é só para as horas boas?

Aos meus amigos Fabrício, Hugo, Adriana, Bruna, Vivi, Edileusa, Ane e Carol.

Às minhas amigas Amanda e Deborah pelas longas conversas, por aguentarem pacientemente minhas loucuras e por me ensinarem a jogar futsal. E a Bruna pelos momentos vividos. Assim, também não posso de deixar agradecer aos dois times que fiz parte durante esse tempo, os times de futsal da EEFETO e da UFMG. Tenham o meu muito obrigada, foi motivação para continuar!

À Barbarah um presente do mestrado para a minha vida! Uma parceria que começou numa disciplina (neurofisiologia I) em tensas discussões sobre “coceira mecânica”. Sou tão grata por ter conhecido você!

À Natália Lelis por todas as risadas, discussões, passeios, conversas Cult e pela amizade. Obrigada por ter me apresentado à Austen!

Ao meu grande amigo Marco Túlio por estar sempre ao meu lado. Nos trabalhos, nos artigos, nas discussões, na estatística, nos treinos, nos passeios, na vida. Um dos presentes do mestrado para mim!

À Juliana devido às nossas discussões até de madrugada sobre esquema, PMG, M1 e córtex pré-frontal e claro, sobre *Orphan Black*.

À Simone pela amizade construída durante esse tempo, pelas conversas diversas no carro e também por todas as caronas (rsrs).

Ao Tércio, por ter ido comigo para conversar com professor Guilherme pela primeira vez sobre tentar o mestrado, “EIC e Parkinson”. Além disso, por ter me mostrado um caminho para eu seguir entre o Comportamento Motor e a Neurociência em uma aula na disciplina de Controle Motor. Fonte de inspiração!

Aos colegas de GEDAM por todos os ensinamentos, momentos extra acadêmicos e pelo convívio nesses anos. Em especial agradeço à Lilian, Pedrita, João, Lidiane, Simara, Cristiane, Marcelo (Tchê) e Arthur. Aos do LAPES, Dani e Darlan. Às do CECA, Karen e minha grande amiga Roberta, que apesar de distante sempre esteve em meus pensamentos (exemplo de profissional e de pessoa).

Aos voluntários, que gentilmente contribuíram na realização desse trabalho.

Gostaria de agradecer ao professor Maicon por todas as discussões sobre COMT, por toda disposição para tirar as dúvidas, por toda preocupação com o andamento do projeto e pela televisão (rsrs). À professora Débora e também à aluna

Joice pela ajuda na genotipagem dos voluntários. Aos professores Herbert e Varley, pelo empréstimo do EEG e *Eye-Tracking*, respectivamente.

Gostaria de agradecer ao professor Rodolfo pelas ótimas disciplinas ministradas, nas quais aprendi muito e tive o prazer de acompanhar. Gostaria de agradecer também pelas dúvidas sempre tiradas a qualquer momento e pelas críticas construtivas.

Por fim, mas não menos importante, gostaria de agradecer ao meu orientador Guilherme. Exemplo de pessoa e profissional, o qual tenho muita admiração e orgulho. Existe e sempre existirá uma imensa gratidão por essa linda oportunidade de viver um sonho. Então, gratidão!

*“Só sei que nada sei”  
(Sócrates)*

## RESUMO

Estudos em funções cognitivas e em comportamento motor mostram os homozigotos Val e Met do polimorfismo Val158Met da catecol-o-metiltransferase (COMT) estão associados à diferentes níveis de aprendizagem. Além disso, existem indicativos dos efeitos dos genótipos da COMT nos papéis tônico e fásico da dopamina. Porém, estudos que relacionam o polimorfismo da COMT e o comportamento motor não investigaram tal associação quando se utiliza uma tarefa de sequência motora que requer via aprendizado o ganho de estabilidade e flexibilidade, características fundamentais no comportamento habilidoso. Outro ponto importante é investigar a associação entre o polimorfismo da COMT e a comunicação córtico-cortical. O presente estudo teve como objetivo principal investigar a associação entre o polimorfismo Val158Met da COMT e a aprendizagem motora. Participaram do estudo 42 universitários de ambos os sexos, destros, inexperientes na tarefa e com média de idade de  $25,1 \pm 5,8$  anos. A tarefa motora consistiu em pressionar uma sequência de teclas em um teclado numérico com tempos absolutos e relativos pré-determinados. Três grupos experimentais foram formados: Val/Val, Val/Met e Met/Met. Os participantes executaram 120 tentativas da tarefa motora, em três diferentes tempos totais: 700, 900 e 1.100 ms e tempos relativos que permaneceram os mesmos em todas as tentativas e tiveram sua atividade elétrica cortical registrada durante todo o tempo da prática e testes de aprendizagem por um aparelho de eletroencefalografia. O desempenho motor foi avaliado pelos erros relativo e absoluto e a comunicação córtico-cortical pela medida de coerência. ANOVAs *one-way*, *two-way* e *three-way*, regressão linear e teste de correlação de *Pearson* foram conduzidos na análise estatística. Os resultados apontam que houve uma melhor aprendizagem do tempo absoluto da habilidade observada nos sujeitos homozigotos Val na fase de aquisição e teste de aprendizagem 1. Porém, diferentemente do esperado, os sujeitos homozigotos Met não apresentaram um melhor nível de aprendizagem do tempo relativo. Além disso, os resultados relacionados à coerência mostraram que houve diferenças entre os grupos na fase de aquisição e testes de aprendizagem para as bandas de interesse.

**Palavras-chave:** Aprendizagem motora. Catecol-O-metiltransferase. Eletroencefalografia.



## ABSTRACT

Studies on cognitive functions and motor behavior show the Val and Met homozygotes of the catechol-o-methyltransferase (COMT) Val158Met polymorphism are associated with different levels of learning. In addition, there are indications of the effects of the COMT genotypes on the tonic and phasic roles of dopamine. However, studies that relate the COMT polymorphism and motor behavior did not investigate such association when using a motor sequence task that requires through learning the gain of stability and flexibility, fundamental characteristics of skilled behavior. Another important point is to investigate the association between the COMT polymorphism and the cortico-cortical communication. The present study aimed to investigate the association between the COMT Val158Met polymorphism and motor learning. A total of 42 university students of both sexes, right-handed, naïve on the task and with an average age of  $25.1 \pm 5.8$  years participated in the study. The motor task consisted in pressing a sequence of keys on a numeric keypad with predetermined absolute and relative times. Three experimental groups were formed: Val/Val, Val/Met and Met/Met. Participants performed 120 trials of the motor task at three different total times: 700, 900 and 1,100 ms, and relative times that remained the same in all trials and had their cortical electrical activity recorded throughout the acquisition phase and on the learning tests by an electroencephalography device. The motor performance was evaluated by the relative and absolute errors and the cortico-cortical communication by the measure of coherence. One-way, two-way and three-way ANOVAs, linear regression and Pearson's correlation test were conducted in the statistical analysis. The results show that a better learning of the absolute time of the skill was observed in the homozygous Val subjects in the acquisition phase and in the learning test 1. However, unlike expected, homozygous Met subjects did not present a better learning level in the relative time. In addition, the results regarding the coherence showed that there were differences between groups in the acquisition phase and on the learning tests for the bands of interest.

**Keywords:** Motor learning. Catechol-O-methyltransferase. Electroencephalography.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Flexibilidade e estabilidade na ação motora.....	22
Figura 2 – Representação da via mesocortical, projeções dos neurônios dopaminérgicos da área tegmentar ventral (mesencéfalo) para o córtex pré-frontal.	25
Figura 3 – Transmissão dopaminérgica no estriado e no córtex pré-frontal.....	27
Figura 4 – O gene COMT e seus transcritos.....	28
Figura 5 - Diferenças na atividade enzimática da COMT de acordo com os dois alelos Val e Met.....	29
Figura 6 - Diferenças dependentes do polimorfismo Val158Met da COMT na estabilidade e flexibilidade cognitivas.....	31
Figura 7 - Aparelho de eletroencefalografia e eletrodos referentes às áreas investigadas.....	38
Figura 8 - Sinais sincronizados (A) e não sincronizados (B) de dois canais.....	39
Figura 9 - Figura representativa do desenvolvimento do sistema de sincronismo entre a tarefa motora e o EEG.....	42
Figura 10 - Desenho esquemático das teclas digitadas durante o experimento e os tempos absoluto e relativo.....	43
Figura 11 - Descrição do conhecimento dos resultados recebido pelos participantes após cada tentativa na fase de aquisição.....	45
Figura 12 - Figura representativa do desenvolvimento do sistema de sincronismo entre a tarefa motora e o EEG.....	48
Gráfico 1 – Médias do erro absoluto de todos os grupos experimentais na fase de aquisição (blocos de tentativas de 1 a 10) e testes de aprendizagem 1 (TA1) e 2 (TA2) em blocos de 12 tentativas.....	50
Gráfico 2 – Médias do erro relativo de todos os grupos experimentais na fase de aquisição (blocos de tentativas de 1 a 10) e testes de aprendizagem 1 (TA1) e 2 (TA2) em blocos de 12 tentativas.....	52
Gráfico 3 – Taxa de adaptação para o tempo absoluto na fase de aquisição e nos testes de aprendizagem 1 (TA1) e 2 (TA2).....	53
Gráfico 4 – Taxa de adaptação para o tempo relativo na fase de aquisição e nos testes de aprendizagem 1 (TA1) e 2 (TA2).....	54

Gráfico 5 – Delta do erro absoluto de todos os grupos experimentais na aprendizagem <i>on-line</i> .....	55
Gráfico 6 - Delta do erro relativo de todos os grupos experimentais na aprendizagem <i>on-line</i> .....	56
Gráfico 7 - Médias do erro absoluto de todos os grupos experimentais nas metas de 700, 900 e 1100 ms.....	57
Gráfico 8 - Delta dos erros absoluto e relativo de todos os grupos experimentais na aprendizagem <i>off-line</i> .....	58
Gráfico 9 – Coerência na banda Teta para planejamento na fase de aquisição e testes de aprendizagem em blocos de 12 tentativas.....	60
Gráfico 10 – Coerência na banda Teta para execução na fase de aquisição e testes de aprendizagem em blocos de 12 tentativas.....	62
Gráfico 11 – Coerência na banda Alfa para planejamento na fase de aquisição e testes de aprendizagem em blocos de 12 tentativas.....	64
Gráfico 12 - Coerência na banda Alfa para execução na fase de aquisição e testes de aprendizagem em blocos de 12 tentativas.....	65

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Correlação entre aprendizagem *on-line* e testes de aprendizagem.....56

## LISTA DE ABREVIATURAS

AMS	Área motora suplementar
A <sub>off</sub>	Aprendizagem <i>off-line</i>
A <sub>on</sub>	Aprendizagem <i>on-line</i>
ATV	Área tegmentar ventral
B1	Primeiro bloco da fase de aquisição;
B10	Último bloco da fase de aquisição.
CCA	Córtex cingulado anterior
Coh	Coerência
COMT	Catecol-O-metiltransferase
CPF	Córtex pré-frontal
CPFDL	Córtex pré-frontal dorsolateral
CPM	Córtex pré-motor
CPT	<i>Continuous Performance Test</i>
CR	Conhecimento de resultados
DA	Dopamina
DAT	Transportador de dopamina
DP	Desvio padrão
DT	Dupla tarefa
EA	Erro relativo
EEFFTO	Escola de Educação Física e Fisioterapia e Terapia Ocupacional
EEG	Eletroencefalografia
ER	Erro relativo
GEDAM	Grupo de Estudos em Desenvolvimento e Aprendizagem Motora
IGT	<i>Iowa Gambling Task</i>
MET	Metionina
ms	Milissegundo
MT	Memória de trabalho
NNeuroM	Núcleo de Neurociências do Movimento
PCR	Reação em cadeia da polimerase
S1	Seguimento1: refere-se ao tempo entre os toques nas teclas 2 e 8
S2	Seguimento 2: refere-se ao tempo entre os toques das teclas 8 e 6

S3	Seguimento 3: refere-se ao tempo entre os toques das teclas 6 e 4
TA	Taxa de Adaptação
TA1	Teste de aprendizagem 1
TA2	Teste de aprendizagem 2
TR	Tempo de reação
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VAL	Valina

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	17
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	20
2.1 Aprendizagem motora.....	20
2.2 Neuroplasticidade que subserve à aprendizagem motora .....	22
2.3 Vias dopaminérgicas, córtex pré-frontal e memória de trabalho.....	23
2.4 Catecol-o-metiltransferase (COMT).....	25
2.5 Gene COMT e o polimorfismo Val158Met .....	27
2.6 Polimorfismo Val158Met da COMT e os papéis tônico e fásico da DA .....	29
<b>3 OBJETIVO GERAL E HIPÓTESE</b> .....	34
3.1 Objetivos específicos e hipóteses.....	34
<b>4. MÉTODOS</b> .....	35
4. 1. Amostra .....	35
4. 2. Instrumentos e tarefa motora.....	36
4.2.1 Genotipagem .....	36
4.2.2 Inventário de Dominância Lateral de Edimburgo .....	37
4.2.3 Aparelho de eletroencefalografia .....	37
4.2.4 Tarefa de sequência motora (sequenciamento de teclas) .....	42
4. 3. Delineamentos e procedimentos .....	43
4.4 Variáveis .....	44
4.4.1 Variáveis independentes.....	44
4.4.2 Variáveis dependentes .....	45
4.4.2.1 Erro relativo (ER) .....	45
4.4.2.2 Erro absoluto (EA) .....	45
4.4.2.3 Taxa de Adaptação (TA).....	45
4.4.2.4 Aprendizagem <i>on-line</i> .....	46
4.4.2.5 Aprendizagem <i>off-line</i> .....	46
4.4.2.6 Coerência entre eletrodos do EEG .....	46

4.5 Tratamento dos dados.....	47
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>49</b>
5.1 Erro Absoluto (EA).....	49
5.1.1 Fase de aquisição.....	49
5.1.2 Testes de aprendizagem.....	50
5.2 Erro Relativo (ER).....	50
5.2.1 Fase de aquisição.....	50
5.2.2 Testes de aprendizagem.....	51
5.3 Taxa de adaptação.....	51
5.3.1 Erro Absoluto.....	51
5.3.1.1 Fase de aquisição.....	52
5.3.1.2 Testes de aprendizagem.....	52
5.3.2 Erro relativo.....	53
5.3.2.1 Fase de aquisição.....	53
5.3.2.2 Testes de aprendizagem.....	53
5.4 Aprendizagem <i>on-line</i> .....	54
5.4.1 Erro Absoluto.....	54
5.4.2 Erro Relativo.....	54
5.5 Correlação entre aprendizagem <i>on-line</i> e testes de aprendizagem.....	55
5.6 Comparação do desempenho nas diferentes metas absolutas.....	56
5.7 Aprendizagem <i>off-line</i> .....	57
5.7.1 Erro Absoluto.....	57
5.7.2 Erro Relativo.....	57
5.8 Comunicação córtico-cortical: Banda Teta (4-7 Hz).....	58
5.8.1 Planejamento.....	58
5.8.1.1 Fase de aquisição.....	58
5.8.1.2 Teste de aprendizagem 1.....	58
5.8.1.3 Teste de aprendizagem 2.....	58
5.8.2 Execução.....	59
5.8.2.1 Fase de aquisição.....	59
5.8.2.2 Teste de aprendizagem 1.....	60
5.8.2.3 Teste de aprendizagem 2.....	61
5.9 Comunicação córtico-cortical: Banda Alfa (8-13 Hz).....	61
5.9.1 Planejamento.....	61



5.9.1.1 Fase de aquisição.....	61
5.9.1.2 Teste de aprendizagem 1 .....	62
5.9.1.3 Teste de aprendizagem 2 .....	62
5.9.2 Execução .....	63
5.9.2.1 Fase de aquisição.....	63
5.9.2.2 Teste de aprendizagem 1 .....	64
5.9.2.3 Teste de aprendizagem 2 .....	64
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>65</b>
<b>7 CONCLUSÃO .....</b>	<b>73</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>74</b>
<b>APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....</b>	<b>80</b>
<b>ANEXO A - Parecer de aprovação do Comitê de Ética em pesquisa.....</b>	<b>82</b>
<b>ANEXO B - Inventário de Dominância Lateral de Edimburgo.....</b>	<b>83</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Duas características importantes estão envolvidas na aquisição de um comportamento habilidoso, são elas: estabilidade e a flexibilidade motora em relação às variações impostas pelos contextos ambientais (GLENCROSS; WHITING; ABERNETHY, 1994). Estabilidade motora refere-se à produção de um padrão espaço-temporal bem definido ao longo do tempo. Já flexibilidade motora refere-se à capacidade de se ajustar o padrão espaço-temporal em relação às demandas impostas pelo ambiente, sem que ele perca a sua identidade (APOLINÁRIO-SOUZA *et al.*, 2016). A aprendizagem da dimensão relativa da habilidade, caracterizada pela capacidade de reproduzir um padrão temporal bem definido entre os componentes do movimento, está associada ao ganho de estabilidade. Por outro lado, a aprendizagem da dimensão absoluta da habilidade, caracterizada pela capacidade de parametrização do tempo total, está associada ao ganho de flexibilidade no comportamento (APOLINÁRIO-SOUZA *et al.*, 2016; LAI *et al.*, 2000; LAI; SHEA, 1998). Estudos de aprendizagem motora que utilizam tarefas denominadas de aprendizagem de sequência motora podem exemplificar o ganho de estabilidade e flexibilidade ao longo da prática (APOLINÁRIO-SOUZA *et al.*, 2016; LAGE *et al.*, 2007; LAI *et al.*, 2000; LAI; SHEA, 1998).

Mudanças representacionais, assim como de participação, em diferentes estruturas cerebrais dependem não só da fase de aprendizagem, mas também o tipo de tarefa imposta ao aprendiz, como aprendizagem de sequência ou adaptação motora. Dependendo da natureza dos processos cognitivos (ex., memória de trabalho ou detecção de erros) necessários durante a aprendizagem, seja ela de sequência ou de adaptação motora, estruturas cerebrais semelhantes são recrutadas na fase inicial da aprendizagem (ou fase de aprendizagem rápida) como: o estriado, cerebelo, regiões motoras corticais (ex., córtex pré-motor (CPM), área motora suplementar (AMS), córtex cingulado anterior (CCA), bem como as áreas pré-frontais e parietais. Porém, como a aprendizagem progride após consolidação na fase de aprendizagem lenta, alterações de representação podem ser observadas (DOYON; PENHUNE; UNGERLEIDER, 2003).

O aumento na ativação reflete o recrutamento de áreas corticais com a prática e uma diminuição, por outro lado, sugere que a tarefa pode ser executada

utilizando menos recursos neuronais à medida que a aprendizagem rápida prossegue (DAYAN; COHEN, 2011). A comunicação córtico-cortical diz respeito à comunicação entre áreas corticais durante a execução da tarefa (BRAUNS *et al.*, 2014) e pode ser observada ao longo da prática por meio do refinamento da comunicação entre áreas corticais (GENTILLI *et al.*, 2015) e nos processos de consolidação da memória motora. Os estudos que utilizaram o eletroencefalograma (EEG) para investigar a comunicação córtico-cortical em processos de formação de memória em geral mostram que bandas de frequência Teta e Alfa sobre áreas frontais e parietais são bandas de interesse (BRAUNS *et al.*, 2014; SAUSENG *et al.*, 2010; THÜRER *et al.*, 2017).

A neurobiologia de estruturas relacionadas à cognição como o córtex pré-frontal (CPF) tem sido associada à genética. Mudanças que levam ao ganho de um comportamento habilidoso podem ser fruto da crescente interação entre vários elementos, como por exemplo, conteúdo genético do indivíduo, fatores ambientais e natureza da tarefa aprendida (DAVIDS; BENNETT, NEWELL, 2006). Os genes influenciam o comportamento de um indivíduo através dos seus efeitos no cérebro (MEYER-LINDENBERG; WEINBERGER, 2006). Assim, existe um grande interesse em genes que contribuem para as diferenças individuais no funcionamento cerebral e funções executivas na população geral, como o gene COMT (DIAMOND *et al.*, 2004). O gene COMT possui variantes genéticas que influenciam a transmissão dopaminérgica e está envolvido no desempenho cognitivo e motor relacionado ao CPF e à DA, uma vez que níveis dopaminérgicos no CPF são afetados pela disponibilidade da enzima catecol-o-metiltransferase (COMT) (BAETU *et al.*, 2015; KRAUSE *et al.*, 2014; LAGE *et al.*, 2014).

Existe uma distribuição trimodal da atividade da COMT em populações humanas, devido à presença de um polimorfismo funcional Val158Met (rs4680) da COMT na sequência de codificação, o qual consiste em uma substituição G → A, que por sua vez resulta na substituição de uma valina (Val) por uma metionina (Met), na posição 158 da MB-COMT (108 da S-COMT) (TUNBRIDGE; HARRISON; WEINBERGER, 2006). Os homozigotos Met apresentam menor termoestabilidade e, portanto, menor atividade em temperatura fisiológica (CHEN *et al.*, 2004), com taxa de degradação entre 1/3 e 1/4 mais lenta e, conseqüentemente, maior disponibilidade da DA nas fendas sinápticas. Já os homozigotos Val exibem maior atividade da enzima e menores concentrações de DA nas fendas sinápticas

(TUNBRIDGE; HARRISON; WEINBERGER, 2006). Como os alelos são codominantes, os heterozigotos Val/Met apresentam níveis intermediários de atividade da COMT (EGAN *et al.*, 2001; TUNBRIDGE; HARRISON; WEINBERGER, 2006; WAHLSTROM *et al.*, 2007).

Efeitos funcionais do polimorfismo da COMT na neurotransmissão DA podem ser mais bem compreendidos a partir de ideias emergentes sobre os papéis tônico e fásico da DA no processamento cognitivo (BILDER *et al.*, 2004; GRACE, 1991). Tal teoria propõe que o estímulo tônico dos receptores D1 corticais estabiliza e mantém as informações relevantes, enquanto a estimulação fásica de receptores D2 do estriado fornece "flexibilidade cognitiva", como atualização e manipulação de informação (GRACE, 1991; ROSA *et al.*, 2010). Assim, estendendo os conceitos supracitados para o polimorfismo Val158Met da COMT, foi proposto que o alelo Met está associado a um aumento da transmissão tônica da DA e o alelo Val a um aumento da transmissão fásica da DA (BILDER *et al.*, 2004; ROSA *et al.*, 2010).

Estudos com funções cognitivas e no comportamento motor mostram que existem diferenças na aprendizagem entre os homozigotos Val e Met do polimorfismo da COMT (BAETU *et al.*, 2015; KRAUSE *et al.*, 2014; MALLOY DINIZ *et al.*, 2013; NOLAN *et al.*, 2004; NOOHI *et al.*, 2014; NOOHI *et al.*, 2016; ROSA *et al.*, 2010; WITTE *et al.*, 2012). Além disso, existem indicativos dos efeitos dos genótipos da COMT nos papéis tônico e fásico da dopamina. Porém, estudos que relacionam o polimorfismo Val158Met da COMT e o comportamento motor não investigaram tal associação quando se utiliza uma tarefa de sequência motora que requer via aprendizado o ganho de estabilidade e flexibilidade simultaneamente, que são características fundamentais para à aquisição do comportamento habilidoso. Outro ponto importante é investigar a associação entre o polimorfismo Val158Met da COMT e a comunicação córtico-cortical. Portanto, torna-se importante o entendimento de como as diferenças individuais a partir de polimorfismos genéticos impactam na aprendizagem de tais aspectos do movimento, em uma tarefa que possui características de estabilidade e flexibilidade.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Aprendizagem motora

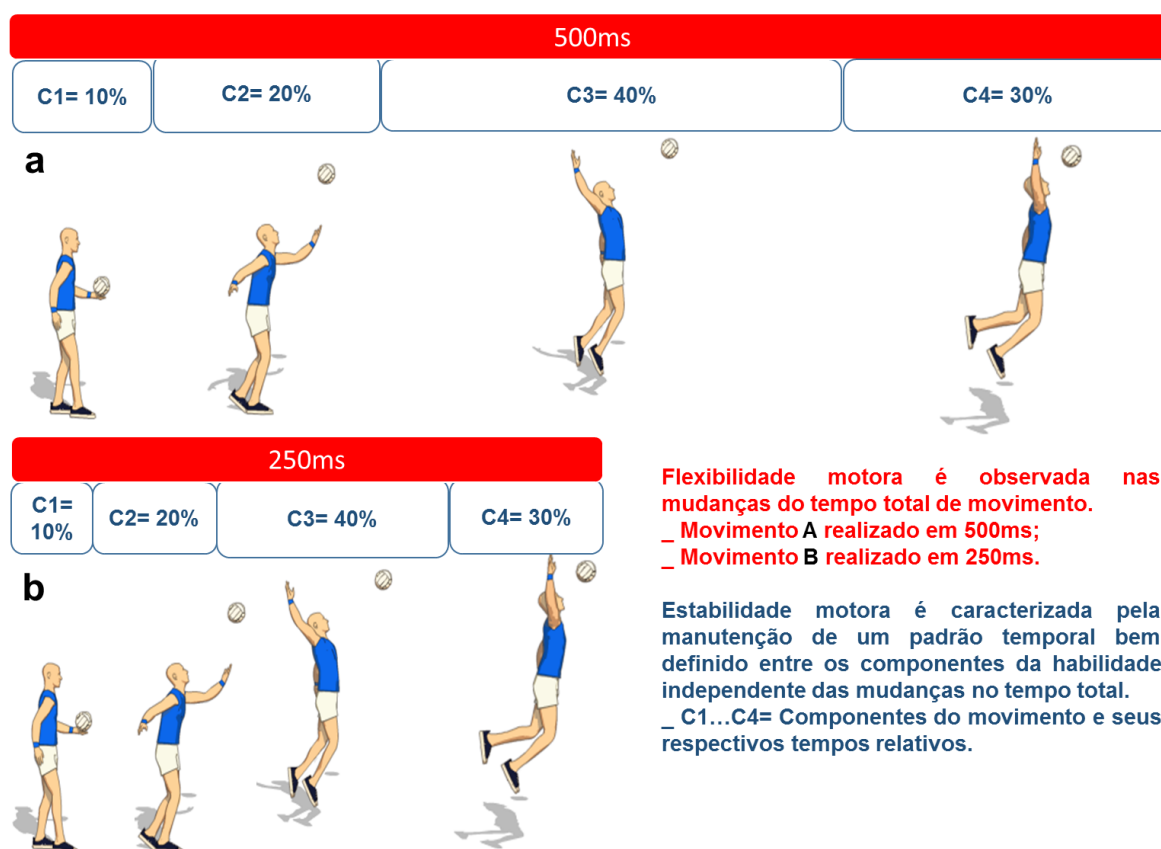
Aprendizagem motora é caracterizada como uma série de mudanças que vão de estados desorganizados para estados mais organizados, da inconsistência e rigidez para a estabilidade e flexibilidade motoras (MANOEL, 1995). Segundo Schmidt e Lee (1999), aprendizagem motora é o conjunto de processos associados com prática ou experiência, conduzindo às mudanças relativamente permanentes na capacidade de executar um comportamento habilidoso. Assim, para que essas mudanças caracterizem aprendizagem elas devem resultar no ganho relativamente permanente de competência e na capacidade de se adaptar, relacionada à generalização da aprendizagem para um novo contexto.

Duas características importantes estão envolvidas na aquisição de um comportamento habilidoso, são elas: estabilidade do desempenho e a capacidade de flexibilidade em relação às variações impostas pelos contextos ambientais (GLENCROSS; WHITING; ABERNETHY, 1994). Estabilidade motora refere-se à produção de um padrão espaço-temporal bem definido ao longo do tempo. Já flexibilidade motora refere-se à capacidade de se ajustar o padrão espaço-temporal às demandas impostas pelo ambiente, sem que ele perca a sua identidade (APOLINÁRIO-SOUZA *et al.*, 2016). A aprendizagem da dimensão relativa da habilidade, caracterizada pela capacidade de reproduzir um padrão temporal bem definido entre os componentes do movimento, está associada ao ganho de estabilidade. Por outro lado, a aprendizagem da dimensão absoluta da habilidade, caracterizada pela capacidade de parametrização do tempo total, está associada ao ganho de flexibilidade no comportamento (APOLINÁRIO-SOUZA *et al.*, 2016; LAI *et al.*, 2000; LAI; SHEA, 1998). Estudos de aprendizagem motora que utilizam tarefas denominadas de aprendizagem de sequência motora podem exemplificar o ganho de estabilidade e flexibilidade ao longo da prática (APOLINÁRIO-SOUZA *et al.*, 2016; LAGE *et al.*, 2007; LAI *et al.*, 2000; LAI; SHEA, 1998). As tarefas de aprendizagem de sequência motora são caracterizadas por uma associação progressiva entre elementos isolados do movimento, permitindo que uma sequência

de múltiplos elementos seja executada rapidamente (SEIDLER; BO; ANGUERA, 2012).

Alguns estudos que utilizam tarefas de aprendizagem de sequência motora (APOLINÁRIO-SOUZA *et al.*, 2016, LAI *et al.*, 2000; LAGE *et al.*, 2007, 2017; LAI; SHEA, 1998) requerem do aprendiz a aprendizagem de duas metas temporais. O aprendiz precisa aprender a relação temporal de cada segmento do movimento, denominada de tempo relativo, em relação ao tempo total de execução da habilidade. Juntos, os tempos relativos de cada segmento ou componente do movimento formam um padrão rítmico que caracteriza o padrão do movimento. Nesse caso, a aprendizagem desse padrão de movimento denota o ganho em consistência no comportamento habilidoso. Já a capacidade de ajustar o tempo total sem que a proporcionalidade de cada segmento seja perdida, denominada de parametrização, reflete no processo de aprendizagem o ganho em flexibilidade motora (Figura 1).

Figura 1 - Flexibilidade e estabilidade na ação motora.



Fonte: Figura adaptada de Apolinário-Souza *et al.* (2016).

## 2.2 Neuroplasticidade que subserve à aprendizagem motora

A aquisição de habilidades motoras produz mudanças de representação, assim como de participação, em diferentes estruturas cerebrais durante o curso da aprendizagem (DOYON; PENHUNE; UNGERLEIDER, 2003). Tais mudanças no curso da aprendizagem ocorrem durante a prática da tarefa (mudanças *on-line*) e também após o seu término (mudanças *off-line*). Processos *off-line*, incluindo estabilização e melhoria de habilidades, refletem a consolidação da memória motora. Ganhos de aprendizagem *on-line* e *off-line* podem ser mantidos ao longo do tempo, resultando em retenção em longo prazo (DAYAN; COHEN, 2011).

As mudanças representacionais dependem não só da fase de aprendizagem, mas também o tipo de tarefa imposta ao aprendiz, como aprendizagem de sequência ou adaptação motora (DOYON; PENHUNE; UNGERLEIDER, 2003). Esta última se refere às modificações nos movimentos para se adaptar às mudanças na entrada sensorial ou nas características de saída motora (SEIDLER, 2010; SEIDLER; BO; ANGUERA, 2012). Dependendo da natureza dos processos cognitivos (ex., memória de trabalho ou detecção de erros) necessários durante a aprendizagem, seja ela de sequência ou de adaptação motora, estruturas cerebrais semelhantes são recrutadas na fase inicial da aprendizagem (ou fase de aprendizagem rápida) como: o estriado, cerebelo, regiões motoras corticais (ex., CPM, AMS, CCA), bem como as áreas pré-frontais e parietais. Porém, como a aprendizagem progride após consolidação na fase de aprendizagem lenta, alterações de representação podem ser observadas (DOYON; PENHUNE; UNGERLEIDER, 2003). A aprendizagem de sequência tem sido associada a alterações em vias corticoestriatais (DOYON; PENHUNE; UNGERLEIDER, 2003; NOOHI *et al.*, 2014). Já a adaptação motora é mais frequentemente associada às vias corticocerebelares (DOYON; BENALI, 2005; DOYON; PENHUNE; UNGERLEIDER, 2003).

O aumento na ativação reflete o recrutamento de áreas corticais com a prática e uma diminuição, por outro lado, sugere que a tarefa pode ser executada utilizando menos recursos neuronais à medida que a aprendizagem rápida prossegue (DAYAN; COHEN, 2011). A comunicação córtico-cortical diz respeito à comunicação entre áreas corticais durante a execução da tarefa (BRAUNS *et al.*, 2014) e pode ser observada ao longo da prática por meio do refinamento da

comunicação entre áreas corticais (GENTILLI *et al.*, 2015) e nos processos de consolidação da memória motora. Os estudos que utilizaram o EEG para investigar a comunicação córtico-cortical em processos de formação de memória em geral mostram que bandas de frequência Teta e Alfa sobre áreas frontais e parietais são bandas de interesse (BRAUNS *et al.*, 2014; SAUSENG *et al.*, 2010; THÜRER *et al.*, 2017). A banda Teta está associada ao processamento cognitivo, principalmente para o controle de processos de MT (BRAUNS *et al.*, 2014; SAUSENG *et al.*, 2010) e também na identificação e codificação de estímulos sensoriais e aos mecanismos de integração sensorio-motora (BRAUNS *et al.*, 2014) e a banda Alfa está associada ao processamento cognitivo e foco de atenção, nos sistemas visual e somatossensorial (HAEGENS *et al.*, 2014) e inibição de atividade não essencial facilitando o desempenho na tarefa (BAZANOVA; VERNON, 2013; KLIMESCH *et al.*, 2007).

Em suma, alguns estudos de aprendizagem motora que utilizam tarefas denominadas de aprendizagem de sequência motora têm mostrado o ganho distinto de estabilidade e flexibilidade ao longo da prática (APOLINÁRIO-SOUZA *et al.*, 2016; LAI *et al.*, 2000; LAI; SHEA, 1998). Aprendizagem de sequência motora envolve o sistema de DA e áreas cerebrais como pré-frontais e estriatais (BAETU *et al.*, 2015). O sistema dopaminérgico e suas projeções, como o CPF e o estriado são conhecidos por serem cruciais para a plasticidade sináptica, aquisição de habilidades e funções cognitivas de alta ordem (KRAUSE *et al.*, 2014), tais como MT (COOLS; D'ESPOSITO, 2011; LAGE *et al.*, 2014), atenção, tomada de decisão e controle inibitório (LAGE *et al.*, 2014).

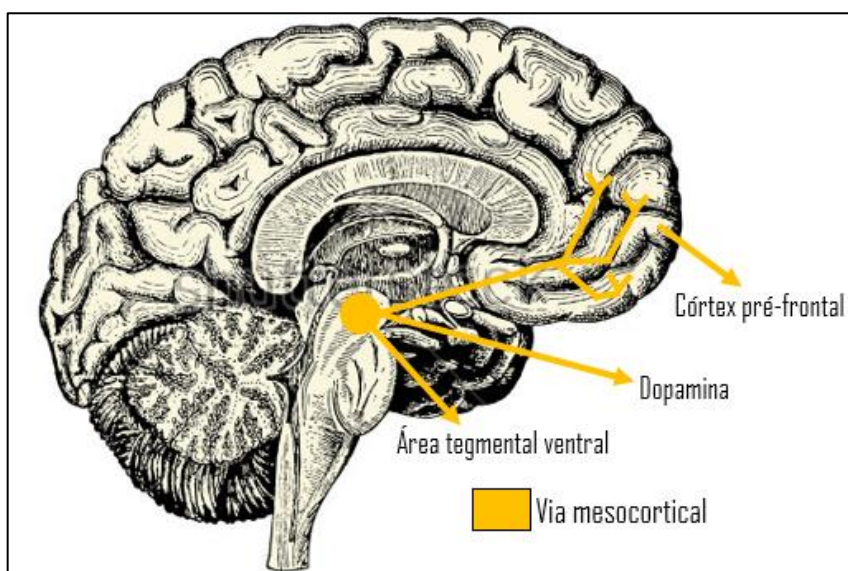
### 2.3 Vias dopaminérgicas, córtex pré-frontal e funções executivas

Existem três diferentes vias de DA no cérebro, são elas: nigrostriatal, mesocortical e mesolímbica. A via nigrostriatal projeta-se a partir da substância negra parte compacta para o estriado dorsal e está relacionada à programação motora. As vias mesolímbica e mesocortical projetam-se a partir da Área Tegmental Ventral (ATV) no mesencéfalo, com neurônios mesolímbicos para o Núcleo Accumbens do estriado ventral e neurônios mesocorticais principalmente para o CPF. A via mesolímbica está relacionada à motivação e ao sistema de recompensa e a via mesocortical à MT (WIENER; LOHOFF; COSLETT, 2011) (Figura 2). Nas



vias dopaminérgicas os receptores D1 e D2 regulam diferentemente a função neuronal, os receptores D1 são exclusivamente expressos em neurônios pós-sinápticos, e a ligação D1 ativa a cascata de sinalização intracelular que tende a aumentar a probabilidade de disparo neuronal. Já os receptores D2 são expressos de forma pré-sináptica, onde atuam como autorreceptores que regulam a liberação de DA e, pós-sináptica onde sua ligação inibe a mesma cascata intracelular melhorada pela ligação de D1. No CPF a expressão do receptor D1 predomina (SCHACHT, 2016).

Figura 2 - Representação da via mesocortical, projeções dos neurônios dopaminérgicos da área tegmental ventral (mesencéfalo) para o córtex pré-frontal.



O CPF compreende a parte anterior não motora do lobo frontal (MACHADO; HAERTEL, 2013) e possui importância nas funções executivas, como MT (já falado anteriormente). Já a DA e as vias dopaminérgicas, estão relacionadas às funções como MT, aprendizagem e valor de recompensa (WIENER; LOHOFF; COSLETT, 2011). Segundo Bo e Seidler (2009) a MT é uma função cognitiva de alta ordem que contribui para a aprendizagem de sequência motora. Tal função refere-se a um sistema cognitivo que envolve armazenamento e processamento ativos para manipular informações durante a tarefa. Modelos biofísicos detalhados da arquitetura neuronal do CPF foram propostos para analisar tais processos cognitivos subjacentes a um desempenho inferior ou superior na realização de uma determinada tarefa, como por exemplo, os papéis complementares propostos

de transmissão tônica e fásica de DA em conjuntos neuronais (ROSA *et al.*, 2010; GRACE, 1991). A transmissão tônica é de baixo nível e constante, sendo regulada pela ativação basal dos neurônios de DA. A transmissão fásica é a liberação em grande quantidade de DA na fenda sináptica, estimulando os receptores pós-sinápticos (BILDER *et al.*, 2004).

A neurobiologia de estruturas relacionadas à cognição como o CPF tem sido associada à genética e, mudanças que levam ao ganho de um comportamento habilidoso podem ser fruto da crescente interação entre vários elementos, como por exemplo, conteúdo genético do indivíduo, fatores ambientais e natureza da tarefa aprendida (DAVIDS; BENNETT, NEWELL, 2006). Os genes influenciam o comportamento de um indivíduo através dos seus efeitos no cérebro (MEYER-LINDENBERG; WEINBERGER, 2006). Assim, existe um grande interesse em genes que contribuem para as diferenças individuais no funcionamento cerebral e funções cognitivas de alta ordem na população geral, como o gene COMT (DIAMOND *et al.*, 2004). O gene COMT possui variantes genéticas que influenciam a transmissão dopaminérgica e está envolvido no desempenho cognitivo e motor relacionado ao CPF e à DA, uma vez que níveis dopaminérgicos no CPF são afetados pela disponibilidade da enzima COMT (BAETU *et al.*, 2015; KRAUSE *et al.*, 2014; LAGE *et al.*, 2014).

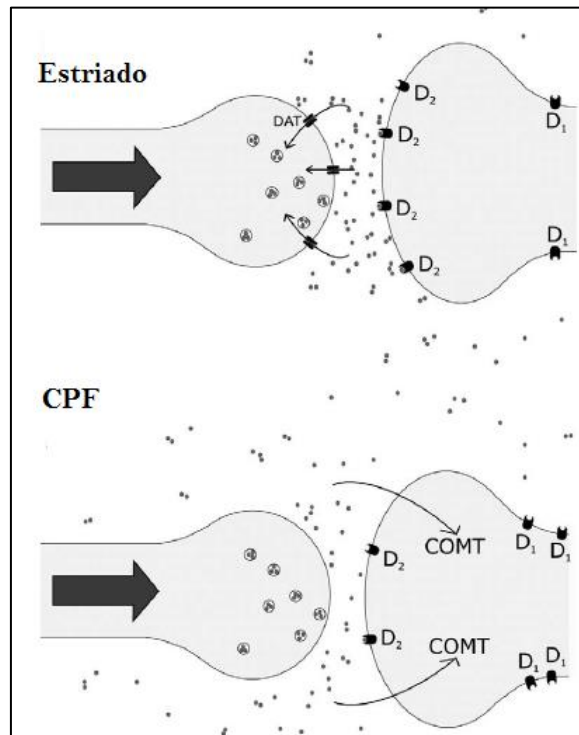
#### 2.4 Catecol-o-metiltransferase (COMT)

A COMT é uma enzima que tem sido associada com aspectos da cognição humana que estão relacionados ao sistema dopaminérgico (LAGE *et al.*, 2014). Tal enzima é amplamente expressa em todo o cérebro, porém parece desempenhar um papel particularmente importante no fluxo de DA no CPF (CHEN *et al.*, 2004) e é responsável por mais de 60% de sua degradação metabólica (LAGE *et al.*, 2014). Já a DA em sistemas subcorticais é regulada por sua rápida recaptação via transportador de dopamina (DAT). O CPF possui uma menor expressão do DAT e, isso faz com que exista mais DA no espaço extracelular do CPF em comparação ao estriado. Assim, a DA alcançaria maiores distâncias e atuaria em receptores D1 extra-sinápticos (BILDER *et al.*, 2004) (Figura 3).

A atividade da COMT afeta de forma distinta a transmissão de DA no CPF (sistema de DA mesocortical) e no núcleo accumbens (sistema de DA

mesolímbico). No CPF a regulação da transmissão de DA acontece a partir dos neurônios dopaminérgicos da ATV que liberam concentrações altas de DA na fenda sináptica. No entanto, os neurônios mesocorticais não possuem níveis altos de DAT, e assim, diferentemente do sistema mesolímbico, a transmissão fásica de DA não se restringe à fenda sináptica. Assim, a DA é livre para difundir-se da fenda sináptica e estimular locais extra-sinápticos próximos (BILDER *et al.*, 2004).

Figura 3 - Transmissão dopaminérgica no estriado e no córtex pré-frontal.



Fonte: Figura adaptada do estudo de Tunbridge; Harrison; Weinberger, 2006, p. 3.

Legenda: No córtex pré-frontal (CPF) a COMT é a principal responsável pela remoção da dopamina na fenda sináptica, enquanto em outras regiões cerebrais, como o estriado, o transportador de dopamina (DAT) realiza essa função.

No núcleo accumbens, o baixo e constante nível de DA extracelular é denominado DA tônica. A liberação tônica de DA depende da atividade lenta e irregular dos neurônios dopaminérgicos da ATV que resulta na liberação de baixos níveis de DA para o espaço extra-sináptico, os quais estão sujeitos à degradação metabólica da COMT. Em contrapartida, a transmissão fásica de DA é desencadeada pelo disparo de neurônios da ATV que liberam níveis altos de DA na fenda sináptica, onde estimula os receptores D<sub>2</sub> pós-sinápticos. O DAT inativa a DA fásica através de uma recaptação rápida antes que ela possa escapar da fenda sináptica, portanto, a transmissão fásica de DA não está sujeita à ação da

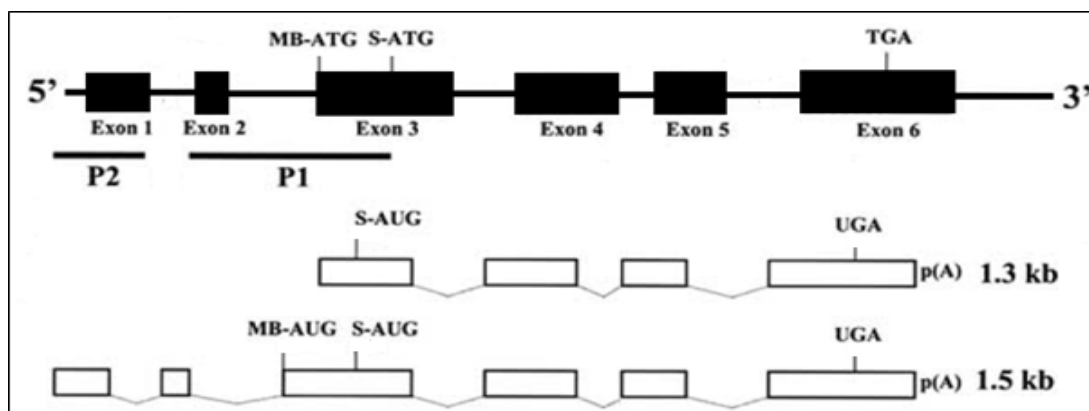
COMT. Embora a DA tônica esteja em baixas concentrações para estimular os receptores D2 intrassinápticos, é suficiente para estimular os autorreceptores D2 pré-sinápticos, inibindo a liberação de DA fásica. Portanto, níveis tônicos de DA são controlados pela COMT e diminuem a liberação fásica de DA (BILDER *et al.*, 2004).

A COMT está envolvida nas transmissões tônica e fásica de DA no CPF e núcleo accumbens, como supracitado. Porém, a atividade de tal enzima pode ser influenciada pelo polimorfismo genético Val158Met que faz com haja alterações em sua termoestabilidade a partir de seus genótipos.

## 2.5 Gene COMT e o polimorfismo Val158Met

O gene COMT, está localizado no cromossoma 22, banda q11.2 (TUNBRIDGE; HARRISON; WEINBERGER, 2006; WITTE; FLÖEL, 2012). É constituído por seis éxons, os dois primeiros sendo não codantes e possui a capacidade de codificar duas transcrições conhecidas, de 1,3 e 1,5 Kb em seres humanos, a partir de dois promotores (TUNBRIDGE; HARRISON; WEINBERGER, 2006). Os promotores P1 e P2 controlam a transcrição de dois RNAm diferentes. Um RNAm mais longo a partir do promotor P2 codifica principalmente uma COMT ligada à membrana (MB-COMT), e um RNAm mais curto a partir do promotor P1 codifica uma COMT solúvel (S-COMT) (Figura 4). A MB-COMT tem maior afinidade para o substrato, mas menor atividade catalítica que a S-COMT. O MB-COMT é predominantemente expressa em neurônios do cérebro, e S-COMT é predominantemente expressa em outros tecidos, tais como fígado, sangue e rim (CHEN *et al.*, 2004).

Figura 4 - O gene COMT e seus transcritos.



Fonte: Figura adaptada do estudo de Zhu, 2002, p. 2.

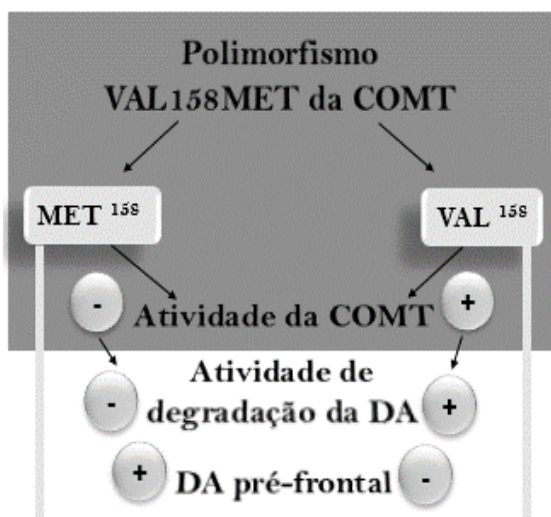
Legenda: O gene COMT é formado por seis éxons e dois promotores, P2 e P1, os quais são responsáveis por controlar a expressão dos transcritos de 1.5 e 1.3 Kb, respectivamente. As posições de início da tradução da MB-COMT e S-COMT, bem como o códon de terminação da tradução e a cauda poli-A (pA) estão indicados.

A maioria dos tecidos humanos expressam ambos os transcritos de RNAm da COMT, mas no cérebro, apenas o transcrito longo é facilmente detectável (CHEN *et al.*, 2004; TUNBRIDGE; HARRISON; WEINBERGER, 2006). Assim, a MB-COMT é a forma enzimática predominante no cérebro (70%), sendo a S-COMT encontrada em níveis reduzidos (30%) (CHEN *et al.*, 2004). Apesar da forma associada à membrana ser expressa em todas as regiões do sistema nervoso central (SNC), dados mostram que existe uma predominância no CPF (MATSUMOTO *et al.*, 2003).

Existe uma distribuição trimodal da atividade da COMT em populações humanas, devido à presença de um polimorfismo funcional Val158Met (rs4680) da COMT na sequência de codificação, o qual consiste em uma substituição G → A, que por sua vez resulta na substituição de uma valina (Val) por uma metionina (Met), na posição 158 da MB-COMT (108 da S-COMT) (TUNBRIDGE; HARRISON; WEINBERGER, 2006). Os homocigotos Met apresentam menor termoestabilidade e, portanto, menor atividade em temperatura fisiológica (CHEN *et al.*, 2004), com taxa de degradação entre 1/3 e 1/4 mais lenta e, conseqüentemente, maior disponibilidade da DA nas fendas sinápticas. Já os homocigotos Val exibem maior atividade da enzima e menores concentrações de DA nas fendas sinápticas (TUNBRIDGE; HARRISON; WEINBERGER, 2006). Como os alelos são codominantes, os heterocigotos Val/Met apresentam níveis intermediários de atividade da COMT e de disponibilidade de DA nas fendas sinápticas (EGAN *et al.*,

2001; TUNBRIDGE; HARRISON; WEINBERGER, 2006; WAHLSTROM *et al.*, 2007) (Figura 5).

Figura 5 - Diferenças na atividade enzimática da COMT de acordo com os dois alelos Val e Met.



Fonte: Figura adaptada do estudo de WITTE; FLOEL, 2012, p. 2.

Legenda: COMT - Catecol-O-metiltransferase; DA – Dopamina.

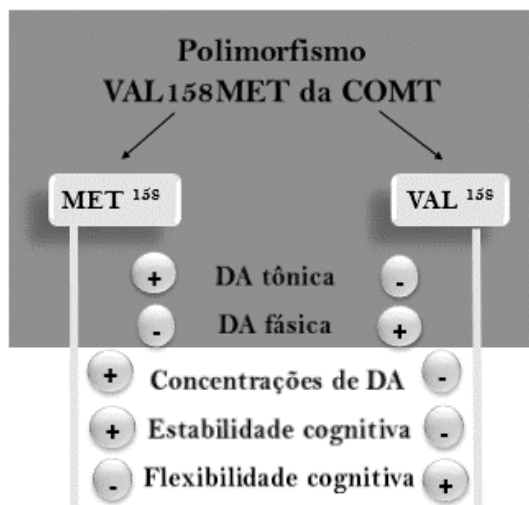
## 2.6 Polimorfismo Val158Met da COMT e os papéis tônico e fásico da DA

O polimorfismo Val158Met da COMT tem sido amplamente investigado nas funções cognitivas de alta ordem, como MT e controle cognitivo (COOLS; D'ESPOSITO, 2011). Bilder *et al.* (2004) levantaram a hipótese de que os efeitos funcionais do polimorfismo da COMT na neurotransmissão DA podem ser melhor compreendidos a partir de ideias emergentes sobre os papéis tônico e fásico da DA no processamento cognitivo (GRACE, 1991), já detalhado anteriormente. Tal teoria propõe que o estímulo tônico dos receptores D1 corticais estabiliza e mantém as informações relevantes, enquanto que a estimulação fásica de receptores D2 do estriado fornece "flexibilidade cognitiva", como atualização e manipulação de informação (GRACE, 1991; ROSA *et al.*, 2010). Assim, estendendo os conceitos supracitados para o polimorfismo Val158Met da COMT, foi proposto que o alelo Met está associado a um aumento da transmissão tônica da DA e o alelo Val a um aumento da transmissão fásica da DA (BILDER *et al.*, 2004; ROSA *et al.*, 2010).

A COMT modula o equilíbrio dos papéis tônico e fásico da DA em áreas subcorticais e a transmissão geral da DA no CPF. O alelo Met aumenta os níveis de DA tônica e diminui a liberação fásica de DA em regiões subcorticais, além de aumentar as concentrações de DA no CPF e as funções associadas à atividade tônica da DA e à estimulação dos receptores D1 corticais. Em contrapartida, o alelo Val aumenta os níveis fásicos de DA e a estimulação de receptores D2 e diminui a liberação tônica de DA subcorticais, além de diminuir as concentrações globais de DA no CPF e reduzir a estimulação de receptores D1 corticais (BILDER *et al.*, 2004). Assim, o alelo Met estaria relacionado ao aumento da transmissão tônica da DA e à estabilidade cognitiva e o alelo Val estaria relacionado ao aumento da transmissão fásica de DA e à flexibilidade cognitiva (Figura 6).

Contudo, a noção de que o aumento do fluxo de DA irá melhorar a função do CPF é uma simplificação. Em vez disso, parece que se os genótipos da COMT de um indivíduo são ou não favoráveis dependerá não só de fatores relativos ao estado do CPF, mas também da natureza da tarefa em questão. Assim, o efeito dos genótipos da COMT no processamento da informação é criticamente dependente da natureza da informação a ser processada (TUNBRIDGE; HARRISON; WEINBERGER, 2006), pois a COMT modula diretamente a atividade pré-frontal relacionada à tarefa (EGAN *et al.*, 2001).

Figura 6 - Diferenças dependentes do polimorfismo Val158Met da COMT na estabilidade e flexibilidade cognitivas.



Fonte: Figura adaptada do estudo de WITTE; FLOEL, 2012, p. 5.  
 Legenda: COMT - Catecol-O-metiltransferase; DA – Dopamina.

Malloy Diniz *et al.* (2013) investigaram se as diferenças funcionais entre os alelos Val e Met da COMT afetariam o comportamento impulsivo. Tal estudo utilizou dois testes para análise de funções neuropsicológicas em uma amostra não clínica composta por 195 participantes. Foram utilizados o *Iowa Gambling Task* (IGT) teste para análise da impulsividade por falta de planejamento e o *Continuous Performance Test* (CPT), teste para análise das impulsividades atencional e motora. Enquanto o primeiro teste relaciona-se à flexibilidade cognitiva, o segundo teste requer estabilidade cognitiva. Os resultados mostraram um desempenho inferior dos indivíduos homozigotos Met na tarefa que requeria maior flexibilidade cognitiva, o IGT. Não houve diferença entre os grupos de genótipos para as medidas do CPT. Nolan *et al.* (2004) investigaram se o polimorfismo Val158Met da COMT tem sido associado aos fenótipos cognitivos e comportamentais na esquizofrenia. Participaram do estudo 26 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo. Os participantes deveriam realizar uma tarefa que possuía blocos de imitação e outros de reversão. Os resultados apresentados mostraram vantagem do alelo Met para o momento da tarefa que requeria estabilidade cognitiva (imitação), mas uma menor flexibilidade cognitiva (reversão).

Rosa *et al.* (2010) investigaram 67 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo e 168 controles saudáveis. Tal estudo analisou os efeitos do polimorfismo Val158Met da COMT utilizando o paradigma de *Stroop*. O nível de exigência da tarefa foi manipulado apresentando itens congruentes ou incongruentes (ex., "verde" escrito em "verde" e "verde" escrito em "vermelho"). Mantendo a demanda da tarefa constante (estabilidade) ou introduzindo mudanças (flexibilidade). Os resultados apresentados mostraram vantagem do alelo Met para o momento da tarefa que requeria estabilidade cognitiva, mas nenhuma vantagem do alelo Val para os momentos da tarefa que requeriam estabilidade ou flexibilidade cognitiva. Tais resultados são inconsistentes com a hipótese dos papéis tônico e fásico da DA na estabilidade e flexibilidade cognitiva.

A partir de diversos estudos (COSTA *et al.*, 2016; MALLOY DINIZ *et al.*, 2013; NOLAN *et al.*, 2004; ROSA *et al.*, 2010; SAGUD *et al.*, 2010; SUN *et al.*, 2014) associando o polimorfismo da COMT e as funções cognitivas em amostras clínicas e não clínicas, foi possível observar que as variantes genéticas da COMT estão relacionadas às tarefas cognitivas abordadas. Porém, apesar das áreas pré-frontais estarem intimamente relacionadas às áreas responsáveis pelo planejamento e



execução motora (ex., AMS, CPM e córtex motor primário), poucos foram os estudos associando tal polimorfismo ao comportamento motor em amostras não clínicas (BAETU *et al.*, 2015; KRAUSE *et al.*, 2014; NOOHI *et al.*, 2014; NOOHI *et al.*, 2016; WITTE *et al.*, 2012).

Baetu *et al.* (2015) utilizaram uma tarefa de aprendizagem de sequência (avaliou-se a capacidade de aprender novas sequências de movimentos, a capacidade de mudar de forma flexível entre duas sequências aprendidas e a capacidade de executar uma sequência após a interferência sobre outra já aprendida anteriormente), na qual o aprendizado é inferido a partir da precisão da previsão ao invés do tempo de reação (TR) investigado nos estudos de Noohi *et al.* (2014) e Witte *et al.* (2012). Foram incluídos neste estudo 161 participantes saudáveis (100 mulheres). Os resultados demonstraram que o único polimorfismo relacionado ao momento da tarefa em que era requerida a capacidade de mudar de forma flexível entre duas sequências aprendidas foi o da COMT. Apenas 22,6% dos participantes com o genótipo Val/Met puderam alternar entre as duas sequências em menos de quatro tentativas nos blocos 3-6, enquanto essa porcentagem foi maior nos genótipos Met/Met (36,8%) e Val/Val (39,5%).

Krause *et al.* (2014) investigaram se o genótipo Met/Met do polimorfismo Val158Met da COMT estava positivamente relacionado com a redução dos custos de duas tarefas no decorrer de uma extensa prática de uma tarefa motora. Foram incluídos neste estudo 22 participantes saudáveis, que já haviam amplamente praticado uma sequência de extensão-flexão de cotovelo, sob diferentes condições de *feedback* aumentado, ao longo de cinco sessões. Quatro grupos foram formados, FB100 (100% de *feedback*), FB50 (50% de *feedback*), DT (50% de *feedback* mais dupla tarefa) e BW10 (*feedback* fornecido nas metas). Os participantes do grupo dupla tarefa (DT) realizaram a tarefa motora simultaneamente a uma tarefa cognitiva. Os resultados demonstraram que independentemente de quaisquer diferenças nas condições de prática dos quatro grupos experimentais, os homozigotos Met foram melhores em reduzir os custos de DT por parte da tarefa secundária (Sternberg) em comparação aos homozigotos Val, enquanto os heterozigotos Val/Met demonstram uma posição intermediária ou indiferente.

Noohi *et al.* (2014) utilizaram de duas tarefas, aprendizagem de sequência motora e adaptação visuomotora, para investigar se os polimorfismos genéticos (Val158Met da COMT e G>T do DRD2) servem como um índice de

diferenças individuais na aprendizagem motora, e em que medida estes efeitos dependem do tipo de tarefa aprendida. Foram incluídas no estudo 72 mulheres saudáveis, jovens e caucasianas. Os resultados demonstraram que para a tarefa de aprendizagem de sequência os genótipos da COMT e do DRD2 podem ser à base do desempenho motor, mas não da aprendizagem motora. Porém, os sujeitos realizaram o experimento em única sessão, não foram realizados testes de aprendizagem (retenção e transferência). Já para a tarefa de adaptação visuomotora os indivíduos com o genótipo Val/Val da COMT foram mais lentos e, não houve associação com o polimorfismo TT do DRD2. Além disso, os resultados não suportaram a contribuição da capacidade de memória de trabalho visuoespacial para nenhum desses efeitos dos genótipos nas tarefas de aprendizagem de sequência e adaptação visuomotora.

Estudos em funções cognitivas e em comportamento motor mostram que existem diferenças na aprendizagem entre os homozigotos Val e Met do polimorfismo da COMT. Além disso, existem indicativos dos efeitos dos genótipos da COMT nos papéis tônico e fásico da dopamina. Porém, estudos que relacionam o polimorfismo Val158Met da COMT e o comportamento motor não investigaram tal associação quando se utiliza uma tarefa de sequência motora que requer via aprendizado o ganho de estabilidade e flexibilidade simultaneamente, que são características fundamentais para à aquisição do comportamento habilidoso. Outro ponto importante é investigar a associação entre o polimorfismo Val158Met da COMT e a comunicação córtico-cortical, pois os genes influenciam o comportamento de um indivíduo através dos seus efeitos no cérebro. Portanto, torna-se importante o entendimento de como as diferenças individuais a partir de polimorfismos genéticos impactam na aprendizagem de tais aspectos do movimento, em uma tarefa que possui características de estabilidade e flexibilidade.

### 3 OBJETIVO GERAL E HIPÓTESE

Investigar a associação entre o polimorfismo Val158Met da catecol-o-metiltransferase (COMT) e a aprendizagem motora.

**H1:** Haverá associação entre o polimorfismo Val158Met da catecol-o-metiltransferase (COMT) e a aprendizagem motora.

#### 3.1 Objetivos específicos e hipóteses

Investigar a associação entre o polimorfismo da COMT e a aprendizagem do tempo absoluto.

**H2:** Sujeitos com o tipo polimórfico Val158Val apresentarão melhor desempenho na dimensão absoluta na fase de aquisição e nos testes de aprendizagem.

Investigar a associação entre o polimorfismo da COMT e a aprendizagem do tempo relativo.

**H3:** Sujeitos com o tipo polimórfico Met158Met apresentarão melhor desempenho na dimensão relativa na fase de aquisição e nos testes de aprendizagem.

Investigar a associação entre o polimorfismo da COMT e a comunicação córtico-cortical.

**H4:** A comunicação córtico-cortical será diferente entre os homozigotos Met e Val.

## 4. MÉTODOS

### 4. 1. Amostra

Tendo em vista a diversidade da população brasileira e a frequência desconhecida dos genótipos da COMT nesta determinada população, optou-se por utilizar um N de 100 indivíduos, uma vez que os poucos estudos realizados no Brasil, utilizaram amostras iguais ou superiores a esse número (por exemplo, MALLOY-DINIZ *et al.*, 2013; LAGE *et al.*, 2014). Tais frequências dos genótipos da COMT foram investigadas em continentes como a Europa e América do Norte e, foi observado que os genótipos Val/Val e Met/Met são encontrados em cerca de 25% da população e que a combinação Val/Met é a mais frequente e pode ser encontrada em cerca de 50% da população (PALMATIER; KANG; KIDD, 1999).

Inicialmente, foi realizada a genotipagem de 100 voluntários universitários, destes, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 40 anos e inexperientes na tarefa motora. Foram incluídos na amostra participantes que apresentaram índice de preferência manual para a mão direita acima de 80 pontos no Inventário de Dominância Lateral de Edimburgo (OLDFIELD, 1971), com acuidade visual normal ou corrigida em ambos os olhos e que declararam não possuir história de distúrbios neurológicos e psiquiátricos ou fazer uso de medicamentos capazes de alterar funções neurais. Os sujeitos foram recrutados por meio de convite pessoal e anúncio na Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional (EEFFTO) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Dos 100 voluntários iniciais, três voluntários foram excluídos da amostra, pois realizaram a tarefa motora em outro estudo. Desses 97 voluntários, 52% eram Val/Met, 34% Val/Val e 14% Met/Met. Devido a essa discrepância optou-se por definir a amostra final baseada no menor percentual de voluntários portadores do genótipo Met/Met (14%). Assim, os demais grupos foram compostos por 14 voluntários cada, definidos aleatoriamente do número total para cada genótipo. A amostra final foi composta por 42 voluntários (15 mulheres e 27 homens), equiparados por genótipo e contrabalanceados por sexo, com média de idade de  $25,1 \pm 5,8$  anos.

Todos os voluntários assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, respeitando todas as normas estabelecidas pelo Conselho Nacional de Saúde para pesquisas com seres humanos, com o CAAE 66025917.7.0000.5149 (ANEXO A).

## 4. 2. Instrumentos e tarefa motora

### 4.2.1 Genotipagem

As amostras de DNA foram obtidas a partir de células de sangue periférico, que foram coletadas por uma profissional devidamente treinada para tal procedimento (técnica em enfermagem). A extração de DNA do sangue total foi feita pelo método salino. Inicialmente, foi colocado um tampão TKM contendo 3% Triton X-100 que tem função de lise celular, uma solução TKM-SDS para desnaturação das proteínas - principal é a carioteca ou membrana nuclear, e uma solução de NaCl 6M que irá separar as proteínas do DNA. Além disso, foi utilizado isopropanol para precipitar o DNA (forma de um gel branco) e o etanol 70% para lavagem da solução. As amostras de DNA foram ressuspensas em TE pH 8.0, quantificadas pelo NanoDrop modelo 200 e armazenadas a 4 °C.

Foi realizada a amplificação do material de DNA por reação em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR) [C1] e analisado o polimorfismo funcional da COMT (Val158Met rs4680) utilizando o TaqMan Genotype assay (Applied Biosystems, CA). A PCR foi realizada seguindo as instruções de acordo com o protocolo padronizado do laboratório CTMM - do marcador Fabricant contendo: 3,5 ul TaqMan Genotipagem Master Mix, 3,4 ul de água DEPC, 0,1 ul TaqMan Genotype Assay (Applied Biosystems, Foster City, CA) e 1,0 ul de DNA com concentração final de 50 ng/ul. Os parâmetros de PCR incluíram uma desnaturação inicial a 95 °C durante 10 minutos, seguido de 50 ciclos a 95 °C durante 15 segundos e 60 °C durante 1 minuto. O genótipo foi determinado com base no modo de discriminação alélica [C2] (Bio-Rad CFX Manager 3.1 - Software, 2012). Os investigadores envolvidos na genotipagem foram cegados e 10% dos genótipos foram realizados como um controle de qualidade.

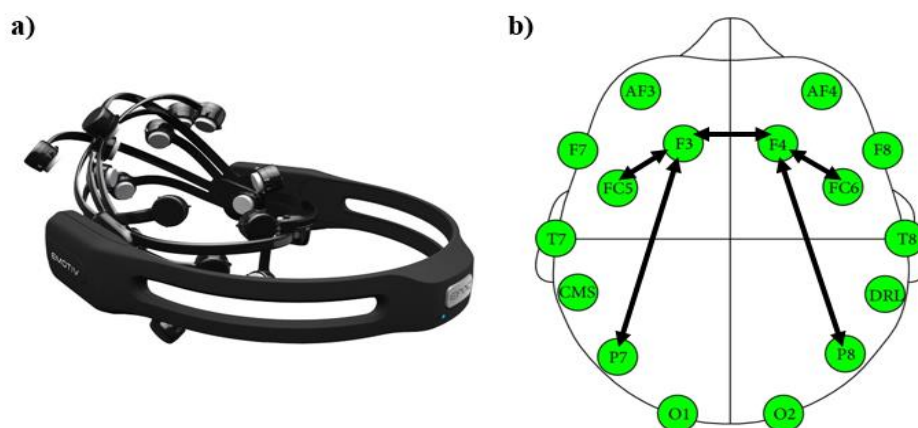
#### 4.2.2 Inventário de Dominância Lateral de Edimburgo

Para determinação do índice de preferência lateral foi empregado o Inventário de Dominância Lateral de Edimburgo (OLDFIELD, 1971), constituído por 10 questões sobre preferência lateral na execução de 10 tarefas motoras realizadas usualmente pela maioria das pessoas (ANEXO B). O voluntário deveria apresentar índice de preferência acima de 80 pontos para a mão direita.

#### 4.2.3 Eletroencefalografia (EEG)

O aparelho de eletroencefalografia utilizado foi o Emotiv Epop+ (Emotiv Technology Inc., USA). O *software* EmotivPRO foi utilizado para adquirir o registro eletroencefalográfico dos dados brutos. Dezesesseis eletrodos para registro da atividade elétrica do escalpo foram usados: AF3, F7, F3, FC5, T7, P7, O1, O2, P8, T8, FC6, F4, F8, FC4, M1 e M2 (Figura 7). A localização destes eletrodos se deu em conformidade com o sistema 10-20 de padronização internacionalmente reconhecido (JASPER, 1958). Dois eletrodos foram utilizados: no processo mastóide (M1 e M2) de ambos os lados do crânio como eletrodos referenciais para o registro dos sinais pelos eletrodos do escalpo. A taxa de amostragem foi de 128 amostras/s para todos os canais.

Figura 7 - Aparelho de eletroencefalografia e eletrodos referentes às áreas investigadas.

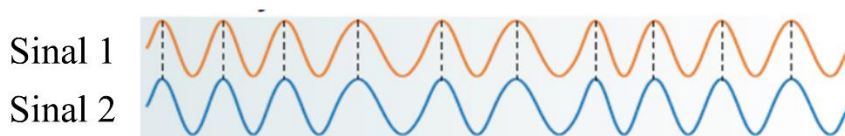


Legenda: a) Aparelho de eletroencefalografia (Emotiv Epop+) utilizado durante a fase de aquisição e testes de aprendizagem; b) Eletrodos referentes às áreas frontais (F3 e F4), áreas motoras secundárias (FC5 e FC6) e parietais (P7 e P8). As setas indicam as combinações de eletrodos para a análise da coerência.

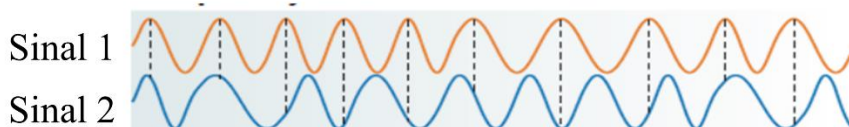
O EEG foi utilizado durante toda a fase de aquisição e testes de aprendizagem. O registro realizado pelo EEG permite analisar a atividade oscilatória do potencial extracelular dos neurônios e se for feito em dois ou mais pontos sequenciais ao longo do tempo, extrai-se uma série temporal (LACHAUX *et al.*, 1999). Dentre as técnicas de análises de séries temporais pode-se citar a coerência (Coh) por sincronia em fase ou *Phase Locked Value* (LANCHAUX *et al.*, 1999), que foi utilizada no presente estudo. A Coh (*Phase Locked Value*) refere-se à oscilação coincidente das fases (picos e vales) de uma determinada frequência em função do tempo em sinais distintos. Quanto maior a coincidência entre picos e vales de dois sinais, maior será a Coh entre eles. Por exemplo, se os picos de atividade oscilatória do sinal 1 invariavelmente ocorrem no mesmo tempo que os picos de atividade oscilatória do sinal 2, infere-se que essas regiões estão em sincronia (Figura 8A), por outro lado, caso a atividade oscilatória não ocorra no mesmo tempo infere-se que essas regiões não estão em sincronia (Figura 8B).

Figura 8 - Sinais sincronizados (A) e não sincronizados (B) de dois canais.

#### A) Sincronizados



#### B) Não sincronizados



Fonte: Adaptado de Fell e Axmacher (2011).

Quando se compara as fases de oscilação de dois sinais é possível observar a formação de um ângulo (ex.,  $0^\circ$  no pico e  $180^\circ$  no vale). O sinal (positivo ou negativo) do ângulo formado entre a fase pode determinar a direção da Coh e com isso a influência de um determinado grupo de neurônios em relação a outro (FRÖHLICH; MCCORMICK, 2011). Quando duas áreas estão sincronizadas a Coh entre elas aumenta, e por consequência, estas regiões se tornam fortalecidas entre

si (FELL; AXMACHER, 2011). A Coh aumenta pois o sincronismo entre as áreas permite inferir que vários *input's* sinápticos estão chegando nos grupos de neurônios pós-sinápticos ao mesmo tempo (denominado somação espacial) (KÖNIG; ENGEL; SINGER, 1996). Ocasionalmente uma rápida despolarização e aumentando o potencial pós-sináptico da membrana. A rápida despolarização causa mais impacto no desencadeamento de potenciais de ação em relação à lenta despolarização, devido à rápida e constante inativação dos canais de sódio (AZOUZ; GRAY, 2000). Ou seja, o aumento na Coh leva ao aumento do potencial da membrana fortalecendo as conexões entre as regiões. Esse fortalecimento das conexões pode estar associado aos processos internos envolvidos na produção da resposta motora.

Assim, a Coh varia de 0 (ausência de sincronização de fase) a 1 (perfeita sincronização de fase) e indica a quantidade de comunicação córtico-cortical entre dois eletrodos e foi realizada entre as combinações de eletrodos F3-F4, F4-P8, F4-FC6, F3-P7 e F3-FC5. As regiões de interesse foram: áreas motoras secundárias, pré-frontais e parietais, representadas pelos eletrodos F4-F3 e FC6-FC5, que são funcionalmente responsáveis pelo planejamento motor e controle voluntário da ação e para funções executivas e P7-P8, devido à sua relação com a integração sensório-motora. Os valores de coerência foram calculados em 10 blocos de 12 tentativas para a fase de aquisição e 1 bloco de 12 tentativas para cada teste de aprendizagem para a banda Teta (4-7 Hz) que está associada ao processamento cognitivo, principalmente para o controle de processos de MT (BRAUNS *et al.*, 2014; SAUSENG *et al.*, 2010) e também à identificação e codificação de estímulos sensoriais e aos mecanismos de integração sensório-motora (BRAUNS *et al.*, 2014) e a banda Alfa (8-13 Hz) que está associada ao processamento cognitivo e foco de atenção, nos sistemas visual e somatossensorial (HAEGENS *et al.*, 2014) e inibição de atividade não essencial facilitando o desempenho na tarefa (BAZANOVA; VERNON, 2013; KLIMESCH *et al.*, 2007).

A implementação da comunicação córtico-cortical baseada na Coh temporal foi realizada por um membro do Grupo de Estudos em Desenvolvimento e Aprendizagem Motora (GEDAM) e do Núcleo de Neurociências do Movimento (NNeuroM) e ocorreu em três momentos: (1) desenvolvimento do *software* de controle e armazenado das variáveis de desempenho motor; (2) desenvolvimento do sistema de sincronismo entre a tarefa motora e o EEG; e (3) desenvolvimento do sistema de análise da comunicação córtico-cortical baseada na Coh temporal.



Os dados da tarefa motora e do EEG foram coletados simultaneamente em dois programas diferentes no mesmo computador (da tarefa motora e do EEG) e armazenados em arquivos distintos. Para que ocorresse o posterior sincronismo dos dados, um operador (*While*) foi posicionado no início do código da tarefa motora (rotina do Labview). Esse operador somente poderia responder ao próximo clique com o botão esquerdo do mouse, que deveria ser efetuado no botão para adquirir os dados no *software* do EEG. Esse procedimento visou garantir a distinção do momento no qual os dados do EEG começaram a ser adquiridos (“ponto zero”). Posterior ao clique se iniciou a tarefa motora e aquisição dos dados do EEG, ambos com programas distintos e simultâneos. Além disso, no momento em que o botão foi pressionado, o tempo, em termos absolutos (ex., 19h, 30 min, 12s, e 934,8784 ms), foi armazenado na tarefa motora (em formato American Standard Code for Information Interchange – ASCII), esse tempo foi crucial para o sincronismo. Vale ressaltar que a aquisição dos dados no EEG (Modelo Emotiv Epoc+) foi realizada utilizando um *software* básico disponibilizado pelo fabricante do EEG. No presente estudo foi utilizado o EmotivPRO.

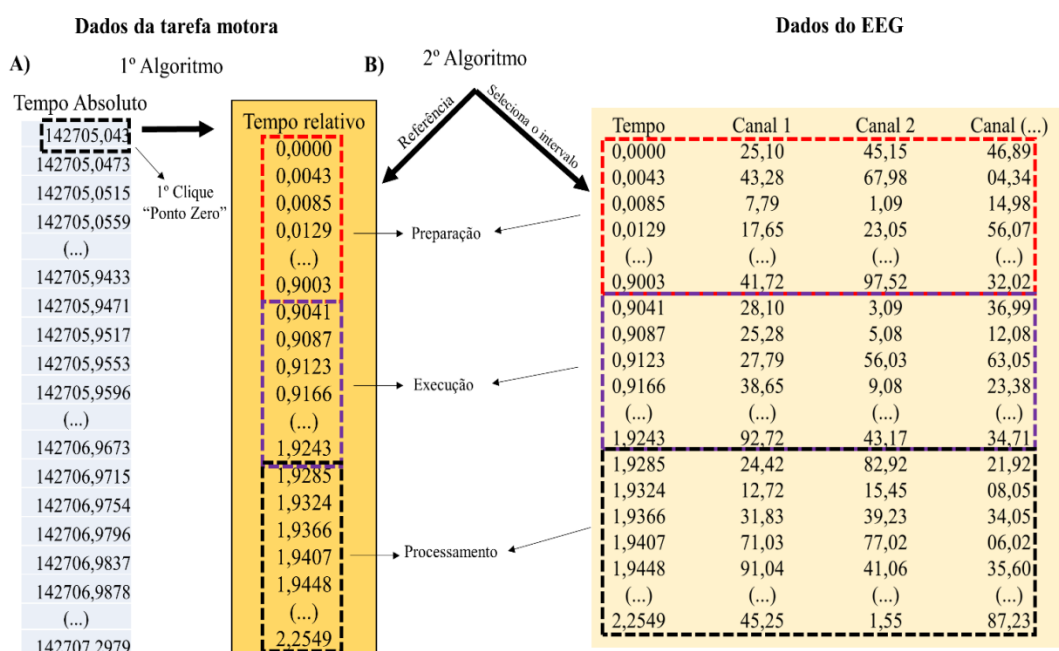
Em alguns outros pontos da tarefa motora (rotina do Labview) foram posicionados operadores que responderam a determinados comandos, armazenando o tempo da ocorrência desses momentos. Esses operadores serviram para marcar o início e o fim de cada tentativa (quando necessário) e possíveis momentos distintos que compõe a resposta motora (ex., tempo de preparação, execução e processamento). Após a aquisição dos dados, os tempos absolutos foram convertidos em tempos relativos utilizando um algoritmo desenvolvido no Matlab (Natick, MA, EUA). A relativização dos dados se deu pela referência do primeiro operador (início da aquisição no EEG), que foi o “ponto zero” dos dados, assim todos os demais valores absolutos foram subtraídos pelo “ponto zero”.

Após a relativização do tempo na tarefa motora outro algoritmo, também desenvolvido no Matlab, utilizou esse arquivo para delimitar os momentos da resposta motora no arquivo no *software* do EEG, gerando sincronismo entre a tarefa motora e os dados adquiridos no EEG. Por exemplo, no arquivo da tarefa motora indica que o evento 1 ocorreu aos 900,567 ms (tempo já relativizado em função do “ponto zero”) e que o evento 2 correu as 1.800, 567 ms, suponhamos que o evento 1 diz respeito ao início da execução em uma determinada tarefa e o evento 2 ao fim dessa execução, assim, para se obter o intervalo de dados que equivale aquela

execução basta que o algoritmo utilize os dados de referência do arquivo da tarefa motora e selecionar todos os dados daquele intervalo correspondente no EEG (ex. intervalo entre 900,567 e 1.800, 567 ms).

A Figura 9 resume o desenvolvimento do sistema de sincronismo entre a tarefa motora e o EEG. O primeiro algoritmo (FIGURA 9A) foi responsável por transformar os dados absolutos em relativos utilizando o primeiro clique com o botão esquerdo do mouse (“ponto zero”). O segundo algoritmo (Figura 9B) foi responsável por selecionar os intervalos com referência no arquivo da tarefa motora.

Figura 9 - Figura representativa do desenvolvimento do sistema de sincronismo entre a tarefa motora e o EEG.



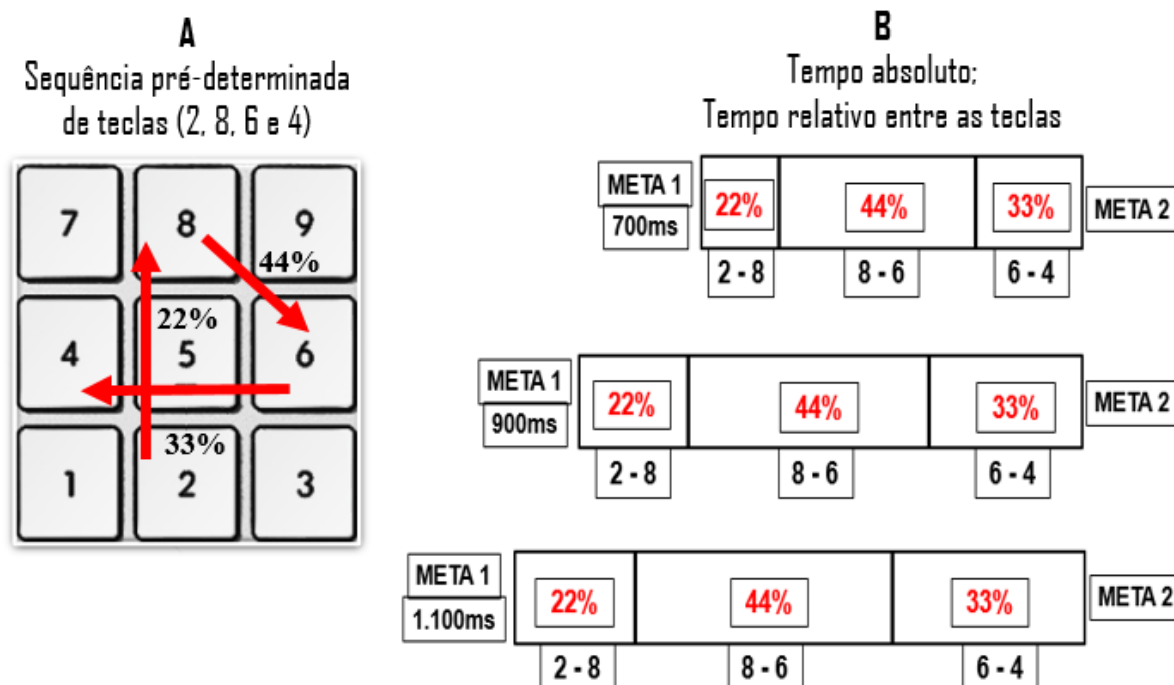
Observe na Figura 9 que a coluna tempo referente à tarefa motora (cor laranja) é semelhante à coluna tempo do arquivo do EEG (cor rosa), em decorrência da relativização dos valores. Pois, o valor utilizado para relativizar (“ponto zero”) indicado na coluna azul, equivale ao exato momento no qual se iniciou a aquisição dos dados no EEG. A partir de então, basta observar o valor atribuído na coluna do tempo relativo (cor laranja), e, utilizá-la como referência para poder selecionar os momentos que compõem a resposta motora, dentro dos canais de interesse. Para exemplificar, na Figura 9 foi utilizada a primeira tentativa da tarefa motora cuja tentativa subdivide em três momentos: planejamento, execução e processamento. A

subdivisão em três momentos indica que há três operadores (além do operador que responde ao “ponto zero”) na tarefa motora que respondem a determinados comandos indicando o início de cada momento do movimento na tentativa.

#### 4.2.4 Tarefa de sequência motora (sequenciamento de teclas)

Foi utilizado um microcomputador (Dell XPS 8920), conectado a uma televisão, no qual os participantes utilizaram um teclado numérico para digitar uma sequência pré-determinada de teclas com o dedo indicador da mão direita. A tarefa foi similar à utilizada por Apolinário-Souza *et al.* (2016) e Lage *et al.* (2007) e consistiu em realizar uma sequência de movimentos, digitando os números 2, 8, 6 e 4 nos tempos alvos absolutos de 700, 900 e 1.100 ms e em um tempo relativo entre as teclas (22.2% de 2 para 8, 44.4% de 8 para 6 e 33.3% de 6 para 4) (Figura 8). A tarefa foi controlada e os dados armazenados por meio de um *software*.

Figura 10 - Desenho esquemático das teclas digitadas durante o experimento e os tempos absoluto e relativo.



Fonte: Figura adaptada do estudo de APOLINÁRIO-SOUZA, 2014, p. 31.

Legenda: (A) teclado numérico e a sequência pré-determinada (2, 8, 6 e 4) (B) Tempos alvos absoluto e relativo.

#### 4. 3. Delineamentos e procedimentos

A coleta de dados foi realizada pela própria discente do Programa de Pós-Graduação em Ciências do Esporte da UFMG e aconteceu de forma individualizada. O estudo foi realizado em três dias. No primeiro dia os voluntários assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, as eventuais dúvidas ou questões sobre a pesquisa foram esclarecidas e o Inventário de Dominância Lateral de Edimburgo (OLDFIELD, 1971) foi respondido. Além disso, foi realizada a coleta do sangue dos participantes por uma profissional devidamente treinada (técnica em enfermagem) para posterior extração do DNA e processo de genotipagem.

Dois meses após a genotipagem e definição dos grupos, os voluntários da amostra final foram contatados para a realização da tarefa motora. A tarefa motora foi realizada em dois dias consecutivos, sendo que no primeiro dia foi feita a fase de aquisição. Antes da execução da tarefa motora os indivíduos receberam instrução verbal e demonstração e as formas de *feedback* disponibilizadas pelo *software*. Assentados em frente ao microcomputador e à televisão, os voluntários ajustaram a cadeira e o teclado aos seus critérios. A coleta foi realizada em uma sala específica para essa finalidade. A informação sobre os tempos relativos foi disposta durante toda a fase de aquisição na tela do microcomputador e ao início de cada tentativa a informação sobre o tempo alvo total foi disponibilizada para os participantes. Após a acomodação do participante foi instalado o aparelho de eletroencefalografia.

Os voluntários foram aleatoriamente alocados e contrabalanceados em sexo, em três grupos experimentais: Val/Val, Val/Met e Met/Met. Foram praticadas 120 tentativas da tarefa motora (LAGE *et al.*, 2007) em três diferentes tempos totais: 700, 900 e 1.100 ms. Cada participante praticou 40 tentativas em cada um dos três tempos totais de forma pseudoaleatória, evitando apenas a repetição consecutiva dos tempos totais. Independente dos tempos absolutos variarem, os tempos relativos permaneceram os mesmos em todas as tentativas. Assim, os tempos absolutos exigiram aprendizagem da flexibilidade e os tempos relativos demandaram aquisição de estabilidade na execução. Durante a fase de aquisição os participantes receberam o conhecimento de resultado (CR) após cada tentativa, que incluiu as seguintes informações: erro percentual de cada um dos três tempos relativos, tempo total absoluto em milissegundos e percentual do erro total relativo que se refere a soma dos três valores de erro relativo apresentados na tela do monitor (Figura 9). O

intervalo mínimo entre as tentativas foi de seis segundos. Sendo assim, após seis segundos do término de uma tentativa, o voluntário poderia começar a próxima tentativa quando preferisse.

Figura 11 - Descrição do conhecimento dos resultados recebido pelos participantes após cada tentativa na fase de aquisição.

<b>2-8</b>	<b>8-6</b>	<b>6-4</b>	<b>Tempo alvo</b>	
22	44	33	700	
<b>2-8</b>	<b>8-6</b>	<b>6-4</b>	<b>Tempo total</b>	<b>Erro relativo Total</b>
0	0	0	0	0

Fonte: Figura retirada do *software*.

No segundo dia foram realizados os testes de aprendizagem 1 e 2. O teste de aprendizagem 1 se deu a partir da execução de um tempo total já produzido, em um novo contexto, o de prática constante, pois na fase de aquisição houve mudanças nos tempos absolutos tentativa a tentativa. Já o teste de aprendizagem 2 se deu a partir da produção de um novo tempo total em um novo contexto de prática. Após 24 horas do fim da fase de aquisição foi realizado o teste de aprendizagem 1 (12 tentativas) com o tempo absoluto de 900 ms. Já o teste de aprendizagem 2 (12 tentativas) foi realizado imediatamente após o teste de aprendizagem 1 no tempo absoluto de 1.300 ms, ambos os testes foram executados sem o fornecimento de CR.

#### 4.4 Variáveis

##### 4.4.1 Variáveis independentes

Genótipos da COMT (Val/Val, Val/Met e Met/Met).

#### 4.4.2 Variáveis dependentes

Foram utilizados os erros do tempo relativo e do absoluto. Esses erros fornecem informações sobre a estabilidade (erro relativo) e a flexibilidade motora (erro absoluto) ao longo da prática e nos testes de aprendizagem.

##### 4.4.2.1 Erro relativo (ER)

O ER se refere à soma das diferenças entre a proporção alvo e a proporção atingida para cada segmento.  $ER = |S1 - 22,2| + |S2 - 44,4| + |S3 - 33,3| \times 100$ . Sendo que:

- Segmento 1 (S1): refere-se ao tempo entre os toques nas teclas 2 e 8;
- Segmento 2 (S2): refere-se ao tempo entre os toques nas teclas 8 e 6;
- Segmento 3 (S3): refere-se ao tempo entre os toques nas teclas 6 e 4.

As proporções dos segmentos foram calculadas pela equação:  $S_n = (\text{tempo realizado no segmento } n / \text{tempo total do movimento}) \times 100$ . Essa medida se relaciona ao ganho de consistência, ou seja, a formação da estrutura do movimento (dimensão relativa).

##### 4.4.2.2 Erro absoluto (EA)

O EA corresponde à diferença entre o tempo total realizado em valor absoluto e o tempo total desejado e possibilita que inferências sobre a capacidade de parametrização dos sujeitos sejam realizadas, ou seja, sobre a flexibilidade adquirida na aprendizagem (dimensão absoluta).

##### 4.4.2.3 Taxa de Adaptação (TA)

Foi realizada uma regressão linear, separadamente para cada participante, entre as 120 tentativas (x) e seus respectivos desempenhos (y). O valor de slope da regressão foi utilizado como taxa de adaptação. O mesmo foi feito para as 12 tentativas de cada teste de aprendizagem. A partir da taxa de adaptação infere-se a mudança no comportamento do indivíduo do início para o final da fase de aquisição a cada tentativa, assim como para os testes de aprendizagem. Assim, tal

medida está relacionada com o quanto o indivíduo melhora ou piora seu desempenho tentativa a tentativa.

#### 4.4.2.4 Aprendizagem *on-line*

Diferença no desempenho do início para o final da fase de aquisição.

Sendo que:

$$A_{on} = B10 - B1$$

- $A_{on}$  – Aprendizagem *on-line*;
- B1 – Primeiro bloco da fase de aquisição;
- B10 – Último bloco da fase de aquisição.

#### 4.4.2.5 Aprendizagem *off-line*

O período entre a fase final da aquisição e os testes de aprendizagem, constituído pelos processos de consolidação da memória motora dependentes do tempo. Para inferir sobre tais processos foi realizada uma análise subtraindo o último bloco da fase de aquisição dos testes de aprendizagem 1 e 2. Sendo que:

$$A_{off} = TA1 - B10 \text{ e } A_{off} = TA2 - B10$$

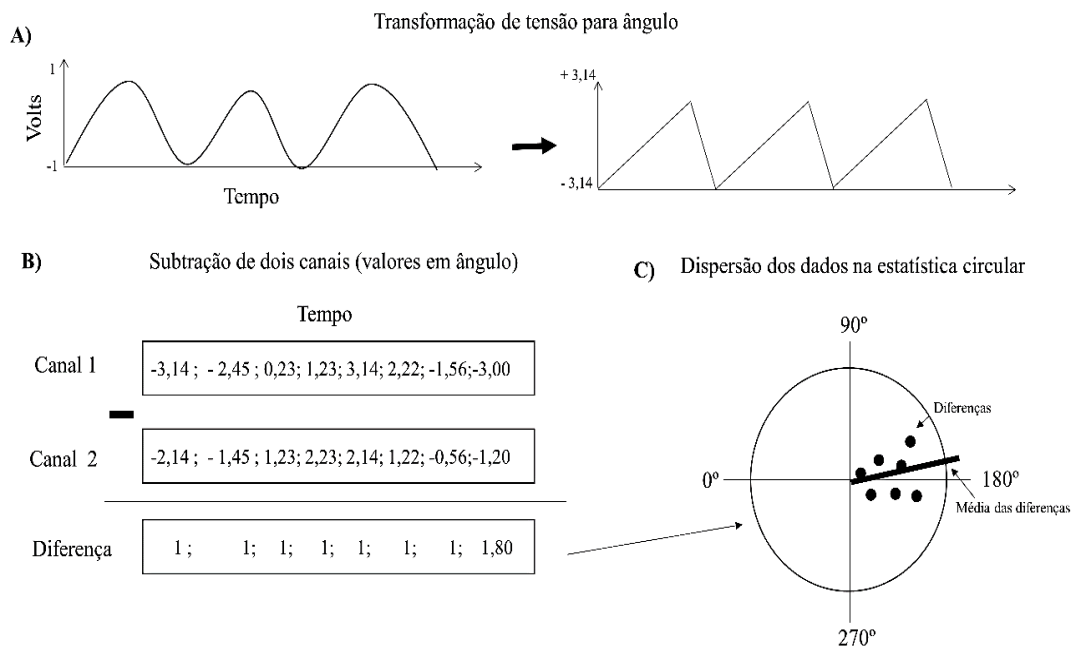
- $A_{off}$  – Aprendizagem *off-line*;
- TA1 – Teste de Aprendizagem 1;
- TA2 – Teste de Aprendizagem 2;
- B10 – Último bloco da fase de aquisição.

#### 4.4.2.6 Coerência entre eletrodos do EEG

A Coh varia de 0 (ausência de sincronização de fase) a 1 (perfeita sincronização de fase) e indica a quantidade de comunicação córtico-cortical entre dois eletrodos. A análise da comunicação córtico-cortical baseada na Coh temporal seguiu o método proposto por Lachaux *et al.* (1999). O método proposto, de forma geral, transforma os dados de tensão (voltagem), em uma determinada banda de frequência, em valores de ângulo (representados em  $P_i$ ) e compara a diferença da

dispersão dos valores de dois sinais em um determinado intervalo, quanto menor a dispersão dos dados maior será a Coh, e o contrário também é verdadeiro. É possível observar na Figura 12A a transformação dos dados (hipotéticos) de tensão para ângulos, na Figura 12B a subtração de dois dos sinais extraídos em dois canais, já transformados em ângulos, e na Figura 12C os dados plotados na estatística circular indicando a média e a dispersão dos dados.

Figura 12 - Figura representativa do desenvolvimento do sistema de sincronismo entre a tarefa motora e o EEG.



#### 4.5 Tratamento dos dados

A análise descritiva dos dados deu-se em média e desvio padrão para todas as variáveis. Os dados relacionados ao desempenho motor foram organizados na fase de aquisição em 10 blocos de 12 tentativas cada e nos testes de aprendizagem 1 e 2 em um bloco de 12 tentativas cada. Atestou-se os pressupostos de normalidade dos dados através do teste de *Shapiro-Wilk* ( $p > 0,05$ ), homogeneidade através de *Levene* ( $p > 0,05$ ) e a esfericidade dos dados através de *Mauchly* ( $p > 0,05$ ). Para aquelas variáveis em que não foi identificada esfericidade utilizou-se a correção de *Greenhouse-Geisser*. Para análise inferencial entre grupos foi utilizada uma ANOVA *two-way* com medidas repetidas no segundo fator para a



fase de aquisição (3 grupos x 10 blocos). Para cada um dos testes de aprendizagem, 1 e 2 (3 grupos x 1 bloco) foi utilizada uma ANOVA *one-way*. O teste *post-hoc* de Tukey foi utilizado para indicar quais as diferenças entre os grupos. Foi realizada uma regressão linear para calcular a taxa de adaptação de cada participante. A relação entre a mudança *on-line* e os testes de aprendizagem foi observada através do teste de correlação de *Pearson*. Para comparar os grupos na aprendizagem *off-line* foi utilizada uma ANOVA *one-way*.

Para análise inferencial da coerência utilizou-se de uma ANOVA *three-way* (3 grupos x 10 blocos x 5 combinações) para a fase de aquisição e uma ANOVA *two-way* com medidas repetidas no segundo fator (3 grupos x 5 combinações) para cada um dos testes de aprendizagem. Essas análises foram realizadas para cada momento (planejamento ou execução) dentro de cada banda (teta ou alfa).

O tamanho do efeito ( $\eta^2$ ) para a ANOVA independente de um fator foi calculado a partir da fórmula:

$$\eta^2 = SS_M/SS_T$$

Sendo  $SS_M$  o efeito entre grupos e  $SS_T$  a quantidade total de variância nos dados.

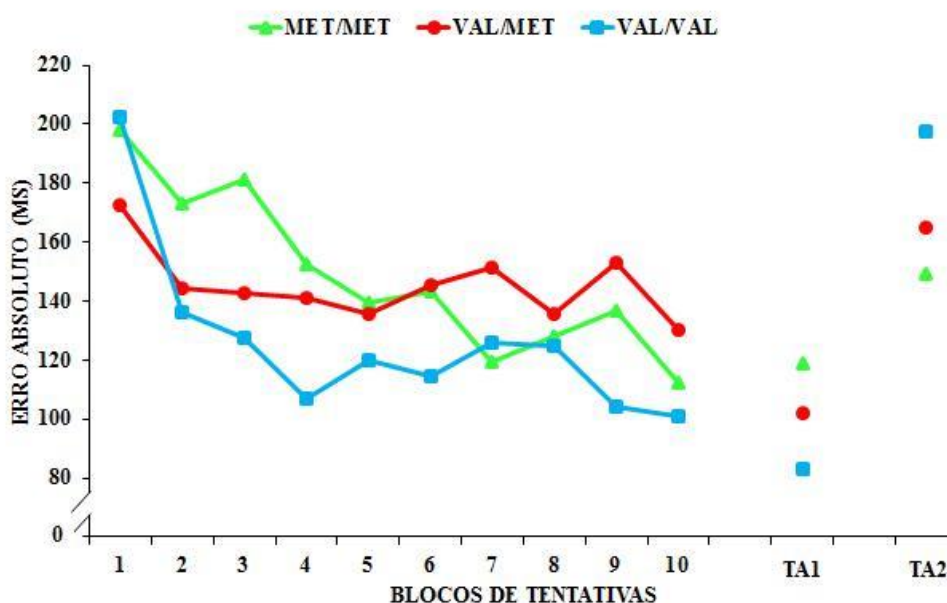
A organização dos dados, bem como as análises foram realizadas utilizando o *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 20.0 e o nível de significância considerado foi  $p < 0,05$ .

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Erro Absoluto (EA)

A análise descritiva indicou que todos os grupos apresentaram uma melhora no desempenho do início para o final da fase de aquisição, caracterizado pela diminuição do EA. O grupo Val/Val foi teve menor erro na fase de aquisição em relação ao Val/Met e ao grupo Met/Met no teste de aprendizagem 1. Em relação ao teste de aprendizagem 2 os grupos foram similares (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Médias do erro absoluto de todos os grupos experimentais na fase de aquisição (blocos de tentativas de 1 a 10) e testes de aprendizagem 1 (TA1) e 2 (TA2) em blocos de 12 tentativas.



#### 5.1.1 Fase de aquisição

Foi encontrada diferença significativa na comparação entre os grupos [ $F(2,39) = 3,809$ ,  $p = 0,031$ ,  $\eta^2 = 0,163$ ]. O *post-hoc* de Tukey indicou superioridade do grupo Val/Val em relação ao Val/Met ( $p = 0,044$ ). Houve diferença significativa na comparação entre os blocos [ $F(1,9) = 14,651$ ,  $p = 0,001$ ,  $\eta^2 = 0,273$ ]. O *post-hoc* de Tukey indicou diferença entre os seguintes blocos:

- O 1º bloco com maior número de erros que o 2º ( $p = 0,003$ ), que o 3º ( $p = 0,009$ ) e que os demais blocos ( $p = 0,001$ );
- O 2º bloco com menor número de erros que o 1º ( $p = 0,003$ ) e maior número de erros que o 10º ( $p = 0,001$ );
- O 3º bloco com menor número de erros que o 1º ( $p = 0,009$ ) e maior número de erros que o 10º ( $p = 0,017$ );
- O 10º bloco não se diferiu dos 4º, 5º, 6º, 7º, 8º e 9º blocos ( $p > 0,05$ ).

### 5.1.2 Testes de aprendizagem

Foi encontrada diferença significativa entre os grupos no teste de aprendizagem 1 [ $F_{(2,39)} = 3,324$ ,  $p = 0,046$ ,  $\eta^2 = 0,171$ ]. O *post-hoc* de Tukey indicou que o grupo Val/Val foi superior ao grupo Met/Met ( $p = 0,036$ ). Não foi encontrada diferença significativa entre os grupos no teste de aprendizagem 2 [ $F_{(2,39)} = 2,060$ ,  $p = 0,141$ ,  $\eta^2 = 0,121$ ].

## 5.2 Erro Relativo (ER)

A análise descritiva indicou que todos os grupos apresentaram uma melhora no desempenho do início para o final da fase de aquisição, caracterizado pela diminuição do ER. Os grupos foram similares na fase de aquisição e nos testes de aprendizagem (Gráfico 2).

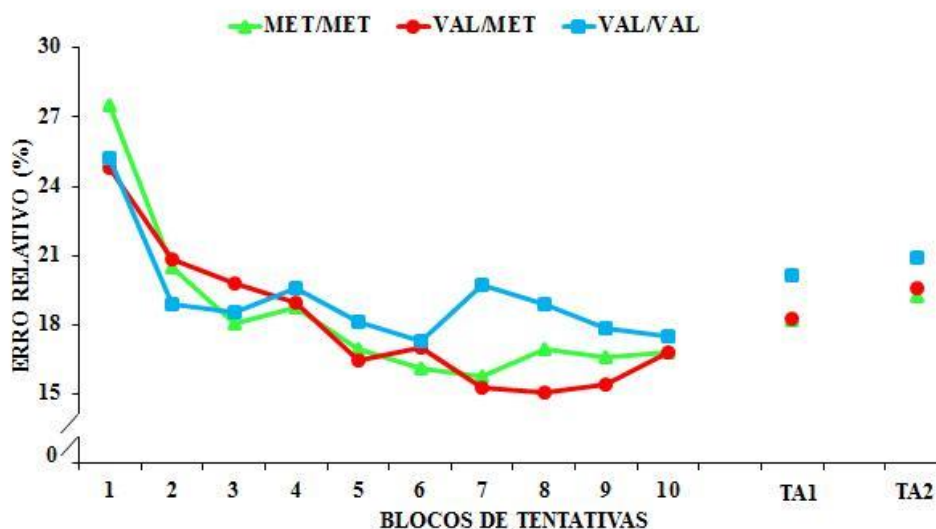
### 5.2.1 Fase de aquisição

Não foi encontrada diferença significativa na comparação entre os grupos [ $F_{(2,39)} = 0,211$ ,  $p = 0,811$ ,  $\eta^2 = 0,011$ ]. Houve diferença significativa na comparação entre os blocos [ $F_{(1,9)} = 10,099$ ,  $p = 0,001$ ,  $\eta^2 = 0,745$ ]. O *post-hoc* de Tukey indicou diferença entre os seguintes blocos:

- O 1º bloco com maior número de erros comparado aos demais ( $p < 0,001$ );
- O 2º bloco com maior número de erros que o 6º ( $p = 0,015$ );

- O 10º bloco não se diferiu dos 2º, 3º, 4º, 5º, 6º, 7º, 8º e 9º blocos ( $p > 0,05$ ).

Gráfico 2 – Médias do erro relativo de todos os grupos experimentais na fase de aquisição (blocos de tentativas de 1 a 10) e testes de aprendizagem 1 (TA1) e 2 (TA2) em blocos de 12 tentativas.



### 5.2.2 Testes de aprendizagem

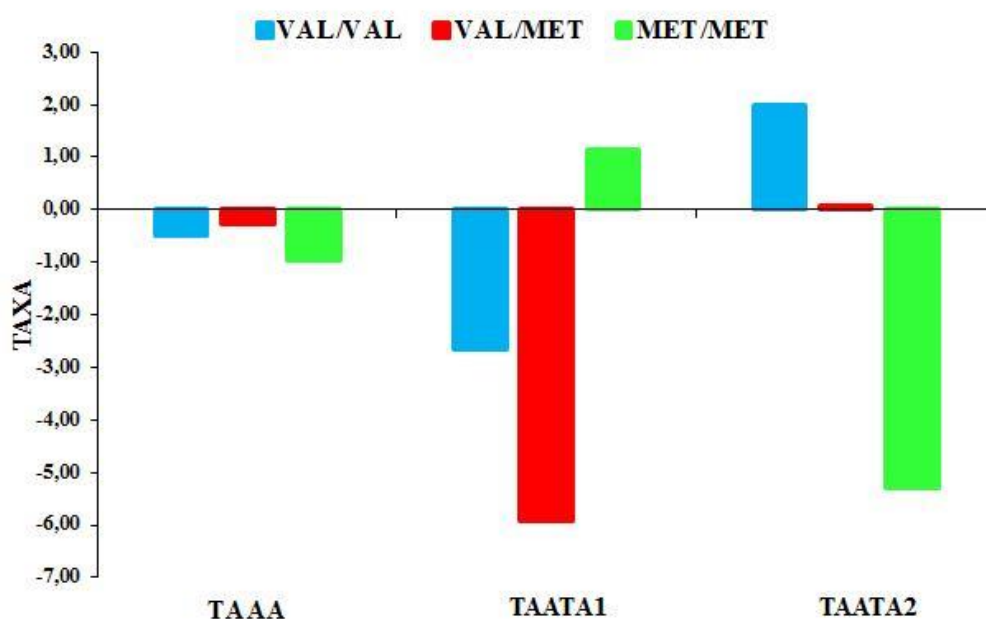
Não foram encontradas diferenças significantes entre os grupos no teste de aprendizagem 1 [ $F_{(2,41)} = 0,286$ ,  $p = 0,753$ ,  $\eta^2 = 0,041$ ] ou no teste de aprendizagem 2 [ $F_{(2,41)} = 0,218$ ,  $p = 0,805$ ,  $\eta^2 = 0,037$ ].

## 5.3 Taxa de adaptação

### 5.3.1 Erro Absoluto

Todos os grupos reduziram o erro de forma similar nas 120 tentativas da fase de aquisição. No teste de aprendizagem 1 apenas o grupo Met/Met apresentou um aumento no erro. No teste de aprendizagem 2 tal grupo apresentou uma redução no erro que foi diferente em relação aos demais grupos (Gráfico 3).

Gráfico 3 – Taxa de adaptação para o tempo absoluto na fase de aquisição e nos testes de aprendizagem 1 (TA1) e 2 (TA2).



Legenda: TAAA – Taxa de adaptação do erro absoluto na fase de aquisição; TAATA1 - Taxa de adaptação do erro absoluto no teste de aprendizagem 1; TAATA2 - Taxa de adaptação do erro absoluto no teste de aprendizagem 2.

### 5.3.1.1 Fase de aquisição

Não houve diferença significativa na comparação da taxa de adaptação entre os grupos [ $F_{(2,41)} = 2,657$ ,  $p = 0,083$ ,  $\eta^2 = 0,146$ ].

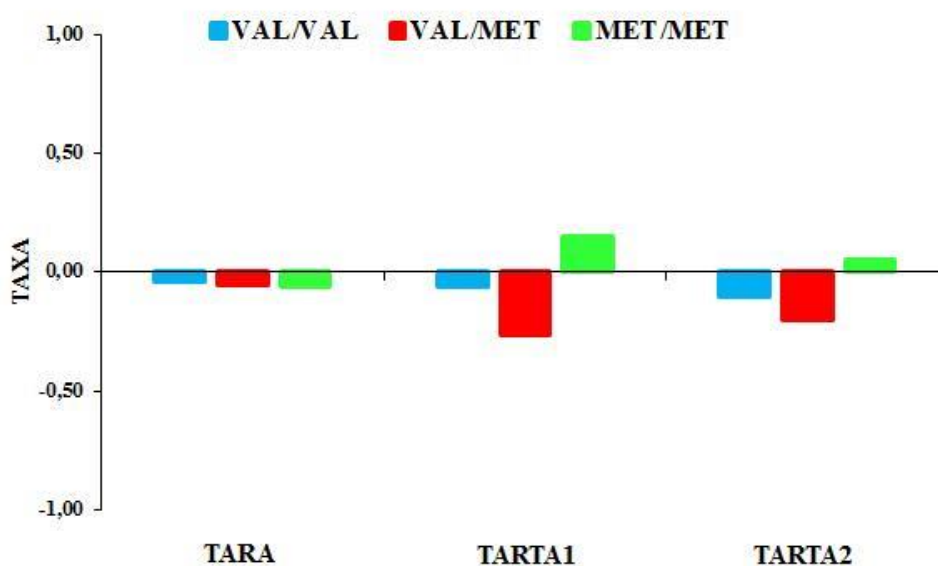
### 5.3.1.2 Testes de aprendizagem

Houve diferença significativa entre os grupos no teste de aprendizagem 1 [ $F_{(2,41)} = 3,529$ ,  $p = 0,039$ ,  $\eta^2 = 0,179$ ]. O *post-hoc* de Tukey indicou que o grupo Val/Met foi diferente do grupo Met/Met ( $p = 0,037$ ), sendo que o grupo Val/Met reduziu o erro e o grupo Met/Met aumentou o erro. Houve diferença significativa entre os grupos no teste de aprendizagem 2 [ $F_{(2,41)} = 3,764$ ,  $p = 0,032$ ,  $\eta^2 = 0,187$ ]. O *post-hoc* de Tukey indicou que o grupo Met/Met foi diferente do grupo Val/Val ( $p = 0,034$ ), sendo que o grupo Met/Met reduziu o erro e o grupo Val/Val aumentou o erro.

### 5.3.2 Erro relativo

Todos os grupos reduziram o erro de forma similar. Nos testes (aprendizagem 1 e 2) apenas o grupo Met/Met possui um aumento do erro (Gráfico 4).

Gráfico 4 – Taxa de adaptação para o tempo relativo na fase de aquisição e nos testes de aprendizagem 1 (TA1) e 2 (TA2).



Legenda: TARA – Taxa de adaptação do erro relativo na fase de aquisição; TARTA1 - Taxa de adaptação do erro relativo no teste de aprendizagem 1; TARTA2 - Taxa de adaptação do erro relativo no teste de aprendizagem 2.

#### 5.3.2.1 Fase de aquisição

Não houve diferença significativa na comparação da taxa de aprendizagem entre os grupos [ $F_{(2,41)} = 0,544$ ,  $p = 0,585$ ,  $\eta^2 = 0,058$ ].

#### 5.3.2.2 Testes de aprendizagem

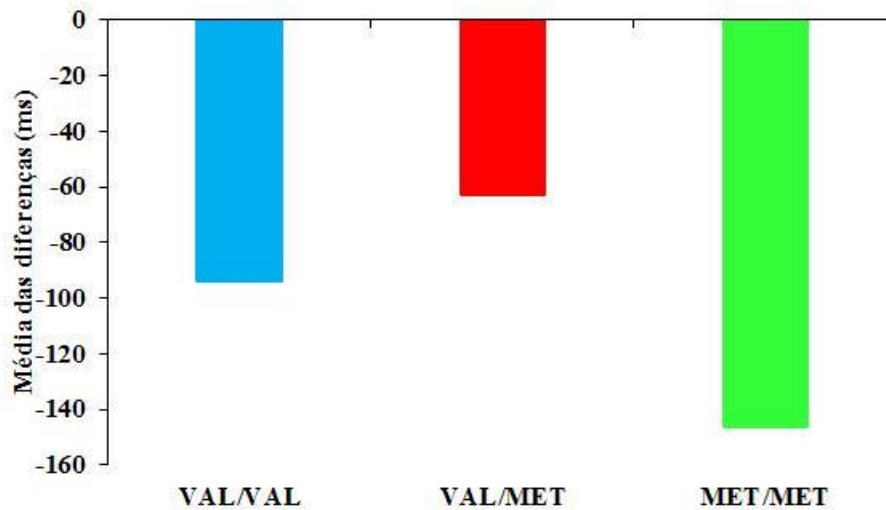
Não foi encontrada diferença significativa entre os grupos no teste de aprendizagem 1 [ $F_{(2,41)} = 1,335$ ,  $p = 0,275$ ,  $\eta^2 = 0,090$ ], assim como no teste de aprendizagem 2 [ $F_{(2,41)} = 0,539$ ,  $p = 0,588$ ,  $\eta^2 = 0,074$ ].

## 5.4 Aprendizagem *on-line*

### 5.4.1 Erro Absoluto

A análise inferencial detectou diferença significativa entre os grupos para tal aprendizagem [ $F_{(2,41)} = 3,431$ ,  $p=0,042$ ,  $\eta^2 = 0,175$ ]. O *post hoc* de Tukey indicou que o grupo Met/Met teve aprendizagem *on-line* superior ao grupo Val/Met ( $p = 0,042$ ) (Gráfico 5).

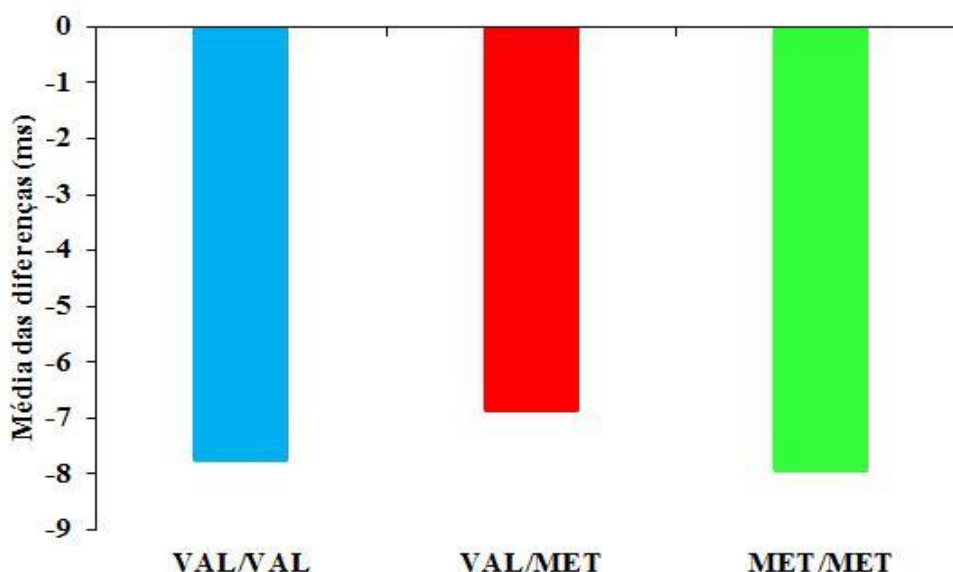
Gráfico 5 – Delta do erro absoluto de todos os grupos experimentais na aprendizagem *on-line*.



### 5.4.2 Erro Relativo

A análise inferencial não detectou diferença significativa entre os grupos para a aprendizagem *on-line*, [ $F_{(2,41)} = 0,530$ ,  $p= 0,646$ ,  $\eta^2 = 0,121$ ] (Gráfico 6).

Gráfico 6 – Delta do erro relativo de todos os grupos experimentais na aprendizagem *on-line*.



### 5.5 Correlação entre aprendizagem *on-line* e testes de aprendizagem

Após identificar diferença entre os grupos na aprendizagem *on-line* optou-se por verificar a relação dessa mudança com os testes de aprendizagem. Para isso, foi utilizado o teste de correlação de *Pearson*. Para o grupo Val/Val houve correlação positiva da aprendizagem *on-line* com o teste de aprendizagem 1 ( $p = 0,050$ ), mas não houve correlação significativa com o teste de aprendizagem 2 ( $p = 0,723$ ). Para o grupo Val/Met não houve correlação da aprendizagem *on-line* com os testes de aprendizagem 1 ( $p = 0,247$ ) e aprendizagem 2 ( $p = 0,354$ ). O mesmo aconteceu com o grupo Met/Met, aprendizagem 1 ( $p = 0,927$ ) e aprendizagem 2 ( $p = 0,245$ ) (Tabela 1).

Tabela 1 - Correlação entre aprendizagem *on-line* e testes de aprendizagem.

Grupos	N	Aprendizagem 1		Aprendizagem 2	
		p	r	P	r
VAL/VAL	14	0,050*	0,295	0,723	-0,056
VAL/MET	14	0,247	0,352	0,354	-0,268
MET/MET	14	0,927	-0,029	0,245	-0,333

\* $p \leq 0,05$

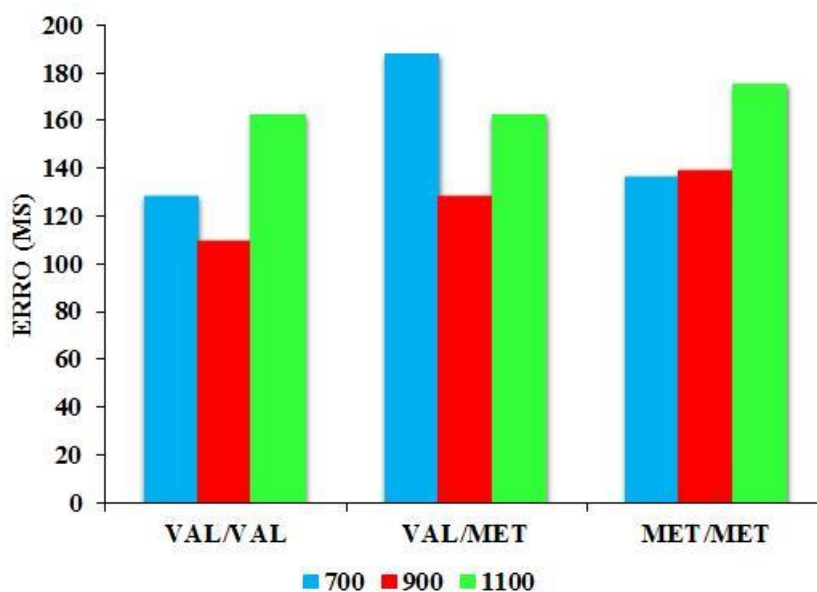


## 5.6 Comparação do desempenho nas diferentes metas absolutas

Foi verificado um melhor nível de aprendizagem *on-line* do grupo Met/Met em relação ao grupo Val/Met no EA. Além disso, o fato de o grupo Val/Val diminuir o desempenho no teste de aprendizagem 2 após apresentar superioridade sobre o grupo Val/Met na fase de aquisição e sobre o Met/Met no teste de aprendizagem 1 e, fortalecido pela relação existente entre ambos os testes, surgiu o seguinte questionamento: haveria diferença de aprendizagem em relação às diferentes metas absolutas? E assim, haveria diferença no desempenho entre os grupos para as metas de 700, 900 e 1.100 ms?

Para comparar o desempenho foi utilizada uma ANOVA *two-way* com medidas repetidas no segundo fator. Houve interação entre os grupos e os tempos alvos [ $F_{(2,39)} = 3,573$ ,  $p = 0,038$ ,  $\eta^2 = 0,155$ ]. O *post-hoc* de Tukey indicou que no grupo Val/Val o tempo de 900 ms foi melhor que o de 1.100 ms ( $p = 0,003$ ), assim como no Met/Met ( $p = 0,036$ ) e no grupo Val/Met o tempo de 900 ms foi melhor que os tempos 700 ms ( $p = 0,002$ ) e 1.100 ms ( $p = 0,046$ ). Além disso, o grupo Val/Val foi melhor que o Val/Met no tempo 700 ms ( $p = 0,050$ ) (Gráfico 7).

Gráfico 7 - Médias do erro absoluto de todos os grupos experimentais nas metas de 700, 900 e 1100 ms.



## 5.7 Aprendizagem *off-line*

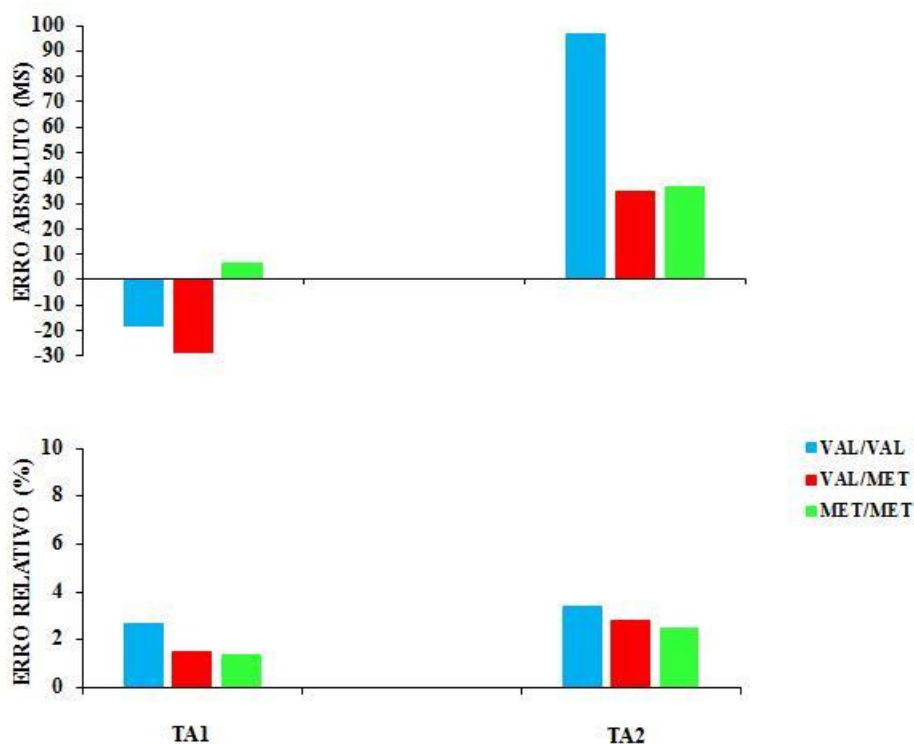
### 5.7.1 Erro Absoluto

Para aprendizagem *off-line* do EA não foi encontrada diferença significativa entre os grupos no teste de aprendizagem 1 [ $F_{(2,39)} = 1,865$ ,  $p = 0,168$ ,  $\eta^2 = 0,113$ ]. Foi encontrada diferença significativa entre os grupos no teste de aprendizagem 2 [ $F_{(2,39)} = 3,430$ ,  $p = 0,042$ ,  $\eta^2 = 0,175$ ]. O *Post-hoc* de Tukey indicou que o grupo Val/Val teve níveis inferiores de aprendizagem *off-line* em relação aos grupos Val/Met ( $p = 0,034$ ) e o Met/Met ( $p = 0,050$ ) (Gráfico 8).

### 5.7.2 Erro Relativo

Para aprendizagem *off-line* do ER não foi encontrada diferença significativa entre os grupos em ambos os testes, aprendizagem 1 [ $F_{(2,39)} = 0,267$ ,  $p = 0,767$ ,  $\eta^2 = 0,040$ ] e 2 [ $F_{(2,39)} = 0,067$ ,  $p = 0,935$ ,  $\eta^2 = 0,030$ ] (Gráfico 8).

Gráfico 8 – Delta dos erros absoluto e relativo de todos os grupos experimentais na aprendizagem *off-line*.



Legenda: TA1 – Teste de Aprendizagem 1; TA2 – Teste de Aprendizagem 2.

## 5.8 Comunicação córtico-cortical: Banda Teta (4-7 Hz)

### 5.8.1 Planejamento

#### 5.8.1.1 Fase de aquisição

Foi encontrada diferença significativa na comparação entre as combinações de eletrodos [ $F_{(1,4)} = 10,838$ ,  $p = 0,001$ ,  $\eta^2 = 0,265$ ]. O *post-hoc* de Tukey indicou que F4-F3 teve maior Coh que F4-P8 ( $p = 0,001$ ) e F3-P7 ( $p = 0,004$ ), F4-FC6 teve maior Coh que F4-P8 ( $p = 0,006$ ) e F3-P7 ( $p = 0,023$ ) e F3-FC5 teve maior Coh que F4-P8 ( $p = 0,001$ ) e F3-P7 ( $p = 0,001$ ).

Não houve diferença significativa na comparação entre os grupos [ $F_{(2,30)} = 0,383$ ,  $p = 0,685$ ,  $\eta^2 = 0,025$ ] e na comparação entre os blocos [ $F_{(1,9)} = 0,506$ ,  $p = 0,731$ ,  $\eta^2 = 0,017$ ]. Não houve interação entre Combinações X Grupos [ $F_{(2,8)} = 1,639$ ,  $p = 0,162$ ,  $\eta^2 = 0,098$ ], Blocos X Grupos [ $F_{(2,18)} = 1,652$ ,  $p = 0,118$ ,  $\eta^2 = 0,099$ ], Combinações X Blocos [ $F_{(4,36)} = 0,779$ ,  $p = 0,587$ ,  $\eta^2 = 0,025$ ] e Combinações X Blocos X Grupos [ $F_{(4,72)} = 0,767$ ,  $p = 0,684$ ,  $\eta^2 = 0,049$ ].

#### 5.8.1.2 Teste de aprendizagem 1

Foi encontrada diferença significativa na comparação entre as combinações de eletrodos [ $F_{(1,4)} = 14,688$ ,  $p = 0,001$ ,  $\eta^2 = 0,321$ ]. O *post-hoc* de Tukey indicou que F4-F3 teve maior Coh que F4-P8 ( $p = 0,009$ ) e F3-P7 ( $p = 0,001$ ), F4-FC6 teve maior Coh que F4-P8 ( $p = 0,001$ ) e F3-P7 ( $p = 0,001$ ) e F3-FC5 teve maior Coh que a F3-P7 ( $p = 0,001$ ).

Houve diferença significativa na comparação entre os grupos [ $F_{(2,31)} = 2,842$ ,  $p = 0,074$ ,  $\eta^2 = 0,155$ ]. O *post-hoc* de Tukey indicou que o grupo Val/Val teve maior Coh que o grupo Val/Met ( $p = 0,028$ ). Não houve interação entre Combinações X Grupos [ $F_{(1,8)} = 0,619$ ,  $p = 0,760$ ,  $\eta^2 = 0,038$ ].

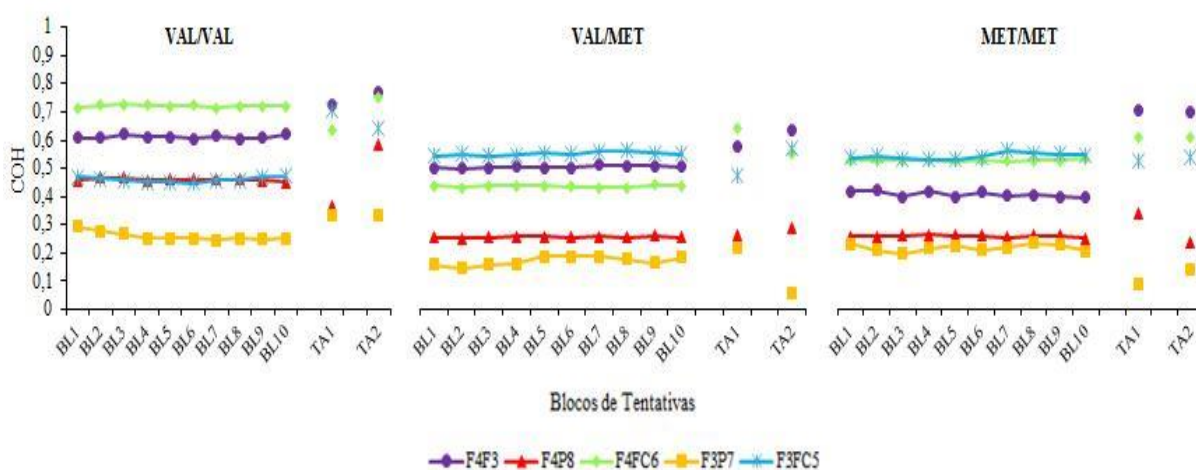
#### 5.8.1.3 Teste de aprendizagem 2

Foi encontrada diferença significativa na comparação entre as combinações de eletrodos [ $F_{(1,4)} = 27,028$ ,  $p = 0,001$ ,  $\eta^2 = 0,450$ ]. O *post-hoc* de

Tukey indicou que F4-F3 teve maior Coh que F4-P8 ( $p= 0,001$ ) e F3-P7 ( $p= 0,001$ ), F4-FC6 teve maior Coh que F4-P8 ( $p= 0,001$ ) e F3-P7 ( $p= 0,001$ ) e F3-FC5 teve maior Coh que F4-P8 ( $p= 0,001$ ) e F3-P7 ( $p= 0,001$ ).

Houve diferença significativa na comparação entre os grupos [ $F_{(2,33)} = 3,173$ ,  $p = 0,057$ ,  $\eta^2 = 0,160$ ]. O *post-hoc* de Tukey indicou que o grupo Val/Val teve maior Coh que os grupos Val/Met ( $p= 0,050$ ) e Met/Met ( $p= 0,032$ ). Não houve interação entre Combinações X Grupos [ $F_{(1,8)} = 1,104$ ,  $p = 0,365$ ,  $\eta^2 = 0,083$ ] (Gráfico 9).

Gráfico 9 – Coerência na banda Teta para planejamento na fase de aquisição e testes de aprendizagem em blocos de 12 tentativas.



Legenda: COH – Coerência; BL – Blocos; TA1 – Teste de Aprendizagem 1; TA2 – Teste de Aprendizagem 2.

## 5.8.2 Execução

### 5.8.2.1 Fase de aquisição

Foi encontrada interação entre Combinações X Blocos X Grupos [ $F_{(4,72)} = 19,677$ ,  $p = 0,001$ ,  $\eta^2 = 0,738$ ]. O *post-hoc* de Tukey indicou que no grupo Val/Val para F4-P8, os blocos 1 ( $p= 0,024$ ), 2 ( $p= 0,029$ ), 3 ( $p= 0,006$ ) e 4 ( $p= 0,024$ ) tiveram maior Coh que o bloco 6. Para F3-P7, o bloco 2 teve maior Coh que o bloco 8 ( $p= 0,032$ ), o bloco 4 maior Coh que o bloco 7 ( $p= 0,011$ ) e o bloco 10 maior Coh que o bloco 3 ( $p= 0,040$ ). Para F3-FC5, o bloco 10 teve maior Coh que os blocos 2 ( $p= 0,024$ ) e 3 ( $p= 0,014$ ). No grupo Val/Met para F4-P8, o bloco 8 teve maior Coh que o

bloco 2 ( $p= 0,014$ ). Para F4-FC6, o bloco 2 teve maior Coh que os blocos 1 ( $p= 0,004$ ), 5 ( $p= 0,015$ ), 7 ( $p= 0,027$ ), 8 ( $p= 0,003$ ), 9 ( $p= 0,032$ ) e 10 ( $p= 0,030$ ). Para F3-P7, os blocos 9 ( $p= 0,031$ ) e 10 ( $p= 0,042$ ) tiveram maior Coh que o bloco 1. No grupo Met/Met para F4-F3, os blocos 2 ( $p= 0,033$ ), 3 ( $p= 0,007$ ) e 4 ( $p= 0,006$ ) tiveram maior Coh que o bloco 9. Para F4-P8, o bloco 1 teve maior Coh que os blocos 5 ( $p= 0,014$ ), 6 ( $p= 0,016$ ), 7 ( $p= 0,032$ ), 8 ( $p= 0,035$ ), 9 ( $p= 0,026$ ) e 10 ( $p= 0,030$ ) e o bloco 2 teve maior Coh que os blocos 8 ( $p= 0,039$ ) e 9 ( $p= 0,027$ ). Para F3-P7, o bloco 3 teve maior Coh que os blocos 8 ( $p= 0,045$ ) e 9 ( $p= 0,050$ ).

O *post-hoc* de Tukey indicou que no grupo Val/Val para o bloco 4, F4-F3 teve maior Coh que F4-P8 ( $p= 0,042$ ) e F3-FC5 maior que F3-P7 ( $p= 0,035$ ). Para o bloco 8, F4-FC6 teve maior Coh que F3-FC5 ( $p= 0,041$ ). Para o bloco 10, F4-FC6 teve maior Coh que F3-FC5 ( $p= 0,018$ ) e F3-FC5 maior que F3-P7 ( $p= 0,014$ ). No grupo Val/Met para o bloco 4, F4-FC6 teve maior Coh que F4-P8 ( $p= 0,039$ ) e F3-P7 ( $p= 0,011$ ). No grupo Met/Met para o bloco 1, F4-FC6 teve maior Coh que F3-P7 ( $p= 0,033$ ). Para o bloco 2, F4-F3 teve maior Coh que F3-P7 ( $p= 0,049$ ). Para o bloco 3, F3-FC5 teve maior Coh que F4-P8 ( $p= 0,027$ ).

O *post-hoc* de Tukey indicou que em F4-P8, para os blocos 1 ( $p= 0,020$ ), 2 ( $p= 0,009$ ), 3 ( $p= 0,021$ ) e 4 ( $p= 0,019$ ) o grupo Val/Val teve maior Coh que o grupo Val/Met. Em F4-FC6, para os blocos 2 ( $p= 0,023$ ), 8 ( $p= 0,046$ ) e 10 ( $p= 0,048$ ) o grupo Val/Val teve maior Coh que o grupo Val/Met. Em F3-FC5, para os blocos 1 ( $p= 0,050$ ), 2 ( $p= 0,025$ ), 3 ( $p= 0,015$ ) e 4 ( $p= 0,010$ ) o grupo Val/Met teve maior Coh que o grupo Val/Val.

### 5.8.2.2 Teste de aprendizagem 1

Foi encontrada diferença significativa na comparação entre as combinações de eletrodos [ $F_{(1,4)} = 9,206$ ,  $p = 0,001$ ,  $\eta^2 = 0,351$ ]. O *post-hoc* de Tukey indicou que F4-F3 ( $p= 0,001$ ) e F4-FC6 ( $p= 0,002$ ) tiveram maior Coh que F3-P7.

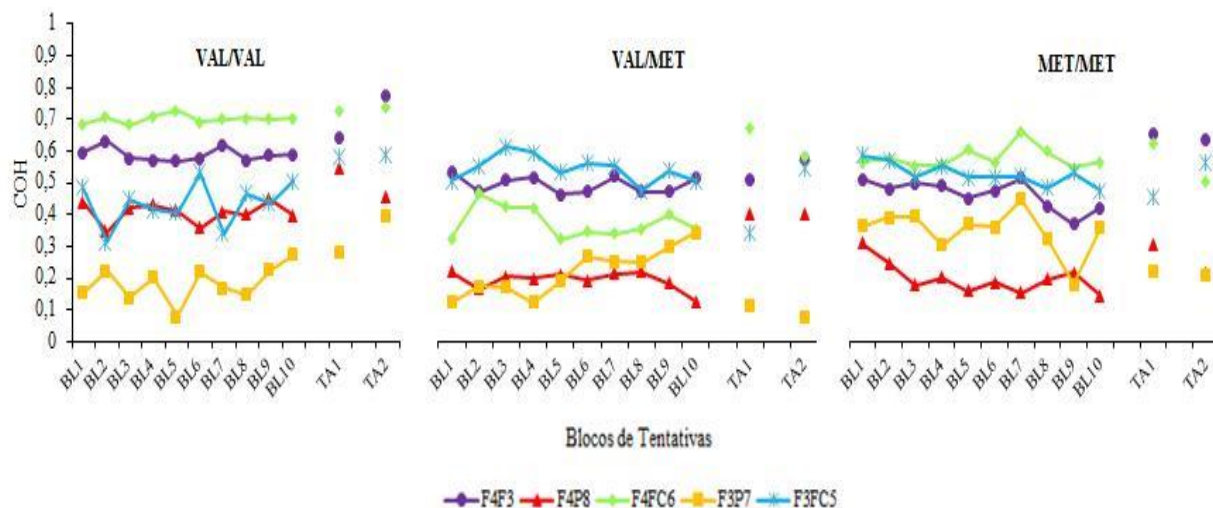
Não houve diferença significante na comparação entre os grupos [ $F_{(2,18)} = 1,116$ ,  $p = 0,350$ ,  $\eta^2 = 0,116$ ]. Não houve interação entre Combinações X Grupos [ $F_{(1,8)} = 0,559$ ,  $p = 0,807$ ,  $\eta^2 = 0,062$ ].

### 5.8.2.3 Teste de aprendizagem 2

Foi encontrada diferença significativa na comparação entre as combinações de eletrodos [ $F_{(1,4)} = 6,418$ ,  $p = 0,001$ ,  $\eta^2 = 0,263$ ]. O *post-hoc* de Tukey indicou que F4-F3 ( $p = 0,001$ ) e F4-FC6 ( $p = 0,006$ ) tiveram maior Coh que F3-P7.

Não houve diferença significativa na comparação entre os grupos [ $F_{(2,18)} = 0,334$ ,  $p = 0,720$ ,  $\eta^2 = 0,036$ ]. Não houve interação entre Combinações X Grupos [ $F_{(1,8)} = 0,931$ ,  $p = 0,496$ ,  $\eta^2 = 0,094$ ] (Gráfico 10).

Gráfico 10 – Coerência na banda Teta para execução na fase de aquisição e testes de aprendizagem em blocos de 12 tentativas.



Legenda: COH – Coerência; BL – Blocos; TA1 – Teste de Aprendizagem 1; TA2 – Teste de Aprendizagem 2.

## 5.9 Comunicação córtico-cortical: Banda Alfa (8-13 Hz)

### 5.9.1 Planejamento

#### 5.9.1.1 Fase de aquisição

Foi encontrada diferença significativa na comparação entre as combinações de eletrodos [ $F_{(1,4)} = 14,581$ ,  $p = 0,001$ ,  $\eta^2 = 0,306$ ]. O *post-hoc* de Tukey indicou que F4-F3 teve maior Coh que F4-P8 ( $p = 0,001$ ) e F3-P7 ( $p = 0,001$ ),

F4-FC6 teve maior Coh que F4-P8 ( $p= 0,001$ ) e F3-P7 ( $p= 0,001$ ) e F3-FC5 teve maior Coh que F3-P7 ( $p= 0,001$ ).

Não houve diferença significativa na comparação entre os grupos [ $F_{(2,33)} = 0,189$ ,  $p = 0,829$ ,  $\eta^2 = 0,011$ ] e na comparação entre os blocos [ $F_{(1,9)} = 1,382$ ,  $p = 0,243$ ,  $\eta^2 = 0,040$ ]. Não houve interação entre Combinações X Grupos [ $F_{(2,8)} = 2,072$ ,  $p = 0,083$ ,  $\eta^2 = 0,112$ ], Blocos X Grupos [ $F_{(2,18)} = 1,090$ ,  $p = 0,374$ ,  $\eta^2 = 0,062$ ], Combinações X Blocos [ $F_{(4,36)} = 1,075$ ,  $p = 0,381$ ,  $\eta^2 = 0,032$ ] e Combinações X Blocos X Grupos [ $F_{(4,72)} = 0,897$ ,  $p = 0,579$ ,  $\eta^2 = 0,052$ ].

#### 5.9.1.2 Teste de aprendizagem 1

Foi encontrada diferença significativa na comparação entre as combinações de eletrodos [ $F_{(1,4)} = 27,305$ ,  $p = 0,001$ ,  $\eta^2 = 0,460$ ]. O *post-hoc* de Tukey indicou que F4-F3 teve maior Coh que F4-P8 ( $p= 0,001$ ) e F3-P7 ( $p= 0,001$ ), F4-FC6 teve maior Coh que F4-P8 ( $p= 0,001$ ) e F3-P7 ( $p= 0,001$ ) e F3-FC5 teve maior Coh que F4-P8 ( $p= 0,046$ ) e F3-P7 ( $p= 0,001$ ).

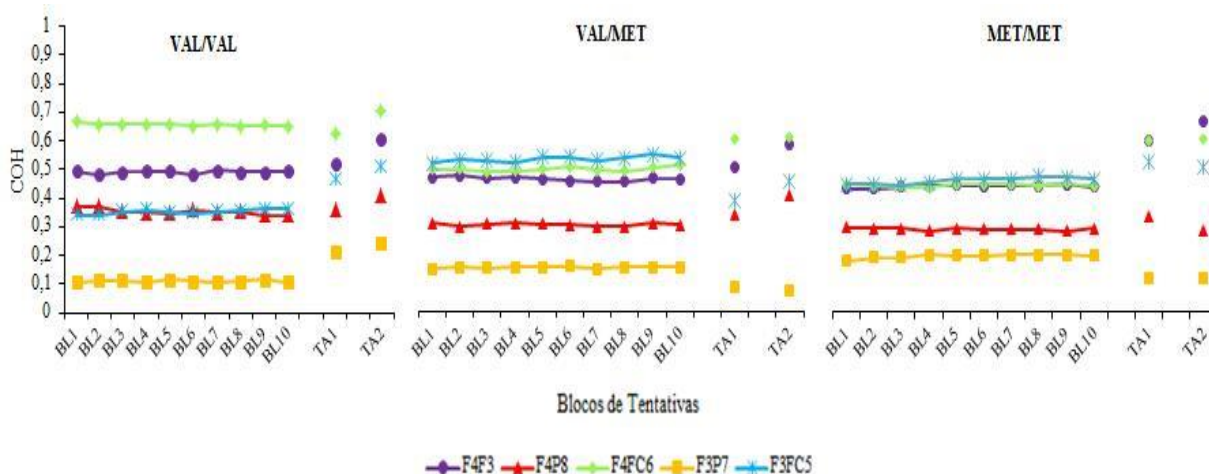
Não houve diferença significativa na comparação entre os grupos [ $F_{(2,33)} = 0,632$ ,  $p = 0,538$ ,  $\eta^2 = 0,038$ ]. Não houve interação entre Combinações X Grupos [ $F_{(1,8)} = 0,737$ ,  $p = 0,659$ ,  $\eta^2 = 0,044$ ].

#### 5.9.1.3 Teste de aprendizagem 2

Foi encontrada diferença significativa na comparação entre as combinações de eletrodos [ $F_{(1,4)} = 43,312$ ,  $p = 0,001$ ,  $\eta^2 = 0,560$ ]. O *post-hoc* de Tukey indicou que F4-F3 teve maior Coh que F4-P8 ( $p= 0,001$ ) e F3-P7 ( $p= 0,001$ ), F4-FC6 teve maior Coh que F4-P8 ( $p= 0,001$ ) e F3-P7 ( $p= 0,001$ ) e F3-FC5 teve maior Coh que F4-P8 ( $p= 0,001$ ) e F3-P7 ( $p= 0,001$ ).

Não houve diferença significativa na comparação entre os grupos [ $F_{(2,33)} = 0,424$ ,  $p = 0,255$ ,  $\eta^2 = 0,077$ ]. Não houve interação entre Combinações X Grupos [ $F_{(1,8)} = 0,537$ ,  $p = 0,827$ ,  $\eta^2 = 0,031$ ] (Gráfico 11).

Gráfico 11 – Coerência na banda Alfa para planejamento na fase de aquisição e testes de aprendizagem em blocos de 12 tentativas.



Legenda: COH – Coerência; BL – Blocos; TA1 – Teste de Aprendizagem 1; TA2 – Teste de Aprendizagem 2.

## 5.9.2 Execução

### 5.9.2.1 Fase de aquisição

Foi encontrada interação entre Combinações X Blocos X Grupos [ $F_{(4,72)} = 20,582$ ,  $p = 0,001$ ,  $\eta^2 = 0,774$ ]. O *post-hoc* de Tukey indicou que no grupo Val/Val para F3-P7, o bloco 10 teve maior Coh que o bloco 3 ( $p = 0,035$ ). No grupo Val/Met para F4-P8, o bloco 2 teve maior Coh que os blocos 8 ( $p = 0,051$ ) e 10 ( $p = 0,048$ ). Para F3-P7, os blocos 1 e 2 tiveram maior Coh que o bloco 9 ( $p = 0,042$ ).

O *post-hoc* de Tukey indicou que no grupo Val/Val para os blocos 1 ( $p = 0,050$ ), 2 ( $p = 0,024$ ), 3 ( $p = 0,010$ ), 4 ( $p = 0,030$ ), 7 ( $p = 0,035$ ), 8 ( $p = 0,039$ ) e 9 ( $p = 0,050$ ) F4-F3 teve maior Coh que F3-P7. No grupo Val/Met para os blocos 1 ( $p = 0,044$ ), 2 ( $p = 0,006$ ), 3 ( $p = 0,013$ ), 7 ( $p = 0,018$ ), 8 ( $p = 0,025$ ), 9 ( $p = 0,035$ ) e 10 ( $p = 0,046$ ), F3-FC5 teve maior Coh que F3-P7. Para o bloco 2, F4-FC6 teve maior Coh que F4-P8 ( $p = 0,030$ ) e F3-P7 ( $p = 0,044$ ). Para o bloco 3, F4-FC6 teve maior Coh que F4-P8 ( $p = 0,015$ ) e F3-P7 ( $p = 0,033$ ). No grupo Met/Met para os blocos 1 ( $p = 0,033$ ), 2 ( $p = 0,050$ ), 3 ( $p = 0,033$ ), 4 ( $p = 0,043$ ), 5 ( $p = 0,042$ ), 7 ( $p = 0,050$ ) e 8 ( $p = 0,049$ ), F3-FC5 teve maior Coh que F3-P7. Para os blocos 2 ( $p = 0,050$ ) e 3 ( $p = 0,049$ ), F4-F3 teve maior Coh que F4-P8. Para os blocos 5 ( $p = 0,015$ ) e 6 ( $p = 0,046$ ), F4-FC6 teve maior Coh que F4-P8.



### 5.9.2.2 Teste de aprendizagem 1

Foi encontrada diferença significativa na comparação entre as combinações de eletrodos [ $F_{(1,4)} = 12,894$ ,  $p = 0,001$ ,  $\eta^2 = 0,380$ ]. O *post-hoc* de Tukey indicou que F4-F3 ( $p = 0,001$ ), F4-P8 ( $p = 0,039$ ), F4-FC6 ( $p = 0,001$ ) e F3-FC5 ( $p = 0,001$ ) tiveram maior Coh que F3-P7.

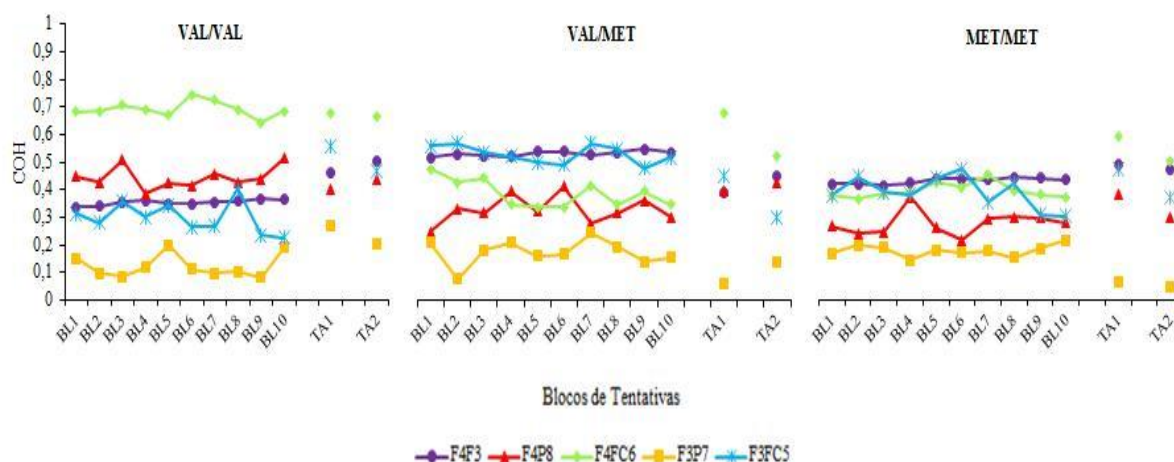
Houve diferença significativa na comparação entre os grupos [ $F_{(2,18)} = 3,959$ ,  $p = 0,035$ ,  $\eta^2 = 0,274$ ]. O *post-hoc* de Tukey indicou que o grupo Val/Val teve maior Coh que o grupo Met/Met ( $p = 0,031$ ). Não houve interação entre Combinações X Grupos [ $F_{(1,8)} = 0,482$ ,  $p = 0,866$ ,  $\eta^2 = 0,044$ ].

### 5.9.2.3 Teste de aprendizagem 2

Foi encontrada diferença significativa na comparação entre as combinações de eletrodos [ $F_{(1,4)} = 3,737$ ,  $p = 0,008$ ,  $\eta^2 = 0,164$ ]. O *post-hoc* de Tukey indicou que F4-F3 teve maior Coh que F4-P8 ( $p = 0,008$ ).

Não houve diferença significativa na comparação entre os grupos [ $F_{(2,18)} = 0,735$ ,  $p = 0,492$ ,  $\eta^2 = 0,072$ ]. Não houve interação entre Combinações X Grupos [ $F_{(1,8)} = 1,024$ ,  $p = 0,425$ ,  $\eta^2 = 0,097$ ] (Gráfico 12).

Gráfico 12 – Coerência na banda Alfa para execução na fase de aquisição e testes de aprendizagem em blocos de 12 tentativas.



Legenda: COH – Coerência; BL – Blocos; TA1 – Teste de Aprendizagem 1; TA2 – Teste de Aprendizagem 2.

## 6 DISCUSSÃO

A hipótese principal levantada no presente estudo previa uma associação entre o polimorfismo Val158Met da COMT e a aprendizagem motora. Essa hipótese geral foi confirmada principalmente pelo melhor desempenho do grupo Val/Val em relação ao Val/Met na fase de aquisição e em relação ao grupo Met/Met no teste de aprendizagem 1. As hipóteses específicas levantadas em relação à aprendizagem motora previam que os participantes do grupo Val/Val iriam apresentar melhor desempenho na dimensão absoluta na fase de aquisição e nos testes de aprendizagem. Já os participantes do grupo Met/Met iriam apresentar melhor desempenho na dimensão relativa na fase de aquisição e nos testes de aprendizagem. Essas hipóteses foram parcialmente confirmadas. Isto devido à melhor aprendizagem do tempo absoluto da habilidade observada nos sujeitos homozigotos Val na fase de aquisição e teste de aprendizagem 1. Porém, diferentemente do esperado, os sujeitos homozigotos Met não apresentaram um melhor nível de aprendizagem do tempo relativo. A tarefa motora sequencial praticada requeria estabilidade (caracterizada pelo tempo relativo constante) e flexibilidade (caracterizada pelo tempo absoluto variando tentativa a tentativa), características que são fundamentais para à aquisição do comportamento habilidoso.

A DA frontal e as vias dopaminérgicas estão associadas a várias funções relacionadas à cognição, à motivação, sistema de recompensa e ao controle motor (WIENER; LOHOFF; COSLETT, 2011). A associação observada entre o polimorfismo Val158Met da COMT e a aprendizagem motora no presente estudo pode ser explicada pela diferença na taxa de degradação da DA entre os diferentes genótipos investigados. Os homozigotos Met apresentam taxa de degradação entre 1/3 e 1/4 mais lenta e, conseqüentemente, maior disponibilidade da DA no CPF. Já os homozigotos Val exibem maior atividade da enzima e menores concentrações de DA (TUNBRIDGE; HARRISON; WEINBERGER, 2006). Por serem alelos codominantes, os heterozigotos Val/Met apresentam níveis intermediários de atividade da COMT (WAHLSTROM *et al.*, 2007). Como o CPF está interconectado anatomicamente e funcionalmente à AMS e CPM, áreas motoras responsáveis pelo

planejamento e execução motora, é esperado que variações nas funções do CPF impactem no desempenho motor e, conseqüentemente, na aprendizagem motora.

Evidências sobre a associação entre o polimorfismo Val158Met da COMT e desempenho motor têm sido encontradas (BAETU *et al.*, 2015; KRAUSE *et al.*, 2014; NOOHI *et al.*, 2014, 2016; WITTE *et al.*, 2012). Entretanto, ao nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo a produzir evidências da relação entre o polimorfismo e a aprendizagem motora avaliada por testes de aprendizagem. Principalmente, quando analisado uma tarefa de aprendizagem de sequência motora que requer a aprendizagem de duas dimensões.

Aprendizagem motora é resultado do ganho relativamente permanente de competência e na capacidade de se adaptar, refletida na generalização da experiência para um novo contexto. O grupo Val/Val, além de apresentar o mesmo nível de aprendizagem dos demais grupos na dimensão relativa, apresentou na dimensão absoluta indicadores mais claros de melhor aprendizagem. O grupo Val/Val apresentou melhor desempenho do que o grupo Val/Met ao longo da prática e em um novo contexto superou o grupo Met/Met. A formação de circuitos cerebrais ao longo da prática parece ser dependente da natureza da tarefa praticada (DOYON; PENHUNE; UNGERLEIDER, 2003). Enquanto a aprendizagem de tarefas de sequência motora está associada à formação de circuitos corticoestriatais, tarefas de adaptação motora estão associadas à formação de circuitos corticocerebelares (DOYON; BENALI, 2005; DOYON; PENHUNE; UNGERLEIDER, 2003).

No presente estudo, a tarefa praticada pode ser definida como uma tarefa de aprendizagem de sequência motora. Assumindo esse conceito, e entendendo que diferentes níveis de recrutamento e conectividade de circuitos corticais refletem no comportamento observado (DAYAN; COHEN, 2011), pode-se inferir a formação diferenciada de circuitos corticoestriatais entre os grupos polimórficos da COMT. A comunicação córtico-cortical está associada ao nível de sincronização de áreas cerebrais durante a execução de uma tarefa (BRAUNS *et al.*, 2014). A análise da comunicação córtico-cortical na banda teta mostrou diferentes níveis de coerência entre os grupos nos testes de aprendizagem. Na fase de planejamento do movimento, o grupo Val/Val apresentou maior nível de sincronização entre áreas corticais dos que o grupo Val/Met no teste de aprendizagem 1 e maior nível de sincronização do que os grupos Val/Met e Met/Met no teste de aprendizagem 2. Já

na fase de execução, na análise da comunicação córtico-cortical na banda Alfa, o grupo Val/Val apresentou maior nível de sincronização do que o grupo Met/Met.

Análises de potência espectral apontam uma associação entre aumento na banda teta com aumento da carga cognitiva (RYU *et al.*, 2016). Já em relação à banda Alfa, a hipótese da eficiência sugere que um maior nível de Alfa reflete a inibição de atividade não essencial facilitando o desempenho na tarefa (BAZANOVA; VERNON, 2013; KLIMESCH *et al.*, 2007). A noção que está por trás dessa proposição é a de que processamento cognitivo não ocorre em função do maior esforço do cérebro, mas sim de quão eficiente ele trabalha (DEL PERCIO *et al.*, 2011). O comportamento do grupo Val/Val em relação à medida de coerência nos testes de aprendizagem sugere um processamento mais efetivo. É possível inferir que as mudanças no contexto de execução levaram a um maior engajamento do grupo Val/Val durante o planejamento da ação motora por meio do aumento da coerência de Teta e por uma inibição de elementos distratores durante a execução por meio do aumento da coerência da banda Alfa.

Já em relação à execução na fase de aquisição para a banda Teta o grupo Val/Val apresentou maior sincronização em relação ao grupo Val/Met em áreas fronto-parietais nos blocos iniciais (blocos 1, 2, 3 e 4) e o grupo Val/Met apresentou maior sincronização em áreas pré-motoras para os mesmos blocos. Além disso, o grupo Val/Val teve maior sincronização que o grupo Val/Met em áreas pré-motoras nos blocos finais (blocos 8 e 10) e o grupo Val/Met apresentou maior sincronização nos blocos finais em relação aos iniciais para as áreas fronto-parietais. Já o grupo Met/Met apresentou maior sincronização em áreas pré-frontais (blocos 2, 3 e 4) e fronto-parietais (blocos 1, 2 e 3) nos blocos iniciais em relação aos blocos finais. Segundo Vernon *et al.* (2003) a MT utiliza o córtex posterior de associação, envolvido no armazenamento de informação sensorial, e o CPF, que atualiza essa informação, tais regiões seriam conectadas pela atividade da banda Teta (4-7 Hz) durante a realização de uma tarefa de MT. Além disso, a atividade de Teta pode estar envolvida na codificação e recuperação de informações na MT. A maior sincronização apresentada pelo grupo Val/Val nos blocos iniciais em áreas fronto-parietais pode ser devido à capacidade de maior flexibilidade, ou seja, “atualizar” ou “reiniciar” o conteúdo da MT. Em relação ao aumento da sincronização em áreas pré-motoras nos blocos finais também para o grupo Val/Val, pode estar relacionado a uma reorganização funcional das áreas corticais e subcorticais ao

longo do processo de prática para a formação de representações motoras bem consolidadas.

Para as análises de Coh relacionadas à execução na fase de aquisição para a banda Alfa, no grupo Val/Val as áreas pré-frontais apresentaram maior sincronização que as fronto-parietais (blocos 1, 2, 3, 4, 7, 8 e 9). No grupo Val/Met as áreas pré-motoras tiveram maior sincronização que as fronto-parietais (blocos 1, 2, 3, 7, 8, 9 e 10) e as áreas fronto-parietais apresentaram maior sincronização nos blocos iniciais (blocos 1 e 2) em relação aos finais (blocos 8, 9 e 10). Já no grupo Met/Met as áreas pré-frontais (blocos 2 e 3) e pré-motoras (blocos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8) tiveram maior sincronização que as áreas fronto-parietais. Dessa forma, se a diminuição no poder da banda Alfa reflete uma inibição reduzida da região, as áreas fronto-parietais podem estar contribuindo para a ação motora (THÜRER *et al.*, 2017).

A análise específica de que a associação entre tipos polimórficos e aprendizagem dependente da dimensão da tarefa mostra que as hipóteses foram parcialmente confirmadas, pois somente o grupo Val/Val apresentou melhor desempenho na dimensão absoluta na fase de aquisição e teste de aprendizagem 1. O grupo Met/Met, diferentemente do esperado, apresentou desempenho similar aos demais grupos em todas as análises do estudo. Os resultados mostram um melhor desempenho no EA para o grupo Val/Val em relação ao Val/Met na fase de aquisição, o que era esperado devido tal genótipo favorecer a flexibilidade cognitiva. A manipulação aleatória da dimensão absoluta demanda flexibilidade ao exigir mudanças nos tempos absolutos (parâmetros da habilidade) a cada tentativa realizada pelo participante. Além da flexibilidade requerida na parametrização da habilidade ao longo da fase de aquisição, foi demandado aos voluntários, diferentes tipos de flexibilidade nos testes de aprendizagem. Quando foi mantido somente um dos parâmetros praticados no teste de aprendizagem 1, foi alterada a exigência de processamento dos voluntários. Essa mudança não favorece a transferência de acordo com a hipótese do processamento apropriado à transferência proposta por Bransford *et al.* (1979). Essa hipótese propõe que uma melhor transferência ocorre quando o tipo de processamento de informação experimentado durante a prática é similar ao exigido no teste de transferência. Mesmo não favorecendo a transferência de aprendizagem, a maior flexibilidade cognitiva do grupo Val/Val foi capaz de apresentar melhor desempenho no teste de aprendizagem 1 comparado ao grupo

Met/Met. Essa maior flexibilidade cognitiva parece estar associada a vários fatores, tais como o aumento dos níveis fásicos de DA, à estimulação de receptores D2, à diminuição da liberação tônica de DA subcorticais, à diminuição das concentrações globais de DA no CPF e à redução da estimulação de receptores D1 corticais (BILDER *et al.*, 2004).

Apesar da melhor transferência do grupo Val/Val no teste de aprendizagem 1, quando foi demandado a mudança não só do número e ordem de execução, mas também a geração de um parâmetro ainda não praticado, parece que a flexibilidade cognitiva característica do grupo Val/Val não foi suficiente. A hipótese do processamento apropriado à transferência (BRANSFORD *et al.*, 1979) no presente estudo parece ser observada quando mais de um elemento é alterado na transferência. A brusca mudança no tipo de processamento igualou a capacidade de flexibilidade dos grupos. Uma explicação complementar para os achados discutidos no parágrafo anterior pode vir da noção de “ajuste excessivo” ou *overfitting*. Segundo Censor (2013) e Sagi (2011), o ajuste excessivo de uma representação neural pode ser observado quando uma tarefa é amplamente praticada. Tal ajuste afeta a maneira pela qual a memória é codificada e consolidada, diminuindo a capacidade de transferência. Assim, quando uma maior variação é apresentada como no teste de aprendizagem 2, a generalização pode ser reduzida. O ajuste excessivo pode ser uma possível explicação do porquê o grupo Val/Val teve um desempenho similar aos demais grupos no teste de aprendizagem 2. A prática estendida pode vincular uma habilidade a um modo particular de execução impedindo o desenvolvimento de níveis mais abstratos de representação e limitando a generalização. Esse parece ser um achado importante quando se leva em conta o limite de flexibilidade gerado pelos níveis dopaminérgicos.

Análises relacionadas à correlação entre aprendizagem *on-line* e desempenho nos testes, taxa de adaptação e aprendizagem *off-line* complementam os resultados encontrados para o grupo Val/Val em relação aos testes de aprendizagem 1 e 2. O único grupo a apresentar associação significativa entre as mudanças na fase de aquisição (aprendizagem *on-line*) com o desempenho no teste de aprendizagem 1 foi o grupo Va/Val. Para o teste de aprendizagem 2 não foi encontrada associação significativa. Para a medida de taxa de adaptação foi observado que o grupo Val/Val teve pior taxa de adaptação no teste de aprendizagem 2, com erros crescentes em relação ao grupo Met/Met. Assim como

pior aprendizagem *off-line* comparado aos grupos Val/Met e Met/Met. Esses achados reforçam a lógica apresentada de processamento apropriado à transferência e ajuste excessivo (*over-fitting*) da representação neural adquirida na fase de aquisição. A forma pela qual a memória foi codificada e consolidada foi afetada por esses mecanismos, diminuindo a capacidade de transferência para o contexto de maior demanda.

Os resultados relacionados às diferentes metas absolutas mostraram que os grupos tiveram um desempenho inferior no parâmetro mais lento (1.100 ms). Apenas o grupo Val/Met teve um desempenho inferior também no parâmetro mais rápido (700 ms). Segundo Lage *et al.* (2017), tal resultado está de acordo com um conhecido fenômeno de controle motor no qual o tempo de resposta é mais preciso em movimentos rápidos. Além disso, o grupo Val/Val foi melhor que o Val/Met no tempo 700 ms. Um melhor desempenho em parâmetros mais rápidos pode ser uma das explicações do por que o grupo Val/Val foi melhor em relação ao Val/Met na fase de aquisição, além do apontamento supracitado de que os homozigotos Val possuem uma maior flexibilidade.

Um resultado não esperado foi um desempenho similar do grupo Met/Met em relação aos outros grupos na dimensão relativa, tanto na fase de aquisição, quanto nos testes de aprendizagem. Estudos com funções cognitivas como os de Malloy Diniz *et al.* (2013), Nolan *et al.* (2004) e Rosa *et al.* (2010) encontraram maior estabilidade cognitiva para o grupo Met/Met. Porém, os estudos em desempenho motor não mostraram de forma linear a relação dos homozigotos Met com a estabilidade cognitiva (BAETU *et al.*, 2015; KRAUSE *et al.*, 2014; NOOHI *et al.*, 2014, 2016; WITTE *et al.*, 2012). Segundo Lai *et al.* (2000) e Lai e Shea (1998) a não variação do tempo relativo gera estabilidade de resposta suficiente para a formação de um padrão de movimento bem definido. Assim, o resultado encontrado no presente estudo pode estar relacionado a não variação da medida de estabilidade que forneceu benefícios a todos os grupos, isso fortalecido pela quantidade de prática. A não variação da medida de estabilidade requer apenas a manutenção das representações neurais tentativa a tentativa, sem que exista a necessidade de atualização da informação. Outra possível explicação pode ter sido devido à exigência de que as duas dimensões (absoluta e relativa) fossem executadas concomitantemente, o que pode ter contribuído para não gerar a estabilidade cognitiva necessária.

Os resultados mais gerais relacionados à Coh das áreas corticais investigadas e sua possível relação com a demanda cognitiva da tarefa serão abordados a seguir. A sincronização aumentou na região frontal, nas combinações F4-F3, F4-FC6 e F3-FC5 para a fase de aquisição e os testes nos momentos de planejamento e execução para às bandas Teta e Alfa. Os córtices pré-motor e pré-frontal estão relacionados ao planejamento e ao controle voluntário da ação e às funções cognitivas de alta ordem (BRAUNS *et al.*, 2014). O processamento pré-frontal e pré-motor em condições com mais variações são razoáveis, pois tais regiões estão fortemente envolvidas nesses tipos de tarefas (THÜRER *et al.*, 2017). A atividade da banda Teta ocorre durante o comportamento que exige atualização de planejamento para o ato motor, de acordo a informação sensorial recebida (BRAUNS *et al.*, 2014). Desta forma, era necessária uma maior comunicação córtico-cortical entre tais áreas supracitadas para o planejamento e a resposta motora ao estímulo fornecido ao aprendiz.

Para às análises de Coh relacionadas ao planejamento na fase de aquisição para a banda Teta, os grupos foram similares em relação à demanda de MT e a comunicação córtico-cortical, com a atividade Teta mantida durante todos os blocos. Isso pode ser devido tanto pelo tipo de manipulação da dimensão absoluta da tarefa, devido mudanças contínuas impostas tentativa a tentativa, quanto executar a dimensão relativa que é estável na tarefa concomitantemente à dimensão absoluta. Uma possível estrutura cerebral envolvida neste monitoramento ativo que é ativada na presença de conflitos e/ou erros de desempenho em tarefas cognitivas é o CCA. Além disso, funções como detecção de padrões ou detecção e correção de erros, as quais os participantes se tornam melhores em algum aspecto generalizado da aprendizagem de habilidades, são funções que foram atribuídas ao CCA, que é envolvido na fase inicial do processo de aprendizagem motora (SEIDLER, 2010).

Como aconteceu na banda Teta, para a banda Alfa a maior sincronização aumentou na região frontal, nas combinações F4-F3, F4-FC6 e F3-FC5 em relação às combinações F4-P8 e F3-P7. A literatura relacionada à utilização do EEG afirma que um aumento no poder da banda Alfa reflete uma inibição ativa da região cortical específica como aconteceu nas áreas pré-frontais e pré-motoras, levando a reduzidas contribuições dessas regiões para a execução da tarefa. Portanto, a diminuição no poder da banda Alfa reflete uma inibição reduzida da região, de modo que essa região esteja contribuindo para a execução da tarefa, como aconteceu nas



áreas fronto-parietais (THÜRER *et al.*, 2017). Tais achados encontrados foram tanto para o planejamento quanto para a execução. A diminuição do poder da banda Alfa durante a fase de aquisição permaneceu nos testes de aprendizagem. Essa observação indica que a contribuição do córtex parietal permaneceu constante da fase de aquisição até os testes realizados 24 horas após.

As variações na medida de flexibilidade necessitam de uma maior contribuição do córtex parietal com mecanismos de *feedback on-line* aumentados. Segundo Lelis-Torres *et al.* (2017) um aumento na demanda do processamento sensorial seria esperado, uma vez que o aprendiz precisa lidar tanto com mudanças contínuas impostas tentativa a tentativa na medida de flexibilidade como executar a medida de estabilidade na tarefa. A cada nova tentativa, foi demandado ao aprendiz realizar uma varredura visual para captar informações a fim de saber qual o novo valor de parâmetro requerido pela próxima tentativa.

Apesar das limitações, como por exemplo, os testes de aprendizagem não serem contrabalanceados, o presente estudo buscou integrar os níveis de análise comportamental, eletrofisiológico e molecular na busca pelo entendimento de como as características individuais impactam nos processos neurobiológicos e comportamentais dos aprendizes, principalmente os mecanismos relacionados às características (estabilidade e flexibilidade) que são fundamentais para a aquisição do comportamento habilidoso. De forma geral a hipótese principal que estava relacionada à associação do polimorfismo Val158Met da COMT e a aprendizagem motora foi confirmada. Essa hipótese geral foi confirmada principalmente pelo melhor desempenho do grupo Val/Val em relação ao Val/Met na fase de aquisição e ao grupo Met/Met no teste de aprendizagem 1.

## 7 CONCLUSÃO

O presente estudo ao investigar se existiria uma associação entre o polimorfismo Val158Met da COMT e a aprendizagem motora, a partir da integração de diferentes níveis de análise como comportamental, eletrofisiológico e molecular indicou que mecanismos relacionados à estabilidade e flexibilidade motora envolvidos na aquisição de um comportamento habilidoso se relacionam com as características genéticas e neurobiológicas dos aprendizes.

Considerando que poucos estudos investigaram o polimorfismo da COMT na aprendizagem motora, futuros estudos poderiam investigar tal associação, principalmente nos papéis tônico e fásico da dopamina, na forma pela qual manipular as dimensões da tarefa e também na interação com outros polimorfismos relacionados ao desempenho motor.

## REFERÊNCIAS

APOLINÁRIO-SOUZA, T. **Aprendizagem motora: O papel do córtex motor primário**. 2014. 63 f. Dissertação (Mestrado em Ciências do Esporte) - Escola de Educação Física Fisioterapia e Terapia Ocupacional, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2014.

APOLINÁRIO-SOUZA, T.; ROMANO-SILVA, M.A.; MIRANDA, D. M. *et al.* 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.

AZOUZ, R.; GRAY, C. M. Dynamic spike threshold reveals a mechanism for synaptic coincidence detection in cortical neurons in vivo. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 97, n. 14, p. 8110–8115, 2000.

BAETU, I.; BURNS, N.R.; URRY, K. *et al.* Commonly-occurring polymorphisms in the COMT, DRD1 and DRD2 genes influence different aspects of motor sequence learning in humans. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 125, p. 176-188, 2015.

BAZANOVA, O.M.; VERNON, D. Interpreting EEG alpha activity. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 44, p. 94-110, 2014.

BRANSFORD, J.D.; FRANKS, J.J.; MORRIS, C.D. *et al.* **Some general constraints on learning and memory**. In Levels of processing in human memory Lawrence Erlbaum Associates, p. 331–355, 1979.

BILDER, R.M.; VOLAVKA, J.; LACHMAN, H.M. *et al.* The Catechol-O-Methyltransferase Polymorphism: Relations to the Tonic–Phasic Dopamine Hypothesis and Neuropsychiatric Phenotypes. **Neuropsychopharmacology**, v. 29, p. 1943–1961, 2004.

BO, J.; SEIDLER, R.D. Visuospatial working memory capacity predicts the organization of acquired explicit motor sequences. **Journal of Neurophysiology**, v. 101, n. 6, p. 3116-25, 2009.

BRAUNS, I.; TEIXEIRA, S.; VELASQUES, B. *et al.* Changes in the theta band coherence during motor task after hand immobilization. **International Archives of Medicine**, v. 7, n. 51, 2014.

CENSOR, N. Generalization of perceptual and motor learning: a causal link with memory encoding and consolidation? **Neuroscience**, v. 250, p. 201–207, 2013.

CHEN, J.; LIPSKA, B. K.; HALIM, N. *et al.* Functional Analysis of Genetic Variation in Catechol-O-Methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, Protein, and Enzyme Activity in Postmortem Human Brain. **The American Journal of Human Genetics**, v. 75, n. 5, p. 807–821, 2004.

COOLS, R.; D'ESPOSITO, M. Inverted-U shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. **Biological Psychiatry**, v. 69, n. 12, p. 113–125, 2011.

COSTA, D. S.; BECHARA, A.; PAULA, J. J. *et al.* Influence of COMT Val158Met polymorphism on emotional decision-making: a sex-dependent relationship? **Psychiatry Research**, v. 246, p. 650–655, 2016.

DAYAN, E.; COHEN, L.G. Neuroplasticity Subservicing Motor Skill Learning. **Neuron**, v. 72, n. 3, p. 443-54, 2011.

DAVIDS, K.; BENNETT, S.; NEWELL, K. **Movement System Variability**, Champaign, IL: Human Kinetics, 2006.

DEL PERCIO, C.; INFARINATO, F.; MARZANO, N. *et al.* Reactivity of alpha rhythms to eyes opening is lower in athletes than non-athletes: a high-resolution EEG study. **International Journal of Psychophysiology**, v. 82, n. 3, p. 240-247, 2011.

DIAMOND, A.; BRIAND, L.; FOSSELLA, J. *et al.* Genetic and Neurochemical Modulation of Prefrontal Cognitive Functions in Children. **The American Journal of Psychiatry**, v. 161, p. 125–132, 2004.

DOYON, J.; BENALI, H. Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 15, n. 2, p. 161-7, 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, n. 3, p. 252–262, 2003.

EGAN, M. F.; GOLDBERG, T. E.; KOLACHANA, B. S. *et al.* Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA**, v. 98, n. 12, p. 6917–6922, 2001.

FELL, J.; AXMACHER, N. The role of phase synchronization in memory processes. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 12, n. 2, p. 105–118, 2011.

FRÖHLICH, F.; MCCORMICK, D. A. Endogenous Electric Fields May Guide Neocortical Network Activity. **Neuron**, v. 67, n. 1, p. 129–143, 2011.

GENTILI, R. J.; BRADBERRY, T. J.; OH, H. *et al.* Evolution of cerebral cortico-cortical communication during visuomotor adaptation to a cognitive-motor executive challenge. **Biological Psychology**, v. 105, p. 51-65, 2015.

GLENCROSS, D.J.; WHITING, H.T.A.; ABERNETHY, B. Motor control, motor learning and the acquisition of skill: historical trends and future directions. **International Journal of Sport Psychology**, Rome, v.25, p.32-52, 1994.

GRACE, A.A. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. **Neuroscience**, v. 41, p. 1–24, 1991.

HAEGENS S, COUSIJN H, WALLIS G. *et al.* Inter- and intra-individual variability in alpha peak frequency. **Neuroimage**, v. 15, n. 92, p. 46-55, 2014.

JASPER, H. H. The ten-twenty electrode system of the International Federation. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, v. 10, p. 370-375, 1958.

KLIMESCH, W.; SAUSENG, P.; HANSLMAYR, S. EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. **Brain Research Reviews**, v. 53, p. 63-88, 2007.

KÖNIG, P.; ENGEL, A. K.; SINGER, W. Integrator or coincidence detector? The role of the cortical neuron revisited. **Trends in Neurosciences**, v. 19, n. 4, p. 130–137, 1996.

KRAUSE, D.; BECK, F.; AGETHEN, M. *et al.* Effect of Catechol-O-Methyltransferase val158met-Polymorphism on the Automatization of Motor Skills-A Post Hoc View on an Experimental Data. **Behavioural Brain Research**, v. 266, p. 169–173, 2014.

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

LAGE, G. M.; APOLINÁRIO-SOUZA, T.; ALBUQUERQUE, M. R. *et al.* The effect of constant practice in transfer tests. **Motriz**, v. 23, n. 1, p. 22–32, mar. 2017.

LAGE, G.M.; MIRANDA, D.M.; ROMANO-SILVA, M.A. *et al.* Association between the Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val<sup>158</sup>Met Polymorphism and Manual Aiming Control in Healthy Subjects. **PLoS ONE**, v. 9, n. 6, p. e99698, 2014.

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. 51–9, 1998.

LAI, Q.; SHEA, C. H.; WULF, G. *et al.* Optimizing generalized motor program and parameter learning. **Research quarterly for exercise and sport**, v. 71, n. 1, p. 10–24, 2000.

LACHAUX, J.; RODRIGUEZ, E.; MARTINERIE, J. *et al.* Measuring Phase Synchrony in Brain Signals. **Human Brain Mapping**, v. 8, p. 194–208, 1999.

LELIS-TORRES, N.; UGRINOWITSCH, H., APOLINÁRIO-SOUZA, T. *et al.* Task engagement and mental workload involved in variation and repetition of a motor skill. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 147-64, 2017.

MACHADO, A.; HAERTEL, L.M. **Neuroanatomia Funcional**. 3. ed. Atheneu, 2013.

MALLOY-DINIZ, L.F.; LAGE, G. M.; CAMPOS, S. B. *et al.* Association between the Catechol O-Methyltransferase (COMT) Val158met Polymorphism and Different Dimensions of Impulsivity. **PLoS ONE**, v. 8, p. e73509, 2013.

MANOEL, E.J. Aprendizagem motora: o processo de aquisição de ações habilidosas. In: NETO, A.F; GOELLNER, S.; BRACHT, V. (Eds.). **As ciências do esporte no Brasil**. Campinas: Editores Associados, 1995, p.103-131.

MATSUMOTO, M.; WEICKERT, C.S.; AKIL, M. *et al.* Catechol O-methyltransferase mRNA expression in human and rat brain: evidence for a role in cortical neuronal function. **Neuroscience**, v. 116, n. 1, p. 127-37, 2003.

MEYER-LINDENBERG, A.; NICHOLS, T.; CALLICOTT, J. H. *et al.* Impact of complex genetic variation in COMT on human brain function. **Molecular Psychiatry**, v. 11, n. 9, p. 867-77, 2006.

NOLAN, K. A.; BILDER, R. M.; LACHMAN, H. M. *et al.* Catechol O-Methyltransferase Val158Met Polymorphism in Schizophrenia: Differential Effects of Val and Met Alleles on Cognitive Stability and Flexibility. **American Journal of Psychiatry**, v. 161, n. 2, p. 359-361, 2004.

NOOHI, F.; BOYDEN, N.B.; KWAK, Y. *et al.* Association of COMT val158met and DRD2 G\_T genetic polymorphisms with individual differences in motor learning and performance in female young adults. **Journal of Neurophysiology**, v. 111, p. 628–640, 2014.

NOOHI, F.; BOYDEN, N.B.; KWAK, Y. *et al.* Interactive effects of age and multi-gene profile on motor learning and sensorimotor adaptation. **Neuropsychologia**, v. 84, p. 222–234, 2016.

OLDFIELD, R. C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. **Neuropsychologia**, v. 9, p. 97–113, 1971.

PALMATIER, M. A.; KANG, A. M.; KIDD, K. K. Global Variation in the Frequencies of Functionally Different Catechol-O-Methyltransferase Alleles. **Biological Psychiatry**, v. 46, n. 4, p. 557-67, 1999.

ROSA, E.C.; DICKINSON, D.; APUD, J. *et al.* COMT Val158Met polymorphism, cognitive stability and cognitive flexibility: an experimental examination. **Behavioral and Brain Functions**, 2010.

RYU, K.; CHOI, Y.; KIM, J. *et al.* Differential frontal theta activity during cognitive and motor tasks. **Journal of Integrative Neuroscience**, v. 15, n. 2, p. 1-9, 2016.

SAGI, D. Perceptual learning in Vision Research. **Vision Research**, v. 51, p. 1552–1566, 2011.

SAGUD, M.; MÜCK-SELER, D.; MIHALJEVIĆ-PELES, A. *et al.* Catechol-O-methyl transferase and schizophrenia. **Psychiatria Danubina**, v. 22, n. 2, p. 270-4, 2010.

SAUSENG, P.; GRIESMAYR, B.; FREUNBERGER, R. *et al.* Control mechanisms in working memory: a possible function of EEG theta oscillations. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 34, n. 7, p. 1015-22, 2010.

SCHACHT, J.P. COMT val158met moderation of dopaminergic drug effects on cognitive function: A critical review. **Pharmacogenomics Journal**, v. 16, n. 5, p. 430–438, 2016.

SEIDLER, R. D. Neural Correlates of Motor Learning, Transfer of Learning, and Learning to Learn. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v. 38, n. 1, 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.

SCHMIDT, R. A; LEE, T. D. **Motor control and learning: a behavioral** emphasis. 3.ed. Champaign: Human Kinetics, 1999.

SUN, H.; YUAN, F.; SHEN, X. *et al.* Role of COMT in ADHD: a systematic meta-analysis. **Molecular Neurobiology**, v. 49, n. 1, p. 251-61, 2014.

THÜRER, B.; STOCKINGER, C.; PUTZE, F. *et al.* Mechanisms within the Parietal Cortex Correlate with the Benefits of Random Practice in Motor Adaptation. **Frontiers in Neuroscience**, v. 11, p. 1–11, 2017.

TUNBRIDGE, E. M.; HARRISON, P. J; WEINBERGER, D. R. Catechol-*o*-Methyltransferase, Cognition, and Psychosis: Val158Met and Beyond. **Biological psychiatry**, v. 60, n. 2, p. 141–151, 2006.

VERNON, D.; EGNER, T.; COOPER, N. *et al.* The effect of training distinct neurofeedback protocols on aspects of cognitive performance. **International Journal of Psychophysiology**, v. 47, p. 75–85, 2003.

WAHLSTROM, D.; WHITE, T.; HOOPER, C. J. *et al.* Variations in the Catechol O-methyltransferase Polymorphism and Prefrontally Guided Behaviors in Adolescents. **Biological Psychiatry**, v. 61, n. 5, p. 626–632, 2007.

WIENER, M.; LOHOFF, F. W.; COSLETT, H. B. Double Dissociation of Dopamine Genes and Timing in Humans. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v. 23, n. 10, p. 2811–282, 2011.

WITTE, A. V.; FLÖEL, A. Effects of COMT polymorphisms on brain function and behavior in health and disease. **Brain Research Bulletin**, v. 88, n. 5, p. 418– 428, 2012.

WITTE, A.V.; KÜRTEEN, J.; JANSEN, S. *et al.* Interaction of BDNF and COMT Polymorphisms on Paired-Associative Stimulation-Induced Cortical Plasticity. **The Journal of Neuroscience**, v. 32, n. 13, p. 4553– 4561, 2012.

ZHU, B. T. Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-mediated methylation metabolism of endogenous bioactive catechols and modulation by endobiotics and xenobiotics: importance in pathophysiology and pathogenesis. **Current Drug Metabolism**, v. 3, n. 3, p. 321-49, 2002.



## APÊNDICE A

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Título do Estudo:** Associação entre o polimorfismo VAL158MET da catecol-o-metiltransferase (COMT) e a estruturação da prática.

**Coordenador:** Prof. Dr. Guilherme Menezes Lage - Departamento de Educação Física da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da UFMG.

Gostaríamos de convidá-lo a participar de nosso estudo que tem como objetivo investigar o polimorfismo VAL158MET da catecol-o-metiltransferase (COMT) em uma tarefa motora nas diferentes estruturas de prática. Para tal, será realizada a coleta de sangue para um posterior processo de genotipagem, o qual será analisado o polimorfismo funcional da COMT (Val<sup>158</sup> Met rs4680) presente na população a partir de uma distribuição trimodal dos genótipos, são eles Met/Met, Val/Met e Val/Val.

**Procedimentos:** Os testes serão realizados no Grupo de Estudo em Desenvolvimento e Aprendizagem motora (GEDAM) da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional (EEFFTO) e no Laboratório de Neurociência da Faculdade de Medicina. O estudo será dividido em três dias. No primeiro dia você responderá ao Inventário de Dominância Lateral de Edimburgo e ao Questionário de Horne e Ostberg para identificação de indivíduos matutinos e vespertinos. Além disso, será realizada a coleta do sangue por um profissional devidamente treinado (técnico em enfermagem) para posterior extração do DNA e processo de genotipagem. No segundo dia você realizará a fase de aquisição com a prática motora de pressionamento de teclas (tarefa de sequenciamento de teclas). Após 24 horas você será testado novamente na mesma tarefa, através de dois testes (retenção e transferência). Os horários para a sua participação serão estabelecidos de acordo com sua disponibilidade. O tempo previsto para realização dos procedimentos é de 30 minutos no primeiro dia, 25 minutos no segundo e 15 minutos no terceiro.

**Riscos e desconfortos:** A sua participação no estudo oferece riscos mínimos à sua saúde. Há mínimo risco de algum desconforto muscular com a execução da tarefa motora, tendo em vista que elas são similares a várias atividades manuais (ex., escrever e digitar) que você realiza diariamente e um leve desconforto durante a coleta de sangue, para se obter a

amostra de DNA. Qualquer desconforto deve ser relatado ao experimentador que irá parar a coleta de dados imediatamente.

**Confidencialidade:** Para garantir a confidencialidade da informação obtida, sua identidade não será divulgada durante a publicação dos dados, podendo retirar-se da pesquisa a qualquer momento sem justificativa e os dados que forem coletados serão utilizados somente para fins da pesquisa.

**Benefícios esperados:** Não há benefício direto para você. Porém, os benefícios indiretos serão decorrentes da melhor compreensão dos efeitos das diferenças individuais na Aprendizagem Motora. Dessa forma, os resultados desse estudo irão contribuir para o avanço do conhecimento na área de Educação Física, Fisioterapia, terapia Ocupacional e Comportamento Motor, assim como para a prática do profissional que atua com o treinamento e a reabilitação de habilidades motoras.

**Recusa ou desistência da participação:** Sua participação é inteiramente voluntária e você está livre para se recusar a participar ou desistir do estudo em qualquer momento sem que isso possa lhe acarretar qualquer prejuízo.

**Gastos:** Não haverá ressarcimento de nenhum tipo de gasto.

Você poderá solicitar mais informações ao longo do estudo com o pesquisador responsável pelo projeto (Guilherme Menezes Lage), por meio do telefone (31) 98884-0411 e em caso de dúvidas éticas, o Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) /UFMG poderá ser acionado. Após a leitura completa deste documento, caso concorde em participar do estudo, você deverá assinar duas vias do termo de consentimento e rubricar todas as folhas.

## TERMO DE CONSENTIMENTO

Eu li e entendi todas as informações acima. Todas as minhas dúvidas foram satisfatoriamente respondidas e eu concordo em ser um voluntário do estudo.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Voluntário

\_\_\_\_\_  
Data

\_\_\_\_\_  
Guilherme Menezes Lage

\_\_\_\_\_  
Data

### COEP – Comitê de Ética em Pesquisa/UFMG

Av. Pres. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º. Andar – Sala 2005 – CEP 31270-901- Belo Horizonte – MG / Telefax: (31) 3409-4592

E-mail: [coep@prpq.ufmg.br](mailto:coep@prpq.ufmg.br).

## ANEXO A

## PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 66025917.7.0000.5149

Interessado(a): Prof. Guilherme Menezes Lage  
Depto. Educação Física  
EEFFTO- UFMG

## DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 19 de abril de 2017, o projeto de pesquisa intitulado “**Associação entre o polimorfismo val158met da catecol-o-metiltransferase (comt) e a estruturação da prática**” bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Vivian Resende'.

Profa. Dra. Vivian Resende  
Coordenadora do COEP-UFMG

## ANEXO B

### INVENTÁRIO DE DOMINÂNCIA LATERAL DE EDIMBURGO (OLDFIELD, 1971)

Nome: \_\_\_\_\_ N°: \_\_\_\_\_

Por favor, indique sua preferência no uso das mãos nas seguintes atividades pela colocação do sinal + na coluna apropriada. Onde a preferência é tão forte que você nunca usaria a outra mão a menos que fosse forçado a usá-la, coloque ++. Se em algum caso a mão utilizada é realmente indiferente, coloque + em ambas as colunas.

Algumas das atividades requerem ambas as mãos. Nestes casos a parte da tarefa, ou objeto, para qual preferência manual é desejada é indicada entre parênteses.

Por favor, tente responder a todas as questões, e somente deixe em branco se você não tiver qualquer experiência com o objeto ou tarefa.

		<b>Esquerda</b>	<b>Direita</b>
<b>1</b>	Escrever		
<b>2</b>	Desenhar		
<b>3</b>	Arremessar		
<b>4</b>	Uso de tesouras		
<b>5</b>	Escovar os dentes		
<b>6</b>	Uso de faca (sem garfo)		
<b>7</b>	Uso de colher		
<b>8</b>	Uso de vassoura (mão superior)		
<b>9</b>	Acender um fósforo (mão do fósforo)		
<b>10</b>	Abrir uma caixa (mão da tampa)		