

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

Nathálya Gardênia de Holanda Marinho Nogueira

**EFEITOS DA INTERAÇÃO ENTRE VARIAÇÕES POLIMÓRFICAS DOS GENES
COMT E *DRD2* NA APRENDIZAGEM MOTORA E NA COMUNICAÇÃO
CORTICOCORTICAL**

Belo Horizonte

2023

Nathálya Gardênia de Holanda Marinho Nogueira

**EFEITOS DA INTERAÇÃO ENTRE VARIAÇÕES POLIMÓRFICAS DOS GENES
COMTE *DRD2* NA APRENDIZAGEM MOTORA E NA COMUNICAÇÃO
CORTICOCORTICAL**

Tese 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 Doutora em Ciências do Esporte.

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Menezes Lage (EEFFTO-UFMG)

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Paula Luciana Scalzo (ICB-UFMG)

Belo Horizonte

2023

N778e Nogueira, Nathálya Gardênia de Holanda Marinho
2023 Efeitos da interação entre variações polimórficas dos genes COMT e DRD2 na aprendizagem motora e na comunicação corticocortical. [manuscrito] / Nathálya Gardênia de Holanda Marinho Nogueira – 2023.
122 f.: il.

Orientador: Guilherme Menezes Lage
Coorientadora: Paula Luciana Scalzo

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional.
Bibliografia: f. 99-107

1. Aprendizagem motora – Teses. 2. Capacidade motora – Teses. 3. Eletroencefalografia – Teses. 4. Catecol O-metiltransferase – Teses. I. Lage, Guilherme Menezes. II. Scalzo, Paula Luciana. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional. IV. Título.

CDU: 796.012.1

Ficha catalográfica elaborada pela bibliotecária Sheila Margareth Teixeira Adão, CRB 6: n° 2106, da Biblioteca da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da UFMG.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA, FISIOTERAPIA E TERAPIA OCUPACIONAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO ESPORTE

ATA DE DEFESA DE TESE

NATHÁLYA GARDÊNIA DE HOLANDA MARINHO NOGUEIRA

Às **13:30 horas** do dia **11 de agosto de 2023**, a comissão examinadora de tese, indicada pelo Colegiado do Programa Pós-Graduação em Ciências do Esporte (PPGCE), reuniu-se, por meio de videoconferência, para julgar, em exame final, o trabalho de **Nathália Gardênia de Holanda Marinho Nogueira**, intitulado **“Efeitos da interação entre variações polimórficas dos genes comt e drd2 na aprendizagem motora e na comunicação corticocortical”**. Abrindo a sessão, o presidente da comissão, Prof. Dr. Guilherme Menezes Lage (UFMG), orientador, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho Final, passou a palavra para a candidata, para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a comissão se reuniu, sem a presença da candidata e do público, para julgamento e expedição do resultado.

MEMBROS DA BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Guilherme Menezes Lage (Orientador) – EEEFTO/UFMG
Prof. Dr.^a Paula Luciana Scalzo – EEEFTO/UFMG
Prof. Dr. Maicon Rodrigues de Albuquerque – EEEFTO/UFMG
Prof. Dr. Samuel Penna Wanner – EEEFTO/UFMG
Prof. Dr. Cássio de Miranda Meira Junior – USP
Prof. Dr. Gustavo de Conti Teixeira Costa - UFG

Após as indicações, a candidata foi considerada: **APROVADA**

O resultado foi comunicado publicamente para a candidata pelo presidente da comissão examinadora. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ata, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 11 de agosto de 2023.



Documento assinado eletronicamente por **Cassio de Miranda Meira Junior, Usuário Externo**, em 12/08/2023, às 10:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Samuel Penna Wanner, Professor do Magistério Superior**, em 13/08/2023, às 22:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Paula Luciana Scalzo, Professora do Magistério Superior**, em 15/08/2023, às 21:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Guilherme Menezes Lage, Professor do Magistério Superior**, em 18/08/2023, às 15:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maicon Rodrigues Albuquerque, Professor do Magistério Superior**, em 04/09/2023, às 20:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gustavo De Conti Teixeira Costa, Usuário Externo**, em 04/09/2023, às 20:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2542183** e o código CRC **B0EC9F03**.

Dedico este trabalho à minha família, amigos e ao meu amor, por toda contribuição com minha formação acadêmica, profissional e pessoal. Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar meu agradecimento a Deus em primeiro lugar.

À minha família, em especial, à minha **mãe Nely** e ao meu **irmão Marcos**, agradeço todo o apoio dado durante estes últimos anos.

À minha querida **tia Marilene**, a quem sou extremamente fã, agradeço por ser uma pessoa tão importante e especial em minha vida. Graças a ela, desenvolvi a persistência necessária para seguir um caminho acadêmico e aprendi muito ao longo da vida.

À **Eloá**, a pessoa mais especial da minha vida, quero expressar minha profunda gratidão por todos os momentos que vivemos juntas, pelo seu constante companheirismo, por nunca ter me deixado desistir (e foram tantas as vezes), por sempre me apoiar e me incentivar, e por tantas outras coisas que você faz por mim. E, é claro, agradeço pela ajuda neste trabalho! Sou imensamente grata por tê-la na minha vida!

À **Barbarah**, um presente da pós-graduação em minha vida, minha colega de trabalho, amiga e irmã, agradeço imensamente pela nossa parceria que começou numa disciplina de neurofisiologia I, em meio a tensas discussões sobre "coceira mecânica". Sou profundamente grata por ter tido a oportunidade de conhecê-la!

À **Sara**, a grande amiga que o doutorado trouxe para a minha vida, quero expressar minha sincera gratidão por tudo o que você tem feito por mim: pela amizade sincera, pelas conversas inspiradoras, pelos valiosos ensinamentos, pelas parcerias acadêmicas de sucesso - são tantas as coisas que fica difícil listar. Seu coração é verdadeiramente lindo! Obrigada por fazer parte da minha jornada!

Ao meu grande amigo **Marco Túlio**, agradeço por estar sempre ao meu lado, seja nos trabalhos, nos artigos, nas discussões, na estatística ou na vida. Ele é um dos presentes mais valiosos que a pós-graduação me trouxe!

Aos meus amigos **Gersiane (GG)**, **Juliana**, **Natália Lelis**, **Hugo**, **Deborah**, **Carol**, **Cíntia e Brenner**, agradeço de coração por fazerem parte da minha jornada. A amizade de vocês é extremamente valiosa para mim!

Às minhas amigas **Tuanny e Livia**, expresso minha sincera gratidão pelo apoio, amizade, conversas e risadas em um período tão conturbado da minha vida. Além disso, gostaria de estender meus agradecimentos aos meus ex-alunos,

especialmente aqueles que se tornaram amigos, **Raíssa, Mariana e Vinícius**, por todas as palavras diárias de conforto e amparo. Vocês são verdadeiros presentes em minha vida!

Aos meus queridos colegas do **NNeuroM, Lidiane, Lilian, Cristiani, Joana, Rafa, Livia, Beatriz, Lucas, Bela, Rodrigo e Celina**, agradeço imensamente pela parceria e amizade construídas ao longo da jornada. Também não poderia deixar de mencionar meus colegas do grupo doenças neurológicas: da bancada à clínica, pelos valiosos aprendizados, em especial a **Ana Esquárccio**.

Gostaria de agradecer aos meus colegas **Lari e João Gabriel** pelas inúmeras conversas que tivemos sobre a pós-graduação. Esses diálogos foram enriquecedores e me ajudaram a amadurecer ideias e aprofundar conhecimentos. Obrigada!

Ao **Tércio**, agradeço imensamente por ter me acompanhado na conversa com o professor Guilherme sobre o mestrado em "EIC e Parkinson". Ele foi fundamental para me mostrar um caminho a seguir entre o Comportamento Motor e a Neurociência, durante uma aula na disciplina de Controle Motor. Além disso, sou muito grata por toda a ajuda que ele sempre me ofereceu. Tércio é uma verdadeira fonte de inspiração!

Gostaria agradecer às três professoras maravilhosas que tive o prazer de conhecer e aprender com elas durante minha graduação: as professoras **Augusta Fagundes, Dalva Cadeu e Tatiane Murça**. Agradeço por serem modelos de profissionalismo e por sempre incentivarem meu desenvolvimento acadêmico.

Gostaria de expressar minha profunda gratidão aos **voluntários** que generosamente contribuíram para a realização deste trabalho. Sem a participação e colaboração deles, este projeto não seria possível.

Gostaria de expressar minha gratidão ao **professor Maicon** por todas as enriquecedoras discussões sobre o tema do trabalho durante meu mestrado e doutorado. Sua disposição em tirar minhas dúvidas e sua preocupação com o andamento do projeto foram fundamentais para o sucesso desta pesquisa. Além disso, agradeço imensamente todo apoio oferecido fora do ambiente da pós-graduação. Sou profundamente grata!

À **professora Paula Scalzo**, da qual sou extremamente fã, agradeço pelas participações nas reuniões do seu grupo e por seus grandes conhecimentos, que foram

de muito aprendizado para mim. Seu profissionalismo e empatia por seus alunos são admiráveis.

Por último, mas não menos importante, não poderia deixar de agradecer ao meu orientador, o **professor Guilherme Lage**. Ele é um modelo inspirador de pessoa e profissional, a quem tenho grande admiração e orgulho! Sua orientação foi fundamental para o sucesso deste trabalho e sempre serei grata por isso (e por tudo). Mais uma vez, muito obrigada!

RESUMO

Estudos mostram que a memória operacional (MO) desempenha um papel importante no estágio inicial da aprendizagem de sequência motora. Esse papel se altera em decorrência da prática de uma habilidade motora, pois à medida que se pratica uma determinada habilidade motora, observam-se mudanças nos processos executivos frontais e uma redução na comunicação corticocortical. Diversos fatores, incluindo o conteúdo genético, podem influenciar a MO e a aprendizagem de sequência motora. Dessa forma, faz-se necessário investigar a interação de variações genéticas em dois genes relacionados à dopamina, *COMT* (polimorfismo Val158Met) e *DRD2/ANKK1* (polimorfismo TaqIA), bem como seus respectivos "alelos de alto desempenho" (Met-COMT e A2-DRD2), e sua relação com a comunicação corticocortical e a aprendizagem de sequência motora, especialmente no estágio inicial da prática e nos testes de aprendizagem. Este estudo teve como objetivo principal investigar os efeitos da interação de variações polimórficas dos genes *COMT* e *DRD2* na aprendizagem motora e na comunicação corticocortical. Participaram deste estudo 66 universitários de ambos os sexos, destros, inexperientes na tarefa e com média de idade de $25 \pm 5,39$ anos. Quatro grupos experimentais foram formados a partir da definição de um fator independente baseado no número de alelos associados ao alto desempenho que cada indivíduo carrega. Com base no número de alelos Met-COMT e A2-DRD2, os participantes foram classificados como portadores de um, dois, três ou quatro alelos de alto desempenho. A tarefa motora consistiu em pressionar uma sequência de teclas em um teclado numérico com tempos absolutos e relativos pré-determinados. Durante a fase de aquisição, os participantes realizaram 120 tentativas da tarefa motora em três diferentes tempos totais: 700, 900 e 1.100 ms, sendo os tempos relativos mantidos constantes em todas as tentativas, com fornecimento de conhecimento de resultados (CR). Após 24 horas, foram realizados dois testes de aprendizagem com 12 tentativas cada, sem fornecimento de CR. A atividade elétrica cortical foi registrada durante toda a prática e os testes de aprendizagem por meio de um aparelho de eletroencefalografia. O desempenho motor foi avaliado por meio dos erros absoluto, relativo e global, enquanto a comunicação corticocortical foi medida pela coerência. Análises de variância (ANOVAs) foram conduzidas. Os resultados indicaram que o grupo com quatro alelos de alto desempenho apresentou um desempenho inferior no momento inicial da fase de aquisição para a variável erro absoluto. No entanto, esse grupo apresentou uma maior mudança do início para o final da fase de aquisição, com uma significativa redução no erro para a mesma variável. Além disso, não foram encontradas diferenças significantes entre os grupos no planejamento para a fase de aquisição e nos testes de aprendizagem para a variável coerência. Este estudo adotou diferentes níveis de análise, abrangendo aspectos comportamentais, eletrofisiológicos e moleculares. Os resultados estabeleceram uma associação entre o escore genético dos alelos relacionados à neurotransmissão de dopamina e o desempenho motor. Esses achados parecem sugerir a viabilidade de empregar um escore genético para investigar influências genéticas em um sistema complexo, como a neurotransmissão de dopamina, que desempenha um papel crucial tanto na cognição quanto na aprendizagem motora.

Palavras-chave: Catecol-O-metiltransferase. Receptor D2 de dopamina. Tarefa de sequência motora. Eletroencefalografia.

ABSTRACT

Studies show that working memory (WM) plays an important role in the early stage of motor sequence learning. This role changes as motor skills are practiced, with observed changes in frontal executive processes and a reduction in corticocortical communication. Several factors, including genetic content, can influence WM and motor sequence learning. Therefore, it is necessary to investigate the interaction of genetic variations in two dopamine-related genes, COMT (Val158Met polymorphism) and DRD2/ANKK1 (TaqIA polymorphism), as well as their respective "high-performance alleles" (Met-COMT and A2-DRD2), and their relationship with corticocortical communication and motor sequence learning, especially in the early stage of practice and learning tests. This study aimed to investigate the effects of the interaction between polymorphic variations in the COMT and DRD2 genes on motor learning and corticocortical communication. Sixty-six university students of both sexes participated in this study. They were right-handed, inexperienced in the task, with a mean age of 25 ± 5.39 years. Four experimental groups were formed based on the number of high-performance alleles carried by each individual. Based on the number of Met-COMT and A2-DRD2 alleles, participants were classified as carriers of one, two, three, or four high-performance alleles. The motor task involved pressing a sequence of keys on a numeric keypad with predetermined absolute and relative timings. During the acquisition phase, participants performed 120 attempts of the motor task at three different total times: 700, 900, and 1,100 ms, with relative timings kept constant across all attempts and the provision of knowledge of results (KR). After 24 hours, two learning tests were conducted with 12 attempts each, without KR. Cortical electrical activity was recorded throughout practice and learning tests using an electroencephalography device. Motor performance was assessed by absolute, relative, and overall errors, while corticocortical communication was measured by coherence. Analysis of variance (ANOVAs) was conducted. The results indicated that the group with four high-performance alleles showed inferior performance at the initial stage of acquisition for the absolute error variable. However, this group demonstrated a greater change from the beginning to the end of the acquisition phase, with a significant reduction in error for the same variable. Furthermore, no significant differences were found between the groups in the planning for the acquisition phase and in the learning tests for the coherence variable. This study employed different levels of analysis, encompassing behavioral, electrophysiological, and molecular aspects. The results established an association between the genetic score of alleles related to dopamine neurotransmission and motor performance. These findings suggest the feasibility of using a genetic score to investigate genetic influences in a complex system, such as dopamine neurotransmission, which plays a crucial role in both cognition and motor learning.

Keywords: Catechol-O-methyltransferase. Dopamine D2 receptor. Motor sequence task. Electroencephalography.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES E TABELAS

FIGURA 1 - Modelo de plasticidade cerebral dentro dos circuitos corticocerebelar e corticoestriatal que ocorre durante a aprendizagem de adaptação motora e de sequência motora.....	24
FIGURA 2 – Ilustração do portão ativo.....	34
FIGURA 3 - Modelo de rede para a codificação da memória operacional e os efeitos modulatórios da dopamina.....	36
FIGURA 4 - Esquema simplificado de vários mecanismos pelos quais a dopamina pode alterar as funções cognitivas superiores.....	37
FIGURA 5 - Transmissão dopaminérgica no estriado e no córtex pré-frontal.....	39
FIGURA 6 - Fluxograma da seleção dos participantes.....	51
FIGURA 7 - Aparelho de eletroencefalografia e eletrodos referentes às áreas investigadas	54
FIGURA 8 – Desenho esquemático das teclas digitadas durante o experimento e os tempos absoluto e relativo	58
FIGURA 9 – Delineamento e procedimentos	60
FIGURA 10 - Análises da comunicação corticocortical para o momento planejamento na banda Teta.....	82
FIGURA 11 – Taxa de adaptação e inclinações de regressão para a variável erro absoluto na fase de aquisição total e no momento inicial.....	86
FIGURA 12 - Dispersão da resposta motora nos momentos inicial e final da fase de aquisição para os grupos com quatro e um alelo de alto desempenho.....	92
FIGURA 13 – Taxa de adaptação e inclinações de regressão para a variável erro global no teste de aprendizagem 2.....	92
FIGURA 14 – Taxa de adaptação e inclinações de regressão para a variável erro absoluto no teste de aprendizagem 2.....	93
GRÁFICO 1 – Distinção dos momentos de aprendizagem a partir dos blocos	67
GRÁFICO 2 – Análise descritiva do fator grupo na variável erro absoluto na fase de aquisição (blocos de tentativas de 1 a 10, momento inicial e final) e testes de aprendizagem 1 (TA1) e 2 (TA2) em blocos de 12 tentativas	70
GRÁFICO 3 – Análise descritiva do fator grupo na variável erro relativo na fase de aquisição (blocos de tentativas de 1 a 10, momento inicial e final) e testes de aprendizagem 1 (TA1) e 2 (TA2) em blocos de 12 tentativas.....	72
GRÁFICO 4 – Análise descritiva do fator grupo na variável erro global na fase de aquisição (blocos de tentativas de 1 a 10, momento inicial e final) e testes de aprendizagem 1 (TA1) e 2 (TA2) em blocos de 12 tentativas.....	74
GRÁFICO 5 – Análise descritiva do fator grupo na variável erro global no teste de aprendizagem 2 (TA2). A linha tracejada indica a tendência de diferença significativa	74
GRÁFICO 6 – Análise descritiva do fator grupo no delta do erro absoluto na aprendizagem <i>online</i>	76
GRÁFICO 7 – Análise descritiva do fator grupo no delta do erro relativo na aprendizagem <i>online</i>	76
GRÁFICO 8 – Análise descritiva do fator grupo no delta do erro global na aprendizagem <i>online</i>	77

GRÁFICO 9 – Análise descritiva do fator grupo no delta do erro absoluto na aprendizagem <i>off-line</i> 1 e na aprendizagem <i>off-line</i> 2	78
GRÁFICO 10 – Análise descritiva do fator grupo no delta do erro relativo na aprendizagem <i>off-line</i> 1 e na aprendizagem <i>off-line</i> 2	78
GRÁFICO 11 – Análise descritiva do fator grupo no delta do erro global na aprendizagem <i>off-line</i> 1 e na aprendizagem <i>off-line</i> 2.....	79
GRÁFICO 12 – Análise descritiva do fator grupo na variável coerência na banda Teta para o planejamento na fase de aquisição (blocos de tentativas de 1 a 10, momento inicial e testes de aprendizagem 1 (TA1) e 2 (TA2) em blocos de 12 tentativas.....	81
GRÁFICO 13 – Análise descritiva do fator grupo na variável coerência na banda Teta para o planejamento no teste de aprendizagem 2 (TA2). A linha tracejada indica a tendência de diferença significativa.....	82
GRÁFICO 14 - Análise descritiva do fator grupo na variável erro absoluto na fase de aquisição (blocos de tentativas de 1 a 10, momento inicial e final) e testes de aprendizagem 1 (TA1) e 2 (TA2) em blocos de 12 tentativas [polimorfismo Val158Met do gene <i>COMT</i> (rs4680)]......	115
GRÁFICO 15 - Análise descritiva do fator grupo na variável erro relativo na fase de aquisição (blocos de tentativas de 1 a 10, momento inicial e final) e testes de aprendizagem 1 (TA1) e 2 (TA2) em blocos de 12 tentativas [polimorfismo Val158Met do gene <i>COMT</i> (rs4680)]......	116
GRÁFICO 16 - Análise descritiva do fator grupo na variável erro global na fase de aquisição (blocos de tentativas de 1 a 10, momento inicial e final) e testes de aprendizagem 1 (TA1) e 2 (TA2) em blocos de 12 tentativas [polimorfismo Val158Met do gene <i>COMT</i> (rs4680)]......	119
GRÁFICO 17 - Análise descritiva do fator grupo na variável erro absoluto na fase de aquisição (blocos de tentativas de 1 a 10, momento inicial e final) e testes de aprendizagem 1 (TA1) e 2 (TA2) em blocos de 12 tentativas [polimorfismo TaqIA do gene <i>DRD2/ANKK1</i> (rs1800497)]......	121
GRÁFICO 18 - Análise descritiva do fator grupo na variável erro relativo na fase de aquisição (blocos de tentativas de 1 a 10, momento inicial e final) e testes de aprendizagem 1 (TA1) e 2 (TA2) em blocos de 12 tentativas [polimorfismo TaqIA do gene <i>DRD2/ANKK1</i> (rs1800497)]......	122
GRÁFICO 19 - Análise descritiva do fator grupo na variável erro global na fase de aquisição (blocos de tentativas de 1 a 10, momento inicial e final) e testes de aprendizagem 1 (TA1) e 2 (TA2) em blocos de 12 tentativas [polimorfismo TaqIA do gene <i>DRD2/ANKK1</i> (rs1800497)]......	123

TABELA 1 - Distribuição alélica dos polimorfismos Val158Met da <i>COMT</i> (rs4680) e TaqIA do <i>DRD2/ANKK1</i> (rs1800497)	65
--	----

TABELA 2 – Características dos grupos	66
---	----

TABELA 3 – Diferenças entre os blocos na fase de aquisição para a variável erro global	67
--	----

QUADRO 1 - Informações sobre os estudos analisados na seção efeitos da interação dos polimorfismos genéticos dos genes <i>COMT</i> e <i>DRD2/ANKK1</i> na memória operacional e na aprendizagem de sequência motora.....	47
--	----

QUADRO 2 - Resumo dos objetivos, hipóteses, variáveis e análises para o desempenho motor.....	66
---	----

QUADRO 3 - Resumo dos objetivos, hipóteses, variáveis e análises para as aprendizagens <i>on-line</i> e <i>off-line</i>	75
QUADRO 4 - Resumo dos objetivos, hipóteses, variáveis e análises para a coerência.....	79
QUADRO 5 - Resumo dos objetivos, hipóteses, variáveis e análises para o desempenho motor [polimorfismo Val158Met do gene <i>COMT</i> (rs4680)].....	115
QUADRO 6 - Resumo dos objetivos, hipóteses, variáveis e análises para o desempenho motor [polimorfismo TaqIA do gene <i>DRD2/ANKK1</i> (rs1800497)].....	119

LISTA DE ABREVIÇÕES E SIGLAS

A	Adenina
AAD	Alelos de alto desempenho
AMPA	Ácido alfa-Amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol Propiônico
ANKK1	Repetição de anquirina e domínio de quinase contendo 1
ATV	Área tegmentar ventral
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
COMT	Catecol-O-metiltransferase
CPF	Córtex pré-frontal
CPF DL	Córtex pré-frontal dorsolateral
CR	Conhecimento de resultado
DA	Dopamina
DAT	Transportador de dopamina
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Desvio padrão
DRD2	Receptor D2 de dopamina
EEFFTO	Escola de Educação física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional
EEG	Eletroencefalografia
EG	Erro global
EMT	Estimulação magnética transcraniana
ER	Erro relativo
FES	Funções executivas
G	Guanina
GEDAM	Grupo de Estudos em Desenvolvimento e Aprendizagem Motora
LTP	Potenciação de longo prazo (em inglês, <i>long-term potentiation</i>)
M	Média
MB-COMT	COMT ligada à membrana
MET	Metionina
MO	Memória operacional
NNeuroM	Núcleo de Neurociências do Movimento
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
PCR	Reação em cadeia da polimerase

RNA	Ácido ribonucleico
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
S-COMT	COMT solúvel
SNP	Polimorfismo de nucleotídeo único
SPSS	<i>Software Statistical Package for the Social Sciences</i>
Ta	Tempo alvo do segmento
TA1	Teste de aprendizagem 1
TA2	Teste de aprendizagem 2
Tr	Tempo realizado para cada segmento
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VAL	Valina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 REVISÃO DE LITERATURA	22
2.1 Aprendizagem motora.....	22
2.2 Tipos de aprendizagem de habilidades motoras.....	22
2.3 Mecanismos subjacentes às mudanças na ativação relacionadas à prática e as formas de investigação.....	25
2.4 Processos cognitivos envolvidos nos tipos de aprendizagem de habilidades motoras: memória operacional.....	28
2.5 Memória operacional.....	32
2.6 Fatores que podem influenciar a memória operacional.....	37
2.7 Polimorfismo genético Val158Met do gene <i>COMT</i> (rs4680).....	38
2.8 Polimorfismo TaqIA do gene <i>DRD2/ANKK1</i>	42
2.9 Efeitos da interação dos polimorfismos genéticos dos genes <i>COMT</i> e <i>DRD2/ANKK1</i> na memória operacional e na aprendizagem de sequência motora.....	44
3 OBJETIVOS E HIPÓTESES	49
3.1 Objetivo geral.....	49
3.2 Objetivos específicos e hipóteses.....	49
4 MATERIAIS E MÉTODOS	50
4.1 Cuidados éticos.....	50
4.2 Participantes.....	50
4.2.1 Critérios de inclusão.....	50
4.2.2 Critérios de exclusão.....	51
4.3 Instrumentos.....	51
4.3.1 Inventário de Dominância Lateral de Edimburgo.....	51
4.3.2 Genotipagem.....	52
4.3.3 Eletroencefalografia (EEG).....	53
4.4 Tarefa motora.....	57

4.4.1 Tarefa de sequência motora (sequenciamento de teclas)	57
4.5 Delineamento e procedimentos	58
4.6 Variáveis.....	60
4.6.1 Variável independente	60
4.6.2 Variáveis dependentes	60
4.7 Tratamento dos dados	62
5 RESULTADOS.....	65
5.1 Genotipagem.....	65
5.2 Desempenho motor	66
5.2.1 Erro absoluto	68
5.2.2 Erro relativo	70
5.2.3 Erro global	72
5.3 Aprendizagem <i>on-line</i> e <i>off-line</i>	75
5.3.1 Aprendizagem <i>on-line</i>	75
5.3.2 Aprendizagem <i>off-line</i>	77
5.4 Comunicação corticocortical: Banda Teta (4-7 Hz)	79
5.4.1 Planejamento.....	80
6 DISCUSSÃO.....	83
7 CONCLUSÃO.....	100
REFERÊNCIAS.....	101
ANEXO A.....	110
ANEXO B.....	111
APÊNDICE A.....	112
APÊNDICE B.....	115
APÊNDICE C.....	121

1 INTRODUÇÃO

A aprendizagem motora envolve uma mudança na capacidade de um indivíduo para executar uma habilidade, o que é evidenciado por um desenvolvimento relativamente duradouro no desempenho, decorrente da prática ou da experiência (Magill, 2011). Esse fenômeno é caracterizado por pelo menos dois estágios: o estágio inicial de aprendizagem, também conhecido como aprendizagem rápida ou precoce, em que melhorias significativas podem ser obtidas em um número limitado de tentativas dentro de poucos minutos; e o estágio tardio de aprendizagem, também conhecido como aprendizagem lenta ou tardia, em que as melhorias ocorrem gradualmente ao longo de horas ou até dias de prática, até que o desempenho atinja níveis quase assintóticos (Anguera *et al.*, 2010; Doyon; Penhune; Ungerleider, 2003).

A duração relativa do que pode ser definido como aprendizagem rápida ou lenta varia de acordo com cada tarefa. Por exemplo, o estágio de aprendizagem rápida ao aprender uma sequência explícita de pressionamento de teclas pode durar apenas alguns minutos, enquanto o estágio rápido ao aprender a tocar uma peça musical complexa pode levar meses. Da mesma forma, níveis quase assintóticos de desempenho podem ser alcançados rapidamente ao aprender uma sequência de teclas, mas muito mais lentamente ao aprender a tocar uma peça musical complexa. Essas mudanças no curso da aprendizagem ocorrem durante a prática da tarefa, conhecidas como mudanças *on-line*, e também após o término da prática, conhecidas como mudanças *off-line* (Dayan; Cohen, 2011)

Existem duas principais categorias de aprendizagem de habilidades motoras sendo investigadas atualmente: a aprendizagem de adaptação motora e a aprendizagem de sequência motora (Seidler; Bo; Anguera, 2012). A aprendizagem de adaptação motora envolve a modificação dos movimentos para se ajustarem às mudanças nas características de entrada sensorial ou saída motora (Seidler; Bo; Anguera, 2012). Em outras palavras, está associada à capacidade de realizar ajustes em relação às perturbações ambientais, podendo estar relacionada a um ambiente mais instável. Por outro lado, a aprendizagem de sequência motora envolve a associação progressiva entre elementos isolados do movimento, permitindo que uma sequência de vários elementos seja realizada rapidamente

(Seidler; Bo; Anguera, 2012). Em outras palavras, está associada à capacidade de organizar e refinar a sequência motora, levando a um comportamento mais automatizado, podendo estar relacionada a um ambiente mais estável. A aprendizagem de sequência motora é influenciada por parâmetros-chave da tarefa, como o comprimento da sequência, a complexidade e se a sequência é adquirida de forma implícita ou explícita (Bo; Seidler, 2009; Seidler; Bo; Anguera, 2012). Além disso, estudos na área do Comportamento Motor que utilizaram tarefas de sequência motora mostraram que essas tarefas estão associadas à aquisição de um padrão espaço-temporal bem definido ao longo do tempo e à capacidade de se ajustar esse padrão espaço-temporal em relação às demandas da tarefa (Apolinário-Souza *et al.*, 2016; Lage *et al.*, 2007; Lai *et al.*, 2000; Lai; Shea, 1998; Nogueira *et al.*, 2020).

Dependendo dos processos cognitivos envolvidos na aprendizagem, tais como memória operacional (MO) e mecanismos de detecção de erros, estruturas encefálicas semelhantes são ativadas no estágio inicial, ou seja, na fase de aprendizagem rápida, tanto da aprendizagem de adaptação quanto da sequência motora. Contudo, à medida que a aprendizagem progride e se consolida na fase de aprendizagem lenta, alterações nas representações neurais podem ser observadas (Doyon; Penhune; Ungerleider, 2003). Um número crescente de estudos de neuroimagem funcional e de eletroencefalografia (EEG) investiga as mudanças na ativação cerebral resultantes da prática de tarefas motoras, visuomotoras, perceptivas e cognitivas (Gentili *et al.*, 2015; Kelly; Garavan, 2005). Uma abordagem potencial para investigar o padrão específico de mudanças relacionadas à prática e discernir os mecanismos subjacentes é por meio da comunicação corticocortical ou coerência, que se refere à comunicação entre áreas corticais durante a execução da tarefa (Brauns *et al.*, 2014; Gentili *et al.*, 2015). No que se refere aos processos cognitivos envolvidos na aprendizagem de habilidades motoras de adaptação e sequência (implícita e explícita), há evidências comportamentais e neurais de que a MO desempenha um papel importante, especialmente nos estágios iniciais (Anguera *et al.*, 2010; Bo; Seidler, 2009).

A MO é sistema ativo para armazenar temporariamente e manipular informações necessárias para a execução de uma determinada tarefa / comportamento (Baddeley *et al.*, 1986; Frank; Loughry; O'reilly, 2001). Ela é composta por três componentes: manutenção, manipulação e inibição de

informações irrelevantes para a tarefa (Stelzel *et al.*, 2009). Estudos experimentais e de modelos computacionais indicam que a MO requer a participação de estruturas subcorticais e corticais, como os núcleos da base e o córtex pré-frontal (CPF), e do neurotransmissor dopamina (DA) (Baier *et al.*, 2010; Frank; Loughry; O'reilly, 2001; Gruber *et al.*, 2006; Hazy; Frank; O'reilly, 2006; Mcnab; Klingberg, 2008; O'reilly; Frank, 2006).

Existem diversos fatores que podem influenciar a MO e a aprendizagem de sequência motora, uma vez que há evidências que indicam a contribuição da MO para esse tipo de aprendizagem, especialmente no estágio inicial (Bo; Jennett; Seidler, 2011; Bo; Seidler, 2009; Seidler; Bo; Anguera, 2012). Avanços na genética molecular permitem explorar os mecanismos subjacentes da MO através da análise do genótipo de cada participante individualmente (Berryhill *et al.*, 2013), pois embora a prática de uma tarefa motora resulte em melhoria ao longo do tempo, existe uma variação na taxa de melhoria entre os indivíduos. Investigar as fontes dessas variações individuais pode auxiliar na identificação dos mecanismos neurocognitivos subjacentes ao comportamento (Noohi *et al.*, 2014). Em relação aos núcleos da base, CPF e DA, pesquisas têm focado em polimorfismos genéticos que afetam as concentrações de DA no CPF (polimorfismo Val158Met do gene catecol-O-metiltransferase - *COMT*) e a densidade de receptores de DA D2 no estriado (polimorfismo TaqIA do gene *DRD2/ ANKK1*) (Berryhill *et al.*, 2013; Garcia-Garcia *et al.*, 2011; Noohi *et al.*, 2014, 2016; Savitz; Solms; Ramesar, 2006; Stelzel *et al.*, 2009; Thompson *et al.*, 1997; Tunbridge; Harrison; Weinberger, 2006).

A enzima COMT é supostamente o principal mecanismo catabólico para a DA na região do CPF, metabolizando-a extrasinapticamente (Bilder *et al.*, 2004; Chen *et al.*, 2004). Uma das principais variações genéticas que afetam a atividade da COMT é o polimorfismo Val158Met (rs4680), que consiste em uma troca de nucleotídeo G para A na posição 158 da MB-COMT (108 da S-COMT), resultando na substituição de valina (Val) por metionina (Met) (Tunbridge; Harrison; Weinberger, 2006). Esta substituição leva a uma redução de três a quatro vezes na eficiência da enzima em homocigotos Met em relação aos homocigotos Val, resultando em um aumento na concentração sináptica de DA pré-frontal nos primeiros (Bilder *et al.*, 2004; Tunbridge; Harrison; Weinberger, 2006). Já os heterocigotos Val/Met apresentam níveis intermediários de atividade da COMT e de disponibilidade de DA (Bilder *et al.*, 2004; Tunbridge; Harrison; Weinberger, 2006). Estudos apontam que

os portadores do genótipo Met/Met apresentam um melhor desempenho em tarefas cognitivas que requerem MO (Savitz; Solms; Ramesar, 2006) e em tarefas motoras (Noohi *et al.*, 2014, 2016). No entanto, os resultados, principalmente em relação à MO, são variados e não permitem previsões conclusivas (Barnett; Scoriels; Munafò, 2008; Savitz; Solms; Ramesar, 2006). Essas descobertas inconsistentes sugerem que ainda não se tem uma compreensão completa dos efeitos da COMT no desempenho cognitivo. Essa incompreensão é exacerbada por diferenças nas tarefas realizadas, pela necessidade de um grande número de participantes e, talvez mais importante, por interações desconhecidas com outros genes em várias regiões encefálicas (Berryhill *et al.*, 2013; Nogueira *et al.*, 2019).

Existe uma literatura paralela que investiga os polimorfismos que afetam a DA estriatal (Berryhill *et al.*, 2013). O polimorfismo TaqIA do gene *DRD2/ANKK1* (rs1800497), afeta a densidade dos receptores de DA D2 no estriado. O alelo A1-DRD2 está associado à densidade reduzida de receptores D2 (Jönsson *et al.*, 1999; Pohjalainen *et al.*, 1998; Thompson *et al.*, 1997), além de um desempenho inferior em tarefas cognitivas que requerem MO (Bertolino *et al.*, 2009) e em tarefas motoras (Noohi *et al.*, 2014, 2016; Pearson-Fuhrhop *et al.*, 2013). Assim, como os circuitos corticostriatais dopaminérgicos modulam o desempenho da MO, há boas razões para investigar os polimorfismos Val158Met do gene *COMT* e TaqIA do gene *DRD2/ANKK1* simultaneamente. Estudos como os conduzidos por Berryhill *et al.* (2013), Garcia-Garcia *et al.* (2011) e Stelzel *et al.* (2009) investigaram essa relação. Em particular, Stelzel *et al.* (2009) observaram que os homozigotos Met apresentaram um desempenho superior em todas as tarefas de MO, mas somente quando não possuíam o alelo A1. Em resumo, tanto uma enzima que cataboliza a DA a partir de uma ação lenta quanto uma alta concentração de receptores de DA foram associadas ao bom desempenho da MO. Além disso, outros estudos investigaram a relação entre a interação desses polimorfismos e o desempenho motor (Noohi *et al.*, 2014, 2016). Noohi *et al.* (2014) observaram que os portadores de um alelo de alto desempenho apresentaram desempenho motor inferior em comparação aos demais grupos, especialmente aos portadores de quatro alelos de alto desempenho.

Resumidamente, os estudos têm mostrado o papel da MO no estágio inicial de dois principais tipos de aprendizagem de habilidades motoras: adaptação e sequência motora (implícita e explícita). Esse papel se altera em decorrência da

prática de uma habilidade motora, pois à medida que se pratica uma determinada habilidade motora, mudanças nos processos executivos frontais e uma redução da comunicação corticocortical podem ser observadas. Diversos são os fatores que podem influenciar a MO e, conseqüentemente, a aprendizagem de sequência motora, já que ambas estão relacionadas. Um fator relevante é o conteúdo genético do indivíduo, uma vez que, de acordo com Noohi *et al.* (2014), a prática de uma tarefa motora resulta em um melhor desempenho ao longo do tempo. No entanto, a taxa de melhoria varia entre os indivíduos. Portanto, investigar as fontes dessa variação individual pode auxiliar na identificação dos mecanismos neurocognitivos subjacentes ao comportamento. Este estudo visa investigar se a presença de um maior número de "alelos de alto desempenho" nos dois genes em questão (Met - Val158Met do gene *COMT* e A2 - TaqIA do gene *DRD2/ANKK1*), conforme descrito na literatura, está associada à comunicação corticocortical e à aprendizagem de sequência motora, principalmente no estágio inicial da prática da tarefa e nos testes de aprendizagem. Para isso, será utilizada uma tarefa de sequência motora que requer a aquisição de um padrão espaço-temporal bem definido ao longo do tempo, além da capacidade de adaptar esse padrão de acordo com as exigências da tarefa.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Aprendizagem motora

A aprendizagem motora envolve uma mudança na capacidade de um indivíduo para executar uma habilidade, o que é evidenciado por um desenvolvimento relativamente duradouro no desempenho, decorrente da prática ou experiência (Magill, 2011). Esse fenômeno é caracterizado por pelo menos dois estágios: o estágio inicial de aprendizagem, também conhecido como aprendizagem rápida ou precoce, em que melhorias significativas podem ser obtidas em um número limitado de tentativas dentro de poucos minutos; e o estágio tardio de aprendizagem, também conhecido como aprendizagem lenta ou tardia, em que as melhorias ocorrem gradualmente ao longo de horas ou até dias de prática, até que o desempenho atinja níveis quase assintóticos (Anguera *et al.*, 2010; Doyon; Penhune; Ungerleider, 2003).

A duração relativa do que pode ser definido como aprendizagem rápida ou lenta varia de acordo com cada tarefa. Por exemplo, o estágio de aprendizagem rápida ao aprender uma sequência explícita de pressionamento de teclas pode durar apenas alguns minutos, enquanto o estágio rápido ao aprender a tocar uma peça musical complexa pode levar meses. Da mesma forma, níveis quase assintóticos de desempenho podem ser alcançados rapidamente ao aprender uma sequência de teclas, mas muito mais lentamente ao aprender a tocar uma peça musical complexa. Essas mudanças no curso da aprendizagem ocorrem durante a prática da tarefa, conhecidas como mudanças *on-line*, e também após o término da prática, conhecidas como mudanças *off-line* (Dayan; Cohen, 2011).

2.2 Tipos de aprendizagem de habilidades motoras

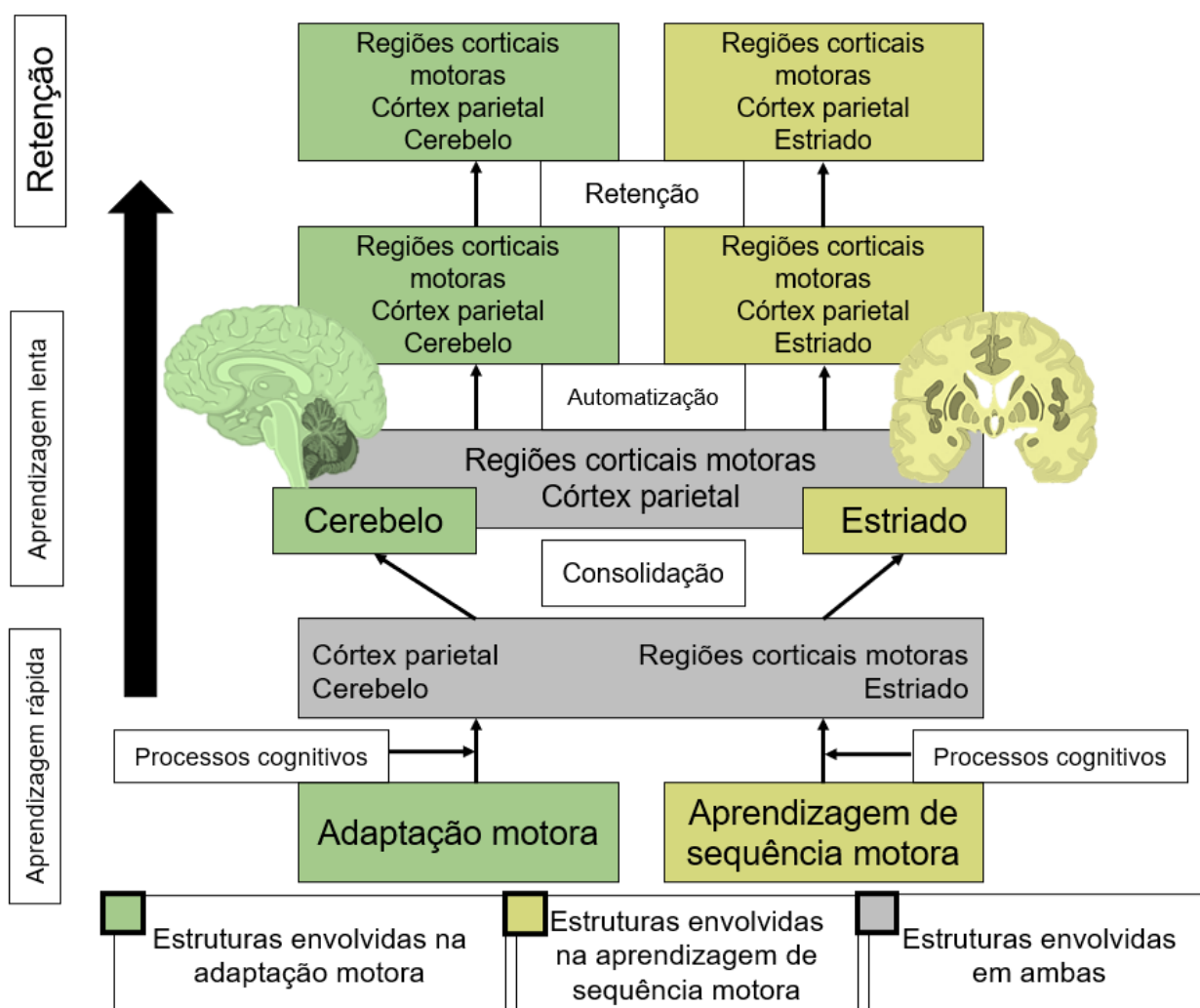
Existem duas principais categorias de aprendizagem de habilidades motoras sendo investigadas atualmente: a aprendizagem de adaptação motora e a aprendizagem de sequência motora (Seidler; Bo; Anguera, 2012). A aprendizagem de adaptação motora envolve a modificação dos movimentos para se ajustarem às mudanças nas características de entrada sensorial ou saída motora (Seidler; Bo;

Anguera, 2012). Em outras palavras, está associada à capacidade de realizar ajustes em relação às perturbações ambientais, podendo estar relacionada a um ambiente mais instável. Por outro lado, a aprendizagem de sequência motora envolve a associação progressiva entre elementos isolados do movimento, permitindo que uma sequência de vários elementos seja realizada rapidamente (Seidler; Bo; Anguera, 2012). Em outras palavras, está associada à capacidade de organizar e refinar a sequência motora, levando a um comportamento mais automatizado, podendo estar relacionada a um ambiente mais estável.

A aprendizagem de sequência motora é influenciada por parâmetros-chave da tarefa, como o comprimento da sequência, a complexidade e se a sequência é adquirida de forma implícita ou explícita (Bo; Seidler, 2009; Seidler; Bo; Anguera, 2012). Além disso, estudos na área do Comportamento Motor que utilizaram tarefas de sequência motora mostraram que essas tarefas estão associadas à aquisição de um padrão espaço-temporal bem definido ao longo do tempo e à capacidade de se ajustar esse padrão espaço-temporal em relação às demandas da tarefa (Apolinário-Souza *et al.*, 2016; Lage *et al.*, 2007; Lai *et al.*, 2000; Lai; Shea, 1998; Nogueira *et al.*, 2020). Essas duas formas de aprendizagem de habilidades motoras (adaptação e sequência motora) referem-se ao processo pelo qual os movimentos, produzidos isoladamente ou em sequência, passam a ser realizados com menor esforço por meio de prática repetida (Doyon; Penhune; Ungerleider, 2003).

Dependendo dos processos cognitivos envolvidos na aprendizagem, tais como MO e mecanismos de detecção de erros, estruturas encefálicas semelhantes são ativadas no estágio inicial, ou seja, na fase de aprendizagem rápida, tanto da aprendizagem de adaptação quanto da sequência motora. Essas estruturas incluem o estriado, cerebelo, regiões corticais motoras (como o córtex pré-motor e motor suplementar), além das áreas pré-frontais e parietais. No entanto, à medida que a aprendizagem progride e se consolida na fase de aprendizagem lenta, ocorrem alterações nas representações neurais (Doyon; Penhune; Ungerleider, 2003). Por conseguinte, a adaptação motora geralmente é associada às vias corticocerebelares, enquanto a aprendizagem de sequência motora tem sido associada às vias corticoestriatais (FIGURA 1) (Doyon, 2008; Doyon; Benali, 2005; Doyon; Penhune; Ungerleider, 2003; Noohi *et al.*, 2014).

FIGURA 1 - Modelo de plasticidade cerebral dentro dos circuitos corticocerebelar e corticoestriatal que ocorre durante a aprendizagem de adaptação motora e de sequência motora.



Fonte: figura adaptada de Doyon, Penhune e Ungerleider, 2003, p. 260.

Legenda: A aquisição de habilidades motoras promove mudanças representacionais em diferentes estruturas encefálicas ao longo do processo de aprendizagem. Essas mudanças não apenas variam conforme a fase da aprendizagem, mas também dependem se os indivíduos estão aprendendo uma nova sequência de movimentos (aprendizagem de sequências motoras) ou se estão se adaptando a perturbações ambientais (adaptação motora). Com base na natureza dos processos cognitivos envolvidos durante a aprendizagem, tanto as tarefas de sequência motora quanto as de adaptação motora recrutam estruturas encefálicas semelhantes no início da fase de aprendizagem. As interações dinâmicas entre essas estruturas desempenham um papel crucial na formação das rotinas motoras necessárias para adquirir habilidades motoras proficientes. À medida que a aprendizagem avança após a consolidação na fase de aprendizagem lenta, observam-se mudanças representacionais. Quando uma habilidade motora é bem aprendida e o desempenho assintótico é alcançado na fase de automatização, a representação dessa habilidade pode ser distribuída por uma rede de estruturas que inclui tanto o circuito corticocerebelar quanto o corticoestriatal, dependendo do tipo de aprendizagem adquirida. Por fim, quando uma habilidade motora bem aprendida é novamente desencadeada, mesmo após um longo período sem prática, propõe-se que os mesmos circuitos cortico-subcorticais sejam reativados.

2.3 Mecanismos subjacentes às mudanças na ativação relacionadas à prática e as formas de investigação

Estudos de neuroimagem funcional têm se concentrado cada vez mais em examinar as mudanças na atividade cerebral decorrentes da prática de tarefas motoras, visuomotoras, perceptivas e cognitivas (Kelly; Garavan, 2005; Poldrack, 2000). Em relação a essas mudanças, três padrões principais podem ser identificados: redução ou aumento da ativação nas áreas cerebrais envolvidas na execução da tarefa, ou reorganização funcional da atividade cerebral, que envolve tanto aumento quanto diminuição da ativação em diferentes áreas cerebrais (Kelly; Garavan, 2005).

É comum observar reduções na extensão ou intensidade das ativações em estudos que investigam a prática de tarefas. O principal mecanismo proposto para explicar essas reduções é o aumento da eficiência neural. Esse fenômeno pode resultar em uma resposta mais eficaz em uma rede neural específica, na qual somente uma minoria de neurônios dispara fortemente em resposta a um estímulo ou tarefa específica (Kelly; Garavan, 2005; Poldrack, 2000). Dessa forma, as reduções da ativação associadas à prática são consequência do uso mais eficiente de circuitos neuronais específicos (Kelly; Garavan, 2005; Petersen *et al.*, 1998). Essas reduções podem indicar uma diminuição da representação neural do estímulo ou um circuito funcional mais preciso (Garavan *et al.*, 2000; Kelly; Garavan, 2005; Poldrack, 2000). Em áreas corticais com organização topográfica, essas reduções podem ser vistas como uma diminuição na extensão espacial da ativação, enquanto em áreas com representações distribuídas, elas podem ser observadas como uma redução na intensidade da ativação (Kelly; Garavan, 2005; Poldrack, 2000).

Por outro lado, o aumento da ativação pode se referir tanto às expansões relacionadas à prática nas representações corticais quanto ao aumento na força das ativações. Em nível neural, sugere-se que esses aumentos reflitam o recrutamento de unidades corticais adicionais com a prática, visto em áreas corticais com organização topográfica como um aumento na extensão espacial da ativação ou um fortalecimento da resposta dentro de uma região específica. Esse aumento é observado como um aumento no nível de atividade nessa região (Kelly; Garavan, 2005; Poldrack, 2000).

A reorganização da anatomia funcional relacionada à prática de uma tarefa pode ser dividida em dois tipos: redistribuição e "verdadeira" reorganização. Ambos consistem em uma combinação de aumentos e diminuições da ativação, porém existem variações na forma desses aumentos e diminuições (Kelly; Garavan, 2005). A redistribuição de ativações funcionais, ou falsa reorganização, consiste em uma combinação de aumentos e diminuições da ativação, de modo que o mapa de ativação da tarefa geralmente contém as mesmas áreas no final e no início da prática, mas os níveis de ativação dentro dessas áreas mudaram (Kelly; Garavan, 2005). A anatomia funcional da tarefa, portanto, permanece basicamente a mesma, mas a contribuição de áreas específicas para o desempenho da tarefa muda como resultado da prática. Esse padrão pode ser considerado um resultado da "poda" das ativações funcionais relacionadas à prática e refere-se ao padrão de mudança da ativação observado quando a prática está associada à realização de um desempenho automático ou assintótico, ou seja, uma demanda reduzida nos processos de controle ou atencionais e uma demanda aumentada no armazenamento e processamento em áreas específicas da tarefa (Kelly; Garavan, 2005; Petersen *et al.*, 1998).

Outra forma de se investigar os mecanismos subjacentes às mudanças na ativação relacionadas à prática é a partir de medidas eletroencefalográficas como comunicação corticocortical ou coerência, que se refere à comunicação entre áreas corticais durante a execução da tarefa e nos processos de consolidação da memória motora (Brauns *et al.*, 2014; Gentili *et al.*, 2015). A coerência pode fornecer suporte adicional para o surgimento de processos neurais eficientes como resultado da prática. Estudos que utilizam de medidas eletroencefalográficas foram realizados para investigar a relação inversa entre a comunicação corticocortical e a qualidade do desempenho como resultado da prática, bem como o envolvimento de regiões frontais. Um exemplo é o estudo de Gentili *et al.* (2015), no qual os autores tiveram como principal resultado que o desempenho cognitivo-motor durante a adaptação foi facilitado por processos executivos frontais (por exemplo, inibição) e uma redução da comunicação corticocortical (diminuição na coerência ao longo do período de adaptação em todo o couro cabeludo e em várias bandas de frequência) foi evidenciada à medida que a qualidade do desempenho motor melhorou durante a adaptação. As mudanças na dinâmica cortical cerebral no grupo de aprendizagem (com o cursor da tela girado 60° no sentido anti-horário - condição de exposição)

parecem fornecer uma assinatura eletroencefalográfica ou biomarcador cerebral que pode ser utilizado para avaliar a qualidade do desempenho, rastrear a evolução temporal e o estado de adaptação durante o planejamento e execução do movimento (Gentili *et al.*, 2015).

Gentili *et al.* (2015) investigaram a banda Teta como uma frequência de interesse em seu estudo. Segundo os resultados obtidos, a diminuição da coerência Teta em regiões frontais (por exemplo, medial, pré-frontal) e as alterações no nível de erro podem indicar um mecanismo de comunicação entre o monitoramento da ação e as redes executivas frontais. Esse mecanismo envolve a interação de sistemas separados de monitoramento de conflito e controle cognitivo-motor para aprimorar o desempenho. Em outras palavras, quando há um alto nível de conflito de resposta devido à discrepância entre as respostas motoras desejadas e as reais, o córtex cingulado anterior pode ajustar o controle sobre os sistemas frontais cognitivo-motor, como o controle inibitório, a fim de otimizar o desempenho direcionado ao objetivo (Gentili *et al.*, 2015).

Nos últimos anos tem havido uma crescente atenção na atividade eletroencefalográfica humana Teta e sua importância em processos de navegação espacial, atenção e memória. A atividade Teta relacionada à memória é relatada de forma mais consistente em relação à memória episódica de longo prazo e à MO (Sauseng *et al.*, 2010). No que se refere à MO, a atividade Teta foi identificada como tendo um papel crucial em suas funções, sobretudo durante a codificação e retenção de informações, resultando em um aumento da amplitude da atividade Teta. Além disso, a atividade Teta (frontal) está correlacionada com a carga cognitiva exigida pela tarefa de MO (Sauseng *et al.*, 2010). Por exemplo, quando há um aumento na quantidade de informações a serem codificadas, a atividade Teta é ampliada. Não apenas a atividade Teta local (principalmente pré-frontal), mas também redes Teta distribuídas que estão envolvidas nos processos de MO (Sauseng *et al.*, 2010).

Conforme discutido anteriormente, ao praticar uma tarefa específica, observa-se uma redução na demanda por processos de controle ou atenção, enquanto a demanda pelo armazenamento e processamento em áreas específicas da tarefa aumenta. Essas mudanças na ativação estão associadas a diversos mecanismos subjacentes, que podem ser investigados por meio de técnicas como neuroimagem e EEG. Um aspecto particularmente relevante é a comunicação corticocortical, que tem sido explorada em estudos utilizando medidas

eletroencefalográficas. Nesse contexto, a banda de frequência Teta tem sido enfocada, uma vez que está associada à MO, um dos processos cognitivos envolvidos no estágio inicial da aprendizagem de adaptação ou sequência motora.

2.4 Processos cognitivos envolvidos nos tipos de aprendizagem de habilidades motoras: memória operacional

Existem evidências comportamentais e neurais que destacam o papel crucial da MO na aprendizagem de habilidades motoras, especialmente no estágio inicial desse processo (Anguera *et al.*, 2010; Bo; Seidler, 2009; Seidler; Bo; Anguera, 2012). A seguir, serão apresentados exemplos específicos relacionados à aprendizagem de adaptação motora. No entanto, será dada maior ênfase aos estudos que abordam a aprendizagem de sequência motora que serão apresentados logo em seguida. Em um estudo conduzido por Anguera *et al.* (2010), os participantes realizaram tarefas de adaptação motora e de MO espacial enquanto eram submetidos à ressonância magnética funcional, com o objetivo de investigar se a MO espacial contribui para a adaptação motora em diferentes estágios de aprendizagem. Os resultados indicaram que o desempenho na tarefa de MO espacial estava correlacionado com a taxa de aprendizagem precoce na tarefa de adaptação motora, mas não no estágio tardio. Além disso, durante o período de adaptação inicial, mas não no estágio tardio, os participantes apresentaram ativação cerebral sobreposta nas áreas do córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) direito e nos lóbulos parietais inferiores bilaterais, em concordância com a tarefa de MO espacial (Anguera *et al.*, 2010). Esses achados sugerem que o estágio inicial da adaptação motora envolve processos dependentes da MO espacial. Portanto, essas descobertas fornecem suporte para a importância da MO espacial na aprendizagem de habilidades motoras, particularmente durante os estágios iniciais de adaptação, e destacam a influência das interações entre a MO e os sistemas cerebrais relevantes nesse processo.

A relação entre a MO e a aprendizagem de sequência motora foi explorada em estudos que apoiam a hipótese de que a concatenação de elementos de ação pode depender de processos cognitivos, como a MO (Seidler; Bo; Anguera, 2012). Modelos conceituais de aprendizagem de sequência também têm enfatizado a importância desses processos. Um exemplo disso é o modelo de aprendizagem de

sequência proposto por Verwey (1996, 2001), que inclui dois componentes principais: o "carregamento de *buffer*" e um "processador duplo". O carregamento do *buffer* refere-se a uma forma de memória motora de curto prazo que permite a programação de blocos de sequência antes da execução (Bo; Seidler, 2009). Por outro lado, o modelo de processador duplo consiste em um processador cognitivo e um processador motor (Verwey, 2001).

Durante a aprendizagem de uma nova sequência, os indivíduos dependem do processador cognitivo para selecionar os elementos individuais da sequência um por um, resultando em velocidades de execução mais lentas. Uma vez que a sequência é aprendida, o processador cognitivo seleciona uma única representação para toda a sequência, enquanto o processador motor opera em paralelo para executar a sequência de forma mais eficiente (Verwey, 2001). Lashley (1951) também destacou a ideia de que sequências de ação podem ser pré-planejadas como um bloco, sem a necessidade de serem acionadas elemento por elemento, o que fortalece ainda mais a relação entre a MO e a aprendizagem de sequência motora. Essas evidências e modelos teóricos ressaltam a importância da MO na organização e execução eficiente de sequências motoras, fornecendo suporte para a compreensão dos processos cognitivos envolvidos nesse tipo de aprendizagem.

É importante ressaltar que, de acordo com um modelo semelhante proposto por Seidler, Bo e Anguera (2012), a MO é utilizada na associação gradual de elementos vizinhos em "pedaços" discretos durante a aprendizagem de sequência motora explícita. No entanto, ainda não se sabe se os mesmos mecanismos são aplicados na aprendizagem de sequência motora implícita, uma vez que a concatenação de elementos em blocos tem sido consistentemente observada apenas na aprendizagem explícita (Seidler; Bo; Anguera, 2012). Embora estudos, como os de Pascual-Leone *et al.* (1996) e Robertson *et al.* (2001), tenham demonstrado uma relação entre o CPFDL¹ - uma estrutura cortical relacionada à MO

¹ Diamond (2000) afirma que o CPFDL é responsável por subsídios às funções cognitivas, tais como retenção de informações, organização e reorganização de informações mantidas na memória, resistência à distração e permanência na tarefa, resistência à tentação de responder precipitadamente e inibição de ações inadequadas. Essas funções cognitivas são claramente importantes para o desempenho motor eficiente. Assim, é razoável supor que o CPFDL contribua para o desempenho motor. Além disso, essa estrutura cortical apresenta extensas interconexões com regiões do córtex frontal mais diretamente envolvidas nas funções motoras, tais como o córtex pré-motor e a área motora suplementar.

- e a aprendizagem de sequência motora implícita, ainda existem incertezas sobre o papel desempenhado por essa região.

A interrupção da função do CPFDL por meio da estimulação magnética transcraniana (EMT) tem mostrado impacto na aprendizagem desse tipo de sequência. Por exemplo, em um estudo conduzido por Pascual-Leone *et al.* (1996), indivíduos saudáveis realizaram uma tarefa de tempo de reação em série com ou sem a EMT no CPFDL contralateral. A estimulação prejudicou significativamente a aprendizagem implícita da tarefa. Da mesma forma, Robertson *et al.* (2001) relataram que a aplicação da EMT inibitória no CPFDL interrompeu a aprendizagem de sequência apenas quando as respostas foram indicadas pela localização espacial dos estímulos. Esses achados sugerem que o papel crítico do CPFDL na aprendizagem de sequência está relacionado exclusivamente ao processamento de pistas espaciais na MO. Portanto, embora a MO desempenhe um papel importante na aprendizagem de sequência motora explícita, ainda há questões a serem investigadas quanto à sua contribuição na aprendizagem implícita desse tipo de sequência.

No estudo realizado por Bo e Seidler (2009), investigaram-se as contribuições da MO na formação de blocos motores durante a aprendizagem de sequência motora explícita. O objetivo foi verificar se a capacidade individual da MO visuoespacial está associada à aprendizagem de novas sequências motoras em condições explícitas (instruídas). Os resultados revelaram uma correlação positiva entre a capacidade da MO visuoespacial e a taxa de aprendizagem inicial, assim como o comprimento dos blocos formados durante a aprendizagem da sequência motora explícita. Especificamente, os indivíduos com menor capacidade de MO visuoespacial apresentaram blocos mais curtos e uma taxa de aprendizagem mais lenta, enquanto aqueles com maior capacidade de MO visuoespacial exibiram blocos mais longos e uma taxa de aprendizagem mais rápida (Bo; Seidler, 2009). Esses achados sugerem que a MO visuoespacial desempenha um papel fundamental na aprendizagem de sequência motora explícita e apoiam a ideia de que o CPFDL direito é recrutado durante esse tipo de aprendizagem devido à sua participação nos processos de MO. Além disso, contribuem para uma melhor compreensão dos mecanismos cognitivos envolvidos na aprendizagem de sequência motora e destacam a importância da MO visuoespacial nesse processo.

Conforme evidenciado por diversos estudos (Bo; Jennett; Seidler, 2011; Bo; Seidler, 2009; Pascual-Leone *et al.*, 1996; Robertson *et al.*, 2001), a MO está relacionada tanto à aprendizagem de sequência motora implícita quanto à explícita. A aprendizagem processual ocorre quando se adquire novos conhecimentos sobre uma tarefa motora por meio de repetidas execuções dessa tarefa (Pascual-Leone *et al.*, 1996; Willingham *et al.*, 1989). Por outro lado, a aprendizagem declarativa envolve a aquisição de conhecimentos verbalmente (Pascual-Leone *et al.*, 1996; Squire, 1992). Esses conhecimentos podem ser expressos de forma implícita ou explícita. A aprendizagem implícita se refere à melhoria no desempenho de uma tarefa decorrente da exposição a ela, mesmo que o indivíduo não esteja consciente dessa exposição anterior². Por outro lado, na aprendizagem explícita, o indivíduo está ciente conscientemente da tarefa³. Na execução repetida de uma tarefa complexa, a aprendizagem processual pode primeiro estar implícita antes de se tornar explícita (Nissen *et al.*, 1989; Pascual-Leone *et al.*, 1996; Willingham *et al.*, 1989).

Diversos estudos têm demonstrado a associação da MO com os principais tipos de aprendizagem de habilidades motoras, incluindo adaptação e sequência motora (implícita e explícita), especialmente em seus estágios iniciais. Portanto, é crucial investigar os mecanismos e estruturas cerebrais envolvidos na MO, assim como os fatores que podem influenciá-la. Pesquisas experimentais têm fornecido evidências de que os núcleos da base desempenham um papel na filtragem das informações que entram na MO, enquanto o CPF é responsável pela manutenção ativa das informações na MO (Baier *et al.*, 2010; McNab; Klingberg, 2008). Essas descobertas corroboram modelos computacionais que também enfatizam o envolvimento dos núcleos da base e do CPF na MO (Frank; Loughry; O'reilly, 2001; Gruber *et al.*, 2006; Hazy; Frank; O'reilly, 2006; O'reilly; Frank, 2006).

² Na aprendizagem implícita, a aquisição de informações não é acompanhada pela percepção consciente do que foi aprendido ou do fato de que a aprendizagem ocorreu.

³ Na aprendizagem explícita, os participantes desenvolvem consciência explícita da estrutura da sequência.

2.5 Memória operacional

As funções executivas (FEs), também conhecidas como controle executivo ou cognitivo, englobam um conjunto de processos mentais, que são necessários quando se requer concentração e atenção, e quando agir de forma automática ou confiar apenas no instinto ou intuição seria desaconselhável, insuficiente ou impossível (Diamond, 2013). Existe um consenso geral de que existem três principais FEs: inibição (incluindo controle inibitório, como autocontrole comportamental e controle de interferência cognitiva), MO e flexibilidade cognitiva (também conhecida como deslocamento de conjunto, flexibilidade mental ou mudança de conjunto mental, e intimamente ligada à criatividade) (Diamond, 2013). A partir dessas, são construídas FEs de ordem superior, como raciocínio, resolução de problemas e planejamento (Diamond, 2013). A MO é sistema ativo para armazenar temporariamente e manipular informações necessárias para a execução de uma determinada tarefa / comportamento (Baddeley *et al.*, 1986; Frank; Loughry; O'reilly, 2001), como lembrar um número de telefone ou a localizar um objeto enquanto realiza outra atividade. Do ponto de vista neural, a MO pode ser identificada como a manutenção e atualização de informações codificadas no disparo ativo de neurônios (Frank; Loughry; O'reilly, 2001). Ela é composta por três componentes: manutenção, manipulação e inibição de informações irrelevantes para a tarefa (Stelzel *et al.*, 2009).

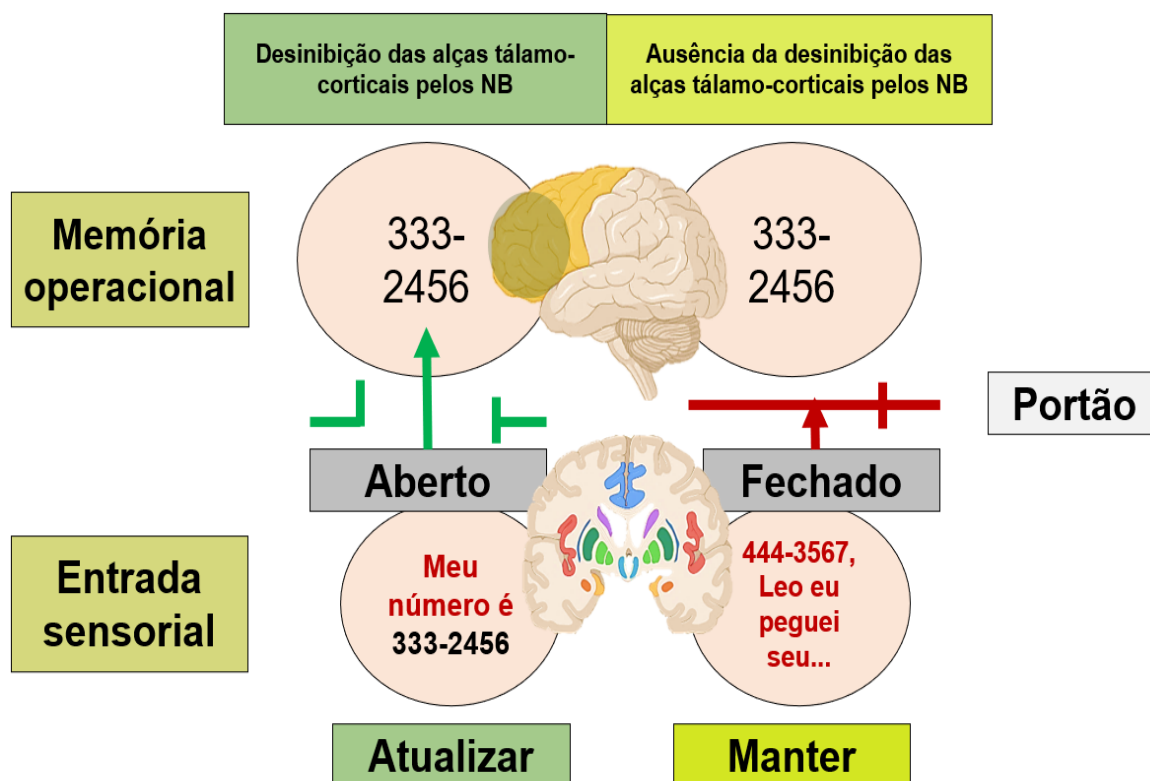
De acordo com Diamond (2013), a MO desempenha um papel fundamental ao atribuir significado a qualquer evento que se desenrola ao longo do tempo, uma vez que isso requer ter em memória o que ocorreu anteriormente e relacioná-lo ao que acontecerá posteriormente. Dessa forma, a MO é necessária para dar sentido à linguagem escrita ou falada (seja uma frase, um parágrafo ou mais extenso), realizar cálculos mentais, reorganizar itens mentalmente (como rearranjar uma lista de tarefas), traduzir instruções em planos de ação, incorporar novas informações ao pensamento ou planos de ação (atualização), considerar alternativas e estabelecer conexões mentais entre informações para derivar princípios gerais ou identificar relações entre itens ou ideias.

A MO tem sido extensivamente investigada por meio de técnicas de neuroimagem, estudos em indivíduos com lesões cerebrais, estimulação cerebral e tarefas comportamentais em indivíduos saudáveis (Berryhill *et al.*, 2013). Existem

diversos estudos experimentais e modelos computacionais que buscam compreender os mecanismos e estruturas cerebrais envolvidos na MO (Baier *et al.*, 2010; Frank; Loughry; O'reilly, 2001; Gruber *et al.*, 2006; Hazy; Frank; O'reilly, 2006; Mcnab; Klingberg, 2008; O'reilly; Frank, 2006). Por exemplo, o estudo de Baier *et al.* (2010) investigou indivíduos que sofreram acidente vascular cerebral e observou que lesões nos núcleos da base esquerdos tornam a MO mais suscetível a informações irrelevantes, enquanto lesões no CPF direito dificultam a retenção de mais do que alguns itens na MO. Essas descobertas sustentam a ideia de que o CPF e os núcleos da base desempenham papéis importantes na MO, com os núcleos da base atuando como "portões" que permitem a entrada de informações relevantes no CPF, onde são ativamente mantidas.

O modelo computacional de Frank, Loughry e O'Reilly (2001) sugere que duas estruturas encefálicas são importantes para a MO. De maneira mais específica, as funções da MO do córtex frontal se baseiam na ideia de que os núcleos da base são importantes para iniciar o armazenamento de novas memórias. Em outras palavras, a desinibição das alças tálamo-corticais pelos núcleos da base resulta na abertura do portão para a MO, o que permite uma rápida atualização. Na ausência de disparo do estriado, este portão permanece fechado e o córtex frontal mantém as informações existentes. Esse mecanismo de portão ativo regula dinamicamente a influência dos estímulos recebidos no sistema de MO. Quando o portão está aberto, as informações do estímulo podem fluir fortemente para o sistema de MO, possibilitando uma atualização rápida. Quando o portão está fechado, as informações do estímulo não influenciam fortemente a MO, permitindo uma manutenção robusta em face do processamento contínuo (FIGURA 2). Esse modelo se baseia na influência geral dos núcleos da base no córtex frontal como "liberar os freios" para ações motoras e outras funções. Os núcleos da base são importantes para iniciar os movimentos, mas não para determinar as propriedades detalhadas desses movimentos (Frank; Loughry; O'reilly, 2001). Desse modo, o princípio geral subjacente ao mecanismo pelo qual o estriado seleciona representações para atualização da MO, aprendizagem de regras abstratas e permuta atencional pode ser o mesmo para a aprendizagem de procedimentos (Cools, 2008).

FIGURA 2 - Ilustração do portão ativo.



Fonte: figura adaptada do estudo de Frank, Loughry e O'reilly, 2001, p. 3.

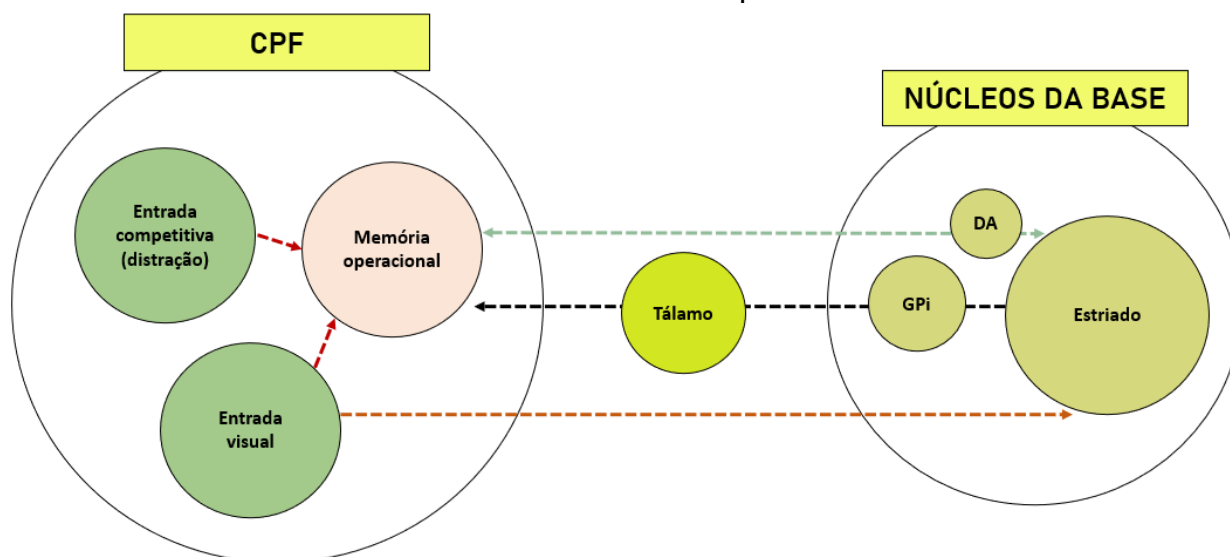
Legenda: Quando o portão está aberto, as informações sensoriais podem ser atualizadas rapidamente pela memória operacional, permitindo que sejam armazenadas novas informações relevantes, como um número de telefone. No entanto, quando o portão está fechado, outras informações perturbadoras, como um número de telefone irrelevante, são evitadas para não interferirem na manutenção das informações previamente armazenadas.

De acordo com Gruber *et al.* (2006), a MO é influenciada criticamente por três estruturas neuroanatômicas: os núcleos da base, o CPF e os núcleos de DA do mesencéfalo, que se projetam para ambos. Os núcleos da base e a DA colaboram para proteger as memórias contra fontes de interferência, incluindo ruído interno na rede recorrente e ruído externo de distratores, por meio do controle de portões, conforme descrito no modelo de Frank, Loughry e O'Reilly (2001). Além disso, a DA exerce uma forte influência sobre o CPF (Gruber *et al.*, 2006). Gruber *et al.* (2006) apresentaram evidências sugerindo o envolvimento da DA na MO. Por exemplo, a degeneração dos neurônios que liberam DA em indivíduos afetados pela doença de Parkinson, assim como em modelos animais com lesões farmacológicas, resulta em déficits na MO. Por outro lado, doses baixas de agonistas de DA administrados sistemicamente podem melhorar a MO (Gruber *et al.*, 2006). Durstewitz, Kelc e Güntürkün (1999) também forneceram evidências sugerindo esse envolvimento. Por

exemplo, a diminuição da DA no CPF ou o bloqueio dos receptores D1 nessa região resultam em déficits significativos na MO, enquanto os agonistas D1 podem melhorar o desempenho em tarefas de atraso. Além disso, a DA exerce uma forte modulação na atividade elétrica dos neurônios do CPF tanto *in vivo* quanto *in vitro*, através de vários mecanismos pré-sinápticos e pós-sinápticos mediados pelos receptores D1 e D2.

No estudo conduzido por Gruber *et al.* (2006), foi empregado um modelo para simular a atividade da MO durante uma tarefa de sacada guiada por memória. O modelo consiste em quatro módulos distintos, sendo um associado ao estriado (conjunto formado por dois núcleos da base – caudado e putâmen) e três associados ao CPF. Os módulos do CPF representam a entrada visual, a entrada não visual concorrente e a própria MO. As unidades de entrada visual no modelo correspondem aos neurônios do CPF que apresentam uma resposta sensorial específica para alvos visuais. Por sua vez, as unidades de memória representam neurônios com atividade sustentada durante os períodos de atraso. As unidades sensoriais estabelecem duas conexões com o módulo de memória: uma conexão intracortical padrão e uma conexão de "circuito aberto" por meio do caminho direto dos núcleos da base. A entrada não visual concorrente é análoga à entrada visual, exceto pelo fato de ser não visual. Essa entrada participa de circuitos segregados nos núcleos da base e, portanto, não se projeta para o módulo associado ao estriado envolvido no processamento da entrada visual. O módulo de entrada concorrente (entrada não visual concorrente) permite investigar as propriedades do processo de "portão" que controla a entrada na MO, mesmo diante de distrações de outros sinais, como fontes auditivas, que podem orientar as sacadas. Além disso, o modelo considera a ação modulatória da DA nas propriedades de resposta dos módulos de memória associados aos núcleos da base e ao CPF. Essas interações são ilustradas na Figura 3.

FIGURA 3 - Modelo de rede para a codificação da memória operacional e os efeitos modulatórios da dopamina.

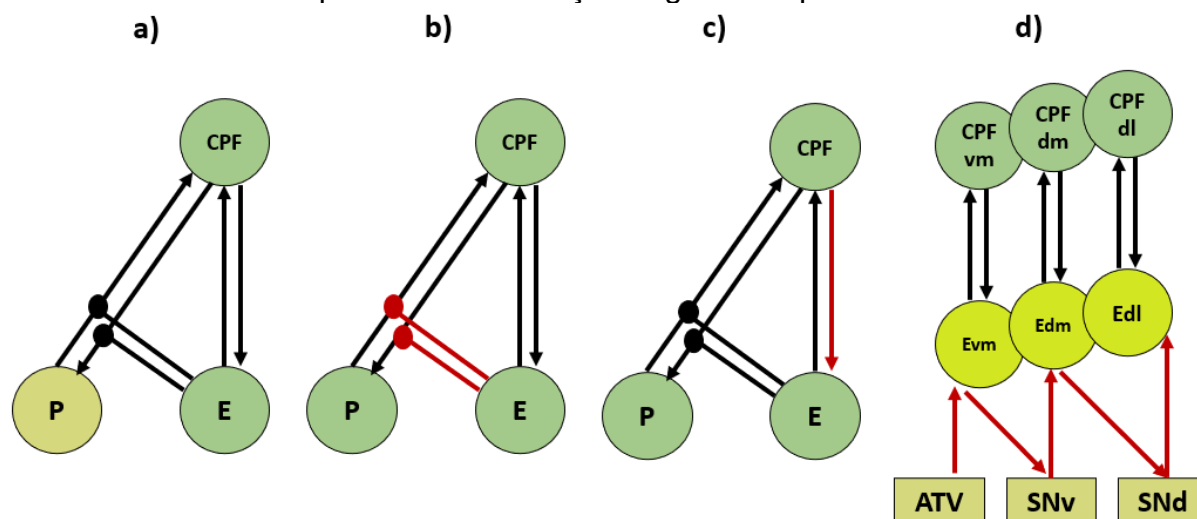


Fonte: figura adaptada do estudo de Gruber *et al.*, 2006, p. 3.

Legenda: CPF – córtex pré-frontal; DA – dopamina; GPi – globo pálido interno.

Segundo Cools (2011), o controle dopaminérgico ocorre por meio de quatro mecanismos principais. Primeiro, há o controle direto da função cognitiva superior pela DA. Por exemplo, a estimulação dos receptores de DA no CPF contribui para comportamentos direcionados a objetivos, modulando a memória de curto prazo de representações relevantes para o objetivo. Isso pode ser alcançado pela supressão de sinais irrelevantes para o objetivo. Segundo, o controle dopaminérgico da função cognitiva superior ocorre por meio do corpo estriado (formado pelo conjunto do estriado e globo pálido). Variações na função da DA estriatal estão associadas a alterações na eficiência neural não apenas no estriado dorsolateral, mas também no CPF, afetando a atualização da MO associada e a troca de atenção. Terceiro, a DA exerce controle sobre as influências descendentes na função estriatal. Por exemplo, regras instruídas podem ter um poderoso controle sobre a escolha baseada em aprendizado, levando os indivíduos a seguir a regra instruída em vez da experiência passada. Esses efeitos são acompanhados pela modulação da atividade estriatal. Quarto, a DA controla as interações entre diferentes circuitos corticoestriatais. Isso ocorre por meio da modificação das interações hierárquicas entre sistemas corticais distintos que convergem no estriado. Esses quatro mecanismos são ilustrados na Figura 4.

FIGURA 4 - Esquema simplificado de vários mecanismos pelos quais a dopamina pode alterar a função cognitiva superior.



Fonte: figura adaptada do estudo de Cools, 2011, p. 2.

Legenda: As ações da dopamina são representadas nas setas em vermelho. (a) A dopamina atua diretamente nas regiões do cérebro associadas a funções cognitivas superiores (por exemplo, o córtex pré-frontal e o estriado dorsomedial), (b) A dopamina no estriado regula uma porta de entrada para controlar as representações cognitivas e motoras no córtex pré-frontal, bem como uma porta de saída para controlar as representações cognitivas e motoras fora do córtex pré-frontal (por exemplo, em regiões posteriores), (c) A dopamina no corpo estriado modula o impacto das influências de cima para baixo do córtex pré-frontal no corpo estriado e (d) A dopamina modula as interações entre circuitos corticoestriatais distintos. ATV – área tegmentar ventral; CPF – córtex pré-frontal; dl – dorsolateral; dm – dorsomedial; E – estriado; P – regiões posteriores; SNd – substância negra dorsal; SNv – substância negra ventral; vm - ventromedial.

2.6 Fatores que podem influenciar a memória operacional

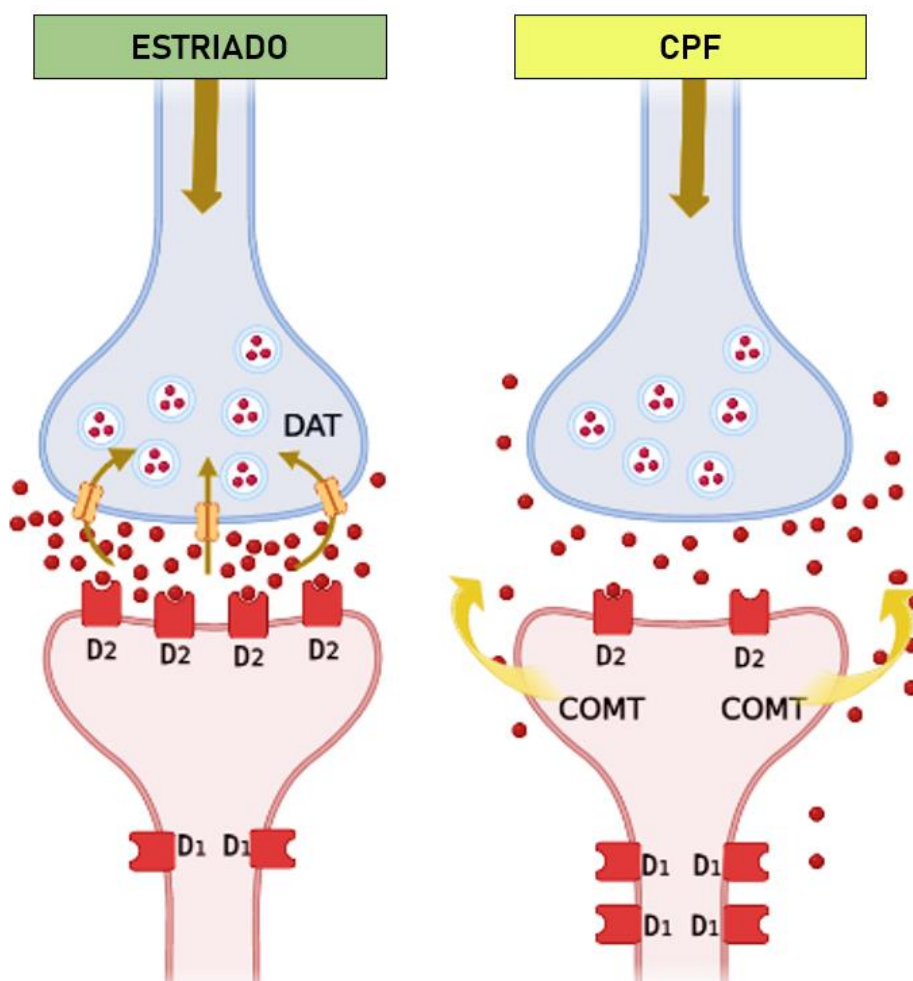
Diversos fatores podem influenciar tanto a MO quanto a aprendizagem de sequência motora, pois há uma relação entre elas (Anguera *et al.*, 2010; Bo; Seidler, 2009; Seidler; Bo; Anguera, 2012). Com os avanços na genética molecular, é possível investigar os mecanismos subjacentes da MO por meio da análise do genótipo de cada indivíduo. Em relação à MO, a atenção tem sido voltada para vários genes que modulam a concentração de DA. Por exemplo, foram estudados os efeitos de dois polimorfismos de nucleotídeo único (SNP), o Val158Met do gene *COMT* e o TaqIA do gene *DRD2/ANKK1*, que são comuns na população em geral e afetam a atividade da DA. O polimorfismo Val158Met do gene *COMT* influencia a concentração de DA no CPF. Além disso, há estudos sobre genes que afetam a DA no estriado, uma vez que existem conexões corticoestriatais fortes e evidências que sustentam o papel do estriado em funções cognitivas superiores, incluindo a MO.

Embora o estriado seja classicamente associado à aprendizagem de procedimentos, também desempenha um papel na atualização do conteúdo da MO, como discutido anteriormente na seção de MO. No estriado, os receptores de DA D2 são mais prevalentes, e sua densidade é influenciada pelo polimorfismo TaqIA do gene *DRD2/ANKK1*, também conhecido como polimorfismo ANKK1. Portanto, o polimorfismo Val158Met do gene *COMT* determina a concentração de DA no CPF, mas não no estriado. Da mesma forma, há poucos receptores D2 no CPF, mas muitos no estriado (Berryhill *et al.*, 2013). Nas seções seguintes, esses polimorfismos serão detalhados individualmente e também em relação às suas interações.

2.7 Polimorfismo genético Val158Met do gene *COMT* (rs4680)

A *COMT* é uma enzima pós-sináptica amplamente expressa em todo o cérebro, mas desempenha um papel especialmente importante no controle da DA no CPF (Chen *et al.*, 2004). A *COMT* é responsável por mais de 60% da degradação metabólica da DA (Lage *et al.*, 2014). Nos sistemas subcorticais, a DA é regulada pela recaptação rápida através do transportador de dopamina (DAT). No entanto, o CPF apresenta menor expressão de DAT, resultando em uma maior concentração extracelular de DA em comparação com o estriado. Isso permite que a DA se difunda por distâncias maiores e atue nos receptores D1, que estão localizados de forma extrassináptica (Bilder *et al.*, 2004). A atividade da enzima *COMT* afeta de maneira diferenciada a transmissão de DA no CPF (sistema dopaminérgico mesocortical) e no núcleo accumbens (sistema dopaminérgico mesolímbico). No CPF, a regulação da transmissão de DA ocorre a partir dos neurônios dopaminérgicos da área tegmentar ventral (ATV - estrutura da formação reticular do mesencéfalo), que liberam altas concentrações de DA na fenda sináptica. No entanto, os neurônios mesocorticais possuem níveis reduzidos de DAT, o que permite que a DA se difunda além da fenda sináptica. Dessa forma, ao contrário do sistema mesolímbico, a transmissão física de DA no CPF não fica restrita à fenda sináptica, permitindo que a DA estimule locais extrassinápticos próximos (Bilder *et al.*, 2004).

FIGURA 5 - Transmissão dopaminérgica no estriado e no córtex pré-frontal.



Legenda: No estriado, o transportador de dopamina (DAT) é responsável por remover a dopamina da fenda sináptica, com a catecol-o-metiltransferase (COMT) desempenhando no máximo um papel menor. No CPF, a falta do DAT na sinapse significa que a COMT desempenha um papel mais proeminente na inativação da dopamina.

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 extrassináptico, os quais estão sujeitos à degradação metabólica da enzima COMT. Por outro lado, 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 D2 pós-sinápticos. O DAT inativa a DA fásica a partir de uma rápida recaptação antes que ela possa difundir-se da fenda sináptica, portanto, a transmissão fásica de DA não está sujeita a 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. Desse modo, os 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 no núcleo accumbens, conforme mencionado anteriormente. Além disso, a atividade dessa enzima pode ser influenciada pelo SNP Val158Met do gene *COMT* (rs4680), fazendo com que existam alterações em sua termoestabilidade e, conseqüentemente, em sua atividade.

O gene *COMT* está localizado no cromossomo 22, banda q11.2. É constituído por seis éxons, os dois primeiros sendo não codificantes e possui a capacidade de codificar dois transcritos conhecidos, a partir de dois promotores (Tunbridge; Harrison; Weinberger, 2006). Os promotores P1 e P2 controlam a transcrição de dois RNAs mensageiros diferentes. O RNAm mais longo (1,5 kb em humanos) do promotor P2 codifica principalmente a COMT ligada à membrana (MB-COMT) e o RNAm mais curto (1,3 kb em humanos) do promotor P1 codifica a COMT solúvel (S-COMT) (Chen *et al.*, 2004). A MB-COMT tem maior afinidade ao substrato, mas menor atividade catalítica que a S-COMT e é predominantemente expressa no cérebro. Por outro lado, a S-COMT é predominantemente expressa no fígado, sangue e rim (Chen *et al.*, 2004). A maioria dos tecidos humanos expressa ambos os transcritos de RNAm da COMT, mas no cérebro, apenas o transcrito longo é facilmente detectável. Dessa forma, a MB-COMT é a forma enzimática predominante no cérebro, sendo a S-COMT encontrada em níveis reduzidos (Tunbridge; Harrison; Weinberger, 2006).

Existe uma distribuição trimodal da atividade da COMT em populações humanas, devido à presença do polimorfismo funcional Val158Met do gene *COMT* (rs4680) na sequência de codificação, o qual consiste em uma substituição G → A, que por sua vez resulta na substituição de valina (Val) por metionina (Met) na posição 158 da MB-COMT (108 da S-COMT) (Tunbridge; Harrison; Weinberger, 2006). Desse modo, o homozigoto Met está associado a baixa atividade enzimática, produz uma redução de três a quatro vezes na atividade da COMT em relação aos homozigotos de Val, o que corresponde a uma maior disponibilidade de DA sináptica. Por outro lado, o homozigoto Val está associado a alta atividade enzimática, o que corresponde a uma menor disponibilidade de DA sináptica (Bilder *et al.*, 2004; Tunbridge; Harrison; Weinberger, 2006). Como os alelos são codominantes, os heterozigotos Val/Met apresentam níveis intermediários de

atividade da COMT e de disponibilidade de DA (Bilder *et al.*, 2004; Tunbridge; Harrison; Weinberger, 2006), o que explica a observada distribuição trimodal da atividade da COMT (Tunbridge; Harrison; Weinberger, 2006).

O polimorfismo Val158Met do gene *COMT* tem sido extensivamente investigado em relação às funções cognitivas superiores, incluindo a MO e o controle cognitivo (Cools; D'esposito, 2011). Por exemplo, estudos têm explorado a relação entre os diferentes genótipos da COMT e as funções cognitivas mediadas pelo CPF (Savitz; Solms; Ramesar, 2006). Indivíduos portadores do alelo Val apresentam uma estabilidade reduzida nas redes neurais do CPF, o que pode resultar em capacidade diminuída de manutenção de informações na MO. No entanto, esses indivíduos demonstram uma capacidade aprimorada de atualizar o conteúdo da MO com novas informações ou alternar entre tarefas. Por outro lado, portadores do alelo Met, que estão associados a níveis elevados de DA no CPF e maior ligação ao receptor D1, mostram um aumento na estabilidade das redes neurais do CPF e, conseqüentemente, um melhor desempenho em tarefas cognitivas que envolvem a manutenção de informações (Bilder *et al.*, 2004; Savitz; Solms; Ramesar, 2006). No entanto, é importante questionar se essas especulações teóricas são consistentes com os dados existentes na literatura que relacionam os genótipos da COMT ao desempenho cognitivo.

Apesar das especulações teóricas mencionadas, estudos conduzidos por Savitz, Solms e Ramesar (2006) relataram a associação entre o polimorfismo da COMT e funções cognitivas em amostras clínicas e não clínicas. Dos vinte e seis estudos analisados, com exceção de apenas dois, todos eles sugeriram que os portadores do alelo Met apresentam um melhor desempenho em tarefas cognitivas com um componente de MO. Em resumo, os autores relataram que de acordo com a literatura genética, as tarefas neurocognitivas que demandam que o indivíduo mantenha informações "*on-line*" (ou seja, MO) e possivelmente inibam respostas a estímulos prepotentes ou distratores parecem ser influenciadas pela atividade diferencial da enzima COMT (Savitz; Solms; Ramesar, 2006). No entanto, é importante ressaltar que também há estudos que não encontraram relação entre o polimorfismo da COMT e o desempenho cognitivo (Savitz; Solms; Ramesar, 2006).

Uma meta-análise realizada por Barnett, Scoriels e Munafò (2008), que investigou as associações relatadas entre o polimorfismo da COMT e medidas de memória e FEs, não foi encontrada nenhuma associação significativa entre os

genótipos da COMT e a maioria dos fenótipos estudados. Essa conclusão sugere que, apesar dos resultados inicialmente promissores, o polimorfismo da COMT pode ter uma influência limitada ou nula sobre as funções cognitivas. Essa meta-análise recebeu críticas de Goldman *et al.* (2009). Descobertas inconsistentes apontam para uma compreensão ainda incompleta dos efeitos dos genótipos da COMT no desempenho cognitivo. É importante considerar que a avaliação do desempenho cognitivo abrange uma variedade de tarefas, necessidade de um grande número de participantes e, talvez, o mais importante, por interações desconhecidas com outros genes em várias áreas encefálicas (Berryhill *et al.*, 2013; Nogueira *et al.*, 2019).

2.8 Polimorfismo genético TaqIA do gene *DRD2/ANKK1*

As descobertas inconsistentes apontam para uma compreensão incompleta dos efeitos dos genótipos da COMT no desempenho cognitivo, possivelmente devido à falta de investigação das interações desconhecidas com outros genes em diferentes áreas encefálicas. Além disso, considerando as vias dopaminérgicas corticoestriatais mencionadas anteriormente, é pertinente investigar simultaneamente as variações polimórficas dos genes *COMT* e *DRD2/ANKK1*. Existem várias razões para explorar a interação entre esses genes: (1) os genótipos da COMT exercem influência na taxa de ativação dos receptores D1 e D2, o que sugere que os polimorfismos funcionais desses genes de receptores também podem contribuir para a variação no desempenho cognitivo (Savitz; Solms; Ramesar, 2006). Estudos farmacológicos revelaram que a variação funcional em ambos os receptores influencia as FEs, como a MO. No entanto, o papel dos polimorfismos do receptor D2 no desempenho cognitivo tem sido mais explorado, com foco específico no polimorfismo TaqIA do gene *DRD2/ANKK1* (Savitz, Solms; Ramesar, 2006); (2) o gene *DRD2* codifica o receptor de DA D2, principalmente expresso no estriado (Ariza *et al.*, 2012). Como mencionado anteriormente, o estriado desempenha um papel nas FEs, incluindo a MO, devido às conexões corticoestriatais. O CPF interage com o estriado em circuitos corticoestriatais parcialmente segregados e parcialmente interativos (Alexander; Delong; Strick, 1986; Cools, 2011). Portanto, a DA pode afetar as FEs, influenciando o fluxo por meio desses circuitos (Cools, 2011).

O gene *DRD2* possui aproximadamente 270 kb de comprimento e consiste em oito éxons (Noble, 2000a). O polimorfismo mais amplamente

investigado relacionado a esse gene é o polimorfismo do comprimento do fragmento de restrição Taq1A (rs1800497), localizado na região 3' não traduzida do gene (Neville; Johnstone; Walton, 2004; Noble, 2000a). Esse polimorfismo está associado a uma redução na densidade do receptor de DA D2 (Neville; Johnstone; Walton, 2004). Segundo Neville, Johnstone e Walton (2004), o locus Taq1A está localizado cerca de 10 kb a jusante do gene *DRD2* e pode abranger uma região de codificação diferente ou uma região reguladora. Nessa região a jusante, os pesquisadores identificaram um novo gene quinase chamado repetição de anquirina e domínio de quinase contendo 1 (*ANKK1*). Esse gene faz parte de uma família extensa de proteínas envolvidas nas vias de transdução de sinal. O polimorfismo Taq1A do gene *DRD2/ANKK1* é um SNP que resulta em uma substituição de aminoácido na 11ª repetição de anquirina do gene *ANKK1*, o que pode afetar a especificidade de ligação ao substrato.

No estudo realizado por Thompson *et al.* (1997), a relação entre o polimorfismo genético do receptor de DA D2 no locus Taq1A e os níveis de ligação ao receptor de DA D2 foram investigados em indivíduos saudáveis de meia-idade a idosos. A ligação ao receptor de DA D2 foi avaliada por meio de autorradiografia em áreas específicas do estriado, incluindo o núcleo caudado, putâmen e núcleo accumbens, utilizando o ligante específico do receptor de DA D2 (*[3H]*-raclopride). Os resultados revelaram que a presença do alelo A1 estava associada a uma redução na densidade dos receptores de DA D2 em todas as áreas do estriado, com significância estatística observada no caudado ventral e no putâmen. Especificamente, foi observada uma diminuição de 30 a 40% na densidade dos receptores de DA D2 no estriado em indivíduos portadores do alelo A1 em comparação com aqueles homocigotos para o alelo A2.

Outros estudos também observaram uma redução da densidade de receptores D2 associada ao alelo A1 (Jönsson *et al.*, 1999; Pohjalainen *et al.*, 1998). O genótipo A1/A1 é extremamente raro, ocorrendo em aproximadamente 3% da população de caucasianos saudáveis (Noble, 2000b). Por esse motivo, é comum agrupar o genótipo A1/A1 juntamente com o genótipo A1/A2 em estudos de associação genética. Estudos demonstraram que indivíduos com o alelo associado à redução na densidade dos receptores de DA D2 apresentaram um desempenho inferior em tarefas cognitivas que requerem MO (Bertolino *et al.*, 2009) e em tarefas motoras (Noohi *et al.*, 2014, 2016; Pearson-Fuhrhop *et al.*, 2013).

2.9 Efeitos da interação dos polimorfismos genéticos dos genes *COMT* e *DRD2/ANKK1* na memória operacional e na aprendizagem de sequência motora

Segundo o estudo conduzido por Stelzel *et al.* (2009)⁴, a interação entre os polimorfismos genéticos dos genes *COMT* e *DRD2* desempenha um papel nas diferenças individuais na função de MO. Os autores investigaram se o desempenho ótimo em diferentes componentes da MO, como manipulação, manutenção e inibição, está relacionado à interação entre a disponibilidade de DA pré-frontal e a densidade dos receptores D2 em adultos saudáveis. Os resultados revelaram que o polimorfismo Val158Met do gene *COMT* é modulado pelo polimorfismo TaqIA do gene *DRD2/ANKK1*. O melhor desempenho na MO foi observado no grupo Val- com níveis presuntivamente altos de DA pré-frontal, mas apenas quando a densidade do receptor D2 era considerada alta (por exemplo, grupo A1-). Esses achados sugerem que o equilíbrio entre a disponibilidade de neurotransmissores e a densidade de receptores contribui para o desempenho ideal da MO. Em resumo, tanto a enzima responsável pela degradação lenta da DA quanto uma alta concentração de receptores de DA foram associadas a um bom desempenho na MO. Portanto, esses polimorfismos podem interagir para produzir fenótipos comportamentais diferenciados. Além disso, o grupo Val+ / A1+ apresentou um melhor desempenho no componente de manipulação da MO em comparação com os grupos Val+ / A1- e Val- / A1+. No entanto, devido à alta variabilidade interindividual nesse grupo, o efeito não atingiu significância estatística. Esse efeito de equilíbrio entre os polimorfismos estava presente apenas no componente de manipulação da MO, não nos componentes de manutenção ou inibição (Stelzel *et al.*, 2009).

O estudo realizado por Garcia-Garcia *et al.* (2011) apresenta achados interessantes e complementares ao estudo de Stelzel *et al.* (2009). Os autores investigaram a interação entre duas variações polimórficas de genes envolvidos na regulação da DA pré-frontal e estriatal (Val158Met do gene *COMT* e TaqIA do gene *DRD2/ANKK1*) nos mecanismos neurais de troca de conjunto de tarefas. Os resultados revelaram uma interação entre os dois genes, evidenciada por custos

⁴ No estudo de Stelzel *et al.* (2009) os participantes que tinham um ou dois alelos A1 (genótipos A1/A2 e A1/A1) foram atribuídos a o grupo A1+, enquanto o grupo A1- não tinha alelo A1 (genótipo A2/A2). Além disso, segundo os autores, o genótipo A1/A1 é extremamente raro - cerca de 3% em caucasianos saudáveis e, portanto, é comumente agrupado com o genótipo A1/A2 em estudos de associação genética.

comportamentais específicos e aumento na amplitude do nP3⁵, que reflete os mecanismos de atualização do conjunto de tarefas. Esse efeito foi observado apenas em indivíduos que possuíam uma combinação de genes que resultava em um equilíbrio entre as concentrações de DA e a densidade de receptores (por exemplo, Met / A1- e Val / A1+). Por outro lado, os indivíduos que exibiam um suposto "desequilíbrio" (por exemplo, Met / A1+ e Val / A1-) demonstraram respostas aprimoradas do nP3 a todas as mudanças sensoriais, indicando uma atualização do conjunto de tarefas em resposta a estímulos sensoriais de forma independente do contexto da tarefa. Esses achados sugerem que um equilíbrio entre as concentrações de neurotransmissores e a densidade de receptores pode ser responsável pelo equilíbrio ideal entre a manutenção ativa das representações e a flexível atualização dessas representações, especialmente em relação à atualização de representações contextuais relevantes para a tarefa (Cools, 2008; Garcia-Garcia *et al.*, 2011).

No estudo realizado por Noohi *et al.* (2014), o foco foi investigar o papel dos alelos de genes relacionados à transmissão dopaminérgica (Val158Met do gene *COMT* e *G>T* do gene *DRD2*) como um indicador das diferenças individuais na aprendizagem de sequência motora. A hipótese principal levantada foi que os indivíduos homozigotos Met (*COMT*) e com o alelo G (*DRD2*) (associado a uma maior densidade de receptores D2) teriam taxas mais altas de aprendizagem motora. Os resultados revelaram que, para a tarefa de aprendizagem de sequência motora, o grupo Val/Val apresentou um desempenho inferior em comparação ao grupo Met/Met. Além disso, o grupo TT demonstrou um desempenho inferior em relação ao grupo GT. Os autores discutiram que, para essa tarefa específica, os genótipos dos genes *COMT* e *DRD2* podem ser influentes no desempenho motor, mas não na aprendizagem motora. No entanto, é importante ressaltar que os participantes realizaram o experimento em uma única sessão, sem a realização de testes de retenção e / ou transferência. Quanto aos efeitos aditivos dos alelos de alto desempenho (AAD) dos dois genes, foi observado um efeito principal dos AAD no tempo de reação geral. No entanto, a extensão da aprendizagem nas três fases (inicial, intermediária e tardia) não se mostrou associada ao fator AAD. Indivíduos portadores de apenas um AAD apresentaram tempos de resposta mais lentos em

⁵ Registrada no couro cabeludo, é uma assinatura neural derivada do EEG associada a operações de atualização de contexto de novidade sensorial e de tarefa.

comparação aos portadores de 4 AAD, além de taxas mais altas de erros em comparação com portadores de 4, 3 ou 2 AAD durante a execução da tarefa de aprendizagem de sequência. Esses resultados sugerem que níveis mais elevados de dopamina podem estar relacionados ao desempenho, mas não à aprendizagem da tarefa de sequência motora.

Uma extensão do estudo realizado por Noohi *et al.* (2014) foi conduzida por Noohi *et al.* (2016), com o objetivo de investigar o papel da idade (idosos) e do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), além dos genes *COMT* e *DRD2*, no desempenho e na aprendizagem motora. De acordo com Noohi *et al.* (2016), o BDNF desempenha um papel crucial na neuroplasticidade e está indiretamente envolvido na função dopaminérgica. Nesse estudo, uma abordagem poligênica foi adotada, utilizando uma pontuação de contagem que representava o número de alelos supostamente associados ao alto desempenho (isto é, alelos previamente relacionados a um melhor desempenho em tarefas cognitivas e motoras) presentes em cada indivíduo. Os resultados revelaram que o desempenho motor na tarefa de aprendizagem de sequência motora foi influenciado pelo escore dos alelos de alto desempenho apenas entre os idosos, onde pontuações mais altas estavam associadas a um desempenho inferior. Não foram encontradas diferenças significativas em relação aos adultos jovens (Noohi *et al.*, 2016). No entanto, é importante ressaltar que esse estudo também não incluiu testes de aprendizagem. A realização de testes de aprendizagem adicionais poderia fornecer mais informações sobre a influência desses genes na aprendizagem motora em diferentes grupos etários.

Vale ressaltar a importância de se investigar a aprendizagem por meio de testes de aprendizagem. Um desafio da aprendizagem para gerar consolidação é a estabilização do comportamento (processos moleculares de consolidação de memória vão aparecer realmente de forma clara e eficaz quando há essa estabilização do comportamento). Desse modo, se o indivíduo tem uma taxa de aprendizagem mais rápida, por exemplo, na fase rápida da aprendizagem (ou inicial) que é dependente de processos cognitivos⁶ já mencionados anteriormente, pode-se ter mais tempo de estabilização do comportamento (fase de aprendizagem lenta).

⁶ Segundo Seidler, Bo e Anguera (2012), as informações de erro para um único movimento são processadas no final da tentativa e durante o intervalo entre tentativas. Desse modo, foi proposto que as informações de erro motor sejam carregadas na MO espacial durante esse período de tempo para atualizar o plano motor de acordo com as ações subsequentes.

Esse maior tempo de estabilização do comportamento poderia também estar associado à melhor consolidação que pode ser vista nos testes de aprendizagem. Indivíduos que têm uma maior fase de aprendizagem lenta (ou tardia) pode ter um desempenho superior nos testes, pois é um processo que ganha mais peso ao final da aprendizagem, sendo um período de consolidação da memória que possui vários processos moleculares, como a potenciação de longo prazo (LTP). Por exemplo, no estudo de Apolinário-Souza (2018), que buscou investigar se a expressão do receptor de Ácido alfa-Amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol Propiônico (AMPA) associava-se aos estados de memória denominados de estados rápido (*fast learning*) e lento (*slow learning*). Os resultados mostraram que quando comparada à prática constante, a prática variada estava mais associada ao receptor de N-Metil-D-Aspartato (NMDA) e apresentou maior expressão dos receptores de AMPA, sendo que essa maior expressão de AMPA associou-se ao estado de aprendizagem lenta. Processos moleculares esses, associados ao fortalecimento sináptico (ou peso sináptico) e, conseqüentemente, associados à formação da memória.

QUADRO 1 – Informações sobre os estudos analisados na seção efeitos da interação dos polimorfismos genéticos dos genes *COMT* e *DRD2/ANKK1* na memória operacional e na aprendizagem de sequência motora.

Estudo	Número de participantes	Distribuições e grupos	Tipos de tarefas
Stelzel <i>et al.</i> (2009)	296 participantes caucasianos saudáveis; 142 homens, idade: média = 23,0 anos, DP = 2,64; 154 mulheres, idade: média = 22,64 anos, DP = 2,56.	COMT: Val+ = Val/Val e Val/Met; Val- = Met/Met. DRD2: A1+ = A1/A1 e A1/A2; A1- = A2/A2. Grupos: Val+ / A1- = 140; Val+ / A1+ = 77; Val- / A1- = 52; Val- / A1+ = 27.	Cognitiva.
Garcia-Garcia <i>et al.</i> (2011)	35 participantes caucasianos (6 homens, 2 canhotos, idade média ± DP; 22±4,2 anos, faixa de 18-29 anos).	MetA1+ = 6, Met/Met + A1/A1 ou A1/A2; MetA1- = 9, Met/Met + A2/A2 (3 homens); ValA1+ = 8, Val/Val + A1/A1 ou A1/A2 (2 homens); ValA1- = 12, Val/Val + A2/A2 (1 homem).	Cognitiva.
Noohi <i>et al.</i> (2014)	68 participantes mulheres caucasianas (europeia) (20 ± 1,9 anos).	COMT: Met/Met = 20; Val/Met = 35; Val/Val = 11; DRD2: GG = 45; GT = 22; TT = 3. Número de alelos de alto desempenho: 1 = 8; 2 = 15; 3 = 30; 4 = 15.	Motora.
Noohi <i>et al.</i> (2016)	131 participantes mulheres caucasianas (europeia), 68 jovens (21±1,9 anos) e 63	Número de alelos de alto desempenho: Jovens: 0 = 0*; 1 = 0*; 2 = 4; 3	Motora.

	idosas (71±4,9 anos).	= 13; 4 = 13; 5 = 25; 6 = 13. Idosas: 0 = 1*; 1 = 1*; 2 = 5; 3 = 13; 4 = 19; 5 = 17; 6 = 7.	
--	-----------------------	---	--

*Não foi utilizado na análise.

Resumidamente, os estudos têm mostrado o papel da MO no estágio inicial de dois principais tipos de aprendizagem de habilidades motoras: adaptação e sequência motora (implícita e explícita). Esse papel se altera em decorrência da prática de uma habilidade motora, pois à medida que se pratica uma determinada habilidade motora, mudanças nos processos executivos frontais e uma redução da comunicação corticocortical podem ser observadas. Diversos são os fatores que podem influenciar a MO e, conseqüentemente, a aprendizagem de sequência motora, já que ambas estão relacionadas. Um fator relevante é o conteúdo genético do indivíduo, uma vez que, de acordo com Noohi *et al.* (2014), a prática de uma tarefa motora resulta em um melhor desempenho ao longo do tempo. No entanto, a taxa de melhoria varia entre os indivíduos. Portanto, investigar as fontes dessa variação individual pode auxiliar na identificação dos mecanismos neurocognitivos subjacentes ao comportamento. Este estudo visa investigar se a presença de um maior número de "alelos de alto desempenho" nos dois genes em questão (Met - Val158Met do gene *COMT* e A2 - TaqIA do gene *DRD2/ANKK1*), conforme descrito na literatura, está associada à comunicação corticocortical e à aprendizagem de sequência motora, principalmente no estágio inicial da prática da tarefa e nos testes de aprendizagem. Para isso, será utilizada uma tarefa de sequência motora que requer a aquisição de um padrão espaço-temporal bem definido ao longo do tempo, além da capacidade de adaptar esse padrão de acordo com as exigências da tarefa.

3 OBJETIVOS E HIPÓTESES

3.1 Objetivo geral

Investigar os efeitos da interação de variações polimórficas dos genes *COMT* e *DRD2* na aprendizagem motora e na comunicação corticocortical.

3.2 Objetivos específicos e hipóteses

Investigar o desempenho motor em relação aos alelos de alto e baixo desempenho na fase de aquisição e nos testes de aprendizagem.

H1_Indivíduos com o maior número de alelos de alto desempenho apresentarão um desempenho superior em comparação aos indivíduos com um menor número de alelos de alto desempenho na fase de aquisição, especialmente no momento inicial, e nos testes de aprendizagem.

Investigar as aprendizagens *on-line* e *off-line* em relação aos alelos de alto e baixo desempenho.

H2_Indivíduos com o maior número de alelos de alto desempenho apresentarão aprendizagens *on-line* e *off-line* superiores em relação aos indivíduos com um menor número de alelos de alto desempenho.

Investigar a comunicação corticocortical em relação aos alelos de alto e baixo desempenho durante a fase de aquisição e testes de aprendizagem.

H3_Indivíduos com o maior número de alelos de alto desempenho apresentarão comunicação corticocortical reduzida em comparação aos indivíduos com um menor número de alelos de alto desempenho durante a fase de aquisição e testes de aprendizagem.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Cuidados éticos

Todos os participantes deste estudo forneceram consentimento informado por escrito, conforme apresentado no Apêndice A. Além disso, o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, e seguiu todas as diretrizes e normas estabelecidas pelo Conselho Nacional de Saúde para pesquisas envolvendo seres humanos, conforme documentado no Anexo A com o número de CAAE 66025917.7.0000.5149.

4.2 Participantes

Neste estudo, a amostra incluiu 66 universitários destros com idade média de 25 anos (DP = 5,39), sendo trinta e duas mulheres (M = 24, DP = 5,39 anos) e trinta e quatro homens (M = 25, DP = 5,46 anos) (FIGURA 6). O recrutamento dos participantes foi realizado por meio de convite pessoal, divulgação em redes sociais e cartazes afixados nas dependências da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional (EEFFTO) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

4.2.1 Critérios de inclusão

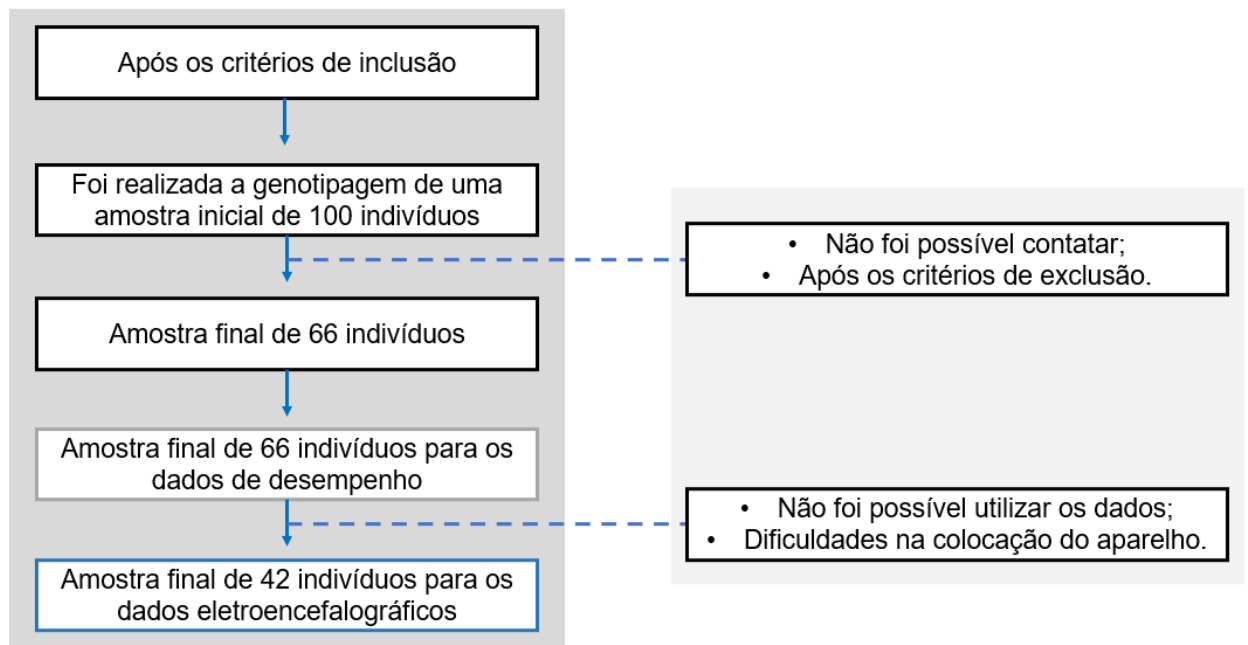
- Idade entre 18 e 40 anos;
- Ser universitário;
- Ser destro, com índice de preferência lateral igual ou superior a 80 pontos no Inventário de Dominância Lateral de Edimburgo (Oldfield, 1971);
- Ter visão normal ou corrigida;
- Não apresentar lesões nos membros superiores que pudessem afetar a execução da tarefa motora;
- Não fumar;
- Não ter histórico de transtornos neurológicos ou psiquiátricos;
- Não usar medicamentos que possam afetar as funções do sistema nervoso.

Participantes que atenderam a todos esses critérios foram incluídos na amostra do estudo.

4.2.2 Critérios de exclusão

- Ausência em alguma das condições experimentais, como os testes de aprendizagem;
- Desistência voluntária por parte do participante.

FIGURA 6 - Fluxograma da seleção dos participantes.



4.3 Instrumentos

4.3.1 Inventário de Dominância Lateral de Edimburgo

Para determinar o índice de preferência lateral dos participantes, foi utilizado o Inventário de Dominância Lateral de Edimburgo (Oldfield, 1971), que consiste em um questionário com 10 perguntas sobre preferência lateral na realização de 10 tarefas motoras comuns. O índice de preferência lateral foi considerado válido se o participante apresentasse um escore acima de 80 pontos para a mão direita (ANEXO B).

4.3.2 Genotipagem

As amostras de DNA foram obtidas a partir de células de sangue periférico, coletadas por uma profissional devidamente treinada para tal procedimento. A extração de DNA do sangue total foi realizada utilizando o método salino, no qual um tampão TKM contendo 3% Triton X-100 foi utilizado para promover a lise celular, uma solução TKM-SDS foi empregada para desnaturar as proteínas, principalmente a carioteca ou membrana nuclear, e uma solução de NaCl 6M foi adicionada para separar as proteínas do DNA. Posteriormente, o DNA foi precipitado utilizando isopropanol, o que o tornou visível na forma de um gel branco, e lavado com etanol 70% para remover resíduos. As amostras de DNA foram então ressuspensas em TE pH 8.0, quantificadas utilizando o NanoDrop modelo 200 e armazenadas a 4°C.

Foi realizada a amplificação do material de DNA por meio da reação em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR) [C1]. Foram analisados os polimorfismos de nucleotídeo único rs4680 (*COMT* = Val158Met) e rs1800497 (*DRD2/ANKK1* = TaqIA), utilizando o ensaio *TaqMan Genotype* (Applied Biosystems, CA). A PCR foi realizada seguindo o protocolo padronizado do laboratório CTMM com o marcador fabricante contendo 3,5 µl de *TaqMan Genotyping Master Mix*, 3,4 µl de água DEPC, 0,1 µl de *TaqMan Genotype Assay* (Applied Biosystems, Foster City, CA) e 1,0 µl de DNA com concentração final de 50 ng/µl. Os parâmetros de PCR incluíram uma desnaturação inicial a 95 °C por 10 minutos, seguido de 50 ciclos a 95 °C por 15 segundos e 60 °C por 1 minuto. O genótipo foi determinado com base no modo de discriminação alélica [C2] (Bio-Rad CFX Manager 3.1 - *Software*, 2012). Os pesquisadores responsáveis pela genotipagem foram cegados e 10% dos genótipos foram realizados como controle de qualidade.

Existem vários modelos que podem ser utilizados para examinar o efeito de um único genótipo na variação do fenótipo. Em um modelo "dominante", os indivíduos que possuem uma ou duas cópias de um alelo específico são classificados como um único grupo. Por exemplo, se o alelo "Val" (*COMT*) for modelado como um efeito "dominante", indivíduos com uma cópia (heterozigoto Val/Met) ou duas cópias (homozigoto Val) são atribuídos a um grupo e comparados com o grupo de indivíduos homozigotos Met (por exemplo, Stelzel *et al.*, 2009). Em um modelo alternativo, três grupos separados são atribuídos: 1) homozigoto Val, 2)

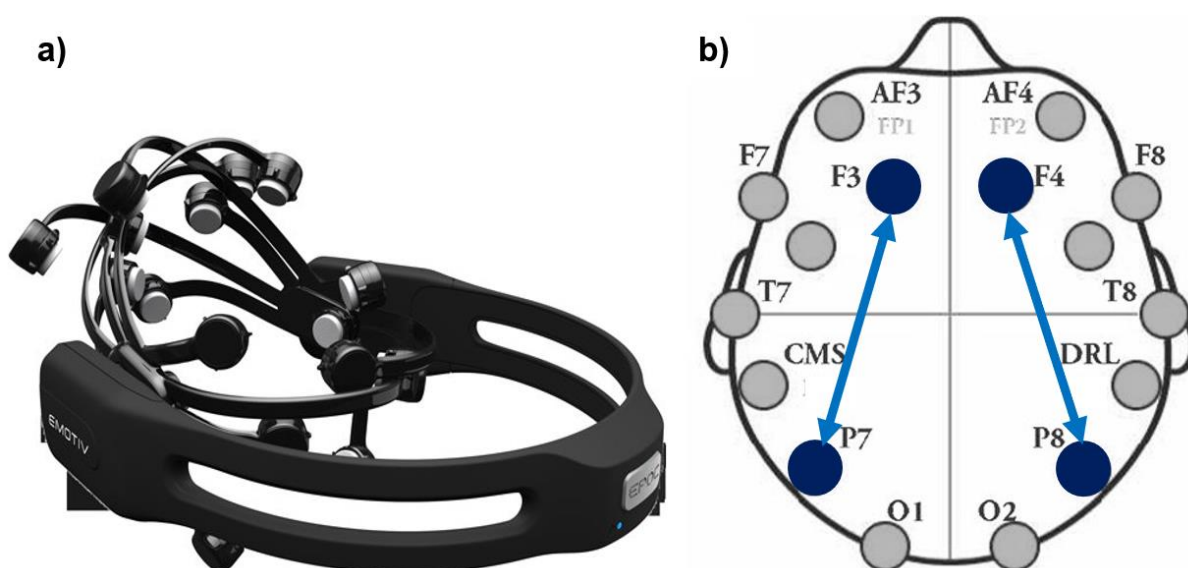
homozigoto Met e 3) heterozigoto Val/Met, onde cada um dos três grupos pode apresentar um resultado de fenótipo diferente. Se os três grupos de fenótipos diferirem e mostrarem uma influência direcional do número de alelos mantidos por um indivíduo (por exemplo, o valor médio do fenótipo do grupo Val/Met está entre os grupos Val/Val e Met/Met), então o modelo pode ser descrito como "aditivo" (por exemplo, Baetu *et al.*, 2015; Nogueira *et al.*, 2020; Noohi *et al.*, 2014, 2016).

Definiu-se um fator independente com base no número de alelos associados ao alto desempenho que cada indivíduo carrega. Com base no número de alelos Met-COMT e A2-DRD2, os indivíduos poderiam ser portadores de zero, um, dois, três ou quatro alelos de alto desempenho (Noohi *et al.*, 2014, 2016).

4.3.3 Eletroencefalografia (EEG)

O registro eletroencefalográfico foi obtido utilizando o Emotiv EPOC+ (Emotiv Technology Inc., EUA) em conjunto com o *software* EmotivPRO para capturar os dados brutos. Para aquisição da atividade elétrica cerebral, dezesseis eletrodos foram colocados no couro cabeludo, seguindo o sistema internacionalmente reconhecido de padronização 10-20 (Jasper, 1958): AF3, F7, F3, FC5, T7, P7, O1, O2, P8, T8, FC6, F4, F8, FC4, M1 e M2 (FIGURA 7). Dois eletrodos adicionais foram fixados nos processos mastoideos (M1 e M2), um em cada lado do crânio, para referência dos sinais registrados pelos eletrodos no couro cabeludo. A taxa de amostragem foi de 128 amostras por segundo para todos os canais.

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



Legenda: a) Aparelho de eletroencefalografia (Emotiv Epoc+) 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 aparelho de EEG foi utilizado durante toda a fase de aquisição e os testes de aprendizagem. O registro realizado pelo EEG permite analisar a atividade oscilatória do potencial extracelular dos neurônios. Se for feito em dois ou mais pontos sequenciais ao longo do tempo, pode-se extrair uma série temporal (Lachaux *et al.*, 1999). Dentre as técnicas de análises de séries temporais, destaca-se a coerência por sincronia em fase ou *Phase Locked Value* (Lachaux *et al.*, 1999). A coerência por sincronia em fase 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 coerência entre eles. Por exemplo, se os picos de atividade oscilatória do sinal 1 ocorrerem invariavelmente no mesmo tempo que os picos de atividade oscilatória do sinal 2, infere-se que essas regiões estão em sincronia. Por outro lado, caso a atividade oscilatória não ocorra no mesmo tempo, infere-se que essas regiões não estão em sincronia.

Ao comparar as fases de oscilação de dois sinais, é possível observar a formação de um ângulo (por exemplo, 0° no pico e 180° no vale). O sinal (positivo ou negativo) do ângulo formado entre as fases pode determinar a direção da coerência,

e com isso, a influência de um determinado grupo de neurônios em relação a outro. Quando duas áreas estão sincronizadas, a coerência entre elas aumenta e, conseqüentemente, essas áreas se tornam fortalecidas entre si (Fell; Axmacher, 2011). A coerência aumenta porque o sincronismo entre as áreas permite inferir que vários *inputs* sinápticos estão chegando aos grupos de neurônios pós-sinápticos ao mesmo tempo (denominado somação espacial) (König; Engel; Singer, 1996), o que ocasiona uma rápida despolarização e aumento do potencial pós-sináptico da membrana. A rápida despolarização causa mais impacto no desencadeamento de potenciais de ação em relação à despolarização lenta, devido à rápida e constante inativação dos canais de sódio (Azouz; Gray, 2000). Em outras palavras, o aumento da coerência leva ao aumento do potencial da membrana, o que fortalece as conexões entre as áreas. Esse fortalecimento das conexões pode estar associado aos processos internos envolvidos na produção da resposta motora.

A coerência varia de 0 (ausência de sincronização de fase) a 1 (perfeita sincronização de fase) e indica a quantidade de comunicação corticocortical entre dois eletrodos. Para isso, foram utilizadas as seguintes combinações de eletrodos: F4-P8 e F3-P7 (FIGURA 6), tendo como regiões de interesse áreas pré-frontais e parietais. A MO é normalmente definida como nossa capacidade de manter os eventos ativamente "em mente" por curtos períodos de tempo. As informações na MO são continuamente atualizadas à medida que são usadas para guiar o comportamento (Sarnthein *et al.*, 1998). Essa FE é baseada em um circuito neuronal envolvendo o CPF e áreas posteriores de associação (Sarnthein *et al.*, 1998; Vernon *et al.*, 2003). Por exemplo, os achados Sarnthein *et al.* (1998) sugeriram que a atividade neuronal sincronizada ocorre na faixa de 4 a 7 Hz entre as regiões pré-frontal e posterior durante a retenção de memória de curto prazo em humanos. Parece que a sincronização desempenha um papel na interação do córtex de associação posterior, onde se acredita que as informações sensoriais sejam armazenadas, e do CPF, onde as informações atuais relevantes são mantidas e atualizadas continuamente (Sarnthein *et al.*, 1998). A banda Teta (4–7 Hz) foi associada ao processamento cognitivo e à identificação e codificação de estímulos sensoriais (Brauns *et al.*, 2014).

No estudo conduzido por Anguera *et al.* (2010), os autores revelaram que os correlatos neurais observados durante a realização da tarefa de MO espacial foram especialmente identificados no CPFDL direito e nos lobos parietais inferiores

bilaterais. Seidler, Bo e Anguera (2012) desenvolveram um modelo que explora como a MO espacial é utilizada durante a adaptação visuomotora. As informações de erro são processadas ao final de cada tentativa e durante o intervalo entre elas. Nesse período, essas informações de erro motor são armazenadas na MO espacial para atualizar o plano motor de acordo com as ações subsequentes.

A implementação da comunicação corticocortical baseada na coerência temporal foi realizada por um membro do Grupo de Estudos em Desenvolvimento e Aprendizagem Motora (GEDAM) e do Núcleo de Neurociências do Movimento (NNeuroM), ocorrendo em três etapas distintas: (1) desenvolvimento do *software* para controle e armazenamento das variáveis de desempenho motor; (2) desenvolvimento do sistema de sincronismo entre a tarefa motora e o EEG; (3) desenvolvimento do sistema de análise da comunicação corticocortical baseado na coerência temporal.

Os dados relativos à tarefa motora e ao EEG foram coletados de forma simultânea, embora em dois programas distintos, operando no mesmo computador. Esses dados foram armazenados em arquivos separados. Para efetuar a posterior sincronização dos registros, incorporou-se um operador (denominado "*While*") no início do código da tarefa motora, implementado no ambiente *LabVIEW*. Esse operador foi configurado para responder somente a um clique específico com o botão esquerdo do *mouse*. Este clique deveria ser realizado no botão designado para aquisição dos dados no *software* do EEG. Esse procedimento foi adotado com o objetivo de estabelecer uma referência clara para o momento em que se iniciou a coleta dos dados do EEG, também conhecido como o "ponto zero". Após a execução desse clique, a tarefa motora foi iniciada simultaneamente à coleta de dados do EEG. Importante notar que cada um desses processos foi executado por programas distintos. Além disso, no instante em que o botão foi pressionado, o tempo absoluto foi capturado e armazenado na tarefa motora. Esse registro de tempo foi realizado no formato ASCII, seguindo o padrão *American Standard Code for Information Interchange*. Esse tempo desempenhou um papel crucial na garantia da sincronização precisa entre os registros. Cabe destacar que a aquisição dos dados provenientes do EEG, utilizando o modelo Emotiv EPOC+, foi realizada por meio de um *software* básico disponibilizado pelo fabricante do EEG. No âmbito deste estudo em particular, a ferramenta utilizada foi o EmotivPRO.

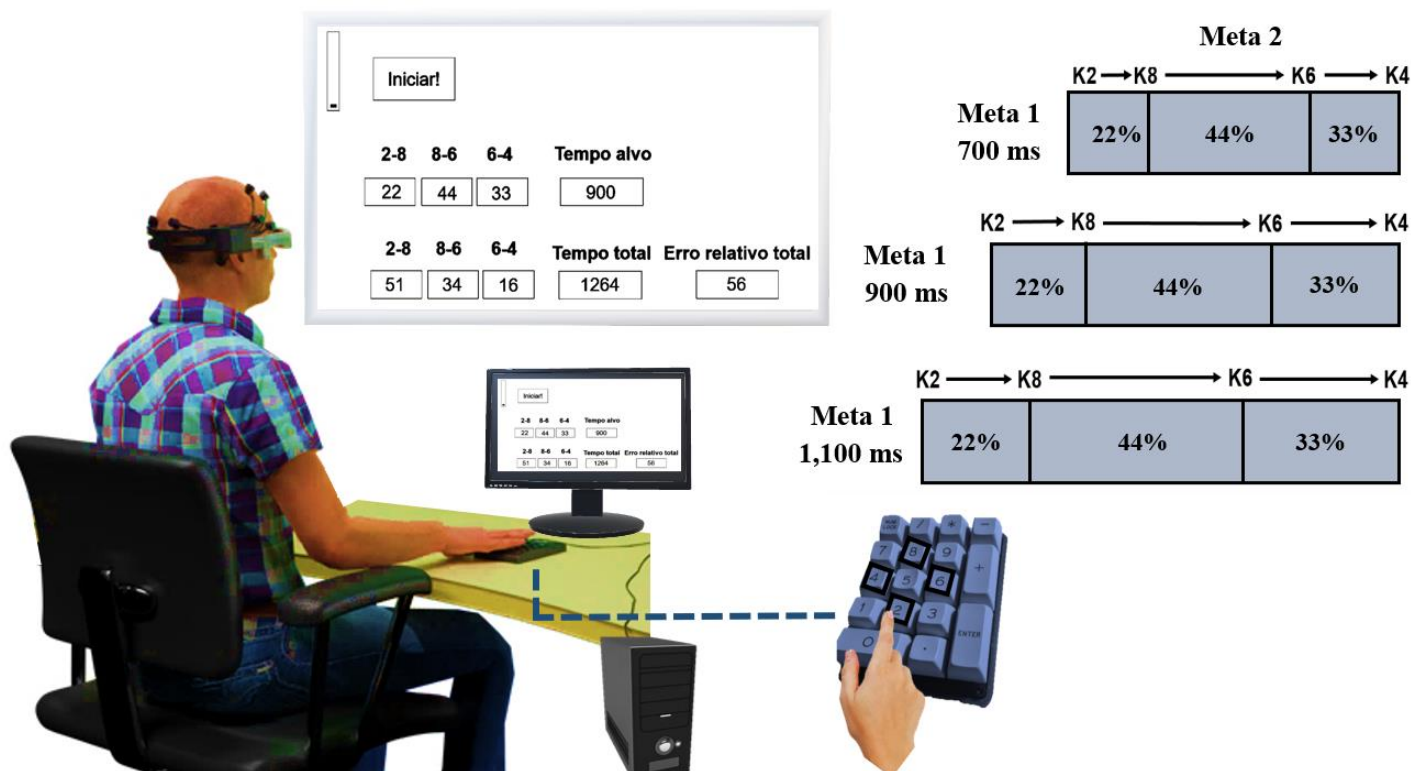
Na estrutura da tarefa motora, foram incorporados operadores em pontos específicos (parte integrante da rotina do *LabVIEW*) que responderam a comandos determinados. Esses operadores tiveram a função de registrar os instantes de ocorrência desses eventos, permitindo a captura temporal precisa. Seu propósito abrangeu a marcação tanto do início quanto do término de cada tentativa, quando necessário, além de momentos singulares que compõem a resposta motora como um todo. Esses momentos poderiam incluir fases como a preparação, execução e processamento. Por exemplo, foram incorporados operadores para: (1) cada momento em que a tecla 2 foi pressionada e (2) cada momento em que a tecla 4 foi pressionada. Dessa forma, foi definida a fase de planejamento (os intervalos entre o pressionamento da tecla 4 e da tecla 2). Após a conclusão da coleta de dados, foi realizada a conversão dos tempos absolutos registrados para tempos relativos. Esse processo foi efetuado por meio de um algoritmo desenvolvido no ambiente *Matlab* (Natick, MA, EUA). A base para essa relativização foi o primeiro operador acionado, que marcou o instante inicial da aquisição de dados do EEG. Esse momento foi considerado o "ponto zero" temporal dos dados. Dessa forma, todos os valores de tempo absolutos subsequentes foram ajustados por meio da subtração desse "ponto zero". Esse procedimento possibilitou a análise dos eventos em relação a um marco temporal comum e consistente.

4.4 Tarefa motora

4.4.1 Tarefa de sequência motora (sequenciamento de teclas)

Para a realização da tarefa motora, utilizou-se um microcomputador e uma televisão, além de um teclado numérico para digitar uma sequência pré-determinada de teclas com o dedo indicador da mão direita. A tarefa foi similar à utilizada em estudos anteriores (Apolinário-Souza *et al.*, 2016; Lage *et al.*, 2007, 2017; Lelis-Torres *et al.*, 2017; Nogueira *et al.*, 2020) e consistiu em realizar uma sequência de movimentos, digitando os números 2, 8, 6 e 4 em tempos alvos absolutos de 700, 900 e 1.100 ms, bem como 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 foram armazenados por meio de um *software*.

FIGURA 8 – Desenho esquemático das teclas digitadas durante o experimento e os tempos absoluto e relativo.



Fonte: adaptado do estudo de Nogueira *et al.*, 2020, p. 3.

Legenda: sequência pré-determinada de teclas (2, 8, 6 e 4) e tempos absoluto (700, 900 e 1.100 ms) e relativo (22.2% de 2 para 8, 44.4% de 8 para 6 e 33.3% de 6 para 4).

4.5 Delineamento e procedimentos

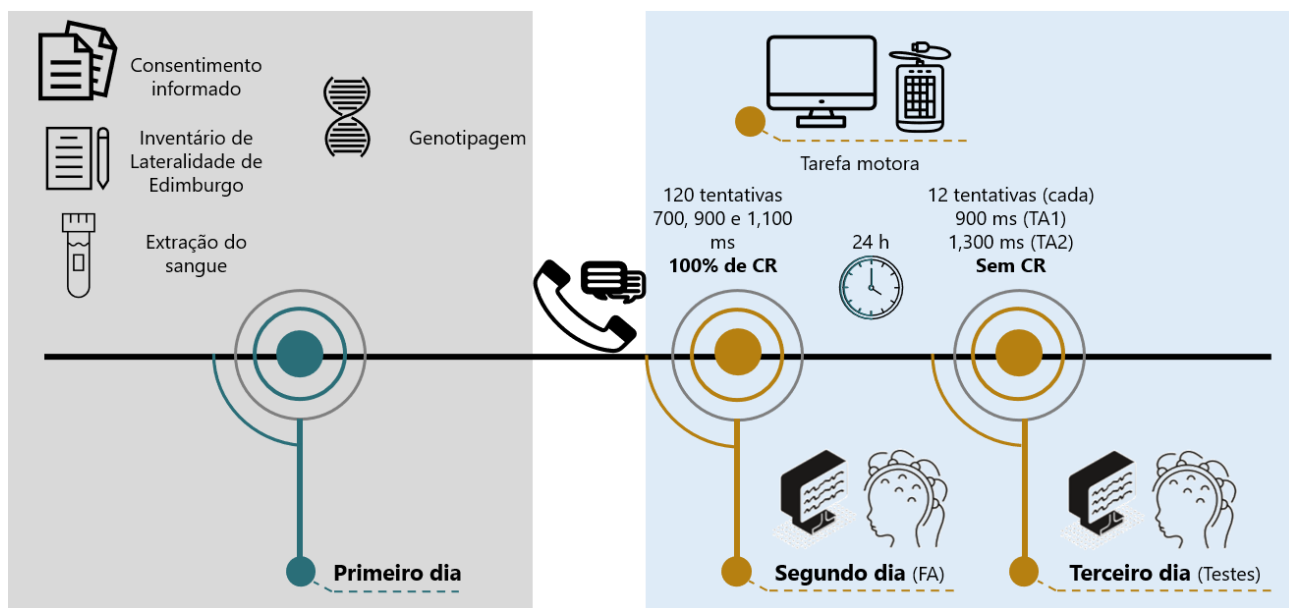
A coleta de dados foi realizada pela própria discente do Programa de Pós-Graduação em Ciências do Esporte da UFMG e aconteceu de forma individualizada. O estudo foi conduzido ao longo de três dias. No primeiro dia, os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e foram esclarecidas quaisquer dúvidas ou questões sobre a pesquisa. Além disso, foi aplicado o Inventário de Dominância Lateral de Edimburgo (Oldfield, 1971) e coletado o sangue dos participantes por uma profissional treinada para posterior extração do DNA e processo de genotipagem. Os participantes foram agrupados de acordo com o número de alelos de alto desempenho em cada gene (*COMT* e *DRD2*). Após a conclusão da genotipagem, os participantes foram contatados para realizar a tarefa motora.

A tarefa motora foi conduzida em dois dias consecutivos, com a fase de aquisição realizada no primeiro dia. Antes do início da tarefa, os participantes receberam instruções verbais e demonstração sobre a execução da tarefa, bem como foram informados sobre as diferentes formas de *feedback* disponíveis no *software*. Para garantir o conforto dos participantes, eles foram convidados a ajustar a cadeira e o teclado numérico de acordo com suas preferências. A coleta dos dados foi realizada em uma sala dedicada para esse fim. Durante a fase de aquisição, a informação sobre os tempos relativos foi exibida continuamente na tela da televisão, e no início de cada tentativa, a informação sobre o tempo alvo total também foi disponibilizada aos participantes.

Na fase de aquisição, os participantes praticaram a tarefa motora em 120 tentativas, distribuídas em três tempos totais distintos: 700, 900 e 1.100 ms, sendo 40 tentativas em cada tempo total. A ordem dos tempos totais foi aleatória, evitando a repetição consecutiva dos mesmos. Os tempos relativos entre as teclas permaneceram os mesmos em todas as tentativas, independente do tempo total. Durante essa fase, os participantes receberam o conhecimento de resultado (CR) após cada tentativa, que incluía informações sobre o erro percentual de cada um dos três tempos relativos, tempo total absoluto em milissegundos e percentual do erro relativo total (soma dos três valores de erro relativo apresentados na tela do monitor). O intervalo mínimo entre as tentativas foi de seis segundos, após esse intervalo, o participante poderia começar a próxima tentativa quando preferisse. Antes do início da tarefa, os participantes tiveram o equipamento de EEG instalado.

No segundo dia, foram realizados dois testes de aprendizagem. O primeiro teste consistiu na execução de um tempo total já produzido em um novo contexto de prática constante, visto que na fase de aquisição houve mudanças nos tempos absolutos tentativa a tentativa. Já o segundo teste consistiu na produção de um novo tempo total em um novo contexto de prática. O teste de aprendizagem 1 (12 tentativas) foi realizado com o tempo absoluto de 900 ms, e o teste de aprendizagem 2 (12 tentativas) foi executado imediatamente após o teste de aprendizagem 1, no tempo absoluto de 1.300 ms. Ambos os testes foram realizados sem o fornecimento de CR e ocorreram após 24 horas do fim da fase de aquisição. Além disso, assim como na fase de aquisição, antes do início da tarefa, os participantes tiveram o equipamento de EEG instalado (FIGURA 9).

FIGURA 9 – Delineamento e procedimentos.



Fonte: autor.

Legenda: CR – conhecimento de resultado.

4.6 Variáveis

4.6.1 Variável independente

Escore genético de acordo com o número de alelos de alto desempenho de cada gene (*COMT* e *DRD2*), como apresentado na seção de genotipagem.

4.6.2 Variáveis dependentes

4.6.2.1 Erro absoluto

O erro absoluto se refere à diferença entre o tempo total realizado em valor absoluto e o tempo total desejado. Esta medida possibilita inferências sobre a capacidade de parametrizar o padrão de movimento (Apolinário-Souza *et al.*, 2016; Lage *et al.*, 2007; Leis-Torres *et al.*, 2017; Nogueira *et al.*, 2020).

4.6.2.2 Erro relativo

O erro relativo (ER) se refere à soma das diferenças entre a proporção alvo e a proporção atingida para cada segmento. Esta medida possibilita inferências sobre a formação da estrutura do movimento (Apolinário-Souza *et al.*, 2016; Lage *et al.*, 2007; Lelis-Torres *et al.*, 2017; Nogueira *et al.*, 2020).

$ER = |S1 - 22,2| + |S2 - 44,4| + |S3 - 33,3|$. 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: $S_n = (\text{tempo realizado no segmento } n / \text{tempo total do movimento}) \times 100$.

4.6.2.3 Erro global

O erro global (EG) se refere à soma das diferenças absolutas entre o tempo alvo (t_a) do segmento e o tempo realizado para cada segmento (t_r). Esta é a medida de desempenho geral que inclui tanto o erro relativo quanto o absoluto (Lage, 2005).

$EG = |t_{r1} - t_{a1}| + |t_{r2} - t_{a2}| + |t_{r3} - t_{a3}|$

4.6.2.4 Aprendizagem on-line

Diferença no desempenho do início para o final da fase de aquisição (Apolinário-Souza *et al.*, 2016). Sendo que:

$A_{on} = B_{10} - B_1$

- A_{on} – Aprendizagem *on-line*;
- B_1 – Primeiro bloco da fase de aquisição;
- B_{10} – Último bloco da fase de aquisição.

4.6.2.5 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 (Apolinário-Souza *et al.*, 2016). Sendo que:

$$A_{off1} = TA1 - B10 \text{ e } A_{off2} = TA2 - B10$$

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

4.6.2.6 Coerência entre eletrodos do EEG

A coerência varia de 0 (ausência de sincronização de fase) a 1 (perfeita sincronização de fase) e indica a quantidade de comunicação corticocortical entre dois eletrodos. A análise da comunicação corticocortical baseada na coerência temporal seguiu o método proposto por Lachaux *et al.* (1999). Esse método, de forma geral, transforma os dados de tensão (voltagem), em uma determinada banda de frequência, em valores de ângulo (representados em Pi) e compara a diferença da dispersão dos valores de dois sinais em um determinado intervalo, quanto menor a dispersão dos dados maior será a Coerência, e o contrário também é verdadeiro.

4.7 Tratamento dos dados

A análise descritiva dos dados foi realizada utilizando média e desvio padrão para todas as variáveis. Atestou-se os pressupostos de normalidade dos dados através do teste de Kolmogorov-Smirnov ($p > 0,05$), a homogeneidade através do teste de Levene ($p > 0,05$) e a esfericidade dos dados através do teste de Mauchly ($p > 0,05$). Para aquelas variáveis em que não foi identificada esfericidade utilizou-se a correção de Greenhouse-Geisser. Além disso, as pequenas violações

dos pressupostos da ANOVA encontradas no presente estudo foram avaliadas à luz de estudos anteriores em que a robustez da ANOVA foi testada e discutida quando violações dos seus pressupostos foram encontradas (Zoia *et al.*, 2019; Silveira, 1999). Esses estudos sustentam que a ANOVA é robusta o suficiente para lidar com pequenas violações dos pressupostos e, ainda, alguns desses estudos desestimulam o uso de testes não paramétricos, uma vez que estes se mostram menos precisos em comparação aos testes paramétricos. Sendo assim, decidiu-se por conduzir testes ANOVA neste estudo.

Os dados relacionados ao desempenho motor foram organizados da seguinte forma: na fase de aquisição, foram divididos em 10 blocos de 12 tentativas cada, enquanto nos testes de aprendizagem 1 e 2, utilizou-se apenas um bloco de 12 tentativas cada. Para a análise inferencial entre grupos, foi utilizada uma ANOVA *two-way* mista com medidas repetidas no segundo fator para a fase de aquisição (4 grupos x 10 blocos) e para cada um dos testes de aprendizagem 1 e 2, foi utilizada uma ANOVA *one-way* (4 grupos x 1 bloco). Foi utilizada uma ANOVA *two-way* mista com medidas repetidas no segundo fator para os momentos inicial e final (4 grupos x 3 blocos).

Para comparar os grupos nas aprendizagens *on-line* e *off-line* foi utilizada uma ANOVA *one-way*. O tamanho do efeito (η^2) para a ANOVA independente de um fator foi calculado a partir da fórmula: $\eta^2 = \text{soma dos quadrados do modelo (SS}_M) / \text{soma total dos quadrados (SS}_T)$. Sendo SS_M o efeito entre grupos e SS_T a quantidade total de variância nos dados (Field, 2009).

Para análise inferencial da coerência utilizou-se de uma ANOVA *three-way* mista com medidas repetidas nos segundo e terceiro fatores para a fase de aquisição (4 grupos x 10 blocos x 2 combinações) e uma ANOVA *two-way* mista com medidas repetidas no segundo fator (4 grupos x 2 combinações) para cada um dos testes de aprendizagem 1 e 2. Foi utilizada uma ANOVA *three-way* mista com medidas repetidas nos segundo e terceiro fatores para os momentos inicial e final (4 grupos x 3 blocos x 2 combinações). Essas análises foram realizadas para o momento planejamento dentro da banda Teta.

Como *post-hoc* foi utilizado o teste de *Tukey*, para identificar quais foram as diferenças. As análises supracitadas foram realizadas para os erros absoluto, relativo e global. O tamanho de efeito foi calculado pelo *eta-squared* (η^2), os pontos de corte foram: efeitos pequenos ($\eta^2 = 0,01$), médios ($\eta^2 = 0,06$) e grandes ($\eta^2 =$

0,14) (Richardson, 2011). A organização dos dados, bem como as análises foram realizadas utilizando o *software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versão 20.0. O nível de significância considerado foi de $\alpha = 0,05$ e o poder estatístico adotado foi de 0,80.

5 RESULTADOS

5.1 Genotipagem

Na tabela 1, é possível verificar o número de indivíduos em cada grupo de genótipos para os polimorfismos Val158Met do gene *COMT* (rs4680) (Met/Met = 14, Val/Met = 32 e Val/Val = 20) e TaqIA do gene *DRD2/ANKK1* (rs1800497) (A2/A2 = 39, A1/A2 = 21 e A1/A1 = 0). Foi observado que as frequências genotípicas estavam em equilíbrio de *Hardy-Weinberg* para ambos os genes, com valores de p igual a 0,455 (*COMT*) e 0,205 (*DRD2*).

TABELA 1 - Distribuição alélica dos polimorfismos genéticos Val158Met do gene *COMT* (rs4680) e TaqIA do gene *DRD2/ANKK1* (rs1800497).

Genótipo / alelo		Números observados	Números esperados	
COMT	Met/Met	14	14	
	Val/Met	32	33	$p = 0,455$
	Val/Val	20	20	
DRD2	A1/A1	0	3	
	A1/A2	27	21	$p = 0,205$
	A2/A2	39	42	

Legenda: COMT - catecol-O-metiltransferase; DRD2 - receptor de DA D2.

Foi definido um fator independente para classificar os indivíduos de acordo com o número de alelos de alto desempenho que cada um deles carrega. Essa classificação foi feita com base no número de alelos Met-*COMT* e A2-*DRD2*, podendo os indivíduos apresentarem zero, um, dois, três ou quatro alelos de alto desempenho. Todos os participantes possuíam pelo menos um alelo de alto desempenho, como pode ser verificado na Tabela 2.

TABELA 2 - Características dos grupos.

	1	2	3	4
Número de participantes	9	24	24	9
Idade (anos)	24 ± 5,44	24 ± 4,23	25 ± 5,03	27 ± 8,74
Sexo (F / M)	7 / 2	10 / 14	12 / 12	3 / 6

Legenda: F – feminino; M – masculino.

5.2 Desempenho motor

QUADRO 2 - Resumo dos objetivos, hipóteses, variáveis e análises para o desempenho motor.

Objetivo 1	Investigar o desempenho motor em relação aos alelos de alto e baixo desempenho na fase de aquisição e nos testes de aprendizagem.
Hipótese 1	Indivíduos com o maior número de alelos de alto desempenho apresentarão um desempenho superior em comparação aos indivíduos com um menor número de alelos de alto desempenho na fase de aquisição, especialmente no momento inicial, e nos testes de aprendizagem.
Medidas	Erros absoluto, relativo e global.
Análise	ANOVA <i>two-way</i> mista com medidas repetidas no segundo fator para a fase de aquisição (4 grupos x 10 blocos) e ANOVA <i>one-way</i> para cada um dos testes de aprendizagem (4 grupos x 1 bloco); ANOVA <i>two-way</i> mista com medidas repetidas no segundo fator para os momentos inicial e final (4 grupos x 3 blocos).

GRÁFICO 1 – Distinção dos momentos de aprendizagem a partir dos blocos.

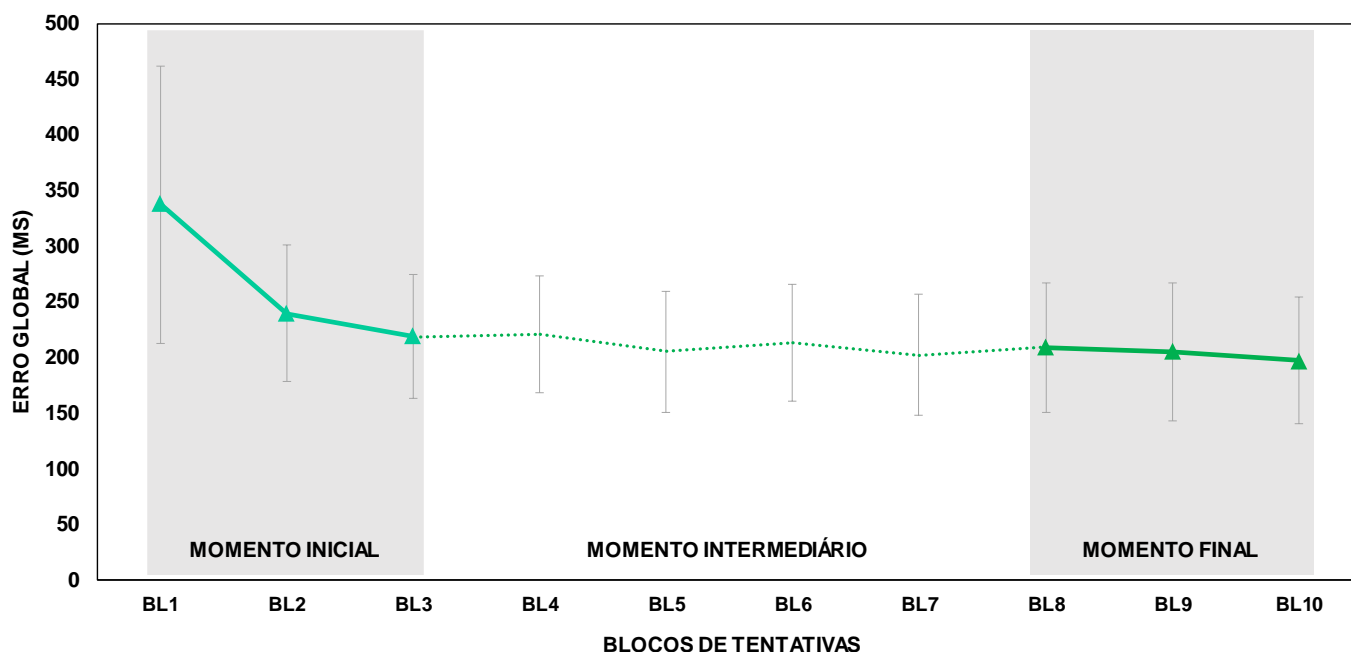


TABELA 3 – Diferenças entre os blocos na fase de aquisição para a variável erro global.

<i>Blocos</i>	<i>M</i>	<i>DP</i>	<i>M</i>	<i>DP</i>	<i>Diferença das médias</i>	
1° 2°	337,55	124,92	239,53	61,35	98,02	$p = 0,001^*$
2° 3°	239,53	61,35	218,64	56,00	20,89	$p = 0,017^*$
3° 4°	218,64	56,00	220,90	52,62	2,26	$p = 0,963$
7° 8°	202,17	58,28	208,84	58,27	6,67	$p = 0,212$
8° 9°	208,84	58,27	205,02	61,85	3,82	$p = 0,937$
9° 10°	205,02	61,85	197,01	56,34	8,01	$p = 0,049^*$

* $p \leq 0,05$.

Observação: Foram observadas diferenças significativas no início da prática entre o primeiro e o segundo bloco, bem como entre o segundo e o terceiro bloco. O desempenho parece se estabilizar a partir do quarto bloco e só sofre alterações novamente no final da prática, especificamente na comparação entre os blocos nove e dez. Com base nisso, definiu-se os três primeiros blocos como o momento inicial e, contando de trás para frente a partir do último bloco, determinou-se o número consecutivo equivalente de blocos como o momento final.

Apesar de não ser o objetivo do presente estudo realizar análises únicas dos polimorfismos genéticos Val158Met do gene *COMT* e TaqIA do gene *DRD2/ANKK1*, com o intuito de observar o comportamento desses genótipos de forma separada, essas análises foram realizadas e constam no APÊNDICE B.

5.2.1 Erro absoluto

5.2.1.1 Fase de aquisição

Houve interação entre grupos e blocos [$F(3,27) = 1,864$, $p = 0,006$, $\eta^2 = 0,083$]. O teste *post-hoc* de Tukey indicou que no bloco 1, o grupo com quatro alelos de alto desempenho apresentou um número maior de erros em comparação aos grupos com três ($p = 0,004$), dois ($p = 0,004$) e um ($p = 0,019$) alelo de alto desempenho. No bloco 2, o grupo com quatro alelos de alto desempenho também apresentou um número maior de erros em comparação aos grupos com três ($p = 0,040$) e dois ($p = 0,012$) alelos de alto desempenho. No bloco 3, o grupo com um alelo de alto desempenho apresentou um número maior de erros em comparação ao grupo com três alelos de alto desempenho ($p = 0,028$), enquanto o grupo com quatro alelos de alto desempenho apresentou um número maior de erros em comparação aos grupos com três ($p = 0,002$) e dois ($p = 0,039$) alelos de alto desempenho. Na comparação entre grupos foi encontrada diferença significativa [$F(3,62) = 2,874$, $p = 0,043$, $\eta^2 = 0,122$], e o teste *post-hoc* de Tukey indicou que o grupo com quatro alelos de alto desempenho apresentou um número maior de erros em comparação aos grupos com três ($p = 0,007$) e dois ($p = 0,018$) alelos de alto desempenho. Houve diferença significativa na comparação entre blocos [$F(1,9) = 30,389$, $p = 0,001$, $\eta^2 = 0,329$], e o teste *post-hoc* de Tukey indicou que o 1º bloco apresentou um maior número de erros em relação ao 2º, 3º, 4º, 5º, 6º, 7º, 8º, 9º e 10º blocos ($p = 0,001$); o 2º bloco apresentou um maior número de erros em relação ao 3º, 4º, 5º, 6º, 7º, 8º, 9º e 10º blocos ($p \leq 0,05$); os blocos 3, 4, 5, 6, 7, 8 e 9 apresentaram um maior número de erros em relação ao bloco 10 ($p = 0,001$) (GRÁFICO 2).

5.2.1.2 Momento inicial

Não houve interação entre grupos e blocos [$F(3,6) = 1,392, p = 0,240, \eta^2 = 0,063$]. Na comparação entre grupos foi encontrada diferença significativa [$F(3,62) = 6,314, p = 0,001, \eta^2 = 0,234$], e o teste *post-hoc* de Tukey indicou que o grupo com quatro alelos de alto desempenho apresentou um número maior de erros em comparação aos grupos com três ($p = 0,001$), dois ($p = 0,001$) e um ($p = 0,012$) alelo de alto desempenho. Houve diferença significativa na comparação entre blocos [$F(1,2) = 38,480, p = 0,001, \eta^2 = 0,383$], e o teste *post-hoc* de Tukey indicou que o 1º bloco apresentou um maior número de erros em relação ao 2º e 3º blocos ($p = 0,001$); o 2º bloco apresentou um maior número de erros em relação ao 3º bloco ($p = 0,042$) (GRÁFICO 2).

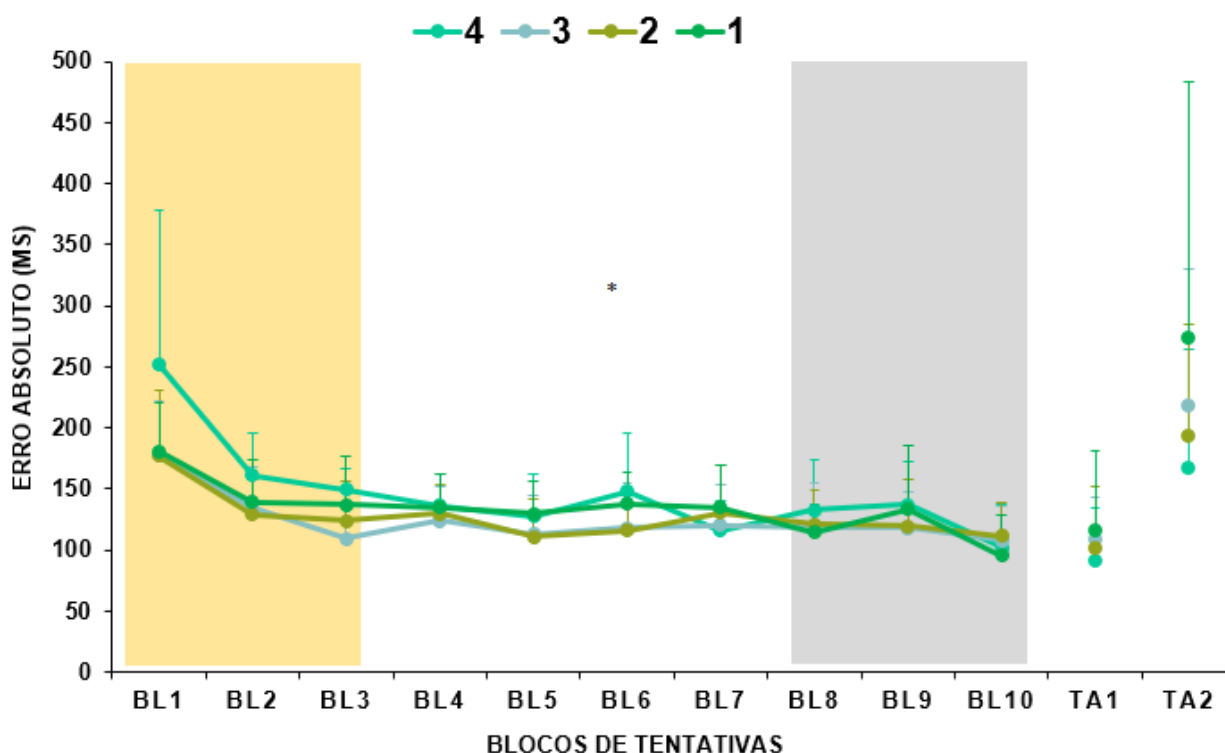
5.2.1.3 Momento final

Não houve interação entre grupos e blocos [$F(3,6) = 1,701, p = 0,126, \eta^2 = 0,076$]. Na comparação entre grupos não foi encontrada diferença significativa [$F(3,62) = 0,279, p = 0,840, \eta^2 = 0,013$]. Houve diferença significativa na comparação entre blocos [$F(1,2) = 14,013, p = 0,001, \eta^2 = 0,184$], e o teste *post-hoc* de Tukey indicou que o 10º bloco apresentou um menor número de erros em relação ao 8º e 9º blocos ($p = 0,001$) (GRÁFICO 2).

5.2.1.4 Testes de aprendizagem

Não foi encontrada diferença significativa entre grupos no teste de aprendizagem 1 [$F(3,62) = 0,478, p = 0,699, \eta^2 = 0,033$] e no teste de aprendizagem 2 [$F(3,62) = 1,356, p = 0,265, \eta^2 = 0,058$] (GRÁFICO 2).

GRÁFICO 2 – Análise descritiva do fator grupo na variável erro absoluto na fase de aquisição (blocos de tentativas de 1 a 10, momento inicial e final) e testes de aprendizagem 1 (TA1) e 2 (TA2) em blocos de 12 tentativas.



Legenda: BL – blocos; TA1 – teste de aprendizagem 1; TA2 – teste de aprendizagem 2. * $p \leq 0,05$.

5.2.2 Erro relativo

5.2.2.1 Fase de aquisição

Não houve interação entre grupos e blocos [$F(3,27) = 0,955$, $p = 0,508$, $\eta^2 = 0,044$]. Na comparação entre grupos não foi encontrada diferença significativa [$F(3,62) = 1,460$, $p = 0,234$, $\eta^2 = 0,066$]. No entanto, houve diferença significativa na comparação entre blocos [$F(1,9) = 37,145$, $p = 0,001$, $\eta^2 = 0,375$], e o teste *post-hoc* de Tukey indicou que o 1º bloco apresentou um maior número de erros em relação ao 2º, 3º, 4º, 5º, 6º, 7º, 8º, 9º e 10º blocos ($p = 0,001$); o 2º bloco apresentou um maior número de erros em relação ao 3º, 4º, 5º, 6º, 7º, 8º, 9º e 10º blocos ($p = 0,001$); o 3º bloco apresentou um maior número de erros em relação ao 5º, 6º, 7º e 10º blocos ($p \leq 0,05$) (GRÁFICO 3).

5.2.2.2 Momento inicial

Não houve interação entre grupos e blocos [$F(3,6) = 0,824, p = 0,550, \eta^2 = 0,038$]. Na comparação entre grupos não foi encontrada diferença significativa [$F(3,62) = 0,496, p = 0,686, \eta^2 = 0,023$]. Houve diferença significativa na comparação entre blocos [$F(1,2) = 58,591, p = 0,001, \eta^2 = 0,486$], e o teste *post-hoc* de Tukey indicou que o 1º bloco apresentou um maior número de erros em relação ao 2º e 3º blocos ($p = 0,001$); o 2º bloco apresentou um maior número de erros em relação ao 3º bloco ($p = 0,001$) (GRÁFICO 3).

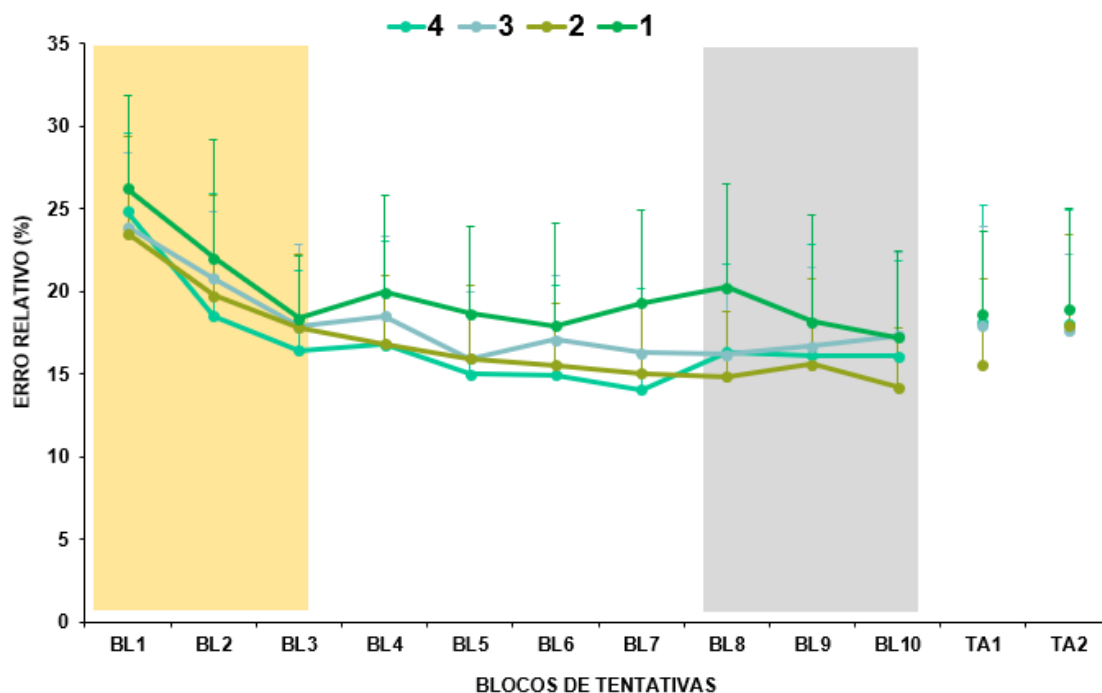
5.2.2.3 Momento final

Não houve interação entre grupos e blocos [$F(3,6) = 1,784, p = 0,108, \eta^2 = 0,079$]. Não foi encontrada diferença significativa na comparação entre grupos [$F(3,62) = 1,703, p = 0,176, \eta^2 = 0,076$] e blocos [$F(1,2) = 0,865, p = 0,420, \eta^2 = 0,014$] (GRÁFICO 3).

5.2.2.4 Testes de aprendizagem

Não foi encontrada diferença significativa entre grupos no teste de aprendizagem 1 [$F(3,62) = 1,046, p = 0,378, \eta^2 = 0,049$] e no teste de aprendizagem 2 [$F(3,62) = 0,128, p = 0,943, \eta^2 = 0,076$] (GRÁFICO 3).

GRÁFICO 3 – Análise descritiva do fator grupo na variável erro relativo na fase de aquisição (blocos de tentativas de 1 a 10, momento inicial e final) e testes de aprendizagem 1 (TA1) e 2 (TA2) em blocos de 12 tentativas.



Legenda: BL – blocos; TA1 – teste de aprendizagem 1; TA2 – teste de aprendizagem 2.

5.2.3 Erro global

5.2.3.1 Fase de aquisição

Não houve interação entre grupos e blocos [$F(3,27) = 0,550$, $p = 0,860$, $\eta^2 = 0,026$]. Na comparação entre grupos não foi encontrada diferença significativa [$F(3,61) = 0,560$, $p = 0,643$, $\eta^2 = 0,027$]. No entanto, houve diferença significativa na comparação entre blocos [$F(1,9) = 33,950$, $p = 0,001$, $\eta^2 = 0,358$], e o teste *post-hoc* de Tukey indicou que o 1º bloco apresentou maior número de erros em relação ao 2º, 3º, 4º, 5º, 6º, 7º, 8º, 9º e 10º blocos ($p = 0,001$); o 2º bloco apresentou maior número de erros em relação ao 3º, 4º, 5º, 6º, 7º, 8º, 9º e 10º blocos ($p = 0,001$); o 3º bloco apresentou maior número de erros em relação ao 7º e 10º blocos ($p = 0,001$); o 10º bloco apresentou menor número de erros em relação ao 8º e 9º blocos ($p \leq 0,05$) (GRÁFICO 4).

5.2.3.2 Momento inicial

Não houve interação entre grupos e blocos [$F(3,6) = 0,162$, $p = 0,986$, $\eta^2 = 0,008$]. Na comparação entre grupos não foi encontrada diferença significativa [$F(3,61) = 0,333$, $p = 0,801$, $\eta^2 = 0,016$]. Houve diferença significativa na comparação entre blocos [$F(1,2) = 42,644$, $p = 0,001$, $\eta^2 = 0,411$], e o teste *post-hoc* de Tukey indicou que o 1º bloco apresentou um maior número de erros em relação ao 2º e 3º blocos ($p = 0,001$); o 2º bloco apresentou um maior número de erros em relação ao 3º bloco ($p = 0,017$) (GRÁFICO 4).

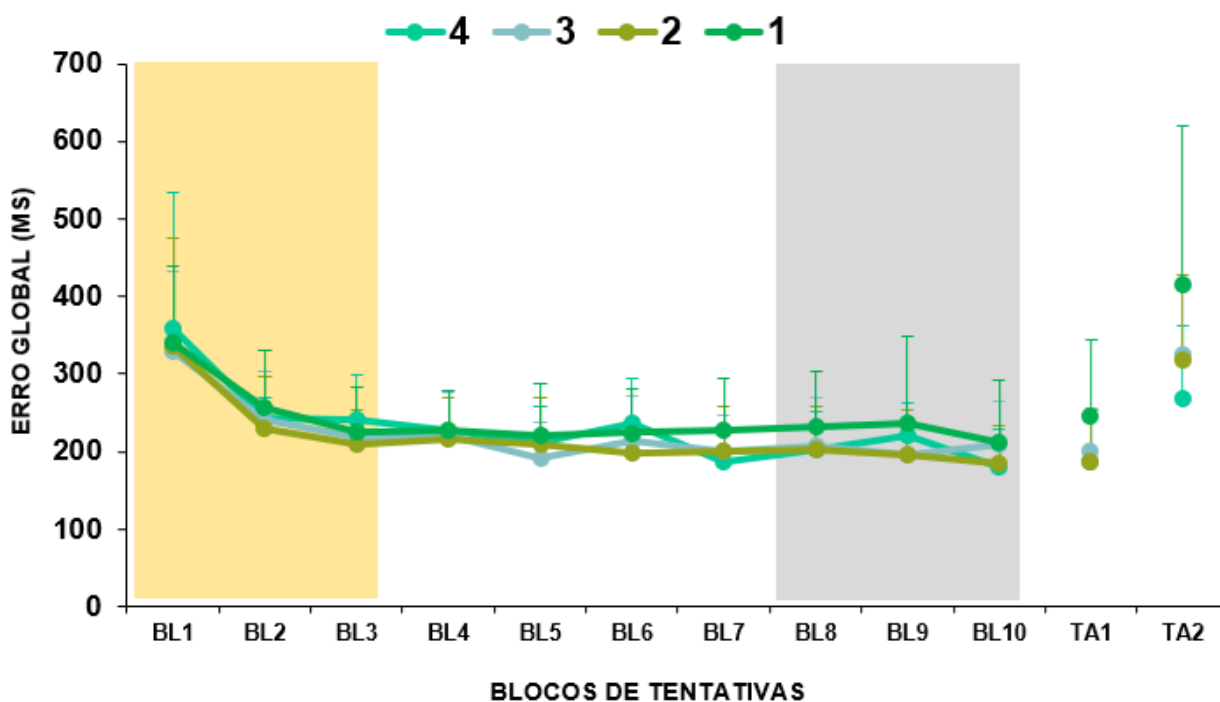
5.2.3.3 Momento final

Não houve interação entre grupos e blocos [$F(3,6) = 1,436$, $p = 0,206$, $\eta^2 = 0,066$]. Na comparação entre grupos não foi encontrada diferença significativa [$F(3,61) = 0,917$, $p = 0,438$, $\eta^2 = 0,043$]. Houve diferença significativa na comparação entre blocos [$F(1,2) = 2,943$, $p = 0,050$, $\eta^2 = 0,046$], e o teste *post-hoc* de Tukey indicou que o 10º bloco apresentou um menor número de erros em relação ao 8º ($p = 0,049$) e 9º ($p = 0,050$) blocos (GRÁFICO 4).

5.2.3.4 Testes de aprendizagem

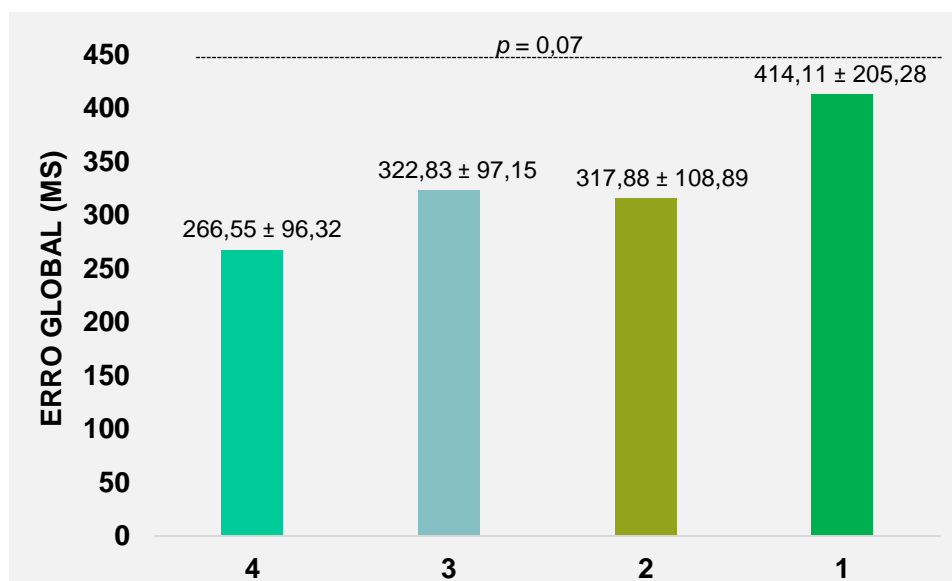
Não foi encontrada diferença significativa entre grupos no teste de aprendizagem 1 [$F(3,61) = 1,723$, $p = 0,172$, $\eta^2 = 0,191$] (GRÁFICO 4). Houve uma tendência a encontrar diferença significativa entre os grupos no teste de aprendizagem 2 [$F(3,61) = 2,388$, $p = 0,078$, $\eta^2 = 0,087$]. O grupo com quatro alelos de alto desempenho ($266,55 \pm 96,32$) apresentou um menor número de erros em comparação ao grupo com um alelo de alto desempenho ($414,11 \pm 205,28$) (GRÁFICOS 4 e 5).

GRÁFICO 4 – Análise descritiva do fator grupo na variável erro global na fase de aquisição (blocos de tentativas de 1 a 10, momento inicial e final) e testes de aprendizagem 1 (TA1) e 2 (TA2) em blocos de 12 tentativas.



Legenda: BL – blocos; TA1 – teste de aprendizagem 1; TA2 – teste de aprendizagem 2.

GRÁFICO 5 – Análise descritiva do fator grupo na variável erro global no teste de aprendizagem 2 (TA2). A linha tracejada indica a tendência de diferença significativa.



5.3 Aprendizagem *on-line* e *off-line*

QUADRO 3 - Resumo dos objetivos, hipóteses, variáveis e análises para as aprendizagens *on-line* e *off-line*.

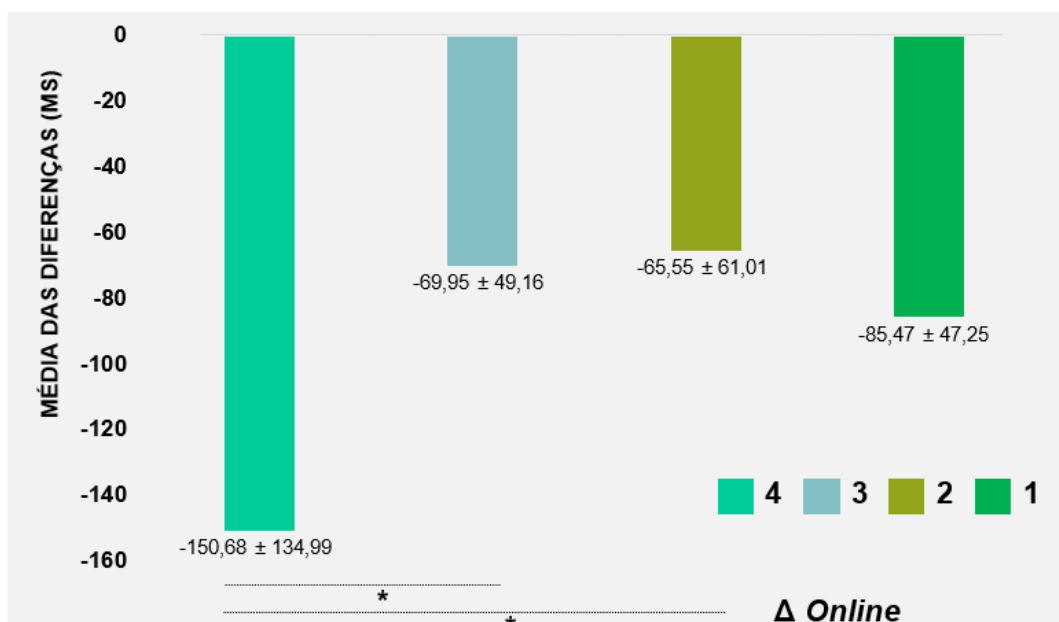
Objetivo 2	Investigar as aprendizagens <i>on-line</i> e <i>off-line</i> em relação aos alelos de alto e baixo desempenho.
Hipótese 2	Indivíduos com o maior número de alelos de alto desempenho apresentarão aprendizagens <i>on-line</i> e <i>off-line</i> superiores em relação aos indivíduos com um menor número de alelos de alto desempenho.
Medidas	Erros absoluto, relativo e global.
Análise	ANOVA <i>one-way</i> .

5.3.1 Aprendizagem *on-line*

5.3.1.1 Erro absoluto

Foi observada uma diferença significativa entre os grupos [$F(3,62) = 3,561$, $p = 0,019$, $\eta^2 = 0,127$] (GRÁFICO 6). O teste *post-hoc* de Tukey indicou que o grupo com quatro alelos de alto desempenho apresentou uma redução significativamente maior no erro em comparação aos grupos com três ($p = 0,023$) e dois ($p = 0,015$) alelos de alto desempenho.

GRÁFICO 6 – Análise descritiva do fator grupo no delta do erro absoluto na aprendizagem *on-line*.

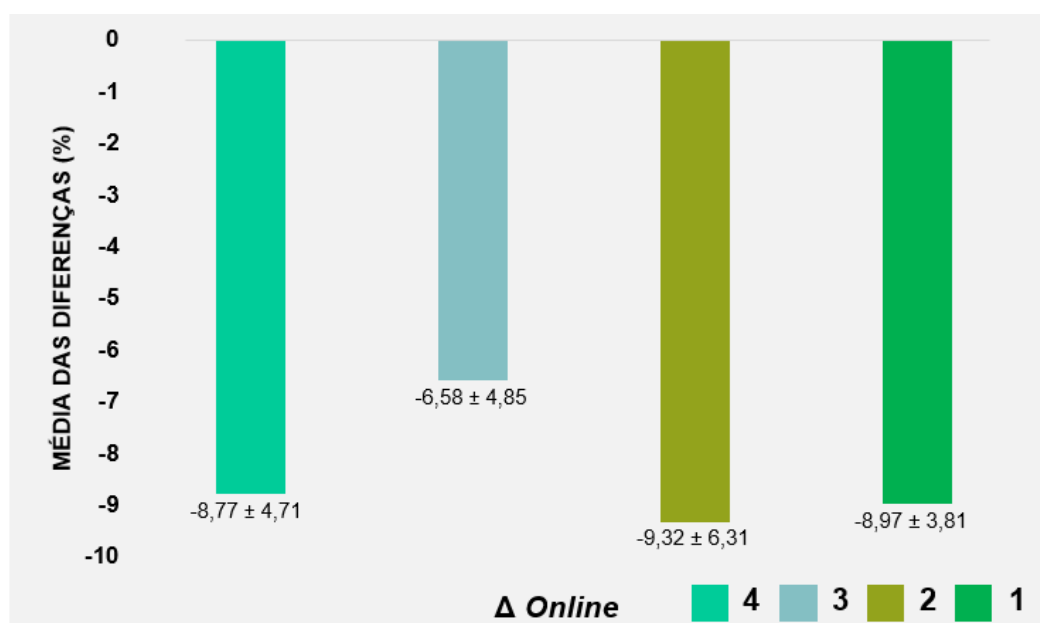


* $p \leq 0,05$

5.3.1.2 Erro relativo

Não foram observadas diferenças significantes entre os grupos [$F(3,62) = 1,196$, $p = 0,319$, $\eta^2 = 0,048$] (GRÁFICO 7).

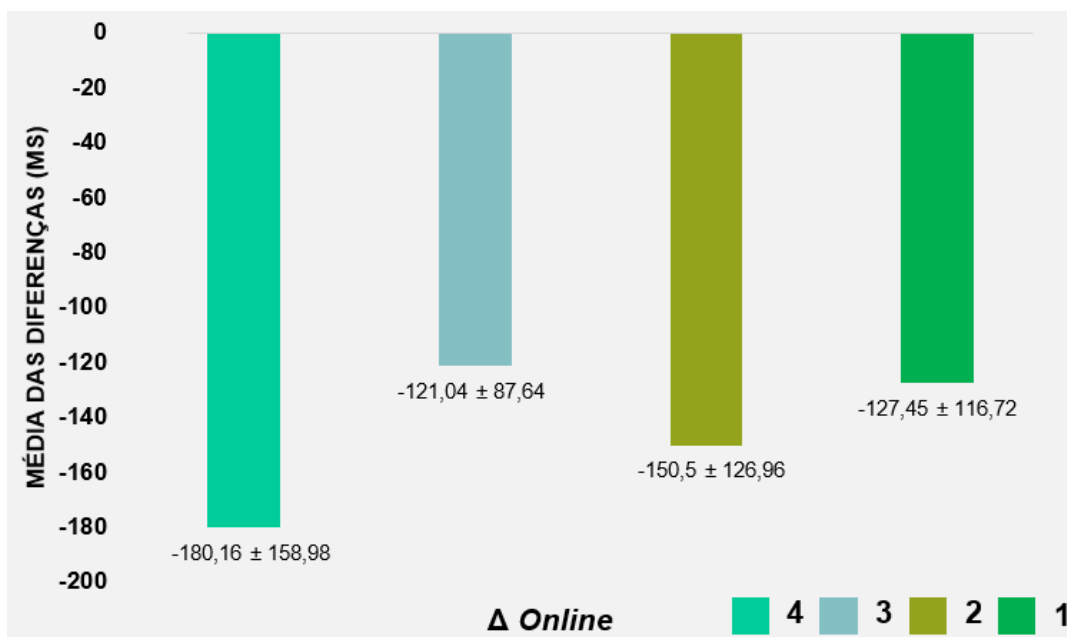
GRÁFICO 7 – Análise descritiva do fator grupo no delta do erro relativo na aprendizagem *on-line*.



5.3.1.3 Erro global

Não foram observadas diferenças significantes entre os grupos [$F(3,61) = 0,654$, $p = 0,588$, $\eta^2 = 0,030$] (GRÁFICO 8).

GRÁFICO 8 – Análise descritiva do fator grupo no delta do erro global na aprendizagem *on-line*.

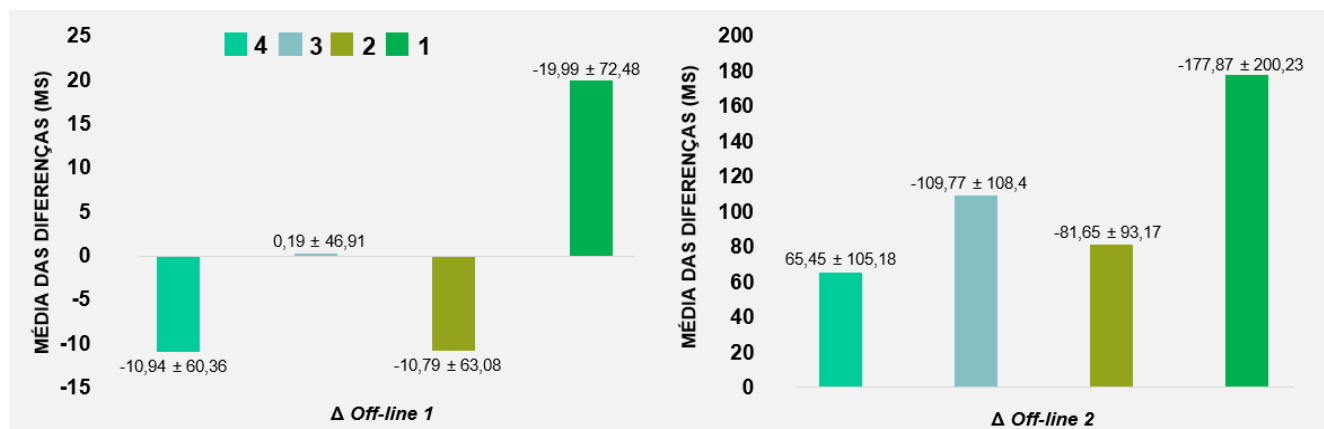


5.3.2 Aprendizagem *off-line*

5.3.2.1 Erro absoluto

Não houve diferença significativa entre os grupos na aprendizagem *off-line* 1 [$F(3,62) = 0,680$, $p = 0,568$, $\eta^2 = 0,031$] e na aprendizagem *off-line* 2 [$F(3,62) = 1,767$, $p = 0,163$, $\eta^2 = 0,072$] (GRÁFICO 9)

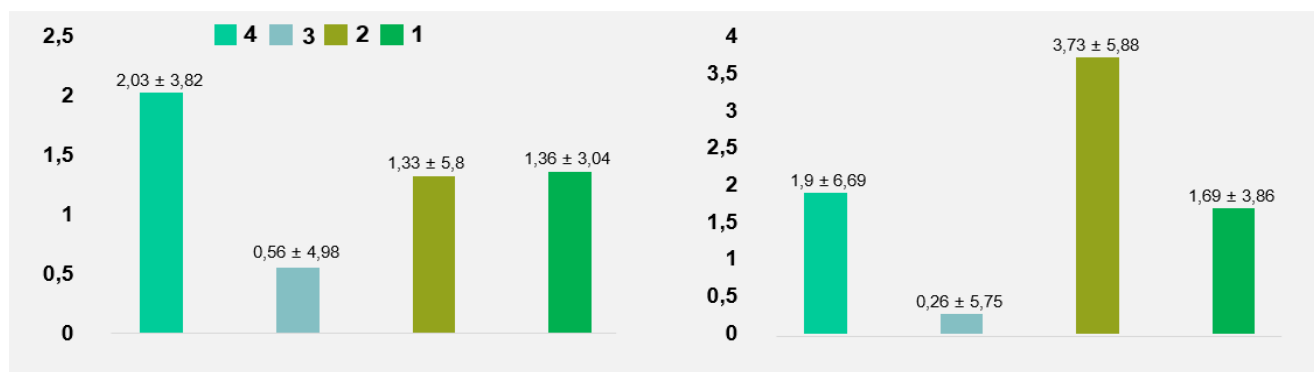
GRÁFICO 9 – Análise descritiva do fator grupo no delta do erro absoluto na aprendizagem *off-line* 1 e na aprendizagem *off-line* 2.



5.3.2.2 Erro relativo

Não houve diferença significativa entre os grupos na aprendizagem *off-line* 1 [$F(3,62) = 0,219$, $p = 0,883$, $\eta^2 = 0,017$] e na aprendizagem *off-line* 2 [$F(3,62) = 1,472$, $p = 0,231$, $\eta^2 = 0,062$] (GRÁFICO 10).

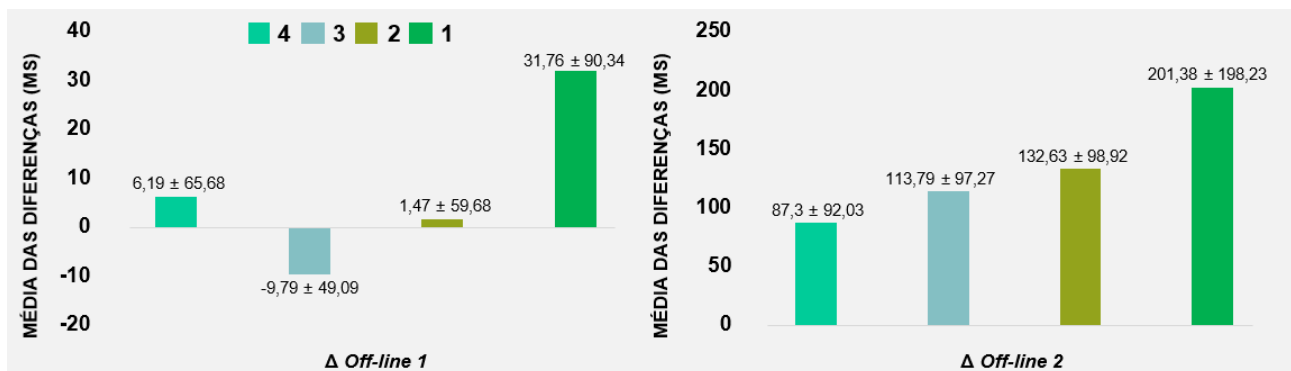
Gráfico 10 – Análise descritiva do fator grupo no delta do erro relativo na aprendizagem *off-line* 1 e na aprendizagem *off-line* 2.



5.3.2.3 Erro global

Não houve diferença significativa entre os grupos na aprendizagem *off-line* 1 [$F(3,61) = 0,998$, $p = 0,400$, $\eta^2 = 0,044$] e na aprendizagem *off-line* 2 [$F(3,61) = 1,711$, $p = 0,174$, $\eta^2 = 0,071$] (GRÁFICO 11).

GRÁFICO 11 – Análise descritiva do fator grupo no delta do erro global na aprendizagem *off-line* 1 e na aprendizagem *off-line* 2.



5.4 Comunicação corticocortical: Banda Teta (4-7 Hz)

QUADRO 4 - Resumo dos objetivos, hipóteses, variáveis e análises para a coerência.

Objetivo 3	Investigar a comunicação corticocortical em relação aos alelos de alto e baixo desempenho durante a fase de aquisição e testes de aprendizagem.
Hipótese 3	Indivíduos com o maior número de alelos de alto desempenho apresentarão comunicação corticocortical reduzida em comparação aos indivíduos com um menor número de alelos de alto desempenho durante a fase de aquisição e testes de aprendizagem.
Medidas	Coerência.
Análise	ANOVA <i>three-way</i> mista (4 grupos x 10 blocos x 2 combinações) com medidas repetidas nos segundo e terceiro fatores para a fase de aquisição e ANOVA <i>two-way</i> mista com medidas repetidas no segundo fator (4 grupos x 2 combinações) para cada um dos testes de aprendizagem; ANOVA <i>three-way</i> mista com medidas repetidas nos segundo e terceiro fatores para os momentos inicial e final (4 grupos x 3 blocos x 2 combinações); Essas análises foram realizadas para o momento planejamento dentro da banda Teta.

5.4.1 Planejamento

5.4.1.1 Fase de aquisição (120 tentativas)

Não houve interação entre as combinações X grupos [$F(3,3) = 1,676, p = 0,188, \eta^2 = 0,117$], blocos X grupos [$F(3,27) = 0,569, p = 0,866, \eta^2 = 0,043$], combinações X blocos [$F(1,9) = 0,253, p = 0,886, \eta^2 = 0,007$] e combinações X blocos X grupos [$F(3,27) = 0,760, p = 0,673, \eta^2 = 0,057$]. Não foi encontrada diferença significativa entre grupos [$F(3,38) = 1,599, p = 0,206, \eta^2 = 0,112$], blocos [$F(1,9) = 0,807, p = 0,524, \eta^2 = 0,021$] e combinações [$F(1,1) = 1,967, p = 0,169, \eta^2 = 0,049$] (GRÁFICO 12).

5.4.1.2 Fase de aquisição (momento inicial)

Não houve interação entre combinações X grupos [$F(3,3) = 1,679, p = 0,188, \eta^2 = 0,117$], blocos X grupos [$F(3,6) = 0,679, p = 0,619, \eta^2 = 0,051$], combinações X blocos [$F(1,2) = 0,226, p = 0,732, \eta^2 = 0,006$] e combinações X blocos X grupos [$F(3,6) = 1,535, p = 0,199, \eta^2 = 0,108$]. Não foi encontrada diferença significativa entre os grupos [$F(3,38) = 1,636, p = 0,197, \eta^2 = 0,114$], blocos [$F(1,2) = 0,903, p = 0,169, \eta^2 = 0,048$] e combinações [$F(1,1) = 2,053, p = 0,160, \eta^2 = 0,051$] (GRÁFICO 12).

5.4.1.3 Fase de aquisição (momento final)

Não houve interação entre combinações X grupos [$F(3,3) = 1,697, p = 0,184, \eta^2 = 0,118$], blocos X grupos [$F(3,6) = 0,598, p = 0,715, \eta^2 = 0,045$], combinações X blocos [$F(1,2) = 0,213, p = 0,757, \eta^2 = 0,006$] e combinações X blocos X grupos [$F(3,6) = 0,937, p = 0,460, \eta^2 = 0,069$]. Não foi encontrada diferença significativa entre os grupos [$F(3,38) = 1,600, p = 0,205, \eta^2 = 0,112$], blocos [$F(1,2) = 1,215, p = 0,302, \eta^2 = 0,031$] e combinações [$F(1,1) = 1,954, p = 0,170, \eta^2 = 0,049$] (GRÁFICO 12).

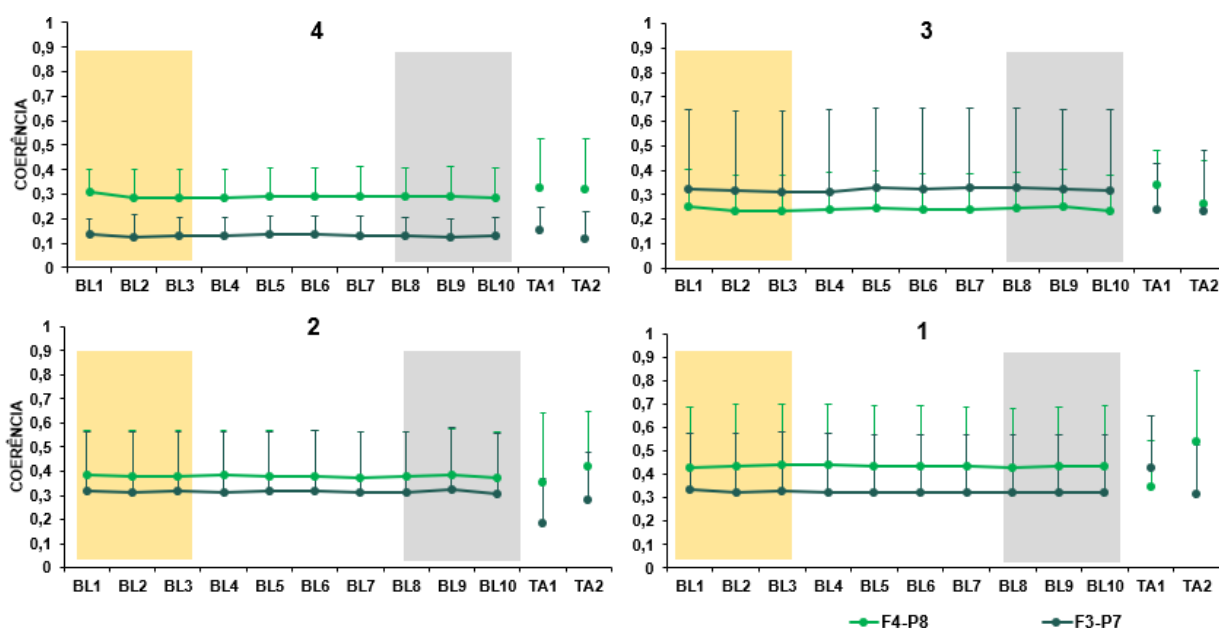
5.4.1.4 Teste de aprendizagem 1

Não houve interação entre combinações X grupos [$F(3,3) = 0,992$, $p = 0,407$, $\eta^2 = 0,073$] e entre grupos [$F(3,38) = 1,316$, $p = 0,283$, $\eta^2 = 0,094$]. Houve uma tendência a encontrar diferença significativa entre as combinações [$F(1,1) = 3,378$, $p = 0,074$, $\eta^2 = 0,082$]. A combinação F4-P8 ($0,34 \pm 0,21$) apresentou maior coerência em relação à combinação F3-P7 ($0,22 \pm 0,19$) (GRÁFICO 12).

5.4.1.5 Teste de aprendizagem 2

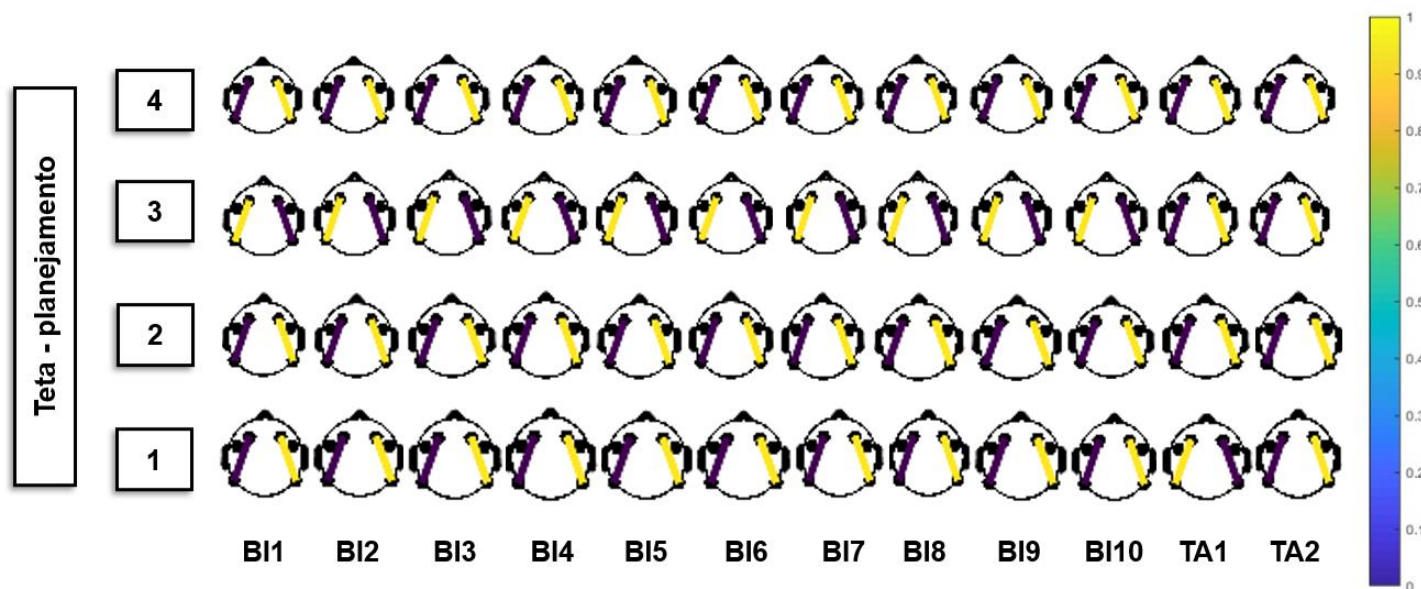
Não houve interação entre combinações X grupos [$F(3,3) = 1,256$, $p = 0,303$, $\eta^2 = 0,090$]. Houve uma tendência a encontrar diferença significativa entre os grupos [$F(3,38) = 2,403$, $p = 0,083$, $\eta^2 = 0,159$]. O grupo com um alelo de alto desempenho ($0,42 \pm 0,22$) apresentou maior coerência em comparação aos grupos com três ($0,25 \pm 0,18$) e quatro ($0,21 \pm 0,11$) alelos de alto desempenho. Foi encontrada diferença significativa entre combinações [$F(1,1) = 11,762$, $p = 0,001$, $\eta^2 = 0,236$], e o teste *post-hoc* de Tukey indicou que a combinação F4-P8 apresentou maior coerência em relação à combinação F3-P7 ($p = 0,001$) (GRÁFICOS 12 e 13).

GRÁFICO 12 – Análise descritiva do fator grupo na variável coerência na banda Teta para o planejamento na fase de aquisição (blocos de tentativas de 1 a 10, momento inicial e testes de aprendizagem 1 (TA1) e 2 (TA2) em blocos de 12 tentativas.



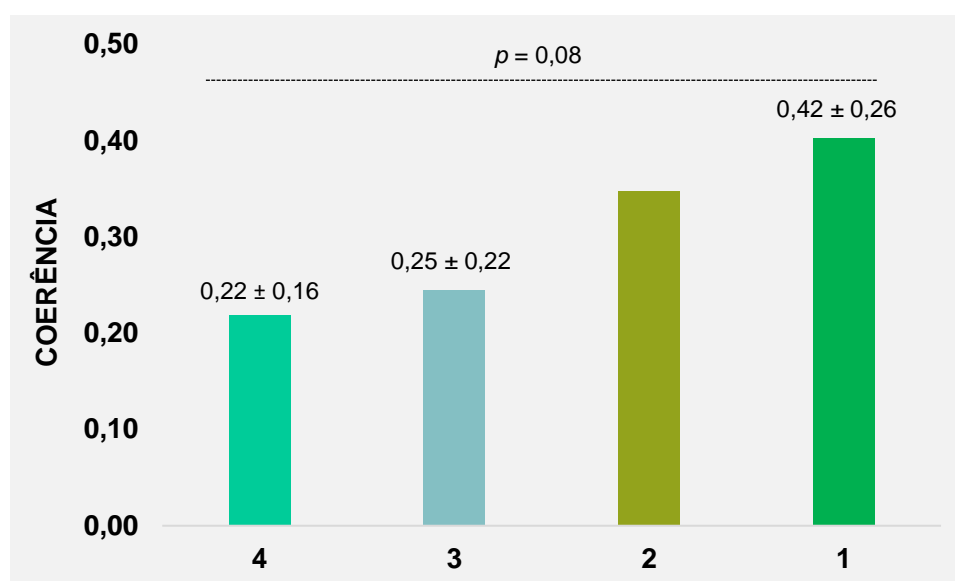
Legenda: BL – blocos; TA1 – teste de aprendizagem 1; TA2 – teste de aprendizagem 2.

FIGURA 10 - Análises da comunicação corticocortical para o momento planejamento na banda Teta.



Legenda: Cores quentes e frias representam alta e baixa coerência, respectivamente. BL – blocos; TA1 – teste de aprendizagem 1; TA2 – teste de aprendizagem 2.

GRÁFICO 13 – Análise descritiva do fator grupo na variável coerência na banda Teta para o planejamento no teste de aprendizagem 2 (TA2). A linha tracejada indica a tendência de diferença significativa.



6 DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos da interação das variações polimórficas dos genes *COMT* e *DRD2* na aprendizagem motora e na comunicação corticocortical. As hipóteses eram de que os indivíduos com o maior número de alelos de alto desempenho apresentariam: 1) um desempenho superior em comparação aos indivíduos com um menor número de alelos de alto desempenho na fase de aquisição, especialmente no momento inicial, e nos testes de aprendizagem. No entanto, o grupo com quatro alelos de alto desempenho apresentou um desempenho inferior no momento inicial da fase de aquisição para a variável erro absoluto; 2) aprendizagens *on-line* e *off-line* superiores em comparação aos indivíduos com um menor número de alelos de alto desempenho. O grupo com quatro alelos de alto desempenho apresentou uma maior mudança do início para o final da fase de aquisição, com uma significativa redução no erro, para a variável erro absoluto; 3) comunicação corticocortical reduzida em comparação aos indivíduos com um menor número de alelos de alto desempenho durante a fase de aquisição e testes de aprendizagem. No entanto, não foram encontradas diferenças significantes entre os grupos no planejamento para a fase de aquisição e nos testes de aprendizagem. Desafiando as proposições iniciais, os resultados obtidos não suportaram grande parte das hipóteses levantadas.

Acreditava-se que os indivíduos com o maior número de alelos de alto desempenho apresentariam um desempenho superior em comparação aos indivíduos com um menor número de alelos de alto desempenho na fase de aquisição e nos testes de aprendizagem para todas as variáveis investigadas. Em relação à fase de aquisição, isso seria mais bem observado no momento inicial (três blocos iniciais). No entanto, contrariando nossa hipótese, o grupo com quatro alelos de alto desempenho apresentou um número maior de erros em comparação aos grupos com três, dois e um alelo de alto desempenho no momento inicial da fase de aquisição para a variável erro absoluto. A tarefa realizada neste estudo exigia que o aprendiz lidasse com mudanças contínuas impostas a cada tentativa na dimensão absoluta, enquanto mantinha uma dimensão relativa estável. Algumas funções da MO, como traduzir instruções em planos de ação, integrar novas informações aos planos de ação (atualização) e perceber relações entre os itens (Diamond, 2013),

podem ser mais exigidas quando há manipulação da dimensão absoluta (Lelis-Torres *et al.*, 2017).

Os erros nas curvas de aprendizagem durante esse tipo de manipulação diminuem de forma mais lenta e em menor magnitude. Quando há mudanças contínuas na dimensão absoluta impostas a cada tentativa, o aprendiz precisa realizar uma varredura visual para coletar informações sobre o novo valor de parâmetro necessário (tempo total de movimento) para a primeira etapa do planejamento do movimento. Assim, como também após a conclusão do movimento, duas fontes principais de informações são acessadas: (1) informações fornecidas pelo *feedback* intrínseco e (2) informações extrínsecas (CR) sobre as dimensões relativa e absoluta. O grau de ajuste a cada nova tentativa aumenta porque o CR em relação à tentativa anterior não se integra facilmente ao plano de ação, uma vez que o CR não está diretamente relacionado à próxima ação, exigindo a conexão entre a tentativa atual e as informações de tentativas anteriores. A fase inicial da prática, quando o nível de erro é alto, parece exigir um alto nível de controle executivo. Além disso, ao longo da prática, a necessidade de traduzir instruções em planos de ação, integrar novas informações aos planos de ação e perceber relações entre os elementos permanece em alta demanda (Lelis-Torres *et al.*, 2017).

Apesar do objetivo deste estudo ser a realização de uma sequência motora, a manipulação da dimensão absoluta a cada tentativa exige que o aprendiz ajuste o padrão de movimento de acordo com as demandas da tarefa. Seidler, Bo e Anguera (2012) desenvolveram um modelo que explora como a MO espacial é utilizada durante a adaptação visuomotora (Seidler; Bo; Anguera, 2012). As informações de erro são processadas ao final de cada tentativa e durante o intervalo entre as tentativas. Durante esse período, essas informações de erro motor são armazenadas na MO espacial para atualizar o plano motor de acordo com ações subsequentes (Seidler; Bo; Anguera, 2012). A tarefa do presente estudo, portanto, exige uma varredura visual para coletar informações sobre o novo valor do parâmetro necessário (próxima meta), juntamente com uma varredura visual das informações de erro referentes à dimensão relativa e absoluta (tentativa anterior), alimentando assim o planejamento motor. A MO desempenha um papel fundamental durante esses processos, conforme suas funções já apresentadas anteriormente. Portanto, esperava-se que os alelos considerados de alto desempenho pela

literatura apresentassem um desempenho superior em comparação aos demais grupos.

Apesar do grupo com quatro alelos de alto desempenho apresentar um desempenho inferior na fase de aquisição, também apresentou uma maior mudança do início para o final da fase de aquisição, com uma significativa redução do erro. A avaliação do progresso durante a prática é realizada através das modificações na habilidade observadas ao longo de uma sessão, que geralmente se encerra quando um desempenho assintótico é alcançado. Essa melhoria é comumente descrita como mudança *on-line* (Apolinário-Souza *et al.*, 2016; Dayan; Cohen, 2011). Foi observada uma diferença significativa entre os grupos no primeiro bloco em relação ao erro absoluto. O grupo com quatro alelos de alto desempenho apresentou um número maior de erros em comparação aos grupos com três, dois e um alelo de alto desempenho. Essa maior taxa de erro inicial pode ter proporcionado ao grupo com quatro alelos de alto desempenho uma maior margem para melhorias.

Com o intuito de aprofundar a compreensão sobre por que o grupo com quatro alelos de alto desempenho demonstrou um desempenho inferior em comparação aos demais grupos, especialmente no momento inicial da fase de aquisição, porém exibiu uma mudança mais significativa do início ao final dessa fase, foram realizadas análises adicionais para avaliar a taxa de adaptação durante a fase de aquisição. Esta medida está relacionada a quanto o indivíduo melhora ou piora seu desempenho de tentativa em tentativa. A análise descritiva revelou que, embora o grupo com quatro alelos tenha apresentado um desempenho inferior em comparação aos demais grupos para a variável erro absoluto, esse grupo apresentou uma maior taxa de adaptação durante toda a fase de aquisição (-1,06), especialmente no momento inicial (-5,50), que foi na direção de redução dos erros (FIGURA 11). Na tarefa de sequência motora realizada neste estudo, a dimensão absoluta da tarefa foi alterada a cada tentativa na fase de aquisição, e a velocidade de adaptação reflete como o sistema motor lida com as previsões durante o planejamento do próximo movimento. Essa taxa de adaptação é influenciada pela incerteza do estado do próprio sistema motor (Lage *et al.*, 2017). Notavelmente, o grupo com quatro alelos de alto desempenho demonstrou uma tendência em explorar os valores dos parâmetros a cada tentativa subsequente durante a fase de aquisição, especialmente no início do processo.

FIGURA 11 – Taxa de adaptação e inclinações de regressão para a variável erro absoluto na fase de aquisição total e no momento inicial.



Diferentemente dos achados deste estudo em relação ao desempenho, estudos que investigaram a interação dos polimorfismos de interesse nas FEs e no desempenho motor encontraram resultados positivos para o grupo com um maior número de alelos de alto desempenho (Noohi *et al.*, 2014; Stelzel *et al.*, 2009). Stelzel *et al.* (2009) evidenciou que um equilíbrio entre a atividade da COMT e a densidade dos receptores D2 foi benéfico para a atualização dependente do contexto dos conteúdos da MO (manipulação). Concentrações mais elevadas de neurotransmissores podem requerer uma densidade proporcionalmente maior de receptores para alcançar uma atividade ideal, o que, por sua vez, levaria a um desempenho ótimo na MO. Enquanto o CPF desempenha um papel fundamental na manutenção robusta das informações na MO, os núcleos da base são considerados

contribuintes de uma função de filtragem seletiva e dinâmica, permitindo a atualização e modificação rápidas das representações de memória frontal. Esse mecanismo de filtragem ocorre presumivelmente através da desinibição estriatal do tálamo, o que viabiliza a ocorrência das funções de atualização. Esse modelo corticoestriatal da MO oferece uma estrutura adequada para compreender como o equilíbrio ou desequilíbrio entre a densidade dos receptores D2 no estriado e a disponibilidade de DA pré-frontal contribuem para funções complexas da MO, como a manipulação ou atualização de conteúdos, mas não para a manutenção passiva das informações (Stelzel *et al.*, 2009).

Noohi *et al.* (2014) encontraram que níveis mais altos de DA podem estar associados ao desempenho motor. Os autores avaliaram o papel dos alelos de genes envolvidos na transmissão dopaminérgica (Val158Met do gene *COMT* e G>T do gene *DRD2*) na aprendizagem de sequência motora e na adaptação visuomotora. A hipótese foi a de que indivíduos homozigotos para alelos associados ao alto desempenho (Met-*COMT* e G-*DRD2*) demonstrariam taxas mais rápidas de aprendizagem e adaptação motora. Os resultados mostraram um efeito principal dos AAD no tempo de reação geral na tarefa de sequência motora. No entanto, a extensão da aprendizagem em todas as três fases de aprendizagem não foi associada ao fator de AAD. Os indivíduos portadores de um AAD apresentaram tempos de resposta mais lentos quando comparados aos portadores de quatro AAD e maiores taxas de erros quando comparados aos portadores de quatro, três ou dois AAD (Noohi *et al.*, 2014). Apesar dos resultados, os autores sugerem que níveis mais altos de DA podem estar associados ao desempenho, mas não à aprendizagem da tarefa de sequência motora. No entanto, é importante considerar que a definição de fases de aprendizagem utilizada por eles é específica da tarefa e não pode ser aplicada a diferentes paradigmas de aprendizagem motora.

Para a tarefa de adaptação visuomotora, os resultados indicaram uma forte correlação entre a taxa de adaptação e a presença de três ou quatro AAD, sugerindo uma adaptação motora mais facilitada para indivíduos portadores desses alelos em comparação àqueles com apenas um ou dois AAD. Os autores destacam que essa correlação entre a taxa de adaptação e os AAD é específica para essa tarefa, pois não houve correlação entre a extensão da aprendizagem na tarefa de aprendizagem da sequência motora e a presença desses alelos. Esses resultados

oferecem suporte à hipótese de efeitos genotípicos específicos da tarefa (Noohi *et al.*, 2014).

Garcia-Garcia *et al.* (2011) investigaram o papel da interação genética entre os polimorfismos Val158Met do gene *COMT* e TaqIA do gene *DRD2/ANKK1* na regulação das correlações neurais da atualização de informações contextuais. Os resultados mostraram que todos os grupos experimentaram um aumento no tempo médio de resposta após uma mudança sensorial. No entanto, apenas os grupos ValA1+ e MetA1- também demonstraram um custo de alternância dependente do contexto e específico da tarefa, apresentando tempos médios de resposta mais longos quando comparados às mudanças sensoriais. Além disso, apenas esses grupos apresentaram amplitudes aumentadas na assinatura cerebral para atualização de informações contextuais na mudança de tarefa em comparação às tentativas de mudança sensorial. Esses resultados sugerem que indivíduos com um equilíbrio entre os níveis de DA no CPF e a densidade dos receptores D2 demonstraram padrões mais consistentes de atualização dependente do contexto de informações, de acordo com a demanda da tarefa em andamento (Garcia-Garcia *et al.*, 2011). Esse estudo apresenta *insights* intrigantes sobre os resultados obtidos.

Os autores argumentaram que os grupos que possuem um "equilíbrio" entre as concentrações de DA e a densidade de receptores exibiram correlações comportamentais dependentes do contexto no controle da atenção (Garcia-Garcia *et al.*, 2011). Isso se manifestou em custos específicos de tempo de reação relacionados à atualização de representações perceptuais durante a troca de sinal e custos específicos de tempo de reação relacionados à atualização de representações de conjunto de tarefas de alto nível. Esse padrão comportamental parece estar mais alinhado ao uso eficiente dos recursos de atenção, dependendo do contexto da tarefa atual. Esses indivíduos recorreram ao processamento de alto nível apenas quando exigido pelo contexto ambiental, como indicado pela mudança na regra de classificação (Garcia-Garcia *et al.*, 2011). Portanto, com base nesses resultados, parece que os indivíduos com maior concentração de DA apresentaram um custo de troca como resultado da integração de informações da tarefa na MO. No entanto, eles só apresentaram esse custo de tempo extra quando realmente foi necessário, de acordo com o contexto, enquanto os outros dois grupos em "desequilíbrio" (ValA1- e MetA1+) mostraram esse custo toda vez que ocorreu uma mudança sensorial (Garcia-Garcia *et al.*, 2011). O grupo com quatro alelos de alto

desempenho no presente estudo apresentou um desempenho inferior, que pode estar relacionado à integração de informações da tarefa na MO, devido às demandas específicas da tarefa.

Esperava-se que o grupo com quatro alelos de alto desempenho apresentasse um desempenho superior em comparação aos outros grupos durante a fase de aquisição, especialmente no momento inicial, que é mais dependente de processos cognitivos como a MO. Vale ressaltar que a tarefa de sequência motora deste estudo exigia que o aprendiz lidasse com mudanças contínuas impostas a cada tentativa na dimensão absoluta, enquanto mantinha uma dimensão relativa estável. Apesar do grupo com quatro alelos de alto desempenho ter apresentado um número maior de erros em comparação aos grupos com três, dois e um alelo de alto desempenho no momento inicial da fase de aquisição para o erro absoluto, alguns pontos podem ser considerados: (1) esse grupo apresentou uma maior mudança do início para o final da fase de aquisição, com uma redução significativa dos erros e (2) apresentou de forma descritiva uma maior taxa de adaptação durante a fase de aquisição, especialmente no momento inicial, na direção de redução dos erros (FIGURA 11).

Não foram encontradas diferenças significantes entre os grupos na fase de aquisição em relação às variáveis de erros relativo e global. A não variação do tempo relativo parece ter gerado estabilidade de resposta suficiente para a formação de um padrão de movimento bem definido (Lai *et al.*, 2000; Lai; Shea, 1998). Portanto, 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 falta de variação na medida de estabilidade implica apenas na manutenção das representações neurais de tentativa em tentativa, sem a necessidade de atualização das informações. Já em relação à variável erro global, essa medida possibilita inferências sobre o desempenho geral considerando os erros de tempo relativo e absoluto. Medidas de erro global tendem a mascarar os efeitos da aprendizagem devido a tendência dos erros de tempo relativo e absoluto se anularem (Wulf; Lee, 1993). Em parte, os resultados do presente estudo fornecem suporte à hipótese de Wulf e Lee (1993), pois essa medida demonstrou baixa sensibilidade em detectar as diferenças resultantes da variável independente durante a fase de aquisição.

Não foram encontradas diferenças significantes entre os grupos nos testes de aprendizagem 1 e 2 para nenhuma das variáveis investigadas. No entanto, houve uma tendência de encontrar diferença significativa entre os grupos no teste de aprendizagem 2 para a variável de erro global. O grupo com quatro alelos de alto desempenho apresentou um menor número de erros em comparação ao grupo com apenas um alelo de alto desempenho. Vale ressaltar a importância de se investigar a aprendizagem por meio de testes de aprendizagem. Para avaliar aspectos da aprendizagem motora, como persistência e adaptabilidade, é necessário realizar testes após a fase prática. Nos estudos de Aprendizagem Motora, os testes de aprendizagem desempenham um papel fundamental ao separar e identificar os efeitos imediatos e duradouros da prática no desempenho (Magill, 2000). No teste de aprendizagem 2, o grupo com apenas um alelo de alto desempenho demonstrou maior dificuldade ao produzir um novo tempo total (1.300 ms) em um novo contexto de prática. Por outro lado, o teste de aprendizagem 1 também foi realizado em um novo contexto de prática (prática constante), assim como ocorreu no teste de aprendizagem 2. No entanto, o tempo total (900 ms) já havia sido produzido durante a fase de aquisição, o que pode ser uma possível explicação para a ausência de diferenças entre os grupos nesse teste.

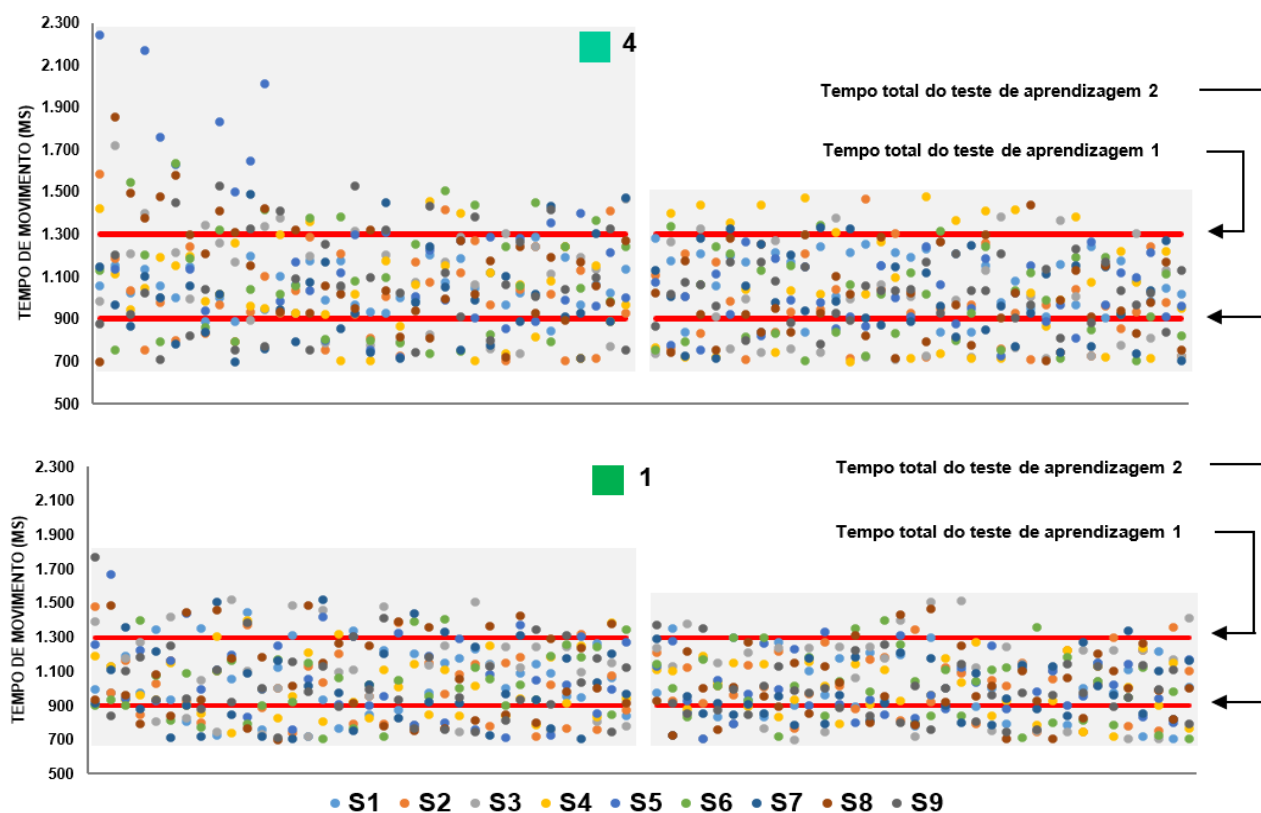
A manipulação aleatória da dimensão absoluta a cada tentativa realizada pelo participante durante a fase de aquisição requer uma ampla gama de parâmetros e, conseqüentemente, resulta em um maior número de erros. Essa exigência de uma ampla gama de parâmetros parece favorecer o aprimoramento da estimativa de parâmetros em um contexto de transferência (Lage *et al.*, 2017). Isso ocorre porque a distância da escala de parâmetros entre os parâmetros experimentados durante a fase de aquisição e os parâmetros necessários na transferência é menor. A transferência envolve a aplicação do aprendido em novas situações, onde o indivíduo precisa adaptar a habilidade que foi praticada às características dessas situações. Existem dois tipos de situações novas, uma delas é o novo contexto em que o indivíduo precisa desempenhar a habilidade, e a outra é uma variação nova da mesma habilidade (Magill, 2000). De acordo com Seidler (2011), a modificação adaptativa e flexível do comportamento motor desempenha um papel fundamental na diversidade de ações habilidosas que caracterizam o comportamento humano (Seidler, 2011). A transferência é observada neste estudo por meio de dois testes: aprendizagem 1 (tempo total já produzido na fase de

aquisição em um novo contexto) e aprendizagem 2 (novo tempo total em um contexto diferente).

O próprio processo de aprendizagem (aquisição) e a capacidade de transferir o que foi aprendido para novas variantes de tarefas (transferência) são dois componentes importantes da aprendizagem de habilidades motoras. Uma grande diferença entre aquisição e transferência é que a transferência deve exigir a recuperação de uma memória motora previamente adquirida, enquanto o aprendizado ingênuo não (Seidler; Noll, 2008). De acordo com a visão de "processamento apropriado para a transferência", o desempenho de transferência deve ser maximizado quando o tipo de processamento utilizado durante a prática (aquisição) é similar ao que é utilizado durante o teste de transferência (Bransford *et al.*, 1979). Com o objetivo de aprofundar a compreensão sobre por que o grupo com quatro alelos de alto desempenho apresentou um desempenho superior em comparação ao grupo com apenas um alelo de alto desempenho, foram conduzidas análises posteriores da dispersão dos parâmetros durante a fase de aquisição e da taxa de adaptação no teste de aprendizagem 2.

Ao analisar a dispersão dos parâmetros durante a fase de aquisição, observou-se de forma descritiva que o grupo com quatro alelos de alto desempenho apresentou uma maior variação (ampla faixa de parametrização) e uma maior proximidade em relação à linha do tempo total de 1.300 ms, especialmente no momento inicial, quando comparado ao grupo com apenas um alelo de alto desempenho, que produziu uma faixa estreita de dispersão dos parâmetros (FIGURA 12). Essa descoberta sugere que esse padrão de comportamento pode favorecer a configuração de um novo tempo total com mais facilidade. Dessa forma, pode ter havido uma economia no desempenho durante o teste de aprendizagem 2 devido à experiência recente com uma habilidade similar por parte do grupo com quatro alelos de alto desempenho.

FIGURA 12 - Dispersão da resposta motora nos momentos inicial e final da fase de aquisição para os grupos com quatro e um alelo de alto desempenho.



Legenda: S1...S9 – participantes.

A análise descritiva revelou uma maior taxa de adaptação para o grupo com quatro alelos de alto desempenho (-5,25) em comparação ao grupo com um alelo de alto desempenho (-2,69) no teste de aprendizagem 2 para o erro global (FIGURA 13). Quando se observou apenas a taxa de adaptação relacionada à dimensão absoluta (variável erro absoluto), a dimensão que se altera a cada tentativa, a análise descritiva da taxa de adaptação mostrou uma maior taxa para o grupo com quatro alelos de alto desempenho (-10,01) em comparação ao grupo com um alelo de alto desempenho (-2,55) (FIGURA 14). Parece que o processamento vivenciado pelos participantes do grupo com um alelo de alto desempenho durante a fase de aquisição não favoreceu uma transferência efetiva para um novo tempo total distante, embora também tenha apresentado uma taxa de adaptação na direção de redução do erro da primeira para a última tentativa.

FIGURA 13 – Taxa de adaptação e inclinações de regressão para a variável erro global no teste de aprendizagem 2.

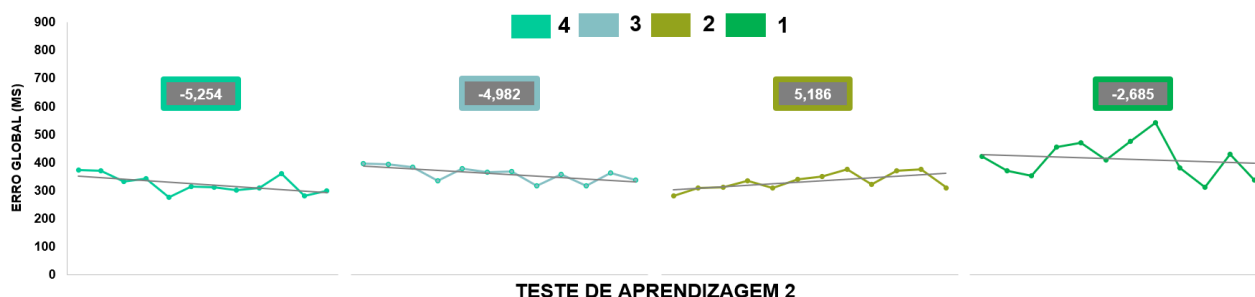
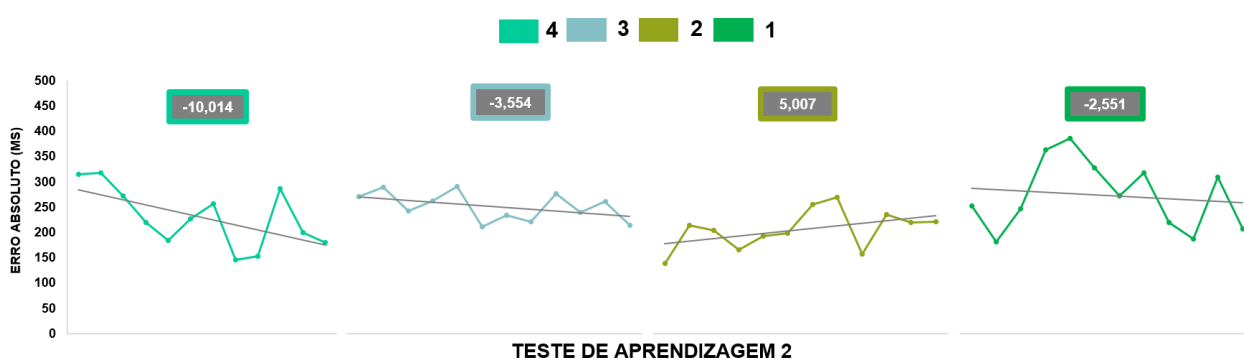


FIGURA 14 – Taxa de adaptação e inclinações de regressão para a variável erro absoluto no teste de aprendizagem 2.



Na tarefa de sequência motora realizada neste estudo, sem CR nos testes de aprendizagem, a velocidade de adaptação indica como o sistema motor lida com as previsões durante o planejamento do próximo movimento e é influenciada pela incerteza do estado do próprio sistema motor, conforme mencionado anteriormente. Enquanto o grupo com quatro alelos de alto desempenho pareceu explorar os valores dos parâmetros a cada tentativa subsequente, o grupo com um alelo de alto desempenho demonstrou uma forma menos dinâmica de explorar os valores dos parâmetros. Em outras palavras, se uma versão da tarefa não recebeu CR, os participantes só podem aprender essa versão ao extrapolar ou inferir informações com base em sua experiência com outras versões da tarefa que receberam CR. Esse comportamento deve ser mais eficaz quando as diferentes versões da tarefa são praticadas em uma maior proximidade temporal, conforme apresentado pelo grupo com quatro alelos de alto desempenho na fase de aquisição. Dessa forma, para que o tipo de processamento vivenciado por meio da manipulação da dimensão absoluta durante a fase de aquisição

pareceu, neste estudo, ser semelhante ao processamento exigido no teste de aprendizagem 2.

Foi utilizado um aparelho de EEG para monitorar a dinâmica da rede cortical enquanto os participantes realizavam a tarefa de sequência motora durante a fase de aquisição e nos testes de aprendizagem. Era esperado que os grupos exibissem níveis distintos de recrutamento e conectividade de circuitos corticais devido às características previamente descritas na literatura para os alelos relacionados aos polimorfismos dos genes de interesse. Não foram encontradas diferenças significantes entre os grupos no planejamento para a fase de aquisição e nos testes de aprendizagem. No entanto, observou-se uma tendência de diferença significativa entre os grupos no teste de aprendizagem 2. Para essa medida foram investigados 42 participantes. O grupo com um alelo de alto desempenho apresentou maior coerência em comparação aos grupos com três e quatro alelos de alto desempenho. Vale ressaltar que o grupo com um alelo de alto desempenho também apresentou um maior número de erros nesse teste específico.

A banda Teta foi associada a funções cognitivas, como codificação de informações sensoriais, mecanismos de atenção, transmissão multissensorial de informações, memória episódica de longo prazo e MO (Brauns *et al.*, 2014; Sauseng *et al.*, 2010). Ryu *et al.* (2016) demonstraram que um aumento na atividade na banda Teta estava relacionado a um nível mais elevado de carga cognitiva, conforme analisado por meio da potência espectral. Esse aumento na atividade refletiu uma maior demanda cognitiva ao planejar estratégias relacionadas à tarefa. Rietschel *et al.* (2012) observaram aumentos na ativação neural e na comunicação corticocortical durante a condição difícil da tarefa em comparação à condição fácil da tarefa (Rietschel *et al.*, 2012). O teste de aprendizagem 2, embora realizado de forma repetitiva, exigiu um novo tempo total de execução, diferente do praticado durante a fase de aquisição, e não contou com o CR. Essa mudança na demanda de processamento pode ter contribuído para a dificuldade enfrentada pelo grupo com um alelo de alto desempenho em comparação ao grupo com quatro alelos de alto desempenho. Isso é evidenciado pelo maior número de erros cometidos e pelo aumento da coerência.

De acordo com Rietschel *et al.* (2012), quando a dificuldade cognitivo-motora aumenta, pode ocorrer uma interrupção na dinâmica cortical eficiente associada ao domínio da tarefa, o que resulta em um desempenho inferior. Isso

ocorre devido à ativação neural em níveis não essenciais em regiões motoras e não motoras, assim como uma comunicação corticocortical não refinada entre essas regiões. Além disso, essa atividade cortical não essencial pode prejudicar a produção motora ao interromper o recrutamento de neurônios motores de primeira ordem e dificultar a entrada sensorial devido a uma alocação inadequada de recursos atencionais. Por outro lado, a eficiência psicomotora sugere que um desempenho superior resulta de uma ativação neural econômica em regiões motoras e não motoras, além de uma rede eficiente de comunicação entre essas regiões (Rietschel *et al.*, 2012). Gentili *et al.* (2015) demonstraram que ocorre uma diminuição na coerência ao longo do período de adaptação em todo o couro cabeludo e em várias bandas de frequência, especialmente nas regiões frontais. Esses resultados sugerem um progressivo desengajamento dos processos executivos frontais, como a inibição e as funções de atualização, à medida que ocorre a prática, ou seja, a adaptação e o aprendizado. Portanto, as mudanças observadas na comunicação corticocortical nas regiões frontais durante a adaptação motora provavelmente refletem alterações no envolvimento dos processos executivos frontais.

Estudos que investigaram a interação dos polimorfismos de interesse do presente estudo nas FEs e no desempenho motor mostraram desempenhos distintos entre os grupos, de acordo com o número de alelos de alto desempenho que carregavam (Noohi *et al.*, 2014; Stelzel *et al.*, 2009; Wishart *et al.*, 2010). Mais especificamente, genótipos relacionados à elevada concentração de neurotransmissores e densidade de receptores apresentaram um melhor desempenho. Por exemplo, o estudo conduzido por Wishart *et al.* (2010) analisou o desempenho dos participantes no *Trail Making Test*, no qual eles precisavam conectar números (Trilha A) ou alternar entre números e letras (Trilha B). Os autores observaram uma interação entre a tarefa e o genótipo para a tarefa mais complexa (Trilha B), com o pior desempenho observado no grupo Val+/ A1+. O estudo de Stelzel *et al.* (2009) observou que o desempenho na MO, especificamente para a manipulação da MO, foi melhor no grupo Val- (Met/Met) com níveis presumivelmente altos de DA pré-frontal, mas isso ocorreu apenas quando a densidade do receptor D2 pôde ser considerada alta, como no grupo A1- (A2/A2). Embora estudos anteriores tenham mostrado resultados comportamentais semelhantes aos do presente estudo em um teste específico com alta demanda, não foi possível obter

uma compreensão da dinâmica cortical dos grupos, uma vez que esses estudos não utilizaram medidas de neuroimagem ou eletroencefalográficas.

O estudo realizado por Garcia-Garcia *et al.* (2011) investigou duas operações independentes de atualização na MO e comparou os custos comportamentais associados a cada uma delas: custos de troca de tarefa *versus* custos de troca de dica. Para isso, utilizaram uma medida eletroencefalográfica denominada nP3, que reflete as operações de atualização de contexto envolvidas no processamento de novidades sensoriais e novidades de tarefa. Essa medida foi estabelecida como uma assinatura cerebral da atualização de informações contextuais. Os resultados revelaram que os grupos com níveis geneticamente "equilibrados" de concentrações de DA no CPF e densidade de receptores de DA D2 apresentaram amplitudes semelhantes de nP3 nas tentativas de repetição e troca de dica, mas um aumento significativo no potencial cerebral nP3 nas tentativas de troca de tarefa em comparação com as tentativas de troca de dica. No entanto, esses grupos também apresentaram tempos de reação mais longos quando uma atualização das representações de tarefa era necessária (ensaios de troca de tarefa *versus* troca de dica). Esses padrões de resposta sugerem uma atualização específica da tarefa, dependente do contexto das informações no conjunto de tarefas (Garcia-Garcia *et al.*, 2011).

Os achados comportamentais e eletroencefalográficos do estudo de Garcia-Garcia *et al.* (2011) apresentam resultados inconsistentes sobre eficiência psicomotora (Gentili *et al.*, 2015; Rietschel *et al.*, 2012). Isso sugere que a medida eletroencefalográfica deve ser sensível ao tipo de tarefa investigada. No estudo de Garcia-Garcia *et al.* (2011), os autores buscaram investigar a atualização dependente do contexto, utilizando uma tarefa específica e uma medida eletroencefalográfica apropriada para essa investigação. No presente estudo, foi utilizada uma tarefa de sequência motora que envolve múltiplos componentes da MO, juntamente com uma medida eletroencefalográfica relacionada à comunicação entre áreas corticais, especificamente a coerência em uma banda de frequência e áreas corticais (frontoparietais) associadas à MO (Brauns *et al.*, 2014; Sarnthein *et al.*, 1998; Seidler; Bo; Anguera, 2012; Vernon *et al.*, 2003). Essa escolha de tarefa e medida de coerência parece ser sensível aos objetivos do presente estudo. Quando o grupo com um alelo de alto desempenho apresentou um desempenho inferior e um aumento da coerência no teste de aprendizagem 2, que envolve uma maior

carga cognitiva na tarefa, parece indicar que o processamento desse grupo não foi eficiente, ao contrário do grupo com quatro alelos de alto desempenho.

Não houve diferença significativa entre as combinações na fase de aquisição. No entanto, tanto para o teste de aprendizagem 1 (tendência, $p = 0,07$) quanto para o teste de aprendizagem 2, a combinação F4-P8 apresentou maior coerência em relação à combinação F3-P7. Embora não tenham sido encontradas diferenças significantes entre as combinações durante a fase de aquisição, observou-se descritivamente que a combinação F4-P8 apresentou maior coerência em relação à combinação F3-P7. De acordo com Serrien, Ivry e Swinnen (2006), várias evidências sólidas sustentam um papel dominante do hemisfério direito em diversas funções espaciais, como MO espacial, aprendizado e orientação. A especialização do hemisfério direito está associada ao controle da atenção espacial para ambos os campos visuais, esquerdo e direito, ao mecanismo de seleção que envolve principalmente o processamento exploratório de situações novas e à função de monitoramento que se torna especialmente evidente em situações de conflito, quando há uma discrepância entre a intenção motora, a propriocepção e/ou o *feedback* visual (Serrien; Ivry; Swinnen, 2006). Todas essas funções relacionadas ao hemisfério direito foram observadas na fase de aquisição da tarefa de sequência motora neste estudo. Além disso, verificou-se que a combinação F4-P8 apresentou uma coerência significativamente maior do que a combinação F3-P7 durante o teste de aprendizagem 2 e apresentou uma tendência semelhante durante o teste de aprendizagem 1. Ambos os testes de aprendizagem exigiram lidar com situações novas, o que demanda a participação do hemisfério direito.

As principais limitações do presente estudo são o tamanho amostral e os números desiguais de indivíduos nos grupos designados pelos genótipos. No entanto, o tamanho amostral e os números desiguais de indivíduos nos grupos estão de acordo com estudos anteriores (Berryhill *et al.*, 2013; Garcia-Garcia *et al.*, 2011; Noohi *et al.*, 2014, 2016; Stelzel *et al.*, 2009) (QUADRO 1).

Apesar dessas disparidades, foram identificadas associações entre genótipos e desempenho motor. Estudos futuros podem se beneficiar de amostras maiores, proporcionando um poder estatístico ainda maior para detectar associações genótipo-fenótipo. Além disso, os achados deste estudo sobre as associações genótipo-fenótipo sugerem a existência de possíveis mecanismos compensatórios para diferenças genéticas no sistema de transmissão. Ao avaliar

correlações em um sistema complexo, é necessário considerar vários fatores. No entanto, neste estudo, investigou-se apenas a transmissão dopaminérgica e sua influência na aprendizagem motora. É possível que uma abordagem mais abrangente seja necessária para explorar possíveis compensações em outros sistemas neuronais, neurotransmissores e neuroquímicos que afetam a aprendizagem e a memória. Por exemplo, indivíduos com os alelos Val-COMT e A1-DRD2, associados a uma menor disponibilidade de DA, podem potencialmente se beneficiar de mecanismos compensatórios por meio da sinalização estrogênica ou sistema colinérgico (Huang *et al.*, 1999; Patterson; Todd; Passmore, 2011).

As experiências acumuladas ao longo da vida de um indivíduo e o treinamento a longo prazo em tarefas motoras e cognitivas específicas também podem superar os efeitos do genótipo (McHughen *et al.*, 2011). De acordo com McHughen *et al.* (2011), o polimorfismo val66met do gene *BDNF* prejudica a liberação dependente da atividade dessa neurotrofina e, conseqüentemente, foi associado à redução da plasticidade cortical de curto prazo. Os autores buscaram investigar se a prática extensiva pode superar esses efeitos do polimorfismo na plasticidade do mapa cortical motor de curto prazo, e também compreender os efeitos desse polimorfismo na plasticidade do mapa cortical motor de longo prazo, dado que a plasticidade de longo e curto prazo têm diferenças moleculares. Os resultados mostraram os efeitos bem estabelecidos do polimorfismo do gene *BDNF* na fase inicial da aprendizagem motora, onde os indivíduos portadores do alelo Met apresentaram aprendizagem reduzida, que desapareceu com a prática extensiva de longo prazo (McHughen *et al.*, 2011). Esses achados contribuem para a noção de que as associações entre genótipos e aprendizagem motora são influenciadas pelo *design* da tarefa (por exemplo, quantidade de prática).

Outro aspecto a ser abordado é a possível influência de outros processos cognitivos na aprendizagem motora. Por exemplo, o estudo realizado por Seidler, Bo e Anguera (2012) demonstrou uma correlação significativa entre o desempenho espacial da MO e a taxa de aprendizagem. No entanto, a dispersão dos pontos em torno da linha de regressão sugere a presença de outros fatores que contribuem para essa taxa (Seidler; Bo; Anguera, 2012). Um processo cognitivo provável é o monitoramento do desempenho, o qual tem sido associado à atividade no córtex cingulado anterior. O córtex cingulado anterior está envolvido no monitoramento ativo, ativando-se em resposta a conflitos e/ou erros de desempenho em tarefas

cognitivas. Além disso, desempenha funções como detecção de padrões e detecção e correção de erros, as quais contribuem para a melhoria geral da aprendizagem de habilidades. Essa área cerebral está envolvida na fase inicial do processo de aprendizagem motora (Carter *et al.*, 1998; Botvinick *et al.*, 2011; Seidler, 2011; Seidler; Bo; Anguera, 2012).

De acordo com Gentili *et al.* (2015), a redução da coerência Teta nas regiões frontais, como as áreas medial, pré-frontal, e as alterações nos níveis de erro podem indicar um mecanismo de comunicação entre os sistemas de monitoramento do desempenho e as redes executivas frontais. Esses sistemas de monitoramento de conflitos e controle cognitivo-motor interagem para otimizar o desempenho. Em outras palavras, quando há um alto grau de conflito de resposta devido à discrepância entre as respostas motoras desejadas (por exemplo, metas temporais na tarefa deste estudo) e o desempenho real (por exemplo, o valor obtido na tentativa, seja acima, dentro ou abaixo das metas temporais estabelecidas), o córtex cingulado anterior ajusta o controle sobre os sistemas cognitivo-motores frontais, incluindo o controle inibitório, a fim de otimizar o desempenho direcionado ao objetivo. Dessa forma, é importante explorar mais a fundo outros processos cognitivos e seus possíveis mecanismos.

Finalmente, é possível ampliar a pesquisa além das medidas eletroencefalográficas, incluindo a exploração de medidas de neuroimagem para investigar áreas subcorticais, como os núcleos da base. Além disso, medidas neurofisiológicas relacionadas à estimulação do CPFDL, área cortical relacionada à MO e a partir de suas interconexões também ao desempenho motor (Diamond, 2000, 2013), como a estimulação transcraniana por corrente contínua e a estimulação magnética transcraniana, também podem ser consideradas. Essa abordagem mais abrangente permitiria uma compreensão mais completa dos mecanismos envolvidos e poderia fornecer *insights* adicionais para a área de estudo.

7 CONCLUSÃO

O presente estudo investigou os efeitos da interação das variações polimórficas dos genes *COMT* e *DRD2* na aprendizagem motora e na comunicação corticocortical. Os resultados indicaram que o grupo com quatro alelos de alto desempenho apresentou um desempenho inferior no momento inicial da fase de aquisição. No entanto, esse mesmo grupo também exibiu uma maior mudança do início para o final da fase de aquisição. Além disso, não foram encontradas diferenças entre os grupos no planejamento para a fase de aquisição e nos testes de aprendizagem para a variável coerência. Este estudo adotou diferentes níveis de análise, abrangendo aspectos comportamentais, eletrofisiológicos e moleculares. Os resultados estabeleceram uma associação entre o escore genético dos alelos relacionados à neurotransmissão de dopamina e o desempenho motor. Esses achados parecem sugerir a viabilidade de empregar um escore genético para investigar influências genéticas em um sistema complexo, como a neurotransmissão de dopamina, que desempenha um papel crucial tanto na cognição quanto na aprendizagem motora.

REFERÊNCIAS

- ALEXANDER, G. E.; DELONG, M. R.; STRICK, P. L. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. **Annual Review of Neuroscience**, v. 9, n. 1, p. 357–381, 1986.
- ANGUERA, J. A.; REUTER-LORENZ, P. A.; WILLINGHAM, D. T.; SEIDLER, R. D. Contributions of spatial working memory to visuomotor learning. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v. 22, n. 9, p. 1917–1930, 2010.
- APOLINÁRIO-SOUZA, T. Processos de formação de memória envolvidos na organização da prática. 2018. 121 f. Tese (Doutorado em Ciências do Esporte) - Escola de Educação Física Fisioterapia e Terapia Ocupacional, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2018.
- APOLINÁRIO-SOUZA, T.; ROMANO-SILVA, M. A.; DE MIRANDA, D. M.; MALLOY-DINIZ, L. F.; BENDA, R. N.; UGRINOWITSCH, H.; LAGE, G. M. 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.
- ARIZA, M.; GAROLERA, M.; JURADO, M. A.; GARCIA-GARCIA, I.; HERNAN, I.; SÁNCHEZ-GARRE, C.; VERNET-VERNET, M.; SENDER-PALACIOS, M. J.; MARQUES-ITURRIA, I.; PUEYO, R.; SEGURA, B.; NARBERHAUS, A. Dopamine genes (DRD2/ANKK1-TaqA1 and DRD4-7R) and executive function: their interaction with obesity. **PLoS One**, v. 7, n. 7, e41482, 2012.
- 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.
- BADDELEY, A. D. **Working memory**. New York: Oxford University Press, 1986.
- BAETU, I.; BURNS, N. R.; URRY, K.; BARBANTE, G. G.; PITCHER, J. B. 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.
- BAIER, B.; KARNATH, H. -O.; DIETERICH, M.; BIRKLEIN, F.; HEINZE, C.; MULLER, N. G. Keeping memory clear and stable - the contribution of human basal ganglia and prefrontal cortex to working memory. **Journal of Neuroscience**, v. 30, n. 29, p. 9788–9792, 2010.
- BARNETT, J. H.; SCORIELS, L.; MUNAFÒ, M. R. Meta-analysis of the cognitive effects of the Catechol-O-Methyltransferase gene Val158/108Met polymorphism. **Biological Psychiatry**, v. 64, n. 2, p. 137–144, 2008.

BERRYHILL, M. E.; WIENER, M.; STEPHENS, J. A.; LOHOFF, F. W.; COSLETT, H. B. COMT and ANKK1-Taq-Ia genetic polymorphisms influence visual working memory. **PLoS ONE**, v. 8, n. 1, e55862, 2013.

BERTOLINO, A.; FAZIO, L.; CAFORIO, G.; BLASI, G.; RAMPINO, A.; ROMANO, R.; DI GIORGIO, A.; TAURISANO, P.; PAPP, A.; PINSONNEAULT, J.; WANG, D.; NARDINI, M.; POPOLIZIO, T.; SADEE, W. Functional variants of the dopamine receptor D2 gene modulate prefronto-striatal phenotypes in schizophrenia. **Brain**, v. 132, n. 2, p. 417–425, 2009.

BILDER, R. M.; VOLAVKA, J.; LACHMAN, H. M.; GRACE, A. A. The Catechol-O-Methyltransferase polymorphism: relations to the tonic–phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. **Neuropsychopharmacology**, v. 29, p. 1943–1961, 2004.

BO, J.; JENNETT, S.; SEIDLER, R. D. Working memory capacity correlates with implicit serial reaction time task performance. **Experimental Brain Research**, v. 214, n. 1, p. 73–81, 2011.

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. 3116–3125, 2009.

BOTVINICK, M. M.; BRAVER, T. S.; BARCH, D. M.; CARTER, C. S.; COHEN, J. D. Conflict monitoring and cognitive control. **Psychological Review**, v. 108, n. 3, p. 624–652, 2011.

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

BRAUNS, I.; TEIXEIRA, S.; VELASQUES, B.; BITTENCOURT, J.; MACHADO, S.; CAGY, M.; GONGORA, M.; BASTOS, V. H.; MACHADO, D.; SANDOVAL-CARRILLO, A.; SALAS-PACHECO, J.; PIEDADE, R.; RIBEIRO, P.; ARIAS-CARRIÓN, O. Changes in the theta band coherence during motor task after hand immobilization. **International Archives of Medicine**, v. 7, n. 1, 2014.

CARTER, C.; BRAVER, T.; BARCH, D.; BOTVINICK, M.; NOLL, D.; COHEN, J. Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. **Science**, v. 280, n. 5364, p. 747–749, 1998.

CHEN, J.; LIPSKA, B. K.; HALIM, N.; MA, Q. D.; MATSUMOTO, M.; MELHEM, S.; KOLACHANA, B. S.; HYDE, T. M.; HERMAN, M. M.; APUD, J.; EGAN, M. F.; KLEINMAN, J. E.; WEINBERGER, D. R. 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. Role of dopamine in the motivational and cognitive control of behavior. **The Neuroscientist**, v. 14, n. 4, p. 381–395, 2008.

COOLS, R. Dopaminergic control of the striatum for high-level cognition. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 21, n. 3, p. 402–407, 2011.

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.

DAYAN, E.; COHEN, L. G. Neuroplasticity subserving motor skill learning. **Neuron**, v. 72, n. 3, p. 443–54, 2011.

DIAMOND, A. Close interrelation of motor development and cognitive development and of the cerebellum and prefrontal cortex. **Child Development**, v. 71, n. 1, p. 44–56, 2000.

DIAMOND, A. Executive Functions. **Annual Review of Psychology**, v. 64, n. 1, p. 135–168, 2013.

DOYON, J. Motor sequence learning and movement disorders. **Current Opinion in Neurology**, v. 24, n. 4, p. 478–483, 2008.

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.

DURSTEWITZ, D.; KELC, M.; GÜNTÜRKÜN, O. A Neurocomputational theory of the dopaminergic modulation of working memory functions. **The Journal of Neuroscience**, v. 19, n. 7, p. 2807–2822, 1999.

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

FIELD, A. Descobrimo a estatística usando o SPSS. 2. ed. Penso, 2009.

FRANK, M. J.; LOUGHRY, B.; O'REILLY, R. C. Interactions between frontal cortex and basal ganglia in working memory: A computational model. **Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience**, v. 1, n. 2, p. 137–160, 2001.

GARAVAN, H.; KELLEY, D.; ROSEN, A.; RAO, S. M.; STEIN, E. A. Practice-related functional activation changes in a working memory task. **Microscopy Research and Technique**, v. 51, p. 54–63, 2000.

GARCIA-GARCIA, M.; BARCELÓ, F.; CLEMENTE, I. C.; ESCERA, C. COMT and ANKK1 gene–gene interaction modulates contextual updating of mental representations. **NeuroImage**, v. 56, n. 3, p. 1641–1647, 2011.

GENTILI, R. J.; BRADBERRY, T. J.; OH, H.; COSTANZO, M. E.; KERICK, S. E.; CONTRERAS-VIDAL, J. L.; HATFIELD, B. D. Evolution of cerebral cortico-cortical communication during visuomotor adaptation to a cognitive-motor executive challenge. **Biological Psychology**, v. 105, p. 51-65, 2015.

GOLDMAN, D.; WEINBERGER, D. R.; MALHOTRA, A. K.; GOLDBERG, T. E. The Role of COMT Val158Met in Cognition. **Biological Psychiatry**, v. 65, n. 1, p. e1–e2, 2009.

GRUBER, A. J.; DAYAN, P.; GUTKIN, B. S.; SOLLA, S. A. Dopamine modulation in the basal ganglia locks the gate to working memory. **Journal of Computational Neuroscience**, v. 20, n. 2, p. 153–166, 2006.

HAZY, T. E.; FRANK, M. J.; O'REILLY, R. C. Banishing the homunculus: Making working memory work. **Neuroscience**, v. 139, n. 1, p. 105–118, 2006.

HUANG, C. S.; CHERN, H. D.; CHANG, K. J.; CHENG, C. W.; HSU, S. M.; SHEN, C. Y. Breast cancer risk associated with genotype polymorphism of the estrogen-metabolizing genes CYP17 CYP1A1, and COMT: a multigenic study on cancer susceptibility. **Cancer Research**, v. 59, p. 4870–4875, 1999.

JASPER, H. H. The ten-twenty electrode system of the International Federation. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, v. 10, p. 371-375, 1958.

JÖNSSON, E. G.; NÖTHEN, M. M.; GRÜNHAGE, F.; FARDE, L.; NAKASHIMA, Y.; PROPPING, P.; SEDVALL, G. C. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. **Molecular Psychiatry**, v. 4, n. 3, p. 290–296, 1999.

KELLY, A. M. C.; GARAVAN, H. Human functional neuroimaging of brain changes associated with practice. **Cerebral Cortex**, v. 15, n. 8, p. 1089–1102, 2005.

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.

LAGE, G. M. Efeitos de diferentes estruturas de prática na aprendizagem de habilidades motoras. 2005. 157 f. Dissertação (Mestrado em Ciências do Esporte) – Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2005.

LAGE, G. M.; ALVES, M. A. F.; OLIVEIRA, F. S.; PALHARES, L. R.; UGRINOWITSCH, H.; BENDA, R. N. 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.; MIRANDA, D. M.; ROMANO-SILVA, M. A.; CAMPOS, S. B.; ALBUQUERQUE, M. R.; CORRÊA, H.; MALLOY-DINIZ, L. F. Association between the Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met Polymorphism and Manual Aiming Control in Healthy Subjects. **PLoS ONE**, v. 9, n. 6, p. e99698, 2014.

LAGE, G. M.; APOLINÁRIO-SOUZA, T.; ALBUQUERQUE, M. R.; PORTES, L. L.; VIEIRA, M. M.; JANUÁRIO, M. DA S.; UGRINOWITSCH, H. The effect of constant practice in transfer tests. **Motriz: Revista de Educação Física**, v. 23, n. 1, p. 22–32, 2017.

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.; WRIGHT, D. L. Optimizing generalized motor program and parameter learning. **Research quarterly for exercise and sport**, v. 71, n. 1, p. 10–24, 2000.

LACHAUX, J.-P.; RODRIGUEZ, E.; MARTINERIE, J.; VARELA, F. J. Measuring phase synchrony in brain signals. **Human Brain Mapping**, v. 8, p. 194–208, 1999.

LASHLEY, K. S. **The problem of serial order in behavior**. In: Jeffress LA, editor. *Cerebral mechanisms in behavior*. New York: New York: Wiley, p. 112–131, 1951.

LELIS-TORRES, N.; UGRINOWITSCH, H.; APOLINÁRIO-SOUZA, T.; BENDA, R. N.; LAGE, G. M. Task engagement and mental workload involved in variation and repetition of a motor skill. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1-10, 2017.

MAGILL, R. A., 2000. **Motor learning: Concepts and applications**, 6. ed. McGraw-Hill Education, New York, 2000.

MAGILL. R. A. **Aprendizagem e Controle Motor - Conceitos e Aplicações**. 8. ed. Phorte, 2011.

MCHUGHEN, S. A.; PEARSON-FUHRHOP, K.; NGO, V. K.; CRAMER, S. C. Intense training overcomes effects of the val66met BDNF polymorphism on short-term plasticity. **Experimental Brain Research**, v. 213, n. 4, p. 415–422, 2011.

MCNAB, F.; KLINGBERG, T. Prefrontal cortex and basal ganglia control access to working memory. **Nature Neuroscience**, v. 11, n. 1, p. 103–107, 2008.

NEVILLE, M. J.; JOHNSTONE, E. C.; WALTON, R. T. Identification and characterization of ANKK1: A novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. **Human Mutation**, v. 23, n. 6, p. 540–545, 2004.

NISSEN, M. J.; WILLINGHAM, D.; HARTMAN, M. Explicit and implicit remembering: When is learning preserved in amnesia? **Neuropsychologia**, v. 27, n. 3, p. 341–352, 1989.

NOBLE, E. P. Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene: a review. **European Psychiatry**, v. 15, p. 79–89, 2000a.

NOBLE, E. P. The DRD2 gene in psychiatric and neurological disorders and its phenotypes. **Pharmacogenomics**, v. 1, p. 309–333, 2000b.

NOGUEIRA, N. G. H. M.; BACELAR, M. F. B.; FERREIRA, B. P.; PARMA, J. O.; LAGE, G. M. Association between the Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met polymorphism and motor behavior in healthy adults: a study review. **Brain Research Bulletin**, v. 144, p. 223-232, 2019.

NOGUEIRA, N. G. H. M.; MIRANDA, D. M.; ALBUQUERQUE, M. R.; FERREIRA, B. P.; BATISTA, M. T. S.; PARMA, J. O.; APOLINÁRIO-SOUZA, T.; BICALHO, L. E. A.; UGRINOWITSCH, H.; LAGE, G. M. Motor learning and COMT Val158met polymorphism: analyses of oculomotor behavior and corticocortical communication. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 168, 107157, 2020.

NOOHI, F.; BOYDEN, N. B.; KWAK, Y.; HUMFLEET, J.; BURKE, D. T.; MÜLLER, M. L. T. M.; BOHNEN, N. I.; SEIDLER, R. D. 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.; HUMFLEET, J.; MÜLLER, M. L. T. M.; BOHNEN, N. I.; SEIDLER, R. D. 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. **Neuropsychology**, v. 9, p. 97-113, 1971.

O'REILLY, R. C.; FRANK, M. J. Making working memory work: a computational model of learning in the prefrontal cortex and basal ganglia. **Neural Computation**, v. 18, n. 2, p. 283–328, 2006.

PASCUAL-LEONE, A.; WASSERMANN, E.; GRAFMAN, J.; HALLETT, M. The role of the dorsolateral prefrontal cortex in implicit procedural learning. **Experimental Brain Research**, v. 107, n. 3, 1996.

PATTERSON, C. E.; TODD, S. A.; PASSMORE, A. P. Effect of apolipoprotein E and butyrylcholinesterase genotypes on cognitive response to cholinesterase inhibitor treatment at different stages of Alzheimer's disease. **The Pharmacogenomics Journal**, v. 11, n. 6, p. 444–450, 2011.

PEARSON-FUHRHOP, K. M.; MINTON, B.; ACEVEDO, D.; SHAHBABA, B.; CRAMER, S. C. Genetic Variation in the Human Brain Dopamine System Influences Motor Learning and Its Modulation by L-Dopa. **PLoS ONE**, v. 8, n. 4, 2013.

PETERSEN, S. E.; VAN MIER, H.; FIE, J. A.; RAICHLE, M. E. The effects of practice on the functional anatomy of task performance. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 95, p. 853–860, 1998.

POHJALAINEN, T.; RINNE, J. O.; NÅGREN, K.; LEHIKONEN, P.; ANTTILA, K.; SYVÄLAHTI, E. K. G.; HIETALA, J. The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy volunteers. **Molecular Psychiatry**, v. 3, n. 3, p. 256–260, 1998.

POLDRACK, R. A. Imaging Brain Plasticity: Conceptual and Methodological Issues—A Theoretical Review. **NeuroImage**, v. 12, n. 1, p. 1–13, 2000.

RICHARDSON, J. T. Eta squared and partial eta squared as measures of effect size in educational research. **Educational Research Review**, v. 6, n. 2, p. 135-147, 2011.

RIETSCHER, J. C.; MILLER, M. W.; GENTILI, R. J.; GOODMAN, R. N.; MCDONALD, C. G.; HATFIELD, B. D. Cerebral-cortical networking and activation increase as a function of cognitive-motor task difficulty. **Biological Psychology**, v. 90, n. 2, p. 127–133, 2012.

ROBERTSON, E. M.; TORMOS, J. M.; MAEDA, F.; PASCUAL-LEONE, A. The role of the dorsolateral prefrontal cortex during sequence learning is specific for spatial information. **Cerebral Cortex**, v. 11, n. 7, p. 628–635, 2001.

RYU, K.; CHOI, Y.; KIM, J.; KIM, Y.; CHIO, S. Differential frontal theta activity during cognitive and motor tasks. **Journal of Integrative Neuroscience**, v. 15, n. 03, p. 295–303, 2016.

SARNTHEIN, J.; PETSCHER, H.; RAPPELSBERGER, P.; SHAW, G. L.; VON STEIN, A. Synchronization between prefrontal and posterior association cortex during human working memory. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 95, n. 12, p. 7092–7096, 1998.

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

SAVITZ, J.; SOLMS, M.; RAMESAR, R. The molecular genetics of cognition: dopamine, COMT and BDNF. **Genes, Brain and Behavior**, v. 5, n. 4, p. 311–328, 2006.

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, 2011.

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.

SEIDLER, R. D.; NOLL, D. C. Neuroanatomical Correlates of Motor Acquisition and Motor Transfer. **Journal of Neurophysiology**, v. 99, n. 4, p. 1836–1845, 2008.

SERRIEN, D. J.; IVRY, R. B.; SWINNEN, S. P. Dynamics of hemispheric specialization and integration in the context of motor control. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 7, n. 2, p. 160–166, 2006.

SILVEIRA, M. M. **Alternativas para ANOVA e para comparações múltiplas em modelos normalmente distribuídos com fatores fixos que apresentam problema de heterogeneidade de variâncias**. 1999. 56 f. Monografia (Graduação em Estatística) – Instituto de Matemática, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1999.

SQUIRE, L. R. Declarative and nondeclarative memory: multiple brain systems supporting learning and memory. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v. 4, n. 3, p. 232–243, 1992.

STELZEL, C.; BASTEN, U.; MONTAG, C.; REUTER, M.; FIEBACH, C. J. Effects of dopamine-related gene-gene interactions on working memory component processes. **European Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 5, p. 1056–1063, 2009.

THOMPSON, J.; THOMAS, N.; SINGLETON, A.; PIGGOT, M.; LLOYD, S.; PERRY, E. K.; MORRIS, C. M.; PERRY, R. H.; FERRIER, I. N.; COURT, J. A. D2 dopamine receptor gene (DRD2) TaqI A polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. **Pharmacogenetics**, v. 7, n. 6, p. 479–484, 1997.

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.; COMPTON, T.; NEILANDS, C.; SHERI, A.; GRUZELIER, J. The effect of training distinct neurofeedback protocols on aspects of cognitive performance. **International Journal of Psychophysiology**, v. 47, n. 1, p. 75-85, 2003.

VERWEY, W. B. Buffer loading and chunking in sequential keypressing. **Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance**, v. 22, p. 544–562, 1996.

VERWEY, W. B. Concatenating familiar movement sequences: the versatile cognitive processor. **Acta Psychologica**, v. 106, p. 69–95, 2001.

WILLINGHAM, D. B.; NISSEN, M. J.; BULLEMER, P. On the development of procedural knowledge. **Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition**, v. 15, n. 6, p. 1047–1060, 1989.

WISHART, H. A.; ROTH, R. M.; SAYKIN, A. J.; RHODES, C. H.; TSONGALIS, G. J.; PATTIN, K. A.; MOORE, J. H.; MCALLISTER, T. W. COMT Val158Met Genotype and Individual Differences in Executive Function in Healthy Adults. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 17, n. 01, p. 174–180, 2010.

WULF, G.; LEE, T. D. Contextual Interference in Movements of the Same Class: Differential Effects on Program and Parameter Learning. **Journal of Motor Behavior**, v. 25, n. 4, p. 254–263, 1993.

ZOIA, S.; BIANCOTTO, M.; GUICCIARDI, M.; LECIS, R.; LUCIDI, F.; PELAMATTI, G. M.; CARROZZI, M.; SKABAR, A.; SUGDEN, D. A.; BARNETT, A. L.; HENDERSON, S. E. An evaluation of the Movement ABC-2 Test for use in Italy: A comparison of data from Italy and the UK. **Research in developmental disabilities**, v. 84, p. 43-56, 2019.

ANEXO A

PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO ENTRE O POLIMORFISMO VAL158MET DA CATECOL-O-METILTRANSFERASE (COMT) E A ESTRUTURAÇÃO DA PRÁTICA

Pesquisador: Guilherme Menezes Lage

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 66025917.7.0000.5149

Instituição Proponente: Escola de Educação Física da Universidade Federal de Minas Gerais

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.329.719

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 04 de Abril de 2022

Assinado por:
Críssia Carem Paiva Fontainha
(Coordenador(a))

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.

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

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 (Val¹⁵⁸ 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.

APÊNDICE B - Análises únicas

Desempenho motor

Polimorfismo Val158Met da COMT (rs4680)

QUADRO 5 - Resumo dos objetivos, hipóteses, variáveis e análises para o desempenho motor [polimorfismo Val158Met do gene *COMT* (rs4680)].

Medidas	Erros absoluto, relativo e global.
Análise	ANOVA <i>two-way</i> com medidas repetidas no segundo fator para a fase de aquisição (3 grupos x 10 blocos) e ANOVA <i>one-way</i> para cada um dos testes de aprendizagem (3 grupos x 1 bloco).

Erro absoluto

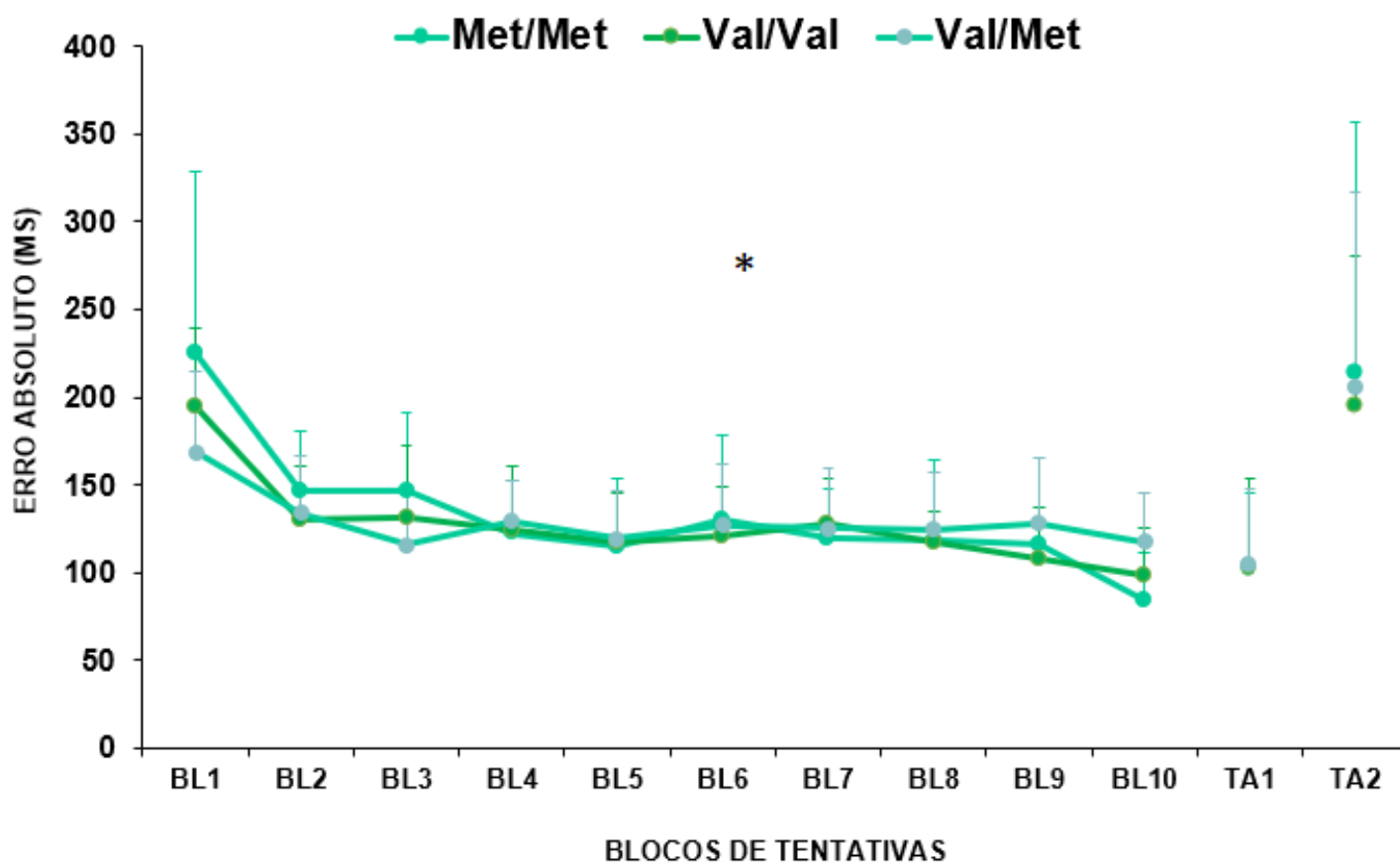
Fase de aquisição

Houve interação entre grupos e blocos [$F(2,18) = 3,544$, $p = 0,001$, $\eta^2 = 0,101$]. No bloco 1, o grupo Met/Met apresentou um número maior erros em comparação ao grupo Val/Met ($p = 0,006$). No bloco 3, o grupo Met/Met apresentou um número maior erros em comparação ao grupo Val/Met ($p = 0,011$). No bloco 9, o grupo Val/Met apresentou um número maior erros em comparação ao grupo Val/Val ($p = 0,024$). No bloco 10, o grupo Val/Met apresentou um número maior erros em comparação aos grupos Met/Met ($p = 0,001$) e Val/Val ($p = 0,024$). Na comparação entre grupos não foi encontrada diferença significativa [$F(2,63) = 0,303$, $p = 0,740$, $\eta^2 = 0,010$]. No entanto, houve diferença significativa na comparação entre blocos [$F(1,9) = 39,265$, $p = 0,001$, $\eta^2 = 0,384$], e o teste *post-hoc* de Tukey indicou que o 1º bloco apresentou um maior número de erros em relação ao 2º, 3º, 4º, 5º, 6º, 7º, 8º, 9º e 10º blocos ($p = 0,001$); o 2º bloco apresentou um maior número de erros em relação ao 4º, 5º, 6º, 7º, 8º, 9º e 10º blocos ($p \leq 0,05$); o 3º bloco apresentou um maior número de erros em relação ao 5º, 8º, 9º e 10º blocos ($p \leq 0,05$); o 10º bloco apresentou um menor número de erros em relação ao 8º e 9º blocos ($p = 0,001$) (GRÁFICO 14).

Testes de aprendizagem

Não foi encontrada diferença significativa entre grupos no teste de aprendizagem 1 [$F(2,63) = 0,027$, $p = 0,973$, $\eta^2 = 0,011$] e no teste de aprendizagem 2 [$F(2,63) = 0,123$, $p = 0,885$, $\eta^2 = 0,014$] (GRÁFICO 14).

GRÁFICO 14 - Análise descritiva do fator grupo na variável erro absoluto na fase de aquisição (blocos de tentativas de 1 a 10, momento inicial e final) e testes de aprendizagem 1 (TA1) e 2 (TA2) em blocos de 12 tentativas [polimorfismo Val158Met do gene *COMT* (rs4680)].



Legenda: BL – blocos; TA1 – teste de aprendizagem 1; TA2 – teste de aprendizagem 2. * $p \leq 0,05$.

Erro relativo

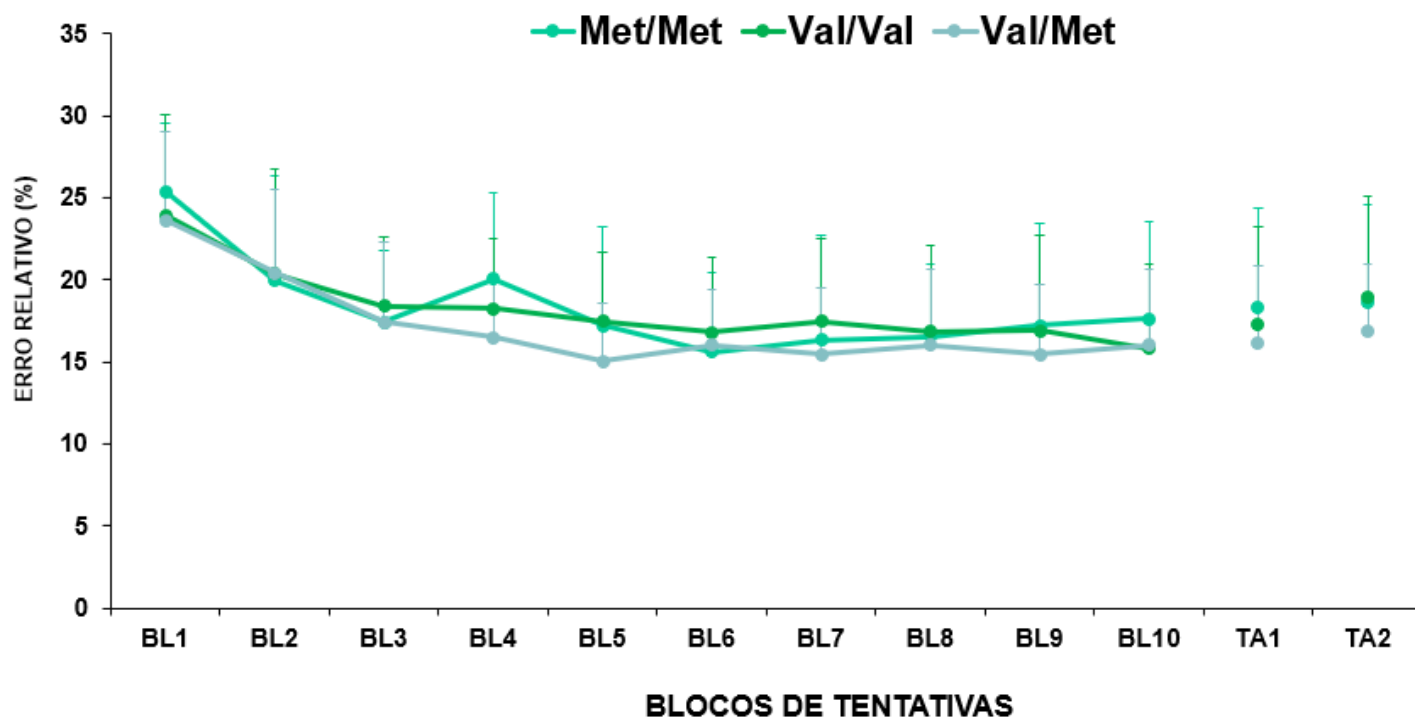
Fase de aquisição

Não houve interação entre grupos e blocos [$F(2,18) = 1,222$, $p = 0,270$, $\eta^2 = 0,037$]. Na comparação entre grupos não foi encontrada diferença significativa [$F(2,63) = 0,643$, $p = 0,529$, $\eta^2 = 0,020$]. No entanto, houve diferença significativa na comparação entre blocos [$F(1,9) = 38,494$, $p = 0,001$, $\eta^2 = 0,379$], e o teste *post-hoc* de Tukey indicou que o 1º bloco apresentou um maior número de erros em relação ao 2º, 3º, 4º, 5º, 6º, 7º, 8º, 9º e 10º blocos ($p = 0,001$); o 2º bloco apresentou um maior número de erros em relação ao 3º, 4º, 5º, 6º, 7º, 8º, 9º e 10º blocos ($p = 0,001$); o 3º bloco apresentou um maior número de erros em relação ao 5º, 6º, 7º, 8º, 9º e 10º blocos ($p \leq 0,05$) (GRÁFICO 15).

Testes de aprendizagem

Não foi encontrada diferença significativa entre grupos no teste de aprendizagem 1 [$F(2,63) = 0,806$, $p = 0,451$, $\eta^2 = 0,027$] e no teste de aprendizagem 2 [$F(2,63) = 1,153$, $p = 0,322$, $\eta^2 = 0,034$] (GRÁFICO 15).

GRÁFICO 15 - Análise descritiva do fator grupo na variável erro relativo na fase de aquisição (blocos de tentativas de 1 a 10, momento inicial e final) e testes de aprendizagem 1 (TA1) e 2 (TA2) em blocos de 12 tentativas [polimorfismo Val158Met do gene *COMT* (rs4680)].



Legenda: BL – blocos; TA1 – teste de aprendizagem 1; TA2 – teste de aprendizagem 2.

Erro global

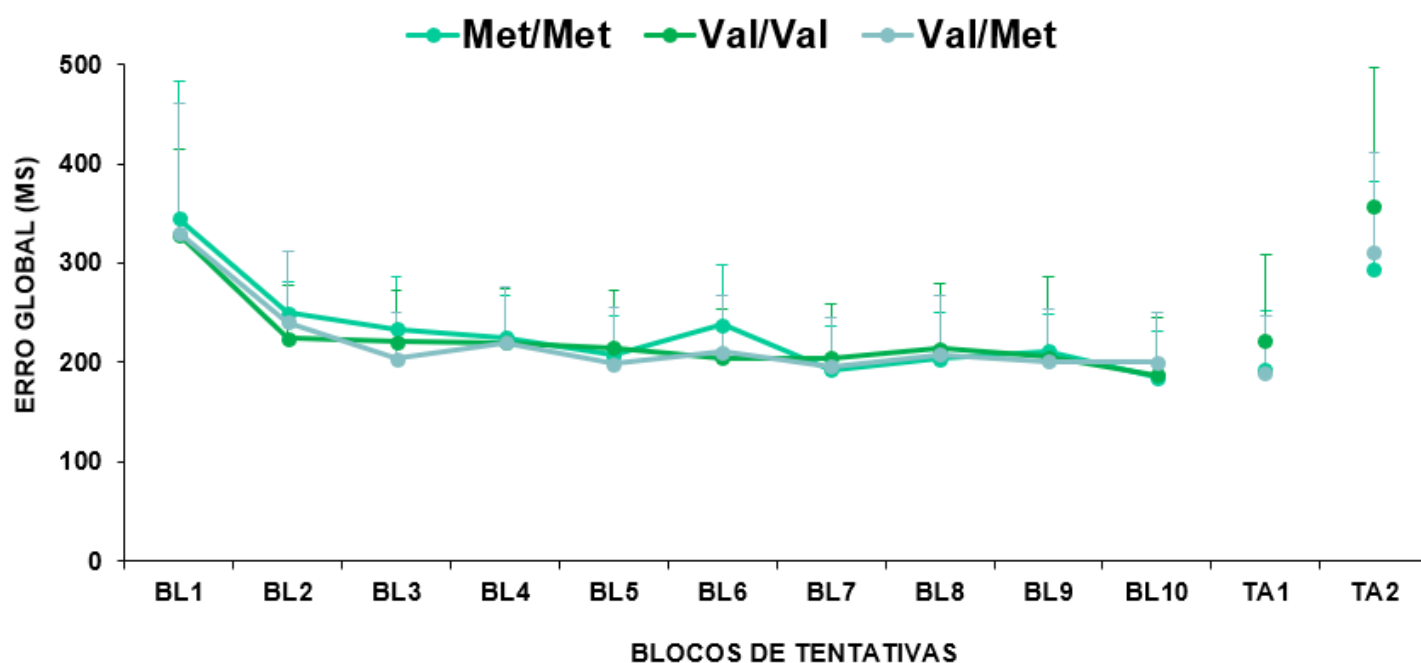
Fase de aquisição

Não houve interação entre grupos e blocos [$F(2,18) = 0,690$, $p = 0,681$, $\eta^2 = 0,022$]. Na comparação entre grupos não foi encontrada diferença significativa [$F(2,62) = 0,169$, $p = 0,845$, $\eta^2 = 0,005$]. No entanto, houve diferença significativa na comparação entre blocos [$F(1,9) = 39,516$, $p = 0,001$, $\eta^2 = 0,389$], e o teste *post-hoc* de Tukey indicou que o 1º bloco apresentou um maior número de erros em relação ao 2º, 3º, 4º, 5º, 6º, 7º, 8º, 9º e 10º blocos ($p = 0,001$); o 2º bloco apresentou um maior número de erros em relação ao 3º, 4º, 5º, 6º, 7º, 8º, 9º e 10º blocos ($p = 0,001$); o 3º bloco apresentou um maior número de erros em relação ao 7º e 10º blocos ($p \leq 0,05$); o 10º bloco apresentou um menor número de erros em relação ao 8º e 9º blocos ($p = p \leq 0,05$) (GRÁFICO 16).

Testes de aprendizagem

Não foi encontrada diferença significativa entre grupos no teste de aprendizagem 1 [$F(2,62) = 1,502$, $p = 0,231$, $\eta^2 = 0,044$] e no teste de aprendizagem 2 [$F(2,62) = 1,573$, $p = 0,216$, $\eta^2 = 0,046$] (GRÁFICO 16).

GRÁFICO 16 - Análise descritiva do fator grupo na variável erro global na fase de aquisição (blocos de tentativas de 1 a 10, momento inicial e final) e testes de aprendizagem 1 (TA1) e 2 (TA2) em blocos de 12 tentativas [polimorfismo Val158Met do gene *COMT* (rs4680)].



Legenda: BL – blocos; TA1 – teste de aprendizagem 1; TA2 – teste de aprendizagem 2.

Polimorfismo TaqIA do *DRD2/ANKK1* (rs1800497)

QUADRO 6 - Resumo dos objetivos, hipóteses, variáveis e análises para o desempenho motor [polimorfismo TaqIA do gene *DRD2/ANKK1* (rs1800497)].

Medidas	Erros absoluto, relativo e global.
Análise	ANOVA <i>two-way</i> com medidas repetidas no segundo fator para a fase de aquisição (2 grupos x 10 blocos) e teste t de <i>student</i> independente para cada um dos testes de aprendizagem (2 grupos x 1 bloco).

Erro absoluto

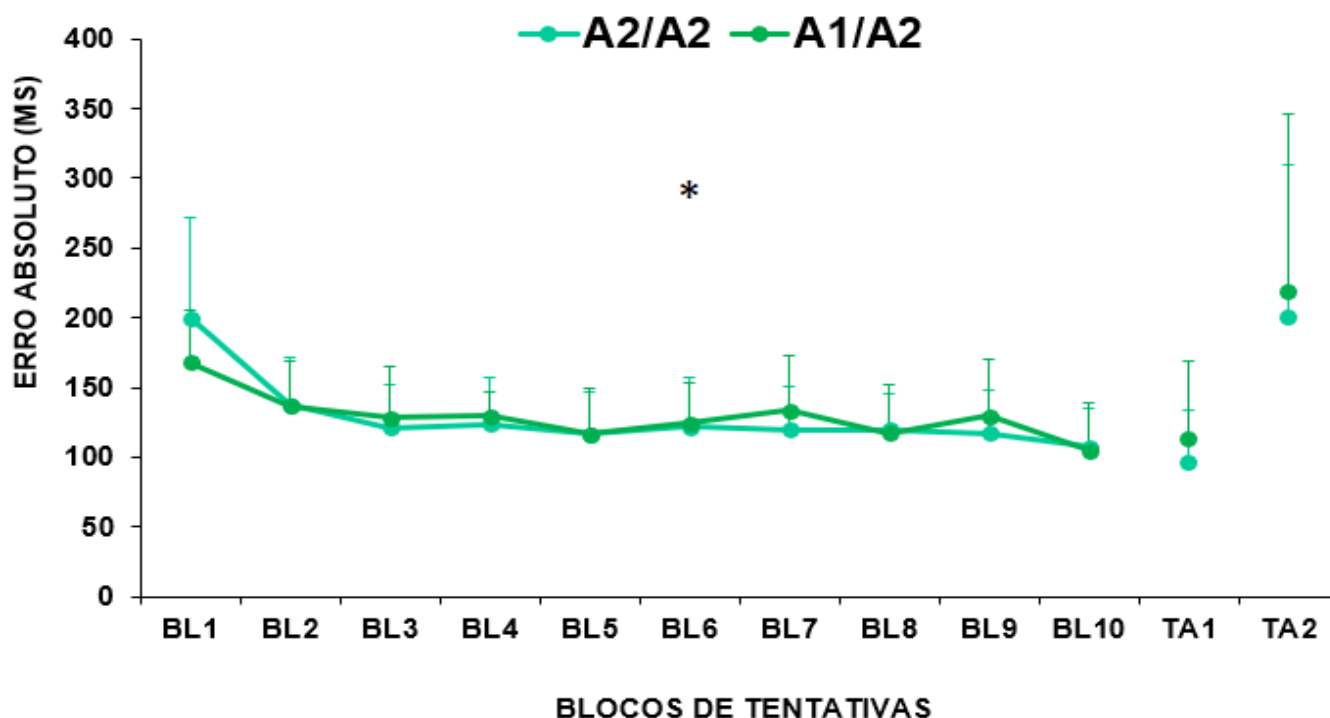
Fase de aquisição

Houve interação entre grupos e blocos [$F(1,9) = 2,743$, $p = 0,021$, $\eta^2 = 0,041$]. No bloco 1, o grupo A2/A2 apresentou um número maior erros em comparação ao grupo A1/A2 ($p = 0,038$). Na comparação entre grupos não foi encontrada diferença significativa [$F(1,64) = 0,003$, $p = 0,953$, $\eta^2 = 0,001$]. No entanto, houve diferença significativa na comparação entre blocos [$F(1,9) = 29,796$, $p = 0,001$, $\eta^2 = 0,318$], e o teste *post-hoc* de Tukey indicou que o 1º bloco apresentou um maior número de erros em relação ao 2º, 3º, 4º, 5º, 6º, 7º, 8º, 9º e 10º blocos ($p = 0,001$); o 2º bloco apresentou um maior número de erros em relação ao 4º, 5º, 6º, 7º, 8º, 9º e 10º blocos ($p \leq 0,05$); o 3º bloco apresentou um maior número de erros em relação ao 10º bloco ($p = 0,001$); o 10º bloco apresentou um menor número de erros em relação ao 8º ($p = 0,008$) e 9º blocos ($p = 0,001$) (GRÁFICO 17).

Testes de aprendizagem

Não foi encontrada diferença significativa entre grupos no teste de aprendizagem 1 [$T(64) = -1,469$, $p = 0,141$, $d = 0,359$] e no teste de aprendizagem 2 [$T(64) = -0,619$, $p = 0,538$, $d = 0,152$] (GRÁFICO 17).

GRÁFICO 17 - Análise descritiva do fator grupo na variável erro absoluto na fase de aquisição (blocos de tentativas de 1 a 10, momento inicial e final) e testes de aprendizagem 1 (TA1) e 2 (TA2) em blocos de 12 tentativas.



Legenda: BL – blocos; TA1 – teste de aprendizagem 1; TA2 – teste de aprendizagem 2. * $p \leq 0,05$.

Erro relativo

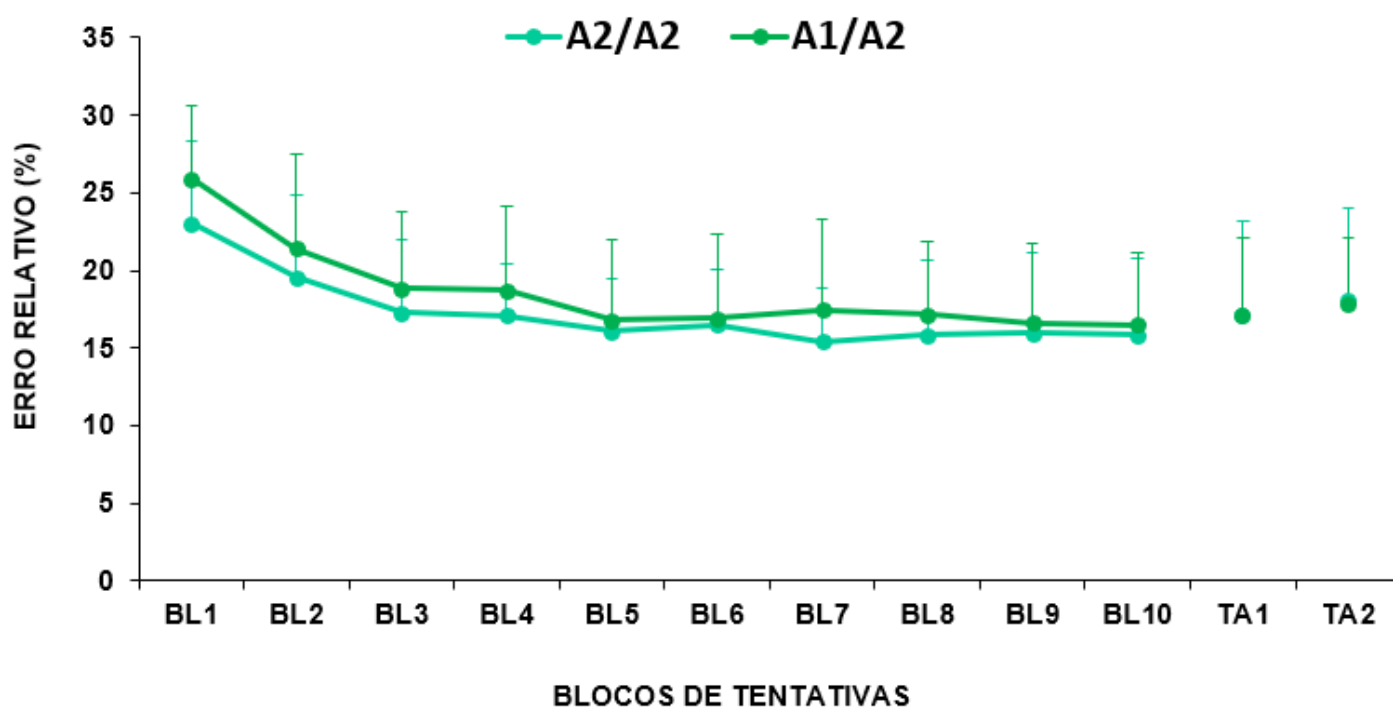
Fase de aquisição

Não houve interação entre grupos e blocos [$F(1,9) = 1,004$, $p = 0,419$, $\eta^2 = 0,015$]. Na comparação entre grupos não foi encontrada diferença significativa [$F(1,64) = 2,086$, $p = 0,154$, $\eta^2 = 0,032$]. No entanto, houve diferença significativa na comparação entre blocos [$F(1,9) = 47,055$, $p = 0,001$, $\eta^2 = 0,424$], e o teste *post-hoc* de Tukey indicou que o 1º bloco apresentou um maior número de erros em relação ao 2º, 3º, 4º, 5º, 6º, 7º, 8º, 9º e 10º blocos ($p = 0,001$); o 2º bloco apresentou um maior número de erros em relação ao 3º, 4º, 5º, 6º, 7º, 8º, 9º e 10º blocos ($p = 0,001$); o 3º bloco apresentou um maior número de erros em relação ao 5º, 6º, 7º, 8º, 9º e 10º blocos ($p \leq 0,05$) (GRÁFICO 18).

Testes de aprendizagem

Não foi encontrada diferença significativa entre grupos no teste de aprendizagem 1 [$T(64) = 0,041$, $p = 0,967$, $d = 0,010$] e no teste de aprendizagem 2 [$T(64) = 0,252$, $p = 0,802$, $d = 0,062$] (GRÁFICO 18).

GRÁFICO 18 - Análise descritiva do fator grupo na variável erro relativo na fase de aquisição (blocos de tentativas de 1 a 10, momento inicial e final) e testes de aprendizagem 1 (TA1) e 2 (TA2) em blocos de 12 tentativas.



Legenda: BL – blocos; TA1 – teste de aprendizagem 1; TA2 – teste de aprendizagem 2.

Erro global

Fase de aquisição

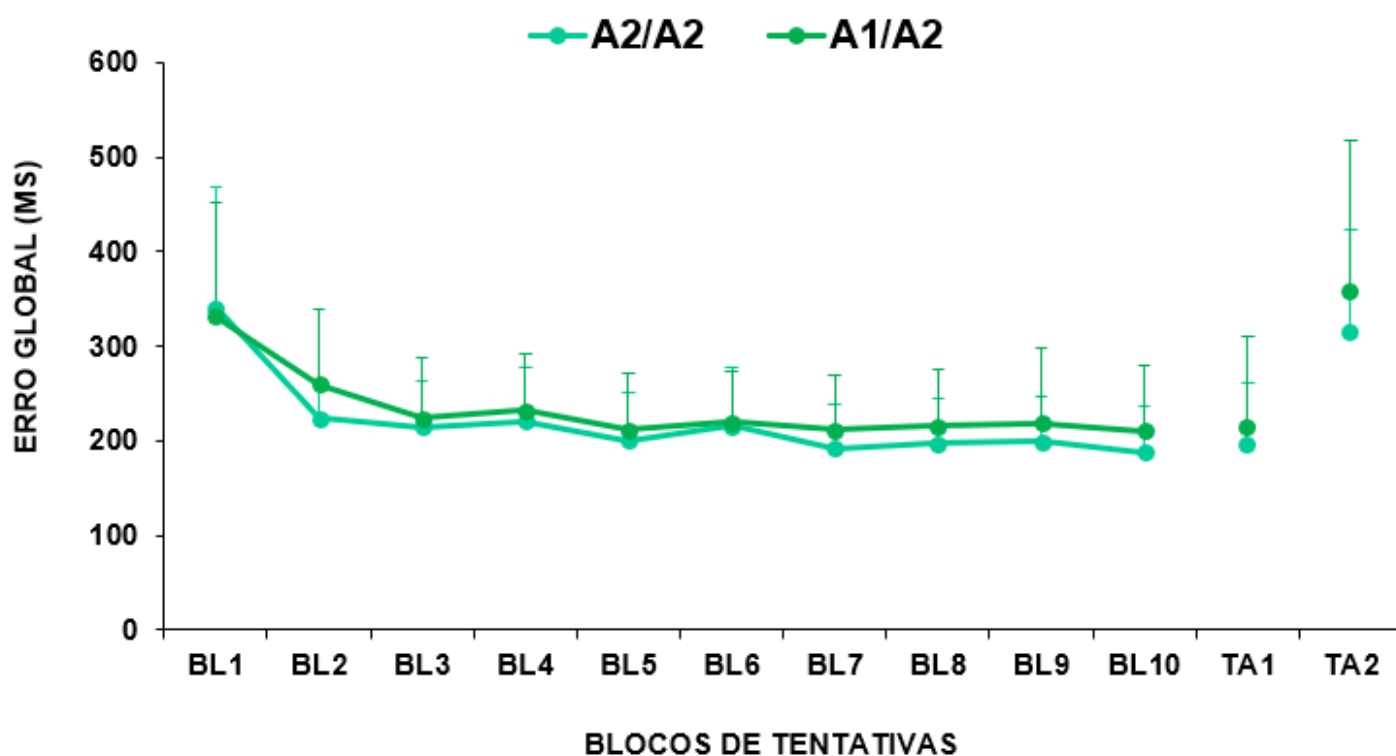
Não houve interação entre grupos e blocos [$F(1,9) = 0,863$, $p = 0,480$, $\eta^2 = 0,014$]. Na comparação entre grupos não foi encontrada diferença significativa [$F(1,63) = 1,482$, $p = 0,228$, $\eta^2 = 0,023$]. No entanto, houve diferença significativa na comparação entre blocos [$F(1,9) = 39,977$, $p = 0,001$, $\eta^2 = 0,385$], e o teste *post-hoc* de Tukey indicou que o 1º bloco apresentou um maior número de erros em relação ao 2º, 3º, 4º, 5º, 6º, 7º, 8º, 9º e 10º blocos ($p = 0,001$); o 2º bloco apresentou um

maior número de erros em relação ao 3º, 4º, 5º, 6º, 7º, 8º, 9º e 10º blocos ($p = 0,001$); o 3º bloco apresentou um maior número de erros em relação ao 7º e 10º blocos ($p \leq 0,05$) (GRÁFICO 19).

Testes de aprendizagem

Não foi encontrada diferença significativa entre grupos no teste de aprendizagem 1 [$T(63) = -0,930$, $p = 0,356$, $d = 0,226$] e no teste de aprendizagem 2 [$T(64) = -1,323$, $p = 0,191$, $d = 0,322$] (GRÁFICO 19).

GRÁFICO 19 - Análise descritiva do fator grupo na variável erro global na fase de aquisição (blocos de tentativas de 1 a 10, momento inicial e final) e testes de aprendizagem 1 (TA1) e 2 (TA2) em blocos de 12 tentativas.



Legenda: BL – blocos; TA1 – teste de aprendizagem 1; TA2 – teste de aprendizagem 2.

APÊNDICE C – Taxa de adaptação

Para investigar a dinâmica de adaptação durante as 120 tentativas da fase de aquisição e as 12 tentativas de cada teste de aprendizagem, definiu-se a taxa média de adaptação em relação ao desempenho para os erros absoluto, relativo e global. Além disso, buscou-se analisar essa dinâmica nos momentos inicial (três primeiros blocos) e final (três últimos blocos) da fase de aquisição. Foi assumido um modelo linear do desempenho em função das tentativas, no qual taxa média de adaptação foi definida como a inclinação do modelo. Portanto, a taxa média de adaptação deve ser interpretada como uma quantificação da tendência média do comportamento. Dessa forma, reflete a mudança no comportamento do indivíduo do início para o final da fase de aquisição, no momento inicial (três blocos iniciais) e final (três blocos finais) da fase de aquisição e nos testes de aprendizagem a cada tentativa.