



Avaliação morfofuncional do hipocampo em idosos após exercício físico: revisão sistemática com metanálise

Morphological and functional assessment of the hippocampus in elderly individuals after physical exercise: systematic review with meta-analysis

Avaluación morfofuncional del hipocampo en personas mayores después del ejercicio físico: revisión sistemática con metanálisis

Roberto José Bittencourt¹, Gabriel de Souza², Isabela Guimarães Barbosa², Pedro Akira Yoshida Cavalcante², Tiago Medeiros Nobre².

RESUMO

Objetivo: Verificar a influência dos exercícios físicos na neuroplasticidade do hipocampo em idosos, avaliando alterações morfofuncionais e conectividade cerebral. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados, envolvendo idosos sem declínio cognitivo. A busca foi conduzida em várias bases de dados, utilizando descritores específicos. Os estudos incluídos foram analisados quanto ao impacto dos exercícios físicos no volume e na conectividade do hipocampo, utilizando-se da ressonância magnética morfo estrutural (MRI) e ressonância magnética funcional (fMRI), com avaliação de viés e análise estatística. **Resultados:** A metanálise incluiu 14 estudos com um total de 1.773 participantes. Os resultados não demonstraram uma relação significativa entre exercícios físicos e aumento do volume do hipocampo ou aumento da conectividade hipocampal. **Considerações finais:** Não foi observada uma relação de causa e efeito entre exercícios físicos e o aumento do volume do hipocampo, ou mesmo aumento da conectividade hipocampal, utilizando-se MRI ou fMRI. A melhoria da cognição estimulada pelo exercício físico em idosos pode estar relacionada a mecanismos advindos da neuroplasticidade ainda não identificados por exames de neuroimagem.

Palavras-chaves: Hipocampo, Neuroplasticidade, Exercício físico, Ressonância Magnética, Envelhecimento.

ABSTRACT

Objective: To verify the influence of physical exercise on hippocampal neuroplasticity in older adults by evaluating morphofunctional changes and brain connectivity. **Methods:** A systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials was conducted, involving older adults without cognitive decline. The search was carried out in various databases using specific descriptors. The included studies were analyzed regarding the impact of physical exercise on hippocampal volume and connectivity, using structural magnetic resonance imaging (MRI) and functional magnetic resonance imaging (fMRI), with bias assessment and statistical analysis. **Results:** The meta-analysis included 14 studies with a total of 1,773 participants. The results did not demonstrate a significant relationship between physical exercise and an increase in hippocampal volume or hippocampal connectivity. **Final considerations:** No cause-and-effect relationship

¹ Universidade Católica de Brasília (UCB), Brasília - DF.

² Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS), Brasília - DF.

was observed between physical exercise and an increase in hippocampal volume or hippocampal connectivity using MRI or fMRI. The improvement in cognition stimulated by physical exercise in older adults may be related to neuroplasticity mechanisms that have not yet been identified by neuroimaging exams.

Keywords: Hippocampus, Neuroplasticity, Physical exercise, Magnetic Resonance Imaging, Aging.

RESUMEN

Objetivo: Verificar la influencia del ejercicio físico en la neuroplasticidad del hipocampo en adultos mayores, evaluando cambios morfofuncionales y conectividad cerebral. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática con metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados, que involucró a adultos mayores sin deterioro cognitivo. La búsqueda se llevó a cabo en varias bases de datos utilizando descriptores específicos. Los estudios incluidos fueron analizados en cuanto al impacto del ejercicio físico en el volumen y la conectividad del hipocampo, utilizando resonancia magnética estructural (MRI) y resonancia magnética funcional (fMRI), con evaluación de sesgo y análisis estadístico. **Resultados:** El metanálisis incluyó 14 estudios con un total de 1.773 participantes. Los resultados no demostraron una relación significativa entre el ejercicio físico y un aumento del volumen del hipocampo o de la conectividad hipocampal. **Consideraciones finales:** No se observó una relación de causa y efecto entre el ejercicio físico y el aumento del volumen del hipocampo o de la conectividad hipocampal mediante MRI o fMRI. La mejora de la cognición estimulada por el ejercicio físico en adultos mayores podría estar relacionada con mecanismos de neuroplasticidad que aún no han sido identificados mediante exámenes de neuroimagen.

Palabras clave: Hipocampo, Neuroplasticidad, Ejercicio físico, Resonancia Magnética, Envejecimiento.

INTRODUÇÃO

A base da neurociência moderna é que todos os processos mentais são biológicos. Ou seja, não há mais distinção entre transtornos mentais de natureza orgânica e funcional. A demonstração da natureza biológica das funções mentais, entre elas a cognição, avançou enormemente com as técnicas de neuroimagem. Se beneficiou com esses avanços o estudo da formação das sinapses e da plasticidade sináptica.

Há dois estágios sobrepostos no desenvolvimento e na manutenção das sinapses, o segundo estágio nos interessa mais de perto: o ajuste fino das sinapses pela experiência ocorre diariamente ao longo da vida. A perda da memória relacionada à idade pode resultar basicamente de um defeito na plasticidade sináptica, segundo Kandel ER, et al. (2014), cujo impacto poderá ser revertido parcialmente ou atrasado através de hábitos persistentes de vida como o exercício físico.

Sabe-se que múltiplos sistemas encefálicos são utilizados para o armazenamento da memória. O hipocampo tem relevância especial, pois se atribui a ele um papel crítico para consolidação da memória de fatos e eventos, assim como para a memória espacial. O hipocampo recebe um enorme espectro de aferências sensoriais e pode construir novas memórias pela integração de uma variedade de experiências sensoriais associadas a um evento (BEAR MF, et al., 2017).

A neuroplasticidade é considerada um atributo permanente e contínuo do cérebro humano, o que significa que o cérebro tem a capacidade de se adaptar e mudar ao longo da vida. Isso ocorre por meio da formação de novas conexões neurais ou da modificação das conexões existentes. A neuroplasticidade pode ocorrer em resposta a mudanças ambientais, experiências ou lesões. Por esses motivos, esse atributo é fundamental durante o processo de envelhecimento (TIEPPO C, 2019).

Durante o processo normal de envelhecimento, há um declínio cognitivo, em especial, déficits em detalhes contextuais da memória. Aspectos neurobiológicos sugerem que a função hipocampal, entre outras, fica comprometida com o envelhecimento devido tanto às alterações na morfologia, quanto às alterações funcionais devido a transformações nas ramificações dentrícas. Busca-se abordagens terapêuticas que modifiquem a neurobiologia do hipocampo, diminuindo o declínio cognitivo ao restaurar, mesmo que parcialmente, os mecanismos da plasticidade cerebral (BURKE SN e BARNES CA, 2006).

A ressonância magnética funcional (fMRI) é amplamente utilizada na neurociência para mapear a atividade cerebral durante tarefas cognitivas ou estados mentais. Ela mede as mudanças no fluxo sanguíneo e no nível de oxigenação nas diferentes áreas do cérebro, fornecendo uma imagem em tempo real da atividade neuronal.

Basicamente, mede as mudanças quantitativas relativas da desoxiemoglobina, detectando gradientes no suprimento de oxigênio dos neurônios em atividade (KANDEL ER, et al., 2014). Soma-se, portanto, a tradicional Ressonância Magnética (MRI) que fornece um mapa detalhado do encéfalo, extremamente importante para detecção das alterações morfoestruturais (BEAR MF, et al., 2017).

A prática regular de atividade física na terceira idade tem sido amplamente reconhecida como benéfica para a saúde e autonomia funcional. Exercícios físicos adequados podem melhorar a força muscular, o equilíbrio, a flexibilidade e a resistência, contribuindo para a manutenção da independência e prevenção de doenças.

A literatura acadêmica e leiga tem produzido trabalhos sobre o aumento da plasticidade cerebral, a melhoria da capacidade cognitiva e a contenção do declínio do volume do hipocampo, características estas relacionadas aos exercícios físicos entre a população idosa, especialmente, os exercícios aeróbicos, conforme Cavanaugh JC e Blanchard-Fields F. (2015), ainda que os métodos de pesquisa e os desfechos a serem avaliados sejam díspares e contraditórios, como veremos.

A relevância epidemiológica das pesquisas nessa direção é enorme, pois, segundo a Comissão Econômica para América Latina e Caribe (CEPAL), vivem na região 88,6 milhões de pessoas com idade maior de 60 anos, representando 13,4% da população total, proporção que chegará a 16,5% em 2030. A expectativa de vida ao nascer aumentou de 48,6 anos em 1950 para 75,1 anos em 2019, podendo chegar a 77,2 anos em 2030.

O envelhecimento da população é um dos principais fenômenos demográficos na região e no mundo, com impactos positivos na transmissão da cultura entre gerações, porém pressionando os sistemas de apoio social e de saúde para garantirem qualidade de vida nesta fase do encerramento do ciclo vital (Comisión Económica para América Latina y el Caribe – CEPAL, 2022).

A ideia do projeto de pesquisa em tela foi aprimorar o conhecimento nessa perspectiva com ênfase em dois aspectos: (1) verificar a neuroplasticidade desenvolvida no hipocampo, no aspecto morfofuncional, dual e interligado, estimulado pelo exercício físico; (2) ampliar os estudos sobre os benefícios do exercício físico sem restrição de modalidade, na atividade hipocampal. Devidamente, tratado estatisticamente por meio de uma metanálise.

MÉTODOS

Revisão da literatura

Concentramos nossa análise da literatura em uma revisão sistemática com metanálise realizada pelo grupo da Dra. Tereza Liu-Ambrose, do Centre for Brain Health, Faculty of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, Canadá, intitulada: “Aerobic exercise training effects on hippocampal volume in healthy older individuals: a meta-analysis of randomized controlled trials” publicada em 2024.

Consideramos que há alguns pontos de contato da pesquisa realizada com o nosso estudo, sobretudo, a relação de causa - efeito entre o exercício físico e o efeito estrutural no hipocampo, em uma população acima de 50 anos, considerada normal, ou seja, sem o diagnóstico de demência ou alterações cognitivas. O resultado da pesquisa citada não encontrou essa relação de causa - efeito. Foram selecionados oito ensaios clínicos randomizados, com uma população total de 554 pessoas.

O estudo revelou que o exercício físico aeróbico provocou melhoria da capacidade cardio respiratória na população estudada, porém não foram estatisticamente significativas as alterações estruturais no hipocampo, medida por imagens de ressonância magnética. O objetivo principal da revisão sistemática citada foi identificar

a capacidade de estimular neurogênese no hipocampo a partir de exercícios aeróbicos de mediana a alta intensidade, verificada pela frequência cardíaca máxima para faixa etária e por duração da exposição acima de 4 semanas.

A pesquisa citada revelou algumas limitações metodológicas importantes, como as técnicas atuais para medir alterações de volume cerebral pela MRI, por meio de software que utilizam diferentes critérios. No entanto, a principal hipótese para explicar o resultado encontrado seria a transitoriedade dos efeitos neurogênicos do exercício físico aeróbico, e até mesmo a renormalização tecidual, não detectável pelas técnicas atuais.

A conclusão do estudo foi que: dada a relevância da função cognitiva no processo de envelhecimento, a importância do hipocampo no processo da memória e o risco de demência em idosos saudáveis, conclui-se que os desafios atuais nessa linha de pesquisa devem ser enfrentados.

Metodologia da pesquisa:

A revisão sistemática tem como meta sintetizar os resultados de estudos primários que atendem aos critérios de elegibilidade para responder a uma pergunta de pesquisa. A busca por estudos é feita de forma sistemática, por meio de variadas fontes de dados, utilizando uma estratégia de busca ampla e sensível. O planejamento desta revisão sistemática contém várias fases e subfases.

A primeira fase envolveu a definição do trabalho, o registro no PROSPERO e a seleção dos artigos. A pergunta central da revisão é: como o exercício físico influencia a morfologia e/ou a funcionalidade do hipocampo em idosos sem prejuízo cognitivo? Para responder a essa questão, utilizou-se a estratégia PICOD, na qual os participantes incluídos são indivíduos com 60 anos ou mais, sem declínio cognitivo.

A intervenção comprovada é o exercício físico, comparado a um grupo de controle sem essa intervenção. As etapas avaliadas incluem o aumento do volume hipocampal e/ou a melhoria da conectividade dessa estrutura cerebral. O desenho do estudo baseia-se em ensaios clínicos controlados de forma aleatória. A revisão foi registrada no PROSPERO sob o código CRD42024528042. Para garantir um relato transparente e metodologicamente rigoroso, foi utilizado o checklist do PRISMA 2020, que inclui 27 itens recomendados para relatar revisões sistemáticas, descrevendo os métodos empregados e os resultados obtidos (MATTHEW JP, et al., 2022).

Os descritores utilizados na busca foram definidos com base no sistema DeCS/MeSH, sendo estruturados nos idiomas: português, inglês e espanhol. Os termos incluíram palavras-chave relacionadas ao hipocampo, exercício físico e imagem por ressonância magnética, associadas a ensaios clínicos controlados personalizados. As bases de dados utilizadas na busca dos artigos foram PubMed, Embase, Cochrane Central, Lilacs, ProQuest, ScienceDirect, ClinicalKey, Web of Science e ClinicalTrials.

Foram estabelecidos critérios de elegibilidade para a seleção dos estudos. Os critérios de inclusão englobaram ensaios clínicos controlados com população igual ou superior a 60 anos, sem declínio cognitivo, e que compararam a morfofuncionalidade do hipocampo antes e após a prática de exercício físico.

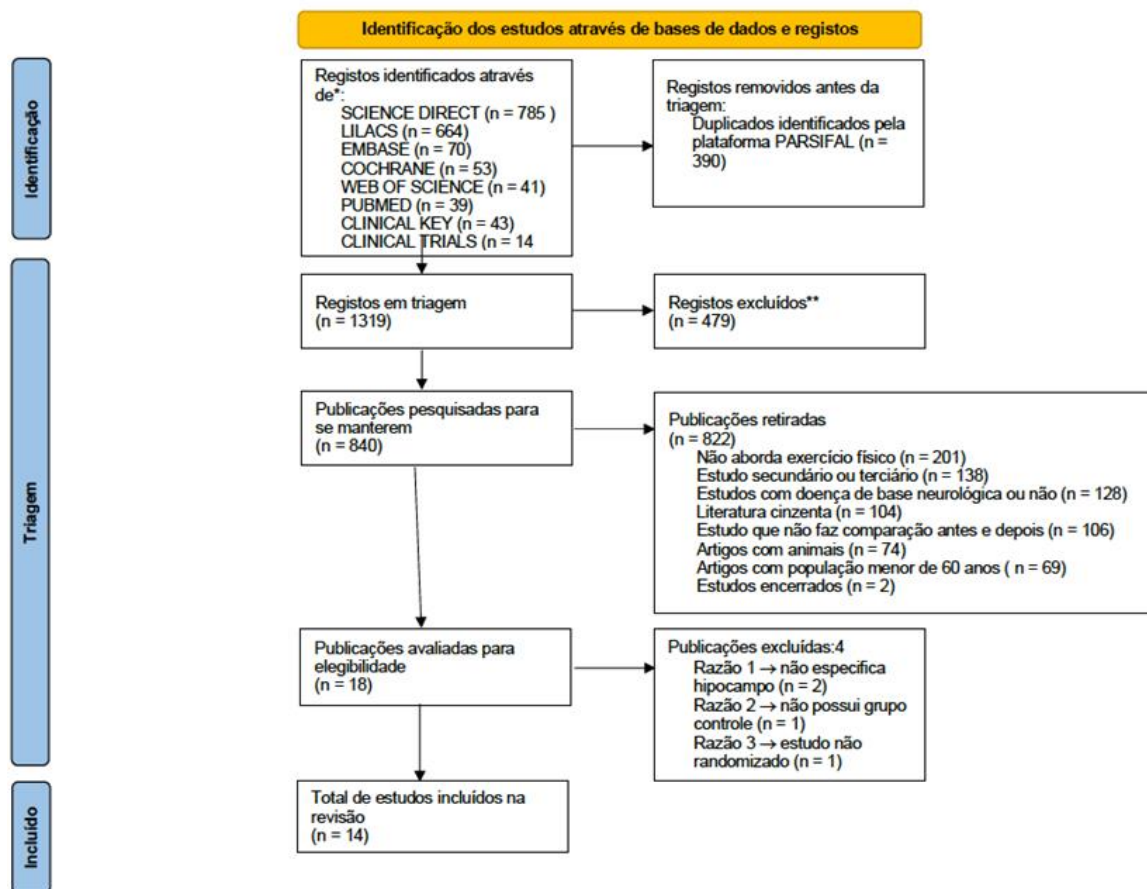
Por outro lado, os critérios de exclusão abarcaram estudos não planejados, revisões sistemáticas e meta-análises, pesquisas com pacientes que apresentaram qualquer grau de declínio cognitivo, estudos que não abordaram a prática de exercício físico, aqueles que compararam a morfofuncionalidade do hipocampo apenas imediatamente após a prática de exercícios, bem como aqueles que não realizaram comparações entre os períodos pré e pós-intervenção prolongada. Ademais, estudos publicados em idiomas diferentes de português, inglês ou espanhol foram excluídos.

A segunda fase consistiu na especificação de dados, definição do detalhamento da seleção dos estudos por meio do fluxograma PRISMA e avaliação da qualidade dos artigos incluídos, utilizando a ferramenta Cochrane RoB 2 para estimar o risco de viés (JONATHAN ACS, et al., 2019). Em seguida, na terceira fase, foi realizada uma metanálise dos dados encontrados. Por fim, a quarta e última fase é a publicação dos resultados da revisão sistemática.

RESULTADOS

Figura 1 - Fluxograma da busca dos artigos – Diretriz PRISMA 2020.

PRISMA 2020 Fluxograma para novas revisões sistemáticas que incluam buscas em bases de dados, protocolos e outras fontes



Fonte: Bittencourt RJ, et al., 2025.

Tabela 1 - Estudos selecionados.

Ano/1º autor	Resultados
Claire e Sexton, et al. (2020)	Não houve diferenças significativas entre os grupos quanto à mudança na função executiva, memória ou velocidade de processamento, volume do hipocampo esquerdo ou direito ou do hipocampo anterior. A mudança no condicionamento físico não foi associada a mudanças na função executiva, na memória ou na velocidade de processamento.
Yun Sik Kim, et al. (2017)	A proporção do volume do hipocampo esquerdo foi significativamente maior no grupo de exercício de força do que no grupo controle e do hipocampo direito também teve um discreto aumento no grupo de exercício de força.
Anne Maass, et al. (2016)	Houve um aumento da perfusão hipocampal no grupo de exercícios, mas não no grupo controle. No que diz respeito às alterações no volume do hipocampo, houve um resultado positivo em relação com alterações do IGF-I, mas sem outro fator de crescimento. Curiosamente essa correlação foi forte no grupo controle, mas não no significativo no grupo de treinamento e, portanto, provavelmente independente do exercício. As análises correlacionais revelam uma relação significativa entre alterações no volume do hipocampo e alterações nos níveis de IGF-I, bem como alterações na perfusão do hipocampo.
Caterina Rosano, et al. (2017)	As diferenças entre os grupos nos volumes do hipocampo e suas sub-regiões no acompanhamento de 24 meses estavam na direção esperada, com valores maiores no grupo que realizou atividade física em comparação ao grupo controle. As associações entre o volume do hipocampo esquerdo no acompanhamento de 24 meses e outros fatores de risco para risco de demência não foram estatisticamente significativas.

Eric J Lenze, et al. (2022)	Quanto às variáveis compostas de memória e função executiva, o volume do hipocampo mostrou uma redução significativamente maior ao longo de 18 meses com a intervenção em comparação com nenhuma intervenção, contrariando a direção hipotética de mudança. No entanto, não houve efeito significativo da intervenção com exercício em comparação com nenhum exercício aos 6 meses. Houve também um efeito principal do tempo no volume do hipocampo e na espessura cortical do córtex pré-frontal dorsolateral, que diminuiu em todos os grupos ao longo de 18 meses.
Jacqueline Guzman, et al. (2021)	Não foram encontradas alterações estatisticamente significativas no volume do hipocampo após 4 meses de intervenção de dança. Não houve efeito principal significativo do grupo ou interação Grupo $\times$ Tempo.
Maïke Margarethe Kleemeyer, et al. (2016)	Mudanças no condicionamento físico induzidas pelo exercício estão associadas a mudanças na difusidade média (DM) do hipocampo, a qual está associada a alterações no volume do hipocampo.
Kirk I Erickson, et al. (2011)	A intervenção com exercícios foi eficaz no aumento do tamanho do hipocampo no período de 1 ano, com o grupo de exercício aeróbico apresentando aumento de volume do hipocampo esquerdo e direito, enquanto o grupo controle apresentou declínio de volume nessas regiões. O efeito moderador do exercício aeróbico na perda de volume do hipocampo foi confirmado por uma interação significativa Tempo $\times$ Grupo tanto para o lado esquerdo quanto para o direito.
Ruth Stephen et al. (2019)	Os participantes com maior espessura cortical basal tiveram mais benefícios de intervenção na velocidade de processamento em comparação com participantes com menor espessura cortical. Uma tendência semelhante não significativa foi observada para o volume do hipocampo. As diferenças nos resultados cognitivos entre os grupos de intervenção e controle não foram estatisticamente significativas em participantes com córtex mais fino, menor volume do hipocampo ou maior volume de lesão de substância branca no início do estudo.
Jing Tao, et al. (2016)	Encontrou maior conectividade funcional entre o hipocampo bilateral e os córtex pré-frontal medial direito e esquerdo no grupo de Tai Chi Chuan em comparação ao grupo controle. Não encontrou diferenças significativas de conectividade funcional entre os grupos Baduanjin e controle usando o hipocampo bilateral.
Claudia Niemann, et al. (2014)	No grupo cardiovascular e de treinamento de coordenação houve aumento significativo do volume do hipocampo. O aumento de volume ao longo dos 12 meses no grupo controle não foi significativo. Análises separadas por grupos de exercício revelaram que apenas o grupo cardiovascular aumentou significativamente o volume do hipocampo do hemisfério esquerdo.
Takashi Tarumi, et al. (2022)	As pontuações compostas cognitivas aumentaram nos grupos aeróbico e de alongamento ao longo de um ano, embora nenhuma diferença entre os grupos tenha sido observada. O volume cerebral e a espessura cortical diminuíram em ambos os grupos ao mesmo tempo, incluindo as áreas pré-frontal, temporal medial e parietal. Diferentemente da nossa hipótese, o alongamento reduziu a perda de volume do hipocampo quando comparado ao grupo aeróbico. Nem o exercício aeróbico nem o alongamento durante um ano preveniram a perda de volume cerebral relacionada à idade em idosos saudáveis.
Manuela Adcock, et al. (2020)	Ambos os grupos apresentaram diminuição do volume cerebral no córtex orbitofrontal direito, córtex pré-frontal ventrolateral direito e esquerdo e ventromedial e hipocampo esquerdo na segunda medição em comparação com a primeira. Grupo com intervenção mostrou uma melhora nas funções cognitivas de ordem superior (funções executivas) após o treinamento com exergame. Nenhuma melhora relacionada ao treinamento foi evidente nas funções físicas ou no volume cerebral.
Jasmine Pani, et al. (2021)	As intervenções não levaram a maiores volumes cerebrais ou redução de atrofia em nenhum momento durante o estudo em comparação com o grupo controle. Ao contrário, houve maior taxa de atrofia nos grupos de intervenção. A aptidão cardiorespiratória (ACR) não esteve subjacente à maior taxa de atrofia. Na verdade, ter uma ACR mais elevada no início do estudo estava associada a um maior volume cortical em todos os momentos em todos os grupos.

Fonte: Bittencourt RJ, et al., 2025.

Figura 2 - Qualidade e risco de viés dos estudos (Cochrane RoB 2). Unique ID = estudo; D1 = processo de randomização; D2 = desvios das intervenções pretendidas; D3 = dados de resultados ausentes; D4 = medição do resultado; D5 = seleção do resultado relatado; Overall = geral.

Unique ID	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Sexton et al., 2020	+	+	+	+	+	+	Low risk
Kim et al., 2017	+	+	+	!	+	!	Some concerns
Maass et al., 2016	+	+	+	!	+	!	High risk
Rosano et al., 2017	+	+	+	+	+	+	
Lenze et al., 2022	+	+	+	+	+	+	D1 Randomisation process
Guzman et al., 2021	+	+	+	+	+	+	D2 Deviations from the intended interventions
Kleemeyer et al., 2016	+	+	+	+	+	+	D3 Missing outcome data
Erickson et al., 2011	+	+	+	!	+	!	D4 Measurement of the outcome
Stephen et al., 2019	+	+	+	+	+	+	D5 Selection of the reported result
Tao et al., 2016	+	+	+	+	+	+	
Niemann et al., 2014	!	+	+	!	+	!	
Tarumi et al., 2022	+	+	+	+	+	+	
Adcock et al., 2020	+	+	+	!	+	!	
Pani et al., 2021	+	+	+	+	+	+	

Fonte: Bittencourt RJ, et al., 2025.

Resultado da metanálise:

As análises foram realizadas utilizando a diferença média padronizada (SMD – Standardized Mean Difference) como medida de desfecho. Foi utilizado o modelo multinível misto com moderador citado por Balbim GM, et al. (2024), a fim de controlar as múltiplas medidas de efeito observadas num mesmo estudo e obter uma medida metanalítica ajustada pelo tempo de exercício de cada estudo (T1: ≤ 26 semanas, T2: 27 a 52 semanas e T3: ≥ 53 semanas). As estimativas foram obtidas através do método de máxima verossimilhança restrita [REML] e para obter o valor p da medida metanalítica geral, foi usado o método descrito por Altman e Bland. (2011).

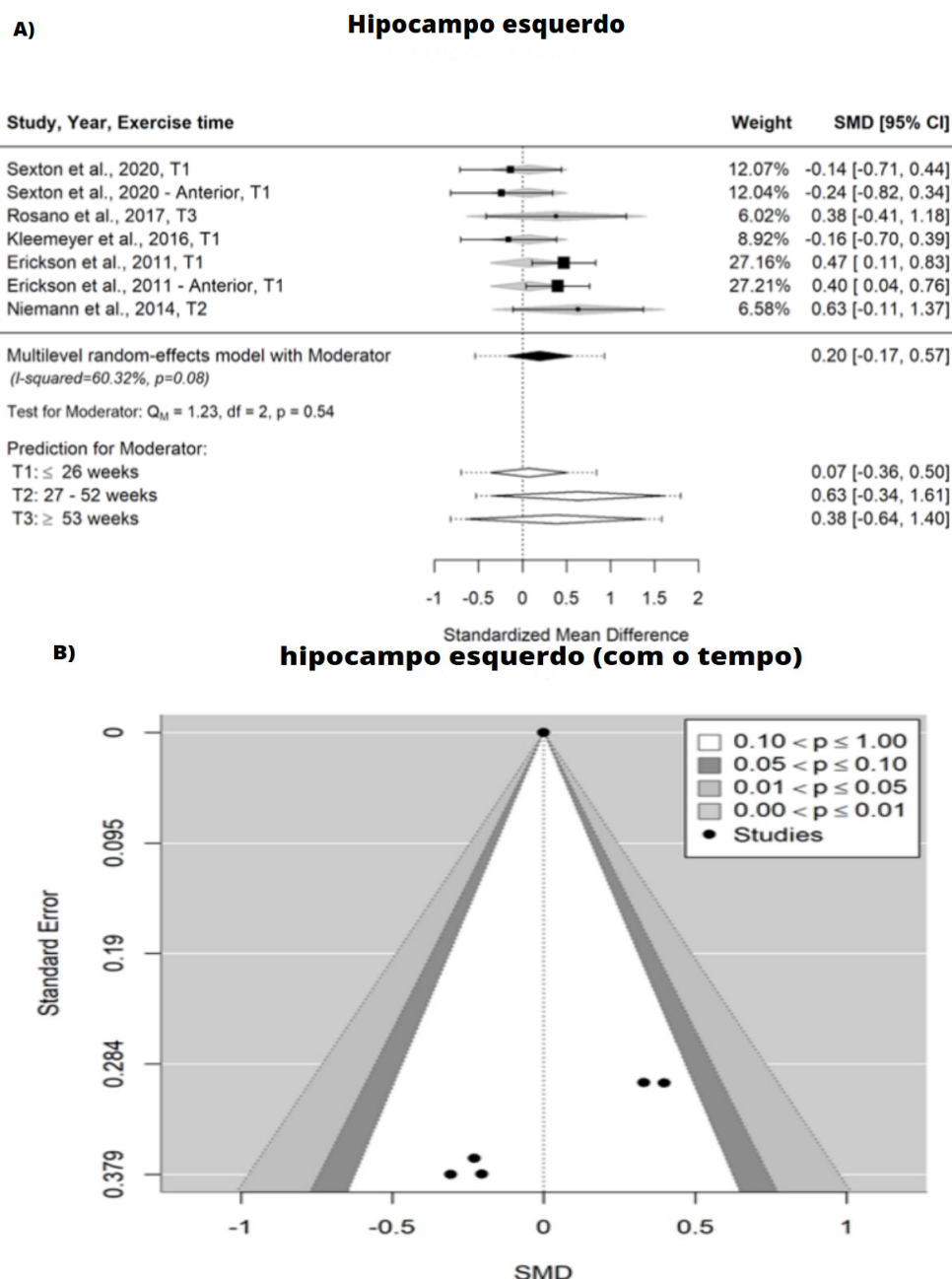
Para avaliar a heterogeneidade dos estudos, utilizou-se a estatística para o modelo de meta-análise de três níveis, que utiliza a fórmula de Cheung MWL. (2014) para decompor a variabilidade de cada nível e o Teste de Heterogeneidade Residual para avaliar sua significância. Para avaliar o viés de publicação foram elaborados gráficos Contour-Enhanced Funnel Plot (PETERS JL, et al., 2008). Como regra geral, os testes para assimetria do gráfico de funil devem ser usados apenas quando há pelo menos 10 estudos incluídos na meta-análise, porque quando há menos estudos o poder dos testes é baixo (HIGGINS JPT, et al., 2019).

Além disso, esses testes não são aplicáveis para modelos com efeito moderador. Todas as análises foram realizadas utilizando o software R (versão 4.3.2) e os pacotes metafor e dmetar (R CORE TEAM, 2023). Um total de 7 observações de 5 estudos foram incluídos na análise. A diferença média padronizada (SMD) observada variou entre -0,24 a 0,63, sendo a maioria das estimativas positivas (57%). A estimativa média de SMD baseada em modelo multinível misto com efeito moderador foi de 0,20 [IC 95%: -0,17 a 0,57; $p = 0,3051$]. Desta forma, o resultado estimado não diferiu de zero, portanto, não evidenciando um efeito de tratamento em relação ao controle.

Avaliando o efeito moderador, também não foi evidenciado nenhum efeito do tempo de exercício (Q_M (2)=1,2253, $p=0,5419$), assim como, nenhuma medida metanalítica apresentou significância em cada uma das categorias avaliadas; sendo T1 com $p = 0,7521$; T2 com $p = 0,3012$ e T3, $p = 0,5789$. Um forest plot

(Figura 3A) mostra os resultados observados e a estimativa baseada no modelo multinível misto com efeito moderador. De acordo com o Q-test, os verdadeiros resultados parecem ser homogêneos ($Q(4) = 8,4209$, $p=0,0773$, $I^2=60,32\%$). O gráfico de funil das estimativas é mostrado na (Figura 3B).

Figura 3 - Hipocampo esquerdo. A) Gráfico de floresta do hipocampo esquerdo. Study, Year, Exercise time = estudo, ano, tempo de exercício; Weight = peso do estudo; Standardized Mean Difference (SMD) = diferença média padronizada; 95% CI = intervalos de confiança 95%; Multilevel random-effects model with moderator = modelo de efeitos aleatórios multinível com moderador; I-squared = inconsistência; Test for Moderator = teste para moderador; Prediction for Moderator = previsão para moderador; T1: ≤ 26 weeks = T1: ≤ 26 semanas; T2: 27 - 52 weeks = T2: 27 - 52 semanas; T3: ≥ 53 weeks = T3: ≥ 53 semanas. **B) Gráfico de funil do hipocampo esquerdo.** Studies = estudos; Standard Error = erro padrão; SMD = diferença média padronizada.



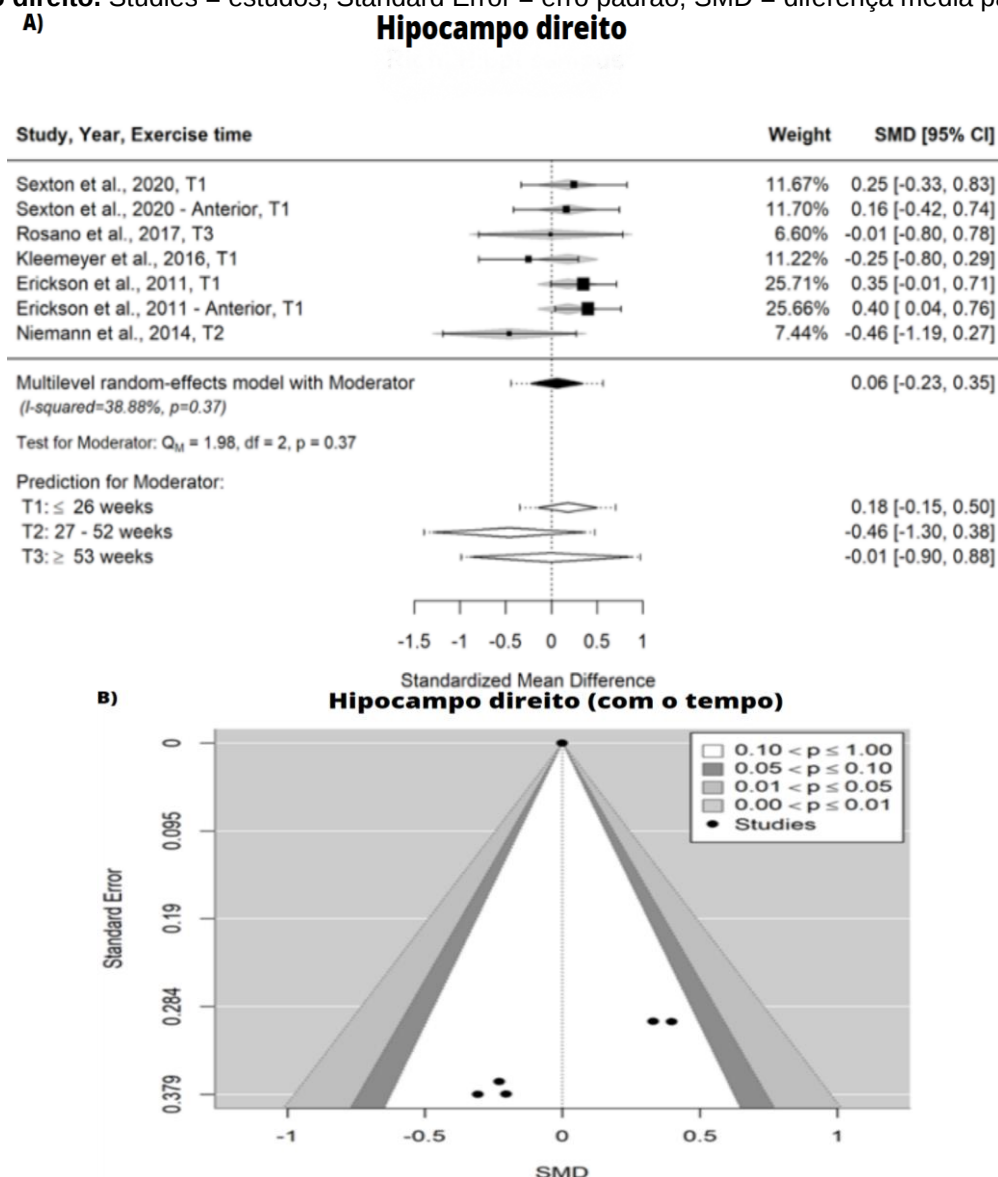
Fonte: Bittencourt RJ, et al., 2025.

Um total de 7 observações de 5 estudos foram incluídos na análise. A diferença média padronizada (SMD) observada variou entre -0,46 a 0,40, sendo a maioria das estimativas positivas (57%). A estimativa média de

SMD baseada em modelo multinível misto com efeito moderador foi de 0,06 [IC 95%: -0,23 a 0,35; $p = 0,6956$]. Desta forma, o resultado estimado não diferiu de zero, portanto, não evidenciando um efeito de tratamento em relação ao controle.

Avaliando o efeito moderador, também não foi evidenciado nenhum efeito do tempo de exercício ($Q_M (2) = 1,9837$, $p = 0,3709$), assim como, nenhuma medida metanalítica apresentou significância em cada uma das categorias avaliadas; sendo T1 com $p = 0,2829$; T2 com $p = 0,1638$ e T3, $p = 0,7008$. Um forest plot (**Figura 4A**) mostra os resultados observados e a estimativa baseada no modelo multinível misto com efeito moderador. De acordo com o Q-test, os verdadeiros resultados parecem ser homogêneos ($Q(4) = 4,2843$, $p = 0,3689$, $I^2 = 38,88\%$). O gráfico de funil das estimativas é mostrado na (**Figura 4B**).

Figura 4 - Hipocampo direito. A) Gráfico de floresta do hipocampo direito. Study, Year, Exercise time = estudo, ano, tempo de exercício; Weight = peso do estudo; Standardized Mean Difference (SMD) = diferença média padronizada; 95% CI = intervalos de confiança 95%; Multilevel random-effects model with moderator = modelo de efeitos aleatórios multinível com moderador; I-squared = inconsistência; Test for Moderator = teste para moderador; Prediction for Moderator = previsão para moderador; T1: ≤ 26 weeks = T1: ≤ 26 semanas; T2: 27 - 52 weeks = T2: 27 - 52 semanas; T3: ≥ 53 weeks = T3: ≥ 53 semanas. **B) Gráfico de funil do hipocampo direito.** Studies = estudos; Standard Error = erro padrão; SMD = diferença média padronizada.

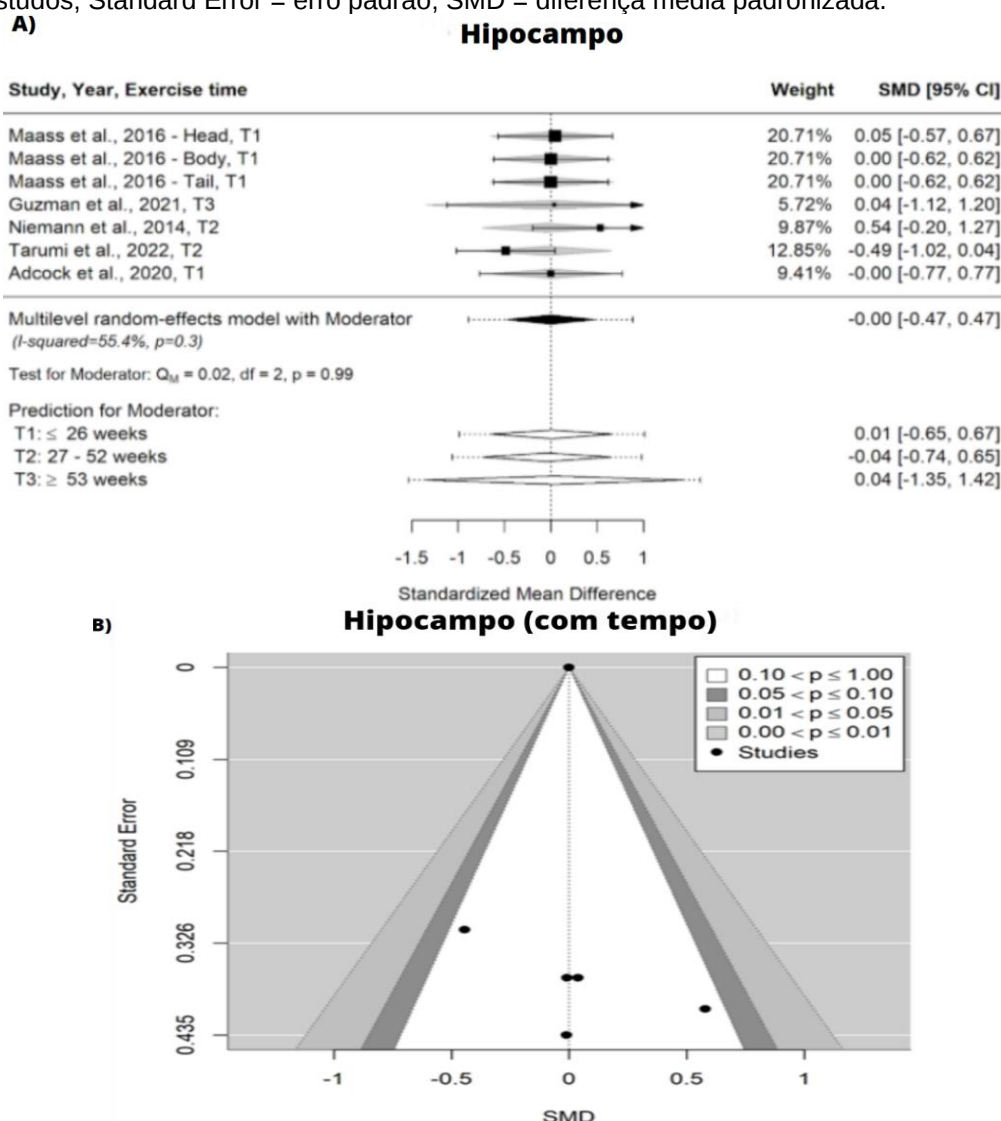


Fonte: Bittencourt RJ, et al., 2025.

Um total de 7 observações de 5 estudos foram incluídos na análise. A diferença média padronizada (SMD) observada variou entre -0,49 a 0,54, sendo a maioria das estimativas positivas (57%). A estimativa média de SMD baseada em modelo multinível misto com efeito moderador foi de -0,001 [IC 95%: -0,47 a 0,47; $p=0,9999$]. Desta forma, o resultado estimado não diferiu de zero, portanto, não evidenciando um efeito de tratamento em relação ao controle.

Avaliando o efeito moderador, também não foi evidenciado nenhum efeito do tempo de exercício (Q_M (2) = 0,0162, $p=0,9919$), assim como, nenhuma medida metanalítica apresentou significância em cada uma das categorias avaliadas; sendo T1 com $p=0,9765$; T2 com $p=0,9153$ e T3, $p=0,9719$. Um forest plot (**Figura 5A**) mostra os resultados observados e a estimativa baseada no modelo multinível misto com efeito moderador. De acordo com o τ^2 -test, os verdadeiros resultados parecem ser homogêneos ($Q(4) = 4,9149$, $p=0,2961$, $I^2 = 55,4\%$). O gráfico de funil das estimativas é mostrado na (**Figura 5B**).

Figura 5 - Hipocampo. A) Gráfico de floresta do hipocampo. Study, Year, Exercise time = estudo, ano, tempo de exercício; Weight = peso do estudo; Standardized Mean Difference (SMD) = diferença média padronizada; 95% CI = intervalos de confiança 95%; Multilevel random-effects model with Moderator = modelo de efeitos aleatórios multinível com moderador; I-squared = inconsistência; Test for Moderator = teste para moderador; Prediction for Moderator = previsão para moderador; T1: ≤ 26 weeks = T1: ≤ 26 semanas; T2: 27 - 52 weeks = T2: 27 - 52 semanas; T3: ≥ 53 weeks = T3: ≥ 53 semanas. **B) Gráfico de funil do hipocampo.** Studies = estudos; Standard Error = erro padrão; SMD = diferença média padronizada.



Fonte: Bittencourt RJ, et al., 2025.

DISCUSSÃO

Os efeitos positivos do exercício físico no hipocampo estão associados a melhorias na função cognitiva, na memória e no humor. A atividade física estimula a liberação de fatores neurotróficos, como o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), da família das neurotrofinas, que desempenham um papel crucial na sobrevivência e crescimento dos neurônios, assim como aumenta a conectividade entre os neurônios (CASTRO CPN, et al., 2017). O BDNF atua para suprimir o programa de morte latente dos neurônios, denominado apoptose, que se relaciona com instruções genéticas de auto destruição, diferentemente, da necrose celular, que é mediada pelo mecanismo de lesão celular (KANDEL ER, et al., 2014).

As neurotrofinas salvam os neurônios desligando o programa genético de auto destruição, cujo mecanismo mais complexo encontra-se em pesquisas aceleradas em função da possibilidade de alterar o desfecho natural dos distúrbios neurodegenerativos (BEAR MF, et al., 2017). O BDNF estimula o crescimento de ramificações dendríticas e o crescimento de fina camada de gordura em torno dos neurônios, possibilitando a ampliação e o aceleração dos sinais elétricos. Ademais, estudos revelam que o exercício físico pode aumentar a capacidade de aprendizado, proporcionalmente, ao aumento do BDNF (NORMAN DOIDGE, 2016).

O aprendizado e exercício constitui-se em uma boa combinação, ainda mais durante o processo degenerativo do envelhecimento, constituindo-se um das poucas estratégias para detê-lo (DIAS RG, et al., 2014). Tendo como base as premissas identificadas acima, a questão que se coloca para discussão do estudo em tela é: por que o efeito positivo do exercício físico, que aumenta a liberação de BDNF no hipocampo e, os benefícios subsequentes na cognição, humor e memória, especialmente, na população idosa, não foram comprovados nos dois estudos de neuroimagem, apresentados nesse artigo, no sentido de verificar ou o aumento do volume do hipocampo ou o aumento da conectividade hipocampal.

O primeiro estudo foi realizado na Djavad Mowafaghian Centre for Brain Health, Faculty of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, Canadá, coordenado por Guilherme Moraes Balbim e Teresa Liu-Ambrose, intitulado: Aerobic exercise training effects on hippocampal volume in healthy older individuals: a meta-analysis of randomized controlled trials. Esse estudo encontrou oito ensaios clínicos randomizados, com uma população total de 554, onde se estabeleceu, por metanálise, que não houve correlação positiva entre o exercício físico aeróbico de moderada a alta intensidade e o volume do hipocampo, em pessoas idosas sem o diagnóstico de demência. O segundo estudo, em tela, encontrou 14 ensaios clínicos randomizados, com uma população total de 1.773, porém a pergunta e a metodologia da pesquisa foram distintas.

Primeiramente, abrimos o espectro do estímulo físico e mental para além dos exercícios aeróbicos, onde incluímos: Tai Chi Chuan, dança, exercícios de coordenação motora, Mindfulness, exercícios de força ou treinamentos múltiplos. Portanto, o tipo de estímulo físico e mental, assim como o tempo de duração desse estímulo não foi critério de exclusão. Em segundo lugar, buscamos ampliar o desfecho da pesquisa para além do volume do hipocampo, medido por meio da ressonância magnética morfoestrutural para a medição da conectividade do hipocampo, medida por meio da ressonância magnética funcional.

Desta maneira, buscou-se relacionar os estímulos físicos e mentais através de atividades múltiplas, com o aspecto definidor da neuroplasticidade, que são as possibilidades de formação ou recrutamento de novas redes neurais, ou seja, a ampliação da conectividade. Consideramos que o aumento da conectividade do hipocampo por meio de estímulos físicos e mentais pode estar presente mesmo com a diminuição do volume do hipocampo, como foi revelado tanto na revisão sistemática citada, como também na revisão sistemática em tela.

O resultado da metanálise confirmou a ausência da relação causa e efeito entre estímulos físicos/mentais e aumento do volume do hipocampo, ou mesmo o aumento da conectividade hipocampal. Os estudos identificados foram homogêneos e sem viés de publicação. O risco de viés avaliado, foi considerado de baixo risco em nove estudos e com alguma preocupação em cinco, portanto, nenhum estudo foi considerado com alto risco de viés. Com destaque para três estudos (2, 9 e 11), que revelaram uma correlação positiva entre o estímulo físico e mental com o crescimento do volume do hipocampo, se utilizando de exercícios de

coordenação motora, exercícios de força e treinamentos cognitivos, associados a exercícios aeróbicos e orientação nutricional. Em relação ao aumento da conectividade hipocampal, apenas o estudo (10), realizado por Jing Tao e Jian Kong, em 2016, que utilizou a técnica de avaliar a conectividade após a prática de Tai Chi Chuan, revelou resultado positivo. Esse estudo encontrou maior conectividade funcional entre o hipocampo bilateral e os córtex pré-frontal medial direito e esquerdo no grupo de Tai Chi Chuan em comparação ao grupo controle.

Todavia, trata-se de um estudo isolado, com a participação limitada e com critérios de medição da atividade funcional do hipocampo necessitando de maiores evidências. Portanto, o exercício aeróbico, assim como outros estímulos físicos e mentais, não apresentou evidências estatística, verificada por metanálise, do aumento no volume do hipocampo, sendo que alguns estudos revelaram o contrário, com diminuição do volume do hipocampo ao longo do tempo, mesmo com esses estímulos. Possivelmente, indicando que a melhoria da cognição pode não estar relacionada com o volume do hipocampo e sim com o aumento da sua conectividade ou recrutamento de novas redes neurais, cuja demonstração somente pode ser verificada ampliando-se os estudos por meio da ressonância magnética funcional (FLOEL A, et al., 2010).

O exercício físico estimula a liberação de fatores neurotróficos, como o BDNF, que promovem a sobrevivência e o crescimento de novos neurônios, além de fortalecer as sinapses existentes. No entanto, ambos os estudos realizaram metanálises e comprovaram a ausência de relação entre o exercício físico em idosos e o aumento do volume do hipocampo, assim como o aumento da conectividade hipocampal, avaliadas por ressonância magnética morfoestrutural e ressonância magnética funcional.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A investigação acerca da influência de estímulos físicos e mentais na cognição de idosos ainda está em desenvolvimento, conforme revelamos na pesquisa em tela, embora a efetividade dos exercícios aeróbicos na saúde e na função cognitiva seja reconhecida. A pesquisa sobre neuroplasticidade no envelhecimento, entendida como: (1) A plasticidade sináptica: refere-se à capacidade das sinapses (as conexões entre os neurônios) de se fortalecerem ou enfraquecerem ao longo do tempo, em resposta a estímulos; (2) a plasticidade neuronal: é a capacidade dos próprios neurônios de mudar sua estrutura ou função em resposta a estímulos ou experiências, podendo envolver a formação de novas sinapses, alterações na forma do neurônio, entre outros processos - pode e deve avançar, por meio de estudos que utilizem, especialmente, métodos de neuro imagem funcional, para avaliar a conectividade do hipocampo, utilizando-se estímulos combinados, múltiplos e com faixa de tempo de prática do exercício físico padronizada (CARMONA RH e LIPONIS M, 2017). Avaliando 40 anos de pesquisa sobre a neuroplasticidade Fuchs e Flugge afirmaram que o antigo dogma sobre os números fixos de neurônios em adultos que não poderiam ser substituídos quando estas células morressem tinha acabado. A neurociência atual revela que a neuroplasticidade do cérebro tem habilidade em realizar adaptações relacionadas com mudanças na estrutura e função do sistema nervoso, ou seja, mudanças morfológicas, na neurogênese, assim como mudanças nas redes neurais e sua conectividade, mediada pela neurobioquímica (FUCHS E e FLÜGGE G, 2014). Diante das considerações desse estudo, resta em aberto, para novos estudos, conhecer qual desses mecanismos prevaleceria ou como se complementariam no processo de envelhecimento, e qual seria o melhor método de análise, quando sabe-se que a neuroplasticidade é estimulada pelo exercício físico.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a consultoria realizada pelo grupo PROESTAT na análise dos dados estatísticos.

REFERÊNCIAS.

1. BALBIM GM, et al. Aerobic exercise training effects on hippocampal volume in healthy older individuals: a meta-analysis of randomized controlled trials. *GeroScience*, 2024; 46: 2755-64.
2. BEAR MF, et al. Neurociências: desvendando o sistema nervoso. Porto Alegre: Artmed, 2017; 4: 846-853.

3. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados, 2020.
4. BURKE SN e BARNES CA. Neural plasticity in the ageing brain. *Nat Rev Neurosci*, 2006; 7(1): 30-40.
5. CARMONA RH e LIPONIS M. Integrative Preventive Medicine. Capítulo 16: Aging, Brain Plasticity, and Integrative Preventive Medicine. Michael M. Merzenich. Nova Iorque: Oxford University Press, 2017; 300-331.
6. CASTRO CPN, et al. Exercício físico e neuroplasticidade hipocampal: Revisão de literatura. *Vitalle – Revista de Ciências da Saúde*, 2017; 29(2): 57-78.
7. CAVANAUGH JC e BLANCHARD-FIELDS F. Adult development and aging. Boston: Cengage Learning; 2015; 7: 496.
8. CHEUNG MWL. Modeling dependent effect sizes with three-level meta-analyses: a structural equation modeling approach. *Psychological methods*, 2014; 19(2): 211-29.
9. CEPAL. COMISIÓN ECONÓMICA PARA AMÉRICA LATINA Y EL CARIBE. Envejecimiento en América Latina y el Caribe: inclusión y derechos de las personas mayores. Santiago (CL), 2022; 187.
10. DIAS RG, et al. Diferenças nos aspectos cognitivos entre idosos praticantes e não praticantes de exercício físico. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 2014; 63(4): 326-31.
11. FLOEL A, et al. Physical activity and memory functions: are neurotrophins and cerebral gray matter volume the missing link? *NeuroImage*, 2010; 49(3): 2756-63.
12. FUCHS E e FLÜGGE G. Adult neuroplasticity: more than 40 years of research. *neural plasticity*, 2014; 541870: 10.
13. HIGGINS JPT, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. chichester: John Wiley & Sons, 2019; 2.
14. JONATHAN ACS, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Research Methods and Reporting*, 2019; 366: 4898.
15. KANDEL ER, et al. Princípios de neurociência. Porto Alegre: Artmed, 2014; 5: 1159-1160.
16. MATTHEW JP, et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *epidemiologia e serviços de saúde*, 2022; 31(2): 2022107.
17. NORMAN DOIDGE. O cérebro que cura. São Paulo: Editora Record, 2016; 3: 560.
18. PETERS JL, et al. Contour-enhanced meta-analysis funnel plots help distinguish publication bias from other causes of asymmetry. *J Clin Epidemiol*, 2008; 61(10): 991-6.
19. R CORE TEAM. R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing, 2023; 3917.
20. TIEPPO C. Uma viagem pelo cérebro: a via rápida para entender neurociência. São Paulo: Editora Conectomus, 2019; 1: 304.