

EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO NO VOLUME DO HIPOCAMPO EM ADULTOS: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

NATAN FETER¹; JOUBERT CALDEIRA PENNY²; MATHEUS PINTANEL
FREITAS³; AIRTON JOSÉ ROMBALDI⁴

¹Escola Superior de Educação Física/UFPEL –natanfeter@hotmail.com

²Escola Superior de Educação Física/UFPEL –joubertcaldeira@hotmail.com

³Escola Superior de Educação Física/UFPEL – matheus_pintanel@hotmail.com

⁴Escola Superior de Educação Física/UFPEL –ajrombaldi@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento é muitas vezes acompanhado pelo declínio da capacidade cognitiva do indivíduo, especialmente em relação a memória e função executiva (BUGG; HEAD, 2011). Esse processo acontece em decorrência de atrofia em regiões cerebrais chave para essas funções (RAZ et al., 2005), como o hipocampo e o córtex cerebral. Assim, estratégias para proteger essas regiões de forma a atenuar a redução do volume do hipocampo e o comprometimento da memória tornou-se um tema importante nos últimos anos, tanto na perspectiva científica quanto na saúde pública.

O exercício físico, em especial o contínuo de intensidade moderada (MICT), emergiu como um tratamento não-farmacológico promissor e de baixo custo para melhorar a função cognitiva. O exercício físico também melhora a aprendizagem e a retenção de memórias; efeito que é mediado principalmente pelo aumento da produção e secreção de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e seu receptor tirosina quinase (trkB) (ERICKSON et al., 2011). Ainda, estudos têm reportado resultados positivos do MICT no controle e redução da atrofia no hipocampo e da substância branca e cinzenta cortical (SC) em adultos (TEN BRINKE et al., 2015), mas impacto do exercício em modificar o tamanho do hipocampo no final da idade adulta permanece desconhecida.

Desta forma, o principal objetivo do presente estudo é identificar e avaliar o efeito do exercício físico no volume do hipocampo em humanos.

2. METODOLOGIA

Esta revisão sistemática buscou estudos de intervenção que visassem identificar o efeito do exercício físico ou atividade física na plasticidade do hipocampo. A pesquisa compreendeu o período de fevereiro/2017 a março/2017 e incluiu as seguintes bases de dados e idioma de busca: MedLine / PubMed (Inglês), Scopus (Inglês), SPORTDiscus (Inglês), Cochrane (Inglês), Lilacs (Inglês e Português) e Scielo (Português). Nesses bancos de dados, foram utilizadas palavras-chave relacionadas ao exercício físico (physical activity OR physical exercise OR motor activity) e à plasticidade cerebral (neurogenesis OR brain plasticity OR hippocampus OR gray matter OR dentate gyrus). Além disso, não houve limitações idiomas e ano de publicação.

Todos os artigos foram incluídos neste estudo e exportados para o software de gerenciamento de referência EndNote X7, onde realizou-se a exclusão dos duplicados. Em seguida, títulos e resumos foram analisados, sendo aplicados os critérios de exclusão em cada artigo. Por fim, todas as referências citadas nos artigos incluídos foram checadas a fim de recuperar quaisquer outros estudos potenciais que deveriam ser examinados quanto à elegibilidade na presente revisão.

A escala de Downs & Black (DOWNS; BLACK, 1998) foi usada para determinar a qualidade dos artigos incluídos no estudo. Esta escala consiste em

27 itens sobre a escrita, a validade externa e interna e o poder estatístico dos manuscritos, e gera pontuações variando de zero a 32 pontos. A revisão segue as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

O desfecho mais estudado foi quantificado em uma metanálise. Os dados foram extraídos e digitados no software Microsoft Excel e a análise dos dados foi realizada no software estatístico STATA 13.0. Quando um estudo teve mais de uma intervenção, elas foram incluídas na análise individualmente. O teste Q de Cochran foi utilizado para medir a heterogeneidade entre os estudos e a estatística I^2 para quantificar a quantidade de dispersão.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Quadro 1. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Estudo	Amostra/Idade	Duração da intervenção	Tipo de EF/AF	Parâmetros avaliados	Conclusão
Espeland et al. (2016)	319 indivíduos diabéticos e com excesso de peso /45-76 anos	12 meses	Promoção de atividade física	Volume cerebral (cm3)	A intervenção não aumentou o volume do hipocampo.
Kleemeyer et al. (2016)	52 indivíduos saudáveis /59-74 anos	6 meses	Condicionamento aeróbico de alta e baixa intensidade na bicicleta ergométrica	Aptidão física, cognição e estrutura cerebral	As intervenções não apresentaram diferenças entre si no volume do hipocampo.
Kall et al. (2015)	79 crianças saudáveis /9.9 anos	48 meses	Aulas extracurriculares de Educação Física	Qualidade de vida, comportamento, aptidão cardiorrespiratória, volume cerebral	Não foi observada diferença no volume do hipocampo das crianças.
Mueller et al. (2015)	16 jovens com sobrepeso e obesidade /27.2 ±6.2 anos.	3 meses	15 min de bicicleta e corrida, 30 min de treino de força individualizado e 15 min de volta a calma.	Aptidão cardiorrespiratória, medidas sanguíneas e volume cerebral.	A intervenção aumentou o volume do hipocampo.
Erickson et al. (2011)	120 idosos /55-80 anos	6 meses	10 min iniciais/sessão + 5 minutos por semana até a semana 7; 40 min/sessão, em todas as sessões restantes.	Estrutura cerebral, aptidão, memória	A intervenção aumentou o volume do hipocampo.
Rosano et al. (2016)	26 idosos / 70-89 anos	24 meses	Caminhada moderada, exercícios resistidos, equilíbrio, e aconselhamento comportamental.	Estrutura cerebral e aptidão cardiorrespiratória	A intervenção aumentou o volume do hipocampo.
Wagner et al. (2015)	34 estudantes /25.0 ± 3.3 anos	6 semanas	A intervenção foi realizada 6 semanas, 3 dias p/ semana, 60 min. p/dia. A intensidade era de 85% da potência máxima.	Análises sanguíneas, BDNF e estrutura cerebral.	O grupo intervenção reduziu o volume do hipocampo na região CA2 e CA3.
Carlson et al. (2015)	111 idosos / 67.2 (6.1)	24 meses	Intervenção para engajamento produtivo	Estrutura cerebral	A intervenção aumentou o volume do hipocampo nos homens.
Best et al. (2015)	155 idosos /65-75 anos	12 meses	Treino resistido; 40 min/sessão; 2 séries de 6-8 repetições; 1 e 2x por semana, e grupo controle.	Cognição, potência muscular e volume cerebral	A intervenção não aumentou o volume do hipocampo.
Niemann et al. (2014)	91 idosos /62-79 anos	12 meses	3x/semana; 45-60 min/sessão; 75-80% FCmax	Aptidão física e volume hipocampal	A intervenção aumentou o volume do hipocampo.
ter Brinke et al. (2015)	29 idosos /70-80 anos	6 meses	2x/semana; TR: 2 séries de 6-8 RM TA: 70-80% Fcmax	Volume do hipocampo, aprendizagem e memória verbal.	O grupo TACIM aumentou o volume do hipocampo.
Morris et al. (2017)	68 idosos / >55 anos	26 semanas	TACIM: 3-5x/semana: 150 min/sessão; 60-75% Fcreserva. Controle: alongamentos.	Função executiva, memória, sintomas de depressão, volume cerebral.	O grupo intervenção não aumentou o volume do hipocampo.

Entre os estudos incluídos na revisão sistemática, as amostras foram compostas em média por 86,5 (±81,9) indivíduos, variando de 11 para 319 sujeitos. Um estudo avaliou a resposta do exercício físico no volume cerebral em crianças, oito em idosos e os demais com adultos. O tempo médio de duração das intervenções foram de 54,3 (±56,1) semanas. Sete intervenções adotaram como protocolo de treinamento o MICT, dois utilizaram protocolos de treinamento concorrente (MICT + treinamento resistido - TR) e dois abordaram na intervenção programa de TR. Ainda, seis estudos encontraram resposta positiva do exercício

físico no volume do hipocampo, com quatro tendo utilizado somente MICT, um utilizou protocolo de treinamento concorrente e o último abordou a promoção de atividade física e hábitos saudáveis.

Sobre a avaliação qualitativa dos estudos, o escore médio obtido pelos manuscritos através da escala Downs & Black foi de $18,9 \pm 4,2$ pontos. Ainda, o escore máximo alcançado entre os avaliados foi de 20 pontos, em cinco estudos. Willems e colaboradores (2015) definiram que estudos com escore >19 pontos devem ser considerados de alta qualidade metodológica, refletindo dois terços do escore máximo alcançável. Desta forma, sete estudos adicionados à revisão e a metanálise apresentaram qualidade metodológica moderada ou alta.

Entre os estudos adicionadas na revisão sistemática, dez apresentaram dados suficientes para serem adicionados na metanálise. Foi avaliado o efeito do exercício no volume total (reportado em cm^3) do hipocampo em 547 indivíduos. A análise mostrou que grupo que realizou exercício físico obteve volume total do hipocampo, em média, $0,39$ ($0,18$ - $0,61$) cm^3 ($p < 0,001$; $I^2 = 0,0\%$) maior quando comparado com grupo controle.

Ainda, a análise de sensibilidade mostrou que quando estratificado para o tipo de treinamento físico, o MICT foi capaz de aumentar o volume total do hipocampo em $0,34$ ($0,10$ - $0,58$) cm^3 em uma amostra de 337 pessoas ($I^2 = 12,9\%$; $p = 0,329$). Estudos como o de Erickson et al. (2011) mostram que esse modelo de EF é capaz de ampliar o volume do hipocampo, principalmente, em resposta ao aumento da concentração de neurotrofinas nesta região, como o BDNF.

Além disso, o grupo de estudos que adotou no protocolo da intervenção o TR também observaram modificações estatisticamente significativas no mesmo desfecho, com o TR sendo capaz de aumentar o volume do hipocampo em $0,49$ ($0,06$ - $0,89$) cm^3 ($I^2 = 0,0\%$; $p = 0,329$; $n = 105$). Apesar de a resposta do TR sobre os níveis de BDNF parecerem inconsistentes, o TR eleva as concentrações do fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1, que esta diretamente relacionado com a criação, proteção neuronal e plasticidade sináptica (MOREL et al., 2017).

4. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos no presente estudo permitem sugerir que o exercício físico, especialmente o MICT e o TR, são capazes de induzir mudanças no volume do hipocampo em humanos. Devido a isso, políticas públicas devem encorajar as pessoas, especialmente enquanto ainda jovens, a adotarem um estilo de vida ativo. Assim, o exercício poderá atuar como fator neuroprotetor, acionando vias de proteção neuronal, como aumento na concentração de BDNF, redução do estresse oxidativo e infiltração de células inflamatórias no hipocampo, a fim de prevenir perda cognitiva e funcional, garantindo ao indivíduo um envelhecimento saudável.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BEST, J. R. et al. Long-Term Effects of Resistance Exercise Training on Cognition and Brain Volume in Older Women: Results from a Randomized Controlled Trial. *J Int Neuropsychol Soc*, v. 21, n. 10, p. 745-56, Nov 2015. ISSN 1355-6177.
2. BUGG, J.M.; HEAD, D.; Exercise moderates age-related atrophy of the medial temporal lobe. *Neurobiol Aging*, v.32, n.3, p.506-514, 2011.
3. BUNKETORP KALL, L. et al. Effects of a Curricular Physical Activity Intervention on Children's School Performance, Wellness, and Brain Development. *J Sch Health*, v. 85, n. 10, p. 704-13, Oct 2015. ISSN 0022-4391.

4. CARLSON, M. C. et al. Impact of the Baltimore Experience Corps Trial on cortical and hippocampal volumes. *Alzheimers Dement*, v. 11, n. 11, p. 1340-8, Nov 2015. ISSN 1552-5260.
5. DOWNS, S.H.; BLACK, N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. **Journal of epidemiology and community health**, v.52, n.6, p.377-384, 1998.
6. ERICKSON, K.; VOSS, M.; PRAKASH, R.; BASAK, C.; SZABO, A.; CHADDOCK, L. et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.108, n.7, p.3017-3022, 2011.
7. ESPELAND, M. A. et al. Brain and white matter hyperintensity volumes after 10 years of random assignment to lifestyle intervention. *Diabetes Care*, v. 39, n. 5, p. 764-771, 2016. ISSN 01495992 (ISSN)
8. KLEEMEYER, M. M. et al. Changes in fitness are associated with changes in hippocampal microstructure and hippocampal volume among older adults. *NeuroImage*, v. 131, p. 155-161, 2016. ISSN 10538119 (ISSN).
9. MOREL, G.R.; LEÓN, M.L.; URIARTE, M.; REGGIANI, P.C.; GOYA, R.G. Therapeutic potential of IGF-I on hippocampal neurogenesis and function during aging. **Neurogenesis**, v.4, n.1, 2017.
10. MORRIS, J. K. et al. Aerobic exercise for Alzheimer's disease: A randomized controlled pilot trial. *PLoS One*, v. 12, n. 2, p. e0170547, 2017.
11. MUELLER, K. et al. Physical exercise in overweight to obese individuals induces metabolic- and neurotrophic-related structural brain plasticity. *Front Hum Neurosci*, v. 9, p. 372, 2015.
12. NIEMANN, C.; GODDE, B.; VOELCKER-REHAGE, C. Not only cardiovascular, but also coordinative exercise increases hippocampal volume in older adults. *Frontiers in aging neuroscience*. 6 2014.
13. PAJONK, F. G. et al. Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, v. 67, n. 2, p. 133-43, 2010.
14. RAZ, N.; LINDENBERGER, U.; RODRIGUE, K.M.; KENNEDY, K.M.; HEAD, D.; WILLIAMSON, A. et al. Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. **Cereb Cortex**, v.15, n.11, p.1676-1689, 2005.
15. ROSANO, C. et al. Hippocampal Response to a 24-Month Physical Activity Intervention in Sedentary Older Adults. *Am J Geriatr Psychiatry*, Nov 15 2016. ISSN 1064-7481.
16. TEN BRINKE, L.F.; BOLANDZADEH, N.; NAGAMATSU, L.S.; HSU, C.L.; DAVIS, J.C.; MIRAN-KHAN, K. et al. Aerobic exercise increases hippocampal volume in older women with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial. **Br J Sports Med**, v.49, n.4, p.248-254, 2015.
17. WAGNER, G. et al. Hippocampal structure, metabolism, and inflammatory response after a 6-week intense aerobic exercise in healthy young adults: A controlled trial. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, v. 35, n. 10, p. 1570-1578, 2015
18. WILLEMS, L.M.; VRIEZEKOLK, J.E.; SCHOUFFOER, A.A.; POOLE, J.L.; STAMM, T.A.; BOSTROM, C. et al. Effectiveness of Nonpharmacologic Interventions in Systemic Sclerosis: A Systematic Review. **Arthritis Care Res**, v.67, n.10, p.1426-1439, 2015.