

VULNERABILIDADE NEUROANATÔMICA DOS SUBCAMPOS HIPOCAMPAIS NO CONTINUUM DA DOENÇA DE ALZHEIMER: ACHADOS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E ASSOCIAÇÃO COM O DECLÍNIO COGNITIVO

NEUROANATOMICAL VULNERABILITY OF HIPPOCAMPAL SUBFIELDS IN THE ALZHEIMER'S DISEASE CONTINUUM: MRI FINDINGS AND ASSOCIATION WITH COGNITIVE DECLINE

Nathália Emanuelle Wianês¹, Evair Josino da Silva², Gianne Pena Viltres¹

¹Discente do curso de Medicina da Afya – Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns; ²Docente do curso de Medicina da Afya – Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns

E-mail do autor correspondente: gianneviltres@gmail.com

Eixo Temático: 01-SAÚDE

RESUMO

Introdução: A doença de Alzheimer apresenta neurodegeneração progressiva que afeta precocemente o hipocampo, cujos subcampos podem apresentar diferentes padrões de vulnerabilidade. **Objetivo:** Analisar alterações dos subcampos hipocampais identificadas por ressonância magnética ao longo do continuum da doença de Alzheimer, considerando vulnerabilidade anatômica, memória e cognição, progressão clínica e conversão para a doença de Alzheimer, além das técnicas de aquisição e segmentação. **Método:** Revisão integrativa realizada nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e Biblioteca Virtual em Saúde, incluindo estudos publicados entre 2016 e agosto de 2026. Foram incluídos estudos originais em adultos que avaliaram individualmente subcampos hipocampais por ressonância magnética in vivo, com qualidade metodológica avaliada pelo Joanna Briggs Institute. **Resultados:** Entre 26 estudos, CA1 e regiões subiculares apresentaram alterações mais consistentes a partir do comprometimento cognitivo leve, com envolvimento progressivamente mais disseminado na doença estabelecida. Alterações subcampais associaram-se à memória, cognição e progressão clínica, com influência dos métodos de aquisição e segmentação. **Conclusão:** A análise subcampal acrescenta informações à avaliação hipocampal, embora a heterogeneidade metodológica limite sua aplicação clínica isolada.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Hipocampo. Imagem por Ressonância Magnética. Comprometimento Cognitivo Leve. Memória.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer disease involves progressive neurodegeneration that affects the hippocampus early, with its subfields showing different patterns of vulnerability. **Objective:** To analyze changes in hippocampal subfields identified by magnetic resonance imaging throughout the Alzheimer disease continuum, considering anatomical vulnerability, memory and cognition, clinical progression and conversion to Alzheimer disease, as well as acquisition and segmentation techniques. **Method:** Integrative review conducted in PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, and the Virtual Health Library, including studies published between 2016 and August 2026. Original studies involving adults that individually assessed hippocampal subfields using in vivo magnetic resonance imaging were included, with methodological quality assessed using Joanna Briggs Institute instruments. **Results:** Among 26 studies, CA1 and subicular regions showed more consistent changes from mild

cognitive impairment onward, with progressively widespread involvement in established disease. Subfield changes were associated with memory, cognition, and clinical progression, with findings influenced by acquisition and segmentation methods. Conclusion: Hippocampal subfield analysis adds information to hippocampal assessment, although methodological heterogeneity limits its isolated clinical application.

Keywords: Alzheimer Disease. Hippocampus. Magnetic Resonance Imaging. Mild Cognitive Impairment. Memory.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais frequente de demência e representa importante problema de saúde pública, com impacto progressivo sobre autonomia, funcionalidade e qualidade de vida. Em 2021, cerca de 57 milhões de pessoas viviam com demência no mundo, e a DA respondeu por aproximadamente 60% a 70% dos casos.¹ Atualmente, a doença é compreendida como um processo biológico contínuo, no qual alterações relacionadas à β -amiloide e à tau podem preceder o comprometimento cognitivo.²

O hipocampo, estrutura central para memória e aprendizagem, é formado por subcampos com características anatômicas e funcionais distintas, como CA1, CA2, CA3, CA4, giro denteado, subículo e pré-subículo. Evidências de neuroimagem indicam que essas regiões apresentam diferentes graus de vulnerabilidade ao longo da DA, com redução volumétrica variável entre os estágios clínicos.³ A ressonância magnética permite investigar essas alterações de forma mais detalhada, porém diferenças de resolução, campo magnético, sequências, atlas e métodos de segmentação dificultam a comparação entre os estudos e a definição de um padrão uniforme de comprometimento subcampal.^{3,4}

Diante dessa heterogeneidade, torna-se relevante sintetizar as evidências disponíveis sobre a vulnerabilidade dos subcampos hipocampais e seu potencial valor cognitivo e prognóstico. Assim, esta revisão teve como objetivo analisar as alterações dos subcampos hipocampais identificadas por ressonância magnética ao longo do continuum da doença de Alzheimer, considerando vulnerabilidade anatômica, associação com memória e cognição, progressão clínica e conversão para DA, bem como a influência das técnicas de aquisição e dos métodos de segmentação.

MÉTODO

Trata-se de revisão integrativa da literatura, cuja pergunta norteadora foi estruturada pela estratégia PICO, considerando adultos ao longo do continuum da doença de Alzheimer, avaliação dos subcampos hipocampais por ressonância magnética, comparação entre

diferentes estágios clínicos ou grupos de referência e alterações estruturais, morfológicas ou microestruturais associadas à cognição e à progressão clínica. Definiu-se a seguinte pergunta: quais alterações dos subcampos hipocampus são identificadas por ressonância magnética ao longo do continuum da doença de Alzheimer e como se relacionam à cognição, à progressão clínica e à conversão para doença de Alzheimer?

A busca foi realizada em 28 de agosto de 2026 nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e Biblioteca Virtual em Saúde, incluindo LILACS, contemplando publicações entre janeiro de 2016 e agosto de 2026. Foram utilizados os descritores “Alzheimer Disease”, “Hippocampus” e “Magnetic Resonance Imaging”, associados a termos sobre comprometimento cognitivo leve, subcampos hipocampus, cognição, memória e progressão, com os operadores AND e OR adaptados a cada base.

Foram incluídos estudos originais com adultos, publicados em português, inglês ou espanhol, com texto completo disponível, que avaliaram individualmente um ou mais subcampos hipocampus por ressonância magnética in vivo estrutural, morfológica ou microestrutural ao longo do continuum da doença de Alzheimer. Estudos exclusivamente com comprometimento cognitivo leve foram elegíveis quando apresentavam vínculo explícito com a doença, como caráter amnésico ou prodrômico, biomarcadores ou acompanhamento de conversão. Excluíram-se revisões, editoriais, cartas, resumos de congresso sem publicação completa, estudos com animais ou post-mortem, trabalhos restritos ao hipocampo total, estudos exclusivamente funcionais, duplicatas e investigações sem vínculo suficiente com a doença de Alzheimer ou com informações metodológicas insuficientes.

A seleção ocorreu pela leitura de títulos e resumos, seguida da avaliação dos textos completos potencialmente elegíveis, resultando em 26 estudos. A qualidade metodológica foi avaliada pelos instrumentos do Joanna Briggs Institute (JBI)⁵, utilizando-se o checklist correspondente a cada delineamento e considerando aspectos de seleção amostral, mensuração, fatores de confusão, análise estatística e acompanhamento, quando aplicável. Os dados foram extraídos quanto à amostra, estágio clínico, técnica de ressonância magnética, método de segmentação, subcampos e principais achados, sendo sintetizados em quatro eixos: vulnerabilidade anatômica; memória/cognição; progressão longitudinal e conversão para doença de Alzheimer; e influência da técnica de ressonância magnética e do método de segmentação.

RESULTADOS

Foram incluídos 26 estudos, publicados entre 2017 e 2026, envolvendo indivíduos cognitivamente preservados, estágios pré-clínicos, comprometimento cognitivo leve (CCL) e doença de Alzheimer (DA), com abordagens transversais e longitudinais. Os trabalhos utilizaram diferentes modalidades de ressonância magnética (RM) e métodos de segmentação dos subcampos hipocampais. Os achados foram sintetizados em quatro eixos temáticos.

Vulnerabilidade anatômica dos subcampos hipocampais ao longo do continuum da doença de Alzheimer: Nas fases cognitivamente preservadas ou pré-clínicas, os achados foram discretos e heterogêneos. Alterações no pré-subículo foram associadas à positividade para beta-amiloide, enquanto abordagens multimodais identificaram alterações em subcampos hipocampais mesmo na fase assintomática.^{6,7} A partir do CCL, especialmente em apresentações amnésticas ou prodrômicas, CA1 e regiões subiculares destacaram-se entre os achados mais recorrentes, acompanhados por alterações em outros compartimentos, como CA4 e giro denteado. Na DA estabelecida, observou-se comprometimento mais disseminado dos subcampos.^{8,9}

Associação entre alterações dos subcampos hipocampais e memória/cognição: Alterações volumétricas e microestruturais apresentaram associação com o desempenho cognitivo, principalmente com a memória. O pré-subículo mostrou relação entre deposição de beta-amiloide/tau e função mnésica, enquanto alterações em CA1, giro denteado e outras regiões foram relacionadas a biomarcadores e desempenho cognitivo.⁹⁻¹¹ Esses achados indicam que a relação entre estrutura hipocampal e cognição não se restringe ao volume total do hipocampo, envolvendo subcampos com diferentes padrões de comprometimento.

Progressão longitudinal e conversão para doença de Alzheimer: Os estudos longitudinais demonstraram associação entre alterações dos subcampos e progressão clínica. Características estruturais hipocampais contribuíram para identificar indivíduos com CCL em maior risco de conversão para DA, com destaque para alterações no subículo e na cauda hipocampal.^{12,13} Em indivíduos que progrediram para DA, também foram observadas reduções longitudinais em fimbria, subículo e giro denteado, além de associação entre mudanças subcampais e declínio cognitivo.¹⁴ A morfometria de superfície demonstrou ainda alterações de espessura, curvatura e girificação relacionadas à progressão e à cognição.¹⁵

Influência da técnica de ressonância magnética e do método de segmentação: Houve heterogeneidade entre as técnicas de aquisição e análise empregadas. A RM estrutural

associada à segmentação automatizada foi amplamente utilizada, enquanto abordagens multimodais e de difusão permitiram identificar alterações microestruturais além da volumetria convencional.^{7,9,14} Protocolos T2 de alta resolução com segmentação automatizada possibilitaram análise volumétrica detalhada, enquanto a morfometria de superfície com HippUnfold acrescentou medidas de espessura, curvatura e girificação.^{11,15} As diferenças entre resolução, modalidade de RM e método de segmentação contribuíram para a variabilidade dos achados entre os estudos.

CONCLUSÃO

A revisão evidenciou que os subcampos hipocâmpais apresentam vulnerabilidade diferencial ao longo do continuum da doença de Alzheimer, com alterações mais consistentes em CA1 e regiões subiculares a partir do comprometimento cognitivo leve e envolvimento mais disseminado nos estágios avançados. Essas alterações associaram-se à memória, cognição e progressão clínica, indicando que a análise subcampal pode complementar a avaliação global do hipocampo, sobretudo quando integrada a biomarcadores e acompanhamento longitudinal. Entretanto, a heterogeneidade entre protocolos de ressonância magnética e métodos de segmentação ainda limita a comparação dos achados e sua aplicação clínica isolada. Estudos futuros devem priorizar maior padronização metodológica, coortes longitudinais e integração entre medidas estruturais, microestruturais, biomarcadores e desempenho cognitivo, visando esclarecer o valor prognóstico dos subcampos hipocâmpais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Dementia [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2026 [cited 2026 Aug 30]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
2. Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement*. 2024;20(8):5143-5169.
3. Zhang J, Xie L, Cheng C, Liu Y, Zhang X, Wang H, et al. Hippocampal subfield volumes in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Brain Imaging Behav*. 2023;17(6):778-793.
4. Sämann PG, Iglesias JE, Gutman B, Grotegerd D, Leenings R, Flint C, et al. FreeSurfer-based segmentation of hippocampal subfields: a review of methods and applications, with a novel quality control procedure for ENIGMA studies and other collaborative efforts. *Hum Brain Mapp*. 2022;43(1):207-233.

5. Aromataris E, Lockwood C, Porritt K, Pilla B, Jordan Z, editors. JBI Manual for Evidence Synthesis [Internet]. Adelaide: JBI; 2024 [cited 2026 Aug 30]. Available from: <https://synthesismanual.jbi.global>
6. Parker TD, Cash DM, Lane CAS, Lu K, Malone IB, Nicholas JM, et al. Hippocampal subfield volumes and pre-clinical Alzheimer's disease in 408 cognitively normal adults born in 1946. *PLoS One*. 2019;14(10):e0224030.
7. Wu J, Shahid SS, Lin Q, Hone-Blanchet A, Smith JL, Risk BB, et al. Multimodal magnetic resonance imaging reveals distinct sensitivity of hippocampal subfields in asymptomatic stage of Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:901140.
8. Mak E, Gabel S, Su L, Williams GB, Arnold R, Passamonti L, et al. Multi-modal MRI investigation of volumetric and microstructural changes in the hippocampus and its subfields in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and dementia with Lewy bodies. *Int Psychogeriatr*. 2017;29(4):545-555.
9. Shahid SS, Wen Q, Risacher SL, Farlow MR, Unverzagt FW, Apostolova LG, et al. Hippocampal-subfield microstructures and their relation to plasma biomarkers in Alzheimer's disease. *Brain*. 2022;145(6):2149-2160.
10. Jacobs HIL, Augustinack JC, Schultz AP, Hanseeuw BJ, Locascio J, Amariglio RE, et al. The presubiculum links incipient amyloid and tau pathology to memory function in older persons. *Neurology*. 2020;94(18):e1916-e1928.
11. Rich A, Oh H; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Distinctive volumetric associations between plasma p-tau181 and hippocampal formation structures across the Alzheimer's disease continuum. *J Alzheimers Dis*. 2025;107(2):561-574.
12. Kung TH, Chao TC, Xie YR, Pai MC, Kuo YM, Lee GGC. Neuroimage biomarker identification of the conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Front Neurosci*. 2021;15:584641.
13. Punzi M, Sestieri C, Picerni E, Chiarelli AM, Padulo C, Delli Pizzi A, et al. Atrophy of hippocampal subfields and amygdala nuclei in subjects with mild cognitive impairment progressing to Alzheimer's disease. *Heliyon*. 2024;10(6):e27429.
14. Lim S, Lee Y. Longitudinal analysis of hippocampal subfield atrophy and network centrality associated with cognitive decline in Alzheimer's disease progression. *Med Phys*. 2026;53(3):e70379.
15. Aziz S, Penheiro R, Morrison C, Zhukovsky P, Anderson JAE; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Longitudinal surface-based morphometry changes in the hippocampus in dementia. *Neuropsychologia*. 2026;228:109470.