

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

CURSO DE MEDICINA

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado “Impacto da atividade física no volume de diferentes áreas e estruturas encefálicas: uma revisão sistemática” realizado pela aluna Sara Oliveira Dias de Lucena está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof^a Dr^a Débora Driemeyer Wilbert

Assinatura do Orientador do Trabalho

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

CURSO DE MEDICINA

Aluna: Sara Oliveira Dias de Lucena

Orientadora: Prof. Dra. Débora Driemeyer Wilbert

Co-orientador: Prof. Dr. Lucas Melo Neves

**Impacto da atividade física no volume de diferentes áreas e
estruturas encefálicas: uma revisão sistemática**

São Paulo

2025

UNIVERSIDADE SANTO AMARO
CURSO DE MEDICINA

Aluna: Sara Oliveira Dias de Lucena

Orientadora: Prof. Dra. Débora Driemeyer Wilbert

Co-orientador: Prof. Dr. Lucas Melo Neves

**Impacto da atividade física no volume de diferentes áreas e
estruturas encefálicas: uma revisão sistemática**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro- UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientadora: Profa Dra Débora Driemeyer Wilbert

Co-orientador: Prof Dr Lucas Melo Neves

São Paulo

2025

L968i	<p>Lucena, Sara Oliveria Dias de Impacto da atividade física no volume de diferentes áreas e estruturas encefálicas: uma revisão sistemática / Sara Oliveria Dias de Lucena. – São Paulo, 2025.</p> <p>20 p. : il., P&B. Orientador: Dra. Débora Driemeyer Wilbert. Coorientador: Dr. Lucas Melo Neves.</p> <p>Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Santo Amaro, 2025. Bibliografia incluída.</p> <p>1. Atividade física. 2. Idoso. 3. Volume encefálica. I. Wilbert, Débora Driemeyer. II. Neves, Lucas Melo. III. Universidade Santo Amaro. IV. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDD 611.8</p>
-------	--

Aluna: Sara Oliveira Dias de Lucena

Orientadora: Prof. Dra. Débora Driemeyer Wilbert

Co-orientador: Prof. Dr. Lucas Melo Neves

Impacto da atividade física no volume de diferentes áreas e estruturas encefálicas: uma revisão sistemática

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientadora: Prof^a Dr^a Débora Driemeyer Wilbert

Co-orientador: Prof. Dr. Lucas Melo Neves

São Paulo, ____ de _____ de 2025

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Orientador

Prof. Dr. _____

Avaliador

Prof. Dr. _____

Avaliador

Conceito Final

Impacto da atividade física no volume de diferentes áreas e estruturas encefálicas: uma revisão sistemática

Impact of physical activity on the volume of different brain areas and structures: a systematic review

Lucena, Sara Oliveira Dias de ¹

Wilbert, Driemeyer Débora ²

Neves, Melo Lucas ³

RESUMO

Introdução: O envelhecimento fisiológico é acompanhado pela diminuição do volume encefálico (atrofia encefálica), o qual está relacionado, muitas vezes, piora cognitiva no idoso, e, desse modo, corresponde a um fator de risco importante para o desenvolvimento de demência. **Justificativa:** Evidências apontam a atividade física como uma estratégia eficiente na prevenção e/ou atenuação dessa atrofia. No entanto, não existe uma concordância na literatura referente as áreas e estruturas encefálicas impactadas positivamente por essa prática. **Objetivo:** Sintetizar o potencial da atividade física em minimizar a atrofia encefálica bem como indicar as áreas e estruturas impactadas. **Métodos:** Revisão sistemática, a busca foi realizada nas bases de dados *PubMed*, *Web of Science* e *Embase*, seguindo o guidelines para revisão sistemática PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses). As ferramentas *EndNote* e *Rayyan* foram utilizadas na execução do processo. Os critérios de inclusão adotados foram: estudos com desenhos observacionais; com medidas de atividade física e volume encefálico; com população com idade média ≥ 60 anos. **Resultados:** Na busca inicial, foram encontrados 2.887 estudos, os quais foram revisados, sendo que 10 estudos atenderam os critérios de inclusão. Considerando esses 10 estudos incluídos, um total de 1.168 idosos compuseram a amostra, com predominância de idosos entre 60 e 70 anos, sendo que questionários foi a ferramenta mais comum para aferir atividade física. Em relação as medidas encefálicas, a maior parte dos estudos analisaram mais de uma área. Identificamos entre as medidas encefálicas, áreas e estruturas como do encéfalo total, hipocampo, pré- frontal, occipito-temporal, cerebelo, lobo anterior, lobo posterior, córtex pré-frontal dorsolateral, giro denteado, córtex entorrinal, giro fusiforme, lobo temporal medial, córtex parahipocampal, córtex perirrinal, tálamo, giro frontal inferior, giro frontal médio, e giro pré- central. Adicionalmente, verificamos que a principal área impactada pela atividade física é o hipocampo. **Conclusão:** A relação entre maior atividade física e maior volume encefálico é bem estabelecida, sendo que mais de 10 áreas tem sido foco dos estudos nessa temática. O efeito benéfico da atividade física é verificado emdiversas regiões no volume encefálico de idosos, destacando-se o cíngulato e o hipocampo. Palavras-chave: Atividade física. Idoso. Volume encefálico

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. msara2@estudante.unisa.br

² Prof. Dra. Discente da Universidade Santo Amaro.

³ Prof. Dr. Discente na Universidade Estadual Paulista. lucasmeloneves09@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população é impactado tanto pela redução das taxas de natalidade como pelo aumento da expectativa de vida e consequente redução da mortalidade ¹. Tal realidade exige o direcionamento de atenção para o impacto do envelhecimento na vida dessa parcela da população, onde destacamos as mudanças na saúde cognitiva do idoso, a qual se tornou uma questão relevante de saúde pública ². De fato, uma piora no desempenho em atividades cognitivas que envolvam memória e função executiva acompanham o processo de envelhecimento ³. Adicionalmente, essas alterações são acompanhadas de mudanças na estrutura encefálica, sendo a redução do volume do encéfalo ocorre tanto não associado à doenças como em quadros demenciais ⁴.

A redução do volume encefálico ocorre devido uma diminuição da integridade, tanto da substância cinzenta, quanto da substância branca presentes no encéfalo ⁵. Logo, é necessário propor medidas que possam prevenir ou atenuar a atrofia cerebral. Tanto as estratégias farmacológicas, com o uso de anti-inflamatórios não esteroides ou anti-hipertensivos, quanto as estratégias não farmacológicas, com o uso de intervenções com musicoterapia ou atividade física, podem colaborar para uma menor redução do volume encefálico ^{6, 7}. Importante destacar que mesmo uma prática de atividade física não sistematizada pode proporcionar proteção contra a demência, em comparação com a não realização dessa atividade ⁸. De fato, diversos estudos em idosos saudáveis têm evidenciado o efeito positivo da prática da atividade física não sistematizada no volume encefálico ⁸⁻¹⁵.

Apesar de recentes meta-análise terem avaliado o impacto de intervenções longitudinais de exercício físico no volume encefálico de idosos em estruturas como substância branca ¹³ e hipocampo ^{16, 17}, ao melhor do nosso conhecimento, apenas uma meta-análise está disponível considerando a atividade física habitual e volume encefálico ¹³. Importante destacar que estudos observacionais considerando a atividade física e volume encefálico em idosos têm explorado outras estruturas como volume encefálico total, substância cinzenta total ¹⁸, substância branca total ¹⁹, substância cinzenta cortical, lobo temporal, córtex pré-frontal ¹⁰, córtex motor ²⁰ e hipocampo ¹⁰. Finalmente, um recente estudo apresenta as diferenças do volume encefálico de idosos que atendem ou não a recomendação de atividade física de 71

áreas e estruturas encefálicas, demonstrando que os idosos fisicamente ativos apresentam maior volume em 39 estruturas e 9 áreas encefálicas.

Assim, o presente estudo se propôs a revisar estudos com desenhos observacionais com idosos saudáveis, objetivando descrever as estruturas e áreas encefálicas impactadas positivamente pela atividade física.

2. JUSTIFICATIVA

Doenças associadas ao declínio cognitivo estão relacionadas a atrofia encefálica, existindo diversos estudos ¹⁰⁻¹⁵ que apontam a prática da atividade física habitual como forma de prevenção da redução do volume do encéfalo. Entretanto, não está claro quais estruturas e áreas podem se beneficiar pela atividade física. Desse modo, a presente revisão sistemática, ao identificar em idosos saudáveis quais áreas e estruturas encefálicas possuem a atrofia atenuada pela prática da atividade física habitual, possibilita apontar com maior precisão tais benefícios.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Revisar e sumarizar a literatura disponível em relação a atividade física e volume encefálico, descrevendo as características dos estudos considerando a idade média dos participantes, número de sujeitos analisados, ferramenta usadas para aferir atividade física e o volume encefálico.

Sintetizar evidências científicas que discorrem sobre o potencial do uso da atividade física, em indivíduos idosos saudáveis, como recurso para minimizar a atrofia encefálica.

3.2 Objetivo específico

Identificar áreas e estruturas encefálicas impactadas pela atrofia encefálica;
Descrever instrumentos utilizados na avaliação da atividade física;

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Esse estudo de revisão sistemática foi registrado na plataforma PROSPERO, está de acordo com as diretrizes do PRISMA ²¹.

4.1. Pesquisa e seleção de estudos

Do início até maio de 2023, bases de dados online (Embase, Web of Science, e PubMed) foram utilizadas para busca de estudos observacionais que investigassem em idosos a prática de atividade física (atividade física diária em qualquer intensidade) e desfechos de volume encefálico. A estratégia *PICO* – população, intervenção (exposição), comparação, *outcomes* (desfecho), foi utilizada na busca considerando os termos: População: elderly or older adults or middle or aged or elderly people or geriatric; exposição: physical activity or sedentary behavior or physical activities or active living or device-based or accelerometer or activity monitor or motion sensor or IPAQ or MVPA; Comparação: control or control group or group control or group, control or groups, controls; Outcome: brain volume or brain atrophy or magnetic resonance or MRI.

4.2. Critérios de seleção

O presente estudo contou com dois revisores independentes (SODL, LMN), sendo consultado um terceiro revisor, em caso de divergências no decorrer do processo de inclusão dos estudos. Os títulos e resumos foram selecionados, e os estudos incluídos se apresentassem:

Critérios de inclusão: 1) Estudos com pessoas com 60 anos ou mais sem diagnóstico de doenças explicitamente citada nos critérios de inclusão (Alzheimer, Parkinson, pós AVE, Diabetes, Hipertensão, depressão etc); 2) Estudos com medida de atividade física habitual (Ex.: IPAQ); 3) Estudos com medida de volume encefálico (ex.: ressonância magnética); 4) Estudos com desenhos transversais. Os critérios de exclusão adotados foram: 1) Estudos com modelo *in vitro* ou modelos animais; 2) Protocolo de estudo, resumo de congresso, estudo de revisão.

4.3. Medidas de interesse

O desfecho primário da presente revisão foi o volume das estruturas encefálicas (visualizado, por meio de imagens de ressonância magnética). Nesses estudos identificamos grupos com menor e maior tempo de atividade física (reportado em minutos) mensurada por meio de questionários ou acelerômetro.

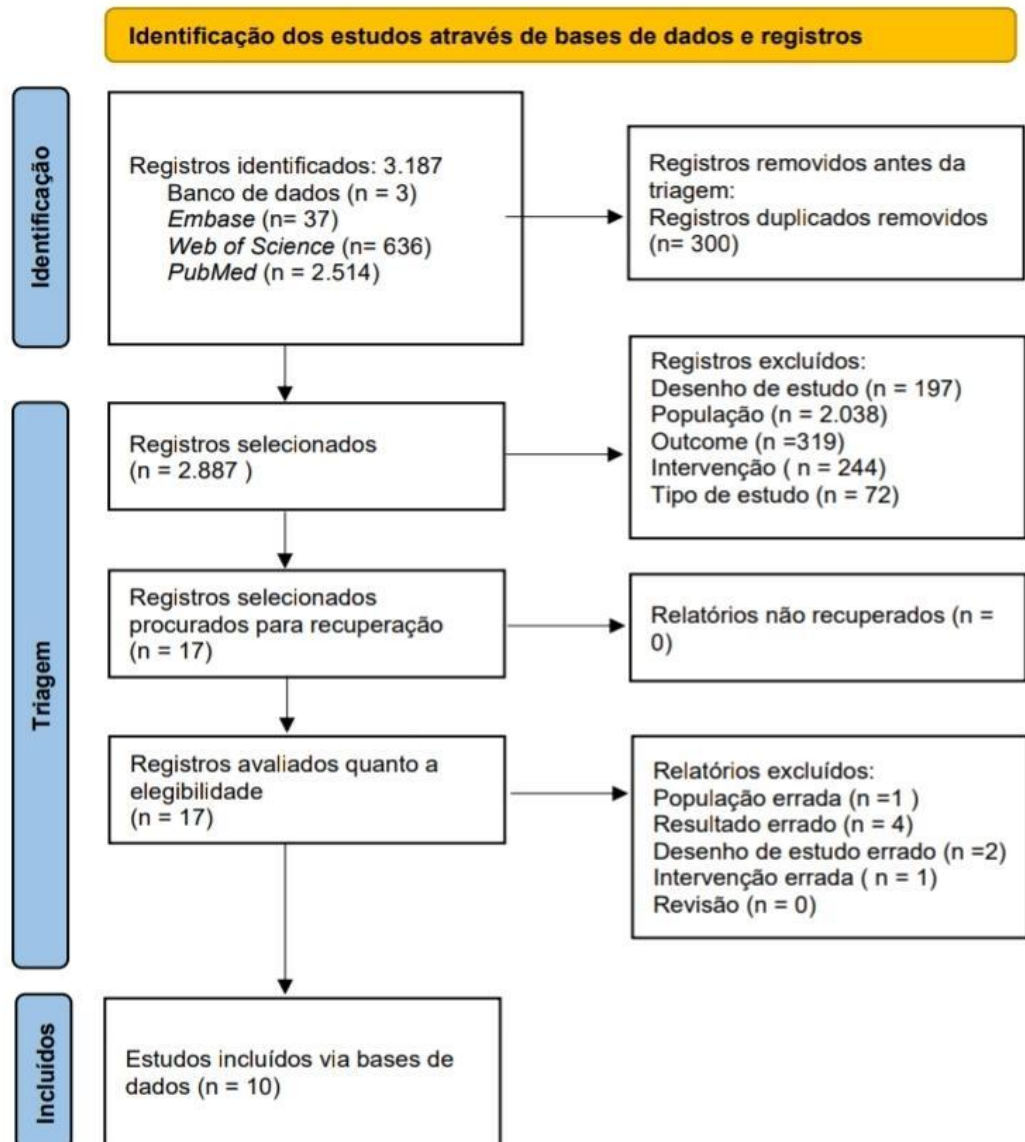
4.4. Extração dos dados

Dois revisores independentes (SODL, LMN) utilizaram um formulário padronizado, criado no *Microsoft Accesses/Excel* para extração dos dados. As informações coletadas consistiam em: título do artigo, autor, ano de publicação, idade média dos sujeitos, número de sujeitos analisados, ferramenta utilizada para aferir o tempo de atividade física (ex: acelerômetro, questionário), ferramenta utilizada para medir volume encefálico (ex: ressonância magnética), área ou estrutura do volume encefálico aferido (ex: encéfalo total, hipocampo, tálamo).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca inicial identificou 3.187 estudos (Embase - n=37; Web of Science - n=636; Pubmed- n=2.514). Após a eliminação dos artigos duplicados (n=300), revisamos 2.887 artigos por título e resumo. Mediante os critérios de inclusão e exclusão propostos inicialmente, identificamos 17 artigos, os quais tiveram o seu texto completo analisado. Ao final dessa etapa foram selecionados 10 estudos ^{2, 22 -30}. As etapas mencionadas anteriormente foram detalhadas no fluxograma 1.

Figura 1 - Fluxograma



Na Tabela 1, apresentamos detalhes dos estudos selecionados. Em resumo, os estudos observacionais selecionados foram publicados entre os anos de 2010 e 2022, com predominância de grupos com sujeitos entre 60 e 70 anos. Ao todo foram analisados 1.168 sujeitos, sendo que sete estudos apresentaram menos que 100 participantes, e em sete estudos houve predominância de integrantes do sexo feminino.

Em relação a medida de atividade física utilizada, houve predominância da medida de atividade física auto relatada, por meio do questionário (n= 6). Os questionários utilizados foram: Community Health Activities Model Program for Seniors (CHAMPS) ²², Freiburg ²⁴, Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) ²⁹, IPAQ ²⁸, Physical Activity Scale for the elderly (PASE) ²⁵. A acelerometria

foi utilizada nos demais estudos (n=5), por meio das seguintes ferramentas: ActiGraph²³, Actical, Sensewear (SWA)²⁶, Step Activity Monitor (SAM)²⁷. Em um estudo²⁹, tanto o questionário, quanto a acelerometria foram utilizados. Além disso, a ressonância magnética foi a escolha preferencial para medir o volume encefálico em todos os estudos observacionais elegidos^{2, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30}.

O impacto da atividade física na área e no volume encefálico foi analisado na maior parte dos estudos^{22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 39} em mais de uma região do encéfalo. Além do encéfalo total, as seguintes regiões foram destacadas: Hipocampo^{23, 26, 27, 29}, Pré-frontal^{24, 28}, Occipito-temporal²⁴, Cerebelo²⁴, lobo anterior²⁴, lobo posterior²⁴, Córtex pré-frontal dorsolateral²⁹, Giro denteado²⁸, Córtex entorrinal²⁸, Giro fusiforme²⁸, lobo Temporal medial²⁸, Córtex parahipocampal²⁸, Córtex Perirrinal²⁸, Tálamo²⁷, Giro frontal inferior²⁵, Giro frontal médio²⁵ e Giro pré-central²⁵.

Tabela 1- Estudos observacionais selecionados

Estudo	Idade (média e DP)	Número de sujeitos analisados (H/M)	Ferramenta para medir atividade física		Ferramenta para medir volume encefálico	Área volume encefálico avaliada
			Sigla	Tipo		
Balbim et al. 2022 ²²	66.6 ± 6.4	34 (15/19)	CHAMPS	Questionário	RM	substância branca (Global; Frontal; Temporal; Parietal; Occipital; Cingulado anterior; Cingulado posterior; Istmo do cingulado; Hiperintensidades da substância branca)
Engeroff, et al. 2018 ²³	75.0 ± 7.0	50 (-- --)	ActiGraph	Acelerômetro	RM	Hipocampo; Substância cinza;
Flöel et al. 2010 ²⁴	60.5 ± 6.9	75 (28/47)	Freiburg	Questionário	RM	Pré frontal; cingulado; occipito-temporal; cerebelo; lobo anterior; lobo posterior
Halloway et al. 2019 ³⁰	80.9 ± 7.2	262 (62/200)	Actical	Acelerômetro	RM	Substância cinza (subcortical; total; córtex)
Northey et al. 2020 ²⁹	75.1 ± 1.3	167 (95/72)	Sensewear e PATH	Acelerômetro e questionário	RM	Hipocampo; córtex pré-frontal dorsolateral; encéfalo total
Siddarth et al. 2018 ²⁸	60.4 ± 8.1	35 (10/25)	IPAQ	Questionário	RM	Giro denteado; Córtex Entorrinal; Giro Fusiforme; lobo temporal medial; Córtex Parahipocampal; Córtex Perirrinal
Varma et al. 2015 ²⁷	67.3 ± 6.1	92 (28/64)	SAM	Acelerômetro	RM	Hipocampo; Tálamo
Varma et al. 2016 ²⁶	67.3 ± 6.0	90 (27/63)	SAM	Acelerômetro	RM	Hipocampo
Weinstein, et al. 2012 ²⁵	66.4 ± 5.5	142 (51/91)	PASE	Questionário	RM	Giro frontal inferior; giro frontal médio; Giro precentral
Xu et al. 2014 ²	66.7 ± 9.6	59 (25/34)	RAPA	Questionário	RM	Encéfalo total

Legendas: CHAMPS = Community Healthy Activities Model Program for Seniors; RM = Ressonância magnética; SAM = Step activity monitor (SAM; Orthocare Innovations, Mt. Terrace, WA); SWA = SenseWear™ Armband (SWA; BodyMedia, PA, USA); PATH (Population Assessment of Tobacco and Health); Actical(C) (Mini Mitter, Bend, OR); RAPA = Rapid Assessment of Physical Activity; PASE = Physical Activity Scale for the Elderly.

Dos estudos elegidos, nove estudos ^{2, 23-30} observaram menos de seis áreas encefálicas e apenas um examinou mais de seis áreas ²². Tal estudo investigou o maior número de áreas encefálicas (n=8), sendo que este foi o único a também analisar exclusivamente a Substância branca (global, frontal, temporal, parietal, occipital, cíngulo anterior, cíngulo posterior, Istmo do cíngulo, e Hiperintensidades da substância branca). Dentre os estudos com menos de seis áreas observadas, apenas um ³⁰ olhou unicamente a substância cinza (subcortical, total, córtex). Por fim, destacamos que a região encefálica mais analisada foi o hipocampo (n= 4).

O volume das áreas encefálicas tem sido associado ao desempenho desenvolvido em relação à função executada por aquela área. Exemplificando, uma baixa performance em tarefas de funções executivas, foi associada a um menor volume do córtex pré-frontal, já a obtenção de habilidades é superior em indivíduos com maior volume nas regiões do estriado, córtex pré-frontal, e cerebelo ³¹. Dessa maneira, as áreas impactadas pela atividade física apontadas nesta revisão podem apresentar benefícios quanto ao seu funcionamento.

Algumas explicações fisiológicas são propostas para ilustrar os mecanismos pelos quais o exercício físico atua nas redes neurais. A atividade física estimula a proliferação de novas células cerebrais (neurogênese), as quais necessitam de maior aporte nutricional, e esta demanda é suprida pela estimulação do aparecimento de vasos sanguíneos (angiogênese) ³², resultando em maior volume encefálico ³³. Nesse sentido, o fator neurotrófico derivado do cérebro (BNDF), o Fator de crescimento derivado de insulina (IGF-1), e o fator de crescimento derivado do endotélio vascular (VEGF), destacam-se como principais moléculas envolvidas na plasticidade cerebral ³⁴.

A atividade física induz a angiogênese por atuação do IGF-1 e VEGF na multiplicação de células endoteliais e crescimento de novos vasos sanguíneos ³⁴. Possivelmente o IGF-1 medeia a indução do BNDF, o qual está relacionado a plasticidade sináptica em várias áreas encefálicas, como no córtex e no estriado, sendo que em estudos com animais, essa resposta demonstrou ser mais proeminente no hipocampo ^{6,35,36}.

O particular interesse por essa região é motivado, principalmente, pela relação entre as alterações em seu volume e o desenvolvimento de doenças neurológicas, tal como o cíngulo ⁴. Um estudo anterior evidenciou que a atrofia hipocampal basal é

o preditor de maior impacto para o desenvolvimento da doença de Alzheimer (DA) ³⁷. Sob tal aspecto, os dados encontrados pela presente revisão apontam um importante aumento do volume hipocampal, em virtude da prática regular da atividade física ^{26,27}, apoiando análises feitas anteriormente ³⁸. Esse aumento observado é essencialmente relevante para prescrição da atividade física na prática clínica, tendo em vista a atuação do hipocampo na memória ³⁹.

Adicionalmente, um significativo acréscimo no volume do cíngulo foi observado ^{22,24,25,29}, região ligada à ação e memória ⁴⁰. As informações encontradas apontaram que níveis mais elevados de atividade física foram associados à maior aumento, não só da substância branca, mas também da substância cinzenta em locais importantes do cíngulo ^{24,29}. A correlação entre nível de atividade física (leve, moderada, ou intensa) e volume encefálico também foi mencionada em outro estudo, o qual demonstrou que a atividade física de moderada a intensa promove maior disponibilidade de BDNF em adultos mais velhos ²³. Logo, graus elevados de exercício estão ligados à maiores benefícios à saúde cerebral.

Outro achado interessante encontrado por essa revisão diz respeito às diferenças de resposta ao exercício entre homens e mulheres. Dois estudos realizados por Varma e colaboradores analisaram o efeito da atividade diária de caminhar no volume encefálico de idosos. Nesse sentido, as mulheres apresentaram volume superior em sub-regiões do hipocampo, principalmente em áreas da superfície do subículo, em comparação com homens ²⁶. Além de que o aumento do volume hipocampal, comparativamente com o tálamo, foi evidenciado entre as mulheres idosas, mas não entre os homens, independente da intensidade da atividade praticada ²⁷.

Uma das razões pelas quais isso ocorre pode ser devido a distinta perfusão sanguínea cerebral entre homens e mulheres. Essa diferença foi investigada em uma pesquisa produzida por Parkes e colaboradores ⁴¹, na qual a perfusão cerebral total em mulheres foi 13% maior em relação aos homens. Sob tal aspecto, um estudo elegido por essa revisão, de maneira semelhante, demonstrou que mulheres possuem maior perfusão em resposta ao exercício do que homens, todavia, nesse caso, não foi estabelecido uma correlação entre o volume encefálico e a perfusão, por exemplo menor perfusão na atrofia encefálica ².

Além disso, durante a menopausa ocorre uma diminuição mais acentuada dos hormônios sexuais em relação à andropausa. Acredita-se que o exercício eleva esses

hormônios, os quais possuem propriedades neuroprotetoras, principalmente a testosterona, e como os níveis basais desses hormônios nas mulheres são menores em relação aos homens, elas usufruem de maiores benefícios dessa prática⁴², justificando os achados desta revisão.

O presente estudo possui algumas limitações. Primeiramente, não incluímos diversos artigos que realizaram intervenção (por exemplo treinamento cognitivo e uso de suplementos vitamínicos), visto que poderiam interferir na análise da resposta à realização do volume encefálico. Além disso, a maior parte dos artigos escolhidos envolviam a observação da atividade física diária nos últimos 7 dias^{22-24, 26, 27, 29, 30}, o que pode ser um viés considerando a possibilidade de alterações na atividade física ao longo de diferentes semanas.

5. CONCLUSÃO

A atividade física tem impacto positivo no volume encefálico, especialmente nas regiões do hipocampo e do cíngulo, áreas frequentemente acometidas por doenças neurológicas. Além disso, níveis mais elevados de atividade física (moderada a intensa) estiveram relacionados a alterações mais significativas na estrutura do cérebro, em comparação com a atividade física de leve intensidade. Destaca-se também que, principalmente as mulheres idosas percebem o impacto do exercício na qualidade de vida, principalmente do treinamento de força, em virtude das alterações hormonais que ocorrem com o envelhecimento. Logo, os achados encontrados, ao apontar importantes regiões impactadas pela atividade física, conferem embasamento para prescrição dessa prática em adultos mais velhos, como forma de minimizar a atrofia encefálica, e promover melhorias na saúde cognitiva dessa população.

REFERÊNCIAS

1. Kontis V, Bennett JE, Mathers CD, et al. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble. *Lancet* 2017; 389: 1323-1335. 2017/02/27. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)32381-9.
2. Xu X, Jerskey BA, Cote DM, et al. Cerebrovascular perfusion among older adults is moderated by strength training and gender. *Neuroscience letters* 2014; 560: 26-30.
3. Oschwald J, Guye S, Liem F, et al. Brain structure and cognitive ability in healthy aging: a review on longitudinal correlated change. *Reviews in the neurosciences* 2019; 31: 1-57.
4. Liu H, Yang Y, Xia Y, et al. Aging of cerebral white matter. *Ageing research reviews* 2017; 34: 64-76. 2016/11/21. DOI: 10.1016/j.arr.2016.11.006.
5. Bennett IJ and Madden DJ. Disconnected aging: cerebral white matter integrity and age-related differences in cognition. *Neuroscience* 2014; 276: 187-205.
6. Kane RL, Butler M, Fink HA, et al. Interventions to prevent age-related cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical Alzheimer's-type dementia. 2017.
7. Smith JC, Nielson KA, Woodard JL, et al. Physical activity reduces hippocampal atrophy in elders at genetic risk for Alzheimer's disease. *Frontiers in aging neuroscience* 2014; 6: 61. 2014/05/06. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00061.
8. Tan ZS, Spartano NL, Beiser AS, et al. Physical Activity, Brain Volume, and Dementia Risk: The Framingham Study. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2017; 72: 789-795. 2016/07/17. DOI: 10.1093/gerona/glw130.
9. Burggren AC, Eyre HA, Small GW, et al. Physical Activity and Changes in White Matter Hyperintensities over Three Years. *PloS one* 2018; 22: 425-430. 2018/04/13. DOI: 10.1371/journal.pone.0195549
- 10.1007/s12603-017-0959-3.
10. Engeroff T, Fuzeki E, Vogt L, et al. Is Objectively Assessed Sedentary Behavior, Physical Activity and Cardiorespiratory Fitness Linked to Brain Plasticity Outcomes in Old Age? *Neuroscience* 2018; 388: 384-392. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.07.050.
11. Jochem C, Baumeister SE, Wittfeld K, et al. Domains of physical activity and brain volumes: A population-based study. *NeuroImage* 2017; 156: 101-108. 2018/02/28. DOI: 10.1007/s12603-017-0959-3
- 10.1016/j.neuroimage.2017.05.020.
12. Rowley CD, Bock NA, Deichmann R, et al. Exercise and microstructural changes in the motor cortex of older adults. *The European journal of neuroscience* 2019 2019/10/09. DOI: 10.1111/ejn.14585.
13. Sexton CE, Betts JF, Demnitz N, et al. A systematic review of MRI studies examining the relationship between physical fitness and activity and the white matter of the ageing brain. *NeuroImage* 2016; 131: 81-90. 2015/10/21. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.09.071.
14. Spartano NL, Davis-Plourde KL, Himali JJ, et al. Association of Accelerometer-Measured Light-Intensity Physical Activity With Brain Volume: The Framingham Heart Study. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2019; 2: e192745. 2019/06/15. DOI: 10.1007/s13311-019-00749-w
- 10.1001/jamanetworkopen.2019.2745.
15. Melo Neves L, Ritti-Dias R, Juday V, et al. Objective physical activity accumulation and brain volume in older adults: An MRI and whole-brain volume study. *The Journals of Gerontology: Series A* 2023; 78: 902-910.
16. Balbim GM, Boa Sorte Silva NC, Ten Brinke L, et al. Aerobic exercise training effects on hippocampal volume in healthy older individuals: a meta-analysis of randomized controlled trials. *GeroScience* 2024; 46: 2755-2764. 2023/12/18. DOI: 10.1007/s11357-023-00971-7.

17. Firth J, Stubbs B, Vancampfort D, et al. Effect of aerobic exercise on hippocampal volume in humans: a systematic review and meta-analysis. *NeuroImage* 2018; 166: 230-238.
18. Raichlen DA, Klimentidis YC, Bharadwaj PK, et al. Differential associations of engagement in physical activity and estimated cardiorespiratory fitness with brain volume in middle-aged to older adults. *Brain imaging and behavior* 2019 2019/06/19. DOI: 10.1007/s11682-019-00148-x.
19. Moon SY, Barreto PD, Cesari M, et al. Physical Activity and Changes in White Matter Hyperintensities over Three Years. *Journal of Nutrition Health & Aging* 2018; 22: 425-430. DOI: 10.1007/s12603-017-0959-3.
20. Rowley CD, Bock NA, Deichmann R, et al. Exercise and microstructural changes in the motor cortex of older adults. *The European journal of neuroscience* 2020; 51: 1711-1722. DOI: 10.1111/ejn.14585.
21. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *Bmj* 2021; 372: n160. 2021/03/31. DOI: 10.1136/bmj.n160.
22. Balbim GM, Erickson KI and Ajilore OA. Association of physical activity levels and brain white matter in older Latino adults. 2022; 27: 1599-1615. DOI: 10.1080/13557858.2021.1913484.
23. Engeroff T, Füzéki E, Vogt L, et al. Is Objectively Assessed Sedentary Behavior, Physical Activity and Cardiorespiratory Fitness Linked to Brain Plasticity Outcomes in Old Age? *Neuroscience* 2018; 388: 384-392. Article. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.07.050.
24. Flöel A, Ruscheweyh R, Krüger K, et al. Physical activity and memory functions: are neurotrophins and cerebral gray matter volume the missing link? *NeuroImage* 2010; 49: 2756-2763. 2009/10/27. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.043.
25. Weinstein AM, Voss MW, Prakash RS, et al. The association between aerobic fitness and executive function is mediated by prefrontal cortex volume. *Brain, behavior, and immunity* 2012; 26: 811-819. DOI: 10.1016/j.bbi.2011.11.008.
26. Varma VR, Tang X and Carlson MC. Hippocampal sub-regional shape and physical activity in older adults. *Hippocampus* 2016; 26: 1051-1060. DOI: 10.1002/hipo.22586.
27. Varma VR, Chuang YF, Harris GC, et al. Low-intensity daily walking activity is associated with hippocampal volume in older adults. *Hippocampus* 2015; 25: 605-615. Article. DOI: 10.1002/hipo.22397.
28. Siddarth P, Burggren AC, Eyre HA, et al. Sedentary behavior associated with reduced medial temporal lobe thickness in middle-aged and older adults. *PloS one* 2018; 13: e0195549. DOI: 10.1371/journal.pone.0195549.
29. Northey JM, Rattray B, Pumpa KL, et al. Objectively measured physical activity is associated with dorsolateral prefrontal cortex volume in older adults. *NeuroImage* 2020; 221: 117150. 2020/07/16. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2020.117150.
30. Halloway S, Arfanakis K, Wilbur J, et al. Accelerometer Physical Activity is Associated with Greater Gray Matter Volumes in Older Adults Without Dementia or Mild Cognitive Impairment. *The journals of gerontology Series B, Psychological sciences and social sciences* 2019; 74: 1142-1151. DOI: 10.1093/geronb/gby010.
31. Raz N and Rodrigue KM. Differential aging of the brain: patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2006; 30: 730-748.
32. Hillman CH, Erickson KI and Kramer AF. Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nature reviews neuroscience* 2008; 9: 58-65.
33. Batouli SAH and Saba V. At least eighty percent of brain grey matter is modifiable by physical activity: A review study. *Behavioural brain research* 2017; 332: 204-217.
34. Cotman CW, Berchtold NC and Christie L-A. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends in neurosciences* 2007; 30: 464-472.
35. Berchtold N, Chinn G, Chou M, et al. Exercise primes a molecular memory for brain-derived neurotrophic factor protein induction in the rat hippocampus. *Neuroscience* 2005; 133: 853-861.
36. Ding Y-H, Li J, Zhou Y, et al. Cerebral angiogenesis and expression of angiogenic factors in aging rats after exercise. *Current neurovascular research* 2006; 3: 15-23.

37. Henneman W, Sluimer J, Barnes J, et al. Hippocampal atrophy rates in Alzheimer disease: added value over whole brain volume measures. *Neurology* 2009; 72: 999-1007.
38. Erickson KI, Leckie RL and Weinstein AM. Physical activity, fitness, and gray matter volume. *Neurobiology of aging* 2014; 35: S20-S28.
39. Eichenbaum H, Otto T and Cohen NJ. The hippocampus—what does it do? *Behavioral and neural biology* 1992; 57: 2-36.
40. Rolls ET. The cingulate cortex and limbic systems for action, emotion, and memory. *Handbook of clinical neurology* 2019; 166: 23-37.
41. Parkes LM, Rashid W, Chard DT, et al. Normal cerebral perfusion measurements using arterial spin labeling: reproducibility, stability, and age and gender effects. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 2004; 51: 736-743.
42. Brown B, Peiffer J and Martins R. Multiple effects of physical activity on molecular and cognitive signs of brain aging: can exercise slow neurodegeneration and delay Alzheimer's disease? *Molecular psychiatry* 2013; 18: 864-874.