

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Neurociências e suas fronteiras

PAPEL DA NEUROGÊNESE NO TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO

Fabyolla L. Macedo de Castro
Orientadora: Dra. Aline S. de Miranda

Belo Horizonte
2018

Fabyolla Lúcia Macedo de Castro

PAPEL DA NEUROGÊNESE NO TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO

Trabalho de Conclusão de Curso (artigo)
apresentado ao Programa de Pós-Graduação
lato sensu em Neurociências e suas fronteiras
da Universidade Federal de Minas Gerais.

Orientadora: Dra. Aline S. de Miranda

Belo Horizonte

2018

043 Castro, Fabyolla Lúcia Macedo de.
Papel da neurogênese no traumatismo cranioencefálico [manuscrito] /
Fabyolla Lúcia Macedo de Castro. - 2018.

45 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientadora: Dra. Aline S. de Miranda.

Trabalho de Conclusão de Curso (artigo) apresentado ao Programa de Pós-Graduação *lato sensu* em Neurociências e suas fronteiras da Universidade Federal de Minas Gerais.

1. Neurociências. 2. Neurogênese. 3. Hipocampo. 4. Lesões Encefálicas Traumáticas. 5. Disfunção Cognitiva. I. Miranda, Aline Silva de. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 612.8

RESUMO

O Traumatismo Crânioencefálico é um dos principais problemas de saúde no mundo. Alguns autores o colocam como uma questão de saúde pública, já que afeta, principalmente, indivíduos em idade ativa abaixo de 45 anos e acarreta significativo impacto socioeconômico. No Brasil, os dados relacionados à epidemiologia do TCE são escassos, entretanto, há relatos de alto índice de mortalidade, assim como gastos significativos com internações e tratamentos. Apesar de nos últimos anos ter crescido o interesse em estudar o TCE, os mecanismos envolvidos na sua fisiopatologia permanecem pouco elucidados. A neurogênese, fenômeno relacionado à formação de novos neurônios em regiões específicas do sistema nervoso central (SNC), parece desempenhar um papel na patogênese do TCE. Entretanto, sua real contribuição seja do ponto de vista morfológico ou funcional permanece controversa. Nesse contexto, o objetivo da presente revisão foi discutir a ocorrência da neurogênese em reposta ao TCE em estudos pré-clínicos e clínicos bem como, o estudo da neurogênese como potencial estratégia terapêutica após o evento traumático. A revisão da literatura foi realizada utilizando-se as bases de dados PubMed, Scielo e Lilacs. Os descritores foram “neurogênese” e “TCE”, em português, e “*traumatic brain injury*” and “*neurogenesis*”, em inglês. Os estudos pré-clínicos revelaram uma redução significativa da neurogênese, especialmente no giro denteado do hipocampo, após o TCE. Paralelamente a redução da neurogênese, os animais apresentaram prejuízo significativo em tarefas cognitivas relacionadas à memória e aprendizado. De forma interessante, em estudo clínico *post-mortem* verificou-se o aumento de neurogênese hipocampal após o TCE, abrindo caminho para a hipótese de que o SNC tem o potencial intrínseco de compensar, de certa forma, a perda neuronal após o trauma. Entretanto, o real papel funcional da neurogênese após o TCE permanece pouco esclarecido, e esse fenômeno foi investigado apenas em 2 estudos com humanos, dificultando conclusões significativas. No momento, não há, ainda, como prevenir, de forma efetiva, os déficits cognitivos, motores e comportamentais causados pelo TCE em humanos. As abordagens atuais se limitam a intervenções agudas para conter a lesão primária e não há intervenções aprovadas que visem minimizar ou evitar as lesões secundárias. Os estudos focados na neurogênese como potencial estratégia terapêutica são inconclusivos. Estudos futuros são ainda necessários para investigar se intervenções voltadas para a neurogênese e outros fenômenos como a neuroplasticidade possam de fato acarretar em efeitos benéficos nas alterações cognitivas e comportamentais associadas ao TCE.

Palavras-chave: Traumatismo Crânioencefálico; Neurogênese; Hipocampo, Disfunções Cognitivas, Alterações comportamentais.

ABSTRACT

Traumatic Brain Injury (TBI) is one of the major health problems worldwide. Emerging evidence has been pointed out TBI as a public health concern, especially by affecting individuals at working age (under 45 years old) and resulting in a significant socioeconomic burden. In Brazil, data related to the epidemiology of TBI are scarce. However, there are reports of high mortality rates, as well as significant hospitalization and treatment costs. Despite of the growing interest in TBI over the past years, the mechanisms underlying its pathophysiology remain to be fully revealed. Neurogenesis, a phenomenon related with new born neurons in specific regions of the central nervous system (CNS), seems to play a role in TBI pathogenesis. However, the neurogenesis real morphological and functional contribution in TBI remains controversial. In this context, the current review aimed to discuss the emerging evidence provided by pre-clinical and clinical studies regarding neurogenesis role in TBI as well as potential therapeutic strategies focused in neurogenesis following the traumatic event. The literature search was performed using the PubMed, Scielo and Lilacs databases. The key terms employed were "traumatic brain injury" and "neurogenesis". The pre-clinical studies revealed a significant decrease in neurogenesis, especially in the hippocampus *dentate gyrus*, following TCE. In parallel with neurogenesis reduction, the animals also presented significant impairment in cognitive tasks related with memory and learning. Interestingly, in a *post-mortem* clinical study, a significant increase in hippocampal neurogenesis was found following TBI, opening a road to the hypothesis that the CNS presents an intrinsic potential to compensate, at least in part, the neuronal loss after the traumatic event. However, the functional role of neurogenesis in TBI remains to be fully clarified and it was investigated only in 2 clinical studies, hampering more significant conclusions. Currently, there are no effective treatment to prevent TBI-associated cognitive and behavioral alterations. The more recent therapeutic approaches are limited to the primary lesions and there are no approved treatments focusing in minimize or prevent secondary damage. The studies based on neurogenesis as potential therapeutic strategy are inconclusive. Further studies are necessary to investigate whether treatments based on neurogenesis or other phenomena like neuroplasticity might induce beneficial effects in TBI-associated cognitive and behavioral alterations.

Key-words: Traumatic Brain Injury; Neurogenesis; Hippocampus; Cognitive Dysfunction; Behavioral Changes.

1 INTRODUÇÃO

O Traumatismo Crânio-encefálico (TCE) é definido como uma lesão cerebral aguda resultante da aplicação de uma força mecânica externa sobre o crânio e constitui uma das principais razões de incapacidade e morte em indivíduos jovens e adultos em todo o mundo (MAGALHÃES et al., 2017). As principais causas variam, mas estima-se que grande parte ocorre em decorrência de acidentes automobilísticos, agressões e quedas (ROBINSON et al., 2015). Os sintomas podem aparecer imediatamente após a lesão ou tardiamente (dias, semanas, meses ou mesmo anos) ocasionando sequelas significativas como alterações cognitivas e comportamentais (DONG et al., 2014).

A lesão tardia ou secundária, está associada a alterações bioquímicas, metabólicas, celulares e moleculares que incluem excitotoxicidade, *stresse* oxidativo, neuroinflamação e edema com consequente neurodegeneração e atrofia. Nesse contexto, pode ocorrer morte neuronal ou mesmo a inibição da formação de novos neurônios (um processo conhecido como neurogênese, em regiões específicas do sistema nervoso central (SNC) como o giro dentado do hipocampo) (SHAUN et al., 2014).

É nessa perspectiva, que torna plausível a hipótese de que a neurogênese possa desempenhar algum papel na fisiopatologia do TCE. O impacto da neurogênese no hipocampo de indivíduos e animais acometidos pelo TCE vem sendo pesquisado há alguns anos (XIAOTING et al., 2016). Nesse sentido, seria de grande relevância compreender o fenômeno da neurogênese hipocampal em resposta ao TCE.

De forma geral, a neurogênese é definida como um processo de formação de novos neurônios em regiões específicas do SNC, de alguns animais e humanos ao longo da vida, conhecidas com nichos neurogênicos. Até o momento, duas regiões são reconhecidamente relatadas como nichos neurogênicos e incluem a migração de células da zona subventricular para o bulbo olfatório e da zona subgranular para o giro dentado do hipocampo (ERIKSSON et al., 1998). A formação de novos neurônios é bastante complexa, visto que ocorre em várias etapas, desde a diferenciação de uma célula quiescente em um neurônio até a integração funcional desse neurônio a uma rede neural no SNC (GUO-LI, Ming; HONGJUN, Song, 2011). Há diversos estudos experimentais e clínicos que investigaram uma potencial relação entre a neurogênese e o TCE (Tabelas 1 e 2). Além disso, a neurogênese tem sido estudada como estratégia terapêutica para o TCE (Tabela 3).

Dessa forma, a presente revisão tem por objetivo discutir questões mais atuais concernentes ao papel da neurogênese, mais propriamente no hipocampo, em resposta ao TCE,

bem como, o estudo da neurogênese como potencial estratégia terapêutica após o evento traumático.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 TCE: definição

O TCE é um dos principais problemas de saúde no mundo inteiro. Alguns pesquisadores o colocam como uma questão de saúde pública, uma vez que afeta, principalmente, indivíduos em idade ativa, ou seja, abaixo de 45 anos de idade (FERNANDES, SILVA, 2013). De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a incidência, assim como, as consequências do TCE poderão ainda crescer nos próximos anos, potencializando um aumento contínuo nos casos de incapacidade e morte em adultos, indivíduos jovens e crianças (ROBINSON et al., 2015). Nos Estados Unidos, por exemplo, o TCE compromete a economia, graças ao gasto anual significativo com despesas médicas, dentre outros que somam um total de aproximadamente US\$ 76.5 bilhões de dólares. Isso porque, milhões de pessoas, entre soldados americanos e até mesmo crianças, são acometidas pelo TCE (FAUL et al., 2010; EUN, HYUK CHANG et al., 2016). Já no Brasil, dados epidemiológicos a respeito da incidência do TCE ainda são escassos. Diferenças metodológicas e o desenho retrospectivo dos estudos dificultam conclusões significativas sobre essa condição no Brasil (MAGALHÃES et al., 2017). Estima-se, baseado em informações do DATASUS, entre os anos 2008 e 2012, que ocorreram aproximadamente 125.000 hospitalizações por ano, uma incidência de 65.7 admissões por 100.000 habitantes/ano, com uma mortalidade hospitalar de 5.1/100.000/ano. Além disso, a média anual de custo com despesas hospitalares foi de aproximadamente US\$ 70.960,000 bilhões de dólares com uma média de custo por admissão de US\$ 568 dólares (ALMEIDA et al., 2015).

O TCE é definido como qualquer agressão proveniente de força mecânica externa, capaz de acometer estruturas cranianas e o cérebro, ocasionando lesões anatômicas e funcionais (HYDER AA et al., 2007). Apresenta-se diversas causas, sendo as mais frequentes relacionadas às lesões focais, os acidentes automobilísticos, as quedas, as lesões relacionadas aos esportes, à violência e a atividade militar. Além disso, o TCE pode ser decorrente de uma lesão axonal difusa caracterizada por uma rápida aceleração e desaceleração cranial na qual o encéfalo e a caixa craniana, por possuírem densidades e amplitudes de movimento diferentes,

quando submetidos às mesmas forças inerciais respondem de forma desigual levando a uma lesão axonal difusa e a ruptura de vasos sanguíneos cerebrais (ROBINSON et al., 2015).

A fisiopatologia do TCE é complexa e os mecanismos celulares e moleculares envolvidos em sua patogênese não estão, completamente, elucidados. As alterações estruturais e funcionais decorrentes do TCE estão associadas a lesões denominadas como primárias e secundárias (DAVIS, 2000, MASEL; DEWITT, 2010). A lesão primária é o resultado direto das forças mecânicas transmitidas ao crânio durante o impacto inicial e é caracterizada por contusões, hematomas (epidural, subdural, intraparenquimatoso), hemorragias subaracnoideia e lesão axonal difusa. O tipo de lesão primária decorrente de um TCE/TBI depende da natureza e magnitude da força física aplicada, da sua duração e do local de aplicação (DAVIS, 2000; GAETZ, 2004). A lesão secundária pode ocorrer minutos ou mesmo meses após a lesão primária e está associada a alterações bioquímicas, metabólicas, celulares e moleculares que incluem excitotoxicidade, *stresse* oxidativo, neuroinflamação e edema com consequente neurodegeneração e atrofia (MCARTHUR DL et al., 2004; BRAMLETT; DIETRICH, 2007).

2.2 TCE: diagnóstico

A gravidade do TCE é definida, de acordo, com a Escala de Coma de Glasgow (ECG), uma escala clínica que foi desenvolvida para avaliar a profundidade e a duração da consciência prejudicada pelo coma (TEASDALE G, JENNET B., 1974). Baseado na pontuação da ECG, o TCE pode ser classificado em leve (13-15 pontos), moderado (9-12) e o grave (3-8 pontos). Os valores indicados por essa escala são utilizados para determinar o prognóstico dos pacientes. Fatores como abertura ocular, resposta verbal, resposta motora, gravidade do quadro neurológico inicial, duração da inconsciência, duração da amnésia pós-traumática são determinados por esta escala a fim de medir o grau do acometimento do trauma (RUTLEDGE et al., 1996).

Com relação ao diagnóstico, constatou-se que a Tomografia Computadorizada é o principal exame para avaliação do TCE. Além dele, a história clínica e exames físicos do paciente avaliam e registram os mecanismos do trauma e sintomas pós-trauma. Tais mecanismos, no caso, exploram o motivo: se foi atropelamento ou queda, o tipo (altura, local, posição) ou acidente automobilístico (veículo envolvido e velocidade, uso ou não de dispositivos de segurança), dentre outros. Já os sintomas – presença de amnesia (duração), perda da consciência, cefaleia, vômitos, náuseas e comportamentos diferentes dos habituais – sinalizam, conjuntamente, o quadro do paciente. Por fim, a escala de Glasgow, o estado

mental, os sinais de fratura na base do crânio, fratura craniana palpável, o hematoma, a deficiência neurológica, os sinais de intoxicação referem-se aos exames físicos, relevantes para se estabelecer um diagnóstico preciso (TEASDALE G, JENNET B., 1974).

O TCE pode provocar inúmeras sequelas, que vão desde comprometimentos físicos a neuronais, ou seja, cognitivos, afetivos e comportamentais. Tais eventos podem, por exemplo, levar inúmeros indivíduos ao estado de incapacidade permanente. Ao que tudo indica, diversas seriam as naturezas associadas aos eventos ativados pelo TCE. Segundo pesquisas realizadas por Dong Sung MD et al. (2014), muitos pacientes apresentam déficit sensório-motor por um longo período ou, até mesmo, entram em estado vegetativo. Ademais, várias condições patológicas secundárias, como distúrbios do sono, doenças neurodegenerativas, desregulação neuroendócrina e problemas psiquiátricos podem surgir em decorrência do TCE (HELEN M et al., 2014). Além desses, depressão, mudanças de personalidade, epilepsia pós-traumática (CLARK ROBINSON et al., 2015), complicações neurológicas múltiplas – como comprometimento da memória e deficiência de aprendizagem, demência precoce (encefalopatia traumática crônica), dentre outros (IBRAHIM et al., 2016) – podem emergir em alguns casos.

Outros autores, ainda, afirmam que tal lesão cerebral pode relacionar-se ao dano neuronal ou mesmo morte dos neurônios no hipocampo (XIAODI et al., 2011; SCHOCH, Kathleen M., MADATHIL Sindhu K., SAATMAN Kathryn E., 2012; DONG Sun MD, 2014; COSTINE et al. 2015; XIAOTING et al., 2016; DAVID J. Loane, ALOK Kumar, 2016; SARA Ibrahim, et al., 2016). Essa região importante do SNC seria bastante vulnerável ao TCE e acometeria, portanto, algumas funções, como a da memória e da aprendizagem (SHAUN et al., 2014). Além disso, o hipocampo é considerado um dos principais nichos neurogênicos no encéfalo.

2.2 Neurogênese

A teoria neural, com o conceito de neurônio (célula nervosa) e plasticidade, surgiu a partir de uma quebra de paradigma na ciência. Proposta e formulada, nas últimas décadas do século XIX, por Santiago Ramón y Cajal (1852-1934), trouxe a premissa do neurônio enquanto unidade básica constituinte do sistema nervoso em oposição à ideia de tecido nervoso formado por redes contínuas de células nervosas. Os trabalhos desse autor podem ser considerados como pontos de inflexão nas pesquisas em neurociências (AZMITIA, 2007).

Na perspectiva de Ramón y Cajal as vias nervosas nos adultos eram consideradas fixas, acabadas e imutáveis, o que traria a ideia de que tudo pode morrer e nada pode nascer. Porém, na ciência o incerto e a missão da busca por novas descobertas abrem perspectivas para contínuas mudanças, como foi o caso dos relatos, por Joseph Altman e colaboradores, da existência de neurogênese em algumas regiões do cérebro (giro dentado, neocórtex e bulbo olfatório) (P. REZAIE, D. MALE, 2002). A aplicação, por esses pesquisadores, de uma técnica autorradiográfica permitiu a detecção da proliferação de células neuronais em regiões específicas do cérebro de ratos adultos, configurando o fenômeno conhecido como neurogênese (ALTMAN, G.D, 1965). Posteriormente, Kaplan e Bell (1984), utilizando microscopia eletrônica, mostraram que células do giro dentado e do bulbo olfatório de ratos adultos possuíam características específicas de neurônios. Antes, acreditava-se que um indivíduo nascia com um número de neurônios e os perdia ao longo da vida, sem a formação de novos neurônios. Contudo, nas últimas décadas trabalhos têm comprovado o fenômeno da neurogênese nos cérebros de roedores, primatas e humanos não só durante o desenvolvimento, mas também na fase adulta (XIAOTING et al., 2016). Atualmente, duas regiões são reconhecidamente aceitas como nichos neurogênicos – a zona subgranular com migração de células para o giro dentado do hipocampo e a zona subventricular com migração de células para o bulbo olfatório (MIRANDA et al., 2017). Entretanto, vem sendo catalogada, por alguns estudos, outras regiões com potencial neurogênico, como o córtex, por exemplo, entretanto trabalhos futuros são necessários para concretizar tal afirmação (DUNYUE Lu, Changsheng Qu, 2007; XIAODI Han, et al., 2010; YE XIONG, et al., 2010; YE XIONG, et al., 2011; CHONG-UN Cheong, 2013; JIAN SHI, FRANK M. Longo, STEPHEN M. Massa, 2013; DAVID J. Loane, ALOK Kumar, 2016).

A neurogênese trata-se então, de uma sequência de eventos que leva à geração de novos neurônios, ou seja, um fenômeno complexo que compreende a formação, proliferação, sobrevivência, diferenciação e integração de neurônios recém-nascidos à rede neural (YE XIONG et al., 2010). Células tronco existentes na zona subgranular, por exemplo, ao se dividirem e darem origem a uma nova linhagem de células progenitoras podem originar neurônios. Subsequente a essa fase, ocorre à proliferação de células progenitoras, capazes de se diferenciarem em mais de um tipo de células. Em seguida, a diferenciação das células, especificamente, em neurônios imaturos e, assim, a seleção das células recém-nascidas para eliminação ou sobrevivência. Depois pode ocorrer a migração dos neurônios novos da região do giro dentado para a zona CA3 do hipocampo e, por fim, a maturação e integração à rede neuronal pré-existente. Esta integração dos neurônios sobreviventes a outros neurônios pode

ou não formar sinapses funcionais. (MIRANDA et al., 2017). A compreensão do mecanismo básico que rege a neurogênese adulta e de sua contribuição para funções cerebrais é importante para uma nova visão de determinados aspectos estruturais e funcionais fundamentais do encéfalo humano, como os processos mnemônicos, bem como, para o desenvolvimento de potenciais estratégias terapêuticas (GOLDMAN et al., 1983).

Há evidências de que células do sistema imune, incluindo micróglia, macrófagos perivascular, mastócitos e linfócitos T e mediadores inflamatórios liberados por essas células possam regular o processo de neurogênese na fase adulta, principalmente no hipocampo, em condições fisiológicas e patológicas. (TREVOR; VILLAPOL; SYMES, 2013). Além disso, foi encontrada relação existente entre a neurogênese contínua no hipocampo no cérebro de mamífero adulto e papéis biológicos nas funções de aprendizagem e memória. Assim, como ambas estão relacionadas ao hipocampo, há autores que apontam o envolvimento deste evento celular com o desenvolvimento e aprimoramento cognitivo. (DONG SUN, et al., 2015).

Vale ressaltar, que apenas a partir dos anos 90, as atenções científicas foram direcionadas ao potencial papel da neurogênese em processos mnemônicos como memória e aprendizado, entretanto o significado funcional desse fenômeno permanece contraditório e centro de significativo debate. Trabalhos em laboratórios na área de neurofisiologia e neurociências têm sido realizados, no sentido de comprovar como diferentes ambientes, vários estímulos e alguns medicamentos podem modificar a quantidade e a qualidade dos neurônios que estão nascendo e a participação dos eventos neurogênicos em funções cognitivas (PEREIRA-CAIXETA et al., 2017).

Outro aspecto relevante, é que diversos autores (XIAODI Han, et al., 2010; SCHOCH, Kathleen M., MADATHIL Sindhu K., SAATMAN Kathryn E., 2012; WEIJUN Xuan, et al., 2015; YE XIONG, Yanlu Zhang, Asim Mahmood, CHOPP Michael, 2015; XIAOTING Wang, et al., 2016; HARLEEN S. Basrai, et al., 2016; DAVID J. Loane, ALOK Kumar, 2016; YONGXIANG Yang, et al., 2017; dentre outros) têm vinculado a neurogênese as doenças neurodegenerativas e neuropsiquiátricas, incluindo o TCE. Entender, portanto, o papel da neurogênese no TCE torna-se importante, visto que pode auxiliar na compreensão dos mecanismos que ainda são desconhecidos e podem estar associados aos eventos secundários a essa condição bem como contribuir para futuras descobertas relacionadas a potenciais alvos terapêuticos (GOH et al., 2003).

3 MÉTODOS

A revisão da literatura foi sistemática e realizada a partir das bases de dados PubMed (*US National Library of Medicine National Institutes of Health*), Scielo (*Scientific Electronic Library Online*) e Lilacs (*Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*). Foram utilizados os seguintes descritores em inglês para busca na base de dados PUBMED: “traumatic brain injury and neurogenesis” e os descritores em português para a busca nas bases de dados Scielo e Lilacs: “traumatismo cranioencefálico e neurogênese”. As buscas foram realizadas de julho a dezembro de 2017, incluindo-se artigos originais que contivessem as palavras-chaves no *Title and abstract* em inglês e Título e resumo em português. Foram excluídos desta pesquisa: revisões de literatura, relatos de caso e estudos que apresentaram outras condições associadas (Alzheimer, epilepsia, doenças psiquiátricas, dentre outras), teses e dissertações. Não foi delimitado o ano de publicação. Nesse sentido, no total de 328 artigos encontrados foram incluídos no presente estudo 51 artigos de pesquisas pré-clínicas e em humanos (Fluxograma 1).

4 RESULTADOS

4.1 Neurogênese e TCE

Para melhor compreender o fenômeno da neurogênese relacionado ao TCE, analisamos 51 artigos sendo que 15 estudos (tabela 1) foram pré-clínicos utilizando modelos animais (13 *in vivo* e 2 *in vivo* e *in vitro*), apenas 2 investigaram essa relação em estudos clínicos – 1 *in vivo* 1 *in vitro* – (Tabela 2) e 34 estudos focaram em potenciais estratégias terapêuticas direcionadas à neurogênese em resposta ao evento traumático (Tabela 3).

4.1.1 Estudos em modelos animais

Os estudos que investigaram o papel da neurogênese em modelos experimentais de TCE estão resumidos na tabela 1. A maior parte dos estudos utilizou o modelo de Impacto Cortical Controlado (9 estudos) (CHIRUMAMILLA et al., 2002; XIAOTING Wang et al., 2016) ou o modelo por Percussão Fluida (FPI – 6 estudos) (DONG SUN et al., 2015; ROBINSON et al., 2015) e investigaram a neurogênese por meio da técnica de imunohistoquímica. Teste de gravidade neurológica (em que se mediam os escores de

gravidade neurológica usando testes motores, sensoriais, reflexos e de equilíbrio), testes comportamentais e cognitivos também foram utilizados a fim de se analisar a perda de funcionalidade bem como sua recuperação e possível associação com a neurogênese (THEUS, 2010; SCHOCH, 2012; GAO et al. 2013; VILLASANA, WESTBROOK, SCHNELL, 2014; ROBINSON, APGAR, SHAPIRO, 2015; COSTINE, Beth A. et al., 2015; DONGPENG LI et al., 2016; IBRAHIM et al., 2016; WANG et al., 2016).

Há estudos (DONG SUN, 2014) que relatam que os neurônios nascidos no hipocampo de mamíferos adultos normais desempenham um papel em muitas funções cerebrais importantes dependentes do hipocampo, como memória e aprendizado. Os trabalhos que analisamos fazem esta associação relatando a melhora de algumas funções cognitivas e motoras nos animais analisados com aumento da neurogênese após o TCE. (THEUS, 2010; SCHOCH, 2012; GAOA, CHENA, 2013; VILLASANA, WESTBROOK, SCHNELL, 2014; ROBINSON, APGAR, SHAPIRO, 2015; COSTINE, Beth A. et al., 2015; DONGPENG LI et al., 2016; IBRAHIM et al., 2016; WANG et al., 2016).

Pesquisas que buscaram compreender a relação entre neurogênese e recuperação de funções cognitivas e comportamental em animais experimentais utilizaram como teste o Labirinto Aquático de Morris (Teste importante para a avaliação de memória de curto prazo em modelo experimental.) bem como o *Footfault test* (Teste para detectar disfunção sensório-motora de longo prazo em animais experimentais - ratos e camundongos), *beam-walk test* e the novel *object recognition test* (NOR) – (CHIRUMAMILLA et al., 2002). Estes permitem investigar a função cerebral usada principalmente para verificar a capacidade de aprendizagem e memória na percepção sensorial e de direção espacial no hipocampo de ratos e camundongos. À medida que se aumentava a neurogênese os animais respondiam positivamente demonstrando uma melhora na memória. Nesse sentido, os pesquisadores concluíram que o aumento da neurogênese implicava em melhora cognitiva, pois, como ambas (neurogênese e memória) estariam relacionadas ao hipocampo, indicaram o envolvimento deste evento celular na recuperação cognitiva após lesão cerebral (Vide tabela 1 e 2).

Vale ressaltar, contudo, que o fenômeno da neurogênese é bastante complexo, como vimos no tópico anterior. Nessa medida, há divergências, entre os estudos, na correlação entre TCE e neurogênese, mais especificamente, no que se refere ao aumento ou diminuição dela pós-lesão encefálica. Algumas investigações apontam certa diminuição de neurogênese (EUN HYUK CHANG et al., 2016) – degeneração dos nichos neurogênicos – até mesmo morte neuronal após o TCE e, por conseguinte, o comprometimento de algumas funções como

cognição, aprendizagem, disfunção motora e sensorial. No caso foi verificada, por exemplo, redução de neurogênese em camundongos com deficiência de FGF-2 – fator de crescimento de fibroblastos (YUHAI ZHAO, STUART L. GIBB, JING ZHAO et al., 2016).

Em contrapartida, outros estudos demonstraram aumento de neurogênese após TCE em algumas regiões cerebrais (giro denteado e bulbo olfatório) (XIAOTING WANG et al., 2016; EUN HYUK CHANG et al., 2016; COSTINE et al., 2015; DONG SUN MD, 2014; HARLEEN S. BASRAI et al., 2016). Constataram uma elevação dos níveis de FGF-2 (fator de crescimento de fibroblastos) e de VEGF (fator de crescimento endotelial). O VEGF, um fator trófico (uma molécula que estimula neurônios e permite que recebam nutrição adequada para que cresçam e se desenvolvam.), é expresso no SNC após lesão. Nessa medida, foram reconhecidos, mecanismos de reparação, baseados na proliferação de células endógenas, sugerindo que os precursores na superfície ventricular proliferam, migram para os locais de lesão e se diferenciam em neurônios (THAU-ZUCHMAN, et al., 2010).

Outras evidências (GAO et al., 2009) demonstraram que em cérebro lesionado houve aumento, significativo, da proliferação celular na SVZ (Zona Subventricular) em diferentes modelos de TCE. E ainda que as células granulares recém-geradas induzidas pela lesão se integrariam ao circuito do hipocampo existente (EMERY et al., 2005) e, assim, a neurogênese endógena estabeleceria uma recuperação cognitiva inata após lesão (SUN et al., 2007). Porém, pode-se dizer que o VEGF funcionaria de duas formas distintas, pois aumentaria, também, a permeabilidade vascular e exacerbaria o edema cerebral, causando efeitos indesejáveis contrário ao almejado (ORLI THAU-ZUCHMAN et al., 2010; SHINICHI YOSHIMURA et al., 2003).

Shinichi Yoshimura et al (2003), por exemplo, apontaram que a formação de novos neurônios na região do giro denteado com migração para a região CA1 do hipocampo foi associada com melhora dos déficits neurológicos após o TCE. A regulação e manipulação da neurogênese e neurodegeneração através da sinalização do fator de crescimento (FGF-2) aumentariam positivamente a neurogênese e protegeria, assim, os neurônios contra a degeneração no hipocampo após o TCE. Além disso, a suplementação de FGF-2 por transferência de genes poderia reduzir a degeneração após o TCE (TANG, Chonghui et al. 2017).

Outro aspecto é que se um fator de crescimento transformador- β (TGF- β) das citocinas – incluindo as proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs), ativinas e TGF- β s – regulasse a neurogênese em animais não lesionados, de acordo com Trevor, Villapol e Aviva (2013),

como seria naqueles que apresentam TCE? Os níveis de sinalização de TGF- β , BMP ou Activin nas regiões neurogênicas acarretaria efeitos drásticos na divisão celular no cérebro e na neurogênese do SNC. Constatou-se que as citocinas da superfamília do (TGF- β) são importantes reguladores da neurogênese adulta, mas seu envolvimento na regulação desse processo após TCE ainda não é claro. Além disso, nas regiões SVZ e DG a lesão induziu expressão de fator de transcrição 1 (Runx 1), que em interação com TGF- β s, demonstrou proliferação de células-troncos neurais após TCE.

Muitos estudos ainda precisam ser realizados para que se compreenda melhor todos os aspectos relacionados ao TCE e, assim, desvendar mais precisamente a relação com a neurogênese. Nessa seção todas as constatações se basearam em pesquisas pré-clínicas, com modelos animais. E as investigações fizeram uma conexão entre TCE e neurogênese, demonstrando a relevância desta sobre as funções do encéfalo, em especial as mnemônicas. Observou-se, por exemplo, que animais com níveis baixos de neurogênese apresentavam má execução em tarefas de aprendizado e memória quando comparados àqueles com maior nível de neurogênese (ZHAO Y et al., 2017). Baseado nos achados dos estudos pré-clínicos podemos concluir que o papel da neurogênese e os mecanismos pelos quais ela responde ao TCE permanecem contraditórios e pouco elucidados.

4.1.2 Estudos Clínicos

Como vimos há inúmeros trabalhos sendo realizados em busca de respostas neurogênicas à lesão cerebral traumática em roedores, entretanto, ainda permanece em grande parte desconhecida se a neurogênese no cérebro humano adulto responde ao TCE de maneira similar (JOAN E NICHOLS et al., 2013). Pouco ainda se pesquisou até o instante (Tabela 3).

Nas pesquisas com humanos (ZHENG W et al., 2013), utilizou-se como ferramenta um marcador que se chama doublecortina. Trata-se de uma proteína expressa por neuroblastos migratórios – neurônios recém-nascidos –, ou seja, que funciona como marcador de neurônios imaturos – neurônios que estão sendo formado. Nessa medida, verificou-se que com o aumento de doublecortina em um lócus específico significou um aumento da neurogênese (TAYLOR, SMITH, HARRIS, 2013).

Em cérebros de crianças (13 pacientes), entre 3 e 10 anos de idade, pós-morte por TCE, pesquisadores analisaram a zona subventricular (SVZ) e a matéria branca periventricular (PWM), a camada celular de grânulos (GCL) e a zona subgranular (SGZ) do giro denteado e observaram que a idade foi a principal variável que influenciou no número de

neuroblastos migratórios nestas regiões. Ao que tudo indica, segundo os autores, o traumatismo não teve efeito explícito sobre eles.

Contudo, outro estudo, (ZHENG et al., 2013) no caso com amostras de cérebro de sujeitos entre 48 e 78 anos de idade (11 pacientes), pós-morte, verificou-se na região do giro denteado do hipocampo que o TCE pôde induzir neurogênese no encéfalo humano. Visto que, a expressão de marcadores de proteína de células progenitoras neurais (NSCs) mostrou um aumento destas após o trauma. Tais marcadores proliferativos tiveram expressão positiva da proteína em células NSC após a lesão, e, por conseguinte, o número de NSCs proliferativas aumentou significativamente. Nessa perspectiva, seria relevante a realização de mais experimentos clínicos a fim de se levantar mais dados e avançar com excelência no campo.

Outro resultado, em estudos com humanos *in vivo* (XIAOTING WANG, et al., 2016), demonstrou que o nível de gravidade do TCE afeta, diferentemente, a neurogênese. Lesão leve de TCE, no caso, não influenciou a neurogênese. Já a moderada promoveu a proliferação das células no SNC, porém sem aumentar a neurogênese. E, portanto, trauma grave elevou a proliferação celular no SNC, o número de neurônios imaturos, e a geração de neurônios maduros (BRAMLETT, DIETRICH, 2014).

Em conclusão, como observamos, para um grupo de autores a neurogênese indica que o cérebro tem o potencial para compensar, de certa forma, endogenamente a perda de células após o trauma. Contudo, como vimos sobre neurogênese, o fato desta ser um fenômeno complexo, em que acontecem várias fases, não estabeleceríamos esta relação tão diretamente. Isto porque, não se sabe ao certo se todos os neurônios que se formaram seriam doublecortina positiva, visto que tais neurônios poderiam morrer e/ou nunca se integrar à rede. O único indicativo a afirmar é que está havendo a formação de novos neurônios. Agora, até que ponto apenas a neurogênese tem, efetivamente, implicação para melhora de pacientes TCE seria preciso realizar mais experimentos clínicos. O cérebro é muito complexo. Nesse sentido, ainda não está definido que este único fenômeno explicaria algo tão complexo como a cognição humana. Uma possibilidade seria investigar ainda mais o mecanismo que regula a neuroplasticidade interior, pois nesse sentido haveria uma probabilidade de se fornecer pistas sobre um potencial uso terapêutico contra a perda de células pós-trauma.

Existem outros aspectos importantes para o desenvolvimento da investigação da neurogênese no TCE. Desse modo Dong Sun (2014) indica que o sistema nervoso central de mamífero maduro tem o potencial de reabastecer os neurônios danificados. Isso ocorre pela proliferação e diferenciação neuronal de células adultas neurais/progenitoras residentes nas regiões neurogênicas do cérebro. Evidências crescentes assinalam que células endógenas

progenitoras podem desempenhar papéis regenerativos e reparadores em resposta a lesões ou doenças do SNC, como no caso o TCE (DONG SUN, 2014). Em apoio a esta noção, níveis elevados de proliferação celular e neurogênese foram observados em resposta ao traumatismo cerebral ou lesões sugerindo que o cérebro possui potencial inerente para restaurar populações de neurônios danificados ou destruídos, porém com a necessidade, também, de estimulação exógena. Nesse caso, ainda não se sabe se isso aumentaria a possibilidade de desenvolver estratégias terapêuticas com o objetivo de aproveitar essa capacidade neurogênica para repovoar e reparar o cérebro danificado.

A capacidade regenerativa hipocampal é de particular interesse para os estudos em TCE. À medida que os neurônios gerados pela região podem ou não ter funcionalidade, tornar-se-ia relevante encontrar uma estratégia terapêutica para reparação e regeneração do cérebro lesionado. Nesse sentido, possíveis estratégias terapêuticas a fim de se aumentar a neurogênese vêm sendo pesquisadas.

5 TERAPIAS PARA O TCE BASEADAS EM NEUROGÊNESE

Na tabela 3 apresentamos o resumo de artigos científicos que abordaram os tratamentos referentes à tentativa de melhoria da neurogênese bem como das funções cognitivas acometidas pelo TCE.

Um dos tratamentos trata-se da suplementação de FGF-2 (uma das 24 proteínas pertencentes a grande família do fator básico de crescimento de fibroblastos) via transferência de genes que pode regular a neurogênese e reduzir a degeneração na camada celular de grânulos (GCL) do giro denteado do hipocampo após TCE, de acordo com Shinichi Yoshimura et al. (2003). Usando camundongos geneticamente deficientes em FGF-2 realizou-se a incorporação de BrdU em DNA e a diferenciação de células recém-nascidas em neurônios, por meio de coloração com imunistoquímica (um marcador neuronal e antígeno nuclear específico de neurônio (NeuN), com BrdU), e por fim a extensão da proliferação de células progenitoras neurais foi monitorada. Com a função de regular mitogênese, diferenciação celular, morfogênese e cicatrização o acréscimo de FGF-2 nos camundongos analisados propiciou proliferação de células progenitoras neurais no hipocampo, reduziu a morte neuronal ocasionada pelo TCE, regenerou neurônios do hipocampo. Isso foi associado pelo autor a uma melhora neurológica nas áreas da memória e aprendizagem.

Os fatores de crescimento têm sido bastante estudados, além do FGF-2, podemos mencionar o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) como terapêutica relacionada

ao aumento de neurogênese. Thau-Zuchman et al. (2010) afirmou que tal fator é expresso no cérebro após TCE e serve como potencial ativador da neurogênese. Nesse sentido, observou que ao infundir VEGF, por meio da implantação de uma bomba mini-osmótica de Alzet, no ventrículo lateral direito, em camundongos pôde-se perceber determinados efeitos na recuperação e resultado funcional, uma vez que elevou o número de proliferação de células recém-nascidas na zona subventricular e no córtex lesionados sugerindo, assim, efeitos neuroprotetores. O aumento da neurogênese como também a redução dos volumes da lesão após o TCE foi associada pelos autores a melhora nas taxas de recuperação, consequentemente, obtendo-se resultados funcionais relevantes, tais como a melhora da capacidade motora e equilíbrio dos animais testados.

Ainda há outro fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) que induz neurogênese no cérebro adulto. Constatou-se em estudos que tal fator não atenuou a perda precoce de neurônios imaturos no hipocampo após o TCE, porém propiciou uma recuperação, aumentando a diferenciação e proliferação de neurônios nos nichos neurogênicos. (SHAUN; SINDHU; DIANA M. S., 2014). E também a administração do fator de crescimento hematopoiético (G-CSF), que realiza ação direta em células neurais, foi responsável pela recuperação de lesões provenientes de CCI em estudos com modelo animal (SONG et al., 2017).

Já algumas outras pesquisas seguem em direção à administração, por via oral, de estatinas (fármacos usados no tratamento da hipercolesterolemia e na prevenção da aterosclerose). No caso, por exemplo, da atorvastatina e sinvastatina, também candidatas a tratamento, parecem aumentar a neurogênese no giro denteado do hipocampo, reduzir a morte neuronal na região CA3 do hipocampo e melhorar o aprendizado espacial em ratos, Wistar machos (300-400g), após TCE induzido por CCI no córtex do lado esquerdo. Além disso, foram realizados experimentos com animais, utilizando o teste de Labirinto Aquático de Morris, que demonstraram melhora na execução da tarefa de memorização espacial após o tratamento com as estatinas (DUNYUE LU; CHANGSHENG QU, 2007).

Yanlu Zhang, Ye Xiong et al (2009) verificaram outros efeitos terapêuticos de neuroproteção da Eritropoietina (EPO) – administrada via intraperitoneal em ratos jovens. Eritropoietina ou EPO é um hormônio de glicoproteína sintetizada pelo rim e fígado que tem a função de regular a eritropoiese ou a produção de hemácias (glóbulos vermelhos do sangue). Trata-se de uma citocina (molécula de sinalização de proteína) para eritrócitos precursores da medula óssea. Os efeitos terapêuticos da eritropoietina decorre da redução significativa, nos animais testados, da perda de células neurais do hipocampo, assim como, melhorou a

angiogênese e neurogênese no córtex e hipocampo lesionados. Ainda, o autor observou que tais melhoras trouxeram resultados positivos ao funcionamento sensório-motor (*lowered mNSS and foot faults*) e aprendizagem espacial (MWM teste). Eles destacaram também, em pesquisas, o papel importante de EPO na neurogênese no giro denteado e apontaram que ela poderia ser um potencial terapêutico para o tratamento do TCE. Já, Ye Xiong et al. (2011) compararam o uso de dose tripla com a de dosagem única de EPO. Os autores verificaram que a dosagem tripla (6, 24 e 48 horas após o TCE) de EPO reduziu o volume da lesão favorecendo a neurogênese e promovendo o restabelecimento da função sensório-motora e aprendizado espacial em ratos após TCE.

Outra área que vem sendo explorada é a dos antidepressivos. Um estudo (XIAODI HAN et al., 2010) do uso crônico da imipramina (antidepressivo tricíclico) em camundongos após TCE demonstrou aumento da proliferação celular nas vias neurogênicas no hipocampo. Nesse sentido, os autores constataram uma facilitação na recuperação funcional cognitiva mensurado por meio do teste de Reconhecimento de Objetos. Além disso, outro trabalho com administração de fluoxetina (fármaco antidepressivo da classe dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina), de Yonggang Wang et al. (2011), certificou um aumento na neuroplasticidade no hipocampo. No entanto, a aplicação de forma crônica desse fármaco não restaurou a função locomotora e não melhorou os déficits de memória em experimento com ratos adultos.

Barha et al. (2011) e Zhanying Li et al. (2012) realizaram experimentos com ratos idosos a fim de observar se o tratamento com progesterona (administrada via intraperitoneal) diminuiria o edema cerebral e a apoptose celular, inibiria o processo neuroinflamatório e, por conseguinte, conjuntamente promoveriam efeitos neuroprotetores após o TCE. Eles verificaram que a progesterona melhorou distintas funções neurológicas, aumentando, portanto, o nível de circulação das células progenitoras endoteliais circulantes e facilitando o remodelamento vascular no cérebro lesionado.

Outra terapêutica estudada como relevante para o fator de neuroproteção é o transplante de células estaminais mesoquiais (MSC) que possuem um potencial para se diferenciarem em células neurais. Nessa medida, podemos observar nos artigos pesquisados que em camundongos tratados com esse tipo de célula houve redução de apoptose e recuperação funcional. Depois do transplante percebeu-se uma maior sobrevivência das células, migração dessas para o local da lesão e, conseqüentemente, melhora na função cognitiva em modelo animal. Assim, derivados de MSC podem ser, quem sabe, uma nova e

interessante estratégia terapêutica em casos de TCE (JOAN E NICHOLS et al., 2013; YUHAI ZHAO, STUART L. GIBB, JING ZHAO et al., 2016; YONGXIANG YANG et al., 2017).

Além disso, o transplante de células progenitoras neurais também promoveu neuroproteção, auxiliou na neurogênese e, portanto, constatou-se resultados positivos na cognição, o que pode ser uma estratégia de tratamento potencial para o TCE. Blaya et al. (2014) realizaram experimentos *in vivo* e *in vitro* com animais e humanos e chegaram a esses resultados. Eles afirmaram a possibilidade de se desenvolver tratamentos, visto que nos grupos analisados houve melhora da memória espacial. Ainda foi analisada a regulação da sinalização da via Notch1 (um gene humano que codifica um receptor transmembranar de passagem única.) que pode ter um efeito útil na transformação de células-tronco. A sinalização Notch1 pode ter um potencial efeito de proteção cerebral, o que pode resultar em neurogênese (MING TU et al., 2017).

Em outro sentido, tratamento com endocanabinoides, como no caso do *N*-arachidonoil-L-serina (AraS), que administrada intraperitonealmente após TCE mostrou melhora na função neurocomportamental (AYELET COHEN-YESHURUN et al., 2013). Estudos *in vivo* e *in vitro* constataram efeitos regenerativos (redução do volume da lesão), aumento da auto-renovação importante na manutenção de células progenitoras no SNC, ou seja, proliferação, sobrevivência e diferenciação das células progenitoras neurais associadas também à neuroproteção.

Outro aspecto relevante é a ativação de AT₂ CGP42112A (agonistas - substância capaz de se ligar a um receptor celular e ativá-lo para provocar uma resposta biológica, uma determinada ação na célula, geralmente similar à produzida por uma substância fisiológica. - do receptor de angiotensina tipo 2 - AT₂) após TCE. Segundo Gali et al. (2014) ela promoveria igualmente neuroproteção além de neurogênese, e poderia ser uma abordagem para o desenvolvimento de novos medicamentos no tratamento de vítimas de TCE. Pesquisas desenvolvidas encontraram resultados relevantes no que diz respeito a recuperação funcional e ao desempenho cognitivo após o tratamento (administração intravenosa) com CGP42112A em camundongos.

A modulação farmacológica da sinalização de p75 (NTR), usando, por exemplo, moléculas pequenas como LM11A-31, de acordo com o estudo desenvolvido por JIAN SHI, FRANK M. L. e STEPHEN M. M. (2013), constituiu outra possível estratégia terapêutica, uma vez que se detectou sobrevivência e proliferação dos progenitores neurais após o TCE.

Lin Zhang et al. (2013) trouxeram uma contribuição distinta, relação entre neurogênese e expressão de survivina (proteína envolvida na inibição de apoptose). Ela

desempenhou, de acordo com os autores, um papel relevante na proliferação e diferenciação de células neurais após a lesão, o que indicaria também um potencial terapêutico.

Chong-Un Cheong (2013) demonstrou uma atenuação de lesões cerebrais traumáticas em ratos e redução dos conteúdos de TNF- α no cérebro, o que estimulou a neurogênese. A administração de etanercept foi capaz de chegar ao córtex frontal lesionado e ao hipocampo diminuindo TNF- α e aumentando o número de células neurais. Isso auxiliaria na melhora de determinada função neurológica, mais especificamente, cognitiva e motora em ratos que sofreram TCE. O mais interessante é a descoberta de que a administração periférica (injeção subcutânea) de etanercept pode ser usada para induzir neurogênese em regiões não-neurogênicas estimulando assim células neuronais recém-nascidas (NSCs) locais ou as recrutando de áreas neurogênicas para outras áreas do cérebro após o TCE.

Um tratamento prolongado com ácido graxo, ômega-3, após lesão cerebral traumática, demonstrou efeito benéfico na atenuação de déficits cognitivos. Alguns processos restauradores no cérebro, como, por exemplo, produção de neurônios imaturos, foram correlacionados com a recuperação cognitiva, de acordo com Hongjian Pu et al. (2017).

Embora ainda pouco se saiba a respeito de um tratamento eficaz para o TCE, diversas investigações vêm sendo realizadas nessa direção. Em 2014 e 2015 Weijun Xuan et al. desenvolveram experimentos usando terapia transcraniana de baixo nível de laser (luz) (tLLLT) para tratar TCE. Verificou-se que a tLLLT reduziu a morte celular decorrente da lesão e estimulou a neurogênese. Efeitos neuroprogenitores (célula progenitora neural) da tLLLT sobre a área lesionada e de migração de células foram efetivos a restauração de determinados processos do funcionamento cerebral, como a capacidade e o equilíbrio motor.

Em paralelo pesquisas de tratamento com peptídeo 6 (CHOHAN, BRAGINA, KAZIM, 2015) a longo prazo foram desenvolvidas comprovando aumento de neurônios recém-nascidos na região do giro denteado como também prevenção de possível perda neuronal no córtex CA1 e parietal. Além de preservação dendrítica e sináptica no hipocampo e, por fim, um benefício da memória hipocampal.

Contudo, Tzong-Shiue Yu, Ahleum Kim, Steven G. Kernie (2015) constataram que tratamento com Donepezil (fármaco de ação colinérgica indireta, que leva ao aumento de concentração extracelular de acetilcolina no córtex cerebral e hipocampo) e Valganciclovir (antiviral que ajuda a inibir a síntese de DNA viral) – ambos injetados intraperitonealmente – melhora a função da aprendizagem e memória espacial em camundongos TCE, mas que tal efeito ocorreu em grande parte independente da neurogênese, contradizendo todos os estudos apresentados anteriormente. De acordo com os autores, o aumento da cognição, nesse caso,

ocorreria por meio de mecanismos independentes e dependentes de neurônios, quem sabe não apontando para uma nova via potencial de melhora cognitiva após o TCE.

Outras tentativas de tratamento vêm sendo pesquisadas como o supressor da sinalização de citocinas 2 (Cytokine Signaling-2, SOCS2) que regulou a resposta microglial e melhorou resultado funcional, como aspecto cognitivo relacionado à memória e aprendizagem espacial, após o TCE. Isso foi verificado em modelo animal (ratos), havendo regulação de respostas neuroinflamatórias, ou seja, ações anti-inflamatórias. No entanto, não verificou nenhum indício de que seja suficiente para aumentar sobrevivência neuronal.

Além disso, a administração prévia de AcSDKP (N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline) – um potente inibidor natural da proliferação de células-tronco hematopoiéticas que é degradada pela enzima conversora da angiotensina – forneceu neuroproteção (redução de perda neuronal e do tamanho da lesão), promoveu o remodelamento neurovascular (aumento de angiogênese, neurogênese e espinhas dendríticas), reduziu a inflamação, assim como melhorou a recuperação funcional (função sensório-motora e aprendizagem espacial) em animais após o TCE.

Por fim, alguns estudos recentes têm proposto como terapêutica a eletroacupuntura (YE Y et al., 2017). Curiosamente, por meio dessa técnica verificou-se aumento de neurogênese do hipocampo e benefícios nas funções neurocognitivas e neurocomportamentais (condição de alerta e desempenho em tarefas motoras) provocadas por TCE.

Vimos que diversas terapias farmacológicas como: Progesterona, Eritropoyetina, Glibenclamida, Minociclina, Fator de crescimento, Propranolol, Estatinas, Terapia de células estaminais, ácido valproico, antagonista de receptor, dentre outras até agora são insuficientes na reparação dos acometimentos secundários provenientes do TCE. Isso porque, vale lembrar, ainda não há como restabelecer totalmente os déficits cognitivos, motores e comportamentais causados pelo TCE, em virtude de sua complexidade.

6 CONCLUSÃO

Apesar das altas taxas de prevalência de TCE no mundo e do seu significativo impacto econômico e social, o número de estudos com humanos e por um tratamento eficaz, em especial das lesões secundárias permanecem insuficientes. A neurogênese indicaria recuperação das funções perdidas pós-lesão no sujeito acometido pelo TCE, segundo os autores estudados. Embora para alguns haja aumento espontâneo de neurogênese, para outros

uma diminuição, contudo a necessidade de uma terapêutica a fim de promover neurogênese no SNC é uniforme entre os autores.

REFERÊNCIAS

ALTMAN, J G.D. Das. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats, *J. Comp. Neurol.* v.124, p. 319–335, Jun 1965. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5861717> >. Acesso em Novembro 2017.

AYELET Cohen-Yeshurun et al. N-arachidonoyl-L-serine (AraS) possesses proneurogenic properties in vitro and in vivo after traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*, v. 33(8), p. 1242–1250, Aug 2013. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> >. Acesso em Julho 2017.

AZMITIA EC. Cajal and brain plasticity: insights relevant to emerging concepts of mind. *Brain Research Reviews*, v. 55, p. 395-405, Oct 2007. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/18030688> >. Acesso em Novembro 2017.

BARHA et al. Progesterone treatment normalizes the levels of cell proliferation and cell death in the dentate gyrus of the hippocampus after traumatic brain injury. *Exp Neurol.* 231(1), p. 72–81, september, 2011. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> >. Acesso em Julho 2017.

Blaya MO et al. Neuroprotective efficacy of a proneurogenic compound after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, v. 1;31(5), p.476-86, Mar 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/24070637> >. Acesso em Julho 2017.

BRAMLETT, DIETRICH. Long-Term Consequences of Traumatic Brain Injury: Current Status of Potential Mechanisms of Injury and Neurological Outcomes *J Neurotrauma*. V.1; 32(23), p. 1834–1848, Dec 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/4677116> >. Acesso em Julho 2017.

CER, Almeida, SOUSA JL, DOURADO JC, GONTIJO PAM, DELLARETTI MA, COSTA BS. Traumatic Brain Injury Epidemiology in Brazil. *World Neurosurgery*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2015.10.020>.

CHIRUMAMILLA et al.. Traumatic brain injury induced cell proliferation in the adult mammalian central nervous system. *J Neurotrauma*, v. 19(6), p.693-703. Jun 2002. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12165131> >. Acesso em Julho 2017.

CHOHAN, BRAGINA, KAZIM. Enhancement of Neurogenesis and Memory by a Neurotrophic Peptide in Mild to Moderate Traumatic Brain Injury. *Neurosurgery*. 2015 Feb;76(2):201-14. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25255260> >. Acesso em Julho 2017.

CHONG-Un Cheong et al. Etanercept Attenuates Traumatic Brain Injury in Rats by Reducing Brain TNF- Contents and by Stimulating Newly Formed Neurogenesis. **Hindawi Publishing Corporation**, Academic Editor: Freek Zijlstra, p. 1-9, march 2013. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23710117> >. Acesso em Julho 2017.

COHEN-Yeshurun, Ayelet et al. N-arachidonoyl-L-serine (AraS) possesses proneurogenic properties in vitro and in vivo after traumatic brain injury. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, 33, p. 1242-1250, may 2013. Disponível em: < www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23695434 >. Acesso em Julho 2017.

CONNOR Thunshelle, Michael R. Hamblin. Transcranial Low-Level Laser (Light) Therapy for Brain Injury. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 34, n.12, dez 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27180077> >. Acesso em Julho 2017.

CONRAD, Johanson et al. Traumatic brain injury and recovery mechanisms: peptide modulation of periventricular neurogenic regions by the choroid plexus–CSF nexus. **J Neural Transm**, september 2010. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20936524> >. Acesso em Julho 2017.

CORPS et al. Inflammation and Neuroprotection in Traumatic Brain Injury. **JAMA Neurol.**, v.72(3), p. 355–362, March 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25599342> >. Acesso em Outubro 2017.

CORRIGAN et al. Neurogenic inflammation after traumatic brain injury and its potentiation of classical inflammation. **Journal of Neuroinflammation**, v.13:264, p.1-12, Oct 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27724914> >. Acesso em Julho 2017.

COSTINE, Beth A. et al. The subventricular zone in the immature piglet brain: anatomy and exodus of neuroblasts into white matter after traumatic brain injury. **Dev Neurosci**, 37(2), p. 115-130, february 2016.

DAVID J. Loane; ALOK Kumar. Microglia in the TBI Brain: The Good, The Bad, And The Dysregulated. **Exp Neurol**, 275(0 3), p. 316–327, January 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25678047> >. Acesso em Julho 2017.

DONG, Sun. The potential of endogenous neurogenesis for brain repair and regeneration following traumatic brain injury. **Neural Regen Res.**,1; 9(7), p. 688–692, Apr 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4146269> >. Acesso em Julho 2017.

DONG, Sun et al. Inhibition of Injury-Induced Cell Proliferation in the Dentate Gyrus of the Hippocampus Impairs Spontaneous Cognitive Recovery after Traumatic Brain Injury. **JOURNAL OF NEUROTRAUMA**, p. 495–505, April 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25242459> >. Acesso em Julho 2017.

DONGPENG Li, Shanshan Ma, Dewei Guo, Tian Cheng et al. Environmental Circadian Disruption Worsens Neurologic Impairment and Inhibits Hippocampal Neurogenesis in Adult Rats After Traumatic Brain Injury. **Cell Mol Neurobiol**, 36(7), p. 1045–1055, October 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4967018> >. Acesso em Julho 2017.

DUNYUE Lu, Changsheng Qu. Statins Increase Neurogenesis in the Dentate Gyrus, Reduce Delayed Neuronal Death in the Hippocampal CA3 Region, and Improve Spatial Learning in Rat after Traumatic Brain Injury. **J Neurotrauma**. 24(7), p. 1132–1146, 2007 July. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1971229> >. Acesso em Julho 2017.

EMERY DL, Fulp CT, Saatman KE, Schutz C, Neugebauer E, McIntosh TK. Newly born granule cells in the dentate gyrus rapidly extend axons into the hippocampal CA3 region following experimental brain injury. **J Neurotrauma**, v.22, p.978–988. 2005. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16156713> >. Acesso em Julho 2017.

ERIKSSON PS et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. **Nat Med**. V. 4(11), p.1313-7. Nov1998. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9809557>>. Acesso em Novembro 2017.

EUN, Hyuk Chang, et al. Traumatic Brain Injury Activation of the Adult Subventricular Zone Neurogenic Niche. **REVIEW published**, p.1-14, August 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27531972> >. Acesso em Julho 2017.

Faul M, Xu L, Wald MM, Coronado VG. Traumatic brain injury in the United States: emergency department visits, hospitalizations and deaths 2002–2006. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control [online], http://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/tbi_ed.html (2010).

FERNANDES RNR, Silva M. Epidemiology of traumatic brain injury in Brazil. **Arq Bras Neurocir**, v.32(3), p.136-142, Mar 2013. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26485419> >. Acesso em Outubro 2017.

GAO X, Enikolopov G; CHEN J. Moderate traumatic brain injury promotes proliferation of quiescent neural progenitors in the adult hippocampus. **Exp Neurol**. v. 219, p.516–523,

2009. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19615997> >. Acesso em Julho 2017.

GUO-LI, Ming; H., Song. Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions, **Neuron**, v. 70, p. 687–702, May 2011. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21609825> >. Acesso em Outubro 2017.

GALI, Umschweif et al. Angiotensin Receptor Type 2 Activation Induces Neuroprotection and Neurogenesis After Traumatic Brain Injury. **Neurotherapeutics**, p. 298–308, June 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24957202> >. Acesso em Julho 2017.

GOLDMAN S.A. Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 80(8), p. 2390-2394. Apr 1983. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6572982>>. Acesso em Julho 2017.

HARLEEN, S. B. et al. Suppressor of cytokine signaling-2 (SOCS2) regulates the microglial response na improves functional outcome after traumatic brain injury in mice. **Journal. Pone**, p. 1-24, april 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27071013> >. Acesso em Julho 2017.

HELEN, M. B; DIETRICH, W. D.. Long-Term consequences of traumatic brain injury: current status of potential mechanisms of injury and neurological outcomes. **Journal of neurotrauma**, p. 1834-1848, december 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25158206> >. Acesso em Julho 2017.

HONGJIAN PU et al. Repetitive and Prolonged Omega-3 Fatty Acid Treatment After Traumatic Brain Injury Enhances Long-Term Tissue Restoration and Cognitive Recovery. **Cell Transplantation**, v. 26, p. 555–569, Apr 2017. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27938482>>. Acesso em Julho 2017.

HYDER AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, Gururaj G, Kobusingye OC. The impact of traumatic brain injuries: A global perspective. **NeuroRehabilitation**, v.22, p.341-353, 2007. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18162698>>. Acesso em Julho 2017.

IBRAHIM, Sara et al. Traumatic brain injury causes aberrant migration of adult-born neurons in the hippocampus. **Scientific Reports**, p. 1-12, february 2016. Disponível em: < <https://www.nature.com> >. Acesso em Julho 2017.

JIAN SHI; LONGO, F. M.; STEPHEN M. M.. A small molecule p75NTR ligand protects neurogenesis after traumatic brain injury. **Stem Cells**, p. 2561-2574, July 2013. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23940017> >. Acesso em Julho 2017.

JOAN E NICHOLS et al. Neurogenic and neuro-protective potential of a novel subpopulation of peripheral blood-derived CD133+ ABCG2+CXCR4+ mesenchymal stem cells: development of autologous cell-based therapeutics for traumatic brain injury. **Stem Cell Res Ther**; v. 4(1): 3, 2013. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3707064> >. Acesso em Julho 2017.

JULIE L. Chan; REEVES T. M.; PHILLIPS, Linda L.. Osteopontin expression in acute immune response mediates hippocampal synaptogenesis and adaptive outcome following cortical brain injury. **Exp Neural**, p. 757-771, November 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25151457> >. Acesso em Julho 2017.

KAPLAN MS, Bell DH. Mitotic neuroblasts in the 9-day-old and 11-month-old rodent hippocampus. **J Neurosci**. 1984; 4: 1429-41.

LIN ZHANG et al. Survivin, a key component of the Wnt/ β -catenin signaling pathway, contributes to traumatic brain injury-induced adult neurogenesis in the mouse dentate gyrus. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 32, p. 867-875, July 2013. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23900556> >. Acesso em Julho 2017.

MAGALHÃES, A.L.G; SOUZA, L.C de; FALEIRO, R.M.; TEIXEIRA, A.L.; MIRANDA, A.S. de. Epidemiologia do crânioencefálico no Brasil. **Revista Brasileira de Neurologia**, vol. 53, nº 2, abr/aai/jun 2017. Disponível em: < www.revistaneurociencias.com.br/edições/2013/RN2103/revisao/814revisao.pdf >. Acesso em Julho 2017.

MCARTHUR DL et al. Moderate and severe traumatic brain injury: epidemiologic, imaging and neuropathologic perspectives. **Brain Pathol**. V. 14(2), p.185-94, Apr 2004. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15193031> >. Acesso em Novembro 2017.

MEGHAN O. Blaya et al. Neural Progenitor cell transplantation promotes neuroprotection, enhances hippocampal neurogenesis and improves cognitive outcomes after traumatic brain injury. **Exp Neurol**. v. 264, p. 67-81, February 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25483396> >. Acesso em Julho 2017.

MING Tu et al. Notch1 Signaling Activation Contributes to Adult Hippocampal Neurogenesis Following Traumatic Brain Injury. **Med Sci Monit**, v.23 Nov 2017 Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29150595> >. Acesso em Julho 2017.

MIRANDA et al. Hippocampal adult neurogenesis: Does the immune system matter? **Journal of the Neurological Sciences**, v. 372, p. 482–495, Jan 2017. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25483396> >. Acesso em Julho 2017.

MUHAMMAD, Omar Chohan; BRAGINA, Olga; KAZIM, Syed Faraz. Enhancement of neurogenesis and memory by a neutrophic peptide in mild to moderate traumatic brain injury. **Neurosurgery**, p. 201 – 2015, february 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> >. Acesso em Julho 2017.

NICHOLS et al. Neurogenic and neuro-protective potential of a novel subpopulation of peripheral blood-derived CD133+ABCG2 +CXCR4+ mesenchymal stem cells. **Stem Cell**, p. 1-23, 2013. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> >. Acesso em Julho 2017.

ORLI THAU-ZUCHMAN, et al. Vascular endothelial growth factor increases neurogenesis after traumatic brain injury. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, p. 1008-1016, january 2010. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20068579> >. Acesso em Julho 2017.

P. Rezaie, D. Male. Mesoglia e micróglia - a historical review of the concept of mononuclear phagocytes within the central nervous system, *J. Hist. Neurosci.* V.11, p. 325–374, Dec 2002. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/12557654> >. Acesso em Julho 2017.

PEREIRA-CAIXETA, Ana Raquel et al . Neurogenesis Inhibition Prevents Enriched Environment to Prolong and Strengthen Social Recognition Memory, But Not to Increase BDNF Expression. **Molecular Neurobiology**, v. 54, p. 3309-3316, Jul 2017. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/27165290> >. Acesso em Julho 2017.

ROBINSON et al. Astrocyte Hypertrophy Contributes to Aberrant Neurogenesis after Traumatic Brain Injury. **Hindawi Publishing Corporation**, Academic Editor: Freek Zijlstra, p. 1-9, february, 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/4870378> >. Acesso em Julho 2017.

RUTLEDGE R, Lentz CW, Fakhry S, Hunt J. Appropriate use of the Glasgow Coma Scale in intubated patients: a linear regression prediction of the Glasgow verbal score from the Glasgow eye and motor scores. **J Trauma**; v.41(3), p.514-522, Sep1996. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8810973> >. Acesso em Julho 2017.

SHAPIRO, Lee A. Altered Hippocampal Neurogenesis during the First 7 Days after a Fluid Percussion Traumatic Brain Injury. **Cell Transplantation**, v. 26(7), p. 1314-1318, Jul 2017. 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28933222> >. Acesso em Julho 2017.

SHAUN W. Carlson, Sindhu K. Madathil, Diana M. Sama. Conditional overexpression of insulin-like growth factor-1 enhances hippocampal neurogenesis and restores immature neuron dendritic processes after traumatic brain injury. **J Neuropathol Exp Neurol**, v. 73, n. 8, p. 734-746, august 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25003234> >. Acesso em Julho 2017.

SHINICHI Yoshimura, et al. FGF-2 regulates neurogenesis and degeneration in the dentate gyrus after traumatic brain injury in mice. **J. Clin. Invest.**, v.112, n.8, p.1202-1210, october 2003. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14561705> >. Acesso em Julho 2017.

SCHOCH, Kathleen M.; SINDHU, K. Madathil; SAATMAN, Kathryn E.. Genetic manipulation of cell death and neuroplasticity pathways in traumatic brain injury. **Neurotherapeutics**, p. 323-337, february 2012. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22362424> >. Acesso em Julho 2017.

SONG, Juan et al. Modification of hippocampal circuitry by adult neurogenesis. **Dev Neurobiol**, v. 72(7), p. 1032–1043, 2012 July. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22354697> >. Acesso em Novembro 2017.

SONG, Shijie. Effects of an Inhibitor of Monocyte Recruitment on Recovery from Traumatic Brain Injury in Mice Treated with Granulocyte Colony-Stimulating Factor. **International Journal of Molecular Sciences**, v.18(7), 2 July 2017. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28671601> >. Acesso em Julho 2017.

SUN, Richardson; MR, Bullock. Neurogenesis after traumatic brain injury. **Neurosurg Clin Nam**, v. 18, p.169–181. 2007. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17244562> >. Acesso em Julho 2017.

TANG, Chonghui et al. FGF2 Attenuates Neural Cell Death via Suppressing Autophagy after Rat Mild Traumatic Brain Injury. **Stem Cells International**, V. Article 14 pages Octo 2017. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2923182> >. Acesso em Julho 2017.

TAYLOR, Sabrina R.; COLIN Smith; BRENT T. Harris. Maturation-dependent response of neurogenesis after traumatic brain injury in children. **J Neurosurg Pediatrics**, v. 12, p. 45–554, december 2013. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053630> >. Acesso em Julho 2017.

TEASDALE G, Jennet B. Assesment of coma and impaired consciouness, a pratical scale. **Lancet**, v.13;2(7872), p.81-4, Jul 1974. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4136544> >. Acesso em Julho 2017.

THAU-ZUCHMAN et al. Vascular endothelial growth factor increases neurogenesis after traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. **V. 30(5)**, p.1008-1016, **May 2010**. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20068579> >. Acesso em Julho 2017.

THEUS, Michelle H et al. EphB3 inhibits the expansion of neural progenitor cells in the SVZ by regulating p53 during homeostasis and following traumatic brain injury. *Stem Cells*, p. 1231-1242, **july 2010**. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20496368> >. Acesso em Julho 2017.

TREVOR T. Logan, Sonia Villapol, Aviva J. Symes. TGF- β superfamily gene expression and induction of the Runx1 transcription factor in adult neurogenic regions after brain injury. *PLOS ONE*, v. 8, n. 3, p. 1- 14, March 2013. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> >. Acesso em Julho 2017.

TZONG-SHIUE YU, Ahleum Kim, Steven G. Kernie. Donepezil rescues spatial learning and memory deficits following traumatic brain injury independent of its effects on neurogenesis. *PLOS ONE*, p. 1-13, february 2015. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1073858414563616>>. Acesso em Julho 2017.

VILLASANA, L.E.; WESTBROOK, G.L.; SCHNELL, E. Neurologic impairment following closed head injury predicts post-traumatic neurogenesis. *Exp Neurol*, p. 56–162, November 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24861442> >. Acesso em Julho 2017.

WEIJUN XUAN et al. Low-level laser therapy for traumatic brain injury in mice increases brain derived neurotrophic factor (BDNF) and synaptogenesis. *J Biophotonics*, v.8, n. 6, p. 502–511, June 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5379854> >. Acesso em Julho 2017.

WEIMING Zheng et al. Neurogenesis in adult human brain after traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*, v. 30, p. 1872–1880, november 2013. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3815038> >. Acesso em Julho 2017.

XIANG Gaoa; JINHUI Chena. Moderate traumatic brain injury promotes neural precursor proliferation without increasing neurogenesis in the adult hippocampus. *Exp Neurol*, v. 239, p. 38–48, january 2013. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> >. Acesso em Julho 2017.

XIN-BIN GUO. Homing of Cultured Endothelial Progenitor Cells and Their Effect on Traumatic Brain Injury in Rat Model. *Scientific Reports*, v.7, n. 4164, June 2017. Disponível em: < www.nature.com/articles/s41598-017-04153-2>. Acesso em Julho 2017.

XIAODI HAN et al. Imipramine treatment improves cognitive outcome associated with enhanced hippocampal neurogenesis after traumatic brain injury in mice. **Journal of neurotrauma**, v. 28, p. 995–1007, June 2011. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21463148>>. Acesso em Julho 2017.

XIAOTING, Wang et al. Traumatic brain injury severity affects neurogenesis in adult mouse hippocampus. **Journal of neurotrauma**, v. 33, p.721–733, April 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4841001>>. Acesso em Julho 2017.

YANG et al. MSCs-Derived exosomes and neuroinflammation, neurogenesis and therapy of traumatic brain injury. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 11, p. 1-12, February 2017. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5329010> >. Acesso em Julho 2017.

YANLU Zhang et al. Treatment of traumatic brain injury in rats with N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline. **J Neurosurg**, v.126(3), p.782–795, Mar 2017. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28245754> >. Acesso em Julho 2017.

YANLU ZHANG et al. Therapeutic effects of erythropoietin on histological and functional outcomes following traumatic brain injury in rats are independent of hematocrit. **Brain Res**, v.1294, p. 153–164, October 2009. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> >. Acesso em Julho 2017.

YE XIONG et al. Delayed administration of erythropoietin reduces hippocampal cell loss, enhances angiogenesis and neurogenesis and improves functional outcome following traumatic brain injury. **J Neurosurg**, v. 113, n. 3, p. 598–608, September 2010. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2898921>>. Acesso em Julho 2017.

YE XIONG et al. Angiogenesis, neurogenesis and brain recovery of function following injury. **Curr Opin Investig Drugs**, v. 11, n.3, p. 298–308, March 2010. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/20178043> >. Acesso em Julho 2017.

YE XIONG et al. Effects of posttraumatic carbamylated erythropoietin therapy on reducing lesion volume and hippocampal cell loss, enhancing angiogenesis and neurogenesis. **J Neurosurg**, v. 114, n. 2, p. 549–559, February 2011. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>>. Acesso em Julho 2017.

YE XIONG, Yanlu Zhang; MAHMOOD, Asim; CHOPP, Michael. Investigational agents for treatment of traumatic brain injury. **Expert Opin Investig Drugs**, v. 24, n.6, p. 743–760, June 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> >. Acesso em Julho 2017.

Ye Y et al. Electroacupuncture Improved Hippocampal Neurogenesis following Traumatic Brain Injury in Mice through Inhibition of TLR4 Signaling Pathway. **Stem Cells Int.** Aug 2017. Disponível em: <[https:// www.ncbi.nlm. nih.gov/pmc/ articles/ 28848607](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/28848607)>. Acesso em Novembro 2017.

YONGGANG, Wang et al. Fluoxetine increases hippocampal neurogenesis and induces epigenetic fator but does not improve functional recovery after traumatic brain injury. **Journal of neurotrauma.** V. 28, p. 259–268, february 2011. Disponível em: <[https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5206695](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5206695)>. Acesso em Julho 2017.

YUHAI ZHAO et al. Wnt3a, a protein secreted by mesenchymal stem cells is neuroprotective and promotes neurocognitive recovery following traumatic brain injury. **Stem Cells**, v.34, p.1263-1272, february 2016. Disponível em: <[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ 26840479](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26840479)>. Acesso em Julho 2017.

YUQIN YE et al. Activation of spingosine 1-Phosphate receptor 1 enhances hippocampus neurogenesis in a rat modelo f traumatic brain injury: na involvement of MEK/Erk signaling pathway. **Neural Plasticity**, p. 1-13, october 2016. Disponível em: <[https://www.hindawi.com/journals /np/2016/8072156/ref](https://www.hindawi.com/journals/np/2016/8072156/ref)>. Acesso em Julho 2017.

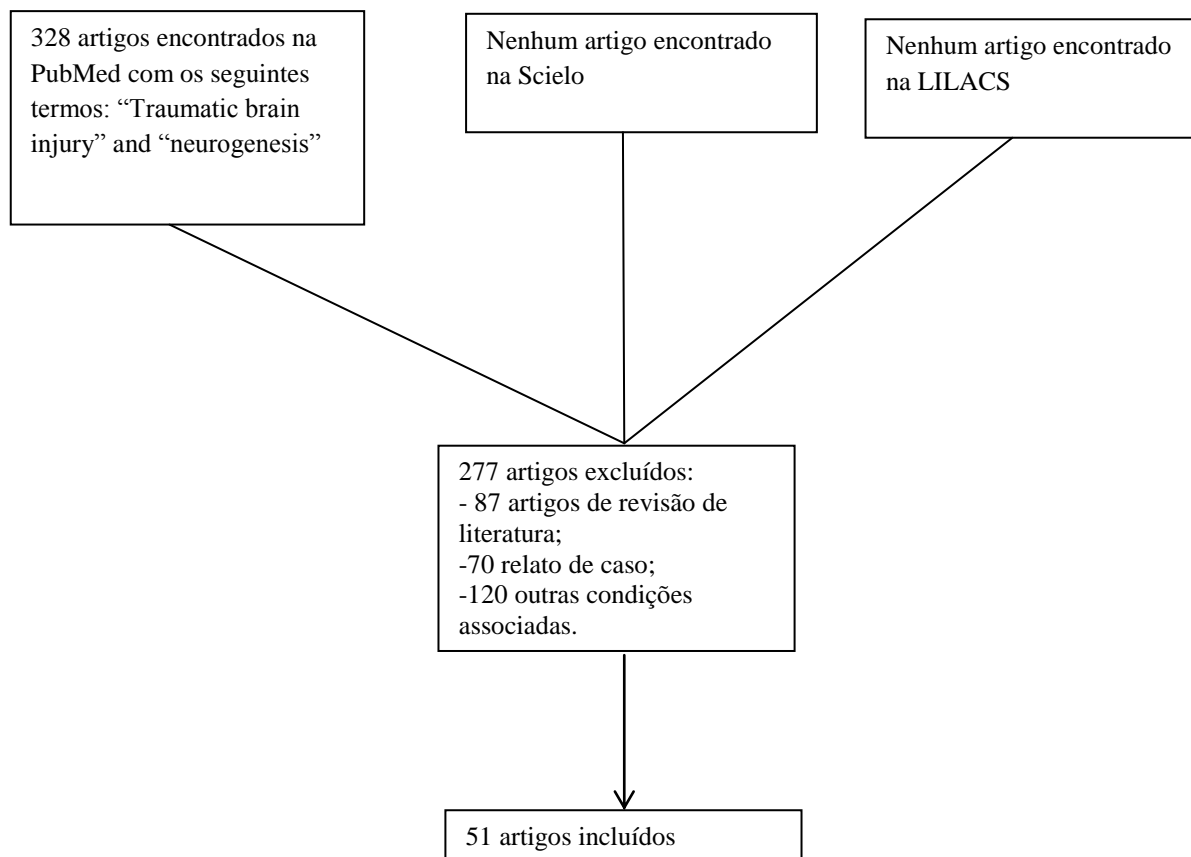
ZHANG Y. Treatment of traumatic brain injury in rats with N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline. **J Neurosurg.** v.126(3), p.782-795, Mar 2017. Disponível em <[https:// www. ncbi. nlm.nih. gov.28245754](https://www.ncbi.nlm.nih.gov.28245754)>. Acesso em Julho 2017.

ZHANYING Li et al. Progesterone increases circulating endotelial progenitor cells and induces neural regeneration after traumatic brain injury in aged rats. **Journal of neurotrauma.** V. 29, p. 343–353, january 2012. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>>. Acesso em Julho 2017.

ZHAO Y et al. DL-3-n-butylphthalide induced neuroprotection, regenerative repair, functional recovery and psychological benefits following traumatic brain injury in mice. **Neurochem Int.** v.111, p.82-92, Dec 2017. Disponível em <[https://www.ncbi.nlm.nih.gov. 28359729](https://www.ncbi.nlm.nih.gov.28359729)>. Acesso em Julho 2017.

ZHENG W et al. Neurogenesis in adult human brain after traumatic brain injury. **J Neurotrauma.** V. 15;30(22), p.1872-80, Nov 2013. Disponível em <[https://www. ncbi. nlm.nih. gov. 21275797](https://www.ncbi.nlm.nih.gov.21275797)>. Acesso em Julho 2017.

ANEXO



FLUXOGRAMA 1: Seleção dos artigos nas bases de dados Scielo, Pubmed e Lilacs.

Table 1 – TBI and Neurogenesis insights from pre-clinical studies

Author/ year	Study design/ model	Time after trauma	Neurogenic niches	Major findings
THEUS, Michelle H et al., 2010.	<i>In vivo</i> ; The generation of the mutant CD1 mice and genotyping / Male mice ages 2-4 months	Male mice ages 2-4 months were anesthetized; Cells grown for 3 days in the presence of pre-clustered ephrinB3-Fc	Neurogenesis in the adult subventricular zone (SVZ)	EphB3 signaling: suppresses proliferation of NSPC, induces cell death and transient reduction in SVZ to initiate the expansion and survival of endogenous adult NSPC after TBI.
SCHOCH, Kathleen M.; SINDHU K. Madathil; SAATMAN, Kathryn E., 2012.	<i>In vivo</i> ; mouse models transgenic	After the brain injury CCI: reduction of cells stained with propidium iodide within the injured cortex and a cortical contusion less than 12 days	The DG and CA1 regions of the hippocampus;	Studies with genetically engineered animals have begun to shed light on brain plasticity events that occur after TBI.
XIANG Gaoa; JINHUI Chena, 2013.	<i>In vivo</i> Male C57 BL/6 mice an age of 8 weeks (controlled cortical impact (CCI) model of TBI)	Administration of BrdU immediately after (time 0) and at 20 hours, 44 hours, 68 hours and 1 week after TBI. Perfusion 4 hours after BrdU injection to assess the proliferation of NSCs and activated astrocytes.	The adult hippocampus	TBI is activated by promoting NSC proliferation, a repair mechanism and / or innate plasticity in the brain. Need for additional intervention to increase neurogenesis to repair damaged brain.
TREVOR T. L.; VILLAPOL, S.; SYMES, A. J., 2013.	<i>In vivo</i> ; adult mice (male C57BL/6 mice) to controlled cortical impact (CCI) injury	Surgery was done after one week of recovery from transportation-related stress. Animals were euthanized 30 minutes after last BrdU injection at 1, 3, 7, 14, 30, and 60 days post-injury	The SVZ	Potential roles for Runx1 in the processes of microglial cell activation and proliferation and in neural stem cell proliferation after TBI.
L.E. Villasana; G.L. Westbrook, and E. Schnell, 2014.	<i>In vivo</i> male and female C57BL/6J (wild-type) mice	2 weeks post TBI - treatment with CHI; 3 hours after the CHI to assess the activation of the c-fos post-injury gene or 1 week to detect cell death with neurodegeneration. Greater neurogenicity 2 weeks after TBI.	Hippocampus	The initial degree of neurological impairment after BIT - secondary physiological and pathophysiological processes; severe neurological impairment - increase in neurogenesis after TBI in the absence of severe anatomical pathology.

Author/ year	Study design/ model	Time after trauma	Neurogenic niches	Major findings
L. C., Julie; M. R, Thomas.; L. P., Linda, 2014.	<i>In vivo</i> - Male Sprague Dawley rats / male WT C57BL/6J or OPN KO mice (B6.129S6 (Cg)-Spp1tm1Blh/J) 8–11 weeks old	Task in 4, 7, 14, 21 and 28 post TBI; decapitation at 1, 2, 4 or 7 days after TBI; 2nd week sacrifice; 1 and 2d - fluorescent immunohistochemistry; 1-2d - increased OPN protein	The hippocampal neurogenic niche	OPN (cytokine osteopontin) can mediate immune response during TBI synaptic repair, positively influencing synapse reorganization and functional recovery.
CLARK Robinson; APGAR, Christopher; SHAPIRO, Lee A., 2015.	<i>In vivo</i> - Mice / Fluid Percussion Injury (FPI).	Astrocyte and newborn neurons were analyzed at 30 days following a TBI in mice.	The hippocampus	Loss of radial glial processes after TBI; growth and ectopic migration of immature dental neurons. Neurons in close association with hypertrophied astrocytes - role for astrocytes in neurogenesis..
COSTINE, Beth A. et al, 2015.	<i>In vivo</i> - the piglet / Yorkshire swine; Male and female swine underwent scaled cortical impact	Sickle piglets at 4 months of age; On the 7 days post-injury, less than 1% of the white matter neuroblasts were born within 2 days of the injury.	The subventricular zone	SVZ in piglet shares many anatomical similarities with SVZ in the human baby and that TBI had only modest effects on SVZ and the number of neuroblast in white matter.
DONG Sun et al., 2015.	<i>In vivo</i> - adult rats received a moderate lateral fluid percussion injury	Moderate lateral percussion injury followed by a 7-day intraventricular infusion of 2% Ara-C or vehicle; sacrificed at 7 days post TBI; Morris water maze tasks (MWM) at 21-25 or 56-60 days post TBI.	The dentate gyrus (DG)hippocampus	Causal relationship of hippocampus induced by injury and neurogenesis in functional cognitive recovery; importance of this endogenous repair mechanism in the restoration of hippocampal function.
DONGPENG, Li; SHANSHAN, Ma; DEWEL, Guo; TIAN, Cheng et al., 2016.	<i>In vivo</i> - Adult male Sprague–Dawley rats	Tests on days 1, 3, 7, 11 and 14 after injury. On days 10 to 14 - measured the acquisition of memory retention and cognitive functions. On day 14 - probing test was performed 4 h after the target latency test.	The dentate gyrus (DG)hippocampus	Disruption of the circadian cycle - constant exposure to light - increases histological and neurobehavioral deficits and inhibits hippocampal neurogenesis. Reduce exposure to light and restore normal circadian rhythm - new therapeutic option.

Author/ year	Study design/ model	Time after trauma	Neurogenic niches	Major findings
CHANG, Eun Hyuk-Chang, et al. 2016.	<i>In vivo and in vitro</i> - the rodent adult	Increased numbers of neurofilament+ and GFAP+ cells 1 year after injury;	The subventricular zone	Remodeling of the CNC-type phenotype, M2 - induction of key neuroretrieval processes (neurogenesis, angiogenesis, oligodendrogenesis and remyelination) enables improved functional recovery after TBI
IBRAHIM, Sara et al. 2016.	<i>In vivo</i> - Male C57 BL/6 mice / controlled cortical impact (CCI)	1 day before TBI - injected retrovirus (stereotaxically) into hilus; 4 weeks post TBI - sacrificed mice - evaluate the morphology of the newborn neurons in the hippocampus DG.	The hippocampus	Although stimulation of endogenous NSCs following TBI might offer new avenues for cell-based therapy
XIAOTING, Wang, et al. 2016.	<i>In vivo</i> - Male C57 BL/6 mice / controlled cortical impact (CCI)	Administração da BrdU foi realizada 1 vez por dia durante 7 dias pós TBI; animais sacrificados às 48 h pós a lesão; perfusão às 2 semanas pós cirurgia;	The hippocampal dentate gyrus	After TBI - lesion severity affects neurogenesis in the hippocampus. Understand the mechanism of TBI-induced neurogenesis - a potential approach for the use of endogenous NSCs to protect neuronal loss.
YUQIN, Ye, et al. 2016.	<i>In vivo</i> - Male Sprague-Dawley rats (weighing 250–300 g) / controlled cortical impact (CCI)	1 time per day from 1 to 7 days post TBI - BrdU injection; 28 days post TBI - rats sacrificed; 7 days post TBI - evaluation of the proliferation of NSCs; 24-28 days post TBI - Morris Water Maze Test (MWM)	The hippocampus	After TBI - increased proliferation and differentiation of NSCs in the hippocampus due to the activation of S1PR1. The cascade of mitogen-activated kinase-kinase (ERK) / Erk kinase protein required for neurogenesis and neurocognitive recovery.
TAYLOR, Sabrina R. et al, 2016.	<i>In vivo and in vitro</i> - male Yorkshire piglets / transcardial perfusion	Seven days after injury (PND14), piglets were deeply anesthetized and euthanized	The subventricular zone (SVZ) and the cortex	Neuroblastos - increase in gray matter, only in cavitated lesions; in white matter, a differentiating morphology, which can become interstitial neurons, can become new cortex by vertical plasticity

Table 2 – TBI and Neurogenesis insights from clinical studies

Author/ year	Study design/ model	Time after trauma	Neurogenic niches	Major findings
TAYLOR, Sabrina R., COLIN, Smith; BRENT T. Harris, 2013.	<i>In vitro</i> humans (In children of different ages after TBI (age from 3 weeks to 10 years)	Who had died either after TBI or from other causes.	The subventricular zone (SVZ) and periventricular white matter (PWM), the granule cell layer (GCL) and subgranular zone (SGZ) of the dentate gyrus	Variable age - influenced number of migratory neuroblasts in SZV, PWM and hippocampus Trauma - did not influence, as death occurred within hours and days.
WEI, Ming Zheng, et al. 2013.	<i>In vitro</i> ; humans; Eleven brain specimens from patients (age from 48 to 78 years) with traumatic brain injury	Postmortem (undergoing surgical resection between 2007 and 2009)	The SVZ and dentate gyrus	TTBI - can induce neurogenesis in the human brain. Increased expression of neural cell markers / progenitor proteins (NSCs), including DCX, TUC4, PSA- NCAM, SOX2, and NeuroD

Table 3 –Neurogenesis as a potential therapeutic strategy for TBI

Author/ year	Study design/ model	Time after trauma	Neurogenic niches	Therapeutic strategies	Major findings
YOSHIMUR A, Shinichi Yoshimura , et al, 2003.	In vivo (controlled cortical impact (CCI) model of TBI); in dead / mice	9 days after TBI / number of BrdU-positive cells 35 days	SGZ and hippocampal dentate gyrus	FGF-2 supplementation via gene transfer can reduce GCL degeneration after TBI	FGF-2 - enhances neurogenesis, protects neurons against degeneration; supplementation of FGF-2 by gene transfer - reduce GCL degeneration.
DUNYUE Lu, Changsheng Qu, 2007.	In vivo controlled cortical impact (CCI) model of TBI); in dead / rats	After TBI - 1 day (for 14 days) - treatment with atorvastatin and simvastatin; of weeks 2 and 5 - test (MWM); 1 day - injected intraperitoneally (for 14 days)	The non-neurogenic region of the hippocampal CA3 region; neurogenic region of the dentate gyrus	Evaluate the effect of statins (simvastatin and atorvastatin)	These results suggest that statins may be candidates for treatment of TBI.
YANLU, Zhang; XIONG, Ye et al. 2009.	In vivo controlled cortical impact (CCI) model of TBI); in dead / Young adult male Wistar rats	After TBI - days 1, 2 and 3 saline administration, day 4 - cannulation of the left femoral artery with a polyethylene catheter, test of 31 to 35 days, defect test was performed before the TBI and days 1, 4, 7, 14, 21, 28 and 35, sacrificed on day 35	The dentate of gyrus hippocampal.	EPO treatment	EPO use improves long-term histologic outcome, sensory-motor function and spatial learning recovery; the EPO - promising neuroprotection and neurorotatory agent for TBI.
XIAODI Han et al., 2010.	In vivo controlled cortical impact (CCI) model of TBI); in dead / Male C57BL/6J mice	2After TBI - 2 or 4 weeks daily injections of imipramine; 3-7 days - Bromodeoxyuridine administered (BrdU); 2 and 4 weeks after TBI - phonological analysis	Hippocampal dentate gyrus	The effect of imipramine on neurogenesis and cognitive and motor function recovery after TBI.	Chronic administration of imipramine immediately after BIT - improved neurogenesis and cognitive function. Early clinical treatment (immediately post-injury) with antidepressants - may facilitate functional neuropsychological recovery.

Author/ year	Study design/ model	Time after trauma	Neurogenic niches	Therapeutic strategies	Major findings
ORLI, Thau-Zuchman, et al., 2010.	In vivo / Adult Sabra male mice	After TBI - infusion of exogenous VEGF into the ventricles to assess the effects on recovery and functional outcome; from day 4, and for 6 days - injection of the 5-bromo-2-deoxyuridine label.	Regions of interest including the SVZ, the corpus callosum, and the area surrounding the lesioned cortex	The administration of exogenous VEGF after TBI.	Exogenous VEGF administration - increases SVZ cell proliferation and leads to cell migration through the white matter to the injured area; leads to proneurogenic, proangiogenic and neuroprotective effects - functional improvement.
YE XIONG et al., 2010.	In vivo (controlled cortical impact (CCI) model of TBI); in dead / Young adult male Wistar rats	After the EPO-TBI provided on day 1 or on days 1, 2 and 3; Test the days 31-35 before the sacrifice; failure test before TBI and on days 1, 4, 7, 14, 21, 28 and 35; test on days 1, 4, 7, 14, 21, 28 and 35	The left parietal cortex and hippocampal	The erythropoietin (EPO) treatment for traumatic brain injury (TBI) in rats comparing efficacy of a single dose with triple doses.	EPO therapy - reduces loss of hippocampal cells, improves angiogenesis and neurogenesis and improves sensorimotor function and spatial learning recovery; late treatment with EPO is neuroprotective and neuroregressive.
CINDY, K. Barha, et al., 2011.	In vivo (controlled cortical impact (CCI) model of TBI) / Male Sprague-Dawley rats	Após TBI - progesterona ou veículo às 1 e 6 horas e diariamente através do dia da pós-cirurgia e uma única injeção de (BrdU) 48 horas.	The dentate gyrus of the hippocampus	Progesterone treatment	The progesterone treatment after TBI normalizes the levels of cell proliferation and cell death in the dentate gyrus of the hippocampus.
YONGGANG Wang et al., 201.	In vivo (controlled cortical impact (CCI) model of TBI) / Adult male C57BL/6 mice	After TBI - 3 days treatment of fluoxetine (for 4 weeks); 4 weeks of daily PI injection; day 31 - the rats were submitted to test	Hippocampus	Mice were treated with fluoxetine	While fluoxetine increased neuroplasticity in the hippocampus after TBI, its chronic administration did not restore locomotor function or improve memory deficits.

Author/ year	Study design/ model	Time after trauma	Neurogenic niches	Therapeutic strategies	Major findings
YE XIONG et al., 2011.	In vivo (controlled cortical impact (CCI) model of TBI) / Young adult male Wistar rats	After TBI - CEPO administered at 6 h or 6, 24 and 48 h; Test the last 5 days; Loss failure test - before TBI and days 1, 4, 7, 14, 21, 28 and; sacrificed 35 days	Structures in the DG (hippocampus), CA3, and the cortex of ipsilateral hemispheres	Comparison the efficacy of a single dose with triple dose of Carbamylated erythropoietin CEPO treatment of traumatic brain injury (TBI) in rats.	Single treatment of CEPO (6 hours) - improvement of angiogenesis and neurogenesis and functional sensorial recovery, improvement of spatial learning. Triple dose of CEPO (6, 24 and 48 hours) further reduced the volume of injury and improved functional recovery and neurogenesis
ZHANYING, Li et al., 2012.	<i>In vivo</i> and <i>in vitro</i> (fluid percussion injury (FPI) model of TBI) / Male Wistar 20-month-old rats - the aged male rat - (As the 15–20 month-old rats correspond to 60-year-old humans)	After TBI - 1h administered Progesterone administered (daily for 14 days); Tete MWM - for 5 consecutive days (14-18 days after TBI); Test (mNSS) - days 1, 7, 14 and 21; Samples of blood collected 3 h, 3 days and weeks 1, 2 and 3	Hippocampus	Progesterone treatment of traumatic brain injury (TBI)	Treatment with progesterone - improves functional neurological outcomes, increases circulating level of EPC and facilitates vascular remodeling in injured brain after TBI in elderly rats.
YANLU, Zhang et al., 2012.	In vivo controlled cortical impact (CCI) model of TBI); in dead / Young adult male Wistar rats	Erythropoietin Therapy (EPO) - started 24 hours after TBI (administered once daily at 1, 2 and 3 days for 14 days); sacrificed at 35 days	The dentate gyrus in TBI rats	Erythropoietin (EPO) therapy	Neurogenesis of dentate gyrus amplified with EPO, strongly indicating that strategies that promote endogenous neurogenesis may have an important therapeutic potential for the treatment of TBI.
JIAN SHI, FRANK M. L., STEPHEN M. M., 2013.	<i>In vivo</i> (controlled cortical impact (CCI) model of TBI); <i>In vitro</i>	-	The hippocampus and cortex	Pharmacologic modulation of p75NTR using small molecules such as LM11A-31	The modulation of p75NTR actions using small molecules such as LM11A-31 may constitute a potent therapeutic strategy for TBI.

Author/ year	Study design/ model	Time after trauma	Neurogenic niches	Therapeutic strategies	Major findings
LIN ZHANG et al.,2013.	<i>In vivo</i> adult male C57BL/6 mice 10 weeks of age (Lateral fluid percussion model of TBI)	Animals with TBI - sacrificed 12 h, 1, 2, 5, 7 and 14 days post TBI; Simulated operated animals were sacrificed on day 3; Injections administered twice daily on days 1 and 2, followed by a single injection on day 3; BrdU-labeled newborn neurons counted within 3 days after administration	The SGZ of the dentate gyrus (DG) in the hippocampus	The therapeutic potential of upregulating survivin expression as a novel strategy for the effective treatment of TBI.	Correlation between survivin expression and neurogenesis after TBI. Survivin plays a role in the proliferation and differentiation of neural cells after injury.
NICHOLS, Joan E et al., 2013.	<i>In vivo</i> and <i>In vitro</i> - human (18 to 50 years of age); <i>In vivo</i> - male Sprague-Dawley rats (Fluid percussion injury)	CD133 + ABCG2 + CXCR4 + CDC human CDCs were transplanted - 24 hours post TBI; production of neurotropic factors as early as 2 days after cell transplantation.	The hippocampus and cortex	RA-primed CD133+ABCG2+CXCR4+ human MSCs were transplanted into the lateral ventricle of male Sprague-Dawley rats, 24 hours after sham or traumatic brain injury (TBI).	Levels of apoptosis - lower in MSC-treated rats and that MSCs can demonstrate producing neurotropic factors as early as 2 days after cell transplantation.
YESHURUN, Ayelet Cohen et al., 2013.	<i>In vivo</i> and <i>In vitro</i> - Male Sabra mice (aged 6 to 7 weeks)	After TBI - 1 h AraS; NSS strained on days 1, 2, 3, 7 and at intervals of 1 week to 91 days after CHI. Treatment at 7 days; After the CHI and NSS evaluation in 1 hour, the NSS was reassessed 7 days. BrdU injected twice a day, from 7 to 12 days. NSS was reassessed at intervals of 1 week to 91 days after CHI.	The hippocampus and cortex	The treatment endocannabinoid AraS	AraS - administered up to 7 days post TBI can improve neurobehavioral function. It exerts regenerative and neuroprotective effects. It also reduces the differentiation of the NPC and increases its self-renewal - maintaining the NPC in the brain.

Author/ year	Study design/ model	Time after trauma	Neurogenic niches	Therapeutic strategies	Major findings
CHONG-UN, Cheong, 2013.	<i>In vivo</i> - Male Sprague-Dawley rats (Fluid percussion injury)	After TBI - 4 days injected once daily for 3 consecutive days with BrdU; 7 days paraformaldehyde. FPI animals were killed 7 days after FPI for BrdU labeling.	The dentate gyrus (DG) in the hippocampus and frontal cortex	Etanercept therapy	The systemically administered etanercept may penetrate directly into the contused brain.
SHAUN, W. C.; Sindhu K. M.; Diana M. S., 2014.	<i>In vivo</i> - Adult male transgenic IGF-1-overexpressing mice (IGF TG) and wild type (WT) littermates aged 8 to 12 weeks (Controlled Cortical Impact (CCI)	After TBI - BrdU injections for 7 days; The animals received a Fatal-plus overdose (65 mg / kg intraperitoneal sodium pentobarbital) in 3 or 10 days	The hippocampal neurogenic niche	Insulin-like growth factor-1 (IGF-1)	IGF-1 promotes neurogenesis after TBI. IGF-1 did not attenuate the early loss of immotile neurons in the hippocampus but promoted a robust recovery of the immature neuron population by enhancing the neuronal differentiation of hippocampal progenitors.
WEIJUN, Xuan et al. 2014.	<i>In vivo</i> - Young adult male BALB/ mice of 8 weeks (CCI)	After TBI - 1 h of neurological severity; 1 day or 3 consecutive days of laser treatment; MWM tests 21-27 days; Adhesion and Movement Test (WGMT) - days 0, 1, 4, 7, 10, 15, 19, 24 and 28; SNN scores started 1 h (day 0) and were performed on days 1, 4, 7, 10, 15, 19, 24 and 28.	The hippocampal DG and the SVZ in mice	Transcranial low-level laser (light) therapy (tLLLT)	The tLLLT may improve TBI both by reducing cell death in the lesion and by stimulating neurogenesis.
MEGHAN, O. Blaya; et al. 2014.	<i>In vivo and In vitro</i> - human NT-3 backbone / Adult rats (fluid percussion-induced)	Intraperitoneal (IP) injections of CsA began 2 days prior to transplantation procedure and continued daily for 14 days post transplantation. Animals were tested for 3 consecutive days	The SGZ of the hippocampus and contralateral cortex.	Transplantation of neural progenitor cells	NPC transplantation to enhance endogenous neuroreparative responses and may therefore be an effective treatment for TBI.

Author/ year	Study design/ model	Time after trauma	Neurogenic niches	Therapeutic strategies	Major findings
GALI, Umschweif, et al., 2014.	<i>In vivo</i> - Sabra mice (Experimental closed head injury (CHI))	After TBI - 3 day treatments; From day 1, for 10 days, injections of the label of 5-bromo-2-deoxyuridine; Object recognition test - 3 days; 35 days - treated with CGP42112A	The subventricular zone (SVZ), dentate gyrus, and from entire area surrounding the lesion	CGP42112A treatment	The AT2 activation after TBI promotes neuroprotection and neurogenesis, and may be a novel approach for the development of new drugs to treat victims of TBI.
MUHAMMAD, Omar Chohan; Olga Bragina; Syed Faraz Kazim, 2015.	<i>In vivo</i> - adult C57Bl6 mice/controlled cortical impact (CCI)	The animals were treated with 50 nmol/animal/day of Peptide 6 or saline for 30 days.	Dentate gyrus (DG) neurogenesis; CA1 and parietal cortex	Treatment with Peptide 6	Treatments - 3 days post TBI; From day 1, for 10 days, injections of the 5-bromo-2-deoxyuridine label; Object recognition test - 3 days post TBI; 35 days post TBI - treated with CGP42112A
WEIJUN Xuan et al., 2015.	<i>In vivo</i> - Male BALB/c mice aged 6–8 weeks/ controlled cortical impact (CCI)	After TBI - Treatment (4 hours, 1-laser) or three daily applications (3-laser); rats treated with laser of day 14 and continued to improve on days 21 and 28 with 3-laser; sacrificed on days 7 and 28	The hippocampus (DG) and the subventricular zone (SVZ)	Transcranial low-level laser (light) therapy (tLLLT)	LLLT, mediated by stimulation of BDNF production, may stimulate synaptogenesis. LLLT may have broader applications for neurodegenerative and psychiatric disorders.
TZONG-SHIUE Yu; AHLEUM Kim; STEVEN G. Kernie, 2015.	<i>In vivo</i> - transgenic mice, nestin-HSV-Tk which, were previously generated on a C57Bl/6 genetic controlled cortical impact (CCI)	After TBI-5-Chloro-2-deoxyuridine (CldU) 3 days (3 consecutive days). Donepezil was injected once a day for 5 consecutive days (M-F) for 2 weeks from day 3 post TBI. MWM Test - 11 consecutive days	The hippocampus	Treatment with Donepezil and Treatment with Valganciclovir	Donepezil improves the recovery of spatial learning and memory; effect of neurogenesis. Important provides a potential pathway to improve cognitive recovery in patients with brain injuries.

Author/ year	Study design/ model	Time after trauma	Neurogenic niches	Therapeutic strategies	Major findings
YUHAI ZHAO, STUART L. GIBB, JING ZHAO et al., 2016.	<i>In vivo</i> - Animal Model of TBI C57BL/6 mice (8 week old, male);	At 2 and 24 hours after injury, either 1×10^6 MSCs, 400 ng of recombinant mouse Wnt3a; Animals were exposed to the shock and safe chambers once a day for 3 days.	The hippocampus	The IV-MSc treatment	The IV-MSc treatment attenuates loss of neural stem cells and promotes hippocampal neurogenesis in TBI injured mice.
HARLEEN, S. Basrai, et al., 2016.	<i>In vivo</i> - Mice SOCS2Tg (8–16 weeks old) / controlled cortical impact (CCI)	lesion volume at 7d post injury	The sub-ventricular zone (SVZ) of the lateral ventricles and the sub-granular zone (SGZ) of hippocampal dentate gyrus	Suppressor of Cytokine Signaling 2 (SOCS2)	SOCS2 can improve the outcome of TBI in mice by regulating aspects of the neuroinflammatory response, promoting a more anti-inflammatory environment.
MING, Tu et al., 2017.	<i>In vivo</i> - the adult male Sprague Dawley rats approximately 6–8 months old and weighing 250 ± 20 g/ lateral fluid percussion (LFP)	Test training 4 days before injury; 2nd training of 3 days after TBI until 7. The final experiments were performed 7 and 14 days after injury.	The DG of hippocampal	Targeted regulation of Notch1 signaling	Targeted regulation of Notch1 signaling may have a useful effect on stem cell transformation. Notch1 signaling may have a potential brain-protection effect, which may result from neurogenesis.
LEE, A. Shapiro, 2017.	<i>In vitro</i> - Six-week-old male, C57Bl/6 / lateral fluid percussion (LFP)	Therefore, this study was designed to examine the number and migration of immature neurons at 1 and 7 d after a fluid percussion TBI.	The Dentate Gyrus; Hilus	Stem cells - transplanting cells into a normal brain	The number of immature neurons increases by 7 days post fluid percussion (IPF), and there is an ectopic migration of immature neurons of doublecortin (DCX) in the hilar region of the dentate gyrus.

Author/ year	Study design/ model	Time after trauma	Neurogenic niches	Therapeutic strategies	Major findings
SHIJIE, Song et al., 2017.	<i>In vivo</i> - C57BL/6 mice, 8–10 weeks old / <i>controlled cortical impact (CCI)</i>	Cognitive performance in a hippocampal-dependent task (the radial arm water maze, or RAWM) was assessed at baseline, and 14 d after controlled cortical impact (CCI) in groups of eight mice.	The hippocampus	Administration of the hematopoietic growth factor granulocyte-colony stimulating Factor (G-CSF)	The direct action of G-CSF on neural cells is responsible for the recovery of TBI. It confirms the importance of CCR2, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), in mediating inflammatory response after TBI.
YUQIN, Ye et al., 2017.	<i>In vivo and in vitro</i> - Male C57BL/6 mice / <i>controlled cortical impact (CCI)</i>	Immunofluorescence (IF), water labyrinth test (WMT) and neurological severity test (NSS) - at 21, 28 and 35 days post TBI.	The hippocampus	Electroacupuncture (EA) treatment	It increased hippocampal neurogenesis and inhibited TLR4 expression at 21, 28 and 35 days after TBI, but the beneficial effects of AS on posttraumatic neurogenesis and neurological functions were attenuated by the activation of TLR4 induced by lipopolysaccharides.
CHONGHUI, Tang et al., 2017.	<i>In vivo and in vitro</i> - Adult male / <i>controlled cortical impact (CCI)</i>	Experiment 1: 1 h prior to TBI - administered 1 dose of human FGF2; 6 h (PI staining) and 48 h (other experiments) post TBI. Experiment 2: 30 minutes after TBI-administered dosage of rapamycin. Neurological score - 48 h after TBI. Sacrificed after 48 hours.	The injured cortex and CA1 region of the ipsilateral hippocampus	Fibroblast growth factor-2 (FGF2)	Neuroprotective effects of FGF2 after TBI - relieve cerebral edema, reduce neurological deficits, prevent tissue loss and increase the number of surviving neurons;
XIN-BIN, Guo; XIN, Deng & Ying Wei, 2017.	<i>In vivo</i> - adult male Wistar rats (weight: 300–350 g)/ fluid percussion injury	On the seventh day, 24 hours after the last BrdU injection, the rats were sacrificed and transcardially perfused	The dentate gyrus (DG) of hippocampus	Transplanted endothelial progenitor cells (EPCs)	Rats transplanted with EPC increased the number of cells in the DG of the subventricular zone.

Author/ year	Study design/ model	Time after trauma	Neurogenic niches	Therapeutic strategies	Major findings
Hongjian Pu et al / 2017	<i>In vivo and in vitro</i> - C57BL/6J mice (male, 10–12 weeks old)/ controlled cortical impact (CCI)	Treatments of n-3 PUFAs after TBI; Morris water labyrinth test - at 29-34 days post TBI; At day 35 post TBI, infusion	The subventricular zone (SVZ), hippocampal CA1, CA3, and dentate gyrus (DG)	Prolonged Omega-3 Fatty Acid Treatment After Traumatic Brain Injury	PUFA treatments after TBI combined n-3 of fish oil dietary supplementation - restorative processes in the brain: generation of immature neurons, microvessels and oligodendrocytes attenuation of cognitive deficits and improved cognitive recovery.
YANLU, Zhang et al., 2017.	<i>In vivo</i> - Young adult male Wistar rats / controlled cortical impact (CCI)	After TBI - AcSDKP - administered from 1 h (for 3 days); Some animals slaughtered 1 day; Test (mNSS) - before TBI and at 1, 7, 14, 21, 28 and 35 days; The foot failure test used before the TBI and at 1, 7, 14, 21, 28 and 35 days; Test (MWM) from day 31 to day 35	The DG	AcSDKP (N-acetylseryl-aspartyl-lysyl-proline) treatment	Administration (1 h post-injury) of AcSDKP provides neuroprotection; increased angiogenesis, neurogenesis and dendritic spines; reduces neuroinflammation and astrogliosis; improves functional recovery by inhibiting the TGF- β 1 / NF κ B signal pathway of AcSDKP.