

**NEUROGÊNESE
HIPOCAMPAL ADULTA
COMO EXPRESSÃO DA
NEUROPLASTICIDADE:
MECANISMOS CELULARES
E MOLECULARES E
IMPLICAÇÕES NA
DEPRESSÃO E NO
TRANSTORNO DE ESTRESSE
PÓS-TRAUMÁTICO (TEPT)**

**ADULT HIPPOCAMPAL NEUROGENESIS AS AN EXPRESSION OF
NEUROPLASTICITY: CELLULAR AND MOLECULAR MECHANISMS AND
IMPLICATIONS IN DEPRESSION AND POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER
(PTSD)**

Ciências da Saúde • 10/07/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/783226236](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/783226236)

Franklin Gustavo Rodrigues Vitor¹

RESUMO

Introdução: A neurogênese hipocampal adulta (NHA), processo de geração contínua de neurônios funcionais no giro denteado, é uma das expressões mais notáveis da neuroplasticidade, com implicações para a cognição e a regulação do humor. Persistem controvérsias sobre sua magnitude em humanos e sobre os mecanismos pelos quais sua disfunção contribui para transtornos psiquiátricos relacionados ao estresse, como a depressão maior e o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). Objetivou-se revisar de forma integrada os mecanismos moleculares reguladores da neurogênese, sua relação com o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e suas implicações fisiopatológicas e terapêuticas. **Métodos:** Revisão narrativa da literatura, conduzida a partir de buscas nas bases *Excerpta Medica Database* (Embase), *National Library of Medicine* (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), com descritores DeCS combinados pelos operadores booleanos AND e OR, incluindo estudos publicados entre 2016 e 2026 em português, inglês e espanhol. **Resultados e Discussão:** A neurogênese no giro denteado é regulada por vias moleculares integradas (Wnt/ β -catenina, Notch, Sonic Hedgehog e BDNF/TrkB), que controlam, de forma escalonada, a quiescência, proliferação e sobrevivência dos neurônios recém-formados. O estresse crônico compromete esse processo por hiperativação do eixo HPA, com supressão da sinalização BDNF/CREB, mecanismo implicado na fisiopatologia da depressão e do TEPT, nos quais a neurogênese reduzida associa-se, respectivamente, à desregulação do humor e à generalização patológica do medo. **Conclusão:** A NHA consolida-se como elo translacional entre a neurobiologia do estresse e suas manifestações psiquiátricas, configurando alvo terapêutico promissor, ainda que persistam lacunas quanto à sua magnitude real em humanos e ao *crosstalk* entre essas vias.

Palavras-chave: Neurogênese; Plasticidade Neural; Hipocampo; Depressão; Transtorno de Estresse Pós-Traumático.

ABSTRACT

Introduction: Adult hippocampal neurogenesis (AHN), the process of continuous generation of functional neurons in the dentate gyrus, is one of the most remarkable manifestations of neuroplasticity, with implications for cognition and mood regulation. Controversy persists regarding its magnitude in humans and the mechanisms by which its dysfunction contributes to stress-related psychiatric disorders, such as major depression and post-traumatic stress disorder (PTSD). The objective was to conduct an integrated review of the molecular mechanisms regulating neurogenesis, its relationship with the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, and its pathophysiological and therapeutic implications. **Methods:** A narrative literature review was conducted using searches in the Excerpta Medica Database (Embase), National Library of Medicine (PubMed) and Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) databases, with DeCS descriptors combined using the Boolean operators AND and OR, including studies published between 2016 and 2026 in Portuguese, English, and Spanish. **Results and Discussion:** Neurogenesis in the dentate gyrus is regulated by integrated molecular pathways (Wnt/ β -catenin, Notch, Sonic Hedgehog, and BDNF/TrkB), which control, in a stepwise manner, the quiescence, proliferation, and survival of newly formed neurons. Chronic stress impairs this process through hyperactivation of the HPA axis, leading to suppression of BDNF/CREB signaling—a mechanism implicated in the pathophysiology of depression and PTSD, in which reduced neurogenesis is associated, respectively, with mood dysregulation and pathological generalization of fear. **Conclusion:** NHA is emerging as a translational link between the neurobiology of stress

and its psychiatric manifestations, representing a promising therapeutic target, although gaps remain regarding its actual magnitude in humans and the crosstalk between these pathways.

Keywords: Neurogenesis; Neural Plasticity; Hippocampus; Depression; Post-Traumatic Stress Disorder.

1. INTRODUÇÃO

A neurogênese, processo pelo qual novas células neuronais são geradas, diferenciadas e integradas funcionalmente a circuitos pré-existentes, foi, por décadas, considerada um fenômeno restrito exclusivamente ao desenvolvimento embrionário e perinatal, sob a premissa de que o sistema nervoso central maduro seria incapaz de produzir novos neurônios (Gonçalves; Schafer; Gage, 2016). Essa concepção, fortemente influenciada pela autoridade científica de *Santiago Ramón y Cajal* no início do século XX, começou a ser desafiada já na década de 1960, quando Altman e Das demonstraram, em ratos, a existência de proliferação celular pós-natal no giro denteado do hipocampo (Altman; Das, 1965). Tratava-se, no entanto, de uma descoberta adiante de seu tempo: a ausência de marcadores imunohistoquímicos específicos para confirmar a natureza neuronal (e não apenas glial) das células observadas resultou em décadas de ceticismo por parte da comunidade científica (Kempermann *et al.*, 2018).

A confirmação definitiva da neurogênese hipocampal adulta (NHA) como fenômeno biológico robusto e fisiologicamente relevante consolidou-se apenas nas décadas de 1980 e 1990, impulsionada por avanços técnicos como a marcação com análogos de timidina (BrdU) combinada a marcadores celulares específicos, e por estudos pioneiros que evidenciaram a sensibilidade desse processo a fatores

como glicocorticoides e estímulos ambientais (Cameron; Gould, 1994). Eriksson *et al.* (1998) estenderam essa evidência a humanos, demonstrando a incorporação de BrdU em células do giro denteado de pacientes em tratamento oncológico, confirmando que a geração de novos neurônios persiste ao longo da vida adulta humana. Esse conjunto de evidências consolidou o giro denteado, junto à zona subventricular dos ventrículos laterais, como um dos principais nichos neurogênicos do cérebro adulto de mamíferos, e posicionou a NHA como uma forma particularmente notável de neuroplasticidade, com implicações diretas para a compreensão da aprendizagem, da memória e da regulação do humor.

Desde o estabelecimento da NHA como fenômeno biológico robusto, seu interesse científico ultrapassou rapidamente o campo da neurobiologia básica, alcançando relevância clínica direta. A disfunção desse processo tem sido consistentemente associada a transtornos psiquiátricos relacionados ao estresse, sobretudo à depressão e à ansiedade, com estudos demonstrando que o estresse crônico compromete a neurogênese hipocampal, enquanto antidepressivos clínicos são capazes de potencializá-la (Jones; Zhou; Jhaveri, 2022). No contexto específico do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), alterações estruturais do giro denteado e do hipocampo, incluindo redução volumétrica e prejuízo da neurogênese, têm sido reportadas em modelos animais expostos a estresse agudo e crônico, com extensa literatura de neuroimagem em humanos buscando confirmar paralelos estruturais nessa população (Logue *et al.*, 2018).

Apesar dessa trajetória de consolidação, a NHA permanece, ainda hoje, um campo marcado por controvérsias relevantes, sobretudo quanto à sua real magnitude e significância funcional em humanos,

e por uma compreensão apenas parcial dos mecanismos moleculares que a regulam e das condições patológicas capazes de comprometê-la. Sabe-se que a neurogênese no giro denteado é controlada por uma rede integrada de vias de sinalização molecular, e que sua disfunção, particularmente sob a ação de estressores crônicos mediados pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), tem sido implicada na fisiopatologia de transtornos psiquiátricos prevalentes, como a depressão e o TEPT.

Nesse contexto, o presente artigo tem como objetivo revisar, de forma integrada, os principais mecanismos moleculares reguladores da neurogênese no giro denteado, examinar como o estresse crônico e a hiperativação do eixo HPA comprometem esse processo, e discutir as implicações dessas alterações para a fisiopatologia da depressão e do TEPT, bem como suas perspectivas terapêuticas. Ao integrar essas dimensões, da biologia molecular à expressão clínica, busca-se oferecer uma síntese atualizada que evidencie a neurogênese hipocampal adulta como elo translacional entre a neurobiologia do estresse e suas manifestações psiquiátricas.

2. MÉTODO

Os artigos de revisão narrativa são publicações amplas, apropriadas para descrever e discutir o desenvolvimento ou o "estado da arte" de um determinado assunto, sob ponto de vista teórico ou contextual (Rother, 2007).

Todo a construção do estudo foi percorrida a partir da seguinte pergunta norteadora: "Como a neurogênese hipocampal adulta se insere nos mecanismos de neuroplasticidade e de que forma seu

comprometimento contribui para a fisiopatologia da depressão maior e do transtorno de estresse pós-traumático?”.

Estudos publicados entre 2016 e 2026, em português, inglês ou espanhol foram considerados para análise. Os bancos de dados utilizados foram o *Excerpta Medica Database* (Embase), o *National Library of Medicine* (PubMed) e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), onde foram aplicadas estratégias de busca usando as seguintes palavras-chaves de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): 1. Plasticidade Neuronal; 2. Hipocampo; 3. Depressão (OU Transtorno Depressivo Maior); 4. Transtornos de Estresse Pós-Traumáticos, e seus respectivos correspondentes em inglês, associadas com os operadores booleanos AND e OR. As listas de referências dos artigos incluídos também foram exploradas para identificar artigos relevantes não encontrados em pesquisas eletrônicas. O critério de seleção foi baseado na leitura crítica do material encontrado, os artigos mais relevantes do tema proposto e os mais citados. Foram desconsiderados trabalhos não publicados, pré-prints ou quaisquer artigos pertencentes à literatura cinzenta.

A partir dessa busca, a revisão foi estruturada da seguinte forma: 1. Neuroplasticidade e neurogênese hipocampal adulta: conceitos e bases celulares; 2. Mecanismos moleculares reguladores da neurogênese no giro denteado; 3. Estresse crônico, eixo HPA e comprometimento da neurogênese hipocampal; 4. Implicações na depressão maior e no TEPT: evidências, convergências e divergências; 5. Lacunas, limitações e perspectivas terapêuticas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os achados da literatura selecionada permitem organizar a discussão em torno de uma progressão lógica que parte dos fundamentos conceituais da neuroplasticidade, avança para os mecanismos celulares e moleculares que sustentam a neurogênese hipocampal adulta, e culmina na análise de suas implicações fisiopatológicas na depressão maior e no transtorno de estresse pós-traumático. Essa estrutura busca evidenciar como processos aparentemente distintos, da regulação molecular à expressão clínica de transtornos neuropsiquiátricos, encontram-se interconectados por um mesmo substrato biológico, cuja compreensão integrada é essencial para o avanço da neurociência translacional.

3.1. Neuroplasticidade e Neurogênese Hipocampal Adulta: Conceitos e Bases Celulares

A neuroplasticidade pode ser definida como a capacidade intrínseca do sistema nervoso central de modificar sua organização estrutural e funcional em resposta a estímulos internos ou externos, ao longo de toda a vida do indivíduo (Zilli; De Lima; Kohler, 2014). Esse conceito abrange um conjunto heterogêneo de fenômenos que operam em diferentes escalas biológicas, da modificação da eficiência sináptica à reorganização de circuitos inteiros, incluindo a potenciação e depressão de longa duração, o brotamento axonal, a remodelação dos espinhos dendríticos e, em sua expressão mais radical, a geração de novos neurônios funcionalmente integrados a redes pré-existentes (Roque; Lukachewski; Barbosa, 2016).

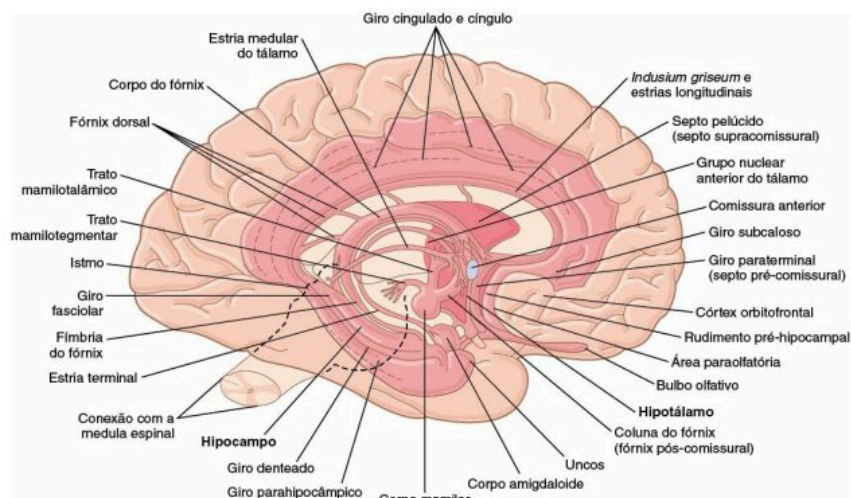
Historicamente, o sistema nervoso adulto foi concebido como uma estrutura estática, incapaz de se reorganizar após o período crítico do desenvolvimento, visão que predominou durante grande parte do século XX e que foi progressivamente desconstruída a partir de

evidências experimentais acumuladas nas últimas décadas (Fuchs; Flügge, 2014). Atualmente, a neuroplasticidade é reconhecida não apenas como um mecanismo fundamental de aprendizagem e memória, mas também como um processo contínuo de adaptação que subjaz à resiliência e à vulnerabilidade neurobiológica diante de condições adversas, posicionando-se como eixo central para a compreensão de transtornos neuropsiquiátricos e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas baseadas na modulação da plasticidade neural (Aimone *et al.*, 2014).

Dentre as estruturas encefálicas, o hipocampo destaca-se como um dos modelos mais estudados e mais informativos para a compreensão da neuroplasticidade, por reunir simultaneamente múltiplas formas desse fenômeno em um único sistema. Sua organização citoarquitetônica relativamente simples, somada à sua participação central em processos de aprendizagem, memória e regulação emocional, faz dele o substrato preferencial para a caracterização de mecanismos como a potenciação de longa duração e, mais notavelmente, a neurogênese adulta, fenômeno que, ao contrário da plasticidade sináptica clássica, envolve a incorporação de neurônios inteiramente novos a circuitos pré-existentes (Kempermann *et al.*, 2018).

Do ponto de vista anátomo topográfico, o hipocampo é parte constituinte do sistema límbico e engendra conexão entre fibras nervosas de regiões cerebrais relacionadas à emoção, como o córtex pré-frontal e a amígdala (figura 1). Ademais, essa estrutura também contém altos níveis de receptores de glicocorticoides e glutamato e regula o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, fato que o torna mais suscetível ao estresse e à depressão (Liu *et al.*, 2017).

Figura 1. Anatomia do sistema límbico

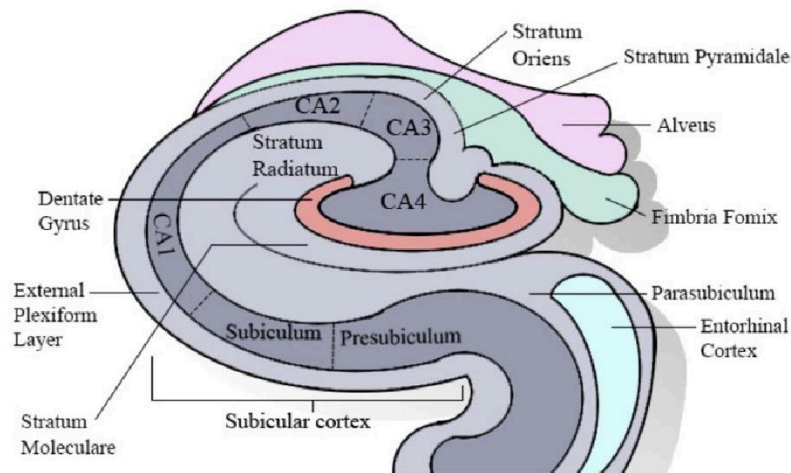


Fonte: H. Guyton, Tratado de Fisiologia Médica 13ª ed.

Anatomicamente, o hipocampo localiza-se na porção medial do lobo temporal e integra, junto ao giro dentado, ao subículo e ao córtex entorrinal, a chamada formação hipocámpica. Sua organização interna é tradicionalmente dividida em campos denominados CA1, CA2, CA3 e CA4, segundo a nomenclatura proposta por Lorente de Nó (Swanson, 1993), cada um caracterizado por populações neuronais e padrões de conectividade distintos. O fluxo de informação segue predominantemente um circuito trissináptico: o córtex entorrinal projeta-se para o giro dentado pela via perfurante; o giro dentado, por sua vez, envia axônios (as fibras musgosas) para a região CA3; e os neurônios de CA3 projetam-se para CA1 através das colaterais de Schaffer, que finalmente retornam a informação processada ao córtex entorrinal, completando o ciclo. O giro dentado, especificamente, ocupa posição de destaque no contexto deste artigo: é em sua zona subgranular que reside o nicho neurogênico responsável pela geração contínua de novos neurônios granulares ao longo da vida adulta, conferindo a essa subregião um papel funcional singular dentro da arquitetura hipocámpica.

Figura 2. Anatomia do hipocampo

Anatomy of the Hippocampus

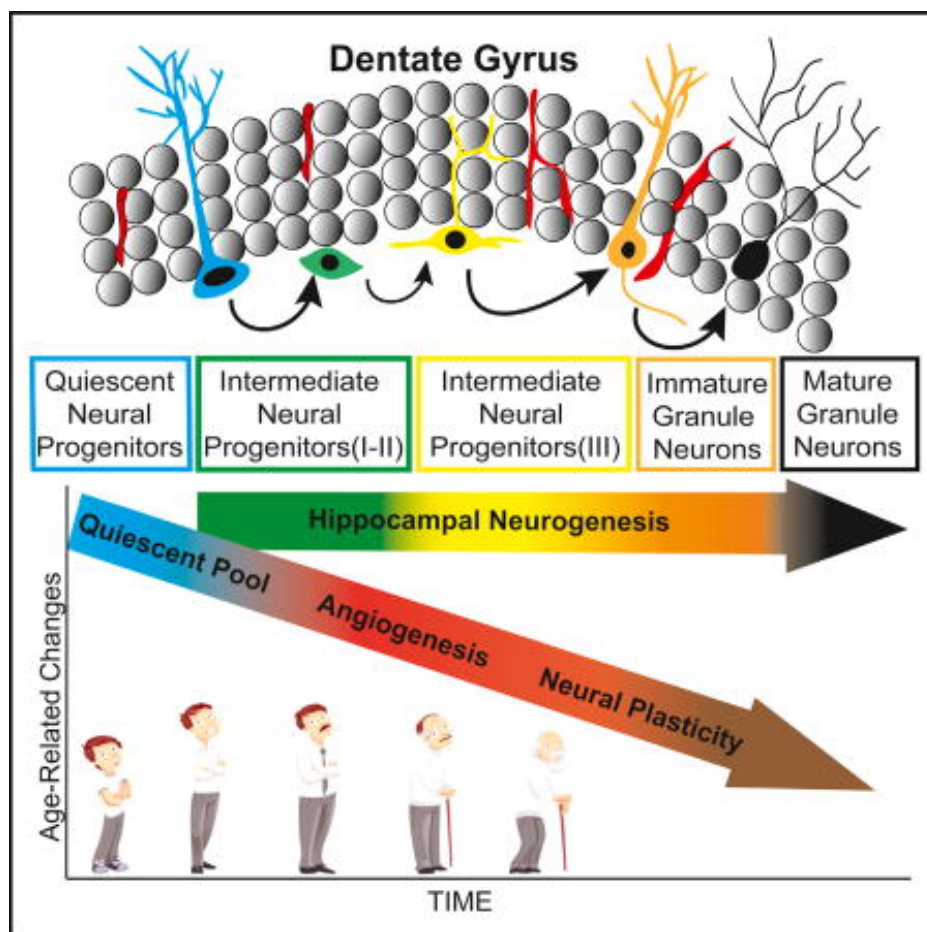


Fonte: Pang *et al.*, 2019.

Por muito tempo, prevaleceu na neurociência o dogma de que o sistema nervoso central adulto seria incapaz de gerar novos neurônios, restringindo a neurogênese a períodos críticos do desenvolvimento embrionário e pós-natal precoce. No entanto, o conhecimento acerca desse processo transmutou-se a partir de novos estudos que analisaram a possibilidade de neurogênese adulta em humanos, como o estudo de Boldrini *et al.* (2018), que demonstrou que indivíduos idosos saudáveis, sem comprometimento cognitivo, doença neuropsiquiátrica ou tratamento, apresentam neurogênese hipocampal preservada, e, de forma paralela, seu declínio pode estar relacionado ao comprometimento cognitivo-emocional.

Embora tenha sido observada uma redução nos reservatórios de células-tronco em estado quiescente, bem como na angiogênese e em outros marcadores de plasticidade, Boldrini *et al.* (2018) constataram que parâmetros como o número de progenitores neurais em proliferação, a quantidade de neurônios granulares (tanto imaturos quanto maduros), a população glial e o volume total do giro denteado mantiveram-se estáveis ao longo de praticamente seis décadas e meia de vida adulta (figura 3).

Figura 3. Relação entre neurogênese hipocampal e a progressão da idade



Fonte: Boldrini *et al.*, 2018.

Todavia, é importante salientar que existem estudos que afirmam não existir ou questionam de maneira contundente a existência de neurogênese hipocampal em humanos adultos. Moreno-Jiménez *et al.* (2021) descreve trabalhos que ou relataram uma coloração escassa ou ausente com marcadores de NHA no giro denteado humano adulto ou descreveram um número baixo de células proliferativas e neurônios imaturos na região.

O processo de neurogênese hipocampal adulta compreende uma sequência ordenada de etapas, iniciada pela proliferação de células-tronco neurais quiescentes residentes na zona subgranular do giro denteado (Denoth-Lippuner; Jessberger, 2021). Uma vez ativadas, essas células dão origem a progenitores intermediários que se

dividem rapidamente e, em seguida, iniciam um processo de diferenciação em direção ao fenótipo neuronal. Os neuroblastos resultantes migram então por uma distância relativamente curta até a camada granular, onde passam por sucessivas fases de maturação morfológica e funcional, desenvolvendo dendritos, axônios e, progressivamente, conexões sinápticas com os circuitos pré-existentes. Esse percurso, desde a divisão da célula-tronco até a integração funcional do neurônio maduro, estende-se por várias semanas e é marcado por elevada taxa de eliminação celular: estima-se que apenas uma fração das células geradas inicialmente sobrevive e se integra de forma estável, sendo as demais eliminadas por apoptose em diferentes pontos do processo (Christian; Song; Ming, 2014; Lledo; Alonso; Grubb, 2006).

Os neurônios jovens, durante uma janela temporal específica de seu desenvolvimento, exibem propriedades eletrofisiológicas distintas das observadas em neurônios granulares maduros. Eles apresentam maior excitabilidade intrínseca, menor limiar para a indução de potenciação de longa duração e padrões singulares de conectividade sináptica, o que lhes confere participação privilegiada em determinados processos cognitivos. Esse perfil de hiperplasticidade transitória tem sido associado, em particular, à capacidade do hipocampo de realizar a separação de padrões, processo pelo qual representações neurais semelhantes, correspondentes a experiências similares, são codificadas de forma suficientemente distinta para evitar interferência entre memórias. Essa propriedade funcional, derivada diretamente da contribuição dos neurônios recém-formados, ilustra como a neurogênese transcende seu papel estrutural e se traduz em consequências computacionais relevantes para a cognição e, como será discutido

nas seções subsequentes, para a regulação do humor e da resposta ao medo (Fares *et al.*, 2019).

3.2. Mecanismos Moleculares Reguladores da Neurogênese no Giro Denteado

A neurogênese hipocampal adulta é um processo dinâmico e sequencial, que envolve a ativação de células-tronco neurais quiescentes, sua proliferação, a especificação do destino neuronal, e a maturação e integração funcional dos neurônios recém-formados na circuitaria pré-existente (Kempermann *et al.*, 2018). Essa progressão ordenada depende de uma rede integrada de vias de sinalização molecular, ativadas tanto por fatores intrínsecos das células progenitoras quanto por sinais extrínsecos provenientes do nicho neurogênico da zona subgranular (ZSG) (Arredondo *et al.*, 2020).

A via Wnt/ β -catenina desempenha papel central na regulação de múltiplas etapas da neurogênese no giro denteado. Os ligantes Wnt ligam-se a receptores Frizzled e correceptores, ativando a cascata canônica dependente de β -catenina ou vias não-canônicas independentes dessa proteína (Varela-Nallar; Inestrosa, 2013). Estudos *in vivo* demonstraram que a inibição da sinalização Wnt na ZSG reduz a proliferação e a neurogênese, enquanto sua ativação produz efeito oposto, com repercussões funcionais relevantes: a supressão dessa via compromete a retenção de memória espacial de longo prazo e o reconhecimento de objetos, evidenciando que a neurogênese mediada por Wnt contribui diretamente para a função hipocampal (Jessberger *et al.*, 2009). Componentes-chave da cascata canônica, como a enzima glicogênio sintase quinase-3 β (GSK-3 β), têm sido implicados nesse processo regulatório, reforçando

a relevância terapêutica dessa via também no contexto do envelhecimento e de doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer (Varela-Nallar; Inestrosa, 2013).

A via Notch, por sua vez, atua predominantemente na manutenção da quiescência das células-tronco neurais (CTNs), constituindo um mecanismo essencial para a preservação do *pool* de progenitores ao longo da vida adulta. A ativação do receptor Notch leva à liberação do domínio intracelular do Notch (NICD), que se transloca ao núcleo e interage com o complexo transcricional CSL/Rbpj, induzindo a expressão de genes da família *Hes/Hey*. Esses fatores de transcrição do tipo basic *Helix-Loop-Helix* inibem genes pró-neurais, impedindo a diferenciação prematura e preservando o pool de CTNs (Zhang *et al.*, 2019). Especificamente, o paralogo Notch2 regula a quiescência das CTNs na ZSG por meio da indução transcricional direta do gene *Id4*: a deleção de Notch2 induz a expressão de genes do ciclo celular e promove a saída do estado quiescente, enquanto a superexpressão de *Id4* restaura a quiescência mesmo na ausência de sinalização Notch2 ativa (Kobayashi; Kageyama, 2021). Notavelmente, esse eixo Notch2-*Id4* também está implicado no envelhecimento das CTNs hipocampais, e sua inibição é capaz de "rejuvenescer" a neurogênese em camundongos idosos, sugerindo um alvo terapêutico potencial para a senescência neurogênica.

A sinalização por *Sonic Hedgehog* (Shh) constitui outro componente crítico do nicho neurogênico, atuando principalmente sobre a proliferação de progenitores. O receptor *Patched* (Ptch1), expresso pelas CTNs e por progenitores em amplificação rápida na ZSG, modula a transdução desse sinal (Antonelli; Casciati; Pazzaglia, 2019). Na ZSG, o Shh é produzido predominantemente pelas células musgosas (*mossy cells*) do hilo, que constituem assim uma fonte

parácrina essencial para a manutenção do nicho. A deleção condicional de Shh nessas células aumenta a proliferação de precursores neurais e sua migração para a camada subgranular, demonstrando o papel modulador, e não meramente permissivo, dessa via sobre a homeostase neurogênica (Gonzalez-Reyes *et al.*, 2019). Por outro lado, a desregulação constitutiva da via (como em modelos com haploinsuficiência de Ptch1) provoca depleção progressiva de células da glia radial, acúmulo anômalo de progenitores em amplificação e redução de neurônios imaturos e maduros, indicando que tanto a hipoativação quanto a hiperativação da via Shh comprometem a progressão equilibrada entre os estágios neurogênicos (Antonelli; Casciati; Pazzaglia, 2019).

Por fim, o fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF), atuando via receptor TrkB, é determinante nas etapas finais de sobrevivência e maturação dos neurônios recém-formados. A deleção condicional de TrkB em progenitores adultos não impede a geração inicial de novos neurônios, mas compromete drasticamente sua sobrevivência na transição entre os estágios imaturo (DCX+) e maduro (NeuN+), por volta da quarta semana de vida celular, período que coincide com redução acentuada na complexidade dendrítica e na densidade de espinhos sinápticos (Bergami *et al.*, 2008). Esse mecanismo de "decisão" dependente de TrkB determina, portanto, o tamanho final do pool de neurônios que efetivamente se integram à circuitaria hipocampal, com consequências funcionais mensuráveis: camundongos com deleção de TrkB em neurônios novos apresentam potenciação de longo prazo (LTP) dependente de neurogênese comprometida e comportamento do tipo ansioso aumentado (Bergami; Berninger; Canossa, 2009). Adicionalmente, o BDNF liberado de forma dendrítica por neurônios granulares maduros, a partir de RNAm com 3'UTR longo, atua sobre

interneurônios GABAérgicos positivos para parvalbumina, promovendo a diferenciação e a maturação de precursores via transmissão GABAérgica, o que ilustra um mecanismo indireto, mediado por circuito, pelo qual o BDNF regula a neurogênese (Waterhouse *et al.*, 2012).

Em conjunto, essas vias não operam de forma isolada, mas formam uma rede regulatória integrada e temporalmente escalonada: Notch e Shh atuam predominantemente nas etapas iniciais (manutenção da quiescência e proliferação), Wnt modula a transição entre proliferação e diferenciação neuronal, e o eixo BDNF/TrkB consolida a sobrevivência e a integração funcional dos neurônios recém-formados. A compreensão dessa interdependência mecânica é fundamental para interpretar como alterações no nicho neurogênico (por envelhecimento, estresse crônico ou processos neurodegenerativos) podem comprometer a neurogênese hipocampal adulta e, conseqüentemente, funções cognitivas e emocionais associadas ao giro denteado.

3.3. Estresse Crônico, Eixo HPA e Comprometimento da Neurogênese Hipocampal

O estresse crônico está entre os fatores ambientais mais robustamente associados à supressão da neurogênese hipocampal adulta, atuando primariamente por meio da hiperativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e da conseqüente elevação sustentada dos níveis de glicocorticoides (GC) (cortisol em humanos, corticosterona em roedores) (De Kloet; Joëls; Holsboer, 2005). Os GCs exercem seus efeitos centrais ligando-se a dois tipos de receptores nucleares amplamente expressos no hipocampo: os receptores de mineralocorticoide (MR), de alta afinidade e predominantemente

ocupados em condições basais, e os receptores de glicocorticoide (GR), de menor afinidade e recrutados principalmente durante picos de estresse e no platô circadiano (Joëls, 2006). A ativação sustentada de GR no giro denteado constitui o principal mecanismo pelo qual o estresse crônico compromete tanto a proliferação quanto a sobrevivência dos progenitores neurais, com redução documentada da neurogênese em modelos de estresse agudo e crônico, incluindo estresse social de derrota e restrição prolongada (Vyas *et al.*, 2016).

Esse comprometimento neurogênico não constitui uma via de mão única: o hipocampo exerce papel crítico na retroalimentação negativa do eixo HPA, de modo que sua disfunção estrutural compromete a própria capacidade de conter a resposta ao estresse. Estudos experimentais demonstram que a supressão direta da neurogênese (independentemente da exposição a glicocorticoides) é suficiente para potencializar a resposta do eixo HPA a um estressor subsequente, evidenciando um circuito de retroalimentação bidirecional: o estresse crônico suprime a neurogênese, e a neurogênese reduzida, por sua vez, agrava a desregulação do eixo HPA, perpetuando um ciclo de vulnerabilidade neuroendócrina (Schloesser; Manji; Martinowich, 2009).

No nível molecular, um dos principais elos entre a sinalização glicocorticoide e o comprometimento neurogênico é a via BDNF/CREB, diretamente relacionada à via de sobrevivência neuronal discutida na seção anterior. A ativação crônica de GR interfere na atividade transcricional do CREB (*cAMP response element-binding protein*), fator de transcrição essencial à expressão do gene BDNF (Tsimpolis; Kalafatakis; Charalampopoulos, 2024). Mecanicamente, a elevação dos níveis de GC promove a translocação do coativador CRTC2 do núcleo para o citosol,

reduzindo sua disponibilidade para a formação do complexo CREB-CRTC2 nos promotores-alvo, o que diminui a transcrição de genes dependentes de CREB, incluindo o próprio BDNF (Jeanneteau *et al.*, 2012).

Além dos efeitos sobre a neurogênese propriamente dita, o estresse crônico e a exposição prolongada a GC produzem alterações morfológicas adicionais no giro denteado e em regiões hipocampais adjacentes, incluindo atrofia dendrítica nas células piramidais de CA1 e CA3 e perda de sinapses excitatórias em CA3, achados consistentemente replicados em modelos de restrição crônica e administração exógena de corticosterona (Flores, 2015). Esse estresse crônico pode desregular o eixo HPA, interrompendo, assim, o equilíbrio temporal entre os níveis de GC adequadamente altos e adequadamente baixos. Essa falha na harmonia hormonal pode ter um papel no desenvolvimento de transtornos relacionados ao estresse, incluindo o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e o transtorno depressivo maior (TDM) (Tsimpolis; Kalafatakis; Charalampopoulos, 2024), conforme será discutido na próxima seção.

3.4. Implicações na Depressão Maior e no TEPT: Evidências, Convergências e Divergências

A convergência entre o comprometimento da neurogênese hipocampal induzido pelo estresse crônico e a fisiopatologia de transtornos psiquiátricos específicos é mais bem sistematizada pela hipótese neurogênica da depressão, segundo a qual a redução da neurogênese na zona subgranular (ZSG) do giro denteado contribui causalmente para o desenvolvimento do transtorno depressivo maior (TDM), enquanto sua restauração constitui mecanismo

necessário, embora não suficiente isoladamente, para a resposta a antidepressivos (Bliźniewska-Kowalska *et al.*, 2021). Essa hipótese fundamenta-se em três observações centrais: (1) a hipercortisolemia, decorrente da hiperativação do eixo HPA discutida na seção anterior, suprime a neurogênese ao mesmo tempo em que se associa ao desenvolvimento de quadros depressivos; (2) a redução volumétrica hipocampal observada em pacientes deprimidos é compatível com, embora não comprovadamente causada exclusivamente por, neurogênese reduzida; e (3) intervenções farmacológicas com eficácia antidepressiva comprovada aumentam de forma consistente a neurogênese hipocampal em modelos animais (Kempermann; Kronenberg, 2003).

A demonstração experimental mais influente dessa hipótese mostrou que o bloqueio direto da neurogênese, por irradiação focal do hipocampo, é suficiente para abolir os efeitos comportamentais de antidepressivos (fluoxetina e outros) em modelos murinos, estabelecendo a neurogênese como mecanismo necessário, e não apenas correlato, para a ação terapêutica dessas substâncias (Santarelli *et al.*, 2003). Adicionalmente, a ativação seletiva de neurônios recém-formados no giro denteado é suficiente para suprimir comportamentos do tipo depressivo e ansioso em camundongos, reforçando a relação causal entre a integridade neurogênica e a regulação do humor (Tunc-Ozcan *et al.*, 2019).

Embora a maior parte dessas evidências mecânicas derive de modelos animais, um estudo histológico recente em tecido hipocampal humano *post-mortem* (2025) avaliou diretamente a integridade da neurogênese hipocampal adulta (NHA) em pacientes com TDM, esquizofrenia e transtorno bipolar, demonstrando que os estágios iniciais e intermediários da NHA, assim como componentes

específicos do nicho neurogênico da ZSG, são seletivamente comprometidos nesses transtornos (Márquez-Valadez; Gallardo-Caballero; Llorens-Martín, 2025). Esse achado fortalece a translacionalidade da hipótese neurogênica, ao evidenciar alterações histológicas no tecido humano que são consistentes com o que já vinha sendo demonstrado em roedores.

No que se refere ao TEPT, o mecanismo central que conecta a neurogênese hipocampal à fisiopatologia do transtorno envolve a função computacional de pattern separation (separação de padrões) desempenhada pelo circuito ZSG-CA3 do giro denteado. Essa função permite a discriminação entre estímulos ambíguos ou similares e memórias previamente armazenadas, sendo essencial para diferenciar contextos seguros de ameaças reais (Besnard; Sahay, 2016). Os neurônios granulares recém-formados desempenham papel particularmente relevante nessa discriminação; sua redução (induzida pelo estresse crônico, como discutido na seção anterior) compromete a capacidade do circuito de resolver interferência entre memórias semelhantes, favorecendo a generalização do medo, manifestação central do TEPT caracterizada pela expressão inapropriada e incontrolável de medo em contextos neutros ou seguros (Barroca, 2020; Dourado *et al.*, 2025).

Tal mecanismo é corroborado por achados de neuroimagem que demonstram perda volumétrica seletiva em CA3 e na ZSG do giro denteado em pacientes com TEPT, consistente com neurogênese e ramificação dendrítica suprimidas nesses subcampos hipocampais (Peres; Nasello, 2005). Estudos com camundongos transgênicos, nos quais a neurogênese induzida por lesão foi temporariamente inibida, demonstraram que a redução do número de neurônios novos pode, paradoxalmente, melhorar a discriminação entre

ambientes aversivos e neutros em determinados protocolos, sugerindo que a relação entre quantidade de neurogênese e qualidade de discriminação de medo não é estritamente linear e pode depender do contexto experimental e temporal avaliado (Yu *et al.*, 2017).

Do ponto de vista terapêutico, a evidência mais consistente de reversão neurogênica vem do estudo do exercício físico voluntário, que produz aumento de 2 a 3 vezes na neurogênese hipocampal em roedores com acesso à *running wheel*, efeito comparável ao de antidepressivos clássicos (Ernst *et al.*, 2006). O mecanismo proposto envolve o aumento da expressão de BDNF hipocampal (incluindo isoformas dendríticas específicas direcionadas à região CA3) e, notavelmente, depende da sinalização serotoninérgica: a depleção de serotonina abole o efeito neurogênico do exercício, situando esse neurotransmissor como elo regulatório entre a atividade física e a ativação da via BDNF/TrkB discutida anteriormente (Klempin *et al.*, 2013).

De forma particularmente relevante para a integração com os mecanismos moleculares já apresentados, um estudo demonstrou que o exercício regular previne a redução da neurogênese hipocampal induzida por estresse crônico moderado especificamente por meio da reativação da via Wnt/GSK-3 β / β -catenina no giro denteado (a mesma via canônica detalhada na seção de mecanismos moleculares), e que o antagonismo farmacológico dessa via no giro denteado é suficiente para abolir o efeito protetor do exercício, demonstrando a necessidade causal dessa cascata nesse contexto (Leem; Kato; Chang, 2018). Esses achados sugerem que diferentes intervenções terapêuticas (farmacológicas e comportamentais) podem convergir sobre os

mesmos nós moleculares (BDNF/TrkB e Wnt/ β -catenina) para restaurar a neurogênese comprometida pelo estresse crônico.

Em síntese, depressão e TEPT compartilham um substrato neurobiológico comum centrado na supressão da neurogênese hipocampal mediada pelo eixo HPA, mas diferem na manifestação funcional desse comprometimento: na depressão, a disfunção neurogênica relaciona-se predominantemente à regulação do humor e à resposta a antidepressivos, enquanto no TEPT, a perda de neurônios granulares recém-formados compromete especificamente a função de discriminação contextual do giro denteado, favorecendo a generalização patológica do medo. Essa convergência mecânica, somada à evidência de que intervenções como exercício físico e antidepressivos atuam sobre os mesmos nós moleculares (BDNF/TrkB, Wnt/ β -catenina) descritos na primeira seção deste artigo, reforça a neurogênese hipocampal adulta como elo translacional entre a neurobiologia molecular do estresse e suas manifestações psiquiátricas.

3.5. Lacunas, Limitações e Perspectivas Terapêuticas

A principal limitação que atravessa toda a literatura discutida neste artigo é a incerteza sobre a real magnitude da neurogênese hipocampal adulta (NHA) em humanos. Essa controvérsia foi estabelecida em 2018, quando Sorrells *et al.* (2018) relataram ausência de neurônios imaturos detectáveis após os 13 anos de idade, enquanto Boldrini *et al.* (2018), com protocolos distintos de processamento tecidual, encontraram neurogênese preservada até idades avançadas. Um estudo multiômico recente (2026), que mapeou quase 356.000 núcleos de hipocampo humano por sequenciamento de célula única, parece favorecer a persistência da

NHA ao longo da vida adulta, identificando inclusive assinaturas epigenéticas pró-neurogênicas associadas à preservação cognitiva em idosos (Disouky *et al.*, 2026). Ainda assim, a relevância funcional dessa neurogênese residual para a cognição humana permanece amplamente inferida por extrapolação de modelos animais, e não diretamente demonstrada em sujeitos vivos.

Do ponto de vista mecanístico, a principal lacuna é a compreensão ainda incompleta de como as vias Wnt, Notch, Shh e BDNF/TrkB interagem simultaneamente dentro do nicho da ZSG, cada uma foi caracterizada de forma relativamente isolada, e não se sabe bem como essa integração se altera ao longo do envelhecimento. Soma-se a isso uma assimetria na literatura sobre estresse crônico: enquanto o eixo GR-CREB-BDNF está bem estabelecido mecanisticamente, faltam estudos conectando diretamente o estresse psicológico às vias Notch e Shh, sem que se saiba se isso reflete ausência real de envolvimento ou simplesmente lacuna de investigação. Por fim, a própria relação entre quantidade de neurogênese e qualidade da discriminação de medo não é estritamente linear: estudos em que a inibição de neurogênese paradoxalmente melhorou a discriminação contextual em certos protocolos (Yu *et al.*, 2017) sugerem que o modelo "mais neurogênese = melhor função" é uma simplificação que não captura toda a complexidade do fenômeno, especialmente no contexto do TEPT.

No campo terapêutico, além de antidepressivos e exercícios já discutidos, uma fronteira de interesse crescente envolve agentes de ação rápida com efeitos neuroplásticos pronunciados, notavelmente cetamina e psicodélicos serotoninérgicos clássicos, como a psilocibina. Esses compostos parecem convergir, ao menos

parcialmente, na mesma via final BDNF/TrkB discutida ao longo deste artigo, promovendo sinaptogênese e espinhogênese em circuitos relacionados ao humor (Park *et al.*, 2025). Em modelos pré-clínicos, a psilocibina já demonstrou promover neurogênese hipocampal e facilitar a extinção de memórias de medo condicionadas, o que abre a possibilidade de aplicação terapêutica também direcionada ao TEPT, e não apenas à depressão (Catlow *et al.*, 2013). Entretanto, a evidência mecanística direta desses efeitos em humanos ainda é limitada, restringindo-se majoritariamente a estudos pré-clínicos e culturas celulares.

4. CONCLUSÃO

A neurogênese hipocampal adulta consolida-se como um processo de neuroplasticidade biologicamente significativo, sustentado por uma rede integrada de vias moleculares (Wnt, Notch, Shh e BDNF/TrkB) que regulam, de forma escalonada, a quiescência, proliferação, diferenciação e sobrevivência dos neurônios recém-formados no giro denteado. A hiperativação crônica do eixo HPA compromete diretamente esse processo, sobretudo por meio da supressão da sinalização BDNF/CREB, estabelecendo um elo mecanístico entre o estresse crônico e a fisiopatologia de transtornos como a depressão e o TEPT, nos quais a neurogênese reduzida parece contribuir tanto para a desregulação do humor quanto para a generalização patológica do medo. Embora persistam incertezas relevantes, sobretudo quanto à magnitude real da neurogênese em humanos e à completa elucidação do *crosstalk* entre essas vias, o avanço translacional recente, incluindo evidências moleculares diretas em tecido humano, reforça a neurogênese hipocampal adulta como alvo terapêutico promissor e como elo

conceitual entre a neurobiologia molecular do estresse e suas manifestações clínicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIMONE, J. B. *et al.* Regulation and function of adult neurogenesis: from genes to cognition. **Physiological Reviews**, v. 94, n. 4, p. 991-1026, 2014.

ALTMAN, J.; DAS, G. D. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. **Journal of Comparative Neurology**, v. 124, n. 3, p. 319-335, 1965.

ANTONELLI, F.; CASCIATI, A.; PAZZAGLIA, S. Sonic hedgehog signaling controls dentate gyrus patterning and adult neurogenesis in the hippocampus. **Neural Regeneration Research**, v. 14, n. 1, p. 59-61, 2019.

ARREDONDO, S. B. *et al.* Role of Wnt signaling in adult hippocampal neurogenesis in health and disease. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 8, p. 860, 2020.

BARROCA, N. C. B. **Estresse pós-traumático experimental: Influência do estresse precoce e caracterização de circuitos neuronais.** 2020. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

BERGAMI, M. *et al.* Deletion of TrkB in adult progenitors alters newborn neuron integration into hippocampal circuits and increases anxiety-like behavior. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105, n. 40, p. 15570-15575, 2008.

BERGAMI, M.; BERNINGER, B.; CANOSSA, M. Conditional deletion of TrkB alters adult hippocampal neurogenesis and anxiety-related behavior: The relationship between visual long-term memory and change blindness. **Communicative & integrative biology**, v. 2, n. 1, p. 14-16, 2009.

BESNARD, A.; SAHAY, A. Adult hippocampal neurogenesis, fear generalization, and stress. **Neuropsychopharmacology**, v. 41, n. 1, p. 24-44, 2016.

BLIŹNIEWSKA-KOWALSKA, K. *et al.* Expression of selected genes involved in neurogenesis in the etiopathogenesis of depressive disorders. **Journal of Personalized Medicine**, v. 11, n. 3, p. 168, 2021.

BOLDRINI, Maura *et al.* Human hippocampal neurogenesis persists throughout aging. **Cell Stem Cell**, v. 22, n. 4, p. 589-599. e5, 2018.

CAMERON, H. A.; GOULD, E. Adult neurogenesis is regulated by adrenal steroids in the dentate gyrus. **Neuroscience**, v. 61, n. 2, p. 203-209, 1994.

CATLOW, B. J. *et al.* Effects of psilocybin on hippocampal neurogenesis and extinction of trace fear conditioning. **Experimental Brain Research**, v. 228, n. 4, p. 481-491, 2013.

CHRISTIAN, K. M., SONG, H.; MING, G. L. Functions and dysfunctions of adult hippocampal neurogenesis. **Annual Review of Neuroscience**, 37, 243–262, 2014.

DE KLOET, E. R.; JOËLS, M.; HOLSBOER, F. Stress and the brain: from adaptation to disease. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 6, n. 6, p. 463-475, 2005.

DENOTH-LIPPUNER, A.; JESSBERGER, S. Formation and integration of new neurons in the adult hippocampus. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 22, n. 4, p. 223-236, 2021.

DISOUKY, A. *et al.* Human hippocampal neurogenesis in adulthood, ageing and Alzheimer's disease. **Nature**, 2026.

DOURADO, M. R. *et al.* Neurobiologia do TEPT: os efeitos do estresse traumático no cérebro e a eficácia da terapia cognitivo-comportamental. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 11, n. 11, p. 3135-3145, 2025.

ERIKSSON, P. S. *et al.* Neurogenesis in the adult human hippocampus. **Nature Medicine**, v. 4, n. 11, p. 1313-1317, 1998.

ERNST, C. *et al.* Antidepressant effects of exercise: evidence for an adult-neurogenesis hypothesis?. **Journal of Psychiatry and Neuroscience**, v. 31, n. 2, p. 84-92, 2006.

FARES, J. *et al.* Neurogenesis in the adult hippocampus: history, regulation, and prospective roles. **International Journal of Neuroscience**, v. 129, n. 6, p. 598-611, 2019.

FLORES, M. F. M. **Análisis morfológico de neuronas CA1 y CA3 de hipocampo dorsal y evaluación del proceso de aprendizaje y memoria espacial en ratas Taiep adultas.** 2015. Tesis de Licenciatura – Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México, 2015. Disponível em: <https://hdl.handle.net/20.500.12371/8959>. Acesso em: 26 jun. 2026.

FUCHS, E.; FLÜGGE, G. Adult neuroplasticity: more than 40 years of research. **Neural Plasticity**, v. 2014, n. 1, p. 541870, 2014.

GONÇALVES, J. T.; SCHAFFER, S. T.; GAGE, F. H. Adult neurogenesis in the hippocampus: from stem cells to behavior. **Cell**, v. 167, n. 4, p. 897-914, 2016.

GONZALEZ-REYES, L. E. *et al.* Sonic Hedgehog is expressed by hilar mossy cells and regulates cellular survival and neurogenesis in the adult hippocampus. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 17402, 2019.

JEANNETEAU, F. D. *et al.* BDNF and glucocorticoids regulate corticotrophin-releasing hormone (CRH) homeostasis in the hypothalamus. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 109, n. 4, p. 1305-1310, 2012.

JOËLS, M. Corticosteroid effects in the brain: U-shape it. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 27, n. 5, p. 244-250, 2006.

JONES, K. L.; ZHOU, M.; JHAVERI, D. J. Dissecting the role of adult hippocampal neurogenesis towards resilience versus susceptibility to stress-related mood disorders. **NPJ Science of Learning**, v. 7, n. 1, p. 16, 2022.

KEMPERMANN, G. *et al.* Human adult neurogenesis: evidence and remaining questions. **Cell Stem Cell**, v. 23, n. 1, p. 25-30, 2018.

KEMPERMANN, G.; KRONENBERG, G. Depressed new neurons?—Adult hippocampal neurogenesis and a cellular plasticity hypothesis of major depression. **Biological psychiatry**, v. 54, n. 5, p. 499-503, 2003.

KLEMPIN, F. *et al.* Serotonin is required for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. **Journal of Neuroscience**, v. 33, n. 19, p. 8270-8275, 2013.

KOBAYASHI, T.; KAGEYAMA, R. Lysosomes and signaling pathways for maintenance of quiescence in adult neural stem cells. **The FEBS journal**, v. 288, n. 10, p. 3082-3093, 2021.

LEEM, Y.; KATO, M.; CHANG, H. Regular exercise and creatine supplementation prevent chronic mild stress-induced decrease in hippocampal neurogenesis via Wnt/GSK3 β / β -catenin pathway. **Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry**, v. 22, n. 2, p. 1, 2018.

LIU, W. *et al.* The role of neural plasticity in depression: from hippocampus to prefrontal cortex. **Neural plasticity**, v. 2017, n. 1, p. 6871089, 2017.

LLEDO, P.; ALONSO, M.; GRUBB, M. S. Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 7, n. 3, p. 179-193, 2006.

LOGUE, M. W. *et al.* Smaller hippocampal volume in posttraumatic stress disorder: a multisite ENIGMA-PGC study: subcortical volumetry results from posttraumatic stress disorder consortia. **Biological psychiatry**, v. 83, n. 3, p. 244-253, 2018.

MÁRQUEZ-VALADEZ, B.; GALLARDO-CABALLERO, M.; LLORENS-MARTÍN, M. Human adult hippocampal neurogenesis is shaped by neuropsychiatric disorders, demographics, and lifestyle-related factors. **Cell Stem Cell**, v. 32, n. 10, p. 1577-1594. e5, 2025.

MORENO-JIMÉNEZ, E. P. *et al.* Evidences for Adult Hippocampal Neurogenesis in Humans. **The Journal of Neuroscience**, 41(12), 2541–2553, 2021.

PANG, C. C. *et al.* Ammon's horn 2 (CA2) of the hippocampus: A long-known region with a new potential role in neurodegeneration. **The Neuroscientist**, v. 25, n. 2, p. 167-180, 2019.

PARK, D. *et al.* The therapeutic potential of psilocybin beyond psychedelia through shared mechanisms with ketamine. **Molecular Psychiatry**, v. 30, n. 10, p. 4910-4927, 2025.

PERES, J. F. P.; NASELLO, A. G. Achados da neuroimagem em transtorno de estresse pós-traumático e suas implicações clínicas. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 32, n. 4, p. 189-201, 2005.

ROQUE, B. S.; LUKACHEWSKI, J. M.; BARBOSA, C. P. Neuroplasticidade—Uma Abordagem Teórica. **Revista Uningá**, v. 47, n. 1, 2016.

ROTHER, E. T. Revisión sistemática X Revisión narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 20, p. v-vi, 2007.

SANTARELLI, L. *et al.* Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. **Science**, v. 301, n. 5634, p. 805-809, 2003.

SCHLOESSER, R. J.; MANJI, H. K.; MARTINOWICH, K. Suppression of adult neurogenesis leads to an increased hypothalamo-pituitary-adrenal axis response. **Neuroreport**, v. 20, n. 6, p. 553-557, 2009.

SORRELLS, S. F. . *et al.* Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. **Nature**, v. 555, n. 7696, p. 377-381, 2018.

SWANSON, L. W. Lorente de Nó and the hippocampus: neural modeling in the 1930s. In: **The Mammalian Cochlear Nuclei: Organization and Function**. Boston, MA: Springer US, 1993. p. 451-456.

TSIMPOLIS, A.; KALAFATAKIS, K.; CHARALAMPOPOULOS, I. Recent advances in the crosstalk between the brain-derived neurotrophic factor and glucocorticoids. **Frontiers in Endocrinology**, v. 15, p. 1362573, 2024.

TUNC-OZCAN, E. *et al.* Activating newborn neurons suppresses depression and anxiety-like behaviors. **Nature Communications**, v. 10, n. 1, p. 3768, 2019.

VARELA-NALLAR, L.; INESTROSA, N. C. Wnt signaling in the regulation of adult hippocampal neurogenesis. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 7, p. 100, 2013.

VYAS, S. *et al.* Chronic stress and glucocorticoids: from neuronal plasticity to neurodegeneration. **Neural plasticity**, v. 2016, n. 1, p. 6391686, 2016.

WATERHOUSE, E. G. *et al.* BDNF promotes differentiation and maturation of adult-born neurons through GABAergic transmission. **Journal of Neuroscience**, v. 32, n. 41, p. 14318-14330, 2012.

YU, T. S. *et al.* Adult newborn neurons interfere with fear discrimination in a protocol-dependent manner. **Brain and Behavior**, v. 7, n. 9, p. e00796, 2017.

ZHANG, R. *et al.* Id4 downstream of Notch2 maintains neural stem cell quiescence in the adult hippocampus. **Cell reports**, v. 28, n. 6, p.

1485-1498. e6, 2019.

ZILLI, F.; DE LIMA, C. B. A.; KOHLER, M. C. Neuroplasticidade na reabilitação de pacientes acometidos por AVC espástico. **Revista de Terapia Ocupacional da Universidade de São Paulo**, v. 25, n. 3, p. 317-322, 2014.

¹ Discente do Curso Superior de Bacharelado em Medicina do Centro Universitário de Patos. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)