

GÊNESE DE DEFEITOS DE FECHAMENTO DO TUBO NEURAL DURANTE A NEURULAÇÃO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE FATORES DE RISCO MATERNOS, GENÉTICOS E ESTRATÉGIAS PREVENTIVAS

**GENESIS OF NEURAL TUBE CLOSURE DEFECTS DURING NEURULATION:
AN INTEGRATIVE REVIEW OF MATERNAL AND GENETIC RISK FACTORS
AND PREVENTIVE STRATEGIES**

Ciências da Saúde • 18/09/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/789707821](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/789707821)

Franklin Gustavo Rodrigues Vitor¹

José Ivan dos Santos Júnior²

Louanne de Oliveira Moura³

Carlos Daniel Soares de Sousa⁴

Thiago Vilar Crispim⁵

RESUMO

A neurulação é o processo embrionário que forma o tubo neural, estrutura precursora do sistema nervoso central. Quando esse processo falha, podem ocorrer defeitos do fechamento do tubo neural, como anencefalia e espinha bífida. O objetivo do artigo foi revisar a literatura recente sobre os principais fatores de risco maternos e genéticos associados a essas malformações e suas estratégias de prevenção primária. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada nas bases PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde. Foram incluídos artigos gratuitos, em português ou inglês, publicados entre 2016 e 2026, relacionados ao tema. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 10 estudos compuseram a amostra final. Os estudos mostraram que os defeitos do tubo neural têm etiologia multifatorial. Entre os principais fatores de risco maternos, destacaram-se a deficiência de ácido fólico, o consumo de álcool, a ausência de pré-natal e a falta de suplementação periconcepcional. No campo genético, observou-se participação de variantes em vias relacionadas ao folato, à planaridade celular e à sinalização Wnt/Shh. A revisão evidenciou que a deficiência de folato é o principal fator modificável, mas não explica todos os casos. Assim, a vitamina B12 e outros cofatores também devem ser considerados nas estratégias preventivas. Os achados reforçam ainda a influência de mecanismos epigenéticos e da interação entre fatores ambientais e genéticos. Os defeitos do tubo neural exigem prevenção integrada, com suplementação adequada, fortalecimento do pré-natal e ampliação da vigilância em saúde pública.

Palavras-chave: Desenvolvimento Embrionário; Teratogênese; Polimorfismo Genético.

ABSTRACT

Neurulation is the embryonic process that forms the neural tube, the precursor structure of the central nervous system. When this process fails, neural tube defects may occur, such as anencephaly and spina bifida. The objective of this article was to review the recent literature on the main maternal and genetic risk factors associated with these malformations and strategies for their primary prevention. This is an integrative literature review conducted in the PubMed and Virtual Health Library databases. Free-access articles in Portuguese or English, published between 2016 and 2026 and related to the topic, were included. After applying the inclusion and exclusion criteria, 10 studies comprised the final sample. The studies showed that neural tube defects have a multifactorial etiology. Among the main maternal risk factors, folic acid deficiency, alcohol consumption, lack of prenatal care, and lack of periconceptional supplementation stood out. In the genetic field, variants were observed in pathways related to folate, cell planarity, and Wnt/Shh signaling. The review showed that folate deficiency is the main modifiable factor, but it does not explain all cases. Thus, vitamin B12 and other cofactors should also be considered in preventive strategies. The findings further reinforce the influence of epigenetic mechanisms and the interaction between environmental and genetic factors. Neural tube defects require integrated prevention, including adequate supplementation, strengthening of prenatal care, and expanded public health surveillance.

Keywords: Embryonic Development; Teratogenesis; Genetic Polymorphism.

1. INTRODUÇÃO

A neurulação é o processo embrionário pelo qual a placa neural é transformada no tubo neural, estabelecendo a estrutura fundacional do sistema nervoso central. Em humanos, esse processo ocorre entre aproximadamente os dias 16 e 28 da gestação, iniciando-se com a formação da placa neural como um espessamento do ectoderma dorsal e progredindo por uma série de eventos morfogênicos altamente coordenados (figura 1). A neurulação primária inicia-se na região médio-cervical do embrião e avança cranial e caudalmente em um padrão semelhante a um zíper, culminando no fechamento dos neuroporos anterior e posterior ao final da quarta semana gestacional (Martins, 2021). Qualquer perturbação nesse processo, seja por fatores genéticos, nutricionais ou ambientais, pode resultar em defeitos de fechamento do tubo neural, malformações congênitas de elevada gravidade clínica e impacto social (Wallingford *et al.*, 2013).

Figura 1. 3ª semana do desenvolvimento: Neurulação e Formação dos Somitos

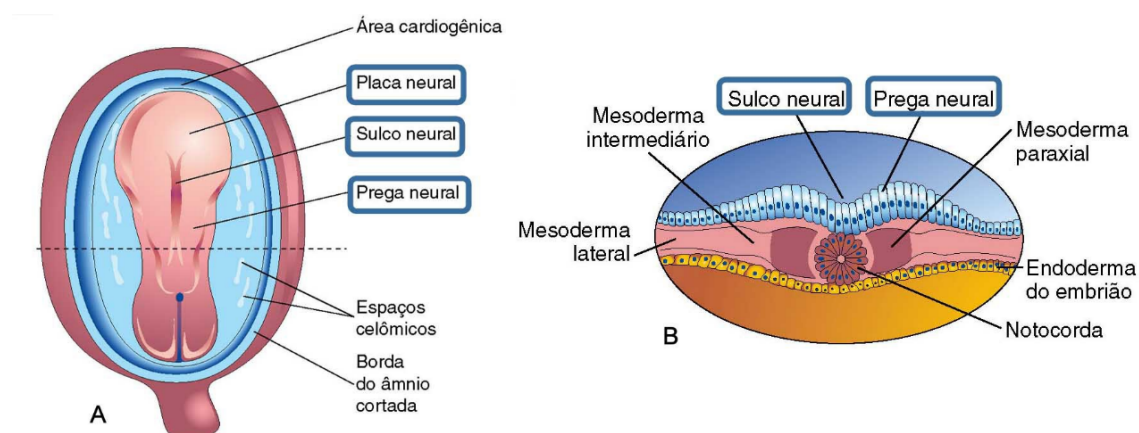


Fig.12: A. Vista dorsal do disco embrionário trilaminar. Note o início da formação das estruturas neurais. B. Corte transversal do embrião. Observe o espessamento das células do ectoderma formando a placa neural, seu dobramento, formando o sulco neural e as elevações laterais chamadas de pregas neurais.

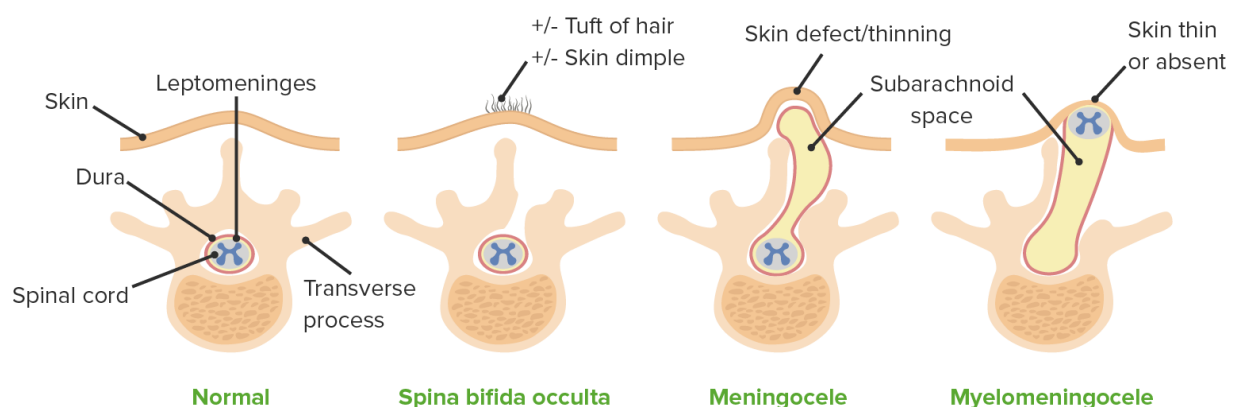
Fonte: Moore KL, Persaud TVN, Torchia, MG. Embriologia clínica, 9a ed. Rio de Janeiro (RJ): Elsevier; 2012.

Fonte: Moore, K. L.; Persaud, T. V. N.; Torchia, M. G. Embriologia Clínica 9ªed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012.

Os defeitos do tubo neural (DTN) constituem um grupo heterogêneo de malformações do sistema nervoso central (figura 2)

resultantes da falha no processo de neurulação, cujas formas mais prevalentes são a anencefalia, a espinha bífida e o encefalocele (Pereira-Mata *et al.*, 2018). A prevalência média global dos DTN é estimada em dois casos por mil nascimentos, correspondendo a aproximadamente 214.000 a 322.000 gestações afetadas anualmente em todo o mundo (Blencowe *et al.*, 2018). Embora análises de tendência temporal demonstrem redução geral na carga de DTN entre 1992 e 2021, as menores reduções foram observadas em regiões de baixo índice de desenvolvimento humano, evidenciando profundas disparidades globais na morbimortalidade associada a essas malformações (Da Silva; Menegozzo, 2012). Em países de baixa e média renda, os DTN permanecem como causa relevante de natimortalidade e mortalidade neonatal precoce, frequentemente subestimadas pela ausência de sistemas robustos de vigilância epidemiológica (Katunzi *et al.*, 2025).

Figura 2. Defeitos do Tubo Neural (DTN)



Fonte: Lecturio

A etiologia dos DTN é reconhecidamente multifatorial, envolvendo a interação entre fatores de risco maternos modificáveis e determinantes genéticos de base poligênica. Dentre os fatores maternos, a deficiência de ácido fólico ocupa posição de destaque como principal determinante nutricional, mas exposições como o

consumo de álcool no período periconcepcional, o diabetes mellitus materno, a obesidade e o uso de medicamentos antiepilépticos também contribuem de forma significativa para o risco de DTN (Kancherla, 2023). No plano genético, variantes em genes das vias do folato, especialmente o polimorfismo C677T do gene MTHFR, da planaridade celular e da sinalização Wnt/Shh têm sido consistentemente associadas à suscetibilidade a essas malformações, embora a magnitude e a consistência dessas associações variem entre populações, refletindo a influência do contexto ambiental e nutricional sobre a expressão do risco genético (Botto; Yang, 2000; Ueno; Greene, 2003).

A prevenção primária dos DTN representa uma das conquistas mais expressivas da saúde materno-infantil nas últimas décadas. Evidências consolidadas demonstram que a suplementação periconcepcional com ácido fólico reduz em até 70% a incidência de DTN folato-sensíveis, e programas de fortificação obrigatória de alimentos, implementados em mais de 80 países, ampliaram o alcance dessa intervenção em escala populacional (Atta *et al.*, 2016; Oliveira; Germano; Kramer, 2021). Contudo, a persistência de casos folato-resistentes, a cobertura insuficiente em países de baixa renda e o papel ainda subestimado de outros micronutrientes, como a vitamina B12, indicam que as estratégias preventivas atuais requerem revisão e ampliação, especialmente em populações com perfis nutricionais e genéticos distintos (Czeizel *et al.*, 2011).

Diante desse cenário, a compreensão integrada dos mecanismos embrionários da neurulação, dos fatores de risco associados ao seu fracasso e das evidências disponíveis sobre prevenção primária torna-se fundamental para subsidiar políticas de saúde pública mais eficazes e equitativas. Nesse contexto, o presente estudo tem por

objetivo revisar a literatura científica recente sobre os fatores de risco maternos e genéticos que predis põem aos defeitos de fechamento do tubo neural, bem como as principais estratégias de prevenção primária disponíveis.

2. METODOLOGIA

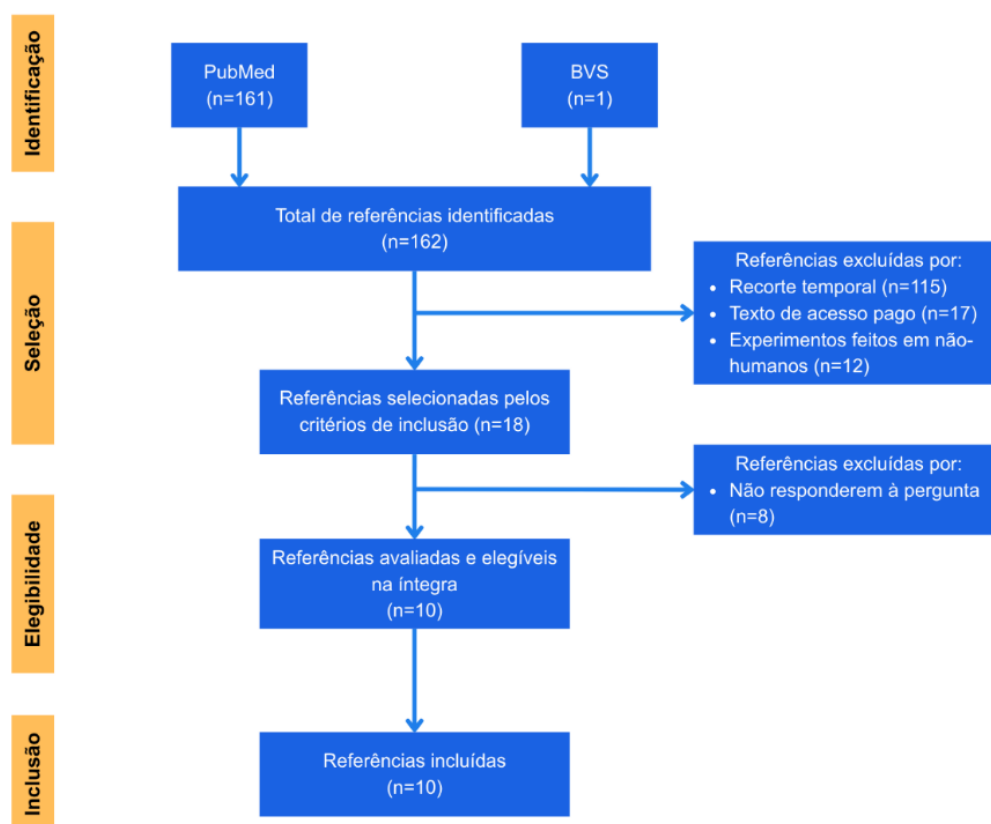
Revisão Integrativa de Literatura (RIL) com abordagem descritiva é um método que permite a síntese dos conhecimentos e a incorporação dos resultados de estudo significativos na prática. Desse modo, para alcance do objetivo proposto, o estudo foi esquematizado nas seguintes etapas: identificação do tema central e elaboração da hipótese ou questões de pesquisa; definição de critérios para inclusão e exclusão; escolha das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; análise dos estudos incluídos na revisão integrativa; compreensão dos resultados; apresentação da revisão (De Sousa; Bezerra; Do Egyto, 2023).

Todas estas fases foram percorridas para realização deste estudo que apresentou como pergunta norteadora: “Quais são os fatores de risco maternos e genéticos que predis põem aos defeitos de fechamento do tubo neural descritos na literatura, bem como as principais estratégias de prevenção primária?”

Realizou-se a busca nas bases eletrônicas de dados *National Library of Medicine* (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “defeitos do tubo neural”, “fatores de risco”, “genética” e “prevenção primária”, e seus respectivos correspondentes em inglês: “*neural tube defects*”, “*risk factors*”, “*genetics*” e “*primary prevention*”, todos foram combinados com o operador booleano AND.

Como critérios de inclusão, foram elegíveis textos gratuitos disponíveis na íntegra, nos idiomas português ou inglês, publicados entre 2016 e 2026, que apresentassem compatibilidade com o tema e contemplassem a questão de pesquisa. Os critérios de exclusão foram editoriais, cartas ao editor, teses, dissertações e monografias, textos duplicados (mantendo-os apenas uma vez), que envolvessem experimentos ou revisões que não foram feitos com humanos e que não abordassem ao tema proposto ou respondiam à questão norteadora. Na pesquisa prévia encontrou-se 162 estudos e após a aplicação dos critérios de elegibilidade, restaram 10 estudos condizentes com os objetivos pretendidos (Figura 3).

Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos



Fonte: Autoria própria, 2026.

Com a seleção dos 10 estudos que contemplaram a amostra, inicialmente foi realizada a organização e categorização dos estudos, de acordo com autor, ano, periódico, tipo de estudo, idioma e país.

Foram trabalhadas categorias como fatores de risco maternos e ambientais, fatores genéticos e epigenéticos, biologia do neurodesenvolvimento e redes moleculares e prevenção e saúde pública. Por fim, na quinta e sexta etapa da RIL dedicou-se, respectivamente, a interpretação dos resultados e a apresentação da revisão, permitindo assim uma síntese do conhecimento.

3. RESULTADOS

No quadro 1, pode-se observar a caracterização geral dos artigos selecionados para integrar a Revisão Integrativa de Literatura. Além disso, foi possível observar que os anos de destaque foram 2018 (20%; n=2) e 2026 (20%; n=2) e o tipo de estudo mais recorrente foi a revisão narrativa (50%; n=5). O idioma inglês representa 100% (n=10) das publicações e é evidente a prevalência dos Estados Unidos, responsável por 40% de todos os estudos (n=4).

Quadro 1. Caracterização geral dos artigos selecionados para compor a RIL.

Autores e Ano	Título	Idioma e País	Periódico	Tipo de Estudo
Berhane e Belachew, 2023.	Determinants of neural tube defects among women who gave birth in hospitals in Eastern Ethiopia: evidence from a matched case control study	Inglês Etiópia	BMC Women's Health	Estudo de caso-control

Botto e Mastroiaco vo, 2018.	Triple surveillance: a proposal for an integrated strategy to support and accelerate birth defect prevention	Inglês Estados Unidos	Annals of the New York Academy of Sciences	Revisão narrativa/proposta conceitual
Kousa <i>et al.</i> , 2026.	Shared Molecular Networks in Orofacial and Neural Tube Development	Inglês Estados Unidos	Birth Defects Res.	Revisão narrativa
Li, Wahlqvist e Li, 2026.	Nutrition, One-Carbon Metabolism and Neural Tube Defects: A Review	Inglês Indeterminado	Nutrients	Revisão narrativa
Louden <i>et al.</i> , 2020.	Association between maternal periconceptional alcohol consumption and neural tube defects: Findings from the National Birth Defects Prevention Study, 1997–2011	Inglês Estados Unidos	Birth Defects Res.	Estudo observacional analítico/Caso-controle populacional multicêntrico
Molloy, 2018.	Should vitamin B12 status be considered in assessing risk of	Inglês Irlanda	Annals of the New York Academy of Sciences	Revisão sistemática

	neural tube defects?			
Shaikh <i>et al.</i> , 2025.	Critical appraisal on neural tube defects and their complexities	Inglês Indeterminado	Pediatrics & Neonatology	Revisão narrativa
Tauheed <i>et al.</i> , 2017.	Associations between post translational histone modifications, myelomeningocele risk, environmental arsenic exposure, and folate deficiency among participants in a case control study in Bangladesh	Inglês Bangladesh	Epigenetics	Estudo de caso-control
Tindula <i>et al.</i> , 2024.	Genome-wide analysis of spina bifida risk variants in a case control study from Bangladesh	Inglês Bangladesh	Birth Defects Res.	Estudo de caso-control
Wolujewicz <i>et al.</i> , 2021.	Unraveling the complex genetics of neural tube defects: From biological models to human	Inglês Estados Unidos	Genesis	Revisão narrativa

	genomics and back			
--	----------------------	--	--	--

Fonte: Dados de pesquisa, 2026.

De acordo com o quadro 2, a categorização dos estudos que foram selecionados de acordo com o foco metodológico da pesquisa. Destaca-se, por exemplo, a predominância de estudos sobre fatores de risco maternos e ambientais (30%; n=3) e sobre fatores genéticos e epigenéticos (30%; n=3) que influenciam defeitos no tubo neural.

Quadro 2. Categorização dos estudos selecionados na pesquisa

Categorias	Autores (Ano)	Σ	%
Fatores de risco maternos e ambientais	Berhane e Belachew, 2023 Louden <i>et al.</i> , 2020 Li, Wahlqvist e Li, 2026	3	30
Fatores genéticos e epigenéticos	Tauheed <i>et al.</i> , 2017 Tindula <i>et al.</i> , 2024 Wolujewicz <i>et al.</i> , 2021	3	30
Biologia do neurodesenvolvimento e redes moleculares	Kousa <i>et al.</i> , 2026 Shaikh <i>et al.</i> , 2025	2	20
Prevenção e saúde pública	Botto e Mastroiacovo, 2018 Molloy, 2018	2	20

4. DISCUSSÕES

A presente revisão analisou criticamente dez estudos publicados entre 2017 e 2026, abrangendo diferentes delineamentos metodológicos e contextos populacionais, com o objetivo de sintetizar as evidências disponíveis sobre os fatores de risco maternos, os determinantes genéticos e epigenéticos, e as estratégias de prevenção primária dos defeitos de fechamento do tubo neural. Os achados consolidados apontam para uma etiologia consistentemente multifatorial, na qual fatores nutricionais, com destaque para a deficiência de ácido fólico, vitamina B12 e outros cofatores do metabolismo de carbono único, interagem com exposições comportamentais, como o consumo de álcool, e com uma arquitetura genética complexa de padrão oligogênico ou poligênico, mediada em parte por mecanismos epigenéticos que incluem alterações na metilação do DNA e modificações pós-traducionais de histonas. Paralelamente, a análise das estratégias preventivas evidenciou que, embora a suplementação periconcepcional com ácido fólico e a fortificação obrigatória de alimentos representem intervenções de eficácia comprovada, sua cobertura populacional permanece insuficiente, e micronutrientes como a vitamina B12 ainda carecem de incorporação formal às políticas de prevenção. Por fim, a identificação de redes moleculares compartilhadas entre o desenvolvimento do tubo neural e estruturas craniofaciais amplia o espectro de genes candidatos e reforça a necessidade de abordagens diagnósticas e preventivas integradas, sensíveis à heterogeneidade etiológica dos DTN.

4.1. Fatores de Risco Maternos e Ambientais

O papel dos fatores maternos e ambientais na gênese dos DTN foi explorado por três dos estudos incluídos, com distintas abordagens metodológicas e contextos populacionais. Berhane e Belachew (2023) conduziram um estudo de caso-controle em hospitais da Etiópia Oriental, identificando como principais determinantes a ausência de suplementação com ácido fólico, o histórico familiar de malformações congênitas, a baixa escolaridade materna e a ausência de cuidado pré-natal. Em consonância, Louden *et al.* (2020), em um estudo de caso-controle multicêntrico conduzido nos Estados Unidos com dados do *National Birth Defects Prevention Study* (1997–2011), demonstraram associação significativa entre o consumo periconcepcional de álcool e o risco de DTN, sobretudo para anencefalia e espinha bífida, mesmo após ajuste para uso de ácido fólico e outros confundidores.

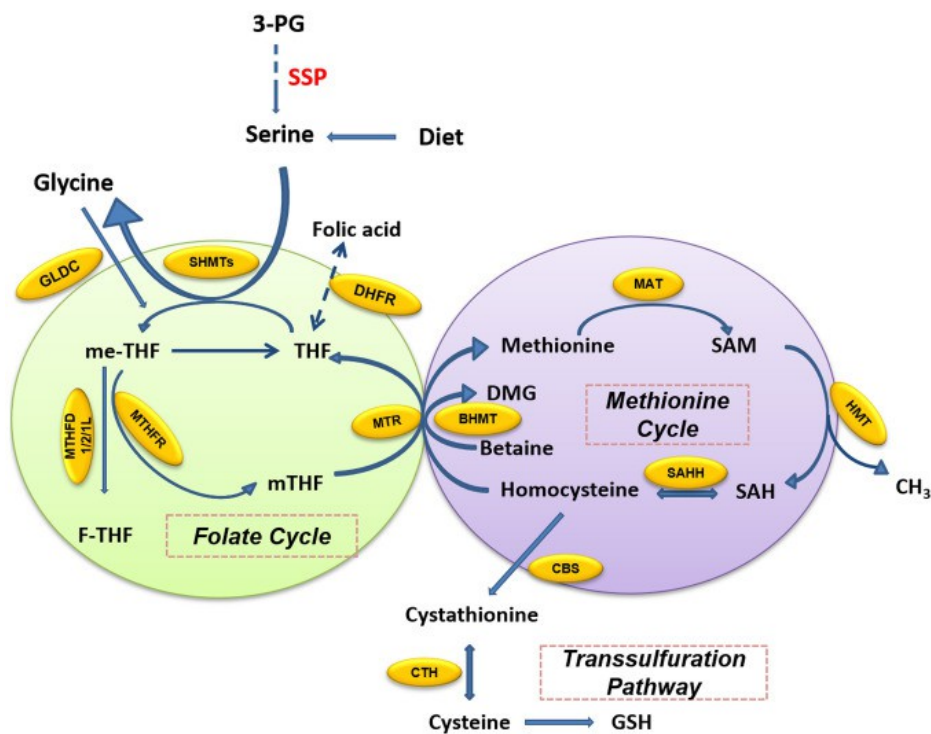
Ambos os estudos compartilham o delineamento de caso-controle, o que permite inferências sobre causalidade com maior rigor do que estudos transversais, mas estão sujeitos a vieses inerentes a esse desenho, como o viés de memória (*recall bias*) no relato de exposições passadas, limitação particularmente relevante para variáveis comportamentais como o consumo de álcool e o uso de suplementos (Rothman *et al.*, 2008). Notavelmente, enquanto Berhane e Belachew (2023) operaram em um contexto de recursos limitados e alta prevalência de deficiências nutricionais, Louden *et al.* (2020) trabalharam em uma população de alta renda com maior acesso à suplementação periconcepcional, o que reforça a universalidade do impacto dos fatores de risco comportamentais independentemente do contexto socioeconômico.

Seguindo esse panorama, estudos transversais como o de Gomes e Abrahão (2018), delinearam o perfil das gestantes que tiveram

diagnóstico fetal de defeito de fechamento do tubo neural, caracterizando esta população como sendo predominantemente de mulheres jovens (idade entre 20-30 anos), com união estável e primigestas. Destaca-se que grande parte das gestantes deste estudo relataram ter um antecedente patológico, sendo que metade destas representavam alterações vasculares, seguido de infecções e alterações do sistema nervoso, dados que ilustram como fatores clínicos preexistentes se somam aos determinantes nutricionais e comportamentais na configuração do risco.

Em perspectiva complementar, Li, Wahlqvist e Li (2026) revisaram a relação entre nutrição, metabolismo de carbono único e DTN, sintetizando evidências sobre múltiplos micronutrientes (folato, vitamina B12, colina, metionina e riboflavina) que convergem para a via de remetilação da homocisteína (figura 4). Os autores destacaram que a deficiência isolada de folato não explica todos os casos de DTN, uma vez que a adequada metilação do DNA depende da integração de múltiplos cofatores nutricionais. Essa perspectiva é importante para contextualizar os achados de Berhane e Belachew (2023), sugerindo que intervenções preventivas baseadas exclusivamente na suplementação de ácido fólico podem ser insuficientes em populações com déficits nutricionais múltiplos.

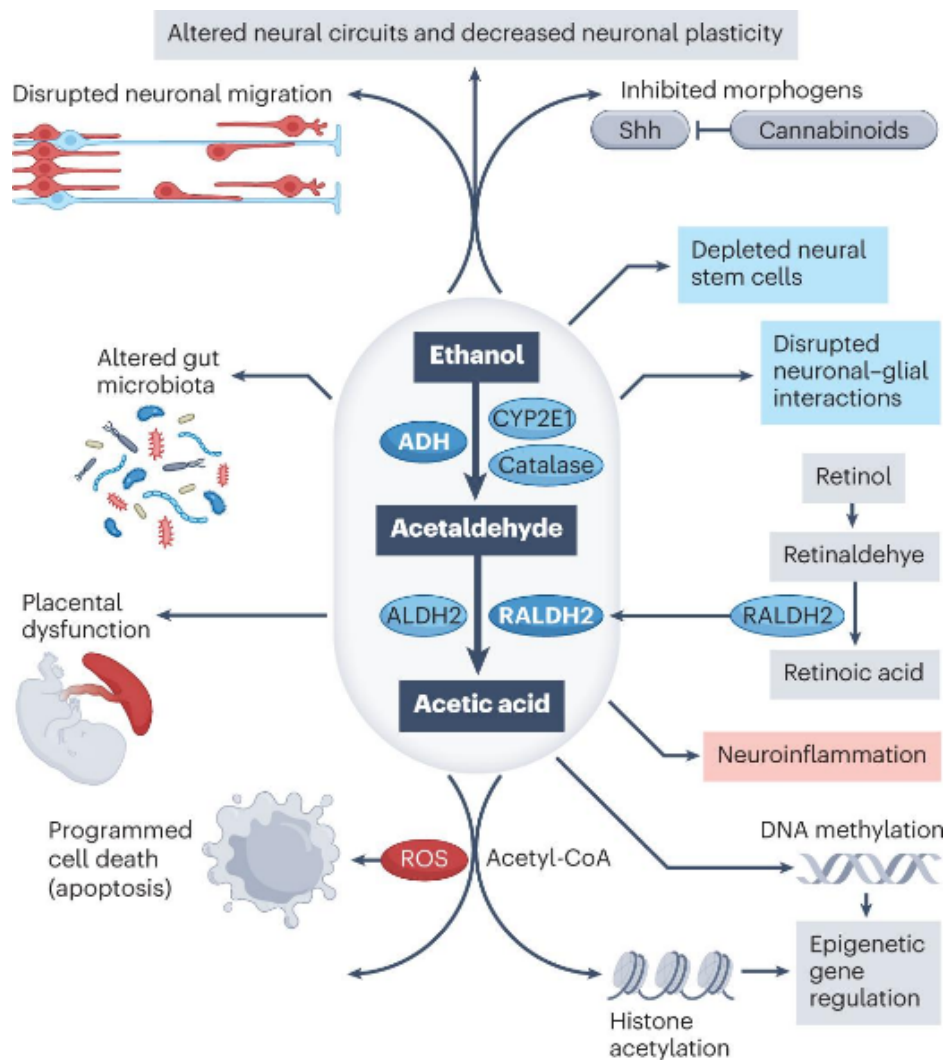
Figura 4. Metabolismo de um carbono em torno do ciclo do folato, ciclo da metionina e via de transsulfuração



Fonte: Pan, S. *et al.*, 2021.

O etanol exerce efeito teratogênico sobre o tubo neural por meio de múltiplos mecanismos convergentes que comprometem a neurulação primária. O álcool reduz a atividade da metionina sintase (MTR), elevando os níveis de homocisteína e diminuindo a disponibilidade de S-adenosilmetionina (SAM), principal doador de grupos metil para reações de metilação do DNA, processo essencial à regulação epigenética da expressão gênica durante o fechamento do tubo neural (Bestry *et al.*, 2022; Gava *et al.*, 2012). Essa interferência do álcool no metabolismo de carbono único e a consequente redução na disponibilidade de grupos metil resultam em metilação inadequada do DNA e expressão gênica aberrante, mecanismos com papel causal reconhecido na toxicidade do etanol sobre o desenvolvimento embrionário (figura 5) (Mandal *et al.*, 2017; Steane; Cuffe; Moritz, 2023).

Figura 5. Transtornos do espectro alcoólico fetal



Fonte: Popova *et al.*, 2023.

A deficiência de ácido fólico constitui o principal fator nutricional modificável associado aos DTN, atuando por meio de duas vias metabólicas interdependentes do metabolismo de carbono único (Blencowe *et al.*, 2010). A redução da disponibilidade de SAM compromete a oferta de grupos metil para reações de metilação de DNA, RNA e proteínas, resultando em alterações epigenéticas (Greene; Copp, 2014); simultaneamente, a deficiência de folato prejudica a biossíntese de purinas e timidilato, limitando a replicação de DNA durante períodos de intensa proliferação celular no fechamento do tubo neural (De Castro *et al.*, 2010). Esses mecanismos fundamentam tanto a eficácia da suplementação periconcepcional com ácido fólico quanto a ocorrência de casos folato-resistentes, nos quais vias metabólicas e determinantes genéticos adicionais parecem estar envolvidos.

4.2. Fatores Genéticos e Epigenéticos

A dimensão genética e epigenética dos DTN foi abordada por três estudos, com metodologias distintas que se complementam de forma relevante. Wolujewicz *et al.* (2021) forneceram uma revisão abrangente sobre a genética complexa dos DTN, integrando dados de modelos animais com achados de genômica humana. Os autores destacam o papel de vias como a planaridade celular (PCP), a sinalização por Wnt, Shh e BMP, e a via do folato, sublinhando que a maioria dos DTN humanos não segue padrão mendeliano simples, mas resulta de interações entre múltiplas variantes de efeito moderado e fatores ambientais. Essa perspectiva é fundamental para compreender por que estudos de associação genômica ampla (GWAS) têm encontrado dificuldade em identificar variantes de grande efeito nos DTN.

Tindula *et al.* (2024) realizaram exatamente esse tipo de análise, um estudo de caso-controle com análise genômica ampla na população de Bangladesh, e identificaram variantes de risco em regiões próximas a genes envolvidos no desenvolvimento neural e no metabolismo do folato. Contudo, nenhuma variante atingiu significância genômica convencional após correção para múltiplos testes, o que é consistente com a natureza oligogênica e poligênica dos DTN e com as limitações de poder estatístico em estudos de tamanho moderado. Esse resultado converge com a perspectiva conceitual de Wolujewicz *et al.* (2021) e reforça a necessidade de estudos com amostras maiores e de análises de variantes raras por sequenciamento de exoma ou genoma completo.

Tauheed *et al.* (2017) exploraram uma dimensão epigenética pouco investigada: as modificações pós-traducionais de histonas como

mediadores entre exposição ambiental ao arsênio, deficiência de folato e risco de mielomeningocele. Em estudo de caso-controle em Bangladesh, os autores demonstraram que marcas epigenéticas específicas (como a trimetilação da lisina 4 da histona H3 (H3K4me3)) estavam alteradas em participantes com DTN, e que a coexposição a arsênio e deficiência de folato potencializava essas alterações. Esse achado é de particular relevância porque oferece um mecanismo molecular que conecta fatores ambientais e nutricionais à regulação da expressão gênica durante a neurulação, representando uma ponte entre as categorias temáticas de fatores de risco maternos e genéticos.

Em conjunto, esses três estudos convergem para a compreensão de que os DTN emergem da interação entre suscetibilidade genética de base poligênica e exposições ambientais e nutricionais que modulam a expressão do genoma por mecanismos epigenéticos. A divergência metodológica entre eles (revisão narrativa integrativa e estudos epigenéticos de caso-controle) é, na verdade, uma complementaridade: cada abordagem ilumina uma camada distinta da complexidade etiológica dos DTN.

A estimativa de que fatores genéticos respondam por até 70% do risco de DTN, com padrão de herança predominantemente esporádico e oligogênico, fundamenta a dificuldade em identificar variantes de grande efeito em estudos de associação genômica (limitação inerente ao desenho de GWAS em condições poligênicas) (Lupo *et al.*, 2017; Zhang *et al.*, 2013). No plano molecular, o polimorfismo C677T do MTHFR permanece o marcador de risco individual mais replicado para DTN, com redução de 35% da atividade enzimática na forma heterozigótica e de 70% na homozigótica (Yan *et al.*, 2012), conferindo suporte biológico direto à

associação entre dismetabolismo do folato e falha no fechamento do tubo neural identificada nos estudos desta revisão.

No plano epigenético, a impossibilidade de atribuir padrões claros de herança mendeliana aos DTN reforça a hipótese de que mecanismos epigenéticos, incluindo modificações pós-traducionais de histonas e metilação do DNA, participam ativamente de sua etiologia (Andonotopo *et al.*, 2025; Boyles *et al.*, 2006), o que confere relevância adicional aos achados de alterações em marcas de histonas descritos por Tauheed *et al.* (2017). Ademais, a via de planaridade celular (PCP) tem sido consistentemente implicada na patogênese dos DTN em modelos animais e coortes humanas, com defeitos nessa via comprometendo a extensão convergente necessária ao fechamento do tubo neural, contexto no qual as variantes genômicas identificadas por Tindula *et al.* (2024) e a revisão de Wolujewicz *et al.* (2021) ganham maior inteligibilidade mecanística.

4.3. Biologia do Neurodesenvolvimento e Redes Moleculares

Dois estudos abordaram os fundamentos do desenvolvimento do tubo neural a partir de perspectivas moleculares e embriológicas. Shaikh *et al.* (2025) ofereceram uma apreciação crítica abrangente sobre os DTN, revisando sua classificação, epidemiologia, fisiopatologia e complexidades clínicas. Os autores enfatizam a heterogeneidade dos DTN tanto em termos morfológicos quanto etiológicos, e discutem como diferentes mecanismos de falha na neurulação primária e secundária resultam em fenótipos distintos, da anencefalia à espinha bífida oculta. Essa revisão serve como âncora conceitual para a interpretação dos demais estudos incluídos nesta revisão.

Kousa *et al.* (2026), por sua vez, investigaram redes moleculares compartilhadas entre o desenvolvimento orofacial e o fechamento do tubo neural, identificando genes e vias de sinalização com papel dual em ambos os processos, como os genes IRF6, TP63 e componentes da via de sinalização Wnt. Essa perspectiva de pleiotropia molecular é relevante porque sugere que variantes genéticas associadas a fissuras palatinas ou outras malformações craniofaciais podem também conferir suscetibilidade aos DTN, ampliando o espectro de genes candidatos a ser investigados em estudos de associação. Embora esse estudo tenha foco parcialmente distinto dos demais, sua contribuição à compreensão dos mecanismos genéticos compartilhados entre malformações do tubo neural e estruturas craniofaciais é um achado de interesse crescente na dismorfologia molecular.

A convergência entre DTN e malformações craniofaciais identificada por Kousa *et al.* (2026) encontra respaldo em evidências experimentais independentes que reforçam a pleiotropia das vias de sinalização envolvidas na morfogênese embrionária precoce. A sinalização por *Sonic Hedgehog* (Shh) e pela via Wnt/ β -catenina canônica regula o padrão dorsoventral e anteroposterior tanto no desenvolvimento craniofacial quanto na morfogênese do tubo neural, atuando como eixos morfogenéticos compartilhados entre essas estruturas (Kim *et al.*, 2023). Essa sobreposição funcional é corroborada por modelos murinos, como o descrito no estudo de Kim *et al.* (2021), nos quais a inativação lineage-específica de reguladores da sinalização Shh (como o receptor Gpr161) resulta simultaneamente em encefalocele e defeitos craniofaciais esqueléticos, demonstrando que a perturbação de um único gene pode comprometer ambos os processos morfogenéticos por mecanismos dependentes das células da crista neural craniana.

Ademais, a ativação constitutiva da sinalização Shh no mesencéfalo resulta em exencefalia com penetrância de 100% em modelos murinos, evidenciando que tanto a perda quanto o ganho de função nessa via são incompatíveis com o fechamento craniano adequado, o que reforça a sensibilidade do tubo neural a desequilíbrios na dosagem de sinalização morfogenética compartilhada com estruturas craniofaciais (Brooks *et al.*, 2020). Esses dados sustentam a hipótese de que variantes identificadas originalmente em contextos de dismorfologia craniofacial possam ter relevância ainda subestimada na suscetibilidade aos DTN, com implicações diretas para o desenho de painéis de sequenciamento diagnóstico e para o aconselhamento genético de famílias afetadas.

4.4. Prevenção e Saúde Pública

Os aspectos preventivos foram abordados por dois estudos com enfoques distintos e complementares. Molloy (2018) realizou uma revisão sistemática sobre o papel da vitamina B12 no risco de DTN, concluindo que a deficiência de cobalamina representa um fator de risco independente, particularmente em populações com baixo consumo de produtos animais. O autor argumenta que as políticas atuais de suplementação e fortificação, centradas exclusivamente no folato, podem ser insuficientes para populações vulneráveis à deficiência de B12, e propõe que essa vitamina seja incorporada às estratégias de triagem e suplementação periconcepcional. Esse argumento é consistente com as evidências revisadas por Li, Wahlqvist e Li (2026) sobre a interdependência metabólica entre folato e B12 na via de remetilação da homocisteína.

Botto e Mastroiacovo (2018), por outro lado, propuseram um modelo conceitual de vigilância tripla integrada para a prevenção de defeitos

congenitos, articulando três eixos: vigilância epidemiológica das malformações, monitoramento das exposições maternas de risco e avaliação do acesso às intervenções preventivas. A proposta é relevante por reconhecer que a suplementação com ácido fólico, embora eficaz, não alcança uniformemente todas as populações, e que políticas de saúde pública sustentáveis requerem sistemas de informação integrados para identificar lacunas de cobertura e direcionar intervenções. Essa perspectiva sistêmica se diferencia dos demais estudos incluídos, que tratam predominantemente de fatores de risco individuais, ao colocar a questão da equidade em saúde no centro da discussão preventiva.

Em conjunto, os dois estudos convergem na crítica à insuficiência das estratégias preventivas atuais baseadas exclusivamente na suplementação com ácido fólico, e divergem quanto ao foco: enquanto Molloy (2018) dirige sua atenção a um micronutriente específico com potencial papel causal subestimado, Botto e Mastroiacovo (2018) adotam uma abordagem estrutural voltada à organização dos sistemas de saúde. Ambas as perspectivas são necessárias e não excludentes para o avanço da prevenção primária dos DTN em escala populacional.

Dado exposto, é importante destacar que limitações existiram nesta pesquisa, embora não reduza sua relevância. Portanto, o número de bases de dados e de artigos identificados foi pequeno, o que merece que estudos mais amplos sejam desenvolvidos e, também, investigações com delineamentos metodológicos mais robustos devem ser incentivados e realizados. Além disso, o foco em revisões narrativas (50% dos estudos) e predominância norte-americana configuram como importantes limitações, demandando meta-análises para causalidade.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Compreende-se, portanto, que os defeitos do tubo neural constituem um problema de saúde pública de relevância global, cuja etiologia multifatorial exige abordagens preventivas, diagnósticas e investigativas igualmente integradas. A análise crítica dos estudos incluídos nesta revisão permitiu consolidar um panorama abrangente sobre os principais determinantes dos DTN, evidenciando que nenhum fator isolado (nutricional, comportamental, genético ou epigenético) é suficiente para explicar a totalidade dos casos, e que a interação entre esses domínios constitui o eixo central da patogênese dessas malformações.

No plano dos fatores de risco maternos, a deficiência de ácido fólico permanece como o principal determinante modificável, mas as evidências revisadas reforçam que estratégias preventivas eficazes não podem se restringir a esse micronutriente isoladamente, devendo contemplar outros cofatores do metabolismo de carbono único, em especial a vitamina B12, além do controle de exposições comportamentais como o consumo de álcool no período periconcepcional. No plano genético e epigenético, a arquitetura poligênica dos DTN, mediada por variantes em genes das vias do folato, da planaridade celular e da sinalização Wnt/Shh, associada a mecanismos epigenéticos sensíveis ao ambiente nutricional e tóxico, impõe limites à identificação de marcadores de risco de grande efeito e demanda estudos com maior poder amostral, uso de sequenciamento de nova geração e integração de dados multi-ômicos.

Do ponto de vista translacional, os achados desta revisão reforçam a necessidade de ampliar o acesso ao aconselhamento pré-

concepcional, de incorporar a vitamina B12 às estratégias de suplementação periconcepcional e de fortalecer os sistemas de vigilância epidemiológica das malformações congênitas, particularmente em países de média e baixa renda onde a cobertura preventiva ainda é insuficiente. A identificação de redes moleculares compartilhadas entre o tubo neural e estruturas craniofaciais aponta, ademais, para a relevância de painéis genéticos diagnósticos mais abrangentes no contexto do aconselhamento familiar.

Reconhece-se como limitação desta revisão a ausência de uma estratégia de busca sistematizada com operadores booleanos explícitos e o número relativamente reduzido de estudos incluídos, o que restringe a generalização das conclusões. Estudos futuros devem priorizar coortes populacionais de maior escala, abordagens de genômica funcional e ensaios clínicos que avaliem o impacto da suplementação combinada de múltiplos micronutrientes na redução da incidência dos DTN, especialmente em populações com déficits nutricionais múltiplos e alta prevalência dessas malformações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDONOTOPO, W. *et al.* From exencephaly to anencephaly: a catastrophic continuum of neural tube defects from embryogenesis to ultrasonographic diagnosis. **Journal of Perinatal Medicine**, v. 53, n. 9, p. 1172-1190, 2025.

ATTA, C. A. M. *et al.* Global birth prevalence of spina bifida by folic acid fortification status: a systematic review and meta-analysis. **American journal of public health**, v. 106, n. 1, p. e24-e34, 2016.

BESTRY, M. *et al.* Association of prenatal alcohol exposure with offspring DNA methylation in mammals: a systematic review of the evidence. **Clinical epigenetics**, v. 14, n. 1, p. 12, 2022.

BLENCOWE, H. *et al.* Estimates of global and regional prevalence of neural tube defects for 2015: a systematic analysis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1414, n. 1, p. 31-46, 2018.

BLENCOWE, H. *et al.* Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. **International journal of epidemiology**, v. 39, n. suppl_1, p. i110-i121, 2010.

BOTTO, L. D.; YANG, Q. 5, 10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. **American journal of epidemiology**, v. 151, n. 9, p. 862-877, 2000.

BOYLES, A. L. *et al.* Neural tube defects and folate pathway genes: family-based association tests of gene–gene and gene–environment interactions. **Environmental health perspectives**, v. 114, n. 10, p. 1547, 2006.

BROOKS, E. R. *et al.* Sonic hedgehog signaling directs patterned cell remodeling during cranial neural tube closure. **Elife**, v. 9, p. e60234, 2020.

CZEIZEL, A. E. *et al.* Prevention of neural-tube defects with periconceptional folic acid, methylfolate, or multivitamins? **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 58, n. 4, p. 263-271, 2011.

DA SILVA, V. C.; MENEGOZZO, J. M. D. O. Defeitos do fechamento do tubo neural: evolução da incidência no brasil. **Saúde Coletiva**, v. 9, n. 56, p. 56-60, 2012.

DE CASTRO, S. C. P. *et al.* Neural tube defects induced by folate deficiency in mutant curly tail (Grhl3) embryos are associated with alteration in folate one-carbon metabolism but are unlikely to result from diminished methylation. **Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology**, v. 88, n. 8, p. 612-618, 2010.

DE SOUSA, M. *et al.* Trilhando o caminho do conhecimento: o método de revisão integrativa para análise e síntese da literatura científica. **Observatorio de la economía latinoamericana**, v. 21, n. 10, p. 18448-18483, 2023.

GAVA, E. D. P. *et al.* Teratogenia: o efeito do álcool no desenvolvimento embrionário. **10ª. mostra acadêmica da UNIMEP**, p. 1-4, 2012.

GOMES, V. R.; ABRAHÃO, A. R. Fatores de risco para defeito de fechamento de tubo neural: caracterização de uma população. **Nursing (Ed. bras., Impr.)**, p. 2014-2020, 2018.

GREENE, N. D. E.; COPP, A. J. Neural tube defects. **Annual review of neuroscience**, v. 37, n. 1, p. 221-242, 2014.

KANCHERLA, V. Neural tube defects: a review of global prevalence, causes, and primary prevention. **Child's Nervous System**, v. 39, n. 7, p. 1703-1710, 2023.

KATUNZI, D. M. *et al.* Prevalence of neural tube defects and their associated factors in Sub-Saharan Africa: a systematic review. **Child's Nervous System**, v. 41, n. 1, p. 314, 2025.

KIM, S. E. *et al.* Pax3 lineage-specific deletion of Gpr161 is associated with spinal neural tube and craniofacial malformations during

embryonic development. **Disease Models & Mechanisms (DMM)**, v. 16, n. 11, 2023.

KIM, S. E. *et al.* Wnt1 lineage specific deletion of Gpr161 results in embryonic midbrain malformation and failure of craniofacial skeletal development. **Frontiers in Genetics**, v. 12, p. 761418, 2021.

LUPO, P. J. *et al.* Genetic epidemiology of neural tube defects. **Journal of pediatric rehabilitation medicine**, v. 10, n. 3-4, p. 189-194, 2017.

MANDAL, C. *et al.* Gestational alcohol exposure altered DNA methylation status in the developing fetus. **International journal of molecular sciences**, v. 18, n. 7, p. 1386, 2017.

MARTINS, A. D. L. Malformações no desenvolvimento embrionário durante a neurulação: espinha bífida. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 2, n. 4, p. 11-11, 2021.

OLIVEIRA, L. S.; GERMANO, B. C. D. C.; KRAMER, D. G. Importância do ácido fólico na gestação: revisão bibliográfica descritiva. **Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia**, v. 9, n. 2, p. 1141-1146, 2021.

ROTHMAN, K. J. *et al.* **Modern epidemiology**. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

STEANE, S. E.; CUFFE, J. S. M.; MORITZ, K. M. The role of maternal choline, folate and one-carbon metabolism in mediating the impact of prenatal alcohol exposure on placental and fetal development. **The Journal of Physiology**, v. 601, n. 6, p. 1061-1075, 2023.

UENO, N.; GREENE, N. D. Planar cell polarity genes and neural tube closure. **Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews**, v. 69, n. 4, p. 318-324, 2003.

WALLINGFORD, J. B. *et al.* The continuing challenge of understanding, preventing, and treating neural tube defects. **Science**, v. 339, n. 6123, p. 1222002, 2013.

YAN, L. *et al.* Association of the Maternal MTHFR C677T Polymorphism with Susceptibility to Neural Tube Defects in Offsprings: Evidence from 25 Case-Control Studies. **PLOS ONE**, v.7, n. 10: e41689, 2012.

ZHANG, T. *et al.* Genetic variants in the folate pathway and the risk of neural tube defects: a meta-analysis of the published literature. **PLoS One**. v. 8, n. 4: e59570, 2013.

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

² Discente do Curso Superior de Medicina do Centro Universitário de Patos. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

³ Discente do Curso Superior de Medicina do Centro Universitário de Patos. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁴ Discente do Curso Superior de Medicina do Centro Universitário de Patos. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁵ Graduado em Odontologia. Mestrando em Sistemas Agroindustriais pela Universidade Federal de Campina Grande. E-

mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)