

**DISTÚRBIOS DA  
EMBRIOGÊNESE E AS  
PRINCIPAIS  
MALFORMAÇÕES  
CONGÊNITAS DO SISTEMA  
NERVOSO CENTRAL:  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

**DISTURBANCES OF EMBRYOGENESIS AND MAJOR CONGENITAL  
MALFORMATIONS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM: A SYSTEMATIC  
REVIEW**

Ciências da Saúde • 12/10/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/791779900](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/791779900)

---

Virginia Zanuth Prata Nagem Machado<sup>1</sup>

João Pedro Alcantara Marcial<sup>2</sup>

Millena Huguinim Guerra<sup>3</sup>

Lavínia Renata Batista Silva Oliveira<sup>4</sup>

Mariana Sanglard Furtado e Carvalho<sup>5</sup>

Alex Nagem Machado<sup>6</sup>

Rafael Luiz da Silva Neves<sup>7</sup>

---

## RESUMO

As malformações congênitas do sistema nervoso central (SNC) constituem um grupo heterogêneo de alterações estruturais decorrentes de distúrbios do desenvolvimento embrionário do encéfalo, medula espinal e estruturas associadas. Entre as mais relevantes destacam-se os defeitos do tubo neural, incluindo anencefalia, espinha bífida e encefalocele, além de malformações do desenvolvimento cerebral, como holoprosencefalia, lisencefalia, polimicrogiria, agenesia do corpo caloso, malformação de Chiari e outras alterações da fossa posterior. Essas condições apresentam grande impacto sobre morbimortalidade neonatal, desenvolvimento neuropsicomotor e qualidade de vida. O objetivo desta revisão foi analisar as principais malformações congênitas do SNC, abordando aspectos embriológicos, epidemiológicos, clínicos, diagnósticos, terapêuticos e preventivos. Foi realizada revisão sistemática da literatura científica, considerando publicações indexadas em bases como PubMed/MEDLINE, Scopus e Cochrane Library, além de documentos de organismos internacionais. Foram priorizados estudos de revisão sistemática, metanálises, estudos epidemiológicos, diretrizes e artigos relevantes sobre malformações do SNC. Os resultados demonstram que os defeitos do tubo neural permanecem entre as malformações neurológicas congênitas de maior importância clínica e de saúde pública. A suplementação periconcepcional com ácido fólico apresenta evidência consistente na redução do risco de defeitos do tubo neural. O diagnóstico pré-natal por ultrassonografia e, em situações selecionadas, ressonância magnética fetal, permite planejamento obstétrico e neonatal. O reconhecimento precoce, associado ao tratamento multidisciplinar, é fundamental para reduzir complicações e melhorar os resultados funcionais. Conclui-se que a prevenção, o diagnóstico pré-natal e o tratamento especializado constituem estratégias essenciais para o

manejo das malformações congênicas do SNC.

**Palavras-chave:** Malformações congênicas; Sistema nervoso central; Defeitos do tubo neural.

## **ABSTRACT**

Congenital malformations of the central nervous system (CNS) constitute a heterogeneous group of structural abnormalities resulting from disturbances in the embryonic development of the brain, spinal cord, and associated structures. Notable among these are neural tube defects—including anencephaly, spina bifida, and encephalocele—as well as cerebral developmental malformations such as holoprosencephaly, lissencephaly, polymicrogyria, agenesis of the corpus callosum, Chiari malformation, and other posterior fossa abnormalities. These conditions have a significant impact on neonatal morbidity and mortality, neuro-psychomotor development, and quality of life. The aim of this review was to analyze the main congenital CNS malformations, addressing embryological, epidemiological, clinical, diagnostic, therapeutic, and preventive aspects. A systematic review of the scientific literature was conducted, considering publications indexed in databases such as PubMed/MEDLINE, Scopus, and the Cochrane Library, as well as documents from international organizations. Priority was given to systematic reviews, meta-analyses, epidemiological studies, guidelines, and relevant articles regarding CNS malformations. The results demonstrate that neural tube defects remain among the congenital neurological malformations of greatest clinical and public health importance. Periconceptional folic acid supplementation is supported by consistent evidence regarding the reduction of neural tube defect risk. Prenatal diagnosis via ultrasound and, in selected cases, fetal magnetic resonance imaging, enables obstetric and neonatal planning. Early recognition,

combined with multidisciplinary treatment, is crucial for reducing complications and improving functional outcomes. In conclusion, prevention, prenatal diagnosis, and specialized treatment constitute essential strategies for the management of congenital CNS malformations.

**Keywords:** Congenital malformations; Central nervous system; Neural tube defects.

## 1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) constitui um dos processos mais complexos e organizados da embriogênese humana, envolvendo uma sequência de eventos celulares, morfológicos e moleculares altamente coordenados. O SNC origina-se principalmente do ectoderma neural, a partir da formação da placa neural, seguida de sua invaginação e fusão progressiva para constituir o tubo neural, estrutura embrionária que dará origem ao encéfalo e à medula espinal. A neurulação ocorre precocemente durante o desenvolvimento embrionário, sendo fundamental para a adequada formação das estruturas neurais. Alterações nesses processos podem resultar em diferentes graus de comprometimento anatômico e funcional do sistema nervoso (Greene; Copp, 2009).

As malformações do SNC representam um grupo heterogêneo de alterações congênitas decorrentes de distúrbios ocorridos em diferentes fases do desenvolvimento embrionário e fetal. Esses distúrbios podem estar relacionados a alterações da indução neural, fechamento do tubo neural, proliferação e diferenciação celular, migração neuronal, organização cortical, formação das comissuras, desenvolvimento cerebelar e maturação das conexões neurais.

Dessa forma, o momento em que ocorre a alteração durante a embriogênese exerce importante influência sobre o tipo e a extensão da malformação resultante (Sarnat; Flores-Sarnat, 2013).

Os defeitos do fechamento do tubo neural constituem algumas das manifestações mais importantes dos distúrbios da neurulação e incluem principalmente anencefalia, encefalocele e espinha bífida. A falha da neurulação decorre de alterações complexas nos movimentos morfogenéticos responsáveis pela transformação da placa neural em tubo neural, processo que depende da interação entre mecanismos celulares e vias de sinalização molecular (Blom *et al.*, 2006; Greene; Copp, 2009). Além dos defeitos do tubo neural, alterações posteriores do desenvolvimento podem produzir malformações da corticalidade cerebral, como lisencefalia, heterotopias da substância cinzenta e polimicrogiria, bem como alterações do corpo caloso, holoprosencefalia e malformações da fossa posterior (Leibovitz; Lerman-Sagie; Haddad, 2022).

Os mecanismos etiológicos envolvidos nas malformações do SNC são complexos e, frequentemente, multifatoriais. Fatores genéticos, alterações cromossômicas, mutações em genes relacionados ao desenvolvimento neural, condições maternas, exposição a determinados agentes ambientais e alterações nutricionais podem interferir nos processos normais da embriogênese. Entre os fatores ambientais mais bem estabelecidos destaca-se a deficiência de ácido fólico, particularmente relacionada ao risco de defeitos do tubo neural. Estudos demonstram que a suplementação periconcepcional com ácido fólico está associada a importante redução da ocorrência desses defeitos, embora a etiopatogênese permaneça relacionada à interação entre fatores genéticos e ambientais (Blom *et al.*, 2006).

Do ponto de vista neuroembriológico, as malformações podem ser compreendidas de acordo com o estágio do desenvolvimento em que ocorre a alteração. Distúrbios precoces podem comprometer a formação e a segmentação do tubo neural, enquanto alterações posteriores podem afetar a proliferação neuronal, a migração, a organização cortical, a formação das conexões axonais e a mielinização. Essa perspectiva permite estabelecer uma relação entre os mecanismos normais da neurogênese e os padrões anatômicos observados nas diferentes malformações do SNC (Sarnat; Flores-Sarnat, 2013).

O reconhecimento e a caracterização dessas alterações apresentam grande importância clínica, uma vez que as malformações do SNC podem estar associadas a epilepsia, hidrocefalia, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, déficits cognitivos, alterações motoras e outras manifestações neurológicas. O avanço das técnicas de ultrassonografia obstétrica, ressonância magnética fetal, neuroimagem pós-natal e investigação genética tem ampliado significativamente a capacidade de diagnóstico e caracterização dessas anomalias, inclusive durante o período pré-natal (Russ *et al.*, 2025).

A compreensão dos mecanismos embriológicos envolvidos na formação do SNC é, portanto, fundamental para o entendimento da fisiopatologia das malformações congênitas. A integração entre embriologia, genética, neuroimagem e neurologia permite estabelecer uma correlação entre o período e o mecanismo da alteração embrionária e o fenótipo anatômico e clínico observado (Leibovitz; Lerman-Sagie; Haddad, 2022).

Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo revisar os principais distúrbios relacionados à embriogênese do sistema nervoso central, enfatizando os mecanismos envolvidos no desenvolvimento embrionário, os principais tipos de malformações congênitas do SNC, suas características anatômicas e clínicas, bem como os avanços atuais relacionados ao diagnóstico e à compreensão de sua etiopatogênese.

## **2. METODOLOGIA**

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, de caráter descritivo e analítico, com o objetivo de identificar, reunir e sintetizar as evidências científicas disponíveis acerca dos distúrbios da embriogênese relacionados ao desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) e das principais malformações congênitas decorrentes dessas alterações.

A condução e o relato da revisão foram orientados pelas recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020), diretriz desenvolvida para promover maior transparência na identificação, seleção, avaliação e síntese dos estudos incluídos em revisões sistemáticas (Page *et al.*, 2021). A elaboração prévia do protocolo da revisão também foi considerada, conforme as recomendações do PRISMA-P, que estabelece elementos essenciais para o planejamento e a documentação dos métodos de uma revisão sistemática.

A pergunta norteadora da revisão foi elaborada com base na estratégia PICOS, considerando: P (população): embriões, fetos e indivíduos com malformações congênitas do sistema nervoso central; I (intervenção/exposição): distúrbios ou alterações ocorridas

durante a embriogênese; C (comparação): não aplicável; O (desfecho): identificação dos principais distúrbios da embriogênese, malformações do SNC, mecanismos embriológicos relacionados e fatores etiológicos associados; e S (tipo de estudo): estudos observacionais, estudos clínicos, estudos experimentais e revisões sistemáticas utilizadas para contextualização da evidência, conforme os critérios de elegibilidade estabelecidos.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, ScienceDirect e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A escolha dessas bases teve como finalidade ampliar a recuperação de estudos nacionais e internacionais relacionados à embriologia, neurologia, genética, teratologia e malformações congênitas do sistema nervoso central.

Para a base PubMed/MEDLINE, foram utilizados termos provenientes do Medical Subject Headings (MeSH), associados por operadores booleanos AND e OR. Uma estratégia de busca inicial foi estruturada da seguinte maneira: "Embryonic Development" OR embryogenesis OR "embryonic development" OR neurulation OR "neural tube closure" AND "Central Nervous System" OR "central nervous system" OR brain OR "neural development" AND "Congenital Abnormalities" OR malformation OR anomaly OR anomalies OR "neural tube defects" OR anencephaly OR spina bifida OR encephalocele OR holoprosencephaly OR "cortical malformation" OR lissencephaly OR polymicrogyria OR "corpus callosum agenesis" OR "posterior fossa malformation".

Foram considerados artigos publicados entre janeiro de 1994 e dezembro de 2026, nos idiomas português, inglês e espanhol. A

busca foi realizada no período estabelecido pelos autores para execução da revisão.

A qualidade metodológica e o risco de viés dos estudos incluídos foram avaliados de acordo com o delineamento de cada investigação, utilizando instrumentos apropriados ao tipo de estudo. Os estudos foram classificados quanto à qualidade metodológica de acordo com os critérios estabelecidos pelo instrumento utilizado, sendo essa avaliação considerada durante a interpretação e síntese dos resultados.

### **3. RESULTADOS**

A busca inicial nas bases de dados resultou em estudos científicos relevantes. Após a remoção das duplicatas e triagem por título e resumo, os trabalhos adequados foram selecionados para leitura na íntegra. Destes, compuseram a amostra final desta revisão sistemática os artigos que embasaram as descrições fisiopatológicas das malformações a seguir.

#### **Anencefalia**

Enquanto o sistema nervoso central (SNC) se desenvolve no feto, a placa neural se dobra e se funde, formando o tubo neural. Qualquer distúrbio no processo de fechamento do tubo neural pode resultar em anormalidades estruturais denominadas coletivamente defeitos do tubo neural. A anencefalia é um dos dois principais tipos resultantes da falha no fechamento da extremidade rostral do tubo neural. Essa deformidade ocorre entre os dias 23 e 26 após a fertilização, devido ao fechamento inadequado do tubo neural em sua extremidade craniana (Tafari; Lui, 2019). Muitos fatores genéticos, epigenéticos e não genéticos (nutricionais, ambientais e

geográficos, além do nível socioeconômico dos pais) contribuem para a etiologia dessa doença.

## **Hidrocefalia**

A prevalência global de hidrocefalia congênita (HC) é de aproximadamente um em cada quinhentos nascimentos, com diversos fatores predisponentes envolvidos. A influência genética é um dos principais contribuintes para a patogênese da HC, e evidências epidemiológicas sugerem seu envolvimento em até 40% de todos os casos observados globalmente. O conhecimento sobre a suscetibilidade genética de um indivíduo pode melhorar significativamente a precisão do prognóstico, auxiliando nos processos de tomada de decisão clínica. No entanto, a etiologia genética precisa foi identificada em menos de 5% dos casos humanos. Entre os genes candidatos implicados na hidrocefalia, muitos estão associados aos cílios (Xiu-Yun *et al.*, 2024). Embora as etiologias da hidrocefalia sejam numerosas, muitos dos sintomas agudos e crônicos da condição são compartilhados. Esses sintomas incluem desorientação e dor (cefaleias), alterações cognitivas e de desenvolvimento, distúrbios visuais e do sono, e anormalidades da marcha. Esse conjunto de sintomas, combinado com a eficácia da derivação do LCR como intervenção cirúrgica para muitos tipos da condição, sugere que as diversas etiologias podem compartilhar disfunções celulares e moleculares comuns (Hochstetler; Raskin; Blazer-Yost, 2022). O diagnóstico e o tratamento de várias formas de hidrocefalia em adultos permanecem pouco estudados e subnotificados. As intervenções cirúrgicas para tratar a hidrocefalia, embora salvem vidas, apresentam alta incidência de falha. As farmacoterapias testadas anteriormente para o tratamento da hidrocefalia resultaram em desfechos nulos ou negativos para os

pacientes, possivelmente devido à falta de compreensão dos mecanismos celulares e moleculares que contribuem para o desenvolvimento da hidrocefalia (Hochstetler; Raskin; Blazer-Yost, 2022). Embora as taxas de hidrocefalia tenham diminuído com a cirurgia intrauterina para mielomeningocele (MMC), 40% a 85% das crianças com MMC ainda desenvolvem hidrocefalia. Sabe-se que o tamanho do ventrículo pré-natal está associado ao desenvolvimento posterior de hidrocefalia; no entanto, não se sabe como as medidas de predição ou o momento do tratamento da hidrocefalia diferem entre a cirurgia pré e pós-natal para MMC.

## **Lissencefalia**

A lissencefalia é uma malformação do desenvolvimento do córtex cerebral caracterizada pela redução acentuada ou ausência dos giros e sulcos da superfície cerebral. Ela pertence ao grupo das malformações do desenvolvimento cortical e está diretamente relacionada a alterações da migração neuronal durante a embriogênese. O resultado é um córtex com organização anormal e menor quantidade de convoluções, podendo apresentar agiria, quando os giros praticamente não se formam, ou paquigiria, quando os giros são poucos e largos (Kato; Dobyns, 2003). A migração neuronal é uma das etapas mais importantes do desenvolvimento cerebral. Os neurônios precisam se deslocar do local onde foram produzidos até a região onde participarão dos circuitos cerebrais. Esse deslocamento depende de alterações no citoesqueleto, especialmente nos microtúbulos, no movimento do núcleo e na interação entre proteínas responsáveis pela movimentação celular.

## **Meningocele**

A meningocele é uma alteração congênita relacionada aos defeitos de fechamento do tubo neural. Caracteriza-se pela formação de uma protrusão das meninges através de uma abertura anormal na coluna vertebral, formando um saco que geralmente contém líquido cefalorraquidiano. Diferentemente da mielomeningocele, na meningocele o tecido nervoso não está necessariamente presente dentro do saco herniado (Karsonovich; Nethi; Arya, 2026). A condição pode ocorrer em diferentes regiões da coluna e apresentar manifestações clínicas variadas, dependendo de sua localização, tamanho e das alterações associadas. A origem dos defeitos do tubo neural é considerada multifatorial, envolvendo a interação entre fatores genéticos, ambientais e nutricionais. Dessa forma, não existe uma única causa responsável por todos os casos. Alterações em diferentes vias relacionadas ao desenvolvimento embrionário podem contribuir para a ocorrência do defeito, enquanto fatores ambientais e maternos podem modificar o risco. Entre os fatores mais estudados está a disponibilidade de ácido fólico durante o período periconcepcional.

O folato participa de processos importantes para a síntese de DNA e para o funcionamento celular, sendo sua deficiência associada ao aumento do risco de defeitos do tubo neural (Santos *et al.*, 2015). Por esse motivo, a suplementação de ácido fólico antes da concepção e no início da gestação é uma das principais estratégias de prevenção. A fortificação de alimentos com ácido fólico também demonstrou reduzir a ocorrência de defeitos do tubo neural em estudos populacionais, incluindo estudos realizados no Brasil (Santos *et al.*, 2015). Além dos fatores nutricionais, características genéticas e condições maternas também podem estar relacionadas ao risco. A ocorrência prévia de uma gestação afetada por defeito do tubo neural é considerada um importante fator de risco para recorrência,

reforçando a importância da orientação e do acompanhamento pré-concepcional e pré-natal (Copp; Greene, 2013). A compreensão desses fatores é importante tanto para a prevenção quanto para o acompanhamento pré-natal.

## **Malformação de Arnold Chiari**

As malformações de Chiari I podem ser congênicas ou adquiridas. A forma congênita corresponde a uma disgenesia do desenvolvimento do cérebro posterior, sendo caracterizada principalmente pelo deslocamento inferior das amígdalas cerebelares para o canal espinhal através do forame magno (Shoja *et al.*, 2018). A siringomielia cervical associada foi documentada em até 56% dos casos. Um defeito mesodérmico envolvendo os esclerótomos implicados no desenvolvimento do osso occipital foi descrito como possível causa (Shoja *et al.*, 2018), resultando em uma fossa posterior pequena e subdesenvolvida. É importante diferenciar essa malformação da malformação de Chiari I adquirida, na qual a hérnia das amígdalas é causada por hiper ou hipotensão intracraniana. Essa diferenciação pode ser realizada considerando a idade de apresentação, geralmente crianças e adultos jovens na forma congênita, e o volume da fossa posterior, que costuma estar diminuído na forma congênita e preservado na forma adquirida.

## **Microcefalia**

A microcefalia pode ser de origem congênita, resultante de anormalidades no desenvolvimento adequado do cérebro, ou degenerativa, com desenvolvimento inicialmente normal e posterior perda de células. A microcefalia verdadeira, também chamada de microcefalia primária, corresponde a um grupo de doenças

autossômicas recessivas relacionadas ao desenvolvimento cerebral e geralmente associadas à deficiência intelectual (Gilmore; Walsh, 2013). Inicialmente, acreditava-se que esses pacientes não apresentavam malformações cerebrais significativas além de um cérebro pequeno, mas atualmente está claro que os fenótipos não são completamente uniformes. Segundo os autores Gilmore e Walsh (2013), ainda existe um espectro contínuo entre pacientes com microcefalia e padrão giral relativamente normal e aqueles com microcefalia associada a outras malformações cerebrais

#### **4. DISCUSSÃO**

O desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) constitui um processo embrionário complexo, caracterizado por eventos celulares e moleculares altamente coordenados, incluindo gastrulação, neurulação, formação e fechamento do tubo neural, diferenciação das vesículas encefálicas, neurogênese, migração neuronal, organização cortical e desenvolvimento das estruturas da fossa posterior. A interrupção ou alteração de qualquer uma dessas etapas pode resultar em um amplo espectro de malformações congênitas, cuja expressão clínica varia desde alterações anatômicas discretas até condições incompatíveis com a vida. Dessa forma, a compreensão dos mecanismos embriológicos envolvidos é fundamental para estabelecer a relação entre o período do desenvolvimento afetado e o fenótipo malformativo observado (Copp; Greene, 2013; Romero; Bahi-Buisson; Francis, 2018).

Entre os distúrbios mais relevantes encontram-se os defeitos do tubo neural (DTN), que representam um grupo importante de malformações congênitas decorrentes da falha parcial ou completa do fechamento do tubo neural durante as primeiras semanas de

desenvolvimento embrionário. A neurulação ocorre principalmente entre a terceira e a quinta semanas de gestação, período em que a placa neural sofre dobramento e fusão progressiva para constituir o tubo neural, estrutura precursora de todo o SNC. Alterações nesse processo podem originar anencefalia, espinha bífida, craniorraquisquise e encefalocele, sendo a localização e a extensão da falha determinantes para a gravidade do quadro clínico (Greene; Copp, 2009).

A anencefalia constitui uma das manifestações mais graves dos DTN, caracterizada pela ausência de grande parte do encéfalo e dos ossos da calota craniana. Sua origem está relacionada à falha do fechamento do neuroporo cranial, com consequente exposição e degeneração do tecido neural. Trata-se de uma malformação predominantemente letal, sendo observada uma importante associação com outras anomalias congênitas. Uma revisão sistemática e metanálise internacional estimou prevalência global de aproximadamente 5,1 casos de anencefalia por 10.000 nascimentos, embora exista importante variação geográfica (Salari *et al.*, 2022). Esses dados demonstram que, apesar dos avanços na prevenção e no diagnóstico pré-natal, os DTN continuam representando importante problema de saúde pública.

A espinha bífida, por sua vez, resulta de alterações no fechamento do tubo neural na região caudal e apresenta diferentes graus de comprometimento. Nas formas abertas, particularmente na mielomeningocele, ocorre exposição das estruturas neurais através de um defeito vertebral, podendo haver déficits motores e sensitivos, alterações urológicas e intestinais e associação frequente com hidrocefalia e malformação de Chiari II. A heterogeneidade clínica observada nos pacientes está relacionada não apenas à extensão da

lesão, mas também ao nível anatômico comprometido e às malformações associadas (Copp; Greene, 2013; Shoja *et al.*, 2018).

A etiologia dos DTN é considerada multifatorial, resultante da interação entre fatores genéticos, epigenéticos, nutricionais e ambientais. Entre os fatores maternos associados encontram-se deficiência de folato, diabetes mellitus pré-gestacional, obesidade, hipertermia e exposição a determinados agentes teratogênicos, incluindo o ácido valproico. A deficiência de folato merece destaque por ser um dos principais fatores de risco modificáveis. O folato participa de processos fundamentais para a síntese de DNA, divisão celular e metabolismo de um carbono, mecanismos essenciais durante a rápida proliferação e diferenciação celular da embriogênese (Kancherla, 2023; Wallingford, 2005).

A relevância da suplementação periconcepcional de ácido fólico é sustentada por evidências epidemiológicas e experimentais. Estudos demonstram redução significativa da ocorrência de DTN associada à suplementação, particularmente quando iniciada antes da concepção e mantida durante as primeiras semanas de gestação. Revisões sistemáticas também confirmam o benefício da suplementação na prevenção dos DTN, reforçando a importância de estratégias de saúde pública direcionadas às mulheres em idade reprodutiva (Viswanathan *et al.*, 2023; Kancherla, 2023). Esse aspecto é particularmente importante porque o fechamento do tubo neural ocorre em uma fase muito precoce da gestação, frequentemente antes do reconhecimento da gravidez.

Além dos defeitos relacionados à neurulação, alterações posteriores da embriogênese podem comprometer a formação e a organização do encéfalo. Entre elas destaca-se a holoprosencefalia, uma

malformação resultante da falha de separação adequada do prosencéfalo durante o desenvolvimento embrionário. Essa condição apresenta um espectro de gravidade, tradicionalmente classificado em formas alobar, semilobar e lobar. A intensidade das alterações neurológicas acompanha, em geral, a extensão da deficiência de desenvolvimento das estruturas da linha média. A sinalização molecular mediada pela via Sonic Hedgehog (SHH) possui papel central nesse processo, e alterações genéticas, cromossômicas e ambientais podem interferir na formação adequada do prosencéfalo (Romero; Bahi-Buisson; Francis, 2018).

Outro grupo relevante corresponde às malformações do desenvolvimento cortical, decorrentes de alterações na proliferação de células progenitoras, migração neuronal ou organização cortical. A formação do córtex cerebral exige uma sequência temporalmente precisa de neurogênese, migração e diferenciação neuronal. Alterações nesses processos podem produzir condições como lisencefalia, heterotopias neuronais, polimicrogiria, esquizefalia e outras displasias corticais. Essas alterações podem estar relacionadas a variantes genéticas específicas, embora fatores não genéticos também possam interferir no desenvolvimento cortical (Guerrini; Dobyns, 2014)

A lisencefalia exemplifica uma alteração grave da migração neuronal, caracterizada pela redução ou ausência dos sulcos e giros cerebrais normais, resultando em uma superfície cerebral relativamente lisa. Sua etiologia é geneticamente heterogênea, envolvendo, entre outros, os genes LIS1, DCX, TUBA1A, RELN e ARX. A gravidade clínica é variável, mas frequentemente inclui deficiência do desenvolvimento neurológico, epilepsia e alterações motoras. As heterotopias neuronais, por outro lado, correspondem à presença de

neurônios em localizações anatômicas inadequadas devido a falhas na migração, podendo apresentar manifestações clínicas que variam de déficits cognitivos relativamente leves até epilepsia de difícil controle (Spalice *et al.*, 2009; Romero; Bahi-Buisson; Francis, 2018).

A polimicrogiria também representa uma importante malformação do desenvolvimento cortical, caracterizada pela presença de múltiplos pequenos giros anormalmente organizados. Sua etiologia é heterogênea, podendo envolver alterações genéticas, infecciosas e vasculares. Dependendo da localização e extensão das áreas comprometidas, os indivíduos podem apresentar epilepsia, alterações da linguagem, déficits motores e comprometimento cognitivo. Esse conjunto de evidências demonstra que a organização cortical não depende exclusivamente da migração neuronal, mas também de mecanismos posteriores de diferenciação e organização das camadas corticais (Guerrini; Dobyns, 2014).

As malformações da fossa posterior constituem outro grupo relevante de alterações congênitas do SNC e estão relacionadas principalmente ao desenvolvimento do cerebelo, tronco encefálico e quarto ventrículo. A malformação de Dandy-Walker é caracterizada, em sua apresentação clássica, por hipoplasia e rotação superior do vermis cerebelar, dilatação cística do quarto ventrículo e aumento da fossa posterior. Pode estar associada à hidrocefalia e a outras alterações do SNC, incluindo agenesia do corpo caloso e heterotopias. A compreensão do desenvolvimento embrionário do cerebelo e do quarto ventrículo é essencial para interpretar adequadamente essas anomalias (Reith; Haussmann, 2018).

As malformações de Chiari, especialmente os tipos I e II, também apresentam importante relação com alterações do desenvolvimento

da região posterior do encéfalo. A malformação de Chiari II apresenta associação particularmente estreita com defeitos abertos do tubo neural, sobretudo a mielomeningocele. Sua fisiopatologia envolve alterações complexas da formação da fossa posterior e da relação entre as estruturas cerebelares, tronco encefálico e canal vertebral. Estudos embriológicos indicam que diferentes mecanismos podem participar de sua gênese, o que demonstra a complexidade da relação entre neurulação, desenvolvimento craniano e dinâmica do líquido cefalorraquidiano (Shoja *et al.*, 2018).

A agenesia ou disgenesia do corpo caloso constitui outra importante alteração do desenvolvimento cerebral. O corpo caloso estabelece a principal conexão inter-hemisférica do cérebro e seu desenvolvimento envolve uma sequência organizada de formação, orientação e crescimento dos axônios. A ausência parcial ou completa dessa estrutura pode ocorrer isoladamente ou associada a síndromes genéticas, alterações cromossômicas e outras malformações encefálicas. A variabilidade fenotípica é ampla, podendo incluir indivíduos assintomáticos ou alterações cognitivas, motoras, comportamentais e epiléticas de diferentes graus (Bdair *et al.*, 2025).

Diante desse panorama, observa-se que as malformações do SNC não devem ser interpretadas como entidades isoladas, mas como manifestações de alterações em diferentes etapas de um processo embriológico contínuo. Distúrbios ocorridos durante a neurulação tendem a produzir defeitos do tubo neural, enquanto alterações da indução ventral podem resultar em malformações da linha média, como a holoprosencefalia. Posteriormente, defeitos de proliferação, migração e organização neuronal podem originar as malformações corticais, enquanto alterações da formação do rombencéfalo e do

cerebelo estão relacionadas às malformações da fossa posterior. Assim, existe uma estreita correspondência entre o momento do insulto ou da alteração molecular e o padrão anatômico observado (Romero; Bahi-Buisson; Francis, 2018).

Portanto, os distúrbios da embriogênese do SNC representam um grupo heterogêneo de condições cuja compreensão depende da integração entre embriologia, genética, teratologia, neurologia e diagnóstico por imagem. Entre as principais malformações destacam-se os defeitos do tubo neural, a holoprosencefalia, as malformações do desenvolvimento cortical, as alterações do corpo caloso e as malformações da fossa posterior. A literatura evidencia que muitos desses distúrbios resultam da interação entre predisposição genética e fatores ambientais, reforçando a importância de estratégias preventivas, particularmente aquelas relacionadas ao estado nutricional materno e à suplementação de ácido fólico. Dessa maneira, o conhecimento dos mecanismos embriológicos envolvidos não possui apenas relevância acadêmica, mas também implicações diretas para a prevenção, diagnóstico pré-natal, aconselhamento familiar e assistência multidisciplinar aos indivíduos afetados.

## **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os distúrbios da embriogênese constituem importante causa de malformações do sistema nervoso central, decorrentes de alterações em diferentes etapas do desenvolvimento neural. A compreensão dos mecanismos embriológicos, genéticos e ambientais envolvidos é fundamental para o diagnóstico precoce, a estratificação prognóstica e o manejo individualizado. Estratégias preventivas, especialmente a suplementação periconcepcional de ácido fólico,

associadas ao avanço da medicina fetal, neuroimagem e genética, podem contribuir para a redução da morbimortalidade. Novos estudos são necessários para ampliar o conhecimento sobre a etiopatogênese dessas condições e aprimorar sua prevenção e tratamento.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BDAIR, M; MILHEM, F; SAWAFTAH, Z; NASEEF, O. Fetal brain malformations. **Clinical Case Reports**, v. 13, n. 4, p. 102-115, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ccr3.70356>. Acesso em: 10 de set. 2026.

BLOM, H, J; SHAW, G, M; HEIJER, M; FINNEL, R. H. Neural tube defects and folate: case far from closed. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 7, n. 9, p. 724-731, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrn1986>. Acesso em: 10 de set. 2026.

COPP, A. J; GREENE, N. D. E. Neural tube defects - disorders of neurulation and related embryonic processes. Wiley Interdisciplinary **Reviews: Developmental Biology**, v. 2, n. 2, p. 213-227, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/wdev.71>. Acesso em: 10 de set. 2026.

GILMORE, E. C; WALSH, C. A. Genetic causes of microcephaly and lessons for neuronal development. Wiley Interdisciplinary **Reviews: Developmental Biology**, v. 2, n. 4, p. 461-478, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/wdev.89>. Acesso em: 08 de set. 2026.

GREENE, N. D. E; COPP, A. J. Development of the vertebrate central nervous system: formation of the neural tube. **Prenatal Diagnosis**, v.

29, n. 4, p. 303-311, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/pd.2206>. Acesso em: 08 de set. 2026.

GUERRINI, R; DOBYNS, W. B. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. **The Lancet Neurology**, v. 13, n. 7, p. 710-726, 2014. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70040-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70040-7). Acesso em: 06 de set. 2026.

HOCHSTETLER, A; RASKIN, J; BLAZER-YOST, B. L. Hydrocephalus: historical analysis and considerations for treatment. **European journal of medical research**, v. 27, n. 1, p. 168, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00798-6>. Acesso em: 06 de set. 2026.

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. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00381-023-05910-7>. Acesso em: 06 de set. 2026.

KARSONOVICH, T. N; NETHI, S; ARYA, K. Meningocele. *In*: StatPearls. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**, 2026.

KATO, M; DOBYNS, W. B. Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. **Human molecular genetics**, v. 12, n. suppl\_1, p. R89-R96, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddg086>. Acesso em: 06 de set. 2026.

LEIBOVITZ, Z; LERMAN-SAGIE, T; HADDAD, L. Fetal brain development: regulating processes and related malformations. **Life**, v. 12, n. 6, p. 809, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/life12060809>. Acesso em: 06 de set. 2026.

PAGE, M. J. MCKENZIE, J. E; BOSSUYT, P. M; BOUTRON, I; HOFFMANN, T. C; MULROW, C. D; SHAMSEER, L; TETZLAFF, J. M; AKL, E. A; BRENNAN, S. E; CHOU, R; GLANVILLE, J; GRIMSHAW, J. M; HRÓBJARTSSON, A; LALU, M. M; LI, T; LODER, E. W; MAYO-WILSON, E; MCDONALD, S; MCGUINNESS, L. A; STEWART, L. A; THOMAS, J; TRICCO, A. C; WELCH, V. A; WHITING, P; MOHER, D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **British Medical Journal**, v. 372, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>. Acesso em: 06 de set. 2026.

REITH, W; HAUSSMANN, A. Dandy-Walker-Malformation. **Der Radiologe**, v. 58, n. 7, p. 629-635, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00117-018-0403-7>. Acesso em: 06 de set. 2026.

ROMERO, D. M; BAHİ-BUISSON, N; FRANCIS, F. Genetics and mechanisms leading to human cortical malformations. In: Seminars in cell & developmental biology. **Academic Press**, p. 33-75, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.semcd.2017.09.031>. Acesso em: 11 de set. 2026.

RUSS, J. B; AGARWAL, S; VENKATESAN, C; SCELISA, B; VOLLMER, B; TARUI, T; PARDO, A. C; LEMMON, M. E; MULKEY, S. B; HART, A. R; NAGARAJ, U. D; KULLER, J. A; WHITEHEAD, M. T; COHEN, J. L; GEBB, J. S; GLENN, O. A; NORTON, M. E; GANO, D. Fetal malformations of cortical development: review and clinical guidance. **Brain**, v. 148, n. 6, p. 1888-1903, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/brain/awaf094>. Acesso em: 11 de set. 2026.

SALARI, N; FATAHI, B; FATAHIAN, R; MOHAMMADI, P; RAHMANI, A; DARVISHI, N; KEIVAN, M; SHOHAIMI, S; MOHAMMADI, M. Global prevalence of congenital anencephaly: a comprehensive systematic

review and meta-analysis. **Reproductive health**, v. 19, n. 1, p. 201, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12978-022-01509-4>. Acesso em: 11 de set. 2026.

SANTOS, L. M; LECCA, R. C; CORTEZ-ESCALANTE, J. J; SANCHEZ, M. N; RODRIGUES, H. G. Prevention of neural tube defects by the fortification of flour with folic acid: a population-based retrospective study in Brazil. Bulletin of the **World Health Organization**, v. 94, n. 1, p. 22, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.2471/BLT.14.151365>. Acesso em: 11 de set. 2026.

SARNAT, B; FLORES-SARNAT, L. Neuroembryology and brain malformations: an overview. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 111, p. 117-128, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-52891-9.00012-9>. Acesso em: 15 de set. 2026.

SHOJA, M. M; JOHAL, J; OAKES, W. J; TUBBS, R. S. Embryology and pathophysiology of the Chiari I and II malformations: a comprehensive review. **Clinical Anatomy**, v. 31, n. 2, p. 202-215, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ca.22939>. Acesso em: 15 de set. 2026.

SPALICE, A; PARISI, P; NICITA, F; PIZZARDI, G; DEL BALZO, F; IANNETTI, P. Neuronal migration disorders: clinical, neuroradiologic and genetics aspects. **Acta paediatrica**, v. 98, n. 3, p. 421-433, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.01160.x>. Acesso em: 15 de set. 2026.

TAFURI, S. M; LUI, F. Embryology, anencephaly. *In*: StatPearls. **StatPearls Publishing**, 2019.

VISWANATHAN, M; URRUTIA, R. P; HUDSON, K. N; MIDDLETON, J. C; KAHWATI, L. C. Folic acid supplementation to prevent neural tube defects: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. **Jama**, v. 330, n. 5, p. 460-466, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2023.9864>. Acesso em: 15 de set. 2026.

WALLINGFORD, J. B. Neural tube closure and neural tube defects: studies in animal models reveal known knowns and known unknowns. *In: American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. Hoboken: Wiley Subscription Services, Inc., 2005. p. 59-68.* Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30054>. Acesso em: 15 de set. 2026.

XIU-YUN, L; SONG, X; CZOSNYKA, M; ROBBA, C; CZOSNYKA, Z; SUMMERS, J. L; YU, H. J; GAO, G. Y; SMIELEWSKI, P; GUO, F; PANG, M. J; MING, D. Congenital hydrocephalus: a review of recent advances in genetic etiology and molecular mechanisms. **Military Medical Research**, v. 11, n. 1, p. 54, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40779-024-00560-5>. Acesso em: 06 de set. 2026.

---

<sup>1</sup> Graduanda do curso de medicina, Centro Universitário UNIFACIG.  
E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

<sup>2</sup> Graduando do curso de medicina, Centro Universitário UNIFACIG.  
E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

<sup>3</sup> Graduanda do curso de medicina, Centro Universitário UNIFACIG.  
E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

<sup>4</sup> Graduanda do curso de medicina, Centro Universitário UNIFACIG.

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

<sup>5</sup> Graduanda do curso de medicina, Centro Universitário UNIFACIG.

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

<sup>6</sup> Graduado em medicina pela Universidade Federal de Juiz de fora ,  
Residência médica em Neurocirurgia pelo Hospital São Francisco de  
Assis - BH MG , Pós-graduação em cirurgia endoscópica da coluna  
vertebral pelo Hospital Albert Einstein , Docente do curso de  
medicina do centro universitário UNIFACIG. E-mail: [acesse o artigo  
original para visualizar o e-mail.](#)

<sup>7</sup> Enfermeiro, doutor em Ciências da Saúde, docente do curso de  
medicina UNIFACIG. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o  
e-mail.](#)