


Fatores de risco associados a malformações orofaciais e defeitos do tubo neural em recém-nascidos

Frida Hernández Vázquez¹ , Obed Lemus Rogero¹ , Alfredo Salazar de Santiago¹ ,
Cristal Yurixie Díaz Rosas¹ , Ma. del Socorro Sotelo Camacho¹ , Francisco Luna Pacheco² .

Resumo: Introdução: Malformações orofaciais e defeitos do tubo neural, como lábio leporino, fenda palatina e mielomeningocele, afetam a saúde e a qualidade de vida dos recém-nascidos. Sua origem é multifatorial e sua presença aumenta o risco de complicações e mortalidade infantil. **Objetivo:** Determinar a frequência de fatores de risco associados às malformações orofaciais e defeitos do tubo neural em recém-nascidos. **Material e métodos:** Foram revisados os prontuários de recém-nascidos com diagnóstico de malformações congênicas e orofaciais atendidos no período de janeiro de 2018 a junho de 2022 no Hospital da Mulher de Zacatecana. Além disso, foi avaliada a associação estatística entre esses diagnósticos e os fatores de risco identificados. **Resultados:** 33,67% apresentaram malformações orofaciais isoladas ou associadas a síndromes, bem como defeitos do tubo neural. Dentro deste grupo, 34,8% corresponderam a casos de fissura labial, tanto unilateral quanto bilateral; Destes, 36,4% também apresentavam fenda palatina. Dos defeitos do tubo neural e outras estruturas embriológicas, foram apresentados 25 casos, onde 48% eram mielomeningocele, 16% defeitos mandibulares e 12% microsomia hemifacial. Foi observada associação estatisticamente significativa entre defeitos do tubo neural e outras estruturas embriológicas com ingestão insuficiente de folato, bem como a presença de infecções do trato urinário durante a gravidez ($p < 0,05$). **Conclusões:** Destaca-se a complexidade do enfrentamento das malformações congênicas e a implementação de estratégias multidisciplinares para prevenção, detecção precoce e manejo integral dos fatores de risco associados.

Palavras-chave: Anormalidades Congênicas, Fenda Labial, Fissura Palatina, Defeitos do Tubo Neural, Fatores de Risco.

Factores de riesgo ambientales asociados a malformaciones orofaciales y defectos del tubo neural en recién nacidos

Resumen: Introducción: Las malformaciones orofaciales y los defectos del tubo neural, como el labio fisurado, paladar hendido y el mielomeningocele, afectan la salud y calidad de vida de los recién nacidos. Su origen es multifactorial y su presencia incrementa el riesgo de complicaciones y mortalidad infantil. **Objetivo:** Determinar la frecuencia de los factores de riesgo asociados a malformaciones orofaciales y defectos del tubo neural en recién nacidos. **Material y Métodos:** Se revisaron expedientes de recién nacidos con diagnóstico de malformaciones congénitas y orofaciales registrados de enero de 2018 a junio de 2022 en el Hospital de la Mujer Zacatecana. Asimismo, se evaluó la asociación estadística entre dichos diagnósticos y los factores de riesgo identificados. **Resultados:** El 33,67% presentó malformaciones orofaciales, ya sea aislada o asociadas a síndromes, así como defectos del tubo neural. Dentro de este grupo, el 34,8% correspondió a casos de labio fisurado, tanto unilaterales como bilaterales; de estos, un 36,4% presentó además paladar hendido. De los defectos del tubo neural y otras estructuras embriológicas, se presentaron 25 casos, donde el 48% fue mielomeningocele, 16% defectos mandibulares y 12% microsomía hemifacial. Se observó asociación estadísticamente significativa entre defectos del tubo neural y otras estructuras embriológicas con el consumo insuficiente de folatos, así como la presencia de infecciones urinarias durante el embarazo ($p < 0,05$). **Conclusiones:** Se destaca la complejidad del abordaje de las malformaciones congénitas y la implementación de estrategias multidisciplinares para la prevención, detección temprana y manejo integral de los factores de riesgo asociados.

Palabras clave: Anomalías Congénitas, Labio Leporino, Fisura del Paladar, Defectos del Tubo Neural, Factores de Riesgo.

¹Especialidad en Odontopediatría, Universidad Autónoma de Zacatecas, Zacatecas, México.

²Unidad Académica de Odontología, Universidad Autónoma de Zacatecas, Zacatecas, México.

Risk factors associated with orofacial malformations and neural tube defects in newborns

Abstract: **Introduction:** Orofacial malformations and neural tube defects, such as cleft lip, cleft palate, and myelomeningocele, affect the health and quality of life of newborns. Their origin is multifactorial, and their presence increases the risk of complications and infant mortality. **Objective:** To determine the frequency of risk factors associated with orofacial malformations and neural tube defects in newborns. **Materials and Methods:** The records of newborns diagnosed with congenital and orofacial malformations registered from January 2018 to June 2022 at the Hospital de la Mujer Zacatecana were reviewed. Likewise, the statistical association between these diagnoses and the identified risk factors was evaluated. **Results:** 33.67% presented orofacial malformations, isolated or associated with syndromes and neural tube defects. Within this group, 34.8% corresponded to cases of cleft lip, both unilateral and bilateral; 36.4% also had cleft palate. Of the neural tube defects and other embryological structures, 25 cases were presented: 48% were myelomeningocele, 16% were mandibular defects, and 12% were hemifacial microsomia. A statistically significant association was observed between neural tube defects and other embryological structures, as well as the presence of urinary tract infections during pregnancy, in individuals with insufficient folate intake ($p < 0.05$). **Conclusions:** The complexity of addressing congenital malformations and implementing multidisciplinary strategies for prevention, early detection, and comprehensive management of associated risk factors is highlighted.

Keywords: Congenital Abnormalities, Cleft lip, Cleft Palate, Neural Tube Defects, Risk Factors

Introdução

Anomalias congênitas são alterações do desenvolvimento morfológico, funcional ou molecular que podem se manifestar algum tempo após o nascimento ou estar presentes ao nascimento, resultando em embriogênese ou desenvolvimento defeituosos¹. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o termo malformação congênita deve ser limitado a defeitos estruturais presentes ao nascimento² e que resultam de um desvio do desenvolvimento embrionário normal³. Essas patologias, juntamente com a prematuridade, a asfixia e a sepse, representam as principais causas de mortalidade no primeiro ano de vida⁴, afetando 1 em cada 35 recém-nascidos e causando 3,2 milhões de deficiências anualmente em todo o mundo¹. Especificamente, as taxas de prevalência são estimadas em 4,7% em países industrializados, 5,6% em países de renda média e 6,4% em países de baixa renda. Na América Latina, essas

condições causam até 21% das mortes em crianças menores de 5 anos de idade e, especificamente no México, em 2019, as malformações congênitas foram a segunda principal causa de morte em crianças menores de um ano de idade². Os defeitos craniofaciais congênitos, em particular, representam doenças graves com alta complexidade estrutural e funcional e são muito comuns. Portanto, o conhecimento e a compreensão do desenvolvimento das estruturas da cavidade oral são fundamentais para identificar sua presença,³ visto que representam aproximadamente 75% dos defeitos congênitos humanos e afetam de 0,1% a 0,3% de todos os nascimentos. No México, em 2020, foram registrados 1386 casos por 100.000 recém-nascidos, e no terceiro trimestre de 2021, esse número foi de 1099 casos por 100.000 recém-nascidos, com os estados de Morelos (940,31 casos) e Campeche (454,55 casos) apresentando a maior incidência². Entre as anomalias craniofaciais congênitas mais comuns estão os defeitos do tubo

neural (DTN), como mielomeningocele, anencefalia, encefalocele, macrocefalia e microcefalia, bem como fendas orofaciais, como lábio leporino e fenda palatina, que têm impacto significativo na mortalidade, na saúde e na qualidade de vida das crianças. A etiologia dessas últimas malformações é marcadamente heterogênea, com várias interações identificadas entre o ambiente e genes específicos em seu desenvolvimento. Para o palato anterior, essas interações incluem os genes *Msx1*, *Bmp4*, *Bmp2*, as vias de sinalização de *Shh*, *Spry2*, *Fgf10*, *Fgf7*, *Shox2* e *Efnb1*, e fatores de transcrição da família *TGF-β*. Para o palato posterior, estão envolvidas alterações nos genes *Meox2*, *Tbx22* e *Barx1*^{5,6}. Diversos estudos as associaram ao uso de medicamentos durante a gravidez, causas genéticas como monossomia X ou malformações de Arnold-Chiari II e III, infecções virais, hipervitaminose (vitamina B12), hipóxia neonatal, bem como exposição materna durante a gravidez a toxinas, teratógenos, álcool, tabaco ou deficiências de micronutrientes como o ácido fólico, todos os quais podem influenciar a frequência de sua ocorrência^{5,7}. As malformações craniofaciais podem ocorrer isoladamente ou associadas a síndromes genéticas, resultantes da interação entre fatores ambientais e hereditários. A fissura labiopalatina é uma das anomalias congênitas mais frequentes e tem um impacto significativo, tanto funcional quanto estético. Estima-se que 70% dos casos sejam não sindrômicos, enquanto o restante é sindrômico. A fissura palatina isolada está mais frequentemente associada a síndromes genéticas, enquanto a fissura labial combinada ou a fissura

labiopalatina ocorrem isoladamente. Isso sugere que diferentes genes podem estar envolvidos em cada tipo de alteração e que diferentes fatores ambientais podem influenciá-la, atuando durante estágios críticos do desenvolvimento facial. Os fatores associados incluem o uso materno de tabaco e álcool, deficiências nutricionais e outras exposições durante a gravidez. Embora as evidências não sejam conclusivas, a compreensão da variabilidade clínica da condição é essencial para orientar a pesquisa, a prevenção, o aconselhamento genético e o manejo abrangente^{2,7}. Por todos os motivos acima, e considerando o comportamento biológico, clínico e epidemiológico dessas anomalias na população, o presente estudo teve como objetivo determinar a frequência de malformações orofaciais e defeitos do tubo neural (DTN) e os fatores de risco associados em recém-nascidos em um hospital de nível secundário no estado de Zacatecas, México.

Materiais e Métodos

Este estudo retrospectivo, observacional, exploratório, descritivo e transversal obteve dados a partir da revisão de prontuários clínicos de recém-nascidos registrados em arquivos digitais e físicos entre janeiro de 2018 e junho de 2022 no Hospital de la Mujer de Zacatecas, parte dos Servicios de Salud del Estado de Zacatecas, México. O protocolo foi estruturado de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Declaração de Helsinque. Além disso, foi classificado como um estudo de baixo risco, de acordo com o Artigo 17 da Lei Geral de

Tabela 1. Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Nascimentos ocorridos entre janeiro de 2018 e junho de 2022 que apresentaram malformações orofaciais e do tubo neural.	recém-nascidos aparentemente saudáveis
Presença física ou eletrônica do prontuário clínico	Pacientes com malformações congênitas que não sejam defeitos orofaciais e do tubo neural. Pacientes com síndromes não associadas a defeitos orofaciais e do tubo neural
	Gravidezes interrompidas que não apresentaram malformações orofaciais associadas a defeitos do tubo neural

Saúde do México sobre Pesquisa em Saúde, e recebeu aprovação (362/2022) do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição. Os registros de nascimento foram compilados a partir de registros físicos e eletrônicos que atendiam aos critérios de inclusão e a nenhum dos critérios de exclusão (Tabela 1), e cada registro recebeu um número correspondente para identificação. As informações obtidas foram registradas em uma ficha de cadastro, considerando as variáveis sociodemográficas da mãe e da família do recém-nascido, o tipo de malformação orofacial registrada (MNO) e a presença de quaisquer fatores de risco relatados na literatura que tenham sido associados a esse tipo de alteração. Todos os nascimentos registrados durante o período de revisão foram considerados

e, utilizando amostragem consecutiva não probabilística, foram identificados os registros físicos e eletrônicos que atendiam aos critérios de inclusão. Os dados obtidos foram processados e tabulados em uma planilha criada com o Microsoft Excel. Posteriormente, utilizando o SPSS versão 22 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, EUA), foram calculadas estatísticas descritivas utilizando medidas de tendência central e valores proporcionais, bem como estatísticas inferenciais por meio de tabulações cruzadas e correlações bivariadas utilizando o teste qui-quadrado e o teste exato de Fisher para encontrar associações estatisticamente significativas ($p < 0,05$).

Resultados

De janeiro de 2018 a junho de 2022, foram registrados 23.173 nascimentos no Hospital de la Mujer Zacatecana, no estado de Zacatecas, México. Desses nascimentos, 196 registros relataram a presença de malformações congênitas, incluindo cardiopatias congênitas, displasias do desenvolvimento, atresia esofágica, síndromes e malformações da face e do pescoço. Dentre esses registros, 66 casos apresentaram malformações específicas do tubo neural e da região orofacial, representando 33,7% do total. De acordo com as características sociodemográficas, 68,18% dos casos corresponderam a populações rurais e 31,82% a populações urbanas. 26% dos casos ocorreram em mães com idades entre 15 e 19 anos, 24% naquelas com idades entre 20 e 24 anos, 20% naquelas com idades entre 25 e 29 anos, 18%

naquelas com idades entre 30 e 34 anos, enquanto 3% ocorreram naquelas com idades entre 40 e 44 anos. Em relação à escolaridade, 54,5% das gestantes possuíam ensino médio completo e 22,7% ensino superior. Quanto à ocupação, 60% eram exclusivamente donas de casa. Nos casos analisados, não foi relatado histórico familiar de defeitos do tubo neural (DTN) ou fenda labial e/ou palatina, e não foram encontradas informações sobre aconselhamento genético recebido pelos pais. Em relação ao número de gestações, 50% relataram ter tido uma gestação anterior, enquanto 33% relataram ter tido três e 17% duas. Quanto ao consumo de suplementos nutricionais durante a gestação, 84,8% não os consumiram e 15,2% relataram ter consumido ferro. Além disso, 86,3% das mães relataram consumir folato (ácido fólico), das quais 24,2% começaram a tomá-lo no primeiro trimestre da gestação, 56,1% no segundo e 4,5% no terceiro trimestre. Dos registros de mães com recém-nascidos com algum tipo de malformação orofacial ou defeito do tubo neural (DTN) e outras estruturas embriológicas, 48% relataram ter tido infecções durante a gravidez, sendo que 47% destas foram infecções do trato urinário. Da mesma forma, 66% relataram ter tomado algum medicamento durante a gravidez, entre os quais a combinação de cefalexina com nitrofurantoína, ácido hemático e metformina foi a mais comumente utilizada, e 3% relataram ter sido expostas a substâncias nocivas, como fumaça de tabaco.

Em relação às consultas pré-natais por trimestre, 50% compareceram com maior frequência no segundo trimestre, 45,5%

no primeiro, 1,5% no terceiro, e o restante não compareceu a nenhuma consulta pré-natal. Quanto ao sexo dos recém-nascidos com algum tipo de malformação orofacial, defeitos do tubo neural (DTN) e outras estruturas embriológicas, 58% eram do sexo masculino e 42%, do feminino. De todos os casos, 34,8% apresentaram fenda labial, dos quais 65,21% eram unilaterais e 34,79% bilaterais (Tabela 2). Já a fenda palatina esteve presente em 36,4% dos casos; destes, 83,4% envolviam tanto o palato duro quanto o mole, e 12,5% envolviam apenas o palato duro (Tabela 3). Em relação aos defeitos do tubo neural (DTN) e outras anomalias embriológicas, foram relatados 25 casos. Dentre essas, a mielomeningocele foi

Tabela 2. Frequência de casos de lábio leporino e sua classificação.

Tipo de lábio leporino	Frequência	Valor percentual
Unilateral	14	63,70%
Bilateral	8	36,30%
Total	22	100%

Table 3. Frequência de casos de fenda palatina e sua classificação.

Fenda palatina	Frequência	Valor percentual
Palato duro	3	12,5%
Palato mole	1	4,1%
Palato duro e palato mole	20	83,4%
Total	24	100%

a mais frequente, com prevalência de 48%, seguida por defeitos mandibulares, com 16%, e microssomia hemifacial, com 12% (Tabela 4). Combinações de vários defeitos do tubo neural (DTN) também estiveram presentes, com 7,6% correspondendo à microcefalia, 6,1% à macrocefalia e 3% à hidrocefalia associada a mielomeningocele. Quanto às síndromes associadas aos DTN, a síndrome de Patau (trissomia do cromossomo 13) esteve presente em 4,5% dos casos, e a síndrome de Treacher Collins e a síndrome de Arnold-Chiari tipo II estiveram presentes em 3% dos casos cada. A Tabela 5 identificou, por meio do teste qui-quadrado e do teste exato de Fisher, que existe uma associação estatisticamente significativa entre a combinação de malformações orofaciais e DTN com a presença de infecções do trato urinário, bem como com a ingestão insuficiente de folato durante a gravidez ($p < 0,05$).

Tabela 4. Frequência e tipo de defeitos do tubo neural e outras estruturas embriológicas.

Defeitos do tubo neural e outras estruturas embriológicas	Frequência	Valor percentual
Defeitos mandibulares	4	16%
Microssomia hemifacial	3	12%
Craniossinostose	2	8%
Mielomeningocele	12	48%
Encefalocele	2	8%
Anencefalia	2	8%
Total	25	100%

Tabela 5. Associação de fatores de risco com a presença de defeitos do tubo neural (DTN) e outras estruturas embriológicas.

	DTN e outras estruturas embriológicas		Xi ² ou Fisher
	Frequência	(%)	
Infecções do trato urinário	21	31,8%	0.03*
Ingestão insuficiente de folato (ácido fólico)	38	57,5%	0.000*

*($p < 0,05$)

Discussão

As anomalias congênitas continuam sendo uma causa significativa de doenças e mortalidade infantil em países em desenvolvimento. Muitas dessas condições são compatíveis com a vida; no entanto, algumas podem deixar sequelas irreversíveis e intratáveis⁸. Esta pesquisa constatou que a proporção de nascimentos com malformações congênitas durante o período analisado é maior do que a relatada por Navarrete-H et al.⁹. Da mesma forma, em relação à prevalência de malformações orofaciais e defeitos do tubo neural (DTN), os resultados deste estudo são consistentes com o estudo de González et al.¹⁰, que, apesar de ter sido realizado na mesma área geográfica onde as causas poderiam estar relacionadas a fatores ambientais específicos, atualmente carece de evidências ou de um estudo específico que estabeleça qualquer associação com esses fatores. Em relação à idade materna, a maioria dos casos no presente

estudo ocorreu em mulheres com idades entre 15 e 19 anos; no entanto, outros estudos, como o de Tsehay et al. realizado na Etiópia¹¹, relatam que mulheres com mais de 35 anos de idade têm cinco vezes mais probabilidade de ter recém-nascidos com defeitos congênitos. De forma semelhante, indicaram que as mulheres residentes em áreas urbanas têm um risco seis vezes maior de seus recém-nascidos desenvolverem defeitos congênitos, em contraste com os resultados do presente estudo, em que as mulheres rurais apresentaram maior incidência. Isso demonstra que o contexto demográfico e os níveis de urbanização variam significativamente entre os países, refletindo que as mulheres rurais enfrentam barreiras, como a falta de informação e de cuidados pré-natais, geralmente atribuíveis às dificuldades de acesso aos serviços de saúde devido à distância dos centros médicos. Na Etiópia, como relatado, as áreas urbanas apresentam altos níveis de poluição ambiental, o que também pode contribuir para o desenvolvimento de malformações congênitas. Ambos os contextos destacam a influência de fatores ambientais na prevalência dessas condições. Os resultados deste estudo, referentes ao baixo nível de escolaridade das mães e ao seu envolvimento direto nas tarefas domésticas, podem representar uma limitação no acesso à informação pré-natal, bem como dificuldades na realização de consultas pré-natais em hospitais. Isso coincide com os achados de Escofié-R¹², que indicam que esse segmento da população enfrenta limitações significativas. Além disso, com base nos resultados desta pesquisa,

observam-se diferenças no consumo de suplementos e na ingestão de folato (ácido fólico) durante a gravidez. Estudos como o de Mendonca¹³ descrevem que 49,2% das mulheres consumiram ácido fólico exclusivamente. Além disso, embora a proporção de mulheres expostas à fumaça do tabaco no presente estudo tenha sido baixa, um fator relatado como de risco para malformações congênitas,^{5,6,14} os resultados diferem do estudo de Hoyt et al.¹⁵, que relataram que a exposição à fumaça passiva do tabaco está significativamente associada a defeitos do tubo neural. Em relação aos processos infecciosos durante a gravidez, o presente estudo relatou que as mães cujos recém-nascidos apresentaram malformações orofaciais, defeitos do tubo neural e outras estruturas embriológicas sofreram principalmente de infecções do trato urinário (ITUs). Isso é relevante em comparação com outros estudos em que a condição foi menos frequente nas mulheres do estudo de Howley et al.¹⁶ no entanto, a pesquisa deles menciona que as ITUs estão significativamente associadas a defeitos congênitos como encefalocele, catarata, fenda labial e atresia esofágica, entre outros. A administração e o consumo de medicamentos durante a gravidez foram condições presentes em mais da metade das mães deste estudo, o que destaca a importância desse fator. Como apontam García M. et al.¹⁷, é essencial compreender não apenas as propriedades e indicações dos medicamentos, mas também as características individuais das pacientes e o estágio da gestação em que são prescritos. Eles enfatizam que as malformações congênitas estão intimamente relacionadas ao histórico

de saúde da mãe. Doenças crônicas, como diabetes mellitus, hipertensão e obesidade, são fatores de risco relevantes¹⁸. Neste estudo, os resultados revelaram uma associação estatisticamente significativa entre a presença de infecções do trato urinário (ITU) e malformações congênitas. Torres et al.¹⁹ relatam que infecções do trato urinário durante a gravidez estão associadas a um maior risco de pré-eclâmpsia, partos prematuros e baixo peso ao nascer, bem como defeitos congênitos¹⁶. Além disso, são mais frequentemente associadas a mulheres diabéticas²⁰. Essa descoberta ressalta a importância do manejo abrangente e cuidadoso das condições maternas durante a gravidez para prevenir complicações neonatais.

Limitações

É necessário mencionar que, entre as limitações deste estudo, estão seu caráter retrospectivo e observacional, e especialmente o fato de que a única fonte de informação foram os prontuários médicos. Isso sugere informações insuficientes e dados precisos para estabelecer um diagnóstico acurado, sem viés e sem a possibilidade de esclarecer a causalidade exata, uma vez que foram estabelecidas apenas possíveis associações entre as patologias e os fatores de risco citados na literatura. Além disso, o tamanho da amostra relatado pode limitar a possibilidade de estabelecer, com critérios objetivos, uma generalização dos resultados encontrados. Ademais, há uma limitação quanto à avaliação de fatores genéticos ou ambientais, visto que fatores como exposição ambiental a

toxinas, histórico familiar, consanguinidade, mutações genéticas ou pesticidas não foram considerados. Adicionalmente, deve-se considerar a possibilidade de subdiagnóstico das condições detectadas, dado que, durante o período de revisão, os prontuários médicos foram elaborados por diferentes pediatras, sem evidências de procedimentos clínicos padronizados para a detecção de anomalias ao nascimento. Da mesma forma, sugere-se que estudos futuros dessa natureza considerem outros fatores relacionados, como o estado nutricional da mãe antes da gravidez, o uso de contraceptivos e a qualidade do atendimento pré-natal, que podem ser considerados variáveis de confusão não controladas neste estudo.

Conclusão

Este estudo destaca a prevalência e a complexidade das malformações congênitas orofaciais e dos defeitos do tubo neural (DTN) em recém-nascidos em uma área geográfica do centro-norte do México, identificando lábio leporino, fenda palatina e mielomeningocele como as mais comuns, respectivamente. Essas malformações, com etiologia multifatorial significativamente influenciada por fatores genéticos e ambientais, apresentaram forte associação neste estudo com ingestão insuficiente de folato e infecções do trato urinário durante a gravidez, identificadas como os principais fatores de risco. Os resultados ressaltam a necessidade urgente de implementar estratégias de prevenção focadas no pré-natal e no manejo oportuno dos riscos em populações vulneráveis. Além disso, enfatiza-se a importância da assistência médica e ginecológica multidisciplinar para otimizar a prevenção, o manejo e o

controle dessas condições, com o objetivo de reduzir seu impacto na morbidade e mortalidade infantil, melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados e a importância da continuidade das pesquisas sobre malformações congênitas e sua prevalência em diferentes populações.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses em relação à publicação deste artigo.

Agradecimentos

Expressamos nossa gratidão à Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e

Innovación (SECIHTI) do Gobierno de México pela concessão da Bolsa de Estudos nº 1084273 à Dra. Frida Hernández Vázquez para a realização de seus estudos de pós-graduação em Odontopediatria. Estendemos também nossa gratidão à Dra. Cristina Almeida Perales por seu apoio acadêmico e às autoridades do Hospital de la Mujer Zacatecana, parte do Servicios de Salud del Estado de Zacatecas, México, especialmente à Dra. Yazmin Deleth G. Palacios Arroyo, Chefe de Ensino e Pesquisa, pela assistência administrativa prestada no acesso aos arquivos institucionais e por permitir a revisão dos prontuários clínicos e eletrônicos que possibilitaram a coleta das informações utilizadas neste estudo.

Referencias Bibliográficas

1. Zambrano M, Hernández E. Prevención de Defectos Congénitos en Atención Primaria de Salud. *Ateneo*. 2022; 24(1):123-148.
2. Solorio-Fosado J, Martínez-Martínez J, Peñuelas-Romero J, Ibarra-Chaidez J, Chávez-Mondragón E, Arenas-Sordo M. Malformaciones del primero y segundo arcos branquiales. Conceptos embriológicos y genéticos y pautas de seguimiento de los pacientes. *An Orl Mex*. 2023; 68(3):107-138.
3. Magreni A, May JG. Embryology of the oral structures. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2015; 26(3):110-4.
4. Muñoz M, Kilchemmann C, Román A, Baeza B. Prevalencia de malformaciones congénitas en recién nacidos de la región de la Araucanía. *Andes pediatr*. 2022;93(3):383-391.
5. Ni W, Tian T, Zhang L, Li Z, Wang L, Ren A. Maternal periconceptional consumption of sprouted potato and risks of neural tube defects and orofacial clefts. *Nutr J*. 2018;17:112.
6. Lema RA, Godoy MJ, Rodríguez R, Martínez JE, Jadán AM. Aproximación integradora a la etiología genética de labio y paladar hendido. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2019;38(2): 93-100.
7. Ostia-Garza P, Luna-Ríos E, Plaza-Benhumea L. Exencefalia: diagnóstico prenatal y reporte de caso. *Perinatol. Reprod. Hum*. 2022;36(1): 25-29.
8. Santiago-Sanabria L, Morales-Martínez O, Alonso-León M, Sanabria-Villegas L, Sánchez-Alquicira B, Ignacio-García M. Defecto del tubo neural: encefalocele occipital. Reporte de caso. *Rev Fac Med UNAM*. 2024;67(5):29-36.
9. Navarrete-HE, Cnún-S S, Reyes-PA, Sierra-RM, Valdés-H J. Prevalencia de malformaciones congénitas registradas en el certificado de nacimiento y de muerte fetal en México. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2013;70(6):499-505.
10. González A, Luna F, Sotelo MS, Hernández M, Díaz C. Estudio retrospectivo de la prevalencia de labio y paladar hendido en el Hospital de la Mujer Zacatecana de 2013 a 2015. *Revista Latinoamericana de Ortodoncia y Odontopediatria*. 2020;42(1):42-48.

11. Tsehay B, Shitie D, Lake A, Abebaw E, Taye A, Essa E. Determinants and seasonality of major structural birth defects among newborns delivered at primary and referral hospital of East and West Gojjam zones, Northwest Ethiopia 2017–2018: case–control study. *BMC Res Notes*. 2019;12(1):495.
12. Escoffié-RM. Asociación de labio y/o paladar hendido con variables de posición socioeconómica: un estudio de casos y controles. *Rev Bras Saúde Matern Infant*. 2010;10(3):323–9.
13. Mendonca J. Maternal Folic Acid Intake and Risk of Nonsyndromic Orofacial Clefts: A Hospital-Based Case-Control Study in Bangalore, India. *The Cleft Palate Craniofacial Journal*. 2020;57(6):678–686.
14. Martelli DR, Coletta RD, Oliveira EA, Serts MS, Rodrigues LA, Oliveira MC, Martelli Júnior H. Association between maternal smoking, gender, and cleft lip and palate. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2015;81(5):514-519.
15. Hoyt T, Canfield A, Romitti A, Botto D, Anderka T, Krikov V, et.al. Associations between maternal periconceptional exposure to secondhand tobacco smoke and major birth defects. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(5):613.e1-613.e11.
16. Howley M, Feldkamp M, Papadopoulos E, Fisher S, Arnold K, Browne M, et.al. National Birth Defects Prevention Study. Maternal genitourinary infections and risk of birth defects in the National Birth Defects Prevention Study. *Birth defects Res*. 2018;110(19):1443–1454.
17. García M, García M, Jiménez L, Armada Z, Padrón, R, Chala, JM. Factores maternos y el consumo de medicamentos durante el embarazo asociados a la aparición de alteraciones neonatales. *Acta Médica del Centro*. 2023;17(1):145-153.
18. Álvarez Y, Lantigua P, Benítez Y, Pérez O, Collazo E. Defectos congénitos presentes en la descendencia de mujeres diabéticas, obesas e hipertensas, Artemisa 2016. *Revista Cubana de Genética Comunitaria*. 2021;13(1):e92.
19. Torres O, Hernández I, Meneses C, Ruvalcaba J. Infección urinaria como factor de riesgo para parto pretérmino. *JONNPR*. 2020;5(11):1426-1443.
20. López OP. Infección de vías urinarias en mujeres gestantes. *Revista Médica Sinergia*. 2021;6(12):e745.

Recibido 18/06/25

Aceptado 15/03/26

Correspondencia: Alfredo Salazar de Santiago, correo: asalazar@uaz.edu.mx