


PARTO PREMATURO ESPONTÂNEO: BASES GENÉTICAS, EPIGENÉTICAS E DETERMINANTES SOCIOAMBIENTAIS COM ÊNFASE NO CONTEXTO AMAZÔNICO

SPONTANEOUS PRETERM BIRTH: GENETIC AND EPIGENETIC BASES AND SOCIOENVIRONMENTAL DETERMINANTS WITH EMPHASIS ON THE AMAZONIAN

PARTO PREMATURO ESPONTÂNEO: BASES GENÉTICAS Y EPIGENÉTICAS Y DETERMINANTES SOCIOAMBIENTALES CON ÉNFASIS EN EL CONTEXTO AMAZÓNICO

 <https://doi.org/10.56238/arev7n12-322>

Data de submissão: 29/11/2025

Data de publicação: 29/12/2025

Silvia Regina Sampaio Freitas

Doutora em Biologia Celular e Molecular

Instituição: Universidade do Estado do Amazonas

E-mail: srfreitas@uea.edu.br

RESUMO

O parto prematuro espontâneo permanece entre os principais desafios da saúde materno-infantil, contribuindo de forma expressiva para a mortalidade neonatal e para agravos de curto e longo prazo ao longo da vida. Apesar dos avanços na assistência obstétrica e neonatal, a prevenção da prematuridade evoluiu de modo limitado, refletindo a complexidade de seus determinantes. Evidências científicas acumuladas indicam que o parto prematuro espontâneo resulta da interação entre fatores biológicos, genéticos, epigenéticos e socioambientais, com destaque para a ativação precoce de vias inflamatórias e imunológicas. Abordagens genômicas e multiômicas têm identificado genes associados à duração gestacional, sobretudo no genoma materno, embora a contribuição fetal também seja relevante em subgrupos específicos. No contexto amazônico, estudos populacionais mostram associação consistente entre prematuridade, insuficiência do acompanhamento pré-natal e baixo peso ao nascer, reforçando a importância de determinantes estruturais e ambientais. Esta revisão integra evidências internacionais sobre genética e epigenética do parto prematuro espontâneo com achados epidemiológicos na Amazônia, apontando lacunas e perspectivas para pesquisas futuras sensíveis ao território.

Palavras-chave: Parto Prematuro Espontâneo. Genética. Epigenética. Genes de Suscetibilidade. Inflamação. Amazônia. Saúde Materno-infantil.

ABSTRACT

Spontaneous preterm birth remains one of the main challenges in maternal and child health worldwide, contributing substantially to neonatal mortality and to short- and long-term adverse outcomes across the life course. Despite advances in obstetric and neonatal care, progress in the prevention of prematurity has been limited, reflecting the complexity of its determinants. Accumulated evidence indicates that spontaneous preterm birth results from the interaction of biological, genetic, epigenetic, and socioenvironmental factors, with particular emphasis on the early activation of inflammatory and immunological pathways. Genomic and multi-omic approaches have identified genes associated with gestational duration, predominantly within the maternal genome, although fetal contributions are also

relevant in specific subgroups. In the Amazonian context, population-based studies consistently show an association between prematurity, inadequate prenatal care, and low birth weight, underscoring the importance of structural and environmental determinants. This review integrates international evidence on the genetics and epigenetics of spontaneous preterm birth with epidemiological findings from the Amazon region, highlighting gaps and perspectives for future research that is sensitive to territorial contexts.

Keywords: Spontaneous Preterm Birth. Genetics. Epigenetics. Susceptibility Genes. Inflammation. Amazon. Maternal and Child Health.

RESUMEN

El parto prematuro espontáneo continúa siendo uno de los principales desafíos de la salud maternoinfantil a escala mundial, contribuyendo de manera significativa a la mortalidad neonatal y a la aparición de efectos adversos a corto y largo plazo a lo largo del curso de vida. Apesar de los avances en la atención obstétrica y neonatal, el progreso en la prevención de la prematuridad ha sido limitado, lo que refleja la complejidad de sus determinantes. La evidencia acumulada indica que el parto prematuro espontáneo resulta de la interacción entre factores biológicos, genéticos, epigenéticos y socioambientales, con especial énfasis en la activación temprana de vías inflamatorias e inmunológicas. Los enfoques genómicos y multi-ómicos han identificados genes asociados con la duración de la gestación, predominantemente en el genoma materno, aunque la contribución fetal también es relevante en subgrupos específicos. En el contexto amazónico, los estudios poblacionales muestran de forma consistente una asociación entre la prematuridad, la insuficiencia del control prenatal y el bajo peso al nacer, lo que refuerza la importancia de los determinantes estructurales y ambientales. Esta revisión integra evidencias internacionales sobre la genética y la epigenética del parto prematuro espontáneo con hallazgos epidemiológicos en la Amazonía, señalando lagunas y perspectivas para futuras investigaciones sensibles al territorio.

Palabras clave: Parto Prematuro Espontáneo. Genética. Epigenética. Genes de Susceptibilidad. Inflamación. Amazonía. Salud Maternoinfantil.

1 INTRODUÇÃO

Reconhece-se o parto prematuro como um agravo prioritário de saúde pública, em razão de sua frequência e do impacto sobre a morbimortalidade neonatal e sobre desfechos que se estendem ao longo do curso de vida (Chawanpaiboon et al., 2019; Ohuma et al., 2023). Além do aumento do risco de óbito no período neonatal, a prematuridade relaciona-se a repercussões que podem persistir na adolescência e na vida adulta, incluindo efeitos cardiometabólicos, respiratórios e neurocognitivos (D'Agata et al., 2022). Esse conjunto de evidências sustenta a prematuridade como evento sentinela tanto de fragilidades biológicas quanto de desigualdades estruturais, sobretudo em territórios marcados por barreiras de acesso e maior carga de exposições ambientais (Braveman, 2021; Zhurabekova et al., 2024).

Embora o acesso ao pré-natal tenha se ampliado em diversos países, as taxas de prematuridade permanecem elevadas, com variações regionais importantes e, em alguns contextos, tendência de crescimento (Chawanpaiboon et al., 2019; Ohuma et al., 2023). Isso sugere que a prevenção não se limita a intervenções próximas ao parto, exigindo uma leitura integrada dos mecanismos que regulam a duração gestacional e do modo como exposições sociais e ambientais se acumulam ao longo do ciclo gravídico-puerperal e, parcialmente, já no período pré-concepcional (Braveman, 2021; Zhurabekova et al., 2024). Consequentemente, abordagens centradas apenas no manejo tardio de manifestações clínicas tendem a produzir efeitos modestos e heterogêneos, por não alcançarem determinantes distais que modulam o risco biológico (Care et al., 2022).

Do ponto de vista clínico, a prematuridade pode resultar de indicação médica (por condições maternas e/ou fetais) ou ocorrer de forma espontânea, caracterizada pelo início do trabalho de parto com membranas íntegras ou pela ruptura prematura de membranas sem indicação eletiva. O parto prematuro espontâneo (PPES) compõe parcela relevante dos casos e, frequentemente, também se manifesta em gestações sem fatores de risco evidentes no início do pré-natal, o que reforça a necessidade de marcadores mais precoces e mais sensíveis ao contexto (Cappelletti et al., 2016; Mead et al., 2023).

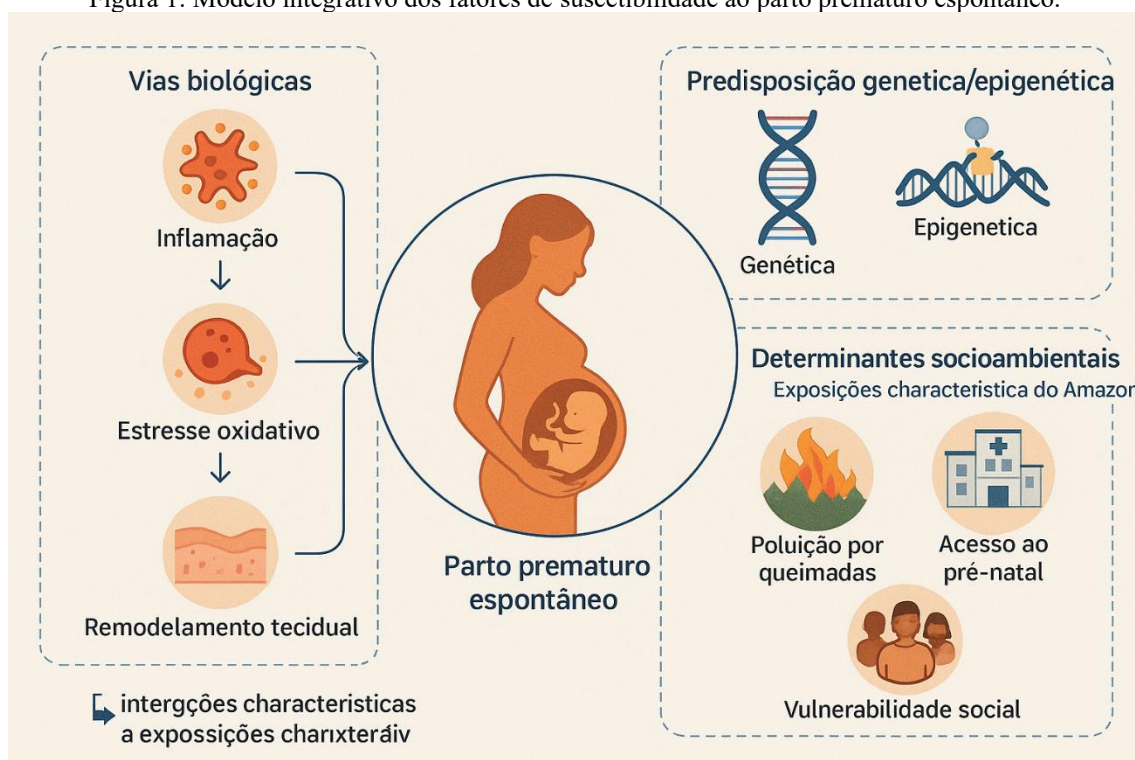
Ainda assim, a base de evidência biomolecular permanece desigualmente distribuída entre populações, com predominância de estudos em contextos de maior renda e menor diversidade genética relativa, o que limita a extrapolação para regiões com singularidades ambientais e sociais (Mead et al., 2023). A Amazônia reúne características decisivas para esse debate: extensa dispersão territorial, barreiras logísticas, desigualdades no acesso a serviços e maior exposição a poluentes associados a queimadas sazonais, além da coexistência de vulnerabilidades sociais (Cabral et al., 2020) capazes de intensificar o estresse biológico durante a gestação (Cabral et al., 2019; Cella et al., 2025). Em análises

brasileiras com dados nacionais, a Região Norte apresenta padrões próprios de adequação do pré-natal e de desfechos perinatais, o que reforça a necessidade de abordagens que incorporem o território como componente causal, e não apenas descritivo (Costa; Freitas, 2020; Melo; Freitas, 2020).

Estudos epidemiológicos produzidos no próprio contexto amazônico reforçam a relevância de determinantes sociodemográficos e assistenciais na ocorrência da prematuridade. Análises baseadas no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) no município de Alvarães (AM), entre 2012 e 2016, identificaram prevalência de prematuridade de 9,76%, com maior risco associado à menor idade materna, a menos de sete consultas de pré-natal, ao baixo peso ao nascer e à presença de anomalias congênitas (Costa; Freitas, 2020). De modo convergente, estudo de base populacional envolvendo Manaus, Parintins, Tabatinga, Tefé e São Gabriel da Cachoeira observou associação entre prematuridade e variáveis como idade e escolaridade maternas, estado civil, inadequação do pré-natal, sexo do recém-nascido e baixo peso ao nascer, com heterogeneidade entre municípios (Melo; Freitas, 2020). Em conjunto, esses achados sublinham a centralidade de determinantes estruturais e da assistência pré-natal na conformação do risco de prematuridade na região amazônica.

Nesse contexto, o presente estudo discute mecanismos biológicos, genéticos e epigenéticos associados ao PPES e os articula a determinantes socioambientais, com ênfase no contexto amazônico, de modo a indicar lacunas e direções para pesquisa e políticas públicas mais equitativas (Figura 1).

Figura 1: Modelo integrativo dos fatores de suscetibilidade ao parto prematuro espontâneo.



Fonte: Adaptado de Jain et al., 2023.

2 BASES BIOLÓGICAS DO PARTO PREMATURO ESPONTÂNEO

O trabalho de parto é um processo biologicamente ativo e finamente regulado, no qual sinais endócrinos, inflamatórios e mecânicos convergem para remodelamento do colo uterino, ativação do miométrio e alterações estruturais nas membranas fetais e na placenta (Cappelletti et al., 2016; Gomez-Lopez et al., 2021). Em gestações a termo, essas vias tendem a ser acionadas de modo progressivo e sincronizado; no PPES, ocorre ativação antecipada e menos regulada desses mesmos circuitos, frequentemente associada a inflamação (com ou sem infecção detectável), estresse oxidativo e disfunção da interface materno-fetal (Cappelletti et al., 2016; Jain et al., 2022).

Evidências transcriptômicas obtidas em sangue periférico materno e em compartimentos da interface materno-fetal sugerem que o parto prematuro compartilha assinaturas biológicas com o parto a termo, sobretudo em vias relacionadas à imunidade inata, produção de mediadores inflamatórios e remodelamento de matriz extracelular (Gomez-Lopez et al., 2021). Esse padrão sustenta um modelo no qual o PPES pode ser interpretado como deslocamento temporal e/ou amplificação de processos fisiológicos do parto, acionados em ambiente fisiopatológico adverso, como inflamação persistente (Jain et al., 2022).

Essa interpretação ajuda a explicar por que intervenções restritas ao bloqueio tardio de contrações ou ao manejo de manifestações finais do processo tendem a ter impacto limitado sobre desfechos substanciais, especialmente quando não se enfrentam, em paralelo, os determinantes biológicos e sociais que sustentam a ativação precoce dessas vias (Care et al., 2022). Assim, a descrição das bases biológicas do PPES, quando articulada à genética/epigenética e ao território, favorece modelos explicativos mais úteis para prevenção, estratificação de risco e desenho de políticas.

3 GENES DE SUSCETIBILIDADE AO PARTO PREMATURO ESPONTÂNEO

O PPES não decorre, em geral, de mutações monogênicas de grande efeito, mas de um conjunto de variantes comuns e raras que modulam vias críticas para a manutenção da gestação e para o limiar de ativação do trabalho de parto (Zhang et al., 2017; Jain et al., 2022). Esses genes influenciam a maneira como a interface materno-fetal responde a estímulos inflamatórios, infecciosos, hormonais e ambientais, podendo reduzir a margem de segurança fisiológica necessária para sustentar a gestação até o termo (Mead et al., 2023).

Em estudos de associação genômica ampla, variantes associadas à duração gestacional e ao risco de PPES têm sido mapeadas em loci implicados em imunorregulação, defesa antioxidante e desenvolvimento uteroplacentário. Achados recorrentes incluem associações envolvendo EBF1

(resposta imune), EEFSEC (vias redox/selenoproteínas), AGTR2 (regulação vascular) e WNT4 (desenvolvimento uterino/placentário) (Zhang et al., 2017; Mead et al., 2023). Embora os tamanhos de efeito individuais sejam modestos, esses loci organizam hipóteses mecanísticas e orientam estudos funcionais e integrativos.

Além de variantes comuns, estratégias multiômicas e desenhos familiares/placentários têm ampliado a identificação de variantes raras ou menos frequentes com potenciais efeitos funcionais, em especial em genes relacionados à resposta imune e à função placentária. Nesse campo, a integração entre variantes, expressão placentária e fenótipo clínico reforça a hipótese de que alterações em sinalização inflamatória local, vascularização e estabilidade tecidual possam precipitar trajetórias de risco (Tiensuu et al., 2019; Jain et al., 2022).

Evidências de estudos caso-controle em populações brasileiras também sustentam o papel de variantes em vias hormonais na suscetibilidade ao parto prematuro espontâneo. Em estudo retrospectivo conduzido no Sul do Brasil, Hackbarth et al. (2015) investigaram polimorfismos nos genes do receptor do hormônio folículo estimulante (FSHR, rs12473815) e do receptor de progesterona (PGR, rs1942836), com genotipagem por PCR em tempo real em 157 gestantes. Observou-se associação entre o genótipo CT do rs12473815 (FSHR) e os genótipos TC/CC do rs1942836 (PGR) com maior chance de parto prematuro espontâneo, mesmo após ajuste para potenciais confundidores, como índice de massa corporal pré-gestacional, tabagismo e consumo de álcool. A análise conjunta sugeriu possível efeito aditivo, compatível com a hipótese de que variações na sinalização hormonal materna, especialmente na via da progesterona, central para a manutenção da quiescência uterina, possam influenciar o limiar fisiológico de ativação do trabalho de parto.

Em abordagem análoga, o presente estudo conduziu uma análise molecular exploratória para a caracterização dos polimorfismos rs660149 e rs471767, ambos localizados no gene do receptor de progesterona (*PGR*), em população amazônica. A investigação incluiu 263 mulheres residentes no município de Tefé/AM e em comunidades do entorno, recrutadas entre 2016 e 2017, com idade média de $38,42 \pm 14,69$ anos, refletindo um grupo etariamente heterogêneo e inserido em contextos sociais, ambientais e assistenciais diversos, característicos da região amazônica. A genotipagem revelou, para o rs660149 (C/G), frequências genotípicas de CC = 0,90; C/G = 0,10; e ausência do genótipo G/G, enquanto para o rs471767 (A/G) observaram-se frequências de AA = 0,77; A/G = 0,21; e G/G = 0,02. No conjunto analisado, não se identificou associação estatisticamente consistente entre a distribuição dos genótipos ou alelos variantes e a ocorrência de prematuridade. A ausência de associação direta, contudo, não deve ser interpretada como evidência de irrelevância biológica do *PGR* na determinação da duração gestacional. Conforme sintetizado no Quadro 1, o *PGR* se insere no eixo biológico da

regulação hormonal e da modulação inflamatória, exercendo papel fundamental na manutenção da quiescência uterina e na estabilidade da interface materno-fetal. Nesse sentido, o *PGR* é mais adequadamente compreendido como um gene de efeito modulador, cuja influência sobre o risco de parto prematuro espontâneo depende da integração com outras vias, particularmente aquelas relacionadas à inflamação, ao estresse oxidativo e à função placentária, e não como determinante isolado de grande efeito. Evidências recentes indicam que a atividade funcional de genes com esse perfil modulador é fortemente influenciada por mecanismos epigenéticos, incluindo metilação do DNA, modificações de histonas e regulação por RNAs não codificantes, capazes de alterar níveis de expressão, sensibilidade e resposta tecidual sem modificações na sequência gênica (Jones; Goodrich, 2019; Jain et al., 2022). Assim, variações genéticas no *PGR* podem atuar como substrato de suscetibilidade, enquanto exposições ambientais e condições sociais adversas modulam epigeneticamente sua expressão e funcionalidade ao longo da gestação. Em contextos amazônicos, marcados por elevada heterogeneidade populacional, barreiras de acesso ao cuidado e exposições ambientais persistentes, tais mecanismos de interação gene \times ambiente tendem a assumir maior relevância. Nesses cenários, a modulação epigenética da via progesterônica pode reduzir o limiar fisiológico de ativação do trabalho de parto, mesmo na ausência de associações genotípicas isoladas detectáveis em estudos exploratórios. Dessa forma, os achados observados em Tefé/AM são coerentes com o modelo integrativo apresentado no Quadro 1, no qual genes como o *PGR* contribuem para o risco de PPES de maneira contextual e dependente da interação com outros eixos biológicos e determinantes socioambientais (Jones; Goodrich, 2019; Jain et al., 2022; comunicação pessoal dos autores).

Quadro 1: Principais genes/loci e vias biológicas associadas ao PPES em estudos genômicos recentes.

| Tipo de evidência | Gene/locus | Origem materno / fetal / placenta | Via | Desfecho | Achado | Ancestralidade |
|-----------------------|---------------------------|--|-------------------------------------|--|--|----------------|
| GWAS | EBF1 | Materno | Imune | Duração gestacional + PPES (<37) | Variantes associadas à duração gestacional e PPES; plausibilidade via modulação imune / inflamatória (Zhang et al., 2017). | Europeia |
| GWAS | EEFSEC | Materno | Antioxidante | Duração gestacional + PPES (<37) | Associação com via selênio / selenoproteínas, redox e estresse oxidativo (Zhang et al., 2017; Jones; Goodrich, 2019). | Europeia |
| GWAS | AGTR2 | Materno | Vascular | Duração gestacional + PPES (<37) | Associação com mecanismos vasculares e hemodinâmica uteroplacentária (Zhang et al., 2017). | Europeia |
| GWAS | WNT4 | Materno | Desenvolvimento placentário | Duração gestacional | Associação com desenvolvimento uterino / placentário e decidualização (Zhang et al., 2017). | Europeia |
| Integração | Locus 2q13 (família IL-1) | Fetal (mais evidente em duração gestacional) | Imune | Duração gestacional | Convergência para eixo IL-1 e ativação inflamatória relacionada ao timing do parto (Jain et al., 2022). | Europeia |
| Multiômica + placenta | SLIT2 | Fetal / placenta | Imune / desenvolvimento placentário | PPES (ênfase em casos mais precoces no estudo) | Variante fetal associada ao PPES; expressão de SLIT2/ROBO1 em placenta/trofoblasto (Tiensuu et al., 2019). | Europeia |
| Multiômica + placenta | ROBO1 | Placenta (expressão) | Desenvolvimento placentário | PPES (associação por expressão) | Evidência de eixo SLIT2-ROBO1 ligado a inflamação / decidualização e placentação (Tiensuu et al., 2019). | Europeia |

| | | | | | | |
|-------------------------------------|--|---------------------------|---|---|---|--------------------------|
| Transcriptômica /placentária | SODI | Placenta | Antioxidante | PPES | Convergência de alterações em estresse oxidativo / defesa antioxidante em análises transcriptômicas (Gomez-Lopez et al., 2021; Jain et al., 2022). | Multiancestral |
| Transcriptômica | Assinatura inflamatória periférica | Materno | Imune | Termo vs perturbações que precedem PPES | Mudanças no termo mimetizam perturbações que antecedem PPES, sustentando ativação inflamatória antecipada (Gomez-Lopez et al., 2021). | Multiancestral |
| Epigenética | Padrões de metilação em vias inflamatórias | Materno / placenta / feto | Imune / antioxidante | PPES (modelo / associação) | Epigenética como ponte entre exposições e expressão gênica em janelas críticas gestacionais (Jones, Goodrich, 2019). | Multiancestral |
| Epigenética + ambiente | Modulação epigenética por poluentes | Materno / placenta | Imune / antioxidante | Risco de PPES | Polição sazonal por queimadas é biologicamente plausível como moduladora epigenética de vias inflamatórias / oxidativas (Barbosa et al., 2020). | América do Sul |
| Epidemiologia amazônica | SINASC | Populacional | Determinantes estruturais (interface com vias biológicas) | Prematuridade (operacional em SINASC) | Prematuridade associada a inadequação do pré-natal e baixo peso ao nascer em populações amazônicas (Oliveira et al., 2020; Santos et al., 2021). | América do Sul |
| Caso-controle genético | FSHR (rs12473815) | Materno | Hormonal / manutenção da gestação | PPES (<37) | Genótipo CT associado a maior risco de PPES; efeito mantido após ajuste para fatores comportamentais e IMC (Hackbarth et al., 2015). | Brasileira (miscigenada) |
| Caso-controle genético | PGR (rs1942836) | Materno | Hormonal / quiescência uterina | PPES (<37) | Genótipos TC e CC associados a aumento do risco de PPES; efeito combinado com FSHR sugere modulação do limiar hormonal do parto (Hackbarth et al., 2015). | Brasileira (miscigenada) |

Fonte: Autores.

4 GENES MATERNOS VERSUS GENES FETAIS: CONTRIBUIÇÕES DISTINTAS

Evidências provenientes de estudos de associação de genoma inteiro indicam que a contribuição do genoma materno tende a ser mais pronunciada na determinação da duração da gestação, por modular processos sistêmicos que sustentam a gravidez: tolerância imunológica, perfusão uteroplacentária, equilíbrio inflamatório e capacidade antioxidante (Zhang et al., 2017; Mead et al., 2023). Essa predominância é compatível com o papel central do organismo materno na manutenção do ambiente gestacional e na regulação neuroendócrina e imune ao longo de semanas.

O genoma fetal contribui de modo mais modesto, porém biologicamente relevante em subgrupos clínicos, sobretudo quando o fenótipo envolve sinais locais intensos na placenta e nas membranas. Estudos que integram genética fetal e expressão placentária sugerem participação fetal em vias imunes e de função placentária associadas ao risco de PPES, com possível maior relevância em casos mais precoces ou com ruptura prematura de membranas (Tiensuu et al., 2019; Jain et al., 2022).

Essas contribuições não operam de forma independente. Modelos integrativos sugerem que variantes fetais podem amplificar sinais locais na interface materno-fetal, enquanto o genoma materno define o contexto sistêmico inflamatório, vascular e metabólico no qual esses sinais serão interpretados e convertidos (ou não) em trabalho de parto (Mead et al., 2023; Jain et al., 2022). Essa interação ajuda a explicar a heterogeneidade fenotípica do PPES e reforça o valor de desenhos que incorporem díades mãe-bebê e medidas intermediárias (transcriptoma, epigenoma, marcadores inflamatórios), quando possível.

5 EPIGENÉTICA E INTERAÇÃO GENE × AMBIENTE NO CONTEXTO AMAZÔNICO

A epigenética oferece arcabouço robusto para compreender como exposições ambientais e condições sociais durante a gestação modulam a expressão gênica, influenciando risco de PPES sem alterar a sequência do DNA. Metilação do DNA, modificações de histonas e regulação por RNAs não codificantes atuam como mecanismos de plasticidade biológica, particularmente relevantes em períodos críticos do desenvolvimento embrionário e da adaptação placentária (Jones; Goodrich, 2019; Jain et al., 2022).

Em nível populacional, estudos sugerem associação entre poluentes ambientais e estressores crônicos e alterações epigenéticas em tecidos relacionados à gestação (placenta, sangue materno, sangue do cordão), com repercussões sobre vias inflamatórias, metabolismo energético e resposta ao estresse oxidativo — eixos frequentemente implicados no PPES (Jones; Goodrich, 2019; Jain et al.,

2022). Esse quadro sustenta a hipótese de que exposições não atuam apenas como gatilhos, mas podem reprogramar estados de expressão gênica que alteram o limiar de ativação do trabalho de parto.

Na Amazônia, a relevância da interação gene \times ambiente é potencialmente ampliada por exposições específicas e persistentes. A poluição atmosférica relacionada a queimadas sazonais e incêndios florestais associa-se a impactos em saúde e aumento de carga de poluentes inaláveis, com plausibilidade biológica para repercussões gestacionais por inflamação sistêmica e estresse oxidativo (Hacon et al., 2016; Barbosa et al., 2020). Quando essas exposições se sobrepõem a vulnerabilidades estruturais, insegurança alimentar, dificuldades de deslocamento e acesso irregular a consultas e exames (Cabral et al., 2020), cria-se cenário em que o risco biológico pode ser amplificado por vias convergentes.

Do ponto de vista dos serviços, a adequação do pré-natal é componente crítico para interceptar trajetórias de risco e reduzir desfechos adversos, sobretudo quando o território impõe barreiras logísticas. No Brasil, análises nacionais com dados de nascidos vivos mostram variações regionais importantes na prematuridade e em indicadores de cuidado, reforçando a necessidade de estratégias de vigilância e cuidado adaptadas à Região Norte (Alberton et al., 2023; Leal et al., 2020). Embora bases como o SINASC não incluam marcadores moleculares, elas constituem infraestrutura de vigilância essencial para identificar padrões e subsidiar estudos integrativos que incorporem epigenética e exposições ambientais locais.

Nesse sentido, a agenda de pesquisa para a Amazônia pode ser estruturada de forma escalonada: vigilância populacional (SINASC e sistemas correlatos) para mapear padrões e desigualdades; estudos de coorte e subestudos biomoleculares em territórios-chave (urbano, periurbano e ribeirinho) para estimar o papel de exposições e mediadores epigenéticos; e integração analítica para avaliar como predisposição genética modula sensibilidade epigenética ao ambiente. Esse encadeamento é decisivo para produzir evidências úteis à prevenção e à equidade.

6 IMPLICAÇÕES PARA PESQUISA E POLÍTICAS PÚBLICAS

Avanços consistentes na prevenção do PPES dependem de integração entre genética, epigenética, epidemiologia e políticas públicas sensíveis ao território, substituindo abordagens fragmentadas por modelos que conectem mecanismos e desigualdades (Care et al., 2022; Mead et al., 2023). Em termos de pesquisa, isso implica ampliar representatividade populacional e incorporar exposições ambientais e sociais como componentes causais, com estratégias que vão do monitoramento de risco à análise de marcadores intermediários (Jain et al., 2022).

No contexto amazônico, o fortalecimento do pré-natal permanece central, com foco explícito em qualidade, continuidade do cuidado e capacidade de resposta às barreiras de deslocamento e à comunicação entre níveis assistenciais (Cabral et al., 2020; Leal et al., 2020). Evidências nacionais indicam que padrões regionais de cuidado e desfechos exigem planejamento diferenciado, com integração entre vigilância, atenção primária e redes obstétricas, particularmente na Região Norte (Alberton et al., 2023).

Do ponto de vista intersetorial, reduzir exposições ambientais nocivas e mitigar impactos de queimadas pode trazer benefício indireto sobre desfechos gestacionais, sobretudo em cenários de alta suscetibilidade biológica e vulnerabilidade social (Hacon et al., 2016; Barbosa et al., 2020). Políticas públicas orientadas por evidências regionais podem articular saúde, meio ambiente e proteção social, criando condições para maior efetividade de intervenções biomédicas.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O parto prematuro espontâneo é fenômeno multifatorial, resultante de interação dinâmica entre predisposição genética, mecanismos epigenéticos e determinantes socioambientais ao longo da gestação. Evidências contemporâneas sugerem predominância de efeitos do genoma materno na duração gestacional, com contribuições fetais relevantes em subgrupos e na dinâmica local da interface materno-fetal (Zhang et al., 2017; Tiensuu et al., 2019; Mead et al., 2023). A epigenética, por sua vez, constitui eixo integrador para compreender como exposições ambientais e vulnerabilidades sociais se traduzem em risco biológico por modulação da expressão gênica (Jones; Goodrich, 2019; Jain et al., 2022).

Na Amazônia, a prematuridade deve ser interpretada como expressão simultânea de processos biológicos e condições estruturais: barreiras de acesso, qualidade do pré-natal, vulnerabilidade social e exposições ambientais, como poluição associada a queimadas (Hacon et al., 2016; Barbosa et al., 2020; Alberton et al., 2023). Avanços na prevenção exigem pesquisas integrativas sensíveis ao território e políticas públicas intersetoriais voltadas à redução de iniquidades e ao fortalecimento da vigilância e do cuidado longitudinal.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos, de forma especial, a todos os participantes que atuaram voluntariamente para o fortalecimento do conhecimento científico na Amazônia. Agradecemos ainda a Universidade do Estado do Amazonas por apoiar a pesquisa em todas as suas áreas e territórios.

REFERÊNCIAS

- ALBERTON, A. M. et al. Prevalência e tendência temporal de prematuridade no Brasil e suas regiões: análise de dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), 2011–2021. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 32, n. 4, p. e2022603, 2023.
- BARBOSA, I. R. et al. Health impacts of forest fires in the Brazilian Amazon. **Environmental Research**, v. 182, p. 109341, 2020.
- BRAVEMAN, P. Explaining the Black–White disparity in preterm birth. **Frontiers in Reproductive Health**, v. 3, p. 684207, 2021.
- CAPPELLETTI, M. et al. Inflammation and preterm birth. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 21, n. 2, p. 97 - 108, 2016.
- CABRAL, IVONE KETURA SILVA; CELLA, WILSANDREI; FREITAS, SILVIA R. S. Comportamento reprodutivo em mulheres ribeirinhas do Médio Solimões, Amazonas, Brasil. **Saúde em debate**, v.44, p.1060 - 1072, 2020.
- CABRAL, IVONE KETURA SILVA; CELLA, WILSANDREI; FREITAS, Silvia Regina Sampaio Reproductive behavior of women from a rural community in Tefé, Amazonas, Brazil. **Brazilian Journal of Biological Sciences**, v.6, p.497 - 504, 2019.
- CARE, A. et al. Interventions to prevent preterm birth: a systematic review and network meta-analysis. **BMJ**, v. 377, p. e064593, 2022.
- CELLA, WILSANDREI; MOURA, GEISE NOTENO; Cella, E.S.C; Freitas, Silvia RS; Silva Neto João Cândido André; Gazim, Z.C. Sexual and reproductive health of riverine women in the middle Solimões river region, western Amazon. **Hygeia: Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**, v. 21, p. e2144, 2025.
- CHAWANPAIBOON, S. et al. Global, regional, and national estimates of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. **The Lancet Global Health**, v. 7, n. 1, p. e37–e46, 2019.
- COSTA, C. S. R.; FREITAS, SILVIA R. S. Prevalência e fatores de risco associados à prematuridade em Alvarães, Amazonas In: CIÊNCIAS BIOLÓGICAS: Integrando o ensino e a pesquisa na sociedade amazônica. 1 ed. Curitiba: Editora Appris Ltda., 2020, p. 225-240
- D’AGATA, A. L. et al. A new patient population for adult clinicians: preterm born survivors. **The Lancet Regional Health – Americas**, v. 8, p. 100170, 2022.
- GOMEZ-LOPEZ, N. et al. Transcriptome changes in maternal peripheral blood during term parturition mimic perturbations preceding spontaneous preterm birth. **Scientific Reports**, v. 11, p. 19678, 2021.
- HACKBARTH, Bruna Barbosa et al. Suscetibilidade à prematuridade: investigação de fatores comportamentais, genéticos, médicos e sociodemográficos. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 37, n. 8, p. 353-358, 2015.

HACON, S. et al. Air pollution and health impacts in the Brazilian Amazon. **Environmental Research**, v. 147, p. 269–279, 2016.

JAIN, Viral G. et al. Genetics, epigenetics, and transcriptomics of preterm birth. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 88, n. 4, p. e13600, 2022.

JONES, M. J.; GOODRICH, J. M. The role of epigenetics in preterm birth. **Pediatric Research**, v. 85, p. 1–7, 2019.

LEAL, M. C. et al. Atenção pré-natal no Brasil: avaliação, desafios e perspectivas. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2020.

MEAD, Elyse C. et al. The role of genetics in preterm birth. **Reproductive Sciences**, v. 30, n. 12, p. 3410-3427, 2023.

MELO, C.C.; FREITAS, SILVIA R. S. Prevalência de fatores de risco associados à prematuridade em cidades do Amazonas In: CIÊNCIAS BIOLÓGICAS: Integrando o ensino e a pesquisa na sociedade amazônica. 1 ed. Curitiba: Editora Appris Ltda., 2020, p. 213-224.

OHUMA, E. O. et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. **The Lancet**, 2023.

OLIVEIRA, L. L.; SILVA, A. A. M.; BARBOSA, Y. S.; SANTOS, A. M. Prematuridade e fatores associados na Região Norte do Brasil: análise a partir do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, n. 3, p. e00012319, 2020.

SANTOS, R. S.; LEAL, M. C.; DOMINGUES, R. M. S. M.; GAMA, S. G. N. Fatores associados ao nascimento pré-termo no Brasil: análise de dados do SINASC. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 21, n. 2, p. 413–424, 2021.

TIENSUU, H. et al. Variants in genes involved in the immune response and placental function are associated with spontaneous preterm birth. **Human Molecular Genetics**, v. 28, n. 11, p. 1901–1914, 2019.

ZHANG, G. et al. Genetic associations with gestational duration and spontaneous preterm birth. **The New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 12, p. 1156–1167, 2017.

ZHURABEKOVA, G. et al. Socioeconomic determinants of preterm birth. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 24, 6984, 2024.