

Assinaturas integradas do microbioma vaginal e do perfil metabolômico materno no primeiro trimestre como preditores de parto pré-termo espontâneo: uma revisão narrativa

Integrated signatures of the vaginal microbiome and maternal metabolomic profile in the first trimester as predictors of spontaneous preterm birth: a narrative review

Jorge Eberson de Oliveira Santana

Arthur Soares Albuquerque Melo

Giovanna Soares Coelho dos Reis

Maria Tereza Batista Lacerda

Maria Cecília de Souza Pires Matos

Francisca Andreane Coelho dos Santos

Tâmara Naiara Lacerda Coelho

Maria Rita Sousa Lima

Maria Gabriella de Oliveira Ribeiro

Lanna Rafaela do Nascimento Macedo

Maria da Conceição Costa Gomes

Maria Alice Santos Nardini

Resumo

O parto pré-termo espontâneo constitui síndrome obstétrica de elevada complexidade biológica, cuja predição precoce permanece desafio clínico relevante. Este estudo analisa criticamente se assinaturas integradas do microbioma vaginal e do perfil metabolômico materno no primeiro trimestre atuam como preditores robustos desse desfecho. Realiza-se revisão narrativa com busca estruturada na base PubMed, incluindo estudos originais publicados nos últimos cinco anos que investigam associações entre composição microbiana, atividade metabólica e risco gestacional. A síntese evidencia que a dominância por espécies específicas de *Lactobacillus* associa-se à redução do risco, enquanto instabilidade ecológica, microdiversidade intraespécie e alterações em vias metabólicas lipídicas e aminoácidas correlacionam-se à progressão para parto pré-termo. Modelos multiômicos que integram microbiota, metaboloma e mediadores inflamatórios apresentam maior desempenho

discriminatório em comparação a abordagens unidimensionais, especialmente quando aplicados no primeiro trimestre. A integração funcional entre camadas biológicas revela coerência mecanística entre atividade metabólica microbiana e ativação inflamatória materno-fetal. Conclui-se que a incorporação precoce de assinaturas microbiômicas e metabolômicas configura estratégia promissora para estratificação de risco, embora a consolidação clínica dependa de padronização metodológica e validação longitudinal multicêntrica.

Palavras-chave: Parto pré-termo espontâneo. Microbioma vaginal. Metabolômica materna. Predição precoce. Integração multiômica.

1 INTRODUÇÃO

O parto pré-termo espontâneo (sPTB) representa uma síndrome obstétrica de etiologia multifatorial cuja expressão clínica resulta da convergência entre ativação inflamatória, remodelamento cervical precoce e disfunção das interfaces materno-fetais. Apesar do reconhecimento da infecção ascendente como um dos eixos centrais da fisiopatologia, a literatura contemporânea demonstra que a simples presença de microrganismos não explica a heterogeneidade do risco, deslocando o foco para a organização ecológica do microbioma vaginal e sua estabilidade funcional durante a gestação. Revisões recentes indicam que a dominância por *Lactobacillus* configura um estado ecológico associado à manutenção da homeostase local, ainda que persistam inconsistências metodológicas e populacionais que limitam a generalização dos achados (PARK et al., 2025).

Entretanto, a interpretação da diversidade microbiana como marcador isolado mostrou-se conceitualmente insuficiente. Evidências robustas demonstram que a redução da abundância relativa de *Lactobacillus crispatus* associa-se de forma independente ao aumento do risco de sPTB, mesmo após controle de variáveis socioeconômicas e demográficas, indicando que a composição específica, e não apenas a diversidade alfa, constitui o determinante estrutural mais relevante do risco. Essa distinção redefine o entendimento da disbiose gestacional, ao indicar que estados ecológicos particulares possuem implicações funcionais distintas sobre o microambiente cervicovaginal (SUN et al., 2022).

A ampliação dessa análise para o nível intraespécie revelou que a microdiversidade genética do microbioma vaginal, especialmente em *Gardnerella* spp., encontra-se aumentada em gestações que evoluem para sPTB, com evidências de recombinação homóloga e seleção adaptativa em genes relacionados ao metabolismo lipídico. Esses achados sugerem que a adaptação evolutiva microbiana durante a gestação pode constituir componente ativo da

cascata patogênica, transcendendo a leitura taxonômica estática e impondo a necessidade de interpretação dinâmica e funcional das comunidades microbianas (LIAO et al., 2023).

Todavia, mesmo a caracterização ecológica aprofundada não esgota a explicação do risco, uma vez que a composição microbiana não necessariamente reflete sua expressão metabólica. A análise do metaboloma cervicovaginal demonstrou desempenho preditivo superior ao microbioma isolado e identificou metabólitos associados ao sPTB, incluindo xenobióticos e compostos derivados de vias bioquímicas específicas, evidenciando que a camada funcional do ecossistema captura com maior precisão a interface entre microbiota, exposição ambiental e resposta do hospedeiro (KINDSCHUH et al., 2023).

Nesse contexto, modelos integrativos que combinam microbiota, metaboloma e mediadores do hospedeiro demonstraram incremento substancial na capacidade de estratificação de risco, particularmente quando a heterogeneidade étnica é considerada na modelagem. Tal evidência reforça que a predição do sPTB exige abordagem multiômica, capaz de integrar dimensões ecológicas, metabólicas e imunológicas em arquitetura analítica coerente, superando a fragmentação interpretativa tradicional (FLAVIANI et al., 2021).

Apesar desses avanços, permanece uma lacuna crítica: a maioria dos modelos preditivos concentra-se em fases gestacionais posteriores ou em populações já definidas como de alto risco, enquanto o maior potencial preventivo reside na identificação de assinaturas no primeiro trimestre, período no qual intervenções podem modificar trajetórias biológicas antes da consolidação de estados inflamatórios sustentados. A compreensão da dinâmica temporal do microbioma vaginal nas primeiras semanas de gestação, incluindo sua instabilidade e transições para estados disbióticos, torna-se, portanto, elemento central para o desenvolvimento de biomarcadores precoces clinicamente aplicáveis (JIANG et al., 2025).

Além disso, evidências recentes demonstram que interações entre microbiota, metaboloma cervicovaginal e mediadores imunológicos, como o eixo CXCR3–CXCL10, associam-se à evolução para sPTB, indicando que a assinatura preditiva relevante não é puramente microbiana ou puramente metabólica, mas resulta da integração entre camadas biológicas que convergem para ativação inflamatória parturicional. Essa perspectiva sustenta a necessidade de modelos que capturem simultaneamente organização ecológica e expressão funcional do microambiente gestacional (CAVANAGH et al., 2025).

Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo analisar criticamente se assinaturas integradas do microbioma vaginal e do perfil metabolômico materno no primeiro trimestre podem atuar como preditores robustos de parto pré-termo espontâneo, delimitando a

investigação à fase inicial da gestação e fundamentando-se na hipótese de que a integração multiômica precoce permite estratificação de risco biologicamente plausível e clinicamente translacionável. A justificativa desta pesquisa reside na necessidade de biomarcadores funcionais precoces que possibilitem intervenção antecipada e aprimorem a compreensão mecanística da transição entre homeostase gestacional e ativação parturicional prematura.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A literatura contemporânea converge para a compreensão do parto pré-termo espontâneo como fenômeno biológico emergente da interação entre instabilidade ecológica vaginal e ativação inflamatória materno-fetal, mas diverge quanto ao peso relativo das variáveis taxonômicas, funcionais e imunológicas na determinação do risco. Revisões críticas indicam que, embora a dominância por *Lactobacillus* seja frequentemente associada à manutenção da homeostase vaginal, a heterogeneidade metodológica e populacional limita a extrapolação universal dessa associação, impondo cautela na interpretação de estados comunitários como marcadores isolados de proteção (PARK et al., 2025).

A análise estrutural do microbioma revelou que a simples diversidade alfa não sustenta poder preditivo robusto após ajuste multivariado, sendo a composição específica, particularmente a abundância relativa de *Lactobacillus crispatus*, o elemento estrutural mais consistentemente associado à redução independente do risco de sPTB. Esse achado desloca a discussão da noção genérica de “disbiose” para a identificação de configurações ecológicas específicas com implicações funcionais distintas sobre o microambiente cervicovaginal (SUN et al., 2022).

Entretanto, a dominância por lactobacilos não constitui estado biologicamente uniforme, uma vez que determinadas espécies, como *Lactobacillus jensenii*, foram associadas a aumento de marcadores inflamatórios sistêmicos e a perfis metabólicos pró-inflamatórios, sugerindo que a categorização baseada apenas em gênero mascara diferenças funcionais intraespécie relevantes para a progressão inflamatória gestacional (SHEN et al., 2025).

A incorporação de análise longitudinal demonstrou que a dinâmica temporal do microbioma no primeiro trimestre, particularmente a dominância precoce por *Lactobacillus iners* e sua tendência à transição para estados comunitários não dominados por lactobacilos, associa-se à recorrência de sPTB, indicando que instabilidade ecológica precoce pode

representar etapa intermediária na cascata patogênica antes da consolidação da inflamação clínica (JIANG et al., 2025).

Em nível intraespécie, a identificação de maior microdiversidade genética em *Gardnerella* spp. nas gestações que evoluem para sPTB, acompanhada de evidências de recombinação homóloga e seleção adaptativa em genes metabólicos, sugere que a adaptação evolutiva microbiana constitui componente ativo do processo patogênico, superando a interpretação estática baseada exclusivamente em abundância relativa (LIAO et al., 2023).

Apesar desses avanços estruturais, a composição microbiana não necessariamente reflete a atividade bioquímica local. A análise do metaboloma cervicovaginal demonstrou maior capacidade discriminatória para sPTB quando comparada ao microbioma isolado, identificando metabólitos associados a vias lipídicas, aminoacídicas e xenobióticas, o que indica que a camada funcional do ecossistema captura de forma mais direta a interação entre microbiota, exposições ambientais e resposta do hospedeiro (KINDSCHUH et al., 2023).

Evidências prospectivas adicionais confirmaram alterações específicas de metabólitos vaginais, incluindo modulação de vias de aminoácidos e redução de compostos relacionados ao metabolismo poliamínico, em mulheres que evoluíram para parto pré-termo, reforçando que a disfunção metabólica antecede manifestações clínicas e pode constituir biomarcador présintomático (WANG et al., 2025).

Modelos integrativos que combinam microbiota, metaboloma e componentes do hospedeiro demonstraram incremento significativo na capacidade de estratificação de risco, sobretudo quando incorporam variabilidade étnica à modelagem analítica, evidenciando que assinaturas preditivas robustas exigem arquitetura multiômica capaz de integrar dimensões ecológicas e metabólicas em estrutura coerente (FLAVIANI et al., 2021).

No eixo mecanístico, metabólitos derivados da microbiota, particularmente ácidos graxos de cadeia curta como o acetato, mostraram-se capazes de modular diretamente a função trofoblástica por meio da ativação da via ERK1/2, promovendo aumento de citocinas próinflamatórias e alterações na dinâmica de invasão celular, estabelecendo plausibilidade biológica para a conexão entre atividade metabólica microbiana e ativação precoce da cascata parturicional (MENG et al., 2024).

A integração entre microbiota, metaboloma e mediadores inflamatórios foi aprofundada por evidências de que alterações metabólicas associam-se à elevação de quimiocinas como CXCL10, cuja combinação com marcadores clínicos tradicionais melhora a

acurácia preditiva, sugerindo convergência entre disfunção metabólica e ativação imune como eixo central da progressão para sPTB (CAVANAGH et al., 2025).

A modulação pelo hospedeiro adiciona outra camada de complexidade, uma vez que antígenos ABO influenciam a composição microbiana vaginal e o risco gestacional, demonstrando que a expressão fenotípica materna condiciona a interação hospedeiro–microbiota e contribui para a heterogeneidade observada entre coortes (MOUNTAIN et al., 2025).

Paralelamente, alterações neuroendócrinas associadas ao estresse psicológico e à elevação de cortisol correlacionam-se a modificações metabólicas preditivas de sPTB, indicando que o eixo hipotálamo–hipófise–adrenal integra-se ao microambiente metabólico gestacional e pode amplificar trajetórias inflamatórias subclínicas (HUANG et al., 2021).

No âmbito translacional, abordagens metagenômicas no início da gestação demonstraram viabilidade para desenvolvimento de ferramentas diagnósticas rápidas baseadas em assinaturas microbianas específicas, sinalizando possibilidade de aplicação clínica precoce, embora a padronização metodológica permaneça desafio relevante (TALUKDAR et al., 2024).

Complementarmente, técnicas espectroscópicas associadas a aprendizado de máquina demonstraram capacidade de discriminação no primeiro trimestre com elevada acurácia, sugerindo que plataformas analíticas não invasivas podem integrar dados metabolômicos sistêmicos em estratégias preditivas futuras (SYNAN et al., 2023).

Conjuntamente, o estado da arte indica que o risco de sPTB emerge da interação dinâmica entre organização ecológica vaginal, adaptação evolutiva microbiana, expressão metabólica local e sistêmica e modulação imunogenética do hospedeiro, mas também evidencia que a maioria das abordagens permanece fragmentada ou aplicada em períodos gestacionais tardios. A integração precoce de assinaturas microbiômicas e metabolômicas no primeiro trimestre configura, portanto, um campo ainda em consolidação, cuja sistematização metodológica e validação longitudinal representam desafios centrais para consolidação de biomarcadores clinicamente aplicáveis.

3 METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como revisão narrativa com abordagem analíticointerpretativa, estruturada segundo princípios de transparência metodológica inspirados nas diretrizes PRISMA, sem, contudo, configurar revisão sistemática ou meta-análise quantitativa. O objetivo metodológico foi identificar, selecionar e integrar criticamente evidências recentes acerca de assinaturas do microbioma vaginal e do perfil metabolômico materno no primeiro trimestre associadas ao parto pré-termo espontâneo.

A busca bibliográfica foi conduzida exclusivamente na base PubMed/MEDLINE. A estratégia de busca utilizou a seguinte string booleana estruturada: (“preterm birth” OR “spontaneous preterm birth”) AND (“vaginal microbiome” OR “vaginal microbiota”) AND (“metabolomics” OR “metabolome” OR “metabolic profiling”) AND (“first trimester” OR “early pregnancy”)

Foram aplicados filtros para publicações nos últimos cinco anos, com disponibilidade de texto completo e acesso gratuito. Não houve restrição quanto ao país de origem, mas limitaram-se os resultados a artigos publicados em inglês. A busca foi complementada por rastreamento manual das referências dos estudos elegíveis.

Os critérios de elegibilidade foram definidos previamente. Foram incluídos: (i) estudos originais observacionais (coortes, caso-controle, estudos prospectivos), (ii) análises multiômicas integrando microbioma e metaboloma, (iii) investigações mecanísticas que relacionassem metabólitos microbianos a vias inflamatórias gestacionais e (iv) revisões críticas de alta relevância conceitual. Foram excluídos: (i) estudos exclusivamente voltados a parto pré-termo iatrogênico, (ii) investigações sem recorte temporal no primeiro trimestre ou sem inferência aplicável à fase precoce da gestação, (iii) artigos com ausência de metodologia claramente descrita e (iv) publicações duplicadas ou com dados secundários redundantes.

O processo de seleção ocorreu em três etapas: triagem de títulos, análise de resumos e leitura integral dos textos potencialmente elegíveis. A elegibilidade final foi determinada pela pertinência direta ao eixo conceitual microbioma–metaboloma–predição precoce. A extração dos dados concentrou-se em delineamento do estudo, características populacionais, tipo de plataforma analítica empregada (16S rRNA, metagenômica shotgun, LC-MS, HRMS), métricas preditivas reportadas (AUC, odds ratio, hazard ratio), principais metabólitos identificados e implicações mecanísticas propostas.

O desfecho operacional adotado foi parto pré-termo espontâneo definido como nascimento ocorrido antes de 37 semanas completas de gestação, resultante de início espontâneo do trabalho de parto ou ruptura prematura de membranas, excluindo-se partos pré-termo indicados por causas maternas ou fetais iatrogênicas.

A hierarquização da evidência considerou quatro dimensões: (i) robustez do delineamento (prospectivo longitudinal > caso-controle > transversal), (ii) integração multiômica (análises combinadas > análises unidimensionais), (iii) consistência estatística (modelos ajustados multivariados com validação interna ou externa) e (iv) plausibilidade mecanística demonstrada experimentalmente. Estudos que integraram modelagem preditiva com validação cruzada ou que demonstraram mecanismos biológicos funcionais receberam maior peso interpretativo na síntese conceitual.

Por se tratar de revisão narrativa, não foi realizada metanálise quantitativa nem cálculo formal de risco de viés por ferramenta padronizada. A síntese foi conduzida por integração temática progressiva, priorizando convergência biológica, consistência metodológica e relevância clínica para predição no primeiro trimestre.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A análise dos estudos incluídos permitiu caracterizar padrões metodológicos, biológicos e preditivos relacionados à associação entre microbioma vaginal, perfil metabolômico materno e ocorrência de parto pré-termo espontâneo. Os achados foram organizados segundo delineamento do estudo, período gestacional de coleta, matriz biológica analisada, plataforma analítica empregada e métricas estatísticas reportadas, com o objetivo de preservar coerência estrutural e permitir comparação crítica entre abordagens.

Observou-se heterogeneidade substancial quanto ao desenho metodológico, tamanho amostral, critérios operacionais de definição do desfecho e estratégias de validação estatística, elementos que impactam diretamente a robustez externa e a reprodutibilidade dos modelos propostos. Estudos baseados exclusivamente em composição taxonômica demonstraram desempenho preditivo variável, enquanto investigações que incorporaram camadas funcionais, especialmente metabolômica e mediadores imunológicos, tenderam a apresentar maior capacidade discriminatória e melhor plausibilidade mecanística.

A exposição subsequente descreve inicialmente as características estruturais dos estudos incluídos, seguida da análise integrada dos principais achados, considerando consistência biológica, coerência metodológica e potencial translacional das assinaturas identificadas no primeiro trimestre gestacional.

Tabela 1. Caracterização metodológica dos estudos incluídos que investigaram microbioma vaginal, metaboloma materno e parto pré-termo espontâneo

Autor (Ano)	Delineamen to	Amostra (N)	Período gestacio nal de coleta	Matriz biológica	Plataforma analítica	Principais achados quantitativos
Sun et al. (2022)	Coorte prospectiva	1.851 gestantes	16–24 semanas	Swab vaginal	16S rRNA (V1–V3)	Cada aumento logarítmico na abundância de <i>Lactobacillus crispatus</i> associou-se a redução
						aproximada de 20% no risco de sPTB após ajuste multivariado
Liao et al. (2023)	Coorte prospectiva com metagenômica shotgun	705 gestantes	16–20 semanas	Swab vaginal	Shotgun metagenomics	Maior microdiversidade genética de <i>Gardnerella</i> spp. em sPTB; aumento de recombinação homóloga e seleção purificadora em genes metabólicos
Kindscuh et al. (2023)	Coorte prospectiva multicêntrica	232 gestantes	20–24 semanas	Fluido cervicovaginal	LC-MS/MS metabolômica não direcionada	Modelo metabolômico preditivo para sPTB com AUC 0,78; desempenho superior ao microbioma isolado

Flaviani et al. (2021)	Caso-controle aninhado em coorte	107 gestantes	16–24 semanas	Swab vaginal	16S + metabolômica direcionada + marcadores imunológicos	Modelo integrativo (microbiota + metabólitos + defesa do hospedeiro) aumentou AUC para sPTB <34 semanas
Jiang et al. (2025)	Coorte longitudinal	126 gestantes com histórico de sPTB	<16 semanas (primeiro trimestre)	Swab vaginal	16S rRNA	Dominância precoce por <i>Lactobacillus iners</i> associada à recorrência de sPTB; transição frequente de CST III para CST IV

Shen et al. (2025)	Estudo observacional prospectivo	160 gestantes	Segundo trimestre	Swab vaginal + sangue periférico	16S + metabolômica + índice inflamatório sistêmico	Proliferação de <i>Lactobacillus jensenii</i> correlacionada a metabólitos pró-inflamatórios e aumento do SII
Wang et al. (2025)	Coorte prospectiva	98 gestantes	18–24 semanas	Swab vaginal	LC-Orbitrap-MS/MS	Redução de N-acetylputrescine e alterações em vias de aminoácidos associadas a PTB
Cavanagh et al. (2025)	Coorte longitudinal	127 gestantes	20–28 semanas	Fluido cervicovaginal	16S + metabolômica + citocinas + fibronectina fetal	Elevação de CXCL10 em sPTB; melhora de AUC quando combinada à fibronectina fetal

Mounta in et al. (2025)	Estudo multicêntrico populacional + metataxonômica	74.913 registros clínicos + subcoorte microbiológica	Segundo trimestre	Swab vaginal	16S + imunoprofilning	Grupo sanguíneo B associado a microbiota adversa e maior risco de sPTB
Huang et al. (2021)	Caso-controle prospectivo aninhado	60 gestantes	Primeiro trimestre	Plasma materno	Metabolômica sérica	Alterações metabólicas associadas a níveis elevados de cortisol e maior risco de sPTB
Synan et al. (2023)	Estudo prospectivo com validação interna	89 gestantes	Primeiro trimestre	Plasma materno	Raman spectroscopy + machine learning	Acurácia preditiva de 85,1% para sPTB no primeiro trimestre
Talukdar et al. (2024)	Coorte prospectiva	247 gestantes	<14 semanas	Swab vaginal	Shotgun metagenomics + desenvolvimento de dipstick	Assinaturas metagenômicas específicas permitiram desenvolvimento de teste diagnóstico rápido
Zhang Y. et al. (2024)	Coorte prospectiva	338 gestantes	Primeiro trimestre	Urina materna	Metabolômica HRMS + XGBoost	Modelo com 12 metabólitos urinários; AUC >0,96 na validação interna
Ren et al. (2026)	Coorte prospectiva	412 gestantes	Segundo trimestre	Swab vaginal	16S + modelagem multivariada	Redução da abundância relativa de Lactobacillus associada independentemente a sPTB
Vinodhini et al. (2025)	Estudo transversal comparativo	100 gestantes	Trabalho de parto	Swab vaginal	Cultura microbiológica	Maior diversidade microbiana e predominância de bacilos Gram-negativos em PTB

Zhang J. et al. (2025a)	Coorte prospectiva pós-cerclagem	72 gestantes	Pós-intervenção (segundo trimestre)	Swab vaginal	16S + metabolômica	Alterações em vias de purinas e aminoácidos após cerclagem
Zhang J. et al. (2025b)	Coorte prospectiva	68 gestantes	Póscerclagem	Swab vaginal	16S + metabolômica	Perfis metabólicos distintos (triptofano, esteroides) associados à PTB mesmo após intervenção

Fonte: Geração própria dos autores.

Os achados sintetizados indicam que o parto pré-termo espontâneo não pode ser compreendido como consequência linear de disbiose vaginal isolada, mas como fenômeno emergente da interação entre estrutura ecológica microbiana, atividade metabólica funcional e modulação imunológica do hospedeiro. A consistência da associação entre dominância por *Lactobacillus crispatus* e redução do risco reforça a noção de que estados comunitários específicos, e não diversidade global, constituem determinantes estruturais relevantes; contudo, a heterogeneidade funcional entre espécies de lactobacilos demonstra que a classificação taxonômica em nível de gênero é insuficiente para inferir estabilidade biológica.

A evidência de microdiversidade genética aumentada em *Gardnerella* spp. introduz dimensão evolutiva à compreensão do risco, sugerindo que adaptação intraespécie e seleção metabólica podem modular a interface com o epitélio vaginal e o sistema imune. Essa observação desloca o debate da simples presença de microrganismos para a dinâmica adaptativa de populações bacterianas ao longo da gestação, indicando que a estabilidade genética da comunidade pode ser tão relevante quanto sua composição relativa.

A superioridade preditiva observada em modelos metabolômicos em relação à caracterização taxonômica isolada sugere que a camada funcional do ecossistema captura de forma mais direta o estado biológico do microambiente cervicovaginal. Metabólitos associados a vias lipídicas, aminoácidas e xenobióticas refletem tanto atividade microbiana quanto exposição ambiental e resposta metabólica materna, configurando biomarcadores que integram múltiplas dimensões fisiopatológicas. A identificação de alterações metabólicas detectáveis antes da manifestação clínica do trabalho de parto reforça a hipótese de que a disfunção metabólica precede a ativação inflamatória sustentada.

A integração entre microbioma, metaboloma e mediadores imunológicos demonstra que a progressão para sPTB envolve convergência entre instabilidade ecológica e ativação inflamatória. A elevação de CXCL10 associada a maior capacidade discriminatória quando combinada a marcadores clínicos tradicionais sugere que a assinatura relevante não é unidimensional. Modelos que incorporam simultaneamente variáveis microbianas, metabólicas e inflamatórias apresentam maior coerência biológica e melhor desempenho estatístico, sustentando a necessidade de abordagem multiômica na estratificação de risco.

A modulação pelo hospedeiro adiciona camada adicional de complexidade interpretativa. A associação entre fenótipo ABO e composição microbiana adversa demonstra que fatores genéticos maternos influenciam a organização ecológica vaginal e, conseqüentemente, o risco gestacional. De modo semelhante, a correlação entre estresse materno, níveis elevados de cortisol e alterações metabólicas sistêmicas indica que o eixo neuroendócrino pode amplificar trajetórias inflamatórias subclínicas, integrando dimensões psicobiológicas ao microambiente metabólico gestacional.

A análise temporal evidencia que a instabilidade ecológica no primeiro trimestre, especialmente transições entre estados comunitários dominados por *Lactobacillus iners* e estados disbióticos, pode representar estágio intermediário antes da consolidação de inflamação detectável. Esse achado é particularmente relevante do ponto de vista preventivo, pois desloca o foco da identificação tardia para a estratificação precoce, quando intervenções potencialmente modificadoras ainda são viáveis.

Do ponto de vista translacional, abordagens baseadas em metagenômica de alta resolução, metabolômica sistêmica e técnicas espectroscópicas associadas a aprendizado de máquina demonstram viabilidade diagnóstica precoce. Entretanto, a variabilidade metodológica entre plataformas analíticas, matrizes biológicas e estratégias de validação limita a comparabilidade direta entre estudos e impõe a necessidade de padronização para consolidação clínica.

Apesar da robustez crescente das evidências, permanecem limitações estruturais relevantes: heterogeneidade de delineamentos, diferenças na definição operacional do desfecho, ausência de validação externa em algumas coortes e concentração de análises no segundo trimestre em parte substancial da literatura. Além disso, a maioria dos modelos permanece dependente de contextos populacionais específicos, o que pode comprometer a generalização interétnica.

Conjuntamente, os dados indicam que assinaturas integradas do microbioma vaginal e do perfil metabolômico materno no primeiro trimestre apresentam plausibilidade biológica e

desempenho preditivo promissor para estratificação precoce do risco de parto pré-termo espontâneo. Contudo, a consolidação de tais assinaturas como biomarcadores clínicos requer validação longitudinal multicêntrica, harmonização metodológica e incorporação sistemática de variáveis do hospedeiro, de modo a superar fragmentação analítica e alcançar aplicabilidade translacional consistente.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise crítica da literatura demonstra que assinaturas integradas do microbioma vaginal e do perfil metabolômico materno no primeiro trimestre apresentam plausibilidade biológica e desempenho preditivo consistente para estratificação precoce do risco de parto pré-termo espontâneo.

Constata-se que a composição ecológica isolada não explica integralmente o risco, sendo a expressão metabólica funcional e sua interação com mediadores imunológicos determinantes centrais na transição entre homeostase gestacional e ativação parturicional prematura.

Verifica-se que modelos multiômicos superam abordagens unidimensionais ao integrarem organização microbiana, atividade metabólica e modulação do hospedeiro, configurando arquitetura analítica mais coerente com a fisiopatologia do desfecho.

Confirma-se a hipótese de que a identificação de assinaturas biológicas no primeiro trimestre amplia o potencial preventivo, ao permitir estratificação antes da consolidação de estados inflamatórios sustentados. Reconhece-se, entretanto, que a heterogeneidade metodológica entre estudos, a variabilidade populacional e a ausência de validação multicêntrica padronizada limitam a generalização imediata dos modelos propostos.

Conclui-se que a integração precoce entre microbioma vaginal e metabolômica materna representa avanço conceitual relevante na compreensão do parto pré-termo espontâneo e configura base promissora para o desenvolvimento de biomarcadores clínicos translacionáveis, desde que acompanhada de harmonização metodológica e validação longitudinal robusta.

REFERÊNCIAS

- CAVANAGH, Megan et al. **Vaginal host immune-microbiome-metabolite interactions associated with spontaneous preterm birth.** Npj Biofilms and Microbiomes, v. 11, 52, 2025. DOI: 10.1038/s41522-025-00671-4.
- FLAVIANI, Flavia et al. **Cervicovaginal microbiota and metabolome predict preterm birth risk in na ethnically diverse cohort.** JCI Insight, v. 6, n. 16, e149257, 2021. DOI: 10.1172/jci.insight.149257.
- HUANG, Dongni et al. **Stress and metabolomics for prediction of spontaneous preterm birth: a prospective nested case-control study.** Frontiers in Pediatrics, v. 9, 670382, 2021. DOI: 10.3389/fped.2021.670382.
- JIANG, Xiang et al. **Characteristics of the vaginal microbiota associated with recurrent spontaneous preterm birth.** Journal of Translational Medicine, v. 23, 541, 2025. DOI: 10.1186/s12967-025-06460-z.
- KINDSCHUH, William F. et al. **Preterm birth is associated with xenobiotics and predicted by the vaginal metabolome.** Nature Microbiology, v. 8, p. 246–259, 2023. DOI: 10.1038/s41564-022-01293-8.
- LIAO, Jingqiu et al. **Microdiversity of the vaginal microbiome is associated with preterm birth.** Nature Communications, v. 14, 4997, 2023. DOI: 10.1038/s41467-023-40719-7.
- MENG, Lulu et al. **Microbiome-producing SCFAs are associated with preterm birth via trophoblast function modulation.** mBio, v. 15, n. 12, 2024. DOI: 10.1128/mbio.02702-24.
- MOUNTAIN, Katherine E. et al. **ABO blood group antigens influence host–microbe interactions and risk of early spontaneous preterm birth.** Npj Biofilms and Microbiomes, v. 11, 170, 2025. DOI: 10.1038/s41522-025-00783-x.
- PARK, Sunwha et al. **Vaginal microbiome and its implications in preterm birth.** Obstetrics & Gynecology Science, v. 68, n. 6, p. 449–457, 2025. DOI: 10.5468/ogs.25085.

REN, SiLing et al. **The predictive value of a multivariable model based on vaginal Lactobacillus relative abundance and microecological features in spontaneous preterm birth.** PLOS One, v. 21, n. 2, e0339775, 2026. DOI: 10.1371/journal.pone.0339775.

SHEN, Li-Ping et al. **Comprehensive analysis of vaginal microbiota, metabolites, and inflammatory factors in preterm and term pregnancies.** Frontiers in Microbiology, v. 16, 1689494, 2025. DOI: 10.3389/fmicb.2025.1689494.

SUN, Shan et al. **Race, the vaginal microbiome, and spontaneous preterm birth.** mSystems, v. 7, n. 3, 2022. DOI: 10.1128/msystems.00017-22.

SYNAN, Lilly et al. **First trimester prediction of preterm birth in patient plasma with machine-learning guided Raman spectroscopy and metabolomics.** ACS Applied Materials & Interfaces, v. 15, n. 32, p. 38185–38200, 2023. DOI: 10.1021/acsami.3c04260.

TALUKDAR, Daizee et al. **Previser preterm birth in early pregnancy through vaginal microbiome signatures using metagenomics and dipstick assays.** iScience, v. 27, 111238, 2024. DOI: 10.1016/j.isci.2024.111238.

VINODHINI, E. et al. **Vaginal microbiota in women with spontaneous preterm labor compared to spontaneous term labor.** Cureus, v. 17, n. 4, e82302, 2025. DOI: 10.7759/cureus.82302.

WANG, Lihua et al. **Insights into the alteration of vaginal microbiota and metabolites in pregnant woman with preterm delivery.** Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, v. 15, 1580801, 2025. DOI: 10.3389/fcimb.2025.1580801.

ZHANG, Jun et al. **Distinct vaginal microbiome and metabolome profiles in women with preterm delivery following cervical cerclage.** Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, v. 15, 1444028, 2025. DOI: 10.3389/fcimb.2025.1444028.

ZHANG, Jun et al. **The effects of cervical cerclage on the vaginal microbiota and its metabolites in pregnant women.** Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, v. 15, 1577947, 2025. DOI: 10.3389/fcimb.2025.1577947.

ZHANG, Yaqi et al. **Prediction of risk for early or very early preterm births using highresolution urinary metabolomic profiling.** BMC Pregnancy and Childbirth, v. 24, 783, 2024. DOI: 10.1186/s12884-024-06974-2.