



Suplementação de Múltiplos Micronutrientes Durante a Pré-concepção em Países de Rendimento Baixo e Médio

JANEIRO 2026

RESUMO TÉCNICO

MENSAGENS-CHAVE

1. A suplementação com múltiplos micronutrientes (MMS) durante a gravidez é uma intervenção bem estabelecida, segura e custo-efetiva em países de rendimento baixo e médio, com benefícios claros para os desfechos clínicos associados ao parto em comparação com a suplementação de ferro e ácido fólico (IFA).
2. As orientações sobre a suplementação de micronutrientes antes da concepção variam globalmente, desde o ácido fólico isolado até à utilização de IFA ou MMS, refletindo diferenças na robustez da evidência, no risco nutricional e nas considerações programáticas.
3. Os países questionam cada vez mais se o início da suplementação com MMS antes da concepção oferece benefícios adicionais em relação ao início durante a gravidez, particularmente em contextos com elevada prevalência de deficiências em micronutrientes.
4. Este resumo técnico analisa a evidência atual acerca do uso de MMS na pré-concepção em países de rendimento baixo e médio. Apesar de alguns estudos sugerirem benefícios tanto para a mãe como para o bebê, a evidência limitada é heterogênea, variando de acordo com as formulações de micronutrientes utilizadas, doses aplicadas, co-intervenções e desenhos de estudo, o que limita conclusões definitivas para a implementação de políticas.
5. Apenas um ensaio clínico de grande escala comparou diretamente a MMS com início antes da concepção e continuada durante a gravidez com MMS iniciada apenas durante a gestação; os resultados preliminares sugeriram uma redução do risco de aborto espontâneo quando a MMS foi iniciada na pré-concepção.

Atualmente, a evidência é insuficiente para apoiar a implementação generalizada da MMS pré-concepcional a nível populacional, reforçando a necessidade de mais investigação clínica e de implementação sobre a eficácia, segurança, exequibilidade, segmentação e custo-efetividade antes da adoção de políticas.

INTRODUÇÃO E OBJETIVO

O **período pré-concepcional** é cada vez mais reconhecido como uma janela crítica para a melhoria dos desfechos reprodutivos e da gravidez. Esta janela abrange tanto o curso mais amplo da vida reprodutiva como uma janela biológica mais específica de aproximadamente três meses antes da concepção, durante a qual ocorre a maturação dos oócitos e um ciclo completo de espermatogênese.^{1,2}

Outros referem-se ao **período periconcepcional** como abrangendo os três meses antes da concepção até às 10 semanas após a mesma, englobando o crescimento dos oócitos, a fertilização, a implantação, a embriogênese e a placentação. Um estado nutricional de micronutrientes adequado durante o período pré-concepcional (ou periconcepcional) é essencial, dado que nutrientes como o folato, ferro, zinco, iodo e vitamina D sustentam a qualidade dos gametas, a regulação hormonal, a implantação e a organogênese. A título de exemplo, sabe-se que a suplementação com ácido fólico durante o período periconcepcional reduz o risco de defeitos do tubo neural em cerca de 70%. No entanto, dois terços das mulheres não grávidas em idade reprodutiva, a nível mundial, sofrem de deficiências de micronutrientes, com consequências negativas para a sua própria saúde, bem como para a fertilidade e para os desfechos clínicos da gravidez.⁶

A **suplementação pré-natal de múltiplos micronutrientes (MMS)** é uma intervenção custo-efetiva, concebida para satisfazer as necessidades nutricionais aumentadas **durante a gravidez**, estimando-se um retorno de mais de 37 \$ por cada dólar investido.⁷ Quando comparada com suplementos que contêm apenas ferro e ácido fólico (IFA), a MMS pré-natal reduz o risco de baixo peso à nascença, partos pré-termo, bebês pequenos para a idade gestacional, morte fetal e desnutrição infantil precoce.⁸⁻¹⁰ A formulação mais amplamente estudada — UNIMMAP MMS — contém 15 vitaminas e minerais essenciais em doses próximas das doses diárias recomendadas (RDA) para mulheres grávidas.¹¹

Com um número crescente de países de rendimento baixo e médio (LMICs) a transitar dos programas de IFA para programas de MMS para mulheres grávidas, muitas partes interessadas questionam agora **se existem benefícios adicionais em fornecer MMS durante o período pré-concepcional**.

Assim, o Grupo Técnico Consultivo global de MMS (MMS TAG) realizou uma revisão da evidência sobre a segurança e os benefícios adicionais de alargar o uso de MMS ao período pré-concepcional, a qual se encontra sintetizada neste Resumo Técnico. Este documento resume a evidência emergente para informar a investigação, o diálogo político e orientações futuras.

POLÍTICAS/ORIENTAÇÕES GLOBAIS E NACIONAIS SOBRE A SUPLEMENTAÇÃO DE MICRONUTRIENTES NA PRÉ-CONCEÇÃO

Existem algumas políticas ou orientações globais que recomendam a suplementação com micronutrientes — ácido fólico, IFA ou MMS — durante a pré-concepção. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que a suplementação com ácido fólico seja iniciada antes da concepção para prevenir defeitos do tubo neural (DTN).¹² Para melhorar o estado nutricional de raparigas e mulheres em idade fértil, a OMS recomenda a suplementação diária com ferro em contextos onde a prevalência de anemia seja de 40% ou superior,¹³ e a suplementação semanal com IFA (60 mg de ferro e 2800 µg de ácido fólico) em contextos com uma prevalência de anemia de 20% ou superior.¹⁴ As orientações programáticas da UNICEF apoiam o uso contínuo e consistente de IFA ou MMS, começando antes da concepção e prosseguindo ao longo de todo o período de amamentação.¹⁵

Recomendações de boas práticas publicadas recentemente pelo Comité de Parto e Hemorragia Pós-Parto (PPH) da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) afirmam que a suplementação com MMS deve ser administrada uma vez por dia durante toda a gravidez e que, para a prevenção de defeitos do tubo neural, deve ser iniciada pelo menos 2 a 3 meses antes da gravidez.¹⁶

Estas recomendações especificam que, para mulheres com baixo risco de DTN, os MMS devem conter 400 µg de ácido fólico (desde a pré-concepção e continuando durante toda a gravidez), enquanto para mulheres com alto risco* de DTN, 5 mg de ácido fólico (como parte dos MMS ou em adição aos MMS)

* categorias de mulheres com elevado risco de defeitos do tubo neural: mulheres (ou os seus parceiros) que tenham um defeito do tubo neural ou antecedentes familiares de defeitos do tubo neural ou de outras malformações congénitas; mulheres com uma gravidez anterior afetada por um defeito do tubo neural ou outras malformações congénitas; mulheres com diabetes mellitus tipo 1 ou 2; mulheres com obesidade com um IMC de 30 ou superior; e mulheres a tomar fármacos antifolato.¹⁶



deve ser administrado diariamente até às 12 semanas de gravidez, após o qual deve ser tomado diariamente um MMS que contenha 400 µg de ácido fólico durante toda a gravidez.¹⁶

Entre os países do Sul da Ásia com políticas relativas a intervenções nutricionais na pré-concepção, o Sri Lanka foi identificado como o único país com um programa de cuidados pré-concepcionais a nível nacional (com rastreio de risco, vacinação, serviços de planeamento familiar e suplementos de ácido fólico, entre outros), concebido para casais recém-casados.^{17,18}

Outros países têm políticas e programas universais especificamente para a suplementação com ácido fólico (Bangladesh e Nepal, além do Sri Lanka) ou IFA semanal (no Paquistão) para mulheres que planeiam engravidar.¹⁹ Em África, embora alguns países tenham diretrizes para a suplementação com micronutrientes na pré-concepção (ex.: IFA diário durante pelo menos 3 meses antes da concepção, no caso da Etiópia²⁰, ou ácido fólico diário durante pelo menos 2 meses antes da concepção, no caso da África do Sul²¹), estima-se que a suplementação com ácido fólico durante o período da pré-concepção seja baixa (de 14%) nos países da África Subsariana.²²

NECESSIDADES DE MICRONUTRIENTES EM MULHERES EM IDADE REPRODUTIVA (DOS 19 AOS 50 ANOS)

A Tabela 1 apresenta as necessidades de micronutrientes para mulheres saudáveis (19-50 anos), nomeadamente as Ingestões Nutricionais Recomendadas (RNI) da OMS/FAO, bem como as Doses Diárias Recomendadas (RDA) e os Níveis Máximos de Ingestão Toleráveis (UL) do Instituto de Medicina (IOM) dos Estados Unidos, para 15 vitaminas e minerais.²³⁻²⁵

Também mostra a composição da formulação UNIMMAP MMS e o cenário hipotético modelado onde as mulheres atingem as RDA para os 15 micronutrientes através de dietas adequadas e completas e consomem um comprimido diário de UNIMMAP MMS. Neste cenário, a ingestão total de micronutrientes (provenientes da dieta e do UNIMMAP MMS) estaria substancialmente abaixo do UL para a maioria dos micronutrientes, exceto para o ferro e zinco, onde a ingestão total se aproximaria do UL. Isto sugere que um UNIMMAP MMS diário durante a pré-concepção seria uma intervenção segura, mesmo entre as mulheres que já atingem ingestões adequadas de micronutrientes através da dieta, com ou sem fortificação alimentar. Notavelmente, o fornecimento diário de ferro ou IFA (com os 30 a 60 mg de ferro recomendados) durante a pré-concepção teria uma probabilidade semelhante ou superior de exceder o UL para este mineral.



Tabela 1 - Ingestões Nutricionais Recomendadas (RNI), Doses Diárias Recomendadas (RDA) e Níveis Máximos de Ingestão Toleráveis (UL) de 15 vitaminas e minerais para mulheres (19-50 anos), composição da formulação UNIMMAP MMS e um cenário de ingestão modelada pela toma de UNIMMAP MMS diário e de uma dieta adequada (correspondendo a uma RDA dos 15 micronutrientes).²³⁻²⁵

Nutriente	RNI (OMS/FAO)	RDA (IOM)	Formulação UNIMMAP MMS	UNIMMAP MMS + dieta adequada (1 RDA)	UL (IOM)
Vitamina A	500 µg	700 µg	800 µg	1500 µg	3000 µg
Vitamina B1	1.1 mg	1.1 mg	1.4 mg	2.5 mg	Não determinado
Vitamina B2	1.1 mg	1.1 mg	1.4 mg	2.5 mg	Não determinado
Vitamina B3	14 mg	14 mg	18 mg	32 mg	35 mg
Vitamina B6	1.3 mg	1.3 mg	1.9 mg	3.2 mg	100 mg
Vitamina B9	400 µg DFE	400 µg	400 µg	800 µg	1000 µg
Vitamina B12	2.4 µg	2.4 µg	2.6 µg	5 µg	Não determinado
Vitamina C	45 mg	75 mg	70 mg	145 mg	2000 mg
Vitamina D	200 UI	600 UI	200 UI	800 UI	4000 UI
Vitamina E	7.5 mg	15 mg	10 mg	25 mg	1000 mg
Cobre	Não determinado	900 µg	2000 µg	2900 µg	10,000 µg
Iodo	150 µg (13-18 A)	150 µg	150 µg	300 µg	1100 µg
Ferro*	19.6 – 58.8 mg (15 a 5% de biodisponibilidade)*	18 mg	30 mg	48 mg	45 mg
Selênio	26 µg	55 µg	65 µg	120 µg	400 µg
Zinco	3.0 – 9.8 mg (de elevada a baixa biodisponibilidade)	8 mg	15 mg	23 mg	23 mg

DFE = Equivalentes de Folato Alimentar; FAO = Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura; IOM = Instituto de Medicina; RDA = Ingestão Diária Recomendada; RNI = Ingestões Nutricionais Recomendadas; UI = Unidades Internacionais; UL = Níveis Máximos de Ingestão Toleráveis; UNIMMAP MMS = Preparação Pré-Natal Internacional para Múltiplos Micronutrientes das Nações Unidas; WHO = Organização Mundial da Saúde

*Para LMICs, os níveis mais realistas de biodisponibilidade do ferro são de 5 e 10%, de acordo com o relatório da OMS/FAO de 2004.²⁵

ENSAIOS CLÍNICOS PUBLICADOS QUE AVALIAM A UTILIZAÇÃO DE MMS DURANTE A PRÉ-CONCEÇÃO EM LMICS

Procedemos à revisão de todos os estudos incluídos nas três principais revisões sistemáticas recentes acerca de intervenções nutricionais na pré-concepção²⁶⁻²⁸ e foram extraídos 18 estudos que avaliaram especificamente os efeitos da MMS em LMICs.

Cada uma destas revisões sistemáticas utilizou uma definição diferente para MMS; ao extrair os dados dos estudos incluídos, verificamos que os MMS utilizados forneciam entre 10 a 29 micronutrientes. Os resultados apresentados abaixo foram agrupados pelo tipo de MMS fornecido ao grupo de intervenção: UNIMMAP MMS, formulações semelhantes ao UNIMMAP MMS e outras formulações de MMS. Os estudos avaliaram uma série de desfechos clínicos maternos e infantis, abrangendo desde a pré-concepção até ao pós-parto.



Métodos: Da Pesquisa Bibliográfica aos Estudos Incluídos

Foram realizadas pesquisas eletrônicas com as palavras-chave "suplementos/suplementação de múltiplos micronutrientes" e "pré-concepção" na Pubmed, PROSPERO e em registos de ensaios clínicos para identificar revisões sistemáticas e ensaios controlados randomizados, publicados e em curso, que avaliaram o efeito dos MMS em mulheres em idade reprodutiva, administrados durante o período da pré-concepção, bem como diretrizes ou políticas globais e nacionais relevantes. Foram identificadas 3 revisões sistemáticas recentes e relevantes²⁶⁻²⁸ que avaliaram intervenções nutricionais na pré-concepção, apesar de terem avaliado múltiplas intervenções (MMS e outras). Estas revisões recorreram a pesquisas sistemáticas da literatura e foram publicadas entre 2024 e 2025. Foram identificados 18 estudos, maioritariamente através das revisões sistemáticas referidas anteriormente, que avaliaram especificamente o efeitos da MMS durante a pré-concepção em LMICs. Foi extraída toda a informação relevante e os resultados foram divididos em 3 grupos: estudos que utilizaram a formulação UNIMMAP MMS (8 estudos), estudos que utilizaram formulações semelhantes ao UNIMMAP MMS (contendo os mesmo 15 micronutrientes, mas em diferentes quantidades, 6 estudos) e estudos que utilizaram outras formulações (que variaram entre 10 a 29 micronutrientes, 4 estudos). Foram identificados também dois estudos em curso em LMICs. Apenas 3 dos estudos incluídos nas revisões sistemáticas foram realizados em países de rendimento elevado, tendo recorrido a formulações diferentes da UNIMMAP MMS. O Risco de Viés para todos os estudos incluídos é descrito nas Tabelas Apêndice, se este risco tiver sido avaliado pelas revisões sistemáticas Das, 2024²⁶ e Ali, 2025.²⁷

Nos estudos que avaliaram desfechos clínicos na pós-concepção, alguns continuaram a suplementação com MMS durante a gravidez (ou gravidez e pós-parto), enquanto outros mudaram para IFA após a confirmação da gestação – uma distinção importante no desenho do estudo, assinalada nas Tabelas Apêndice. Os grupos de controlo dos estudos incluídos receberam placebo, ferro, ácido fólico ou IFA, durante a pré-concepção e/ou a gravidez.

ENSAIOS CLÍNICOS QUE UTILIZARAM A FORMULAÇÃO UNIMMAP MMS

A Tabela Apêndice 1 descreve os quatro estudos que utilizaram a formulação UNIMMAP (com um total de 8 publicações associadas aos quatro ensaios clínicos).

Um dos estudos (PMMST) forneceu suplementação diária de UNIMMAP MMS (em comparação com um placebo diário) durante a pré-concepção, seguida de IFA diário (60 mg de ferro elementar e 250 µg de folato) durante a gravidez em ambos os grupos do estudo, a 376 mulheres na Gâmbia. A intervenção aumentou a concentração de hemoglobina e reduziu a anemia em 41% após 12 meses de suplementação,²⁹ com potenciais efeitos positivos adicionais nos padrões de metilação do genoma³⁰ e na função vascular da placenta.³¹ Uma das publicações³¹ foi classificada como tendo um baixo risco de viés (ROB) na maioria dos domínios,²⁶ ao passo que outra publicação³² foi considerada como tendo um elevado risco de viés.^{27,32}

Três dos estudos forneceram MMS na pré-concepção e continuaram esta intervenção durante a gravidez, ou durante a gravidez e o pós-parto, no grupo de intervenção. Num estudo realizado com 115 mulheres indonésias, a administração de UNIMMAP MMS de dois em dois dias na pré-concepção, seguida de UNIMMAP diário durante a gravidez, resultou numa melhoria da sobrevivência fetal (idade gestacional >37 semanas) e numa concentração superior não significativa do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 no cordão umbilical,³³ comparando com as participantes que receberam placebo na pré-concepção seguido de IFA diário (60 mg de ferro e 250 µg de ácido fólico) durante a gravidez. De salientar que este estudo tem, provavelmente, um poder estatístico insuficiente para detetar diferenças na sobrevivência fetal e foi classificado com um elevado risco de viés nalguns domínios²⁶ e, de uma forma geral, com um elevado risco de viés.²⁷ Um *abstract* (submetido a uma conferência) de um follow-up deste estudo refere que a MMS também resultou num peso da placenta e num peso ao nascimento significativamente superiores.³⁴

Foi realizado um pequeno estudo com apenas 19 mulheres indonésias que comparou o uso de UNIMMAP MMS durante a pré-concepção (semanalmente quando as participantes não estavam menstruadas e diariamente durante a menstruação), seguido de UNIMMAP diário durante a gravidez, versus IFA (250 µg de ácido fólico e 200 mg de ferro) durante a pré-concepção (semanalmente se não estivessem menstruadas; diariamente se estivessem) seguido de IFA diário durante a gravidez.^{35,36}



Os autores relataram que a intervenção com MMS resultou num peso ao nascimento significativamente superior³⁵ e comprimento,^{35,36} apesar deste estudo ter sido classificado como apresentando um elevado risco de viés.^{37,38}

No Paquistão, um sub-estudo integrado no estudo MaPPS, com 186 díades mãe-filho, demonstrou que o fornecimento de UNIMMAP MMS duas vezes por semana durante a pré-conceção, seguido de UNIMMAP diário durante a gravidez e nos 6 meses de pós-parto — em comparação com nenhuma intervenção na pré-conceção seguida de IFA diário durante a gravidez e 6 meses de pós-parto — resultou no aumento das concentrações de iodo e vitamina A no leite materno, mas não das vitaminas B12 ou E, nem do folato, e não melhorou o crescimento infantil.³⁹ De salientar que a adesão reportada à MMS foi moderada (67%).

ENSAIOS CLÍNICOS QUE UTILIZARAM FORMULAÇÕES SEMELHANTES AO UNIMMAP MMS

A Tabela Apêndice 2 descreve os dois estudos (com 6 publicações associadas) que utilizaram uma formulação semelhante ao UNIMMAP, ou seja, fornecendo os mesmos 15 micronutrientes, mas em quantidades diferentes.

O PRECONCEPT é um estudo com três grupos e que incluiu 5011 mulheres vietnamitas, tendo comparado a toma semanal de MMS na pré-conceção (fornecendo 2800 µg de ácido fólico, 60 mg de ferro e 600 UI de Vitamina D) e a toma semanal de IFA na pré-conceção (com 60 mg de ferro e 2800 µg de ácido fólico) com a toma semanal de ácido fólico na pré-conceção (2800 µg de FA – grupo de controlo). Todos os três grupos receberam IFA (60 mg de ferro + 400 µg de ácido fólico) durante a gravidez. Em comparação com as mulheres que receberam apenas ácido fólico, os grupos que receberam MMS ou IFA na pré-conceção não apresentaram diferenças nos desfechos clínicos ao do nascimento (peso do bebé, parto pré-termo, ser pequeno para a idade gestacional (SGA)),⁴⁰ mas apresentaram aumentos modestos nas reservas de ferro da mãe e do bebé, sem impacto na anemia,⁴¹ melhoria do crescimento linear aos 2 anos de idade e redução no *stunting* (em 12% no grupo MMS e 13% no grupo IFA);⁴² não houve efeito nos sintomas de depressão pós-parto de uma forma geral, mas poderá ter havido um benefício para as mulheres em risco de depressão.⁴³ Os filhos das mulheres que receberam MMS na pré-conceção (mas não os das que receberam IFA) apresentaram uma melhoria em determinados domínios do funcionamento intelectual aos 6 anos de idade, quando comparados com os filhos das mães que receberam apenas ácido fólico.⁴⁴ Este estudo foi classificado como tendo um baixo risco de viés.^{26,27}

No estudo PRIYA, a toma diária de MMS (fornecendo aproximadamente 50% das RDA de 15 micronutrientes) combinada com suplementação diária de vitamina B12 (2 µg/dia) durante a pré-conceção e a gravidez, versus o IFA obrigatório pelo governo (na pré-conceção, 100 mg de ferro + 500 µg de ácido fólico semanalmente, seguido de IFA diário durante a gravidez), resultou numa melhoria dos níveis de B12 durante a pré-conceção e gravidez, o que se refletiu em níveis mais elevados de holotranscobalamina no sangue do cordão umbilical; no entanto, não foram observadas diferenças nos desfechos clínicos relacionados com o neurodesenvolvimento aos 2 anos de idade.⁴⁵

ENSAIOS CLÍNICOS QUE UTILIZARAM OUTRAS FORMULAÇÕES DE MMS

A Tabela Apêndice 3 descreve os estudos que utilizaram outras formulações (variando entre 10 e 29 micronutrientes, 4 estudos).

Num estudo realizado com 466 mulheres com um histórico prévio de partos de crianças com DTN, o fornecimento de MMS com 11 micronutrientes (incluindo 4 mg de ácido fólico) desde a pré-conceção até aos 3 meses de gestação, versus o controlo (ferro e cálcio), resultou numa redução não significativa de DTN.⁴⁶

Outro estudo pequeno não encontrou diferenças na hemoglobina após a suplementação de 152 mulheres mexicanas com MMS (contendo 14 micronutrientes e 60 mg de ferro) seis dias por semana, durante 12 semanas na pré-conceção, em comparação com IFA (fornecendo a mesma quantidade de ferro e com a mesma frequência).⁴⁷

Resultados semelhantes foram obtidos num estudo com 802 mulheres na Tanzânia, onde não se verificaram diferenças nos níveis de hemoglobina entre os grupos de intervenção: MMS diário (contendo 10 micronutrientes e 30 mg de ferro) ou IFA diário (contendo a mesma quantidade de ferro), durante 6 meses.⁴⁸

No entanto, ambas as intervenções reduziram significativamente o risco de anemia, quando comparadas com o grupo de controlo ao qual foi fornecido apenas ácido fólico (400 µg de ácido fólico).





ENSAIOS CLÍNICOS RECENTEMENTE CONCLUÍDOS OU EM CURSO QUE AVALIAM A UTILIZAÇÃO DE MMS DURANTE A PRÉ-CONCEÇÃO EM LMICS

A Tabela Apêndice 4 descreve os dois estudos em curso ou recentemente concluídos que aguardam publicação.

Um estudo de grande escala com mais de 4000 mulheres primíparas no Bangladesh (JiVitA-5) comparou a toma diária de UNIMMAP MMS, desde a pré-conceção até às 12 semanas de gestação, com um placebo; após este período, todas as mulheres passaram a receber MMS em regime aberto (*open label*) até aos 3 meses pós-parto, na sequência de um estudo anterior na mesma população onde a MMS, comparada com IFA e iniciada no final do primeiro trimestre, reduziu o baixo peso ao nascimento, o parto pré-termo e a morte fetal em 11-15%.⁵⁰ Um *abstract* (submetido a uma conferência) reporta que a intervenção, quando iniciada antes da última menstruação, reduziu o risco de aborto espontâneo (até às 24 semanas) em 23% (RR: 0.77, 95% CI 0.63-0.95), sem efeitos na ocorrência de morte fetal ou parto pré-termo (<37 semanas).⁵¹

Tanto quanto é do nosso conhecimento, este é o único estudo que forneceu MMS durante a gravidez em ambos os grupos (intervenção e controlo); assim, qualquer diferença entre os grupos pode ser atribuída ao efeito da MMS fornecida durante o período periconcepcional. **Este desenho de estudo único permite responder à questão sobre os benefícios de iniciar a MMS durante a pré-conceção, em comparação com o início durante a gravidez** (habitualmente no final do primeiro trimestre ou no início do segundo trimestre).

Outro estudo em curso está a testar uma intervenção educativa de 5 meses na pré-conceção, em conjunto com a toma diária de MMS durante a pré-conceção e gravidez (ou seja, três embalagens de MMS, com 180 comprimidos cada, fornecidos durante 18 meses) no Nepal,⁵² comparando com o padrão de cuidados local; os resultados deste estudo não estarão disponíveis até 2029.

Finalmente, um estudo de grande escala (WINGS), com 13 500 mulheres indianas, estudou o efeito de um pacote de intervenções (incluindo MMS com 29 micronutrientes e outras intervenções) aplicadas desde a pré-conceção até à primeira infância, em 4 grupos: 1) pré-conceção, gravidez e primeira infância; 2) apenas pré-conceção; 3) gravidez e primeira infância; 4) controlo: sem intervenções na pré-conceção e cuidados de rotina na gravidez e primeira infância. Em comparação com os grupos que não receberam intervenções na pré-conceção (3 e 4), os grupos com intervenções na pré-conceção (1 e 2) apresentaram uma redução significativa no baixo peso ao nascimento (em 15%), SGA (em 13%) e *stunting* (em 19%), mas não após esse período.⁴⁹ No entanto, não é possível separar o efeito específico da MMS de todas as intervenções concomitantes na pré-conceção.

Apenas 3 estudos incluídos nestas revisões sistemáticas foram realizados em países de rendimento elevado, utilizando formulações diferentes da UNIMMAP MMS, as quais não são aqui descritas (por estarem fora do âmbito desta revisão).



BARREIRAS E FACILITADORES DA ADESÃO AOS MMS NA PRÉ-CONCEÇÃO

Encontramos um estudo qualitativo (integrado num ensaio clínico randomizado) que explorou os facilitadores e as barreiras à adesão à MMS na pré-conceção (composição não especificada, exceto que continha 27 mg de ferro) e identificou estratégias para melhorar a adesão em mulheres não grávidas em idade reprodutiva na África do Sul.

Os facilitadores incluíram o apoio familiar, a interação com agentes comunitários de saúde, o acesso facilitado à MMS e os benefícios experienciados com a toma do suplemento.⁵³ Em contrapartida, a falta de apoio familiar, a associação dos suplementos aos cuidados pré-natais e as dúvidas sobre os benefícios foram reportadas como barreiras à adesão à suplementação. As participantes expressaram também preocupações sobre a ligação dos suplementos a medicação e ao estigma em torno dos medicamentos, bem como dificuldades em seguir o esquema de suplementação. Os autores concluíram que, para que as intervenções de MMS na pré-conceção sejam bem-sucedidas, as mulheres jovens, as suas famílias e as comunidades precisam de estar convencidas do valor da suplementação.⁵³

CONSIDERAÇÕES FINAIS, CONCLUSÕES E INVESTIGAÇÃO FUTURA

A evidência sobre os benefícios da MMS é clara para as mulheres grávidas, a população-alvo primária desta intervenção. Em contrapartida, a evidência de alta qualidade sobre os seus benefícios na pré-conceção é ainda muito limitada. As conclusões desta revisão sugerem que a toma de MMS na pré-conceção pode melhorar o estado de micronutrientes da mãe e do bebé, bem como alguns desfechos clínicos ao nascimento e no desenvolvimento da criança. No entanto, os efeitos variam entre os estudos e é importante reconhecer a heterogeneidade na duração e frequência da suplementação e na composição dos suplementos, na natureza do grupo de controlo (placebo, ácido fólico ou ferro-ácido fólico) e na presença de intervenções conjuntas.

Apenas um dos estudos identificado (JiVitA-5) possui um desenho de estudo que aborda diretamente a questão dos benefícios adicionais de iniciar o MMS durante a pré-conceção (vs. durante a gravidez), e os

resultados (provenientes de um *abstract* submetido a uma conferência, devendo ser interpretados como preliminares até que a publicação integral revista por pares esteja disponível) mostram uma redução significativa nos abortos espontâneos, sem melhorias adicionais nos desfechos clínicos ao nascimento.

É necessária mais evidência clínica direta, utilizando desenhos de estudo semelhantes, para confirmar estes resultados e determinar se a toma de MMS na pré-conceção oferece vantagens significativas para além da suplementação iniciada no início da gravidez em mulheres em LMICs.

Adicionalmente, existe necessidade de estudar a implementação ao nível da viabilidade (incluindo plataformas de distribuição, particularmente em contextos rurais), adesão e custo-efetividade do fornecimento de MMS durante o período da pré-conceção, de modo a garantir que as mulheres mais vulneráveis e de alto risco alcancem um estado de adequação nutricional antes de iniciarem a gravidez. Os grupos prioritários e de alto risco incluirão, provavelmente, mulheres com intervalos curtos entre partos, adolescentes casadas e mulheres que vivem em contextos com uma elevada prevalência de carências nutricionais.

Para chegar a mulheres com gravidezes não planeadas (que representam 45% de todas as gravidezes⁵⁴) e às que não acedem aos sistemas de saúde, são necessárias intervenções ao nível da população, tais como a fortificação de alimentos, educação nutricional e mudança de comportamento social.⁵⁵

Não obstante, em muitos contextos, os programas de fortificação apresentam uma cobertura insuficiente e/ou um baixo consumo de alimentos fortificados,^{56,57} ao passo que, mesmo em países com programas de alta qualidade implementados, estes programas de fortificação, por si só, nunca são concebidos para serem a solução única para satisfazer as ingestões recomendadas de nutrientes para mulheres em idade reprodutiva. Por conseguinte, é urgentemente necessária mais evidência e orientação sobre a utilização de MMS durante o período da pré-conceção, enquanto os programas de MMS devem priorizar as mulheres grávidas.



REFERÊNCIAS

1. Stephenson J, Heslehurst N, Hall J, et al. Before the beginning: nutrition and lifestyle in the preconception period and its importance for future health [Antes do início: a nutrição e o estilo de vida no período da pré-concepção e a sua importância para a saúde futura]. *The Lancet*. 2018;391(10132):1830-1841. doi:10.1016/S0140-6736(18)30311-8
2. Fleming TP, Watkins AJ, Velazquez MA, et al. Origins of lifetime health around the time of conception: causes and consequences [Origens da saúde ao longo da vida em torno do período da concepção: causas e consequências]. *The Lancet*. 2018;391(10132):1842-1852. doi:10.1016/S0140-6736(18)30312-X
3. Steegers-Theunissen RPM, Twigt J, Pestinger V, Sinclair KD. The periconceptional period, reproduction and long-term health of offspring: the importance of one-carbon metabolism [O período periconcepcional, a reprodução e a saúde a longo prazo dos descendentes: a importância do metabolismo de um carbono]. *Hum Reprod Update*. 2013;19(6):640-655. doi:10.1093/HUMUPD/DMT041
4. ACOG Committee Opinion No. 762: Prepregnancy Counseling [Aconselhamento Pré-concepcional]. *Obstetrics and gynecology*. 2019;133(1):E78-E89. doi:10.1097/AOG.0000000000003013
5. De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects [Efeitos e segurança da suplementação oral com folato no período periconcepcional para a prevenção de defeitos congênitos]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(12). doi:10.1002/14651858.CD007950.PUB3
6. Stevens GA, Beal T, Mbuya MNN, et al. Micronutrient deficiencies among preschool-aged children and women of reproductive age worldwide: a pooled analysis of individual-level data from population-representative surveys [Deficiências de micronutrientes em crianças em idade pré-escolar e mulheres em idade reprodutiva a nível mundial: uma análise agregada de dados individuais de inquéritos representativos da população]. *Lancet Glob Health*. 2022;10(11):e1590-e1599. doi:10.1016/S2214-109X(22)00367-9
7. Larsen B, Hoddinott J, Razvi S. Investing in Nutrition: A Global Best Investment Case. *J Benefit Cost Anal*. 2023;14(S1):235-254. doi:10.1017/BCA.2023.22
8. Keats EC, Akseer N, Thurairajah P, et al. Multiple-micronutrient supplementation in pregnant adolescents in low- and middle-income countries: a systematic review and a meta-analysis of individual participant data [Suplementação com múltiplos micronutrientes em adolescentes grávidas em países de rendimento baixo e médio: uma revisão sistemática e meta-análise de dados individuais de participantes]. *Nutr Rev*. 2022;80(2):141-156. doi:10.1093/nutrit/nuab004
9. Smith ER, Shankar AH, Wu LSF, et al. Modifiers of the effect of maternal multiple micronutrient supplementation on stillbirth, birth outcomes, and infant mortality: a meta-analysis of individual patient data from 17 randomised trials in low-income and middle-income countries [Modificadores do efeito da suplementação materna com múltiplos micronutrientes na morte fetal, resultados ao nascimento e mortalidade infantil: uma meta-análise de dados individuais de pacientes de 17 ensaios randomizados em países de rendimento baixo e médio]. *Lancet Glob Health*. 2017;5(11):e1090-e1100. doi:10.1016/S2214-109X(17)30371-6
10. Gomes F, Adu-Afaruwah S, Agustina R, et al. Effect of prenatal multiple micronutrient supplementation vs iron and folic acid supplementation on size at birth and subsequent growth through 24 months of age: a systematic review and meta-analysis [Efeito da suplementação pré-natal com múltiplos micronutrientes vs. suplementação com ferro e ácido fólico no tamanho ao nascimento e no crescimento subsequente até aos 24 meses de idade: uma revisão sistemática e meta-análise]. *Am J Clin Nutr*. Publicado online a 28 de abril, 2025. doi:10.1016/j.ajcnut.2025.04.022
11. World Health Organization, UNICEF, United Nations University. *Composition of a Multi-micronutrient Supplement to Be Used in Pilot Programmes among Pregnant Women in Developing Countries [Composição de um Suplemento de Múltiplos Micronutrientes a ser Utilizado em Programas-Piloto entre Mulheres Grávidas em Países em Desenvolvimento]*; 1999.
12. World Health Organization. *WHO Recommendations on Antenatal Care for a Positive Pregnancy Experience [Recomendações da OMS sobre Cuidados Antenatais para uma Experiência de Gravidez Positiva]*; 2016.
13. World Health Organization. *Guideline: Daily Iron Supplementation in Adult Women and Adolescent Girls [Suplementação Diária com Ferro em Mulheres Adultas e Adolescentes]*; 2016.
14. World Health Organization. *Guideline: Intermittent Iron and Folic Acid Supplementation in Menstruating Women [Orientação: Suplementação Intermitente com Ferro e Ácido Fólico em Mulheres Menstruadas]*; 2011.
15. United Nations Children's Fund (UNICEF). *UNICEF Programming Guidance. Prevention of Malnutrition in Women before and during Pregnancy and While Breastfeeding [Orientação da UNICEF para Programas: Prevenção da Desnutrição em Mulheres Antes e Durante a Gravidez e Durante o Aleitamento]*; 2021.
16. Ubom AE, Begum F, Ramasauskaite D, et al. FIGO good practice recommendations on anemia in pregnancy, to reduce the incidence and impact of postpartum hemorrhage (PPH) [Recomendações de boas práticas da FIGO sobre a anemia na gravidez, para reduzir a incidência e o impacto da hemorragia pós-parto (HPP)]. *Int J Gynaecol Obstet*. Publicado em outubro 2025. doi:10.1002/IJGO.70529
17. UNICEF. *Advancing Preconception Nutrition in South Asia [Avançar a Nutrição na Pré-concepção no Sul da Ásia]*. Acesso a 28 de novembro, 2025. <https://www.unicef.org/rosa/media/30391/file/Advancing%20Preconception%20Nutrition%20in%20South%20Asia:%20Technical%20Brief.pdf>
18. Miller F, Sethi V, Hazra A, et al. Bridging the gaps: advancing preconception nutrition in South Asia through evidence, policy, and action [Colmatar as lacunas: avançar a nutrição na pré-concepção no Sul da Ásia através de evidência, políticas e ação]. *The Lancet Regional Health - Southeast Asia*. 2025;36. doi:10.1016/j.lansea.2025.100585
19. Hazra A, Choedon T, Shrivastav M, et al. Policies and programmes to improve preconception nutrition in South Asia [Políticas e programas para melhorar a nutrição na pré-concepção no Sul da Ásia]. *The Lancet Regional Health - Southeast Asia*. 2025;36:100589. doi:10.1016/J.LANSEA.2025.100589
20. Ministry of Health - Ethiopia. *National Preconception Care Guideline [Diretriz Nacional de Cuidados na Pré-concepção]*; 2024. Acesso a 4 de dezembro, 2025. https://www.moh.gov.et/sites/default/files/2024-07/National%20Preconception%20Care%20Guideline_2024.pdf
21. South African National Department of Health. *National Clinical Guidelines for Safe Conception and Infertility [Diretrizes Clínicas Nacionais para a Concepção Segura e Infertilidade]*; 2020. Acesso a 4 de dezembro, 2025. https://knowledgehub.health.gov.za/system/files/elibdownloads/2023-04/Safe%2520Conception%2520and%2520Infertility%2520Guideline_Final_2021.pdf
22. Aweke MN, Fentie EA, Agimas MC, et al. Folic acid supplementation during preconception period in sub-Saharan African countries: A systematic review and meta-analysis [Suplementação com ácido fólico durante o período de pré-concepção em países da África Subsaariana: uma revisão sistemática e meta-análise]. *PLoS One*. 2025;20(1):e0318422. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0318422
23. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D [Ingestões Diárias de Referência para o Cálcio e Vitamina D]*. (Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, eds.). National Academies Press; 2011. doi:10.17226/13050



24. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Food and Nutrition Board; Committee to Review the Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium. *Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium [Ingestões Diárias de Referência para o Sódio e Potássio]*. (Stallings VA, Harrison M, Oria M, eds.). National Academies Press; 2019. doi:10.17226/25353
25. Food and Agriculture Organization of the United Nations; World Health Organization. Joint FAO/WHO Expert Consultation on Human Vitamin and Mineral Requirements [Consulta Conjunta de Peritos da FAO/OMS sobre Necessidades Humanas de Vitaminas e Minerais] (1998: Bangkok, Thailand). Vitamin and mineral requirements in human nutrition. *World Health Organization*. Publicado online 2004.
26. Das RR, Sankar J, Jaiswal N, et al. Effect of preconception multiple micronutrients vs. iron–folic acid supplementation on maternal and birth outcomes among women from developing countries: a systematic review and meta-analysis. *Front Nutr*. 2024;11. doi:10.3389/FNUT.2024.1390661
27. Ali SA, Genkinger J, Kahe K, et al. Role of preconception nutrition supplements in maternal anemia and intrauterine growth: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [Papel dos suplementos nutricionais na pré-concepção na anemia materna e no crescimento intrauterino: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios controlados randomizados]. *Syst Rev*. 2025;14(1):11. doi:10.1186/S13643-024-02726-7,
28. Saville NM, Dulal S, Miller F, et al. Effects of preconception nutrition interventions on pregnancy and birth outcomes in South Asia: a systematic review [Efeitos das intervenções nutricionais na pré-concepção nos desfechos clínicos da gravidez e do nascimento no Sul da Ásia: uma revisão sistemática]. *The Lancet Regional Health - Southeast Asia*. 2025;0(0):100580. doi:10.1016/J.LANSEA.2025.100580
29. Gulati R, Bailey R, Prentice AM, Brabin BJ, Owens S. Haematological effects of multimicronutrient supplementation in non-pregnant Gambian women [Efeitos hematológicos da suplementação com múltiplos micronutrientes em mulheres gambianas não grávidas]. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(8):970-977. doi:10.1038/ejcn.2009.11
30. Cooper WN, Khulan B, Owens S, et al. DNA methylation profiling at imprinted loci after periconceptual micronutrient supplementation in humans: Results of a pilot randomized controlled trial [Perfil de metilação do ADN em loci sujeitos a imprinting após suplementação periconcepcional com micronutrientes em humanos: resultados de um ensaio clínico randomizado piloto]. *FASEB Journal*. 2012;26(5):1782-1790. doi:10.1096/fj.11-192708
31. Owens S, Gulati R, Fulford AJ, et al. Periconceptual multiple-micronutrient supplementation and placental function in rural Gambian women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial [Suplementação periconcepcional com micronutrientes múltiplos e função placentária em mulheres rurais gambianas: um ensaio duplamente cego, randomizado e controlado por placebo]. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(6):1450. doi:10.3945/AJCN.113.072413
32. Khulan B, Cooper WN, Skinner BM, et al. Periconceptual maternal micronutrient supplementation is associated with widespread gender related changes in the epigenome: a study of a unique resource in the Gambia [A suplementação materna periconcepcional com múltiplos micronutrientes está associada a alterações generalizadas relacionadas com o género no epigenoma: um estudo de um recurso único na Gâmbia]. *Hum Mol Genet*. 2012;21(9):2086-2101. doi:10.1093/HMG/DDS026
33. Sumarmi S, Wirjatmadi B, Kuntoro, Gumilar v., Adriani M, Retnowati E. Micronutrients supplementation during preconception period improves fetal survival and cord blood Insulin-Like Growth Factor 1 [Suplementação com múltiplos micronutrientes durante o período da pré-concepção melhora a sobrevivência fetal e o Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1 (IGF-1) no sangue do cordão umbilical]. *Asian Journal of Clinical Nutrition*. 2015;7(2):33-44. doi:10.3923/AJCN.2015.33.44
34. Sumarmi S, Melaniani S, Kuntoro, et al. Prolonging Micronutrients Supplementation 2-6 Months Prior to Pregnancy Significantly Improves Birth Weight by Increasing hPL Production and Controlling IL-12 Concentration: A Randomized Double Blind Community-based Trial [O prolongamento da suplementação com múltiplos micronutrientes de 2 a 6 meses antes da gravidez melhora significativamente o peso ao nascimento através do aumento da produção de hPL e do controlo da concentração de IL-12: um ensaio clínico randomizado, duplamente cego e de base comunitária]. *IUNS, 21th International Congress of Nutrition*. Publis online 2017.
35. Widasari L, Chalid MT, Jafar N, Thaha AR. Effects of multimicronutrient and IFA supplementation in preconception period against birth length and birth weight: A randomized, double blind controlled trial in banggai regency, Central Sulawesi [Efeitos da suplementação com múltiplos micronutrientes e IFA no período da pré-concepção em relação ao comprimento e peso ao nascimento: um ensaio clínico randomizado, duplamente cego e controlado na regência de Banggai, Celebes Central]. *Indian J Public Health Res Dev*. 2019;10(2):338-343. doi:10.5958/0976-5506.2019.00312.7
36. Widasari L, Chalid MT, Jafar N, Otoluwa A, Thaha AR. Correlation of fetal femur length, birth length between IFA and MMN since preconception period [Correlação do comprimento do fêmur fetal e do comprimento ao nascimento entre IFA e múltiplos micronutrientes desde o período da pré-concepção]. *Enferm Clin*. 2020;30:236-240. doi:10.1016/J.ENFCLI.2019.10.075
37. Das RR, Sankar J, Jaiswal N, et al. Effect of preconception multiple micronutrients vs. iron–folic acid supplementation on maternal and birth outcomes among women from developing countries: a systematic review and meta-analysis [Efeito da suplementação com múltiplos micronutrientes vs. ferro–ácido fólico no período da pré-concepção nos desfechos clínicos maternos e do nascimento entre mulheres de países em desenvolvimento: uma revisão sistemática e meta-análise]. *Front Nutr*. 2024;11. doi:10.3389/FNUT.2024.1390661,
38. Ali SA, Genkinger J, Kahe K, et al. Role of preconception nutrition supplements in maternal anemia and intrauterine growth: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [Papel dos suplementos com múltiplos micronutrientes na pré-concepção na anemia materna e no crescimento intrauterino: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados]. *Syst Rev*. 2025;14(1):11. doi:10.1186/S13643-024-02726-7,
39. Baxter JAB, Wasan Y, Daniel AI, et al. Maternal multiple micronutrient supplementation in rural Pakistan increased some milk micronutrient concentrations, but not infant growth, at three-months postpartum: a randomized controlled trial substudy [A suplementação materna com múltiplos micronutrientes no Paquistão rural aumentou as concentrações de alguns micronutrientes no leite, mas não o crescimento infantil, aos três meses pós-parto: um subestudo de um ensaio clínico randomizado e controlado]. *Am J Clin Nutr*. 2025;122(1):174-184. doi:10.1016/J.AJCNUT.2025.05.019
40. Ramakrishnan U, Nguyen PH, Gonzalez-Casanova I, et al. Neither Preconceptional Weekly Multiple Micronutrient nor Iron–Folic Acid Supplements Affect Birth Size and Gestational Age Compared with a Folic Acid Supplement Alone in Rural Vietnamese Women: A Randomized Controlled Trial [Nem a suplementação semanal com múltiplos micronutrientes na pré-concepção nem a com ferro–ácido fólico afetam o tamanho ao nascer e a idade gestacional em comparação com a suplementação apenas com ácido fólico em mulheres rurais vietnamitas: um ensaio clínico randomizado e controlado]. *J Nutr*. 2016;146(7):1445S-1452S. doi:10.3945/JN.115.223420
41. Nguyen PH, Young M, Gonzalez-Casanova I, et al. Impact of Preconception Micronutrient Supplementation on Anemia and Iron Status during Pregnancy and Postpartum: A Randomized Controlled Trial in Rural Vietnam [Impacto da suplementação com múltiplos micronutrientes na pré-concepção na anemia e no estado nutricional de ferro durante a gravidez e o pós-parto: um ensaio clínico randomizado e controlado no Vietname rural]. *PLoS One*. 2016;11(12):e0167416. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0167416
42. Nguyen PH, Gonzalez-Casanova I, Young MF, et al. Preconception micronutrient supplementation with iron and folic acid compared with folic acid alone affects linear growth and fine motor development at 2 years of age: A randomized controlled trial in Vietnam [A suplementação com múltiplos micronutrientes na pré-concepção com ferro e ácido fólico, em comparação com apenas ácido fólico, afeta o crescimento linear e o desenvolvimento motor fino aos 2 anos de idade: um ensaio clínico randomizado e controlado no Vietname]. *Journal of Nutrition*. 2017;147(8):1593-1601. doi:10.3945/jn.117.250597



43. Nguyen PH, DiGirolamo AM, Gonzalez-Casanova I, et al. Impact of preconceptional micronutrient supplementation on maternal mental health during pregnancy and postpartum: Results from a randomized controlled trial in Vietnam [Impacto da suplementação com múltiplos micronutrientes na pré-concepção na saúde mental materna durante a gravidez e o pós-parto: resultados de um ensaio clínico randomizado e controlado no Vietname]. *BMC Womens Health*. 2017;17(1). doi:10.1186/S12905-017-0401-3
44. Nguyen PH, Young MF, Tran LM, et al. Preconception micronutrient supplementation positively affects child intellectual functioning at 6 y of age: A randomized controlled trial in Vietnam [A suplementação com múltiplos micronutrientes na pré-concepção afeta positivamente o funcionamento intelectual da criança aos 6 anos de idade: um ensaio clínico randomizado e controlado no Vietname]. *Am J Clin Nutr*. 2021;113(5):1199-1208. doi:10.1093/AJCN/NQAA423
45. D'souza N, Behere R V., Patni B, et al. Pre-conceptional Maternal Vitamin B12 Supplementation Improves Offspring Neurodevelopment at 2 Years of Age: PRIYA Trial [A suplementação materna com múltiplos micronutrientes (Vitamina B12) na pré-concepção melhora o neurodesenvolvimento da descendência aos 2 anos de idade: ensaio PRIYA]. *Front Pediatr*. 2021;9. doi:10.3389/FPED.2021.755977,
46. Central Technical Co-ordinating Unit, ICMR. Multicentric study of efficacy of periconceptional folic acid containing vitamin supplementation in prevention of open neural tube defects from India [Estudo multicêntrico da eficácia da suplementação periconcepcional com múltiplos micronutrientes contendo ácido fólico na prevenção de defeitos abertos do tubo neural na Índia]. *Indian J Med Res*. 2000;112:206-211.
47. Moriarty-Craige SE, Ramakrishnan U, Neufeld L, Rivera J, Martorell R. Multivitamin-mineral supplementation is not as efficacious as is iron supplementation in improving hemoglobin concentrations in nonpregnant anemic women living in Mexico [A suplementação com múltiplos micronutrientes não é tão eficaz quanto a suplementação com ferro na melhoria das concentrações de hemoglobina em mulheres anêmicas não grávidas que vivem no México]. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;80(5):1308-1311. doi:10.1093/ajcn/80.5.1308
48. Gunaratna NS, Masanja H, Mrema S, et al. Multivitamin and iron supplementation to prevent periconceptional anemia in rural Tanzanian women: A randomized, controlled trial [Suplementação com múltiplos micronutrientes e ferro para prevenir a anemia periconcepcional em mulheres rurais da Tanzânia: um ensaio clínico randomizado e controlado]. *PLoS One*. 2015;10(4). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0121552,
49. Taneja S, Chowdhury R, Dhabhai N, et al. Impact of a package of health, nutrition, psychosocial support, and WaSH interventions delivered during preconception, pregnancy, and early childhood periods on birth outcomes and on linear growth at 24 months of age: Factorial, individually randomised controlled trial [Impacto de um pacote de intervenções de saúde, nutrição, apoio psicossocial e WaSH aplicadas durante a pré-concepção, gravidez e primeira infância nos desfechos clínicos do nascimento e no crescimento linear aos 24 meses de idade: um ensaio clínico controlado, fatorial e individualmente randomizado]. *The BMJ*. 2022;379. doi:10.1136/BMJ-2022-072046,
50. West KP, Shamim AA, Mehra S, et al. Effect of maternal multiple micronutrient vs iron-folic acid supplementation on infant mortality and adverse birth outcomes in rural Bangladesh: the JiVitA-3 randomized trial [Efeito da suplementação materna com múltiplos micronutrientes vs. ferro-ácido fólico na mortalidade infantil e desfechos adversos do nascimento no Bangladesh rural: o ensaio clínico randomizado JiVitA-3]. *JAMA*. 2014;312(24):2649-2658. doi:10.1001/JAMA.2014.16819
51. West K, Ali H, Alland K, et al. Periconceptional multiple micronutrient supplementation reduces risk of early pregnancy loss in rural Bangladesh: The JiVitA-5 Trial. *Ann Nutr Metab*. 2023;(suppl 1(79):14-1172.
52. Diamond-Smith N, Puri MC, Borak L, et al. Cluster randomised controlled trial of a household-level, group preconception nutrition awareness and norm intervention (SUMADHUR) combined with multiple micronutrient supplements (MMS) for newly married households: a protocol [Ensaio clínico controlado e randomizado por clusters de uma intervenção de sensibilização nutricional e normas grupais ao nível do domicílio na pré-concepção (SUMADHUR) combinada com suplementos de múltiplos micronutrientes (MMS) para recém-casados: um protocolo]. *BMJ Open*. 2025;7(15):e103488. doi:https://doi.org/10.1136/bmjopen-2025-103488
53. Silubonde TM, Draper CE, Baumgartner J, Ware LJ, Smuts CM, Norris SA. Barriers and facilitators of micronutrient supplementation among non-pregnant women of reproductive age in Johannesburg, South Africa [Barreiras e facilitadores da suplementação com múltiplos micronutrientes entre mulheres em idade reprodutiva não grávidas em Joanesburgo, África do Sul]. *PLOS Global Public Health*. 2022;2(11):e0001310. doi:10.1371/JOURNAL.PGPH.0001310
54. Gelaw KA, Atalay YA, Gebeyehu NA. Unintended pregnancy and contraceptive use among women in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis [Gravidez não planejada e uso de métodos contraceptivos entre mulheres em países de rendimento baixo e médio: revisão sistemática e meta-análise]. *Contraception and Reproductive Medicine*. 2023;8(1):55-. doi:10.1186/S40834-023-00255-7
55. Ohly H, Fuller S, Mates E, James P. Preconception Nutrition for Women and Adolescent Girls in Undernourished Contexts: A Review of Evidence and Guidelines [Nutrição na pré-concepção para mulheres e raparigas adolescentes em contextos de subnutrição: uma revisão de evidências e diretrizes].; 2025.
56. Tong H, Walker N. Current levels of coverage of iron and folic acid fortification are insufficient to meet the recommended intake for women of reproductive age in low- and middle-income countries [Os níveis atuais de cobertura da fortificação com ferro e ácido fólico são insuficientes para atingir a ingestão recomendada para mulheres em idade reprodutiva em países de rendimento baixo e médio]. *J Glob Health*. 2021;11:18002. doi:10.7189/JOGH.11.18002
57. Coomson JB, Smith NW, McNabb W. Impacts of Food Fortification on Micronutrient Intake and Nutritional Status of Women of Reproductive Age in Africa—A Narrative Review [Impactos da fortificação alimentar na ingestão de micronutrientes e no estado nutricional de mulheres em idade reprodutiva em África — Uma revisão narrativa]. *Advances in Nutrition*. 2025;16(7):100463. doi:10.1016/J.ADVNUT.2025.100463



APÊNDICES

Tabela Apêndice 1 – Resumo dos ensaios clínicos com UNIMMAP MMS na pré-concepção em LMICs

Estudo (e publicações associadas); ROB	População	Intervenção	Duração da intervenção pré-concepcional	Controlo	Resultados
MMS durante a pre-concepção e IFA durante a gravidez					
<p>Estudo PMMST^{29,31,32} (Gulati, 2009; Khulan, 2012; Owens, 2015)</p> <p>Maioritariamente baixo ROB para Owens (Das, 2024) mas elevado ROB para Khulan/Copper (Ali, 2025)</p>	Mulheres não grávidas (17-45A), Gambia N = 376	UNIMMAP diário na pré-concepção; IFA (60 mg de ferro elementar e 250 µg de folato) aquando a gravidez	Até aos 12–14 meses (até à ocorrência de gravidez)	Placebo diário na pré-concepção; IFA (60 mg de ferro elementar e 250 µg de folato) após confirmação de gravidez	A MMS aumentou a concentração de hemoglobina (DM: 0.6g/dL no geral, e 1.2g/dL em participantes anémicas) e reduziu o risco de anemia em 41%, 12 meses após o início da suplementação (Gulati, 2009); efeitos positivos nos padrões de metilação do genoma em recém-nascidos (Khulan, 2012). A função vascular da placenta foi modificável pela suplementação periconcepcional com micronutrientes, mas não afetou adicionalmente outras variáveis da função placentária (Owens 2015).
MMS durante a pré-concepção e gravidez (ou gravidez e pós-parto)					
<p>Sumarmi, 2015^{33,34} and Surnami, 2017 (abstract)</p> <p>Elevado ROB (Ali, 2025)</p>	Mulheres recém-casadas (16-35A) Indonésia N = 115	UNIMMAP MMS a cada 2 dias na pré-concepção; diariamente durante a gravidez	2-6 meses antes da gravidez	Placebo durante a pré-concepção; IFA diário (60 mg de ferro e 250 µg de ácido fólico) durante a gravidez	A MMS melhorou significativamente a sobrevivência fetal (>37 semanas: 96.2% vs 81.8%; OR = 6) e resultou numa concentração de IGF-1 no sangue do cordão umbilical não significativamente mais elevada, p=0.07 (Sumarmi, 2015); também resultou em valores significativamente mais elevados de lactogénio placentário humano, peso da placenta e peso ao nascimento (Sumarmi, 2017).
<p>Widasari (2019; 2020)^{35,36}</p> <p>Elevado ROB (Ali, 2025)</p>	Mulheres não grávidas Indonésia N = 19	UNIMMAP MMS durante a pré-concepção*; UNIMMAP MMS diário durante a gravidez	Não reportado	IFA (250 µg de ácido fólico e 200 mg de ferro) na pré-concepção*; IFA diário durante a gravidez	A MMS resultou num aumento significativo do peso à nascença em 193 g (Widasari, 2019) e comprimento em 1.64 cm (Widasari, 2020). <i>Nota: tamanho de amostra muito reduzido e publicação de difícil compreensão.</i>
<p>Baxter, 2025³⁹</p>	Mulheres não grávidas (15-23 A) Paquistão N = 186	UNIMMAP MMS duas vezes por semana durante a pré-concepção; diariamente durante a gravidez e o pós-parto (6 meses)	Máximo de 2 anos	Padrão de cuidados local (IFA diário durante a gravidez e pós-parto)	A MMS aumentou a concentração de iodo no leite (DM 45 µg/L), bem como de vitamina A (DM 1.5 µg/g de gordura) , mas não de vitaminas B12 ou E, nem de folato. Também não se verificaram efeitos no crescimento do bebé.

* semanalmente se não estiver a menstruar; diariamente durante a menstruação. ROB = Risco de Viés, se aplicável (conforme avaliado pelas revisões sistemáticas Das, 2024²⁶ e Ali, 2025²⁷)



Tabela Apêndice 2 – Resumo dos estudos que forneceram formulações semelhantes ao UNIMMAP MMS na pré-concepção em LMICs

Estudo (e publicações associadas); ROB	População	Intervenção	Duração da intervenção pré-concepcional	Controlo	Resultados
MMS durante a pré-concepção e IFA durante a gravidez					
<p>PRECONCEPT trial ^{40,41,42,43,44} (Ramakrishnan, 2016; Nguyen, 2016, 2017 a), 2017 b), 2021)</p> <p>Baixo ROB (Ali, 2025) Maioritariamente baixo ROB (Das, 2024)</p>	<p>Mulheres casadas (18-40 A) Vietnam N = 5011</p>	<p>1) MMS* semanalmente na pré-concepção (60 mg de ferro), seguido de IFA diário (60 mg Fe + 400 mg ácido fólico) durante a gravidez 2) IFA semanal (60 mg de ferro and 2800 µg de ácido fólico); seguido de IFA diário (60 mg Fe + 400 mg ácido fólico) durante a gravidez</p>	<p>Máximo de 2 anos</p>	<p>Ácido fólico semanalmente na pré-concepção (2800 µg), seguido de IFA diário (60 mg Fe + 400 mg ácido fólico) durante a gravidez</p>	<p>Em comparação com FA, MMS semanal ou IFA antes da concepção:</p> <ul style="list-style-type: none"> • não afetaram os desfechos clínicos ao nascimento (peso do bebê, parto pré-termo, SGA) em comparação com FA (Ramakrishnan, 2016), • apresentaram aumentos modestos nas reservas de ferro maternas (primeira consulta pré-natal e 3 meses pós-parto) e do bebê ao nascimento, sem impacto na anemia (Nguyen 2016), • apresentaram um LAZ superior (DM 0,1 no MMS; 0,14 no IFA) e uma redução no stunting (em 12% no MMS e 13% no IFA) aos 2 anos (Nguyen, 2017 a)); o IFA apresentou melhorias no desenvolvimento motor (fino). • não tiveram efeito nos sintomas depressivos pós-parto, mas beneficiaram as mulheres com risco de depressão (pontuações médias da EPDS mais baixas) no 1.º e 2.º trimestres (Nguyen, 2017 b)). <p>Em comparação com FA, a MMS (mas não o IFA) melhoraram certos domínios do funcionamento intelectual aos 6 anos de idade (Nguyen, 2021).</p>

MMS + B12 durante a pré-concepção e gravidez (ou gravidez e pós-parto)

<p>PRIYA Trial⁴⁵ (D'souza, 2021)</p>	<p>Raparigas adolescentes casadas e não grávidas (~17 A) Índia N = 74</p>	<p>1) B12 diária (2 µg/dia) + MMS diário**, durante a pré-concepção e gravidez 2) apenas B12 diária (2 µg/dia), durante a pré-concepção e gravidez. Ambos os grupos receberam IFA obrigatório por mandato governamental</p>	<p>Durante pelo menos 3 anos ou até ao nascimento do seu primeiro filho</p>	<p>Placebo (inclui o IFA obrigatório por mandato governamental: 100 mg de ferro + 500 µg de ácido fólico semanalmente na pré-concepção, seguido de IFA diário durante a gravidez)</p>	<p>A MMS diária combinada com um comprimido de vitamina B12 melhorou os níveis séricos de B12 durante a pré-concepção e gravidez (às 28 sem., média (pM) = 134 controlo vs. 164 MMS+B12 vs. 204 apenas B12), o que se refletiu em níveis mais elevados de holotranscobalamina (holo-TC) no sangue do cordão umbilical (média (pM) = 40,7 controlo vs. 79,4 MMS+B12 vs. 96,1 apenas B12); no entanto, não se registaram diferenças nos desfechos clínicos relacionados com o neurodesenvolvimento aos 2 anos de idade.</p>
---	---	---	---	---	---

*Semelhante ao UNIMMAP MMS, mas com 2800 µg de ácido fólico, 60 mg de ferro e uma quantidade superior de Vitamina D (600 UI) para ser consistente com as recomendações recentes do IOM.

**Os micronutrientes incluídos são semelhantes, mas as doses são cerca de 50% das RDA. O ferro e o ácido fólico foram excluídos devido ao IFA obrigatório por mandato governamental.

***FSIQ (β = 1,7; IC 95%: 0,1; 3,3), Índice de Memória de Trabalho (WMI) (β = 1,7; IC 95%: 0,2; 3,2) e PSI (Índice de Velocidade de Processamento) (β = 2,5; IC 95%: 0,9; 4,1). ROB = Risco de Viés, se aplicável (conforme avaliado pelas revisões sistemáticas Das, 2024²⁶ e Ali, 2025²⁷)



Tabela Apêndice 3 – Resumo dos estudos que forneceram outras formulações de MMS (que continham entre 10 a 29 micronutrientes) na pré-concepção em LMICs

Estudo (e publicações associadas); ROB	População	Intervenção	Duração da intervenção pré-concepcional	Controlo	Resultados
ICMR, 2000 ⁴⁶ Algumas preocupações/ROB (Ali, 2025)	Mulheres com antecedentes de parto de uma criança com DNT Índia N = 466	MMS diário (com 11 micronutrientes (MN) e 4 mg de ácido fólico (FA)) <u>durante a pré-concepção e gravidez (3 meses)</u>	Pelo menos um mês antes da concepção e até aos 3 meses após a concepção	Placebo (ferro e cálcio)	A recorrência de DNT no grupo MMS foi de 2,92% em comparação com 7,04% no grupo placebo, mas a diferença não foi estatisticamente significativa.
Moriarty-Craige, 2004 ⁴⁷ Algumas preocupações/ROB (Ali, 2025)	Mulheres não grávidas México N = 152	MMS (14 MN, com 60 mg de ferro) 6 dias/semana <u>apenas durante a pré-concepção</u>	12 semanas	Ferro (60 mg) 6 dias/semana	As alterações na hemoglobina não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. No entanto, a alteração na hemoglobina nos indivíduos anémicos foi superior no grupo de controlo do que no grupo MMS.
Gunaratna, 2015 ⁴⁸ Baixo ROB (Ali, 2025)	Mulheres não grávidas e raparigas adolescentes (15–29 A) Tanzânia N = 802	1) IFA diário (30mg ferro + 400 µg FA) 2) MMS diário (30mg ferro, 10 MN correspondendo a ~ 1 RDA) por 6 meses <u>Durante a pré-concepção apenas</u>	6 meses	FA (400 µg)	Os níveis de hemoglobina não diferiram entre os tratamentos. No entanto, em comparação com o grupo de FA, verificou-se uma redução significativa no risco de anemia hipocrômica microcítica no braço de IFA (em 39%) e no braço de MMS (em 33%) .
WINGS trial ⁴⁹ (Taneja, 2022) Maioritariamente baixo ROB (Das, 2024)	Mulheres casadas (18-30 A) com nenhuma ou uma criança Índia N = 13,500	Pacote de intervenções: 1) Intervenções pré-concepção, gravidez e primeira infância 2) Apenas intervenções na pré-concepção (seguido do padrão de cuidados local na gravidez**) 3) Intervenções na gravidez e primeira infância	Até confirmação da gravidez ou até 18 meses de acompanhamento	Em intervenções no período pré-concepcional e nos programas de cuidados de rotina durante a gravidez e a primeira infância**	Em comparação com os grupos “sem pré-concepção” (grupo 3 e grupo controlo), os grupos com intervenção no período pré-concepcional (grupos 1 e 2) apresentaram uma redução significativa do baixo peso ao nascimento (RR 0,85), de SGA (0,85) e stunting à nascença (0,81) , não se tendo observado diferenças nos desfechos antropométricos avaliados aos 24 meses de idade.

*Intervenções no período pré-concepcional: suplementação semanal com IFA, MMS com 29 micronutrientes, 3 vezes por semana, fornecimento de ovos/leite se IMC < 21 kg/m², rastreio e tratamento da desnutrição e da anemia, apoio psicossocial e intervenções em água, saneamento e higiene (WaSH).

Intervenções durante a gravidez e no pós-parto: suplementação diária com MMS contendo 29 micronutrientes + IFA, cálcio e vitamina D; lanches preparados localmente e leite 6 dias por semana; suplemento adicional semanal equilibrado em energia e proteína (BEP) se IMC < 25 kg/m²; apoio psicossocial e intervenções em água, saneamento e higiene (WaSH).

**Suplementação semanal com IFA para mulheres sem anemia no período pré-concepcional; suplementação diária com IFA, cálcio e vitamina D durante a gravidez e o pós-parto, além do fornecimento de alimentos suplementares através do programa ICDS.

ROB = Risco de Viés, quando aplicável (conforme avaliado pelas revisões sistemáticas Das, 2024²⁶ e Ali, 2025²⁷)



Tabela Apêndice 4 – Resumo dos estudos em curso ou recentemente finalizados que forneceram UNIMMAP MMS na pré-concepção em LMICs

Estudo (e publicações associadas)	População	Intervenção	Controlo	Desfechos avaliados ou resultados (se disponíveis)
MMS durante a pré-concepção e gravidez (ou gravidez e pós-parto)				
JiVitA-5 trial ⁵¹ West, 2023 (Abstract de uma conferência)	Mulheres primígravidas em contexto rural Bangladesh N = 4269	Suplementação diária com UNIMMAP MMS desde o período pré-concepcional até às 12 semanas de gestação. No final do 1.º trimestre, todas as mulheres passaram a receber MMS em regime aberto (<i>open label</i>) até 3 meses após o parto.	Placebo diário até ao 1.º trimestre, com mudança posterior para MMS em regime aberto até 3 meses após o parto.	A taxa de aborto espontâneo foi de 11,3% no grupo placebo e de 8,9% no grupo MMS. A suplementação com MMS reduziu o risco de aborto espontâneo (<24 semanas) em 23% (RR: 0,77; IC 95%: 0,63–0,95). Não se observou um efeito aparente no risco de morte fetal nem de parto pré-termo (<37 semanas). <i>“Os nutrientes de interesse incluem as vitaminas E e D, ambas frequentemente em défice nas zonas rurais do Sul da Ásia e associadas ao risco de aborto espontâneo.”</i>
Diamond-Smith, ⁵² 2025 (em curso)	Mulheres primígravidas no Nepal N = desconhecido	Intervenção educativa em grupo (Sumadhur) durante 5 meses + suplementação com UNIMMAP MMS por cerca de 18 meses (3 ciclos de 180 comprimidos).	Padrão de cuidados local (MMS disponível gratuitamente nos centros de saúde nas aldeias de controlo).	Desfechos: <u>Primários:</u> Alteração na prevalência de anemia e de défice/insuficiência em micronutrientes (ferro, folato e vitamina B12) <u>Secundários:</u> Comportamentos reprodutivos, desfechos clínicos do parto e dinâmicas das relações intra-familiares.





© Lucian Coman | Shutterstock.com

**Aceda à Versão Deste
Documento em Inglês e
Francês**



Citação sugerida: Grupo Técnico Consultivo sobre Suplementação de Múltiplos Micronutrientes (MMS TAG). *Resumo Técnico: Suplementação de Múltiplos Micronutrientes Durante a Pré-conceção em Países de Rendimento Baixo e Médio.* Washington, DC: Micronutrient Forum; 2026.

SOBRE O HMHB

O **Healthy Mothers Healthy Babies Consortium (HMHB)**, organizado pelo **Micronutrient Forum**, é a plataforma central para a evidência, conhecimento, colaboração e advocacia em nutrição materna. O HMHB acelera o progresso ao promover a ação coletiva em intervenções prioritárias críticas, tais como a suplementação com múltiplos micronutrientes (**MMS**) e a suplementação energética e proteica equilibrada (**BEP**), estratégias comprovadas para melhorar os desfechos clínicos maternos e neonatais, particularmente nos países de rendimento baixo e médio (LMIC). Composto por mais de 450 indivíduos e organizações, o HMHB também acolhe Grupos Técnicos Consultivos (TAG) sobre MMS e BEP, reunindo especialistas em nutrição, saúde materna e saúde pública para interpretar a evidência, identificar lacunas no conhecimento e fornecer orientação a governos, ONG e parceiros.

Visite o nosso [website](#) para aceder ao mais recente conhecimento, evidência, orientações e ferramentas sobre nutrição materna. Explore o [Mapa Mundial de MMS](#), o [Knowledge Hub](#), o [Advocacy Resource Center](#), as curtas-metragens [Women's Voices](#) e os vídeos [Knowledge Bytes](#). Junte-se a nós para promover a nutrição feminina para construir futuros promissores. [Torne-se membro](#).



hmhb.micronutrientforum.org



HMHB@micronutrientforum.org



Micronutrient Forum



MNForum

