



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

Unidade de Medicina da Reprodução

**Qual o impacto do IMC da mulher nos desfechos reprodutivos dos tratamentos de inseminação intrauterina?**

Joana Diniz Carreiro

**Orientado por:**

Professora Doutora Ana Catarina Ferreira Policiano

---

**MAIO'2023**



# Resumo

## Introdução

A infertilidade é uma condição de elevada prevalência mundial, com diferentes etiologias. A Inseminação Intrauterina (IIU) coloca-se como primeira opção terapêutica para casais com infertilidade inexplicada de curta duração ou fator masculino ligeiro.

Entre os fatores de risco associados à infertilidade, pela sua potencial reversibilidade, destaca-se o Índice de Massa Corporal (IMC) feminino aumentado, reconhecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um problema de saúde pública *major*.

Apesar disto, o impacto do IMC na taxa de sucesso da IIU não se encontra ainda totalmente estabelecido.

## Objetivo

Avaliar se existe associação entre o IMC feminino e os desfechos reprodutivos após IIU.

## Material e Métodos

Estudo retrospectivo através da consulta da base de dados da Unidade de Medicina da Reprodução (UMR) do Hospital de Santa Maria (HSM), que incluiu 2319 ciclos de IIU realizados entre 1 de janeiro de 2012 e 31 de dezembro de 2022.

O desfecho primário do estudo foi a taxa de gravidez clínica. O desfecho secundário foi a taxa de nado-vivo.

## Resultados

Registaram-se 272 gravidezes clínicas (11,7%), das quais em 256 foi possível averiguar o desfecho final; obteve-se uma taxa de nado-vivo de 8,2% (n = 191).

Uma maior probabilidade de gravidez clínica, com significado estatístico, obteve-se para menor idade feminina (p= 0,02) e presença de mais de 1 folículo com tamanho superior a 16 mm (p = 0,002).

A maior probabilidade de nado-vivo, com significado estatístico, obteve-se para menor idade feminina ( $p \geq 0,001$ ) e menor IMC ( $p = 0,02$ ). O IMC manteve significado quando ajustado para a idade [OR 0,93 (IC 95% 0,88-0,99),  $p=0,035$ ].

### Conclusões

Na nossa amostra, um maior IMC feminino não demonstrou associação significativa com a diminuição da taxa de gravidez clínica após IIU, mas associou-se a menor taxa de nado-vivo. Estes resultados reforçam a importância de estratégias de modificações de estilos de vida prévias à gravidez.

### Palavras-Chave

IMC Feminino; Infertilidade Feminina; Inseminação Intrauterina; Taxa de Gravidez Clínica; Taxa de Nado-Vivo;

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados

# Abstract

## Introduction

Infertility is a highly prevalent condition worldwide, with different causes. Intrauterine Insemination (IUI) is considered as the primary therapeutic option for couples with unexplained infertility of short duration or mild male factor.

The elevated female Body Mass Index (BMI) gains importance among the risk factors associated with infertility, due to its potential for being reversed. This condition has been recognized by the World Health Organization (WHO) as a *major* public health problem.

However, the impact of BMI on the success rate of IUI is not yet fully established.

## Objective

To evaluate whether there is an association between female BMI and reproductive outcomes after IUI.

## Materials and Methods

A retrospective study was conducted by revising the database of the Unidade de Medicina da Reprodução (UMR) of Hospital de Santa Maria (HSM), which included 2319 IUI performed between January 1, 2012, and December 31, 2022.

Primary outcome of the study was the clinical pregnancy rate. Secondary outcome was the live-birth rate.

## Results

A total of 272 clinical pregnancies were recorded (11.7%), with complete follow up for 256; the live-birth rate was 8.2% (n = 191).

A higher probability of clinical pregnancy, with statistical significance, was associated with younger female age (p=0.02) and the presence of more than one follicle measuring 16 mm or more (p=0.002).

A higher probability of live birth, with statistical significance, was associated with younger female age ( $p < 0.001$ ) and lower BMI ( $p = 0.02$ ). The statistical significance for BMI was maintained after adjusting for age [OR 0.93 (95% CI 0.88-0.99),  $p = 0.035$ ].

### Conclusions

In our sample, a higher female BMI did not show a significant association with a lower clinical pregnancy rate after IUI, but it was associated with a lower rate of live birth. These results reinforce the importance of improving lifestyle prior to pregnancy.

### Keywords

Clinical Pregnancy Rate, Female BMI, Female Infertility, Intrauterine Insemination, Live-Birth Rate

The Final Work is solely the responsibility of its author, and FMUL assumes no responsibility for the content presented in it.

## Índice

|                                    |      |
|------------------------------------|------|
| Resumo .....                       | i    |
| Abstract .....                     | iii  |
| Glossário .....                    | vi   |
| Introdução .....                   | 7    |
| Objetivo e Hipótese do estudo..... | 10   |
| Materiais e Métodos .....          | 11   |
| Análise Estatística .....          | 13   |
| Resultados .....                   | 14   |
| Discussão .....                    | 18   |
| Conclusões .....                   | 22   |
| Referências Bibliográficas.....    | xxii |

### Índice de Figuras

|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| Figura 1 – Fluxograma do estudo..... | 12 |
|--------------------------------------|----|

### Índice de Tabelas

|   |    |
|---|----|
| Tabela I – Características da população, estratificada de acordo com o desfecho gravidez clínica.....     | 15 |
| Tabela II – Características da amostra de grávidas, estratificada de acordo com o desfecho nado-vivo..... | 16 |

## Glossário de Abreviaturas e Siglas

**BMI** - Body Mass Index

**CHULN** – Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte

**DIP** - Doença Inflamatória Pélvica

**FIV** - Fertilização *in vitro*

**GIG** – Grande para a Idade Gestacional

**HSM** – Hospital de Santa Maria

**IC** – Intervalo de Confiança

**ICSI** - Injeção Intracitoplasmática

**IMC** – Índice de massa corporal

**IQR** - Desvio interquartil

**LIG** – Leve para a Idade Gestacional

**OMS** – Organização Mundial da Saúde

**OR** – *Odds Ratio*

**PMA** – Procriação medicamente assistida

**PPT** - Parto pré-termo

**RR** – *Relative Risk*

**SOP** - Síndrome dos Ovários Poliquísticos

**UMR** – Unidade de Medicina da Reprodução

**WHO** - *World Health Organization*

## Introdução

A infertilidade é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como a incapacidade de um casal heterossexual engravidar após 12 meses de relações sexuais regulares, sem uso de métodos contraceptivos (World Health Organization (WHO) - Infertility, 2023).

A infertilidade pode ser classificada de acordo com o fator identificado (feminino, masculino ou misto), ou pode ser inexplicada, quando não é encontrada nenhuma alteração que justifique a infertilidade conjugal, que representa cerca de 15% dos casos; dentro das causas femininas incluem-se: disfunção ovulatória, nomeadamente associada à Síndrome dos Ovários Poliquísticos (SOP), alterações da cavidade uterina ou alterações tubárias, tais como as causadas por sequelas da Doença Inflamatória Pélvica (DIP); nas situações de infertilidade de causa masculina, a maioria são inexplicadas e manifestam-se como alterações no espermograma (Carson *et al.*, 2021; Vander Borgh *et al.*, 2018).

A infertilidade pode também ser classificada como primária ou secundária, tendo em conta a existência, ou não, de gravidez prévia com parto e/ou aborto. Estima-se que a infertilidade secundária possa afetar cerca de 10,5% das mulheres em idade reprodutiva (Mascaranhas *et al.*, 2012).

A prevalência da infertilidade a nível mundial será de 10 a 15%. Em Portugal, os números publicados no estudo Afrodite, realizado em 2009, estimaram uma prevalência de 9% (Bala *et al.*, 2021; Silva-Carvalho *et al.*, 2009; Boivin *et al.*, 2007).

Não obstante a elevada prevalência da infertilidade, estima-se que apenas metade dos casais procurem ajuda médica para a reprodução, dos quais, menos de um quarto estará a ser acompanhado em tratamentos de Procriação Medicamente Assistida (PMA) (Boivin *et al.*, 2007).

Vários fatores de risco estão implicados nas alterações da fertilidade dos casais, podendo ser irreversíveis, como a idade, ou potencialmente reversíveis, tais como fatores do estilo de vida, designadamente hábitos alimentares, tabágicos e sedentarismo (Bala *et al.*, 2021; Datta *et al.*, 2016).

Em Portugal, em 2021, a idade materna média ao nascimento do primeiro filho foi de 30,9 anos (em 2000, a idade média era de 26,5 anos), acréscimo este que se correlaciona com os dados europeus. Este adiamento da idade materna ao primeiro filho influencia de forma relevante os desfechos reprodutivos, pelo declínio significativo da fertilidade que se verifica a partir dos 25-30 anos (Pordata, 2022; Eijkemans *et al.*, 2014). Existe evidência que os casais com nível de escolaridade superior e um melhor *status* socioeconómico tendem a adiar a idade materna da primeira tentativa de gravidez (WHO Regional Office for Europe, 2022; Bala *et al.*, 2021; Datta *et al.*, 2016).

Apesar da maioria das mulheres se encontrar sensibilizada para a deterioração da fertilidade com a idade (Eijkemans *et al.*, 2014), numa revisão de 2008 observou-se que a maioria das mulheres acreditava, equivocadamente, que este declínio poderia ser ultrapassado de forma ilimitada através do recurso às técnicas de PMA (Maheshwari *et al.*, 2008).

Como importante fator de risco, relevante pela sua potencial reversibilidade, temos o aumento do Índice de Massa Corporal (IMC) feminino, que se traduz numa acumulação excessiva ou anormal de gordura afetando a saúde global e reprodutiva. Considera-se excesso de peso um IMC igual ou superior a 25 Kg/m<sup>2</sup> e obesidade um IMC igual ou superior a 30 Kg/m<sup>2</sup>. Pela sua tendência crescente e relevância a nível mundial, em 1997, a OMS declarou a obesidade como problema de saúde pública *major* e uma epidemia global (WHO – Obesity and Overweight, 2021).

Em 2022, a dados apresentados pela OMS estimaram que mais de metade dos adultos dos Estados Membros da Europa viviam com excesso de peso ou obesidade. Os últimos dados da população portuguesa, em 2019, referem uma prevalência nacional de

obesidade situada nos 17,5% (com uma subida de 1,3% desde 2014), sendo ligeiramente superior no subgrupo das mulheres em idade fértil (20%) (Eurostat, 2022; WHO Regional Office for Europe, 2022).

O excesso de peso promove várias alterações fisiopatológicas, promovendo uma disfunção multiorgânica, sendo, conseqüentemente, considerado um fator de risco *major* para várias doenças crónicas, nomeadamente cardiovasculares, endócrinas ou neoplásicas; está também descrito na literatura como sendo um fator de risco para a infertilidade. (Sørensen *et al.*, 2010; Robker *et al.*, 2009; van der Steeg *et al.*, 2008).

A redução da fecundidade subsquente ao excesso de peso é multifatorial, associando-se à supressão do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, a alterações metabólicas e hormonais e a alterações fisiopatológicas no ovário, podendo resultar em distúrbios no ciclo menstrual. A obesidade em associação com oligomenorreia é ainda um fator de risco para patologia endometrial (Bala *et al.*, 2021; Silvestris *et al.*, 2018; Brewer *et al.*, 2010; Gesink Law *et al.*, 2007).

Um maior IMC associa-se também a um risco superior morbilidade na gravidez, estando demonstrado que as mulheres obesas possuem, nomeadamente, um risco 4 a 6 vezes superior de diabetes gestacional, um risco de 3 a 10 vezes superior de pré-eclâmpsia e a uma duplicação do risco de feto grande para a idade gestacional (GIG), bem como um aumento da taxa de aborto espontâneo (OR 1,67), comparativamente com mulheres com um IMC normal; a obesidade correlaciona-se ainda com desfechos obstétricos adversos como o aumento da taxa de parto pré-termo (OR 2,79), a uma duplicação da taxa de cesariana e a um aumento morbilidade materna, nomeadamente um aumento do risco de hemorragia pós-parto (OR 1,43) (Bala *et al.*, 2021; Mahmood *et al.*, 2020; Broughton DE *et al.*, 2017; Poston L *et al.*, 2016; Koning *et al.*, 2010).

O tratamento da infertilidade pode implicar o recurso a técnicas de Procriação Medicamente Assistida (PMA); a inseminação intrauterina (IIU) é o método de PMA recomendado como primeira linha na presença de infertilidade conjugal por infertilidade

inexplicada de curta duração ou em casos selecionados de fator masculino ligeiro; pode ainda ser uma técnica a considerar em casos de disfunção ovulatória (Van Voorhis *et al.*, 2001).

Para que o casal seja elegível para IIU, é recomendado que o espermograma tenha uma contagem total de espermatozoides móveis superior a cinco milhões, apesar de alguns autores defenderem uma contagem superior a 10 milhões. Em certos casos, é realizada lavagem de esperma, sendo, nesses casos, recomendada uma contagem superior a um milhão de espermatozoides móveis. No entanto, é de realçar que a probabilidade de gravidez se correlaciona positivamente com uma maior contagem de espermatozoides. Quando a contagem total de espermatozoides é inferior à recomendada, ou nos casos em que existe fator masculino grave, opta-se por realizar Fertilização in Vitro (FIV) ou Injeção Intracitoplasmática (ICSI) (Starosta *et al.*, 2020).

### **Objetivo e Hipótese do estudo**

O principal objetivo deste estudo é avaliar o impacto do IMC feminino nos desfechos da Inseminação Intrauterina na população seguida na consulta de Medicina da Reprodução do HSM-CHULN entre 2012 e 2022.

A hipótese colocada é que o aumento do IMC feminino se associe a uma diminuição das taxas de sucesso da IIU, traduzindo-se numa menor taxa de gravidez clínica e numa menor taxa de nado-vivo.

## Materiais e Métodos

Esta tese consiste num estudo retrospectivo já revisto pela Comissão de Ética do Centro Académico de Medicina de Lisboa e do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte (CHULN).

Foi realizada uma análise retrospectiva dos ciclos de IIU realizados no período entre 1 de janeiro de 2012 e 31 de dezembro de 2022, através da consulta das bases de dados da Unidade de Medicina da Reprodução (UMR) do Departamento de Obstetrícia, Ginecologia e Medicina da Reprodução do HSM – CHULN.

Os critérios de elegibilidade para realização da IIU na UMR são: a permeabilidade de ambas as Trompas de Falópio, documentada através de histerossalpingografia e/ou histerossonossalpingografia e/ou prova de cromotubação tubária durante laparoscopia; um espermograma sem alterações ou com alterações *minor* (contagem total de espermatozoides móveis após lavagem superior a um milhão) e uma infertilidade com duração inferior a 36 meses.

O protocolo da UMR para a estimulação ovárica prévia a IIU implica a administração de gonadotrofinas na dose de 150 UI/dia ao 5º, 7º e 9º dias do ciclo menstrual, se idade < 35 anos, ou ao 3º, 5º e 7º dias do ciclo menstrual, se idade  $\geq$  35 anos, com adaptações individualizadas, sempre que necessário. É realizada uma ecografia de monitorização pelo 11º dia do ciclo com avaliação da espessura endometrial e da existência de folículos peri-ovulatórios - com tamanho igual ou superior a 16 milímetros (mm) de diâmetro. Consideram-se como critérios para administração de Ovitrelle® a existência de 1-3 folículos  $\geq$  16 mm e espessura endometrial  $\geq$  7mm. Sempre que existam > 3 folículos, o ciclo é cancelado, se 2-3 folículos, o casal é avisado da probabilidade de gestação múltipla e decide se pretende avançar com o tratamento.

Para este estudo, foram recolhidos os seguintes dados: IMC, idade e hábitos tabágicos femininos, tipo, causa e duração da infertilidade, espessura do endométrio e número de folículos com  $\geq$  16 mm no dia da ecografia prévia a IIU, dose total de gonadotrofinas

administradas ao longo do tratamento, bem como as características do esperma (tipo de alterações e número de espermatozóides inseminados).

O desfecho primário do estudo foi a gravidez clínica, definida como a presença de saco gestacional *in útero*, com embrião com atividade cardíaca, identificado em ecografia a partir das 7 semanas de gestação. O desfecho secundário foi a taxa de nados-vivos.

A gravidez foi considerada de termo quando o parto ocorreu a partir das 37 semanas; e como pré-termo, se este ocorreu entre as 24 e as 37 semanas de gestação.

Foram incluídos na análise todos os ciclos de IIU realizados por casais heterossexuais com história de infertilidade primária ou secundária em que foi utilizado esperma do próprio a fresco.

A infertilidade foi definida como a incapacidade de um casal heterossexual obter uma gravidez, após 12 meses de relações sexuais regulares, sem recurso a métodos contraceptivos.

O IMC foi calculado através da divisão do peso (em quilogramas) pelo quadrado da altura (em metros), de acordo com a OMS (WHO, 2000).

Os critérios de exclusão do estudo foram IIU com recurso a esperma de dador e/ou esperma criopreservado, Figura 1.

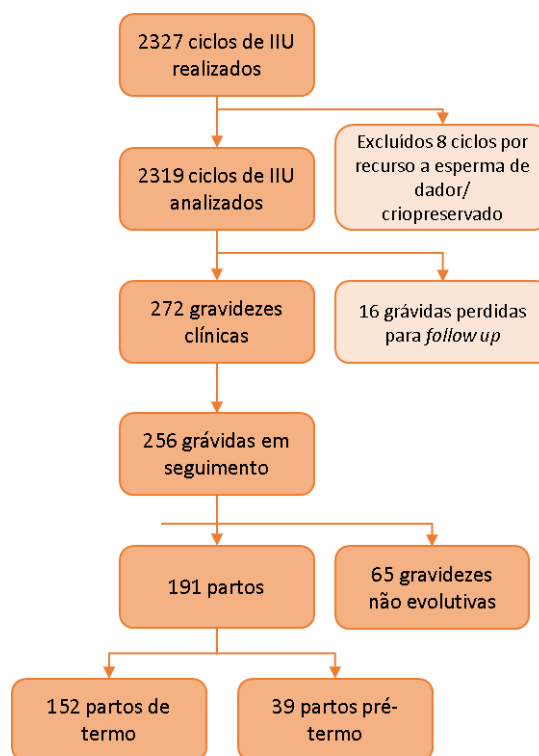


Figura 1 – Fluxograma do estudo. IIU – Inseminação Intrauterina

## Análise Estatística

A análise estatística foi realizada com recurso ao programa STATA, versão 14,2.

Para verificar a normalidade da distribuição das variáveis contínuas utilizou-se o teste de *Shapiro-Wilk*. As variáveis contínuas foram caracterizadas pelas suas medianas e intervalo interquartis (IQR) e comparadas entre si utilizando o teste de *Mann-Whitney*. As variáveis categóricas foram caracterizadas através do seu valor absoluto e frequência relativa e comparadas através do teste do qui-quadrado.

As comparações foram consideradas estatisticamente significativas quando o valor  $p$  foi inferior a 0,05.

Foi utilizada uma regressão logística de múltiplas variáveis para ajuste de potenciais fatores de confundimento, incluindo variáveis que obtiveram associação estatisticamente significativa com os desfechos reprodutivos na análise univariada. Os resultados obtidos foram expressos em *Odds Ratio* (OR), com intervalo de confiança (IC) de 95%.

## Resultados

Durante o período em estudo, foram realizados 2327 ciclos de IIU, na UMR do HSM. Após exclusão de 8 casos aplicando os critérios previamente definidos, foram analisados 2319 ciclos. Dos ciclos estudados, 272 resultaram em gravidez clínica, obtendo-se uma taxa de gravidez de 11,7% (272/2319), *vide* Figura 1.

Para a análise do desfecho nado-vivo, foram omitidas as mulheres grávidas que perderam seguimento (n=16), sendo que, das 256 gravidezes clínicas com avaliação subsequente, 191 (74,6%) obtiveram um desfecho favorável, resultando num parto com nado-vivo, dos quais 39 foram partos pré-termo (20,4%); em 65 casos, a gravidez foi não evolutiva (25,4%). Observou-se, no nosso estudo, uma taxa de nado-vivo de 8,2% (191/2319).

Na população do estudo, a idade da mulher variou entre 19 e 42 anos, com uma mediana de 35 anos e intervalo interquartis (IQR) 32-38 anos. Mais de metade das mulheres incluídas (56,1%) tinham mais de 35 anos.

O IMC feminino variou entre 16 Kg/m<sup>2</sup> e 47 Kg/m<sup>2</sup>, sendo a mediana de 23 Kg/m<sup>2</sup>, IQR 21-26 Kg/m<sup>2</sup>, sendo que, de acordo com a definição da OMS, 88 mulheres apresentavam baixo peso (3,8%), 1360 tinham um IMC normal (58,6%), 556 tinham excesso de peso (24,0%) e 315 eram obesas (13,6%).

Os hábitos tabágicos estavam presentes em 428 mulheres (18,5%).

O tipo de infertilidade mais comum na nossa amostra foi infertilidade inexplicada (71%), seguida de infertilidade por fator masculino ligeiro (17%) e, por último, de infertilidade por fator feminino (12%).

Na Tabela I são apresentadas as características da população, comparando de acordo com a existência ou não do desfecho “gravidez clínica”; na Tabela II, são apresentadas as mesmas características das grávidas, de acordo com o desfecho “nado-vivo”.

**Tabela I: Características da população (n = 2319), estratificada por gravidez**

|  | <b>Não Grávidas<br/>(n=2047)</b> | <b>Grávidas<br/>(n=272)</b> | <b>Valor p</b> |
|--|----------------------------------|-----------------------------|----------------|
| <b>Idade feminina</b> , anos [mediana (IQR)]                                   | 35 (32-38)                       | 34 (32-38)                  | <b>0,02</b>    |
| <b>IMC feminino</b> , Kg/m <sup>2</sup> [mediana (IQR)]                        | 23 (21-26)                       | 23 (21-27)                  | 0,73           |
| <b>Tabagismo feminino</b> , n (%)  | 368 (18,0)                       | 60 (22,1)                   | 0,10           |
| <b>Espessura do Endométrio</b> , no dia do <i>trigger</i> , mm [mediana (IQR)] | 10 (8-11)                        | 10 (9-11)                   | 0,09           |
| <b>&gt;1 folículo ≥16 mm</b> , no dia do <i>trigger</i> , n (%)                | 791 (38,6)                       | 131 (48,2)                  | <b>0,002</b>   |
| <b>Dose total de gonadotrofinas</b> , UI [mediana (IQR)]                       | 450 (450-600)                    | 450 (450-600)               | 0,08           |
| <b>Esperma com alterações ligeiras</b> , n (%)                                 | 547 (26,7)                       | 80 (29,4)                   | 0,35           |
| <b>Nº de espermatozóides inseminados</b> , x10 <sup>6</sup> [mediana (IQR)]    | 7,2 (2,6-16)                     | 6,4 (2,6-16)                | 0,25           |
| <b>Duração da infertilidade</b> , meses [mediana (IQR)]                        | 37 (28-51)                       | 36 (28-48)                  | 0,22           |
| <b>IIU considerada difícil</b> , n (%)   | 303 (14,8)                       | 35 (12,9)                   | 0,39           |
| <b>Tentativas anteriores de IIU</b> , n (%)                                    | 998 (48,8)                       | 132 (48,5)                  | 0,94           |

Legenda: IIU – inseminação intra-uterina; IMC – Índice de Massa Corporal; IQR – Intervalo Interquartis; mm – milímetros; UI – Unidades Internacionais.

Quando comparados os grupos de acordo com ambos os desfechos, a idade foi significativamente inferior no grupo que obteve gravidez clínica (p=0,02) e no grupo que teve parto com nado-vivo (p<0,001).

Não se verificou associação estatisticamente significativa entre o IMC feminino e o desfecho gravidez clínica (p=0,73). Relativamente ao grupo de grávidas após IIU, verificou-se que o grupo com parto com nado-vivo registou um menor IMC feminino, estatisticamente significativo, comparativamente ao grupo com gravidez não evolutiva [23 (21-26) vs 24 (22-27), p = 0,02].

Verificou-se ainda uma associação, estatisticamente significativa, entre as mulheres com gravidez clínica após IIU e uma maior proporção de mais de um folículo com tamanho superior ou igual a 16mm na ecografia no dia do *trigger*, comparativamente com as não grávidas (48,2% vs 38,6%, p = 0,002).

No grupo de mulheres obesas, verificou-se uma menor proporção de ecografias com mais de um folículo com tamanho superior ou igual a 16mm na ecografia no dia do *trigger*, comparativamente com as mulheres não obesas [27,7 % (87/314) vs 41,9 % (835/1991),  $p < 0,001$ ].

Quando ajustadas as variáveis estatisticamente significativas na análise univariada, para o desfecho gravidez clínica - idade e presença de mais de 1 folículo com tamanho superior ou igual a 16mm na ecografia no dia do *trigger*, a regressão logística de múltiplas variáveis demonstrou que ambas as variáveis mantiveram a sua associação estatisticamente significativa com o desfecho gravidez clínica: idade [OR 0,97 (IC 95% 0,94-0,99),  $p = 0,03$ ]; > 1 folículo  $\geq$  16mm no dia do *trigger* [OR 1,50 (IC 95% 1,16-1,94),  $p = 0,002$ ].

**Tabela II: Características da amostra de grávidas (n = 256), estratificadas de acordo com o desfecho nado-vivo**

|   | <b>Sem parto<br/>(n=65)</b> | <b>Nado-Vivos<br/>(n=191)</b> | <b>Valor p</b>   |
|---|-----------------------------|-------------------------------|------------------|
| <b>Idade feminina</b> , anos [mediana (IQR)]                                    | 37 (34-38)                  | 34 (31-38)                    | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>IMC feminina</b> , Kg/m <sup>2</sup> [mediana (IQR)]                         | 24 (22-27)                  | 23 (21-26)                    | <b>0,02</b>      |
| <b>Tabagismo feminino</b> , n (%)   | 14 (21,5)                   | 42 (22,0)                     | 0,94             |
| <b>Espessura do endométrio</b> , dia do <i>trigger</i> , mm [mediana (IQR)]     | 10 (8,3 – 11)               | 10 (9-11)                     | 0,61             |
| <b>&gt;1 folículo <math>\geq</math> 16 mm</b> , dia do <i>trigger</i> , n (%)   | 35 (53,8)                   | 90 (47,1)                     | 0,39             |
| <b>Dose total de gonadotrofinas</b> , UI [mediana (IQR)]                        | 450 (450-600)               | 450 (450-600)                 | 0,79             |
| <b>Esperma com alterações ligeiras</b> , n (%)                                  | 16 (24,6)                   | 55 (28,8)                     | 0,54             |
| <b>Número de espermatozóides inseminados</b> , x10 <sup>6</sup> [mediana (IQR)] | 8 (3,2-17,6)                | 6,4 (2,4-16)                  | 0,12             |
| <b>Duração da infertilidade</b> , meses [mediana (IQR)]                         | 36 (29-54)                  | 36 (27-48)                    | 0,63             |
| <b>IIU considerada difícil</b> , n (%)  | 5 (7,7)                     | 29 (15,2)                     | 0,12             |
| <b>Tentativas anteriores IIU</b> , n (%)  | 34 (52,3)                   | 87 (45,5)                     | 0,35             |

**Legenda:** IMC – Índice de Massa Corporal; IQR – Intervalo Interquartil; mm – milímetros; IIU – inseminação intrauterina; UI – Unidades Internacionais.

Na regressão logística de múltiplas variáveis para o desfecho nado-vivo com as variáveis estatisticamente significativas na análise univariada, idade e IMC femininos, verificou-se que, quando ajustadas entre si, as variáveis mantiveram uma associação estatisticamente significativa - uma maior idade [OR 0,87 (IC 95% 0,81-0,95), p=0,001] e um maior IMC femino [OR 0,93 (IC 95% 0,877-0,995), p = 0,035] traduziram-se numa menor probabilidade de parto com nado-vivo.

## Discussão

Na nossa amostra, verificou-se associação estatisticamente significativa entre menor idade feminina e probabilidade de gravidez clínica após IIU ( $p < 0,001$ ). Os dados prévios vão de encontro aos nossos resultados; de referir um estudo retrospectivo de 2021, onde se demonstrou uma queda acentuada dos desfechos reprodutivos entre os grupos etários <30 anos, 30-35 anos e >35 anos (15,34 % vs 14,52 % vs 2,22 %;  $p = 0,015$ ) (Guan *et al.*, 2021; Luke *et al.*, 2011).

Para o desfecho gravidez clínica após IIU, um maior IMC feminino não obteve significado estatístico, à semelhança da literatura existente (Starosta *et al.*, 2020; Souter *et al.*, 2011).

No entanto, para o desfecho nado-vivo, verificámos que um maior IMC feminino se associou, com significado estatístico, a uma menor taxa de nados-vivos após IIU ( $p = 0,02$ ). Existe pouca evidência a correlacionar o IMC feminino e o desfecho nado-vivo após IIU; contudo, observou-se que em dois estudos retrospectivos prévios, nos quais as pacientes foram classificadas em grupos de acordo com as classes de IMC da OMS (< 18,5; 18,5–24,5;  $\geq 25$ ), não existiu diferença significativa na análise para os vários desfechos da IIU (gravidez, taxa de abortos e nados-vivos) (Guan *et al.*, 2021; Whynott *et al.*, 2021); estes dados não são possíveis de ser comparados com os nossos uma vez que, dada a dimensão da nossa amostra e concretamente do número de casos com excesso de peso ( $n=556$ ) ou obesidade ( $n= 315$ ), no nosso estudo não foi possível avaliar esta variável de acordo com as categorias da OMS.

Adicionalmente, dados na literatura demonstraram um impacto mais desfavorável do IMC feminino nas taxas de sucesso dos tratamentos de PMA em idades mais jovens (Sneed *et al.*, 2008). Apesar de, no nosso estudo, termos obtido que o IMC é um fator que influencia a taxa de nado-vivo após IIU de forma independente da idade, não excluimos a possibilidade de uma associação mais forte nas idades inferiores, sendo para isso necessários estudos subsequentes, com avaliação por faixas etárias e categorias de IMC.

De referir ainda que, a maioria dos estudos que avaliam o impacto do IMC feminino nos desfechos reprodutivos das técnicas de PMA, nomeadamente o desfecho nado-vivo, baseiam-se em tratamentos de FIV/ICSI, para os quais existe consenso na comunidade científica do impacto negativo do IMC aumentado nos desfechos reprodutivos, tal como demonstrado por uma meta-análise de 2019, onde se verificou uma associação estaticamente significativa entre um maior IMC e uma menor taxa de nado-vivo [RR 0,85 (IC 95% 0,82–0,87)] (Sermondade *et al.*, 2019).

Assim, o nosso estudo tem importância por reforçar a importância do IMC feminino normal para um maior sucesso dos tratamentos de Inseminação Intrauterina, através da maior percentagem de nados-vivos, considerado o desfecho reprodutivo mais importante dos tratamentos de PMA.

A presença de mais de um folículo  $\geq 16$  mm na avaliação ecográfica no dia do *trigger* obteve associação estatisticamente significativa com uma maior probabilidade de gravidez clínica; não existindo consenso na literatura existente para esta variável (Tang *et al.*, 2021; van Rumsteet *al.*, 2008), deverá procurar-se, futuramente, realizar estudos que clarifiquem a existência ou não de uma associação com a probabilidade de obter uma gravidez clínica.

Na nossa amostra, verificámos ainda que o grupo de mulheres obesas apresentou uma menor proporção de ecografias com  $> 1$  folículo  $\geq 16$ mm no dia do *trigger*. Estes resultados são concordantes com um estudo de 2011, onde foi demonstrado que as mulheres com IMC superior desenvolviam um menor número de folículos com tamanho  $\geq 16$  mm na avaliação ecográfica, no dia do *trigger* (Souter *et al.*, 2011).

Numa revisão sistemática de 2020, os autores observaram que, quando realizado o ajuste das doses de gonadotrofinas durante a fase da estimulação ovárica para o IMC feminino, este deixou de influenciar a taxa de gravidez clínica após IIU (Starosta *et al.*, 2020). No protocolo da UMR, a dose de gonadotrofinas durante a estimulação prévia à IIU não é ajustada para o IMC, dado que não existe evidência robusta a favor deste ajuste.

Tendo em conta que obtivemos associação positiva entre  $> 1$  folículo  $\geq 16$  mm antes da IIU e a taxa de gravidez, e que verificámos que as mulheres obesas teriam uma menor proporção de  $> 1$  folículo  $\geq 16$  mm antes da IIU, assumindo que, ajustando a dose de gonadotrofinas para as mulheres obesas deixa de existir impacto significativo do IMC na taxa de gravidez, podemos hipotetizar que, nas mulheres obesas, uma maior dose de gonadotrofinas durante a estimulação ovárica poderá contribuir para obter  $> 1$  folículo  $\geq 16$  mm antes da IIU e, dessa forma, aumentar a taxa de gravidez clínica neste subgrupo, sendo necessários estudos posteriores para verificar esta relação.

Não obstante alguns estudos terem demonstrado um impacto negativo do tabagismo feminino nos desfechos reprodutivos, no nosso estudo não foi encontrado significado estatístico para nenhum dos desfechos avaliados após IIU, provavelmente pelas pequenas dimensões da amostra (Guan *et al.*, 2021; Purewal *et al.*, 2019; Bolúmar *et al.*, 2000).

Os nossos dados reforçam a importância de, à semelhança da literatura prévia, em consulta pré-concepcional e pré-natal, existir um aconselhamento das mulheres inférteis com excesso de peso/obesidade sobre o impacto do IMC aumentado na fertilidade feminina e, particularmente, nos desfechos perinatais, devendo ser promovidos estilos de vida saudáveis, concretamente com o objetivo de atingir um IMC normal (Corrales *et al.*, 2021; Page *et al.*, 2017; Vahratian *et al.*, 2009).

No entanto, é de realçar que os programas de perda de peso (valorizando uma perda de 10% em relação ao peso inicial), nas mulheres com excesso de peso e obesidade, também não têm um impacto consensual no aumento das taxas de gravidez após PMA: alguns autores defendem que se associa a um aumento da taxa de gravidez, quer espontânea, quer decorrente de PMA e a um aumento da taxa de nados-vivos (Kort, J.D. *et al.*, 2014); porém, noutros estudos verificou-se que o atraso no início dos tratamentos de PMA decorrente do tempo investido na tentativa de perda de peso pode implicar um efeito desfavorável do aumento da idade da mulher nos desfechos pós-PMA (Einarsson *et al.*, 2017) (Kort *et al.*, 2014) (Talmor *et al.*, 2015) (Sim *et al.*, 2014).

De referir ainda o potencial impacto da cirurgia bariátrica, em casos de obesidade mórbida, no aumento das taxas de sucesso dos tratamentos de PMA e nos desfechos perinatais, uma vez que existe evidência de que a cirurgia bariátrica e perda de peso consequente se associam a uma diminuição da morbidade da puérpera e do feto, nomeadamente, por menor risco de diabetes gestacional, pré-eclâmpsia e da taxa de cesarianas (Pg Baharuddin *et al.*, 2021; Rottenstreich *et al.*, 2018; Scholtz *et al.*, 2010), apesar das recomendações europeias serem de adiar a gravidez durante a fase de perda de peso (primeiros 12 meses) após a cirurgia, com o objetivo de diminuir desfechos adversos associados, tais como risco de aborto ou de LIG (Di Lorenzo *et al.*, 2020; Busetto *et al.*, 2018).

## Conclusões

No nosso estudo, um maior IMC feminino não demonstrou associação significativa com a taxa de gravidez clínica após IIU, mas associou-se a uma menor taxa de nado-vivo. Estes resultados reforçam a importância de estratégias de modificações de estilos de vida prévios à gravidez, sugerindo uma maior importância do IMC feminino na taxa de aborto espontâneo, na morbidade gestacional e na taxa de nado-vivo após IIU.

## Referências Bibliográficas

1. Bala, R., Singh, V., Rajender, S., & Singh, K. (2021). Environment, Lifestyle, and Female Infertility. *Reproductive sciences*, 28(3), 617–638. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00279-3>
2. Boivin, J., Bunting, L., Collins, J. A., & Nygren, K. G. (2007). International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Human reproduction*, 22(6), 1506–1512. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem046>
3. Bolúmar, F., Olsen, J., Rebagliato, M., Sáez-Lloret, I., & Bisanti, L. (2000). Body mass index and delayed conception: a European Multicenter Study on Infertility and Subfecundity. *American journal of epidemiology*, 151(11), 1072–1079. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010150>
4. Brewer, C. J., & Balen, A. H. (2010). The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction*, 140(3), 347–364. <https://doi.org/10.1530/REP-09-0568>
5. Broughton, D. E., & Moley, K. H. (2017). Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertility and sterility*, 107(4), 840–847. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.017>
6. Busetto, L., Dicker, D., Azran, C., Batterham, R. L., Farpour-Lambert, N., Fried, M., Hjelmæsæth, J., Kinzl, J., Leitner, D. R., Makaronidis, J. M., Schindler, K., Toplak, H., & Yumuk, V. (2017). Practical Recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the Post-Bariatric Surgery Medical Management. *Obesity facts*, 10(6), 597–632. <https://doi.org/10.1159/000481825>
7. Carson, S. A., & Kallen, A. N. (2021). Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*, 326(1), 65–76. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4788>
8. Corrales, P., Vidal-Puig, A., & Medina-Gómez, G. (2021). Obesity and pregnancy, the perfect metabolic storm. *European journal of clinical nutrition*, 75(12), 1723–1734. <https://doi.org/10.1038/s41430-021-00914-5>

9. Datta, J., Palmer, M. J., Tanton, C., Gibson, L. J., Jones, K. G., Macdowall, W., Glasier, A., Sonnenberg, P., Field, N., Mercer, C. H., Johnson, A. M., & Wellings, K. (2016). Prevalence of infertility and help seeking among 15 000 women and men. *Human reproduction*, 31(9), 2108–2118. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew123>
10. Di Lorenzo, N., Antoniou, S. A., Batterham, R. L., Busetto, L., Godoroja, D., Iossa, A., Carrano, F. M., Agresta, F., Alarçon, I., Azran, C., Bouvy, N., Balaguè Ponz, C., Buza, M., Copaescu, C., De Luca, M., Dicker, D., Di Vincenzo, A., Felsenreich, D. M., Francis, N. K., Fried, M., ... Silecchia, G. (2020). Clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) on bariatric surgery: update 2020 endorsed by IFSO-EC, EASO and ESPCOP. *Surgical endoscopy*, 34(6), 2332–2358. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07555-y>
11. Eijkemans, M. J., van Poppel, F., Habbema, D. F., Smith, K. R., Leridon, H., & te Velde, E. R. (2014). Too old to have children? Lessons from natural fertility populations. *Human reproduction*, 29(6), 1304–1312. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu056>
12. Einarsson, S., Bergh, C., Friberg, B., Pinborg, A., Klajnbard, A., Karlström, P. O., Kluge, L., Larsson, I., Loft, A., Mikkelsen-Englund, A. L., Stenlöf, K., Wistrand, A., & Thurin-Kjellberg, A. (2017). Weight reduction intervention for obese infertile women prior to IVF: a randomized controlled trial. *Human reproduction*, 32(8), 1621–1630. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex235>
13. Eurostat. (2014). Body mass index (BMI) by sex, age and country of birth. [https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/HLTH\\_EHIS\\_BM1B/default/table?lang=en&category=hlth.hlth\\_det.hlth\\_bmi](https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/HLTH_EHIS_BM1B/default/table?lang=en&category=hlth.hlth_det.hlth_bmi) . Última consulta a 13/04/2023
14. Fedorcsák, P., Dale, P. O., Storeng, R., Ertzeid, G., Bjercke, S., Oldereid, N., Omland, A. K., Abyholm, T., & Tanbo, T. (2004). Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. *Human reproduction*, 19(11), 2523–2528. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh485>

15. Gesink Law, D. C., Maclehose, R. F., & Longnecker, M. P. (2007). Obesity and time to pregnancy. *Human reproduction*, 22(2), 414–420. <https://doi.org/10.1093/humrep/del400>
16. Guan, H., Tang, H., Pan, L., Song, H., & Tang, L. (2021). Pregnancy predictors in unexplained infertility after intrauterine insemination. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*, 50(8), 102071. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2021.102071>
17. Koning, A. M., Kuchenbecker, W. K., Groen, H., Hoek, A., Land, J. A., Khan, K. S., & Mol, B. W. (2010). Economic consequences of overweight and obesity in infertility: a framework for evaluating the costs and outcomes of fertility care. *Human reproduction update*, 16(3), 246–254. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp053>
18. Kort, J. D., Winget, C., Kim, S. H., & Lathi, R. B. (2014). A retrospective cohort study to evaluate the impact of meaningful weight loss on fertility outcomes in an overweight population with infertility. *Fertility and sterility*, 101(5), 1400–1403. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.01.036>
19. Luke, B., Brown, M. B., Stern, J. E., Missmer, S. A., Fujimoto, V. Y., Leach, R., & SART Writing Group (2011). Female obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART) pregnancy and live birth rates. *Human reproduction*, 26(1), 245–252. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq306>
20. Maheshwari, A., Porter, M., Shetty, A., & Bhattacharya, S. (2008). Women's awareness and perceptions of delay in childbearing. *Fertility and sterility*, 90(4), 1036–1042. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.07.1338>
21. Mahmood, T.A., Arulkumaran, S., & Chervenak, F.A. (2020). *Obesity and Obstetrics* (Second Edition). Elsevier
22. Mascarenhas, M. N., Flaxman, S. R., Boerma, T., Vanderpoel, S., & Stevens, G. A. (2012). National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS medicine*, 9(12), e1001356. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001356>

23. Page, C. M., Ginsburg, E. S., Goldman, R. H., & Zera, C. A. (2017). Preconception consultations with Maternal Fetal Medicine for obese women: a retrospective chart review. *Fertility research and practice*, 3, 3. <https://doi.org/10.1186/s40738-016-0030-9>
24. Pg Baharuddin, D. M., Payus, A. O., Abdel Malek Fahmy, E. H., Sawatan, W., Than, W. W., Abdelhafez, M. M., Oo Leik, N. K., Ag Daud, D. M., Mohd Daud, M. N., & Ahmad, Z. N. S. (2021). Bariatric surgery and its impact on fertility, pregnancy and its outcome: A narrative review. *Annals of medicine and surgery*, 72, 103038. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.103038>
25. Pordata. (2022). Portugal: Idade média da mãe ao nascimento do primeiro filho. Fundação Francisco Manuel dos Santos. *in* <https://www.pordata.pt/portugal/idade+media+da+mae+ao+nascimento+do+primeiro+filho-805>. Última consulta: 13/04/2023
26. Poston, L., Caleyachetty, R., Cnattingius, S., Corvalán, C., Uauy, R., Herring, S., & Gillman, M. W. (2016). Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 4(12), 1025–1036. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30217-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30217-0)
27. Purewal, S., Chapman, S. C. E., & van den Akker, O. B. A. (2019). A systematic review and meta-analysis of lifestyle and body mass index predictors of successful assisted reproductive technologies. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology*, 40(1), 2–18. <https://doi.org/10.1080/0167482X.2017.1403418>
28. Robker, R. L., Akison, L. K., Bennett, B. D., Thrupp, P. N., Chura, L. R., Russell, D. L., Lane, M., & Norman, R. J. (2009). Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared with moderate-weight women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 94(5), 1533–1540. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2648>
29. Rottenstreich, A., Elchalal, U., Kleinstern, G., Beglaibter, N., Khalaileh, A., & Elazary, R. (2018). Maternal and Perinatal Outcomes After Laparoscopic Sleeve

- Gastrectomy. *Obstetrics and gynecology*, 131(3), 451–456.  
<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002481>
30. Sacha, C. R., Page, C. M., Goldman, R. H., Ginsburg, E. S., & Zera, C. A. (2018). Are women with obesity and infertility willing to attempt weight loss prior to fertility treatment?. *Obesity research & clinical practice*, 12(1), 125–128.  
<https://doi.org/10.1016/j.orcp.2017.11.004>
31. Scholtz, S., Le Roux, C., & Balen, A. H. (2010). The role of bariatric surgery in the management of female fertility. *Human fertility*, 13(2), 67–71.  
<https://doi.org/10.3109/14647273.2010.492700>
32. Sermondade, N., Huberlant, S., Bourhis-Lefebvre, V., Arbo, E., Gallot, V., Colombani, M., & Fréour, T. (2019). Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*, 25(4), 439–451. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz011>
33. Silva-Carvalho, J. L., & Santos, A. (2009). Estudo Afrodite: Caracterização da infertilidade em Portugal – Estudo na comunidade. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Vol. 1, 9–73
34. Silvestris, E., de Pergola, G., Rosania, R., & Loverro, G. (2018). Obesity as disruptor of the female fertility. *Reproductive biology and endocrinology*, 16(1), 22.  
<https://doi.org/10.1186/s12958-018-0336-z>
35. Sim, K. A., Partridge, S. R., & Sainsbury, A. (2014). Does weight loss in overweight or obese women improve fertility treatment outcomes? A systematic review. *Obesity rev.* 15(10), 839–850. <https://doi.org/10.1111/obr.12217>
36. Sneed, M. L., Uhler, M. L., Grotjan, H. E., Rapisarda, J. J., Lederer, K. J., & Beltsos, A. N. (2008). Body mass index: impact on IVF success appears age-related. *Human reproduction*, 23(8), 1835–1839. <https://doi.org/10.1093/humrep/den188>
37. Souter, I., Baltagi, L. M., Kuleta, D., Meeker, J. D., & Petrozza, J. C. (2011). Women, weight, and fertility: the effect of body mass index on the outcome of superovulation/intrauterine insemination cycles. *Fertility and sterility*, 95(3), 1042–1047. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.11.062>

38. Sørensen, T. I., Virtue, S., & Vidal-Puig, A. (2010). Obesity as a clinical and public health problem: is there a need for a new definition based on lipotoxicity effects?. *Biochimica et biophysica acta*, 1801(3), 400–404. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2009.12.011>
39. Starosta, A., Gordon, C. E., & Hornstein, M. D. (2020). Predictive factors for intrauterine insemination outcomes: a review. *Fertility research and practice*, 6(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s40738-020-00092-1>
40. Talmor, A., & Dunphy, B. (2015). Female obesity and infertility. Best practice & research. *Clinical obstetrics & gynaecology*, 29(4), 498–506. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.10.014>
41. Tang, Y., He, Q. D., Zhang, T. T., Wang, J. J., Huang, S. C., & Ye, Y. (2021). Controlled ovarian stimulation should not be preferred for male infertility treated with intrauterine insemination: a retrospective study. *Reproductive biology and endocrinology*, 19(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00730-3>
42. Vahratian, A., & Smith, Y. R. (2009). Should access to fertility-related services be conditional on body mass index?. *Human reproduction*, 24(7), 1532–1537. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep057>
43. van der Steeg, J. W., Steures, P., Eijkemans, M. J., Habbema, J. D., Hompes, P. G., Burggraaff, J. M., Oosterhuis, G. J., Bossuyt, P. M., van der Veen, F., & Mol, B. W. (2008). Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Human reproduction*, 23(2), 324–328. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem371>
44. van Rumste, M. M., Custers, I. M., van der Veen, F., van Wely, M., Evers, J. L., & Mol, B. W. (2008). The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: a meta-analysis. *Human reproduction update*, 14(6), 563–570. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmn034>
45. Van Voorhis, B. J., Barnett, M., Sparks, A. E., Syrop, C. H., Rosenthal, G., & Dawson, J. (2001). Effect of the total motile sperm count on the efficacy and cost-

- effectiveness of intrauterine insemination and in vitro fertilization. *Fertility and sterility*, 75(4), 661–668. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)01783-0](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(00)01783-0)
46. Vander Borght, M., & Wyns, C. (2018). Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*, 62, 2–10. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>
47. WHO Regional Office for Europe. (2022). *WHO European Regional Obesity Report*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe
48. Whynott, R. M., Summers, K. M., Van Voorhis, B. J., & Mejia, R. B. (2021). Effect of body mass index on intrauterine insemination cycle success. *Fertility and sterility*, 115(1), 221–228. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.07.003>
49. World Health Organization (WHO). (2000). *Obesity: Preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series*. World Health Organization
50. World Health Organization (WHO). (2021). *Obesity and Overweight fact sheet*. in <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.  
Última consulta: 13/04/2023
51. World Health Organization (WHO). (2023). *Infertility fact sheet*. in <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>. Última consulta: 13/04/2023