ReGeo ISSN: 2177-3246

FERTILIDADE HUMANA SOB PRESSÃO: IDADE REPRODUTIVA, EXPOSIÇÕES MODIFICÁVEIS, AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA E RESPOSTAS DA MEDICINA REPRODUTIVA À LUZ DE UMA REVISÃO NARRATIVA ESTRUTURADA DA EVIDÊNCIA BIOMÉDICA, CLÍNICA E DE SAÚDE PÚBLICA

HUMAN FERTILITY UNDER PRESSURE: REPRODUCTIVE AGE, MODIFIABLE EXPOSURES, DIAGNOSTIC ASSESSMENT, AND REPRODUCTIVE MEDICINE RESPONSES IN LIGHT OF A STRUCTURED NARRATIVE REVIEW OF BIOMEDICAL, CLINICAL, AND PUBLIC HEALTH EVIDENCE

LA FERTILITÉ HUMAINE SOUS PRESSION : ÂGE REPRODUCTIF, EXPOSITIONS MODIFIABLES, ÉVALUATION DIAGNOSTIQUE ET RÉPONSES DE LA MÉDECINE DE LA REPRODUCTION À LA LUMIÈRE D'UNE REVUE NARRATIVE STRUCTURÉE DES DONNÉES BIOMÉDICALES, CLINIQUES ET DE SANTÉ PUBLIQUE

https://doi.org/10.56238/revgeov17n11-058

Data de submissão: 12/10/2026 **Data de publicação:** 12/11/2026

Mário Munto Ndala
Doutor em Gestão pela Universidade Agostinho Neto
Instituição: Universidade Agostinho Neto (UAN)
E-mail: mariondala77@gmail.com
Orcid: https://orcid.org/0009-0002-0960-3206

Rosária Celestino
Formação certificada em Bioética: Direito, Medicina e Ética das Tecnologias Reprodutivas e da Genética
Instituição: Universidade Harvard
E-mail: rosariocelestino@hotmail.com
Orcid: https://orcid.org/0009-0003-8107-4836

RESUMO

A infertilidade constitui uma doença do sistema reprodutivo e um problema de saúde pública cuja ocorrência resulta da interacção entre idade, biologia feminina e masculina, condições clínicas, exposições modificáveis, tempo e acesso aos cuidados. A Organização Mundial da Saúde estima que cerca de uma em cada seis pessoas experimente infertilidade ao longo da vida. O presente artigo teve como objectivo integrar criticamente a evidência contemporânea sobre os conceitos, a epidemiologia, os mecanismos, os determinantes, a avaliação e as respostas terapêuticas relacionadas com a fertilidade humana, com particular atenção às conclusões cientificamente robustas e aos limites de inferência. Realizou-se uma revisão narrativa estruturada, baseada em pesquisas no PubMed/MEDLINE e na consulta de revisões sistemáticas, meta-análises, estudos de coorte, ensaios clínicos e recomendações da OMS, ESHRE, ASRM e AUA/ASRM. Privilegiaram-se publicações divulgadas entre 2000 e 2026, complementadas por estudos fundacionais anteriores, sem realização de meta-análise ou classificação formal GRADE. Os resultados indicam que a idade feminina constitui o determinante prognóstico individual mais consistente, enquanto os factores masculinos contribuem, de forma isolada ou conjunta, para uma proporção substancial dos casos, o que justifica a avaliação simultânea do casal. A obesidade, o tabagismo, as doenças não controladas e certas exposições laborais e ambientais podem reduzir a fecundabilidade, embora a magnitude dos efeitos e a sua reversibilidade sejam variáveis. A

hormona antimülleriana e a contagem de folículos antrais predizem melhor a resposta à estimulação ovárica do que a probabilidade de concepção espontânea. Conclui-se que a reprodução medicamente assistida amplia as possibilidades terapêuticas, mas não elimina o efeito da idade nem garante o nascimento vivo, pelo que os cuidados devem combinar avaliação etiológica proporcional, decisão partilhada, apoio psicossocial, comunicação de probabilidades cumulativas e acesso equitativo.

Palavras-chave: Fertilidade. Infertilidade. Fecundabilidade. Idade Reprodutiva. Factor Masculino. Reprodução Medicamente Assistida. Saúde Pública.

ABSTRACT

Infertility is a disease of the reproductive system and a major public health concern resulting from the interaction between age, female and male biology, clinical conditions, modifiable exposures, time and access to care. The World Health Organization estimates that approximately one in six people experience infertility during their lifetime. This article aimed to critically integrate current evidence on the concepts, epidemiology, mechanisms, determinants, evaluation and therapeutic responses associated with human fertility, with particular attention to well-supported scientific conclusions and limits of inference. A structured narrative review was conducted through targeted searches in PubMed/MEDLINE and the consultation of systematic reviews, meta-analyses, cohort studies, clinical trials and recommendations issued by WHO, ESHRE, ASRM and AUA/ASRM. Publications released between 2000 and 19 September 2026 were prioritised and complemented by earlier landmark studies. No formal meta-analysis or GRADE assessment was performed. The findings indicate that female age is the most consistent individual prognostic determinant, whereas male factors contribute, either independently or jointly, to a substantial proportion of infertility cases, supporting the simultaneous evaluation of both partners. Obesity, smoking, uncontrolled diseases and certain occupational and environmental exposures may reduce fecundability, although effect sizes and reversibility vary. Anti-Müllerian hormone levels and antral follicle count predict ovarian response to stimulation more accurately than the probability of spontaneous conception. Assisted reproductive technologies expand therapeutic possibilities but neither eliminate the effect of age nor guarantee live birth. High-quality fertility care should therefore combine proportionate aetiological evaluation, shared decision-making, psychosocial support, communication of cumulative probabilities and equitable access to care.

Keywords: Fertility. Infertility. Fecundability. Reproductive Age. Male Factor. Assisted Reproductive Technology. Public Health.

RESUMEN

La infertilidad constituye una enfermedad del sistema reproductivo y un problema de salud pública cuya ocurrencia resulta de la interacción entre edad, biología femenina y masculina, condiciones clínicas, exposiciones modificables, tiempo y acceso a la atención. La Organización Mundial de la Salud estima que aproximadamente una de cada seis personas experimente infertilidad a lo largo de la vida. El presente artículo tuvo como objetivo integrar críticamente la evidencia contemporánea sobre los conceptos, la epidemiología, los mecanismos, los determinantes, la evaluación y las respuestas terapéuticas relacionadas con la fertilidad humana, con particular atención a las conclusiones científicamente robustas y a los límites de inferencia. Se realizó una revisión narrativa estructurada, basada en búsquedas en PubMed/MEDLINE y en la consulta de revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios de cohorte, ensayos clínicos y recomendaciones de la OMS, ESHRE, ASRM y AUA/ASRM. Se privilegiaron publicaciones divulgadas entre 2000 y 2026, complementadas por estudios fundamentales anteriores, sin realización de metaanálisis ni clasificación formal GRADE. Los resultados indican que la edad femenina constituye el determinante pronóstico individual más consistente, mientras que los factores masculinos contribuyen, de forma aislada o conjunta, a una

proporción sustancial de los casos, lo que justifica la evaluación simultánea de la pareja. La obesidad, el tabaquismo, las enfermedades no controladas y ciertas exposiciones laborales y ambientales pueden reducir la fecundabilidad, aunque la magnitud de los efectos y su reversibilidad sean variables. La hormona antimülleriana y el recuento de folículos antrales predicen mejor la respuesta a la estimulación ovárica que la probabilidad de concepción espontánea. Se concluye que la reproducción medicamente asistida amplía las posibilidades terapéuticas, pero no elimina el efecto de la edad ni garantiza el nacimiento vivo, por lo que la atención debe combinar evaluación etiológica proporcional, decisión compartida, apoyo psicosocial, comunicación de probabilidades acumulativas y acceso equitativo.

Palabras clave: Fertilidad. Infertilidad. Fecundabilidad. Edad Reproductiva. Factor Masculino. Reproducción Medicamente Asistida. Salud Pública.

1 INTRODUÇÃO

A fertilidade humana não é um atributo binário que uma pessoa simplesmente "tem" ou "não tem". É uma capacidade probabilística, dependente do tempo e do encontro entre dois sistemas reprodutivos, modulada pela idade, frequência e oportunidade das relações sexuais ou inseminações, saúde geral, exposições e contexto social. A linguagem científica distingue fertilidade observada, fecundidade biológica, fecundabilidade por ciclo e infertilidade clínica; a confusão entre estes termos conduz a erros de comunicação, sobrediagnóstico e expectativas irreais.

A definição clínica internacional mais utilizada descreve infertilidade como uma doença caracterizada pela ausência de gravidez clínica após 12 meses de relações sexuais regulares e desprotegidas, reconhecendo também a possibilidade de incapacidade reprodutiva individual (Zegers-Hochschild *et al.*, 2017). O limiar de 12 meses é operacional, não uma fronteira biológica. Serve para equilibrar a elevada probabilidade de conceção espontânea nos primeiros ciclos com o custo de atrasar a avaliação de pessoas com idade avançada ou fatores de risco conhecidos. Por isso, recomendações clínicas antecipam a investigação após seis meses a partir dos 35 anos e de forma mais imediata após os 40 anos ou perante história sugestiva (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine [ASRM], 2021a).

Em 2023, a OMS estimou uma prevalência ao longo da vida de 17,5% e uma prevalência de período de 12,6%, sintetizando estudos de 1990 a 2021 (World Health Organization [WHO], 2023a). A mensagem "uma em cada seis pessoas" tornou visível uma experiência disseminada, mas não elimina a heterogeneidade entre definições, denominadores, idades, exposição à gravidez e capacidade dos sistemas de informação. Estudos anteriores mostraram que a forma de perguntar, o período de tentativa e a inclusão ou exclusão de pessoas não expostas ao risco alteram substancialmente a estimativa (Gurunath *et al.*, 2011; Mascarenhas *et al.*, 2012).

O peso da infertilidade excede a anatomia reprodutiva. Abrange sofrimento psicológico, estigma, violência ou dissolução conjugal em alguns contextos, gastos catastróficos, interrupção de tratamentos e desigualdade de acesso (Greil *et al.*, 2010; Inhorn & Patrizio, 2015; Njagi *et al.*, 2023). Em paralelo, o mercado de fertilidade dissemina exames, suplementos e "adjuvantes" com graus muito diferentes de evidência. O desafio académico e profissional consiste, portanto, em articular biologia, epidemiologia, clínica e ética, sem culpabilizar indivíduos nem prometer mais do que a evidência permite.

Este artigo tem como objetivo aprofundar o conhecimento sobre a fertilidade humana através de uma síntese crítica e aplicada. Organiza conceitos, mecanismos, determinantes femininos e masculinos, avaliação do casal, prevenção, tratamento e preservação da fertilidade; discute a força das

conclusões; e propõe uma leitura integrada, útil para investigação, ensino, prática clínica e formulação de políticas.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão narrativa estruturada, adequada a uma pergunta ampla que combina definições, mecanismos, epidemiologia, avaliação clínica, intervenções e dimensões sociais. Efetuaram-se pesquisas orientadas no PubMed/MEDLINE com combinações de termos MeSH e texto livre, incluindo “infertility”, “fertility”, “fecundability”, “time to pregnancy”, “female age”, “ovarian reserve”, “male infertility”, “semen analysis”, “lifestyle”, “endocrine disruptors”, “in vitro fertilization”, “intracytoplasmic sperm injection”, “fertility preservation”, “psychological distress” e “access to care”. Foram ainda consultados documentos oficiais da OMS, ESHRE, ASRM e AUA/ASRM e revisões Cochrane quando pertinentes.

Privilegiaram-se publicações entre janeiro de 2000 e 19 de setembro de 2026, incluindo trabalhos anteriores quando fundacionais. Foram selecionadas revisões sistemáticas, metanálises, grandes coortes, ensaios clínicos aleatorizados, estudos de prognóstico e orientações de prática clínica com relação direta com as perguntas do artigo. A seleção valorizou validade interna, dimensão amostral, consistência entre estudos, relevância para nascimento vivo ou tempo até à gravidez e aplicabilidade clínica. Não foi elaborado protocolo registado, dupla triagem independente, fluxograma PRISMA nem metanálise; consequentemente, os resultados devem ser lidos como síntese crítica, não como revisão sistemática exaustiva.

A interpretação adotou quatro cautelas. Primeiro, associação não equivale a causalidade, sobretudo em nutrição e ambiente. Segundo, marcadores substitutos — número de oócitos, taxa de fertilização ou alteração seminal — não são equivalentes a nascimento vivo. Terceiro, resultados por transferência embrionária podem sobrestimar benefício quando excluem ciclos sem embrião transferível; preferiram-se desfechos cumulativos por início de tratamento. Quarto, médias populacionais não definem o destino de uma pessoa.

Quadro 1. Conceitos essenciais para interpretar a literatura

Conceito	Definição operacional e cautela
Fecundidade	Capacidade biológica de reprodução; pode existir sem que ocorra uma gravidez observada.
Fecundabilidade	Probabilidade de conceção num ciclo ou unidade de tempo, entre pessoas expostas à possibilidade de gravidez.
Fertilidade	Realização efetiva da reprodução; em demografia pode referir-se a nascimentos, e em clínica é frequentemente usada de modo mais amplo.
Infertilidade	Doença definida pela ausência de gravidez clínica após 12 meses de relações regulares e desprotegidas; o tempo de avaliação pode ser antecipado.
Subfertilidade	Redução da capacidade reprodutiva, com possibilidade residual de conceção espontânea; termo útil para expressar continuidade, não dicotomia.
Reserva ovárica	Quantidade funcional estimada de folículos/oócitos; informa sobretudo a resposta à estimulação, não mede diretamente qualidade oocitária.
RMA	Conjunto de técnicas de reprodução medicamente assistida, incluindo fertilização in vitro e transferência de embriões.

Fonte: Elaboração própria com base em Zegers-Hochschild *et al.* (2017) e WHO (2023a).

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E CONCEPTUAL

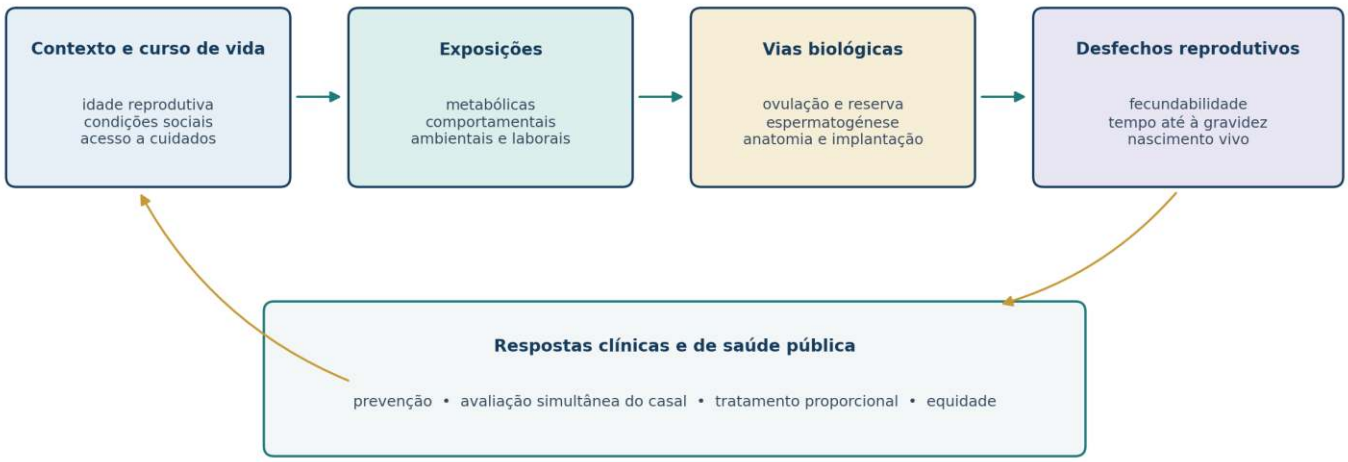
3.1 UM MODELO PROBABILÍSTICO E RELACIONAL

Em condições naturais, cada ciclo representa uma oportunidade limitada. Para que ocorra um nascimento vivo, são necessários produção e maturação de gâmetas, ovulação, deposição de espermatozoides em tempo oportuno, transporte tubário, fecundação, desenvolvimento embrionário, implantação e manutenção da gestação. Uma falha parcial em qualquer etapa pode reduzir a probabilidade sem a anular; múltiplas pequenas limitações no casal podem somar-se e produzir subfertilidade clinicamente relevante.

O "tempo até à gravidez" é, por isso, simultaneamente desfecho e instrumento diagnóstico. Casais com fecundabilidade mais baixa acumulam maior duração de tentativa e concentram-se nas consultas, um fenómeno de seleção que explica por que marcadores associados à resposta ao tratamento nem sempre predizem bem a conceção numa população geral. O tempo também interage com a idade: esperar seis ou doze meses não tem o mesmo custo biológico aos 25 e aos 40 anos.

Uma abordagem relacional corrige a tradição de centrar a investigação na mulher. O contributo masculino pode ser isolado, combinado ou funcionalmente compensado por maior potencial feminino, e o inverso também ocorre. A unidade clínica é frequentemente o casal ou a parceria reprodutiva, sem apagar necessidades individuais, configurações familiares diversas e utilização de gâmetas doados. A avaliação simultânea reduz atrasos e evita sequências dispendiosas de exames dirigidos a apenas um parceiro.

Figura 1. Modelo integrado dos determinantes e respostas em fertilidade humana



Fonte: Elaboração própria a partir do modelo de curso de vida e da literatura sintetizada neste artigo.

3.2 O NASCIMENTO VIVO COMO DESFECHO DE MAIOR RELEVÂNCIA

Taxas de gravidez bioquímica, fertilização, implantação e gravidez clínica ajudam a localizar etapas do processo, mas podem divergir do resultado que mais importa às pessoas: um nascimento vivo saudável. A avaliação de intervenções deve considerar o denominador, a duração do seguimento, os ciclos cancelados, transferências congeladas e riscos maternos e neonatais. A eficácia por transferência não equivale à eficácia por início de tratamento, e uma melhoria laboratorial pode não produzir ganho clínico líquido.

3.3 BASES BIOLÓGICAS DA FERTILIDADE FEMININA

O ovário humano contém um conjunto finito de folículos estabelecido antes do nascimento. A perda folicular ocorre continuamente por atresia e acelera com o envelhecimento, embora exista grande variabilidade interindividual (Wallace & Kelsey, 2010). A quantidade de folículos e a competência dos oócitos são dimensões relacionadas, mas distintas. A reserva ovárica descreve sobretudo quantidade; a idade cronológica continua a ser o melhor indicador clínico disponível da probabilidade de aneuploidia e da qualidade oocitária média.

O ciclo ovulatório depende da integração entre hipotálamo, hipófise e ovário. Pulsos de hormona libertadora de gonadotrofinas regulam FSH e LH, que suportam recrutamento folicular, esteroidogénese, ovulação e corpo lúteo. Alterações energéticas, hiperprolactinemia, disfunção tiroideia e síndrome dos ovários poliquísticos podem perturbar este eixo. A presença de menstruações

regulares sugere ovulação, mas não prova, por si só, integridade tubária, qualidade dos gâmetas ou implantação.

A trompa é um órgão ativo: capta o oócito, permite migração espermática e fecundação e transporta o embrião. Infeção pélvica, cirurgia, endometriose e aderências podem comprometer estas funções. No útero, pólipos, miomas que distorcem a cavidade, sinéquias e malformações podem interferir com transporte ou implantação, embora a importância clínica dependa de localização, tamanho e contexto. A endometriose atua por vias anatómicas, inflamatórias e possivelmente oocitárias; a relação entre dor, extensão das lesões e infertilidade não é linear (Becker *et al.*, 2022).

AMH e contagem de folículos antrais têm utilidade para estimar a resposta quantitativa à estimulação ovárica e aconselhar sobre risco de resposta baixa ou excessiva. Contudo, valores baixos não equivalem a esterilidade, e valores elevados não garantem conceção ou nascimento vivo. Em mulheres sem história de infertilidade, biomarcadores de reserva apresentaram capacidade limitada para discriminar quem conceberia espontaneamente num horizonte curto (Steiner *et al.*, 2017). A sua interpretação isolada favorece ansiedade e decisões precipitadas.

A janela fértil compreende aproximadamente seis dias que terminam no dia da ovulação, com maior probabilidade nos dois dias anteriores (ASRM, 2022). A variabilidade do ciclo torna imperfeita a previsão por calendário. Relações a cada um ou dois dias durante a janela maximizam a oportunidade sem que a prática tenha de se transformar num regime rígido. Aplicações, testes urinários de LH e observação do muco podem ajudar, mas não são indispensáveis para todos.

3.4 BASES BIOLÓGICAS DA FERTILIDADE MASCULINA

A espermatogénese ocorre nos túbulos seminíferos sob ação de FSH, LH e testosterona intratesticular. Inclui proliferação, meiose, diferenciação e maturação epididimária, num processo vulnerável a alterações genéticas, endócrinas, térmicas, tóxicas e inflamatórias. A produção contínua não significa invulnerabilidade: uma agressão pode refletir-se no ejaculado semanas ou meses depois, e a recuperação, quando possível, também exige tempo.

O espermograma descreve volume, concentração, número total, motilidade e morfologia. Os limites de referência da OMS derivam de distribuições em homens cujas parceiras engravidaram num intervalo definido; não constituem fronteiras absolutas entre fértil e infértil. Há variabilidade biológica e analítica, sobreposição entre populações e influência do período de abstinência, febre, colheita incompleta e laboratório. Resultados alterados devem, em regra, ser confirmados e interpretados num contexto andrológico (World Health Organization, 2021; Barratt *et al.*, 2017).

A infertilidade masculina pode resultar de falência testicular primária, obstrução, hipogonadismo hipogonadotrófico, alterações cromossómicas ou monogénicas, varicocelo clínico em situações selecionadas, sequelas de infeção, fármacos, quimioterapia, radioterapia ou disfunção sexual e ejaculatória. Em muitos homens, nenhuma causa única é identificada. A exposição a testosterona exógena e esteroides anabolizantes merece destaque: ao suprimir gonadotrofinas, pode reduzir drasticamente a espermatogénese apesar de aumentar a testosterona sérica.

O fator masculino participa isoladamente ou em combinação numa proporção substancial dos casais inférteis; estimativas variam com população e método, frequentemente entre 30% e 50% (Eisenberg *et al.*, 2023). Além de permitir tratamento, a avaliação pode revelar doenças sistémicas ou genéticas relevantes para a saúde do homem e da descendência. A azoospermia, a oligozoospermia grave, a atrofia testicular ou sinais endócrinos justificam investigação dirigida, que pode incluir cariótipo, microdeleções do cromossoma Y, análise de CFTR e estudo hormonal, conforme o fenótipo (Schlegel *et al.*, 2021a).

A fragmentação do ADN espermático e outros testes avançados são biologicamente plausíveis, mas a sua utilidade não é universal. Podem ser considerados em cenários selecionados, como perdas gestacionais recorrentes ou falhas repetidas, quando o resultado tiver potencial de alterar a conduta. Testar indiscriminadamente aumenta custos e resultados ambíguos. De igual modo, antioxidantes são amplamente comercializados, mas a evidência sobre nascimento vivo permanece de certeza baixa ou muito baixa em várias sínteses.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 EPIDEMIOLOGIA E CARGA GLOBAL

A síntese global da OMS estimou que 17,5% dos adultos experienciam infertilidade ao longo da vida e 12,6% num período específico, sem diferenças decisivas entre países classificados por rendimento alto e por rendimento baixo ou médio (WHO, 2023a). A proximidade das estimativas não implica igualdade de experiência. Diagnóstico, cobertura financeira, disponibilidade laboratorial, estigma e consequências sociais variam profundamente. A incerteza permanece maior em regiões com poucos inquéritos representativos e sistemas de registo frágeis.

Mascarenhas *et al.* (2012), ao analisar 277 inquéritos de saúde, estimaram que 48,5 milhões de casais eram afetados em 2010. O estudo mediu infertilidade primária e secundária em mulheres expostas ao risco de gravidez e revelou diferenças regionais, mas utilizou uma definição demográfica de cinco anos que não é diretamente comparável ao critério clínico de 12 meses. Boivin *et al.* (2007) encontraram prevalência mediana de cerca de 9% em estudos de base populacional e observaram que

apenas pouco mais de metade procurava cuidados. As divergências demonstram que não existe um único número independente de definição e população.

Infertilidade primária refere-se à ausência de gravidez anterior; infertilidade secundária ocorre após pelo menos uma gravidez, qualquer que tenha sido o seu resultado. Em contextos com elevada carga de infeções sexualmente transmissíveis, complicações pós-parto ou pós-aborto e acesso tardio a tratamento, a infertilidade tubária secundária pode ser especialmente relevante. A prevenção de infeções, cuidados obstétricos seguros e diagnóstico precoce são, assim, políticas de fertilidade mesmo quando não recebem esse rótulo.

O atraso da parentalidade é um fenómeno demográfico central em muitos países. Educação prolongada, precariedade económica, habitação, emprego, ausência de parceiro, objetivos pessoais e confiança nas tecnologias influenciam o calendário. Não é adequado reduzir decisões complexas a "escolhas" individuais. Contudo, a biologia ovárica não acompanha a extensão social da juventude: quando a tentativa começa mais tarde, aumenta a prevalência de subfertilidade relacionada com a idade e diminui o tempo disponível para múltiplas estratégias.

A interpretação epidemiológica exige ainda distinguir incidência de diagnóstico. Maior procura, menor estigma ou mais oferta de clínicas pode elevar registos sem aumento biológico equivalente. Inversamente, baixa utilização de cuidados pode ocultar necessidade. Registos de reprodução assistida descrevem quem chegou ao tratamento, não toda a população afetada. Os melhores sistemas combinam inquéritos, dados clínicos, resultados por ciclo iniciado e indicadores de acesso, custo e segurança.

Tabela 1. Determinantes selecionados da fertilidade

Determinante	Via principal	Evidência	Modificabilidade	Implicação
Idade feminina	Declínio da reserva e competência oocitária; aneuploidia	Forte, consistente	Baixa	Não adiar avaliação quando o tempo biológico é crítico
Fator masculino	Produção, função, transporte ou ejaculação	Forte para alterações graves	Variável	Avaliação simultânea e andrológica
Tabaco	Stress oxidativo, toxicidade gonadal e vascular	Consistente, sobretudo observacional	Moderada	Cessação antes da conceção e do tratamento
Adiposidade extrema	Eixo hormonal, ovulação, sémen, gestação	Moderada	Parcial	Otimizar saúde sem atrasos desproporcionais
Exposições ambientais	Desregulação endócrina e toxicidade	Heterogénea	Parcial/coletiva	Redução prudente e prevenção ocupacional

Fonte: Elaboração própria com base nas fontes da revisão.

4.2 IDADE REPRODUTIVA E RESERVA OVÁRICA

Entre os determinantes individuais, a idade feminina apresenta a relação prognóstica mais estável. O declínio não começa numa data abrupta: é gradual durante a vida adulta e torna-se mais acentuado no final da terceira e ao longo da quarta década. A redução combina menor número de oócitos recrutáveis, aumento de aneuploidias, menor probabilidade de implantação e maior risco de perda gestacional. O envelhecimento uterino e as comorbilidades também contribuem, mas estudos com doação de oócitos mostram que grande parte do efeito sobre o potencial embrionário acompanha a idade do oócito.

Numa coorte prospetiva norte-americana de pré-conceção, Wesselink *et al.* (2017) observaram fecundabilidade progressivamente menor nas idades mais avançadas. As probabilidades cumulativas de gravidez em seis e doze ciclos foram inferiores entre participantes de 40–45 anos do que entre as mais jovens. Estes valores descrevem grupos e não permitem declarar infertilidade de uma pessoa; demonstram, porém, que o tempo de tentativa e de investigação tem valor diferente consoante a idade.

A idade masculina tem efeitos mais graduais e heterogéneos. Pode associar-se a menor qualidade seminal, fragmentação do ADN, mutações de novo e maior tempo até à gravidez, mas a magnitude média é menor que o efeito da idade oocitária e sofre confundimento por idade da parceira e saúde. O aconselhamento deve reconhecer o contributo masculino sem estabelecer falsas equivalências.

AMH diminui com a depleção folicular e AFC quantifica folículos visíveis no início do ciclo. Ambas ajudam a escolher dose de gonadotrofinas e estimar risco de baixa resposta ou hiperestimulação. A sua capacidade de prever nascimento vivo depende fortemente da idade e do contexto. Steiner *et al.* (2017) não encontraram que baixa reserva, definida por biomarcadores, distinguisse de forma útil a probabilidade de conceção natural entre mulheres sem infertilidade conhecida num horizonte de seis a doze ciclos. Logo, rastrear AMH em população geral pode gerar sobrediagnóstico e uma sensação falsa de segurança em valores altos.

A preservação eletiva de oócitos oferece uma possibilidade de reduzir o risco de infertilidade futura relacionada com a idade, mas não congela a idade materna nem garante um filho. O prognóstico depende sobretudo da idade na colheita e do número de oócitos maduros armazenados; os modelos são estimativas, não promessas (Goldman *et al.*, 2017). A decisão deve incluir custo, número provável de ciclos, riscos da estimulação, duração do armazenamento, eventual não utilização e alternativas.

Educação reprodutiva responsável evita dois extremos: alarmismo que pressiona decisões pessoais e tecnossolucionismo que apresenta a fertilização in vitro como seguro contra o tempo. A

mensagem mais correta é probabilística: a capacidade média diminui com a idade, a variabilidade individual é real e a oportunidade de avaliação deve ser adaptada ao horizonte reprodutivo.

4.3 DISFUNÇÃO OVULATÓRIA E SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLIQUÍSTICOS

A disfunção ovulatória manifesta-se frequentemente por ciclos irregulares, amenorreia ou oligomenorreia, embora existam exceções. As causas incluem síndrome dos ovários poliquísticos (SOP), alterações de peso ou disponibilidade energética, exercício extremo, hiperprolactinemia, disfunções tiroideias, insuficiência ovárica primária e doenças crónicas. A investigação deve começar pela história menstrual e por sinais clínicos, seguida de testes dirigidos; painéis hormonais extensos sem hipótese clínica aumentam achados incidentais.

A SOP é um fenótipo heterogéneo que combina hiperandrogenismo, disfunção ovulatória e morfologia ovárica policística, depois de excluídas causas alternativas. A orientação internacional de 2023 mantém critérios diagnósticos baseados em dois de três componentes em adultas e recomenda maior rigor em adolescentes (Teede *et al.*, 2023). A ecografia isolada não define a síndrome, e "ovários poliquísticos" não significam quistos patológicos nem infertilidade inevitável.

Na infertilidade anovulatória por SOP sem outros fatores, letrozol é geralmente considerado primeira linha farmacológica. No ensaio de Legro *et al.* (2014), produziu maior taxa cumulativa de nascimento vivo do que citrato de clomifeno, com necessidade de monitorização e individualização. Intervenções sobre estilo de vida podem melhorar saúde metabólica e regularidade ovulatória, sobretudo quando existe excesso de adiposidade, mas não devem transformar-se em condição punitiva ou atrasar indefinidamente tratamento em mulheres mais velhas.

A insuficiência ovárica primária ocorre antes dos 40 anos e pode ser intermitente. Exige confirmação hormonal, investigação etiológica selecionada, aconselhamento genético quando indicado, proteção óssea e cardiovascular e discussão sensível das possibilidades reprodutivas. Uma AMH baixa, isoladamente, não estabelece este diagnóstico. A amenorreia hipotalâmica funcional, por sua vez, pode refletir défice energético, stress e exercício; o tratamento procura restaurar equilíbrio energético e saúde global, não apenas provocar ovulação.

O seguimento da ovulação pode usar progesterona na fase lútea, testes urinários de LH ou ecografia, conforme a pergunta. Um valor de progesterona compatível com ovulação confirma que esta ocorreu, mas uma medição única não avalia com precisão "qualidade" lútea. Testes pós-coitais e biópsia endometrial para datação não fazem parte da avaliação de rotina contemporânea.

4.4 ENDOMETRIOSE, FATORES TUBÁRIOS E UTERINOS

A endometriose deve ser considerada perante dismenorreia intensa, dor pélvica, dispareunia, endometriomas ou infertilidade. A orientação ESHRE reconhece ecografia e ressonância em vias diagnósticas e já não exige laparoscopia como padrão universal antes de tratar (Becker *et al.*, 2022). A escolha entre expectativa, cirurgia, inseminação e fertilização in vitro depende de dor, idade, reserva, anatomia, duração da infertilidade, fator masculino e tratamentos prévios. Cirurgia repetida de endometriomas pode reduzir tecido ovárico e deve ser cuidadosamente ponderada.

Doença tubária pode ser avaliada por histerossalpingografia ou métodos ecográficos com contraste; laparoscopia fica reservada a indicações específicas. Hidrossalpinge clinicamente relevante reduz resultados de fertilização in vitro, e a oclusão ou salpingectomia prévia pode melhorar a probabilidade em casos selecionados. A cavidade uterina deve ser investigada de modo proporcional; nem todo o mioma requer intervenção, e o benefício é mais plausível quando existe distorção intracavitária.

4.5 INFERTILIDADE MASCULINA NA PRÁTICA CLÍNICA

A avaliação começa com história reprodutiva, pubertária, médica, cirúrgica, sexual, medicamentosa, ocupacional e familiar; exame físico; e pelo menos um espermograma de qualidade. Febre recente, recolha incompleta e grande variação entre amostras devem ser documentadas. Alterações persistentes ou graves justificam avaliação por profissional com experiência em reprodução masculina (Schlegel *et al.*, 2021a).

O perfil hormonal é dirigido pela concentração espermática, libido, função erétil, volume testicular e sinais de endocrinopatia. FSH elevado pode indicar comprometimento seminífero, mas não separa perfeitamente espermatogénese presente de ausente. Testosterona total baixa requer confirmação matinal e investigação; prescrever testosterona exógena a quem pretende fertilidade pode agravar o problema. Em hipogonadismo hipogonadotrófico, gonadotrofinas ou terapêuticas específicas podem induzir espermatogénese.

A azoospermia deve ser classificada como obstrutiva ou não obstrutiva por história, volume testicular, FSH, volume e pH seminal e, quando indicado, genética e imagem. Na obstrução, reconstrução ou recuperação espermática associada a ICSI podem ser opções. Na azoospermia não obstrutiva, microdisseção testicular pode recuperar espermatozoides em alguns homens, mas a probabilidade varia por etiologia; certas microdeleções completas AZFa ou AZFb tornam a recuperação extremamente improvável.

O varicocelo é comum e nem sempre causal. A correção pode ser considerada em homens que tentam conceber, com varicocelo palpável, infertilidade e parâmetros seminais alterados; tratar varicocelo apenas imagiológico não é recomendado de rotina (Schlegel *et al.*, 2021b). O benefício exige meses, pelo ciclo de espermatogénese, e deve ser comparado com a idade e reserva ovárica da parceira e a urgência do casal.

ICSI contorna várias limitações de número, motilidade ou interação entre gâmetas e possibilita utilizar espermatozoides cirurgicamente recuperados. Contudo, o uso universal sem fator masculino claro não demonstrou benefício proporcional em nascimento vivo e acrescenta manipulação e custo. Identificar etiologia continua relevante para prognóstico, saúde do homem e risco genético, mesmo quando existe uma via técnica para fecundação.

Os estudos de Levine *et al.* (2017, 2023) relataram declínio temporal médio da concentração e contagem espermática em conjuntos internacionais. A atualização ampliou geografias e sugeriu aceleração, mas a inferência causal permanece limitada por heterogeneidade de recrutamento, métodos, abstinência, confundimento e alterações laboratoriais. A tendência merece vigilância populacional e investigação ambiental; não permite concluir que todos os homens estejam a tornar-se inférteis nem diagnosticar um indivíduo.

4.6 ESTILO DE VIDA E SAÚDE METABÓLICA

O comportamento influencia a fertilidade, mas a comunicação deve evitar moralização. Muitos estudos são observacionais, sujeitos a autorrelato, causalidade inversa e padrões agrupados: dieta, rendimento, atividade física, tabaco e acesso a cuidados não ocorrem isoladamente. Intervenções devem priorizar benefícios globais e plausibilidade, não a promessa de "otimizar" cada biomarcador.

Tabaco. A evidência associa tabagismo a menor fecundabilidade, menopausa mais precoce, piores resultados reprodutivos e alterações seminais. A cessação é recomendada para ambos os parceiros e melhora saúde gestacional e infantil, ainda que a reversibilidade do dano reprodutivo não seja completa nem imediata. Exposição passiva também deve ser reduzida.

Peso e metabolismo. Adiposidade elevada associa-se a anovulação, menor resposta ou maior dose na estimulação, complicações obstétricas e, no homem, alterações endócrinas e seminais. Baixo peso e défice energético também comprometem o eixo reprodutivo. A prioridade é alcançar saúde metabólica e nutricional sustentável. Exigir um limiar rígido de índice de massa corporal pode reduzir riscos anestésicos em alguns serviços, mas também atrasar tratamento e aprofundar desigualdades; a decisão deve ser transparente e individualizada (Best & Bhattacharya, 2015).

Dieta. Padrões alimentares ricos em vegetais, cereais integrais, leguminosas, frutos secos, peixe e gorduras insaturadas associam-se frequentemente a melhores indicadores de fertilidade, mas os ensaios sobre nascimento vivo são limitados. Gaskins e Chavarro (2018) concluíram que alguns componentes — ácido fólico antes da conceção, qualidade dos hidratos de carbono e gorduras — têm plausibilidade e dados favoráveis, embora não exista uma "dieta de fertilidade" universal. No homem, revisões observacionais relacionam padrões saudáveis com melhor qualidade seminal, sem provar causalidade (Salas-Huetos *et al.*, 2017).

Álcool, cafeína e canábis. Consumo elevado de álcool é incompatível com preparação pré-concecional prudente e pode afetar função sexual, gonadal e gestacional. Para quantidades baixas ou moderadas antes da gravidez, os resultados são menos consistentes. Cafeína moderada não apresenta sinal robusto de infertilidade, mas doses elevadas e bebidas energéticas justificam cautela. A canábis afeta vias reprodutivas em modelos experimentais e associa-se a alterações seminais em alguns estudos; a incerteza não equivale a segurança, e a redução ou cessação é aconselhável durante tentativa e tratamento.

Atividade, sono e calor. Atividade física moderada beneficia saúde metabólica; exercício extremo com baixa disponibilidade energética pode suprimir ovulação. Sono inadequado e trabalho por turnos são candidatos a perturbar ritmos hormonais, mas ainda não sustentam prescrições específicas de fertilidade além de cuidados gerais. Exposição testicular intensa e repetida ao calor pode reduzir parâmetros seminais; evitar fontes extremas é razoável, sem atribuir infertilidade a hábitos banais.

Momento das relações. A frequência a cada um ou dois dias na janela fértil é suficiente; longos períodos de abstinência podem aumentar concentração e reduzir motilidade ou integridade do ADN. Lubrificantes variam em toxicidade espermática in vitro, mas o impacto clínico é pouco definido. Quando necessários, produtos concebidos para tentantes podem reduzir preocupação.

4.7 AMBIENTE E EXPOSIÇÕES OCUPACIONAIS

Desreguladores endócrinos são substâncias exógenas capazes de interferir com produção, ação ou metabolismo hormonal. Bisfenóis, ftalatos, alguns pesticidas, retardadores de chama e compostos perfluoroalquilados figuram entre os mais estudados. Os mecanismos incluem agonismo ou antagonismo de recetores, stress oxidativo, alterações epigenéticas e efeitos no desenvolvimento gonadal (Gore *et al.*, 2015).

A investigação humana é difícil. Exposições variam no tempo, misturas são a regra, biomarcadores de meia-vida curta podem classificar mal o nível habitual e dieta, profissão e nível

socioeconómico confundem associações. Estudos de clínicas de fertilidade permitem medidas detalhadas, mas selecionam uma população que pode não representar a comunidade. Por isso, sinais consistentes em animais e associações humanas justificam precaução e prevenção, mas raramente permitem atribuir a infertilidade de um casal a uma substância específica.

Skakkebaek *et al.* (2016) propuseram que vulnerabilidade genética e exposições ao longo do desenvolvimento interagem na saúde reprodutiva masculina. Períodos pré-natal, pubertário e pré-concecional podem ter efeitos diferentes. Esta perspetiva de curso de vida desloca a prevenção de conselhos dados apenas quando o casal chega à clínica para políticas de qualidade do ar, segurança química, saúde ocupacional e proteção materno-infantil.

Exposições ocupacionais relevantes incluem pesticidas, solventes, metais, radiação ionizante, calor intenso e alguns agentes antineoplásicos. A história clínica deve perguntar profissão, tarefas, equipamentos de proteção e cronologia, em vez de apenas o título do emprego. Quando existe risco, é preferível articular medicina do trabalho, redução na fonte e proteção coletiva; transferir toda a responsabilidade para o trabalhador é insuficiente.

Recomendações individuais de baixo custo incluem não fumar, ventilar espaços, respeitar proteção laboral, evitar aquecer alimentos em plástico degradado, lavar produtos agrícolas e reduzir contacto desnecessário com pesticidas. Estas medidas devem ser apresentadas como redução prudente de exposição, não como garantia de gravidez. Produtos rotulados “detox” ou “sem químicos” não têm base conceptual: tudo é composto por substâncias químicas, e a dose, via e momento determinam risco.

O debate sobre declínio seminal ilustra a tensão entre sinal populacional e causalidade. A convergência de tendências, mecanismos e exposições merece políticas de monitorização, padronização laboratorial e investigação longitudinal. Ao mesmo tempo, inferências apocalípticas podem amplificar medo e obscurecer causas conhecidas e tratáveis. A resposta científica é melhorar dados de base populacional, medir misturas, harmonizar métodos e integrar desfechos femininos e masculinos.

4.8 AVALIAÇÃO CLÍNICA INTEGRADA DO CASAL

A avaliação deve responder a três perguntas: há oportunidade adequada de conceção; existe um fator identificável que altere o tratamento; e quanto custa esperar? Em pessoas com menos de 35 anos e sem sinais de alarme, inicia-se habitualmente após 12 meses; a partir dos 35, após seis meses; acima dos 40 ou perante amenorreia, ciclos muito irregulares, endometriose, doença tubária, quimioterapia, disfunção sexual ou fator masculino conhecido, procede-se sem demora injustificada (ASRM, 2021a).

A história inclui duração e frequência de tentativa, gravidezes anteriores, perdas, ciclos, dor, infeções, cirurgias, tratamentos oncológicos, medicamentos, função sexual, genética familiar e objetivos. A linguagem deve ser inclusiva e perguntar quem fornece óvulos, espermatozoides e gestação quando a configuração não é inferível. Exame e testes são selecionados por plausibilidade; a "bateria completa" raramente é sinónimo de melhor medicina.

Tabela 2. Núcleo da avaliação de infertilidade

Domínio	Avaliação principal	Interpretação e limite
Ambos	História reprodutiva, duração, exposição, antecedentes, fármacos, hábitos e objetivos	Define probabilidade pré-teste e urgência; incluir função sexual e contexto.
Ovulação	Padrão menstrual; progesterona ou testes de LH quando necessário	Ciclos regulares sugerem ovulação; investigar causas de irregularidade.
Reserva ovárica	AMH e/ou contagem de folículos antrais	Predizem sobretudo resposta à estimulação; não usar como rastreio isolado de fertilidade.
Anatomia feminina	Ecografia transvaginal; teste de permeabilidade tubária; histeroscopia/laparoscopia seletivas	Escolher conforme história; evitar procedimentos invasivos de rotina.
Sémen	Espermograma padronizado; repetição se alterado ou colheita inadequada	Referências são distribuições, não limiares absolutos de fertilidade.
Homem	Exame andrológico; FSH/testosterona e genética em indicações específicas	Azoospermia e oligozoospermia grave requerem investigação dirigida.
Genética	Cariótipo, microdeleções Y, CFTR ou testes de portadores quando indicados	Deve incluir consentimento e aconselhamento sobre implicações familiares.

Fonte: Elaboração própria com base em ASRM (2021a), Schlegel *et al.* (2021a) e WHO (2021).

Exames de trombofilia, imunologia, microbioma, fragmentação do ADN espermático, testes de recetividade endometrial e laparoscopia não pertencem a todos os estudos iniciais. A sua utilização exige uma hipótese e uma decisão que possa mudar com o resultado. Resultados "anormais" em testes de validação incompleta podem conduzir a tratamentos ineficazes.

Quando a investigação básica é normal, fala-se em infertilidade inexplicada. O rótulo significa "não explicada pelos testes aplicados", não ausência de causa biológica. Idade, duração e prognóstico orientam entre expectativa, estimulação com inseminação e fertilização in vitro. A decisão deve equilibrar eficácia, múltiplos, custo, invasividade e preferência.

4.9 TRATAMENTO PROPORCIONAL À CAUSA E AO PROGNÓSTICO

O tratamento de qualidade começa por corrigir fatores claramente reversíveis e escolher a intervenção menos invasiva capaz de oferecer probabilidade razoável no tempo disponível. "Fazer tudo" sem sequência pode aumentar carga, custo e risco; esperar indefinidamente pode perder oportunidades. O prognóstico deve ser atualizado após cada etapa.

Na anovulação por SOP, letrozol é primeira linha farmacológica na ausência de outros fatores. Hiperprolactinemia, disfunção tiroideia e amenorreia hipotalâmica requerem tratamento etiológico. No hipogonadismo hipogonadotrófico masculino, gonadotrofinas podem restaurar espermatogénese; testosterona exógena deve ser evitada quando há desejo reprodutivo. Obstruções e varicocelo clínico selecionado podem ter solução cirúrgica, considerando tempo e prognóstico feminino.

A inseminação intrauterina processa e deposita espermatozoides no útero e pode ser usada em infertilidade inexplicada, disfunção sexual, utilização de dador e alguns fatores masculinos ligeiros. A associação a estimulação aumenta o número de oócitos disponíveis e a probabilidade por ciclo, mas também o risco de gestação múltipla. Protocolos com gonadotrofinas exigem particular prudência ou cancelamento quando há resposta multifolicular.

Na infertilidade inexplicada, a orientação ASRM favorece um percurso limitado de estimulação ovárica com agentes orais e inseminação, seguido de fertilização in vitro quando necessário; gonadotrofinas com inseminação têm risco de múltiplos desproporcionado. No ensaio AMIGOS, letrozol produziu menos gestações múltiplas que gonadotrofinas, embora com diferenças de eficácia e perfis que exigem leitura do conjunto (Diamond *et al.*, 2015).

A fertilização in vitro envolve estimulação, punção, fecundação convencional ou ICSI, cultura e transferência, com eventual criopreservação. É indicada em doença tubária bilateral, fator masculino grave, algumas formas de endometriose, falhas de opções menos complexas, necessidade de testes genéticos e situações em que o tempo é decisivo. Transferência eletiva de embrião único reduz múltiplos sem necessariamente reduzir o nascimento vivo cumulativo quando existe bom programa de vitrificação.

ICSI é essencial em várias formas graves de fator masculino e após recuperação cirúrgica, mas o seu uso rotineiro sem indicação não corrige aneuploidia nem falha de implantação. Doação de oócitos, espermatozoides ou embriões e gestação de substituição, onde legal, expandem possibilidades e levantam questões de consentimento, filiação, anonimato, compensação e acesso. A prática deve respeitar legislação local e direitos de todas as partes.

Tabela 3. Estratégias terapêuticas por cenário

Cenário	Estratégia possível	Condição para uso responsável
Anovulação por SOP	Letrozol e gestão metabólica	Confirmar ausência de outros fatores; monitorizar conforme risco.
Infertilidade inexplicada	Expectativa selecionada ou estimulação oral com inseminação; depois FIV	Idade e duração mudam o balanço; evitar gonadotrofinas agressivas com inseminação.
Doença tubária bilateral	FIV; tratar hidrossalpinge selecionada antes	Cirurgia depende de local, extensão, idade e recursos.
Fator masculino grave	Avaliação etiológica; ICSI com ejaculado ou recuperação cirúrgica	A técnica de fecundação não substitui avaliação genética/andrológica.
Endometriose	Decisão entre cirurgia, inseminação e FIV	Dor, idade, reserva, anatomia e cirurgias prévias são decisivas.

Fonte: Elaboração própria com base em Becker *et al.* (2022), ASRM (2020) e Schlegel *et al.* (2021b).

4.10 EFICÁCIA CUMULATIVA E LIMITES DA REPRODUÇÃO ASSISTIDA

A pergunta “qual é a taxa de sucesso?” é incompleta sem idade, diagnóstico, origem dos oócitos, fase do tratamento, denominador e número de ciclos. Clínicas podem divulgar taxas por transferência, excluindo cancelamentos e ciclos sem embrião; para decisão, são preferíveis taxas por ciclo iniciado e cumulativas após transferências frescas e congeladas. Comparações entre centros exigem ajuste de caso e definições comuns.

Em dados britânicos, Smith *et al.* (2015) estimaram taxas cumulativas de nascimento vivo que continuavam a aumentar ao longo de ciclos repetidos, com forte dependência da idade e do uso de oócitos próprios ou doados. McLernon *et al.* (2016), em ciclos completos, mostrou que a probabilidade cumulativa é mais informativa que o resultado da primeira transferência. Estes estudos não devem ser convertidos numa garantia: incluem populações, épocas laboratoriais e padrões de interrupção específicos.

O prognóstico “ótimo” assume que pessoas que interrompem teriam probabilidades semelhantes às que continuam; o prognóstico conservador tende a considerar não nascimentos após abandono. A realidade situa-se entre ambos e o abandono não é aleatório. Falta de sucesso, custo, sofrimento, efeitos adversos e mudança de objetivos influenciam a continuidade (Gameiro *et al.*, 2012). Comunicar um intervalo de cenários é mais honesto do que uma percentagem única.

Os riscos da FIV incluem síndrome de hiperestimulação ovárica, complicações da punção, gravidez ectópica, múltiplos e carga emocional e financeira. Protocolos com antagonista, agonista para maturação final em risco elevado, congelamento de embriões e transferência única reduziram alguns riscos. “Congelar tudo” não é superior para todas as pessoas; deve responder a segurança, progesterona, risco de hiperestimulação ou estratégia clínica concreta.

PGT-A analisa biópsias do trofectoderma para selecionar embriões segundo a constituição cromossómica estimada. Pode reduzir transferências sem potencial e aborto em alguns grupos, mas não cria embriões euploides e pode não aumentar nascimento vivo cumulativo por ciclo iniciado. No ensaio de Yan *et al.* (2021), em mulheres de bom prognóstico com pelo menos três blastocistos de boa qualidade, o teste não melhorou a taxa cumulativa de nascimento vivo face à estratégia convencional. Mosaicismo, erro de amostragem, custo e possível descarte tornam indispensável consentimento específico.

Muitos adjuvantes — testes de recetividade, "scratching" endometrial, cola embrionária, imunoterapias, plasma rico em plaquetas, hormona de crescimento e seleção avançada — são promovidos antes de demonstração consistente de benefício em nascimento vivo. A ausência de prova não prova ineficácia, mas transfere o ónus para investigação e consentimento, não para compra rotineira. Recomendações europeias avaliaram dezenas de opções e concluíram que muitas não devem ser usadas por rotina sem melhor evidência; o profissional deve declarar grau de incerteza e conflitos de interesse (Lundin *et al.*, 2023).

Tabela 4. Afirmações frequentes e leitura crítica da evidência

Afirmação	Conclusão prudente	Razão
AMH como teste de fertilidade natural	Não recomendado isoladamente	Prediz melhor resposta ovárica que conceção espontânea.
PGT-A para todas as pessoas	Benefício cumulativo não demonstrado	Pode reduzir transferências em grupos, mas não cria embriões normais.
ICSI sem fator masculino	Uso rotineiro não sustentado	Mais manipulação sem ganho consistente de nascimento vivo.
Antioxidantes masculinos	Certeza baixa/muito baixa	Heterogeneidade de formulações, doses e desfechos.
Adjuvantes de implantação	Muitos permanecem experimentais	Exigir desfechos de nascimento vivo e segurança.

Fonte: Elaboração própria a partir de ASRM (2020, 2021b), Yan *et al.* (2021) e Lundin *et al.* (2023).

4.11 PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE E GENÉTICA REPRODUTIVA

Preservar fertilidade é padrão de aconselhamento antes de tratamentos gonadotóxicos e uma opção em doenças que ameaçam a função reprodutiva. A rapidez do encaminhamento é crucial: a discussão deve ocorrer após o diagnóstico e antes de quimioterapia, radioterapia pélvica ou cirurgia gonadal sempre que clinicamente possível. Criopreservação de espermatozoides é simples em muitos casos; oócitos e embriões requerem estimulação, geralmente com protocolos que podem iniciar em diferentes fases do ciclo (Anderson *et al.*, 2020).

Em crianças pré-púberes, tecido ovárico é opção estabelecida em contextos especializados para risco elevado, enquanto tecido testicular continua experimental para restauração de fertilidade. A

criopreservação de tecido ovárico já produziu nascimentos, mas implica cirurgia e avaliação do risco de reintroduzir células malignas. Escolhas dependem de idade, reserva, diagnóstico, urgência e prognóstico oncológico.

A criopreservação eletiva de oócitos responde ao desencontro entre calendário biológico e social. A vitrificação melhorou sobrevivência, mas o número necessário aumenta com a idade. Dados de centros experientes sugerem eficiência razoável quando a colheita ocorre mais cedo, sem tornar o resultado previsível (Cobo *et al.*, 2016). O aconselhamento deve evitar chamar-lhe "seguro": algumas pessoas não utilizarão os oócitos; outras utilizarão e não terão um nascimento vivo.

Testes genéticos pré-implantação para doenças monogénicas ou rearranjos estruturais podem reduzir risco de transmissão em famílias selecionadas, mas exigem confirmação molecular, aconselhamento, discussão de penetrância e alternativas como diagnóstico pré-natal, gâmetas doados ou conceção sem teste. Resultados incidentais, consanguinidade e variantes de significado incerto requerem competência genética.

O rastreio de portadores antes ou durante a gravidez identifica casais com risco de doenças recessivas ou ligadas ao X. Painéis expandidos ampliam deteção e também complexidade. Consentimento deve explicar risco residual, limitações por ancestralidade, implicações para familiares e o facto de teste negativo não eliminar risco genético. A oferta não deve transformar diversidade genética em patologia nem restringir autonomia.

Preservação também se relaciona com afirmação de género. Terapias hormonais e cirurgias podem alterar a capacidade reprodutiva, e o aconselhamento deve ser oferecido antes sem funcionar como barreira ao cuidado. Evidência sobre recuperação após interrupção hormonal é crescente, mas incompleta; decisões devem respeitar disforia, urgência, custo e projetos familiares.

Por fim, armazenamento prolongado cria responsabilidades institucionais: consentimentos atualizados, contactos, destino em caso de morte, separação ou falta de pagamento, segurança de tanques e planos de contingência. A tecnologia é inseparável de governação ética e rastreabilidade.

4.12 DIMENSÃO PSICOSSOCIAL E EXPERIÊNCIA DO TRATAMENTO

A infertilidade pode ameaçar identidade, projeto de vida, intimidade e pertença social. Tristeza, ansiedade, culpa, inveja, isolamento e luto ambíguo são frequentes; não constituem prova de que o stress "causou" a infertilidade. A relação é bidirecional e influenciada por duração, diagnóstico, perdas, procedimentos, finanças e rede de apoio (Rooney & Domar, 2018).

O estigma assume formas de género. Mulheres podem ser responsabilizadas mesmo quando existe fator masculino, enquanto homens enfrentam associações entre fertilidade, virilidade e silêncio.

Em ambientes onde parentalidade confere estatuto e segurança, as consequências podem incluir violência, poliginia imposta, divórcio ou exclusão (Inhorn & Patrizio, 2015). Uma consulta confidencial e não culpabilizante é uma intervenção de segurança.

Os tratamentos impõem calendário de injeções, ecografias, faltas ao trabalho, procedimentos e espera. A incerteza repetida pode ser mais desgastante do que um único evento. Interrupção não é simplesmente "desistência"; numa revisão, razões relacionais, psicológicas, físicas, organizacionais e financeiras contribuíram para abandonar tratamento (Gameiro *et al.*, 2012). Centros devem medir continuidade e experiência do doente, não apenas taxas laboratoriais.

Intervenções psicossociais podem melhorar sofrimento e capacidade de decisão, embora o efeito direto sobre nascimento vivo seja incerto. Apoio psicológico não deve ser vendido como técnica para engravidar. O objetivo legítimo é reduzir sofrimento, apoiar o casal ou a pessoa, facilitar comunicação, lidar com luto e explorar limites. Grupos de pares ajudam algumas pessoas e expõem outras a comparação; preferência individual importa.

A comunicação de risco exige números absolutos e horizontes temporais. Dizer "duplicou" é pouco informativo se a probabilidade passa de 1% para 2%. Devem esclarecer-se taxa por ciclo, acumulada, por transferência ou por início; intervalo de confiança; população de referência; e resultado final. Recursos visuais simples e método teach-back podem confirmar compreensão.

Decisões incluem continuar, pausar, mudar de técnica, usar doação, adotar, viver sem filhos ou redefinir parentalidade. Nenhuma é um fracasso clínico ou moral. A autonomia requer informação equilibrada e ausência de coerção comercial ou familiar. Quando parceiros discordam, o profissional não deve reduzir a decisão a quem "quer mais", mas clarificar valores, riscos e consentimento de ambos para utilização de material reprodutivo.

Após o sucesso, a história de infertilidade não desaparece. Gravidez pode coexistir com ansiedade intensa, medo de perda e dificuldade em confiar no corpo; transição para cuidados obstétricos deve reconhecer esse percurso. Após insucesso, existe dever de encerramento, plano de seguimento e apoio, incluindo saúde mental urgente perante risco de autoagressão.

4.13 EQUIDADE, ACESSO E SAÚDE PÚBLICA

Reconhecer infertilidade como doença não garante tratamento. Em muitos sistemas, avaliação e reprodução assistida são pagas diretamente pelas famílias, com proteção financeira limitada. Njagi *et al.* (2023) encontrou custos elevados e heterogéneos em países de baixo e médio rendimento, frequentemente em relação ao rendimento disponível. As despesas incluem consultas, fármacos, viagens, alojamento, perda salarial e ciclos repetidos.

A disponibilidade global de FIV é desigual, concentrada em capitais e setor privado. Chiware *et al.* (2021) descreveu lacunas de infraestrutura, profissionais, regulação e dados em países de baixo e médio rendimento. Importar modelos laboratoriais de alto custo sem prevenção, diagnóstico básico, segurança e manutenção pode criar ilhas de excelência inacessíveis. Cuidados de fertilidade devem ser construídos por níveis: prevenção de infeções e iatrogenia; educação e diagnóstico; tratamentos de baixa complexidade; e centros de referência seguros.

O conceito de cuidados de infertilidade de baixo custo não significa baixar padrões. Significa simplificar protocolos, usar tecnologia robusta, comprar de forma eficiente, reduzir viagens, integrar serviços e medir resultados. Segurança de laboratório, identificação de amostras, controlo de qualidade, prevenção de múltiplos e consentimento não são negociáveis. Parcerias internacionais devem desenvolver capacidade local, não dependência.

Critérios de elegibilidade públicos podem incluir idade, número de filhos, índice de massa corporal, tabaco, situação conjugal ou orientação sexual. Alguns procuram eficácia e segurança; outros refletem valores discriminatórios. Uma política justa explicita objetivos, usa evidência atual, prevê exceções clínicas e oferece recurso. Pessoas solteiras, casais do mesmo sexo e pessoas trans devem ter acesso conforme necessidades reprodutivas e lei, não ser tratadas como "infertilidade social" inferior.

Prevenção inclui vacinação, saúde sexual, diagnóstico de infeções, parto e aborto seguros, controlo de doenças crónicas, proteção ocupacional, prevenção de gonadotoxicidade e educação sobre idade. Deve também abranger homens desde a adolescência. Campanhas centradas apenas no "relógio biológico" feminino reforçam culpa e ignoram barreiras estruturais para formar família.

Registos nacionais ou regionais de reprodução assistida devem reportar ciclos iniciados, cancelamentos, transferências, nascimentos vivos, múltiplos, complicações, idade, origem dos gâmetas e seguimento. Transparência sem ajuste de risco pode induzir seleção de doentes; opacidade impede responsabilização. O desenho ideal combina auditoria, comparabilidade e proteção de dados.

A OMS defende que a infertilidade é uma questão de saúde pública e direitos reprodutivos (WHO, 2023a). Cobertura universal não exige oferecer toda a tecnologia sem limites; exige um pacote explícito, baseado em evidência, com proteção financeira e critérios legítimos. Investir em prevenção e cuidados básicos não deve ser usado como argumento para adiar indefinidamente acesso a tratamentos efetivos.

4.14 SÍNTESE INTEGRADA E AGENDA DE INVESTIGAÇÃO

Os resultados convergem em cinco proposições. Primeiro, fertilidade é uma probabilidade acumulada no tempo, não um estado binário. Segundo, idade oocitária e fator masculino têm peso

clínico suficientemente forte para orientar a cronologia da avaliação. Terceiro, fatores modificáveis são relevantes, mas raramente explicam sozinhos a infertilidade e não justificam culpabilização. Quarto, exames e técnicas devem ser avaliados por capacidade de melhorar decisões e nascimento vivo, não pela sofisticação. Quinto, acesso e continuidade do cuidado são parte da eficácia real.

O campo sofre de fragmentação de denominadores. Estudos reportam gravidez por transferência, oócitos recuperados, embriões euploides ou parâmetros seminais, dificultando comparação. Um conjunto mínimo de desfechos deveria incluir nascimento vivo cumulativo por ciclo iniciado, tempo até ao nascimento, múltiplos, complicações, experiência, custo e equidade. Seguimento da saúde das crianças e dos adultos tratados deve ser suficientemente longo para avaliar segurança rara.

Biomarcadores futuros poderão combinar idade, história, reserva, genética, metabolómica, imagem e dados embrionários. Inteligência artificial tem potencial para padronizar avaliação de oócitos e embriões e apoiar prognóstico, mas enfrenta mudança entre laboratórios, enviesamento, explicabilidade e validação prospetiva. Melhor desempenho técnico num conjunto de imagens não demonstra melhoria de nascimento vivo. Algoritmos devem ser comparados com prática clínica, auditados por subgrupos e submetidos a governação.

A investigação ambiental precisa de coortes pré-concecionais que meçam ambos os parceiros repetidamente, misturas e janelas de exposição, com desfechos de tempo até à gravidez e perda. A saúde reprodutiva masculina necessita amostras populacionais, harmonização de laboratórios e biobancos. Em mulheres, é prioritário separar envelhecimento cronológico, reserva e competência e desenvolver tratamentos que não explorem expectativas de “rejuvenescimento” sem base.

Ensaios em fertilidade enfrentam recrutamento difícil e rápida evolução tecnológica. Desenhos pragmáticos, registos randomizados e plataformas adaptativas podem responder com maior relevância. Publicar resultados negativos é crucial para reduzir uso de adjuvantes. A participação de doentes deve definir desfechos, carga aceitável e linguagem.

Em contextos de recursos limitados, investigação deve testar modelos de encaminhamento, telemedicina, protocolos simplificados e financiamento, não apenas tecnologia laboratorial. Dados africanos e de outras regiões sub-representadas são essenciais para evitar extrapolações indevidas. A produção científica em língua portuguesa pode aproximar evidência, formação e políticas em diferentes sistemas lusófonos.

Esta revisão tem limitações. A amplitude temática impediu pesquisa sistemática exaustiva e avaliação formal da certeza; a seleção narrativa pode omitir estudos. A rápida evolução de diretrizes e tecnologias exige atualização. Não foram produzidas recomendações específicas por país, pois

legislação, recursos e epidemiologia diferem. Como força, a síntese integra ambos os sexos, desfechos clínicos, psicossociais e de sistema, e explicita onde a evidência não sustenta mensagens populares.

Quadro 2. Prioridades para investigação e prática

Domínio	Prioridade
Desfechos	Adotar nascimento vivo cumulativo, tempo, segurança, custo e experiência.
Representatividade	Expandir coortes e registos em África, Ásia, América Latina e populações marginalizadas.
Fator masculino	Padronizar laboratórios e ligar sémen, etiologia, saúde geral e descendência.
Ambiente	Medir misturas e exposições repetidas em ambos os parceiros antes da conceção.
Tecnologia	Exigir validação externa e ensaios antes da adoção clínica de IA e adjuvantes.
Implementação	Testar modelos acessíveis, integrados e financeiramente protetores.

Fonte: Elaboração própria a partir das lacunas identificadas nesta revisão.

4.15 IMPLICAÇÕES PARA FORMAÇÃO E PRÁTICA CLÍNICA

A formação em fertilidade deve atravessar medicina geral, enfermagem, saúde sexual, ginecologia, urologia, oncologia e saúde mental. O núcleo comum inclui linguagem probabilística, avaliação simultânea dos parceiros, interpretação dos limites do espermograma e da reserva ovárica, prevenção de iatrogenia e reconhecimento do momento adequado para referenciar. Simulações de comunicação de risco são tão importantes quanto memorizar algoritmos, porque decisões dependem de compreensão e valores.

Na consulta, uma lista breve pode melhorar consistência: confirmar objetivo reprodutivo; estimar urgência por idade, duração e sinais de alarme; avaliar ambos os parceiros; pedir apenas exames que alterem a decisão; apresentar alternativas por benefício absoluto, risco, custo e tempo; e planear reavaliação. Esta estrutura ajuda a evitar tanto a inércia como a escalada prematura para tecnologia complexa.

Literacia digital tornou-se parte do cuidado. Profissionais devem perguntar que informação o doente encontrou, corrigir alegações sem ridicularizar e distinguir testemunhos de estimativas comparáveis. Clínicas e sociedades científicas têm responsabilidade de publicar resultados com denominadores claros e de identificar procedimentos experimentais. A confiança cresce quando a incerteza é explicitada e acompanhada de um plano.

Por fim, equipas multidisciplinares precisam de espaços para discutir casos, eventos adversos, equidade e conflitos de interesse. Auditoria deve incluir não apenas resultados laboratoriais, mas também múltiplos, cancelamentos, abandono, custos, experiência e acesso. Aprender com estes indicadores aproxima excelência técnica de cuidado verdadeiramente centrado nas pessoas.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A fertilidade humana é uma capacidade probabilística construída pela interação entre biologia, tempo e contexto. Reduzi-la a um exame, à mulher, ao homem ou ao estilo de vida é cientificamente inadequado. A melhor evidência sustenta uma visão de casal ou parceria reprodutiva, sem perder a autonomia individual, e uma perspetiva de curso de vida que começa antes da procura de uma clínica.

A idade feminina é o determinante prognóstico individual mais consistente, mas não deve ser comunicada como destino. A reserva ovárica estima quantidade e resposta à estimulação mais do que qualidade ou conceção espontânea. O fator masculino é frequente, clinicamente relevante e por vezes marcador de outras doenças; a sua avaliação deve ocorrer desde o início. Disfunção ovulatória, endometriose, alterações tubárias e uterinas e causas masculinas exigem investigação dirigida, não painéis indiscriminados.

Há espaço real para prevenção: controlo de doenças, saúde sexual, cessação tabágica, alimentação e atividade adequadas, proteção ocupacional, evitar gonadotoxicidade não necessária e encaminhar precocemente antes de terapias oncológicas. Estas medidas melhoram saúde e podem favorecer reprodução, mas não oferecem garantia. A comunicação deve rejeitar culpa, "desintoxicações", suplementos universais e a ideia de que força de vontade corrige limitações biológicas.

A reprodução medicamente assistida transformou o prognóstico de muitas pessoas. O seu valor é maior quando a indicação, o denominador e o horizonte cumulativo são transparentes. FIV e ICSI não anulam idade, não corrigem todas as causas e não tornam todos os adjuvantes úteis. PGT-A e testes emergentes têm indicações e limites; introdução comercial não equivale a benefício comprovado. Transferência única, prevenção da hiperestimulação, rastreabilidade e consentimento são componentes de eficácia, porque um nascimento vivo não deve ser separado de segurança.

O acesso é a maior diferença entre eficácia teórica e benefício social. Cuidados organizados em níveis, registos confiáveis, cobertura financeira explícita, não discriminação e apoio psicossocial podem produzir tanto valor quanto uma inovação laboratorial. A infertilidade merece lugar em políticas de saúde sexual e reprodutiva, incluindo prevenção, diagnóstico e tratamento, com adaptação às prioridades e recursos de cada sistema.

Para a comunidade académica, a agenda é clara: usar desfechos centrados nas pessoas, recrutar populações diversas, estudar ambos os parceiros, acompanhar longo prazo e publicar resultados negativos. Para profissionais, o compromisso é traduzir incerteza sem abandonar o doente. Para decisores, é construir acesso seguro e equitativo. Para as pessoas e famílias, a mensagem é

simultaneamente realista e esperançosa: existem possibilidades crescentes, mas decisões melhores nascem de evidência, tempo, valores e cuidado partilhado.

REFERÊNCIAS

Agarwal, A., Mulgund, A., Hamada, A., & Chyatte, M. R. (2015). A unique view on male infertility around the globe. Reproductive Biology and Endocrinology, 13, 37. https://doi.org/10.1186/s12958-015-0032-1

Anderson, R. A., Amant, F., Braat, D., D'Angelo, A., Chuva de Sousa Lopes, S. M., Demeestere, I., Dwek, S., Frith, L., Lambertini, M., Maslin, C., Moura-Ramos, M., Nogueira, D., Rodriguez-Wallberg, K., & Vermeulen, N. (2020). ESHRE guideline: Female fertility preservation. Human Reproduction Open, 2020(4), hoaa052. https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa052

Barratt, C. L. R., Björndahl, L., De Jonge, C. J., Lamb, D. J., Osorio Martini, F., McLachlan, R., Oates, R. D., van der Poel, S., St John, B., Sigman, M., Sokol, R., & Tournaye, H. (2017). The diagnosis of male infertility: An analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance—Challenges and future research opportunities. Human Reproduction Update, 23(6), 660–680. https://doi.org/10.1093/humupd/dmx021

Becker, C. M., Bokor, A., Heikinheimo, O., Horne, A., Jansen, F., Kiesel, L., King, K., Kvaskoff, M., Nap, A., Petersen, K., Saridogan, E., Tomassetti, C., van Hanegem, N., Vulliemoz, N., & Vermeulen, N. (2022). ESHRE guideline: Endometriosis. Human Reproduction Open, 2022(2), hoac009. https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009

Best, D., & Bhattacharya, S. (2015). Obesity and fertility. Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation, 24(1), 5–10. https://doi.org/10.1515/hmbci-2015-0023

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

Broekmans, F. J., Soules, M. R., & Fauser, B. C. (2009). Ovarian aging: Mechanisms and clinical consequences. Endocrine Reviews, 30(5), 465–493. https://doi.org/10.1210/er.2009-0006

Chiware, T. M., Vermeulen, N., Blondeel, K., Farquharson, R., Kiarie, J., Lundin, K., Matsaseng, T. C., Ombelet, W., & Toskin, I. (2021). IVF and other ART in low- and middle-income countries: A systematic landscape analysis. Human Reproduction Update, 27(2), 213–228. https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa047

Cobo, A., García-Velasco, J. A., Coello, A., Domingo, J., Pellicer, A., & Remohí, J. (2016). Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. Fertility and Sterility, 105(3), 755–764.e8. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.11.027

Cox, C. M., Thoma, M. E., Tchangalova, N., Mburu, G., Bornstein, M. J., Johnson, C. L., & Kiarie, J. (2022). Infertility prevalence and the methods of estimation from 1990 to 2021: A systematic review and meta-analysis. Human Reproduction Open, 2022(4), hoac051. https://doi.org/10.1093/hropen/hoac051

Diamond, M. P., Legro, R. S., Coutifaris, C., Alvero, R., Robinson, R. D., Casson, P., Christman, G. M., Ager, J., Huang, H., Hansen, K. R., Baker, V., Usadi, R., Seungdamrong, A., Bates, G. W., Rosen, R. M., Haisenleder, D., Krawetz, S. A., Barnhart, K., Trussell, J. C., ... Zhang, H. (2015). Letrozole, gonadotropin, or clomiphene for unexplained infertility. New England Journal of Medicine, 373(13), 1230–1240. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414827

Dyer, S. J., Abrahams, N., Mokoena, N. E., Lombard, C. J., & van der Spuy, Z. M. (2005). Psychological distress among women suffering from couple infertility in South Africa: A quantitative assessment. Human Reproduction, 20(7), 1938–1943. https://doi.org/10.1093/humrep/deh845

Eisenberg, M. L., Esteves, S. C., Lamb, D. J., Hotaling, J. M., Giwercman, A., Hwang, K., & Cheng, Y.-S. (2023). Male infertility. Nature Reviews Disease Primers, 9, 49. https://doi.org/10.1038/s41572-023-00459-w

Gameiro, S., Boivin, J., Peronace, L., & Verhaak, C. M. (2012). Why do patients discontinue fertility treatment? A systematic review of reasons and predictors of discontinuation in fertility treatment. Human Reproduction Update, 18(6), 652–669. https://doi.org/10.1093/humupd/dms031

Gaskins, A. J., & Chavarro, J. E. (2018). Diet and fertility: A review. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 218(4), 379–389. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.08.010

Goldman, R. H., Racowsky, C., Farland, L. V., Munné, S., Ribustello, L., & Fox, J. H. (2017). Predicting the likelihood of live birth for elective oocyte cryopreservation: A counseling tool for physicians and patients. Human Reproduction, 32(4), 853–859. https://doi.org/10.1093/humrep/dex008

Gore, A. C., Chappell, V. A., Fenton, S. E., Flaws, J. A., Nadal, A., Prins, G. S., Toppari, J., & Zoeller, R. T. (2015). EDC-2: The Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. Endocrine Reviews, 36(6), E1–E150. https://doi.org/10.1210/er.2015-1010

Greil, A. L., Slauson-Blevins, K., & McQuillan, J. (2010). The experience of infertility: A review of recent literature. Sociology of Health & Illness, 32(1), 140–162. https://doi.org/10.1111/j.1467-9566.2009.01213.x

Gurunath, S., Pandian, Z., Anderson, R. A., & Bhattacharya, S. (2011). Defining infertility—A systematic review of prevalence studies. Human Reproduction Update, 17(5), 575–588. https://doi.org/10.1093/humupd/dmr015

Inhorn, M. C., & Patrizio, P. (2015). Infertility around the globe: New thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. Human Reproduction Update, 21(4), 411–426. https://doi.org/10.1093/humupd/dmv016

Legro, R. S., Brzyski, R. G., Diamond, M. P., Coutifaris, C., Schlaff, W. D., Casson, P., Christman, G. M., Huang, H., Yan, Q., Alvero, R., Haisenleder, D. J., Barnhart, K. T., Bates, G. W., Usadi, R., Lucidi, S., Baker, V., Trussell, J. C., Krawetz, S. A., Snyder, P., ... Zhang, H. (2014). Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. New England Journal of Medicine, 371(2), 119–129. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313517

Lundin, K., Bentzen, J. G., Bozdag, G., Ebner, T., Harper, J., Le Clef, N., Moffett, A., Norcross, S., Polyzos, N. P., Rautakallio-Hokkanen, S., Sfontouris, I., Sermon, K., Vermeulen, N., Pinborg, A., & ESHRE Add-ons Working Group. (2023). Good practice recommendations on add-ons in reproductive medicine. Human Reproduction, 38(11), 2062–2104. https://doi.org/10.1093/humrep/dead184

Levine, H., Jørgensen, N., Martino-Andrade, A., Mendiola, J., Weksler-Derri, D., Mindlis, I., Pinotti, R., & Swan, S. H. (2017). Temporal trends in sperm count: A systematic review and meta-regression analysis. Human Reproduction Update, 23(6), 646–659. https://doi.org/10.1093/humupd/dmx022

Levine, H., Jørgensen, N., Martino-Andrade, A., Mendiola, J., Weksler-Derri, D., Jolles, M., Pinotti, R., & Swan, S. H. (2023). Temporal trends in sperm count: A systematic review and meta-regression analysis of samples collected globally in the 20th and 21st centuries. Human Reproduction Update, 29(2), 157–176. https://doi.org/10.1093/humupd/dmac035

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

McLernon, D. J., Maheshwari, A., Lee, A. J., & Bhattacharya, S. (2016). Cumulative live birth rates after one or more complete cycles of IVF: A population-based study of linked cycle data from 178,898 women. Human Reproduction, 31(3), 572–581. https://doi.org/10.1093/humrep/dev336

Njagi, P., Groot, W., Arsenijevic, J., Dyer, S., Mburu, G., & Kiarie, J. (2023). Financial costs of assisted reproductive technology for patients in low- and middle-income countries: A systematic review. Human Reproduction Open, 2023(2), hoad007. https://doi.org/10.1093/hropen/hoad007

Ombelet, W., Cooke, I., Dyer, S., Serour, G., & Devroey, P. (2008). Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries. Human Reproduction Update, 14(6), 605–621. https://doi.org/10.1093/humupd/dmn042

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2020). Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: A guideline. Fertility and Sterility, 113(2), 305–322. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.10.014

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2021a). Fertility evaluation of infertile women: A committee opinion. Fertility and Sterility, 116(5), 1255–1265. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.08.038

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2021b). Testing and interpreting measures of ovarian reserve: A committee opinion. Fertility and Sterility, 114(6), 1151–1157. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.09.134

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2022). Optimizing natural fertility: A committee opinion. Fertility and Sterility, 117(1), 53–63. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.10.007

Rooney, K. L., & Domar, A. D. (2018). The relationship between stress and infertility. Dialogues in Clinical Neuroscience, 20(1), 41–47. https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.1/klrooney

Salas-Huetos, A., Bulló, M., & Salas-Salvadó, J. (2017). Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: A systematic review of observational studies. Human Reproduction Update, 23(4), 371–389. https://doi.org/10.1093/humupd/dmx006

Schlegel, P. N., Sigman, M., Collura, B., De Jonge, C. J., Eisenberg, M. L., Lamb, D. J., Mulhall, J. P., Niederberger, C., Sandlow, J. I., Sokol, R. Z., Spandorfer, S. D., Tanrikut, C., Treadwell, J. R., Oristaglio, J. T., & Zini, A. (2021a). Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part I. Journal of Urology, 205(1), 36–43. https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001521

Schlegel, P. N., Sigman, M., Collura, B., De Jonge, C. J., Eisenberg, M. L., Lamb, D. J., Mulhall, J. P., Niederberger, C., Sandlow, J. I., Sokol, R. Z., Spandorfer, S. D., Tanrikut, C., Treadwell, J. R., Oristaglio, J. T., & Zini, A. (2021b). Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part II. Journal of Urology, 205(1), 44–51. https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001520

Skakkebaek, N. E., Rajpert-De Meyts, E., Buck Louis, G. M., Toppari, J., Andersson, A.-M., Eisenberg, M. L., Jensen, T. K., Jørgensen, N., Swan, S. H., Sapra, K. J., Ziebe, S., Priskorn, L., & Juul, A. (2016). Male reproductive disorders and fertility trends: Influences of environment and genetic susceptibility. Physiological Reviews, 96(1), 55–97. https://doi.org/10.1152/physrev.00017.2015

Smith, A. D. A. C., Tilling, K., Nelson, S. M., & Lawlor, D. A. (2015). Live-birth rate associated with repeat in vitro fertilization treatment cycles. JAMA, 314(24), 2654–2662. https://doi.org/10.1001/jama.2015.17296

Steiner, A. Z., Pritchard, D., Stanczyk, F. Z., Kesner, J. S., Meadows, J. W., Herring, A. H., & Baird, D. D. (2017). Association between biomarkers of ovarian reserve and infertility among older women of reproductive age. JAMA, 318(14), 1367–1376. https://doi.org/10.1001/jama.2017.14588

Teede, H. J., Tay, C. T., Laven, J. J. E., Dokras, A., Moran, L. J., Piltonen, T. T., Costello, M. F., Boivin, J., Redman, L. M., Boyle, J. A., Norman, R. J., Mousa, A., & Joham, A. E. (2023). Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 108(10), 2447–2469. https://doi.org/10.1210/clinem/dgad463

Wallace, W. H. B., & Kelsey, T. W. (2010). Human ovarian reserve from conception to the menopause. PLOS ONE, 5(1), e8772. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008772

Wesselink, A. K., Rothman, K. J., Hatch, E. E., Mikkelsen, E. M., Sørensen, H. T., & Wise, L. A. (2017). Age and fecundability in a North American preconception cohort study. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 217(6), 667.e1–667.e8. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.09.002

Wilcox, A. J., Weinberg, C. R., & Baird, D. D. (1995). Timing of sexual intercourse in relation to ovulation: Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. New England Journal of Medicine, 333(23), 1517–1521. https://doi.org/10.1056/NEJM199512073332301

World Health Organization. (2021). WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen (6th ed.). https://www.who.int/publications/i/item/9789240030787

World Health Organization. (2023a). Infertility prevalence estimates, 1990–2021. https://www.who.int/publications/i/item/978920068315

World Health Organization. (2023b, April 3). Infertility. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility

Yan, J., Qin, Y., Zhao, H., Sun, Y., Gong, F., Li, R., Sun, X., Ling, X., Li, H., Hao, C., Tan, J., Zhang, Y., Ao, Y., Yang, H., Ai, J., Sun, Y., Zhang, M., Chen, Z.-J., & Qiao, J. (2021). Live birth with or without preimplantation genetic testing for aneuploidy. New England Journal of Medicine, 385(22), 2047–2058. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103613

Zegers-Hochschild, F., Adamson, G. D., Dyer, S., Racowsky, C., de Mouzon, J., Sokol, R., Rienzi, L., Sunde, A., Schmidt, L., Cooke, I. D., Simpson, J. L., & van der Poel, S. (2017). The international glossary on infertility and fertility care, 2017. Fertility and Sterility, 108(3), 393–406. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.005