
**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CLÍNICA MÉDICA**

**RELAÇÃO ENTRE HORMÔNIO ANTIMÜLLERIANO, CONTAGEM DE
FOLÍCULOS ANTRAIS, VOLUME OVARIANO E RESULTADOS DE
FERTILIZAÇÃO *IN VITRO***

ANDREY CECHIN BOENO

Porto Alegre, 2012

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA**

Curso de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde

Área de Concentração em Clínica Médica

Dissertação de Mestrado

ANDREY CECHIN BOENO

**RELAÇÃO ENTRE HORMÔNIO ANTIMÜLLERIANO, CONTAGEM DE
FOLÍCULOS ANTRAIS, VOLUME OVARIANO E RESULTADOS DE
FERTILIZAÇÃO *IN VITRO***

Porto Alegre

2012

ANDREY CECHIN BOENO

**RELAÇÃO ENTRE HORMÔNIO ANTIMÜLLERIANO, CONTAGEM DE
FOLÍCULOS ANTRAIS, VOLUME OVARIANO E RESULTADOS DE FIV**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica e Ciências da Saúde, Área de Concentração em Clínica Médica, da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Vinicius Duval da Silva

Porto Alegre

2012

FICHA CATALOGRÁFICA

B671r Boeno, Andrey Cechin

Relação entre hormônio antimülleriano, contagem de folículos antrais, volume ovariano e resultados de FIV / Andrey Cechin
Boeno. - Porto Alegre: PUCRS, 2012.

46 f.: Inclui um artigo científico para submissão à publicação.

Orientador: Prof. Dr. Vinicius Duval da Silva.

Dissertação (Mestrado) - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Mestrado em Medicina e Ciências da Saúde. Área de Concentração: Clínica Médica.

1. RESERVA OVARIANA. 2. FERTILIZAÇÃO *IN VITRO*.
3. HORMÔNIO ANTIMÜLLERIANO. 4. CONTAGEM DE FOLÍCULOS ANTRAIS. 5. GESTAÇÃO. I. Silva, Vinicius Duval da.
II. Título.

CDD 618.178
CDU 618.1
NLM WP 570

Ficha elaborada pela bibliotecária: Isabel Merlo Crespo CRB 10/1201

Dedico este trabalho à minha esposa Giovana que sempre me faz acreditar que posso e ao meu filho Vicente que faz com que eu queira ser sempre melhor.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Luiz Carlos e Janes, que sempre acreditaram no meu potencial e me apoiaram em todos os momentos da minha vida.

À minha irmã Andrielly, pela cooperação na revisão ortográfica.

Ao Dr. João Michelin, pelo exemplo e pela contribuição inestimável para a realização deste trabalho.

Ao Dr. Vinicius Duval da Silva, pela receptividade, apoio e orientação.

Ao Dr. Alvaro Petracco, pelos ensinamentos diários.

À Dra. Roberta Soletti Musachio, pela colaboração.

A toda equipe do Fertilitat, pela disposição e dedicação.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi verificar se existe relação preditiva da medida do nível sérico do hormônio antimülleriano (HAM), da contagem de folículos antrais (CFA) e do volume ovariano com os resultados de FIV. Realizou-se um estudo prospectivo no período de janeiro de 2010 a março de 2012 com mulheres de 35 anos ou mais que realizaram FIV. Os níveis do HAM, CFA e volume ovariano foram correlacionados com resposta à hiperestimulação ovariana, com as taxas de fertilização, com a qualidade dos embriões e com os índices de gestação. Foram avaliadas 40 pacientes com uma mediana de idade de 39 anos. Observou-se uma correlação direta significativa entre os níveis do HAM e o número de folículos maiores de 14 mm ($r_s = 0,81$ e $P < 0,001$), ocorrendo o mesmo com a CFA ($r_s = 0,69$ e $P < 0,001$). Tal correlação não foi significativa quando avaliado o volume ovariano. HAM, CFA e volume ovariano não apresentaram uma correlação estatisticamente significativa com as taxas de fertilização, com a qualidade embrionária, nem com os índices gestação. Na predição de boa ou má resposta, HAM e CFA apresentaram um alto valor preditivo positivo (100% para o HAM e 87% para a CFA, usando um ponto de corte de 0,9 ng/ml e 7 folículos respectivamente, valores estabelecidos pela curva ROC). Concluimos, com o estudo, que HAM e CFA podem ser utilizados como preditores da resposta à hiperestimulação ovariana em FIV; porém, não estão relacionados à qualidade embrionária, taxas de fertilização ou gestação.

Palavras-chaves: reserva ovariana, FIV, hormônio antimülleriano, contagem de folículos antrais, gestação.

ABSTRACT

The aim of this study was to check if there is a predictive relationship of measured serum levels of anti-Mullerian hormone (AMH), antral follicle count (AFC) and ovarian volume with the results of IVF. We conducted a prospective study between January 2010 and March 2012 with women aged 35 or more who underwent IVF. The levels of AMH, AFC and ovarian volume were correlated with response to ovarian hyperstimulation, with rates of fertilization, with embryo quality and pregnancy rates. We evaluated 40 patients with a median age of 39 years old. There was a significant direct correlation between the levels of AMH and the number of follicles larger than 14 mm ($r_s = 0.81$ and $P < 0.001$). The same happened to the AFC ($r_s = 0.69$ and $P < 0.001$). This correlation was not significant when evaluated the ovarian volume. AMH, AFC and ovarian volume did not show a statistically significant correlation with rates of fertilization, with embryo quality or with pregnancy rates. In predicting good or poor response, AMH and AFC showed a high positive predictive value (100% for the AMH and 87% for AFC, using a cutoff of 0.9 ng/ml and 7 follicles respectively, values established by ROC curve). We conclude from this study that AMH and AFC can be used as predictors of response to ovarian hyperstimulation in IVF, but they are not related to embryo quality, fertilization rates or pregnancy.

Keywords: *ovarian reserve, IVF, anti-Mullerian hormone, antral follicle count, pregnancy.*

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Relação do HAM (hormônio antimülleriano) com a resposta à hiperestimulação ovariana. Boa resposta = ≥ 4 folículos. Má resposta = < 4 folículos. Teste U de Mann-Whitney: $Z = -4,65$; $P < 0,001$34
- Figura 2. Relação da CFA (contagem de folículos antrais) com a resposta à hiperestimulação ovariana. Boa resposta = ≥ 4 folículos. Má resposta = < 4 folículos. Teste U de Mann-Whitney: $Z = -3,72$; $P < 0,001$35
-

LISTA DE QUADRO

Quadro 1. Graduação morfológica de embriões humanos cultivados <i>in vitro</i> segundo os critérios da <i>REDLARA</i> modificada	32
--	----

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1. Correlação entre os níveis séricos do hormônio antimülleriano e as variáveis folículos com diâmetro maior que 14 mm, taxa de fertilização e qualidade embrionária33
- Tabela 2. Correlação entre a contagem de folículos antrais e as variáveis folículos com diâmetro maior que 14 mm, taxa de fertilização e qualidade embrionária33
- Tabela 3. Correlação entre o volume ovariano e as variáveis folículos com diâmetro maior que 14 mm, taxa de fertilização e qualidade embrionária34
-

LISTA DE ABREVIATURAS

CFA	Contagem de folículos antrais
ELISA	<i>Enzime linked immunosorbent assay</i>
FIV	Fertilização <i>in vitro</i>
FSH	Hormônio folículo estimulante
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofina
HAM	Hormônio antimülleriano
hCG	Gonadotrofina coriônica humana
hMG	Gonadotrofina menopáusica humana
LH	Hormônio luteinizante
SOP	Síndrome dos ovários policísticos

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 IDADE E FERTILIDADE	15
2.2 OS TESTES DE AVALIAÇÃO DA RESERVA OVARIANA	18
2.3 O HORMÔNIO ANTIMÜLLERIANO	20
2.4 O PAPEL DO HORMÔNIO ANTIMÜLLERIANO EM MEDICINA REPRODUTIVA.....	21
3 OBJETIVOS	25
3.1 PRINCIPAL	25
3.2 SECUNDÁRIOS.....	25
4 ARTIGO ORIGINAL	26
RESUMO	27
ABSTRACT.....	28
INTRODUÇÃO.....	29
MATERIAIS E MÉTODOS	30
RESULTADOS.....	32
DISCUSSÃO.....	35
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS (ARTIGO).....	38
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40

1 INTRODUÇÃO

A diminuição da fertilidade feminina com o avançar da idade é bem documentada e está associada à diminuição da quantidade e qualidade dos oócitos [1, 2]. O início do declínio da fertilidade inicia após os 30 anos, acelera a partir dos 35, chegando à esterilidade em torno dos 41 anos [3]. As mudanças na sociedade moderna onde os casais postergam a primeira gestação têm causado um aumento na incidência de infertilidade devido à idade aumentada das pacientes [4].

Diante da diminuição da fertilidade, nos casos em que há indicação de realização de procedimentos de reprodução assistida, especialmente em mulheres acima de 35 anos, é necessária avaliação da reserva ovariana.

Marcadores hormonais e parâmetros ultrassonográficos são utilizados para prever esta reserva. Tais testes incluem: concentração do hormônio folículo estimulante (FSH), do hormônio luteinizante (LH), do estradiol, da inibina B, do hormônio antimülleriano (HAM), medida do volume ovariano, contagem de folículos antrais (CFA), biópsia ovariana e os testes dinâmicos usando agonista do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), FSH ou citrato de clomifeno [5].

Identificar as pacientes más respondedoras antes de iniciar um programa de fertilização *in vitro* (FIV), especialmente após os 35 anos de idade, poderia ajudar no manejo da estimulação ovariana ou, até mesmo, na decisão da interrupção do tratamento. Metanálise sobre o assunto concluiu que a CFA deve ser considerado o teste de primeira escolha para avaliação destas pacientes [6]. Outros estudos demonstraram que o HAM pode ser pelo menos tão bom quanto a CFA em prever a resposta à hiperestimulação ovariana em FIV [7, 8].

O HAM é um membro da família dos fatores de crescimento de transformação β e é produzido nas células da granulosa [9]. É expresso nos ovários a partir da 36ª

semana de vida intrauterina e apresenta maiores concentrações a partir da puberdade [10]. Sua concentração é detectada nas células da granulosa desde a fase de folículo primordial até a fase antral precoce [11], enquanto que sua expressão desaparece nos folículos dominantes em crescimento [7, 10]. Pesquisas demonstram que os níveis do HAM têm se correlacionado fortemente com o número de folículos [12, 13] e com a resposta à estimulação ovariana em FIV [14, 15].

O intuito deste trabalho é correlacionar o HAM, CFA e o volume ovariano com a resposta à hiperestimulação ovariana para FIV. Além disso, observaremos as suas relações com as taxas de fertilização, qualidade dos embriões e índices de gestação.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 IDADE E FERTILIDADE

Estudos demográficos indicam que as taxas de fertilidade estão diminuindo em vários países [16]. A chamada “Segunda Transição Demográfica”, ocorrida no final da década de 60, caracterizou-se pela dissociação do conceito de sexo para procriação da espécie, pela divulgação de métodos contraceptivos mais eficazes, por uma maior qualificação educacional da mulher e, conseqüentemente, por sua maior participação no mercado de trabalho. Esta sequência de eventos resultou na emancipação feminina, que atrasou o desejo reprodutivo e reduziu o número de filhos por casal. Com tudo isso, a fertilidade tornou-se uma preocupação entre a população feminina, visto que a idade cronológica é um forte preditor do sucesso reprodutivo por ser um fator determinante da reserva ovariana. Nas últimas décadas, as mulheres têm atrasado intencionalmente a gravidez, e o envelhecimento ovariano se tornou o fator mais impeditivo para a gestação [17].

A reserva ovariana é determinada pela quantidade de folículos primordiais existentes nos ovários, levando-se em conta, igualmente, a qualidade dos oócitos. A redução das taxas de gestação por FIV relacionada à idade é largamente atribuída ao declínio progressivo da qualidade e quantidade dos oócitos ovarianos [18]. No fim da idade reprodutiva, os ovários começam a apresentar processos apoptóticos, redução da espessura do córtex, formação de cistos de inclusão em seu interior, redução do número de folículos, invaginação do seu epitélio de superfície, apagamento da linha entre a medula e o córtex, surgimento de fibrose e cicatrizes no estroma e alteração de vasos sanguíneos. Essas mudanças estruturais são expressas como alterações nos ciclos menstruais, no perfil endócrino e bioquímico e na diminuição da fertilidade. Mesmo antes do surgimento de alterações menstruais, a reserva ovariana já está em declínio, podendo causar prejuízo à função

reprodutiva. Ambos os aspectos qualitativo e quantitativo da reserva ovariana estão inversamente relacionados à idade. Consequentemente, a relação existente entre baixa qualidade e quantidade pode ser apenas indireta e dependente de sua forte correlação com uma terceira variável, a saber, a idade da mulher [19].

A população de folículos primordiais presentes nos ovários em torno do quinto mês de vida intrauterina é de aproximadamente 10 milhões, diminuindo para cerca de 1 milhão ao nascimento e de 500.000 durante a menarca. De acordo com o modelo biexponencial de envelhecimento de Faddy e Gosden, a perda folicular aumenta consideravelmente aos 37,5 anos (quando temos apenas 25.000 folículos) e aos 51 anos, idade média da menopausa, temos apenas 1.000 folículos [1].

O envelhecimento ovariano é uma marca multifatorial, determinada pelo estilo de vida, uso de medicações, fatores genéticos, autoimunes e idiopáticos. Há muitos outros fatores de risco estabelecidos, e vários outros ainda estão sendo revelados, sendo a herdabilidade o fator que exerce maior influência [17]. O HAM e a CFA parecem ser os biomarcadores mais confiáveis na predição do envelhecimento ovariano. O advento da vitrificação de oócitos pode introduzir melhores oportunidades de preservação da fertilidade em mulheres de risco.

A avaliação da reserva ovariana está indicada quando a mulher apresentar mais de 35 anos, infertilidade sem causa aparente, história familiar de menopausa precoce, cirurgia ovariana prévia, tabagismo e pobre resposta anterior à estimulação com gonadotrofinas. Marcadores bioquímicos e parâmetros ultrassonográficos são utilizados para este fim. Embora possam ser usados previamente às técnicas de reprodução assistida, tais testes possuem um baixo valor preditivo nos casos de falha de gestação e somente devem excluir o casal do tratamento se seus níveis forem significativamente alterados [20].

A idade é o primeiro parâmetro a se considerar na determinação da reserva ovariana. A fertilidade feminina atinge seu nível máximo em torno dos 25 anos, declinando consideravelmente após os 35 anos de idade e ainda mais depois dos 38 anos, chegando a praticamente zero nos meados da quinta década. Estudos mostram que, entre mulheres com níveis normais de FSH, a idade avançada é um importante fator negativo na predição da resposta ovariana à estimulação farmacológica. Em meados da quinta década de vida, surgem desvantagens em relação à concepção. Há maior risco de síndromes hipertensivas gestacionais,

diabetes gestacional, trissomias e maior dificuldade em levar a gestação de um feto normal até o termo. Os mecanismos de regulação responsáveis pela montagem do fuso meiótico podem estar significativamente alterados em mulheres acima de 40 anos, tanto no que diz respeito ao alinhamento de cromossomos, quanto à matriz de microtúbulos que compõem esse fuso meiótico, predispondo à aneuploidias [21].

A queda do potencial reprodutivo tem sido associada com a idade e com a qualidade dos oócitos. Experiências com oócitos jovens doados a mulheres com idade mais avançada indicam que a maior responsabilidade do declínio da fertilidade pode ser atribuída à idade dos oócitos [22]. Casos de gravidez por FIV forneceram evidências suficientes de taxas reduzidas de gestação com oócitos de idade avançada. As taxas de gravidez após estimulação ovariana controlada são mais baixas entre mulheres com mais de 40 anos de idade, faixa etária em que estas devem considerar FIV caso não concebam dentro de 1 a 2 ciclos de hiperestimulação ovariana controlada. Quando analisadas somente gestações entre jovens doadoras de oócitos, as taxas de gravidez alcançadas foram similares entre mulheres com menos e com mais de 40 anos de idade. Entre mulheres com mais de 50 anos, uma taxa de gravidez por ciclo de 30% pode ser alcançada por meio de doação de oócitos, único tratamento efetivo para o envelhecimento ovariano [23]. As taxas de gravidez com esta alternativa terapêutica são significativamente mais altas do que aquelas alcançadas por hiperestimulação ovariana controlada ou mesmo por FIV com óvulos da própria paciente.

A taxa de abortamento aumenta com a idade oocitária, variando de 14% entre mulheres entre 20 e 24 anos até 44,5% entre aquelas com mais de 35 anos de idade. O risco de abortamento espontâneo também aumenta em 75% do número total e em 26% dos clinicamente identificados entre mulheres com mais de 40 anos de idade em comparação com apenas 12% entre as mulheres com menos de 20 anos [24].

A elevação da incidência de infertilidade entre casais de idade mais avançada é atribuída primariamente ao declínio das taxas de fertilidade, e não à esterilidade absoluta, uma vez que muitos casais inférteis irão conceber se persistirem tentando por mais um ano [25]. Mulheres em idade reprodutiva devem estar cientes de que a fertilidade natural e o sucesso das técnicas de reprodução assistida - com exceção

da doação de óvulos - são significativamente mais baixos após os 35 anos de idade [26].

Devido ao declínio da fertilidade e a uma espera mais longa até conceber, mulheres acima de 35 anos devem ser referenciadas a centros de medicina reprodutiva após seis meses de tentativas de concepção sem sucesso. O casal deve ser informado sobre a redução da possibilidade de gravidez espontânea, o aumento do risco de anormalidades cromossômicas e de perdas gestacionais com o avançar da idade, e um acompanhamento pré-natal adequado a esses riscos deve ser oferecido à mulher uma vez que a gestação esteja estabelecida.

2.2 OS TESTES DE AVALIAÇÃO DA RESERVA OVARIANA

Testes hormonais e parâmetros ultrassonográficos têm sido utilizados para avaliar a reserva ovariana e prever os resultados das técnicas de reprodução assistida. Os marcadores e parâmetros incluem: concentrações do FSH, LH, estradiol, inibina B e HAM, medida do volume ovariano, contagem de folículos antrais e biópsia ovariana. Também podemos realizar os testes dinâmicos que utilizam o citrato de clomifeno, GnRH ou FSH [5].

O FSH medido no terceiro dia do ciclo é usado por muitos centros de reprodução humana como indicador de resposta ovariana, mesmo que as evidências para apoiar sua utilização para esta finalidade sejam fracas [27]. O FSH é uma medida indireta da coorte folicular e é regulado por vários fatores incluindo as inibinas, as ativinas, o estradiol e a folistatinas [3]. O FSH apresenta variação dos seus níveis no ciclo menstrual; por esse motivo, a sua avaliação é mais difícil em pacientes com ciclos irregulares. O uso do FSH como teste de predição dos resultados da FIV tem sido questionado [28]. Em pacientes com alto risco (idade acima de 40 anos e com resultados ruins em ciclos anteriores), existe alguma evidência do valor do FSH como preditor de gestação [29]. Em contrapartida, em pacientes jovens, o seu uso é limitado [27].

A relação FSH/LH também pode ser utilizada para a avaliação da reserva ovariana. Uma relação aumentada, mesmo com um FSH normal, pode ser avaliado

como um sinal de reserva diminuída e considerado preditor de má resposta à hiperestimulação ovariana [30].

Níveis altos de estradiol no terceiro dia do ciclo estão relacionados a um prognóstico ruim em FIV. Estudos demonstram sua associação com má resposta à estimulação ovariana [31], maiores taxas de cancelamento do ciclo e menores taxas de gestação, mesmo com FSH normal [32]. O valor do uso dos níveis de estradiol para avaliação da reserva ovariana ainda é discutível e não existem dados sobre a sua relação com a fecundidade em ciclos espontâneos [33].

A inibina B é produzida pelas células da granulosa em crescimento. A queda dos seus níveis no terceiro dia do ciclo menstrual pode prever pobre reserva ovariana e ocorre antes do aumento dos níveis do FSH [34, 35]. Níveis de inibina B menores de 45 pg/ml foram associados à má resposta à estimulação ovariana com gonadotrofinas, altas taxas de cancelamento de FIV, baixo número de oócitos captados e baixas taxas de gravidez [36]. Em contrapartida, outros estudos não suportam sua utilização como marcador preditivo dos resultados de FIV [37, 38], além de ser menos preditivo do início da insuficiência ovariana e da menopausa que o HAM [39].

Em relação à medida do volume ovariano realizada por ultrassonografia, estudo demonstra sua correlação com a idade, níveis de FSH e estradiol no terceiro dia do ciclo em pacientes pré-menopáusicas, indicando que este teste é um marcador de idade avançada e de reserva ovariana diminuída [40]. Outros estudos demonstram que a sua redução está relacionada à má resposta à hiperestimulação ovariana [41, 42]; porém, a sensibilidade e especificidade é menor quando comparada à contagem de folículos antrais [41]. Pacientes com volume ovarino menor que 3 cm³ têm maiores taxas de cancelamento de FIV [43].

Outro parâmetro ultrassonográfico utilizado para avaliação da reserva ovariana é a contagem de folículos antrais (CFA). Pesquisas demonstram correlação positiva deste teste com outros marcadores bioquímicos, especialmente o HAM [10, 11], com gravidez clínica e nascimentos vivos em casais com esterilidade sem causa aparente que realizaram hiperestimulação ovariana controlada mais inseminação intrauterina [44]. Outro estudo demonstra uma sensibilidade de 89% e uma especificidade de 39% para identificação de pacientes más respondedoras à hiperestimulação ovariana [45]. Metanálise mais recente concluiu que a precisão dos

modelos multivariados para a predição de resposta ovariana em mulheres submetidas a FIV é semelhante à precisão da CFA e que este deve ser considerado o teste de primeira escolha para avaliação dessas pacientes [6].

Os testes dinâmicos utilizando o citrato de clomifeno, o GnRH e o FSH exógeno também têm sido propostos para avaliar a reserva ovariana. O teste do citrato de clomifeno envolve a medida do nível de FSH no terceiro dia do ciclo menstrual e, em seguida, a administração de 100 mg de citrato de clomifeno diários do quinto ao nono dia do ciclo. Uma elevação anormal do FSH no décimo dia do ciclo indica um teste alterado. O teste de estimulação com agonista do GnRH induz um aumento inicial do FSH, LH e estradiol (*flare-up*), seguido por uma dessensibilização pituitária. Uma resposta diminuída do estradiol reflete diminuição da coorte de folículos secretores. O outro teste dinâmico envolve a administração de 300 UI de FSH recombinante no terceiro dia do ciclo. FSH, estradiol e inibina B são medidos antes da administração e 24 horas após. O aumento nos níveis de FSH e estradiol pode ser usado para prever a resposta à FIV tardia. Os testes acima mencionados não são mais comumente utilizados [5].

2.3 O HORMÔNIO ANTIMÜLLERIANO

O HAM é um membro da família dos fatores de crescimento de transformação β e é produzido nas células da granulosa [9]. Tradicionalmente, é mais reconhecido por seu papel na diferenciação sexual masculina, pois induz a regressão dos ductos müllerianos. Na sua ausência, os ductos müllerianos irão desenvolver o terço superior da vagina, o útero e as trompas de falópio [46].

O gene humano do HAM está localizado no cromossomo 19p13.3. O HAM exerce seus efeitos biológicos através de receptor transmembrana serina/treonina quinase tipo II expresso nas gônadas e nas células mesenquimais adjacentes aos ductos müllerianos [47].

O HAM é expresso nos ovários a partir da 36^a semana de vida intrauterina e apresenta maiores concentrações a partir da puberdade. Ele age como modulador no desenvolvimento folicular com ação inibitória sobre o crescimento dos folículos primordiais e o crescimento folicular induzido pelo FSH e como regulador da

esteroidogênese [10]. Estudos em animais sugerem que o HAM reduz a atividade da aromatase e o número de receptores do hormônio luteinizante nas células da granulosa estimuladas pelo FSH [48], bem como influencia a produção de testosterona pelas células da teca [49]. A expressão do HAM durante a menacme é detectada nas células da granulosa desde a fase de folículo primordial até a fase antral precoce, antes que ocorra a dominância [11]. A expressão é máxima em células da granulosa de folículos pré-antrais e pequenos folículos antrais (até 6 mm de diâmetro). Na fase de folículos antrais maiores (> 8 mm), a expressão do HAM diminui até que se torne indetectável quando o crescimento folicular FSH-dependente foi iniciado. Nenhuma expressão do HAM é detectada nos folículos atrésicos [50, 51].

Pelas razões explanadas anteriormente, acredita-se que o HAM tenha relação direta com o *pool* folicular, sendo um marcador confiável da reserva ovariana.

2.4 O PAPEL DO HORMÔNIO ANTIMÜLLERIANO EM MEDICINA REPRODUTIVA

A associação entre o pool folicular e os níveis séricos do HAM é demonstrada em vários estudos nos últimos anos [39, 52-54]. Ademais, o HAM não apresenta variação durante o ciclo menstrual, tratamento com agonistas do GnRH ou uso de pílulas anticoncepcionais orais [52, 55]. Seus níveis também se mantêm estáveis durante a gravidez, parto e puerpério [56]. Tais fatores fazem do HAM um teste adequado para avaliação da reserva ovariana.

Os níveis do HAM podem estar relacionados a fatores como etnia, tabagismo e uso de álcool [57, 58]. Plante demonstrou a diminuição dos níveis do HAM em pacientes fumantes ativas com idade entre 38 e 50 anos, confirmando os efeitos do tabagismo sobre a reserva ovariana [59].

Várias pesquisas demonstram que os níveis do HAM são mais elevados nas pacientes com Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) e se correlacionam com a gravidade da doença [60-64], além de serem mais elevados em mulheres com resistência à insulina e amenorreicas, quando comparados a mulheres com insulina normal e oligomenorreicas, respectivamente [65, 66]. Estudo em pacientes obesas demonstra que as pacientes sem a síndrome têm diminuição dos níveis do HAM,

concluindo que a obesidade pode estar associada à reserva ovariana diminuída [67]. O efeito da obesidade sobre a reserva ovariana ainda é controverso. Alguns autores referem que a diminuição dos níveis do HAM em tais pacientes é fisiológico e não se deve à reserva ovariana diminuída [68]. Níveis aumentados do HAM também têm sido observados nas filhas de pacientes com SOP nas fases peripuberais [69, 70], indicando que alterações no desenvolvimento folicular já estão presentes nessas fases.

Em relação ao dano à reserva ovariana causado por cirurgias nos ovários, o HAM se mostra promissor para avaliação dos efeitos desses procedimentos. Estudos recentes recomendam a aferição dos níveis do HAM pré e pós-operatório para avaliação da eficácia do procedimento cirúrgico em termos de preservação da fertilidade [71, 72]. Por outro lado, não existem dados sobre quais valores determinam a necessidade ou não da cirurgia em relação às taxas de gravidez espontânea ou relacionadas ao tratamento no pós-operatório, podendo fornecer uma falsa segurança às pacientes. Outrossim, não existem respostas claras quanto às implicações clínicas, ao aconselhamento das pacientes e o tempo em que o teste deve ser repetido quando os níveis do HAM estão reduzidos. Por tais motivos, os procedimentos cirúrgicos devem ser realizados em locais de referência e por profissionais experientes, especialmente nos casos onde a fertilidade futura é a grande preocupação [73].

Devido ao fato de o HAM estar diminuído após a quimioterapia, ele tem sido recomendado como um marcador na decisão de estratégias de prevenção da fertilidade em pacientes que realizam tratamento quimioterápico [74, 75]. Estudo recente indica que o HAM pode ser utilizado como um marcador direto da reserva ovariana para prever a longo prazo a atividade ovariana após quimioterapia [76]. Em contrapartida, outro estudo em pacientes jovens com câncer da mama demonstrou que, apesar da redução rápida do HAM após a quimioterapia, essa redução não era preditiva de retorno da função menstrual [77]. Portanto, novas pesquisas serão necessárias para esclarecer o papel do HAM nesses casos, mas, independentemente dos seus níveis, deve ser oferecida a possibilidade da criopreservação de oócitos a todas as mulheres que realizarão tratamento quimioterápico, desde que em idade fértil e com desejo de gestação futura.

Apesar de o HAM ser amplamente difundido como preditor da fertilidade a longo prazo, há apenas um estudo que demonstra que o HAM está relacionado com a fertilidade da população em geral [78]. No entanto, o referido estudo foi baseado em uma amostra pequena e seguimento curto, além do intervalo de confiança muito amplo.

O HAM não é um teste para estimar reserva ovariana a longo prazo, mas sim, para fazer o diagnóstico de baixa reserva ovariana. Um nível normal do HAM pode ser tranquilizador no momento; contudo, não sabemos em quanto tempo seus níveis irão declinar. Ademais, um HAM normal não garante a concepção, mesmo em uma FIV e muito menos na população geral. Estudo demonstra que níveis séricos do HAM menores de 1,05 ng/ml diminuem significativamente as chances de nascimento, mas esses níveis não determinam a não realização do tratamento, pois pacientes com níveis baixos, ou mesmo indetectáveis podem alcançar taxas surpreendentes de gestação [79]. Bem assim não está claro com que frequência deveríamos realizar o teste e nem em qual nível deveríamos ficar preocupados [73].

Em pacientes com infertilidade sem causa aparente, fatores como o tempo de infertilidade, idade feminina e ocorrência de gestações anteriores podem ser usados para estimar as chances da gravidez [80]. O HAM não apresenta valor adicional para a previsão do tempo para gestação em pacientes com infertilidade sem causa aparente ou infertilidade masculina leve [81]. Assim, não é recomendada a realização do teste como rotina na avaliação dessas pacientes.

Em relação ao valor do HAM nas pacientes que realizam FIV, pesquisas demonstram que ele se apresenta como um marcador com capacidade adequada para prever a resposta à estimulação ovariana [8, 82, 83]. A previsão de boa ou má resposta através da avaliação do HAM é de extrema importância para orientar o esquema mais adequado de indução e, por outro lado, fazer um aconselhamento pré-tratamento nos casos em que seus níveis se encontram baixos, evitando, assim, o estresse psicológico que uma má resposta pode causar nos casais que se encontram em um programa de FIV [73].

Apesar de ser um preditor de resposta ovariana em FIV, o HAM não é preditor de gestação [84], nem de qualidade dos oócitos [85]. Embora alguns trabalhos tenham demonstrado associação dos níveis baixos do HAM com não gestação [86],

outros trabalhos relatam razoáveis taxas de gestação com níveis extremamente baixos do HAM [84, 87].

Como foi explanado anteriormente vemos que o tema hormônio antimülleriano é amplo e muitas questões ainda não foram respondidas. Por esse motivo, vários trabalhos estão sendo publicados nos últimos anos para tentar esclarecer as várias dúvidas que ainda se têm sobre o tema [72, 82, 84-87].

3 OBJETIVOS

3.1 PRINCIPAL

Correlacionar o HAM, a CFA e o volume ovariano com a resposta à hiperestimulação ovariana para FIV.

3.2 SECUNDÁRIOS

Correlacionar o HAM, CFA e o volume ovariano com as taxas de fertilização, qualidade embrionária e índices de gestação pela FIV.

4 ARTIGO ORIGINAL

Relação entre hormônio antimülleriano, contagem de folículos antrais, volume ovariano e resultados de fertilização *in vitro*

Relationship between anti-Mullerian hormone, antral follicle count, ovarian volume and results of in vitro fertilization

Andrey Cechin Boeno¹, João Michelin¹⁻²⁻³, Alvaro Petracco¹⁻²⁻³, Mariangela Badalotti¹⁻²⁻³,
Roberta Soletti Musachio⁴, Vinicius Duval da Silva⁵

1. Serviço de Ginecologia do Hospital São Lucas da PUCRS – Setor de Reprodução Humana
2. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da PUCRS
3. Clínica Fertilitat – Centro de Medicina Reprodutiva
4. Cursista do Curso de Especialização em Reprodução Humana do HSL - PUCRS
5. Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da PUCRS

Endereço para correspondência:

Praça Libaneza, 103/601

Bairro Jardim Lindóia

Porto Alegre – RS

CEP: 91050-050

Brasil

Tel: +55 51 33612178

E-mail: acboeno@yahoo.com.br

RESUMO

O objetivo deste estudo foi verificar se existe relação preditiva da medida do nível sérico do hormônio antimülleriano (HAM), da contagem de folículos antrais (CFA) e do volume ovariano com os resultados de FIV. Realizou-se um estudo prospectivo no período de janeiro de 2010 a março de 2012 com mulheres de 35 anos ou mais que realizaram FIV. Os níveis do HAM, CFA e volume ovariano foram correlacionados com resposta à hiperestimulação ovariana, com as taxas de fertilização, com a qualidade dos embriões e com os índices de gestação. Foram avaliadas 40 pacientes com uma mediana de idade de 39 anos. Observou-se uma correlação direta significativa entre os níveis do HAM e o número de folículos maiores de 14 mm ($r_s = 0,81$ e $P < 0,001$), ocorrendo o mesmo com a CFA ($r_s = 0,69$ e $P < 0,001$). Tal correlação não foi significativa quando avaliado o volume ovariano. HAM, CFA e volume ovariano não apresentaram uma correlação estatisticamente significativa com as taxas de fertilização, com a qualidade embrionária, nem com os índices gestação. Na predição de boa ou má resposta, HAM e CFA apresentaram um alto valor preditivo positivo (100% para o HAM e 87% para a CFA, usando um ponto de corte de 0,9 ng/ml e 7 folículos respectivamente, valores estabelecidos pela curva ROC). Concluímos, com o estudo, que HAM e CFA podem ser utilizados como preditores da resposta à hiperestimulação ovariana em FIV; porém, não estão relacionados à qualidade embrionária, taxas de fertilização ou gestação.

Palavras-chaves: *reserva ovariana, FIV, hormônio antimülleriano, contagem de folículos antrais, gestação.*

ABSTRACT

The aim of this study was to check if there is a predictive relationship of measured serum levels of anti-Mullerian hormone (AMH), antral follicle count (AFC) and ovarian volume with the results of IVF. We conducted a prospective study between January 2010 and March 2012 with women aged 35 or more who underwent IVF. The levels of AMH, AFC and ovarian volume were correlated with response to ovarian hyperstimulation, with rates of fertilization, with embryo quality and pregnancy rates. We evaluated 40 patients with a median age of 39 years old. There was a significant direct correlation between the levels of AMH and the number of follicles larger than 14 mm ($r_s = 0.81$ and $P < 0.001$). The same happened to the AFC ($r_s = 0.69$ and $P < 0.001$). This correlation was not significant when evaluated the ovarian volume. AMH, AFC and ovarian volume did not show a statistically significant correlation with rates of fertilization, with embryo quality or with pregnancy rates. In predicting good or poor response, AMH and AFC showed a high positive predictive value (100% for the AMH and 87% for AFC, using a cutoff of 0.9 ng/ml and 7 follicles respectively, values established by ROC curve). We conclude from this study that AMH and AFC can be used as predictors of response to ovarian hyperstimulation in IVF, but they are not related to embryo quality, fertilization rates or pregnancy.

Keywords: *ovarian reserve, IVF, anti-Mullerian hormone, antral follicle count, pregnancy.*

INTRODUÇÃO

A diminuição da fertilidade feminina com o avançar da idade é bem documentada e está associada à diminuição da quantidade e qualidade dos oócitos [1, 2]. O início do declínio da fertilidade inicia após os 30 anos, acelera a partir dos 35, chegando à esterilidade em torno dos 41 anos [3]. As mudanças na sociedade moderna onde os casais postergam a primeira gestação têm causado aumento na incidência de infertilidade devido à idade aumentada das pacientes [4].

Diante da diminuição da fertilidade, nos casos em que há indicação de realização de procedimentos de reprodução assistida, especialmente em mulheres acima de 35 anos, é necessária avaliação da reserva ovariana.

Marcadores hormonais e parâmetros ultrassonográficos são utilizados para prever esta reserva. Tais testes incluem: concentração de hormônio folículo estimulante (FSH), de hormônio luteinizante (LH), de estradiol, de inibina B, do hormônio antimülleriano (HAM), medida do volume ovariano, contagem de folículos antrais (CFA), biópsia ovariana e os testes dinâmicos usando agonista do GnRH, FSH ou citrato de clomifeno [5].

Identificar as pacientes más respondedoras antes de iniciar um programa de fertilização *in vitro* (FIV), especialmente após os 35 anos de idade, poderia ajudar no manejo da estimulação ovariana ou, até mesmo, na decisão da interrupção do tratamento. Metanálise sobre o assunto concluiu que a CFA deve ser considerado o teste de primeira escolha para avaliação dessas pacientes [6]. Outros estudos demonstraram que o HAM pode ser pelo menos tão bom quanto a CFA em prever a resposta à hiperestimulação ovariana em FIV [7, 8].

O HAM é um membro da família dos fatores de crescimento de transformação β e é produzido nas células da granulosa [9]. É expresso nos ovários a partir da 36ª semana de vida intrauterina e com maiores concentrações a partir da puberdade [10]. Sua concentração é detectada nas células da granulosa desde a fase de folículo primordial até a fase antral precoce [11], enquanto que sua expressão desaparece nos folículos dominantes em crescimento [7, 10]. Pesquisas demonstram que os níveis do HAM têm se correlacionado fortemente com o número de folículos [12, 13] e com a resposta à estimulação ovariana em FIV [14, 15].

O intuito deste trabalho é correlacionar o HAM, a CFA e o volume ovariano com a resposta à hiperestimulação ovariana para FIV. Além disso, observaremos as suas relações com as taxas de fertilização, qualidade dos embriões e índices de gestação.

MATERIAIS E MÉTODOS

Delineamento

Realizamos um estudo de coorte prospectivo que correlacionou os testes de avaliação da reserva ovariana HAM, CFA e volume ovariano com os resultados da FIV em 40 mulheres atendidas na Clínica Fertilitat – Centro de Medicina Reprodutiva, no período de janeiro de 2010 a março de 2012.

Foram incluídas no estudo mulheres com idade igual ou superior a 35 anos e com ciclos regulares. Foram excluídas as que apresentavam anovulação crônica, cirurgia ovariana prévia, presença de endometrioma ou cisto ovariano maior de 20 mm no terceiro dia do ciclo. O estudo foi aprovado e obedeceu às normas internas do Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Todas as pacientes assinaram termos de consentimentos para participarem do trabalho e do Programa de Fertilização Assistida da Clínica Fertilitat.

Protocolo de Tratamento

As pacientes realizaram a hiperestimulação ovariana controlada com protocolos com agonista do GnRH (*down regulation* ou *flare-up*) ou com antagonista do GnRH. O estímulo ovariano foi feito com FSH recombinante e/ou gonadotropina menopáusica urinária (hMG) que foram mantidos até que, pelo menos, 3 folículos atingissem um diâmetro médio de 18 mm, quando foi aplicado o hCG (gonadotropina coriônica humana) recombinante para a maturação oocitária. A aspiração folicular foi realizada 36 horas após a aplicação do hCG.

Medidas das variáveis do estudo

No terceiro dia do ciclo, realizou-se a coleta de sangue para a medida nos níveis séricos do HAM e uma ultrassonografia transvaginal para contagem dos folículos antrais (folículos com diâmetro entre 2 e 10 mm) e medida de volume ovariano (diâmetro longitudinal x diâmetro ântero-posterior x diâmetro trasverso x 0,52).

A medida do nível sérico do HAM foi realizada através do método de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), usando o kit AMH Gen II ELISA (*Beckman Coulter, U.S.A.*).

As pacientes foram acompanhadas por ultrassonografias seriadas (a cada 2 dias) e a resposta à hiperestimulação ovariana foi obtida pelo número de folículos com mais de 14 mm no dia da punção dos folículos. Foram consideradas boas respondedoras as pacientes que obtiveram 4 ou mais folículos.

As taxas de fertilização foram obtidas pelo número de oócitos inseminados divididos pelo número de oócitos fertilizados.

A qualidade embrionária foi avaliada pela graduação segundo os critérios da *Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (REDLARA)* modificada (quadro 1).

Quadro 1. Graduação morfológica de embriões humanos cultivados *in vitro* segundo os critérios da REDLARA modificada [16].

GRAU	DESCRIÇÃO
Grau I	Embrião com blastômeros simétricos e ausência de fragmentação citoplasmática.
Grau II	Embrião com blastômeros simétricos ou assimétricos, e/ou com menos de 20% de fragmentação citoplasmática.
Grau III	Embrião com blastômeros simétricos ou não, e com 20-50% de fragmentação citoplasmática.
Grau IV	Embrião com blastômeros simétricos ou não, e com mais de 50% de fragmentação citoplasmática.

Foram considerados embriões de boa qualidade os de grau I e II e de má qualidade os embriões de grau III e IV.

No que tange aos índices de gestação, foram consideradas as pacientes que tiveram o exame de beta-HCG positivo e uma ecografia demonstrando saco gestacional e embrião com vitalidade.

Análise estatística

Utilizamos a mediana e o intervalo interquartil (valores de percentil 25 e 75) para a descrição das variáveis quantitativas. A relação entre estas variáveis foi avaliada pelo coeficiente de correlação Spearman. A comparação das variáveis numéricas foi feita utilizando-se o teste U de Mann-Whitney. Utilizamos a curva ROC (*receiver operating characteristic*) para determinarmos o ponto de corte, as sensibilidades, as especificidades e os valores preditivos dos testes. As associações foram consideradas estatisticamente significativas quando o valor de P foi menor de 0,05.

RESULTADOS

A mediana da idade das pacientes foi de 39 anos (36 a 41). A mediana dos níveis do HAM foi de 1,1 ng/ml (0,3 a 2,1), a mediana da contagem de folículos

antrais foi de 8 folículos (5 a 11,7) e a mediana do volume ovariano foi de 3 cm³ (3 a 4).

As correlações do HAM, CFA e volume ovariano com o número de folículos maiores de 14 mm no dia da punção, com a taxa de fertilização e a qualidade dos embriões são demonstradas nas tabelas 1, 2 e 3.

Tabela 1. Correlação entre os níveis séricos do hormônio antimülleriano e as variáveis folículos com diâmetro maior que 14 mm, taxa de fertilização e qualidade embrionária.

Variável	HAM	
Folículos > 14 mm	0,81	r _S
	<0,001	P
Taxa de fertilização	-0,24	r _S
	0,17	P
Qualidade embrionária	0,08	r _S
	0,65	P

HAM = hormônio antimülleriano; r_S = coeficiente de correlação de Spearman; P = significância estatística.

Tabela 2. Correlação entre contagem de folículos antrais e as variáveis folículos com diâmetro maior que 14 mm, taxa de fertilização e qualidade embrionária.

Variável	CFA	
Folículos > 14 mm	0,69	r _S
	<0,001	P
Taxa de fertilização	-0,22	r _S
	0,20	P
Qualidade embrionária	-0,18	r _S
	0,29	P

CFA = contagem de folículos antrais; r_S = coeficiente de correlação de Spearman; P = significância estatística.

Tabela 3. Correlação entre o volume ovariano e as variáveis folículos com diâmetro maior que 14 mm, taxa de fertilização e qualidade embrionária.

Variável	Volume ovariano	
Folículos > 14 mm	0,14	r_s
	0,35	P
Taxa de fertilização	-0,22	r_s
	0,19	P
Qualidade embrionária	-0,13	r_s
	0,94	P

r_s = coeficiente de correlação de Spearman; P = significância estatística.

A relação dos níveis do HAM e da CFA com a resposta (boa ou má) à hiperestimulação ovariana é demonstrada nas figuras 1 e 2.

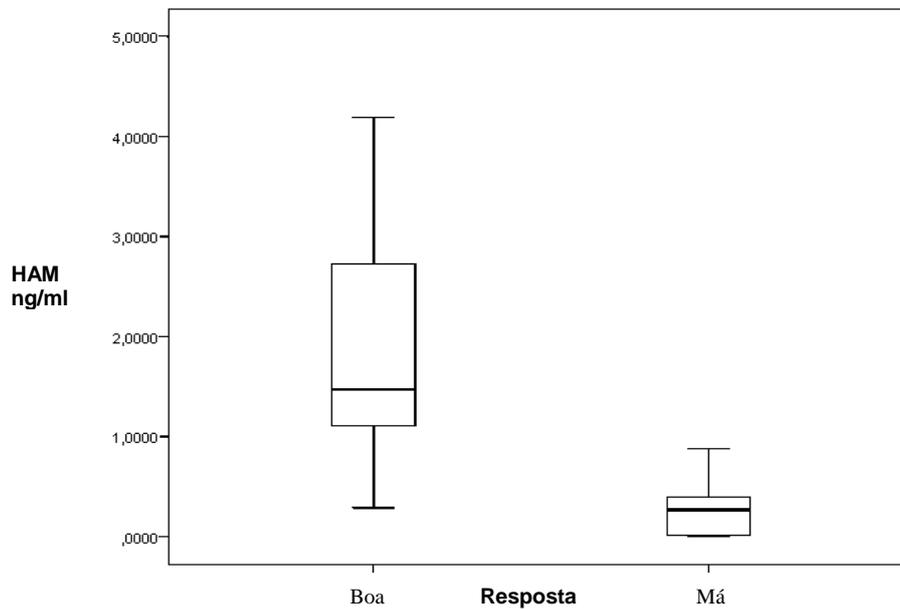


Figura 1. Relação do HAM (hormônio antimülleriano) com a resposta à hiperestimulação ovariana. Boa resposta = ≥ 4 folículos. Má resposta = < 4 folículos. Teste U de Mann-Whitney: $Z = -4,65$; $P < 0,001$.

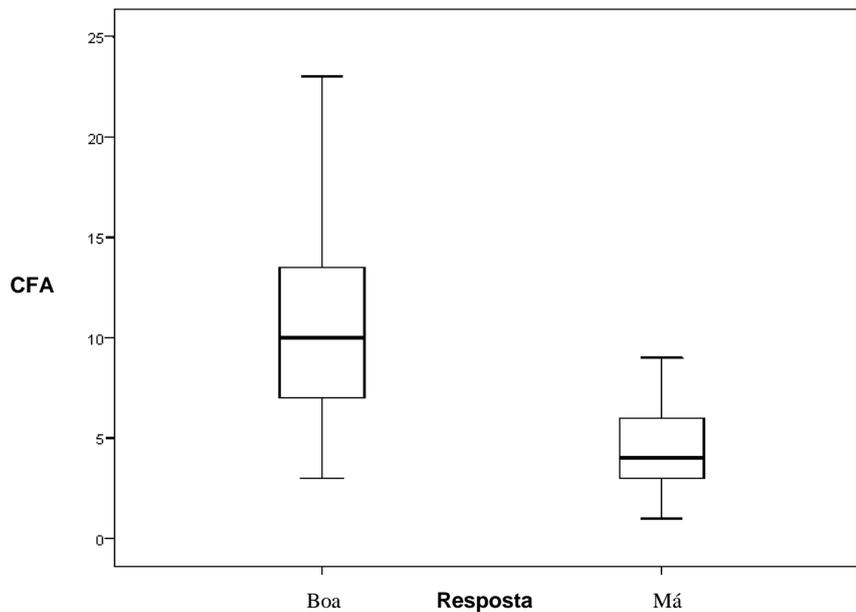


Figura 2. Relação da CFA (contagem de folículos antrais) com a resposta à hiperestimulação ovariana. Boa resposta = ≥ 4 folículos. Má resposta = < 4 folículos. Teste U de Mann-Whitney: $Z = -3,72$; $P < 0,001$.

A análise da curva ROC demonstrou uma área = 0,96 (IC95%: 0,91 a 1,00) com valores de sensibilidade de 85%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100% e valor preditivo negativo de 76% quanto utilizado o HAM para predição de boa ou má resposta, utilizando-se um ponto de corte de 0,9 ng/ml. Em relação à CFA, utilizando-se um ponto de corte de 7 folículos, a curva ROC demonstrou uma área = 0,87 (IC95%: 0,75 a 0,98) com valores de sensibilidade de 78%, especificidade de 77%, valor preditivo positivo de 87% e valor preditivo negativo de 62%.

Em relação aos resultados de gestação, não encontramos relação estatisticamente significativa com nenhum dos testes.

DISCUSSÃO

A questão da aplicação dos testes de avaliação da reserva ovariana em pacientes que irão a FIV tem sido levada em consideração devido ao alto grau de complexidade e custo do tratamento, além do estado natural de ansiedade, comum

a muitos casais. Embora vários trabalhos tenham sido publicados, ainda não existe um consenso quanto ao melhor preditor de resposta à hiperestimulação ovariana.

Atualmente há uma série de esquemas para hiperestimulação ovariana, mas a individualização da conduta depende de uma criteriosa avaliação da reserva ovariana.

Revisão sistemática sobre os testes de avaliação da reserva e FIV concluiu que nenhum teste individualmente pode ser usado para prever a resposta à estimulação ovariana [17]. Todavia, apenas dois estudos envolvendo HAM foram analisados neste trabalho. Entretanto, por estimar a quantidade e a atividade das unidades recrutáveis de um *pool* inicial de folículos em estágios precoces de maturação, vários autores têm considerado o HAM como o marcador sérico mais fidedigno para a predição da reserva ovariana [3, 10-13, 18].

No que concerne à CFA, estudos mostram que ela apresenta correlação positiva com as concentrações dos marcadores séricos conhecidos, principalmente o HAM [10, 11]. Segundo Muttukrishna, a CFA é capaz de identificar 89% das pacientes más respondedoras previamente à estimulação com gonadotrofinas exógenas. Apesar da especificidade de 39%, foi encontrada associação significativa com o número de oócitos obtidos após ciclos induzidos e a probabilidade de gravidez química [18].

Em nosso estudo, verificamos uma correlação estatisticamente significativa entre o HAM e a CFA com a resposta à hiperestimulação ovariana. Ambos os testes possuem um alto valor preditivo positivo para estimar a resposta ovariana. Esses achados são concordantes com revisão sistemática que concluiu que ambos HAM e CFA são preditores da resposta ovariana [19]. A previsão de boa ou má resposta através da avaliação do HAM é de extrema importância para orientar o esquema mais adequado de indução e para fazer um aconselhamento pré-tratamento [20]. Por outro lado, não encontramos relação significativa dos testes com as taxas de fertilização, a qualidade embrionária, nem com os índices de gestação. Pesquisas demonstram que, apesar de ser um preditor de resposta ovariana, o HAM não é preditor de gestação [21], nem de qualidade dos oócitos [22]. Embora alguns trabalhos tenham demonstrado associação dos níveis baixos do HAM com não gestação [23], outros trabalhos relatam razoáveis taxas de gestação com níveis extremamente baixos do HAM [21, 24].

Não há dúvidas da importância do HAM para a avaliação da reserva ovariana, mas são necessárias mais pesquisas para que possamos usá-lo como um marcador na predição da fertilidade.

No que tange ao volume ovariano, não encontramos associação desta variável com os resultados da FIV. Alguns estudos já demonstraram que a sua redução está relacionada à má resposta à hiperestimulação ovariana [25, 26], porém a sensibilidade e especificidade é menor quando comparada à CFA [25].

Concluimos, com este trabalho, que HAM e CFA são eficientes preditores da resposta à hiperestimulação ovariana em FIV. O volume ovariano parece não ser um marcador adequado para este propósito. HAM, CFA e volume ovariano não estão relacionados à qualidade embrionária, taxas de fertilização ou gestação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS (ARTIGO)

1. Faddy, M.J. and R.G. Gosden, *A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women*. Hum Reprod, 1996. **11**(7): p. 1484-6.
 2. Macklon, N.S. and B.C. Fauser, *Ovarian reserve*. Semin Reprod Med, 2005. **23**(3): p. 248-56.
 3. te Velde, E.R. and P.L. Pearson, *The variability of female reproductive ageing*. Hum Reprod Update, 2002. **8**(2): p. 141-54.
 4. Abma, J.C., et al., *Fertility, family planning, and women's health: new data from the 1995 National Survey of Family Growth*. Vital Health Stat 23, 1997(19): p. 1-114.
 5. Coccia, M.E. and F. Rizzello, *Ovarian reserve*. Ann N Y Acad Sci, 2008. **1127**: p. 27-30.
 6. Verhagen, T.E., et al., *The accuracy of multivariate models predicting ovarian reserve and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2008. **14**(2): p. 95-100.
 7. La Marca, A., et al., *Anti-Mullerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology*. Hum Reprod, 2007. **22**(3): p. 766-71.
 8. Broer, S.L., et al., *The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count*. Fertil Steril, 2009. **91**(3): p. 705-14.
 9. Lee, M.M., et al., *Mullerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(2): p. 571-6.
 10. Fanchin, R., et al., *Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3*. Hum Reprod, 2003. **18**(2): p. 323-7.
 11. Visser, J.A. and A.P. Themmen, *Anti-Mullerian hormone and folliculogenesis*. Mol Cell Endocrinol, 2005. **234**(1-2): p. 81-6.
 12. Gruijters, M.J., et al., *Anti-Mullerian hormone and its role in ovarian function*. Mol Cell Endocrinol, 2003. **211**(1-2): p. 85-90.
 13. van Rooij, I.A., et al., *Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve*. Hum Reprod, 2002. **17**(12): p. 3065-71.
 14. La Marca, A., et al., *Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle*. Hum Reprod, 2006. **21**(12): p. 3103-7.
-

-
15. Seifer, D.B., et al., *Early follicular serum mullerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles*. Fertil Steril, 2002. **77**(3): p. 468-71.
 16. *Red Latinoamericana de Reproducción Asistida: Manual de procedimientos laboratorio de reproducción asistida*. 1998, Chile.
 17. Broekmans, F.J., et al., *A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome*. Hum Reprod Update, 2006. **12**(6): p. 685-718.
 18. Muttukrishna, S., et al., *Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology?* Bjog, 2005. **112**(10): p. 1384-90.
 19. Broer, S.L., et al., *AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2011. **17**(1): p. 46-54.
 20. Loh, J.S. and A. Maheshwari, *Anti-Mullerian hormone--is it a crystal ball for predicting ovarian ageing?* Hum Reprod, 2011. **26**(11): p. 2925-32.
 21. Lamazou, F., et al., *Serum AMH level is not a predictive value for IVF in modified natural cycle: analysis of 342 cycles*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2011. **40**(3): p. 205-10.
 22. Riggs, R., et al., *Anti-Mullerian hormone serum levels predict response to controlled ovarian hyperstimulation but not embryo quality or pregnancy outcome in oocyte donation*. Fertil Steril, 2011. **95**(1): p. 410-2.
 23. La Marca, A., et al., *Anti-Mullerian hormone-based prediction model for a live birth in assisted reproduction*. Reprod Biomed Online, 2011. **22**(4): p. 341-9.
 24. Weghofer, A., et al., *Live birth chances in women with extremely low-serum anti-Mullerian hormone levels*. Hum Reprod, 2011. **26**(7): p. 1905-9.
 25. Kwee, J., et al., *Ovarian volume and antral follicle count for the prediction of low and hyper responders with in vitro fertilization*. Reprod Biol Endocrinol, 2007. **5**: p. 9.
 26. Merce, L.T., et al., *Prediction of ovarian response and IVF/ICSI outcome by three-dimensional ultrasonography and power Doppler angiography*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2007. **132**(1): p. 93-100.
-

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Faddy, M.J. and R.G. Gosden, *A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women*. Hum Reprod, 1996. **11**(7): p. 1484-6.
 2. Macklon, N.S. and B.C. Fauser, *Ovarian reserve*. Semin Reprod Med, 2005. **23**(3): p. 248-56.
 3. te Velde, E.R. and P.L. Pearson, *The variability of female reproductive ageing*. Hum Reprod Update, 2002. **8**(2): p. 141-54.
 4. Abma, J.C., et al., *Fertility, family planning, and women's health: new data from the 1995 National Survey of Family Growth*. Vital Health Stat 23, 1997(19): p. 1-114.
 5. Coccia, M.E. and F. Rizzello, *Ovarian reserve*. Ann N Y Acad Sci, 2008. **1127**: p. 27-30.
 6. Verhagen, T.E., et al., *The accuracy of multivariate models predicting ovarian reserve and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2008. **14**(2): p. 95-100.
 7. La Marca, A., et al., *Anti-Mullerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology*. Hum Reprod, 2007. **22**(3): p. 766-71.
 8. Broer, S.L., et al., *The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count*. Fertil Steril, 2009. **91**(3): p. 705-14.
 9. Lee, M.M., et al., *Mullerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(2): p. 571-6.
 10. Fanchin, R., et al., *Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3*. Hum Reprod, 2003. **18**(2): p. 323-7.
 11. Visser, J.A. and A.P. Themmen, *Anti-Mullerian hormone and folliculogenesis*. Mol Cell Endocrinol, 2005. **234**(1-2): p. 81-6.
 12. Gruijters, M.J., et al., *Anti-Mullerian hormone and its role in ovarian function*. Mol Cell Endocrinol, 2003. **211**(1-2): p. 85-90.
 13. van Rooij, I.A., et al., *Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve*. Hum Reprod, 2002. **17**(12): p. 3065-71.
-

-
14. La Marca, A., et al., *Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle*. Hum Reprod, 2006. **21**(12): p. 3103-7.
 15. Seifer, D.B., et al., *Early follicular serum mullerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles*. Fertil Steril, 2002. **77**(3): p. 468-71.
 16. Balasch, J. and E. Gratacos, *Delayed childbearing: effects on fertility and the outcome of pregnancy*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2012. **24**(3): p. 187-93.
 17. Younis, J.S., *Ovarian aging and implications for fertility female health*. Minerva Endocrinol, 2012. **37**(1): p. 41-57.
 18. Broekmans, F.J., et al., *A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome*. Hum Reprod Update, 2006. **12**(6): p. 685-718.
 19. La Marca, A., et al., *The ovarian follicular pool and reproductive outcome in women*. Gynecol Endocrinol. **28**(3): p. 166-9.
 20. Ferte-Delbende, C., et al., *Evaluation of the ovarian reserve*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2010. **39**(8 Suppl 2): p. S27-33.
 21. Nussbaum RL, M.R., Willard HF, *Diagnóstico pré-natal*, in *Thompson & Thompson / Genética Médica*. 2002, Elsevier Editora Ltda. p. 316-29.
 22. Speroff, L., *The effect of aging on fertility*. Curr Opin Obstet Gynecol, 1994. **6**(2): p. 115-20.
 23. Hourvitz, A., et al., *Assisted reproduction in women over 40 years of age: how old is too old?* Reprod Biomed Online, 2009. **19**(4): p. 599-603.
 24. Norsker, F.N., et al., *Socioeconomic position and the risk of spontaneous abortion: a study within the Danish National Birth Cohort*. BMJ Open, 2012. **2**(3).
 25. Dunson, D.B., D.D. Baird, and B. Colombo, *Increased infertility with age in men and women*. Obstet Gynecol, 2004. **103**(1): p. 51-6.
 26. Liu, K. and A. Case, *Advanced reproductive age and fertility*. J Obstet Gynaecol Can, 2011. **33**(11): p. 1165-75.
 27. Wolff, E.F. and H.S. Taylor, *Value of the day 3 follicle-stimulating hormone measurement*. Fertil Steril, 2004. **81**(6): p. 1486-8; discussion 496-7.
 28. Bancsi, L.F., et al., *Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis*. Fertil Steril, 2003. **79**(5): p. 1091-100.
 29. Barnhart, K. and J. Osheroff, *We are overinterpreting the predictive value of serum follicle-stimulating hormone levels*. Fertil Steril, 1999. **72**(1): p. 8-9.
-

-
30. Mukherjee, T., et al., *An elevated day three follicle-stimulating hormone:luteinizing hormone ratio (FSH:LH) in the presence of a normal day 3 FSH predicts a poor response to controlled ovarian hyperstimulation.* Fertil Steril, 1996. **65**(3): p. 588-93.
 31. Evers, J.L., et al., *Elevated levels of basal estradiol-17beta predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization.* Fertil Steril, 1998. **69**(6): p. 1010-4.
 32. Smotrich, D.B., et al., *Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome.* Fertil Steril, 1995. **64**(6): p. 1136-40.
 33. Maheshwari, A., P. Fowler, and S. Bhattacharya, *Assessment of ovarian reserve--should we perform tests of ovarian reserve routinely?* Hum Reprod, 2006. **21**(11): p. 2729-35.
 34. Seifer, D.B., et al., *Women with declining ovarian reserve may demonstrate a decrease in day 3 serum inhibin B before a rise in day 3 follicle-stimulating hormone.* Fertil Steril, 1999. **72**(1): p. 63-5.
 35. Fried, G., et al., *Inhibin B predicts oocyte number and the ratio IGF-I/IGFBP-1 may indicate oocyte quality during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization.* J Assist Reprod Genet, 2003. **20**(5): p. 167-76.
 36. Seifer, D.B., et al., *Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome.* Fertil Steril, 1997. **67**(1): p. 110-4.
 37. Hall, J.E., C.K. Welt, and D.W. Cramer, *Inhibin A and inhibin B reflect ovarian function in assisted reproduction but are less useful at predicting outcome.* Hum Reprod, 1999. **14**(2): p. 409-15.
 38. Creus, M., et al., *Day 3 serum inhibin B and FSH and age as predictors of assisted reproduction treatment outcome.* Hum Reprod, 2000. **15**(11): p. 2341-6.
 39. Sowers, M.R., et al., *Anti-mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition.* J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(9): p. 3478-83.
 40. Bowen, S., et al., *Simple tools for assessment of ovarian reserve (OR): individual ovarian dimensions are reliable predictors of OR.* Fertil Steril, 2007. **88**(2): p. 390-5.
 41. Kwee, J., et al., *Ovarian volume and antral follicle count for the prediction of low and hyper responders with in vitro fertilization.* Reprod Biol Endocrinol, 2007. **5**: p. 9.
 42. Merce, L.T., et al., *Prediction of ovarian response and IVF/ICSI outcome by three-dimensional ultrasonography and power Doppler angiography.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2007. **132**(1): p. 93-100.
-

-
43. Sharara, F.I. and H.D. McClamrock, *The effect of aging on ovarian volume measurements in infertile women*. *Obstet Gynecol*, 1999. **94**(1): p. 57-60.
 44. Erdem, M., et al., *Role of antral follicle count in controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination cycles in patients with unexplained subfertility*. *Fertil Steril*, 2008. **90**(2): p. 360-6.
 45. Muttukrishna, S., et al., *Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology?* *Bjog*, 2005. **112**(10): p. 1384-90.
 46. Tran, N.D., M.I. Cedars, and M.P. Rosen, *The role of anti-mullerian hormone (AMH) in assessing ovarian reserve*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. **96**(12): p. 3609-14.
 47. di Clemente, N., et al., *Cloning, expression, and alternative splicing of the receptor for anti-Mullerian hormone*. *Mol Endocrinol*, 1994. **8**(8): p. 1006-20.
 48. Josso, N., et al., *The role of anti-Mullerian hormone in gonadal development*. *Mol Cell Endocrinol*, 1998. **145**(1-2): p. 3-7.
 49. Ingraham, H.A., et al., *Autocrine and paracrine Mullerian inhibiting substance hormone signaling in reproduction*. *Recent Prog Horm Res*, 2000. **55**: p. 53-67; discussion 67-8.
 50. Durlinger, A.L., et al., *Anti-Mullerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary*. *Endocrinology*, 2002. **143**(3): p. 1076-84.
 51. Weenen, C., et al., *Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment*. *Mol Hum Reprod*, 2004. **10**(2): p. 77-83.
 52. van Disseldorp, J., et al., *Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Mullerian hormone and antral follicle counts*. *Hum Reprod*, 2010. **25**(1): p. 221-7.
 53. La Marca, A., et al., *Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART)*. *Hum Reprod Update*, 2010. **16**(2): p. 113-30.
 54. La Marca, A. and A. Volpe, *Anti-Mullerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool?* *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006. **64**(6): p. 603-10.
 55. Tsepelidis, S., et al., *Stable serum levels of anti-Mullerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women*. *Hum Reprod*, 2007. **22**(7): p. 1837-40.
 56. La Marca, A., et al., *Anti-Mullerian hormone concentrations in maternal serum during pregnancy*. *Hum Reprod*, 2005. **20**(6): p. 1569-72.
-

-
57. Nardo, L.G., et al., *Anti-Mullerian hormone levels and antral follicle count in women enrolled in in vitro fertilization cycles: relationship to lifestyle factors, chronological age and reproductive history*. *Gynecol Endocrinol*, 2007. **23**(8): p. 486-93.
 58. Seifer, D.B., et al., *Variations in serum mullerian inhibiting substance between white, black, and Hispanic women*. *Fertil Steril*, 2009. **92**(5): p. 1674-8.
 59. Plante, B.J., et al., *The impact of smoking on antimullerian hormone levels in women aged 38 to 50 years*. *Menopause*, 2010. **17**(3): p. 571-6.
 60. Cook, C.L., et al., *Relationship between serum mullerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women*. *Fertil Steril*, 2002. **77**(1): p. 141-6.
 61. Pigny, P., et al., *Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. **88**(12): p. 5957-62.
 62. Piltonen, T., et al., *Serum anti-Mullerian hormone levels remain high until late reproductive age and decrease during metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome*. *Hum Reprod*, 2005. **20**(7): p. 1820-6.
 63. Laven, J.S., et al., *Anti-Mullerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. **89**(1): p. 318-23.
 64. Streuli, I., et al., *Serum antimullerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids*. *Fertil Steril*, 2008. **90**(2): p. 395-400.
 65. Fleming, R., et al., *Dynamics of FSH-induced follicular growth in subfertile women: relationship with age, insulin resistance, oocyte yield and anti-Mullerian hormone*. *Hum Reprod*, 2006. **21**(6): p. 1436-41.
 66. La Marca, A., et al., *Mullerian-inhibiting substance in women with polycystic ovary syndrome: relationship with hormonal and metabolic characteristics*. *Fertil Steril*, 2004. **82**(4): p. 970-2.
 67. Gracia, C.R., et al., *The relationship between obesity and race on inhibin B during the menopause transition*. *Menopause*, 2005. **12**(5): p. 559-66.
 68. Su, H.I., et al., *Body size affects measures of ovarian reserve in late reproductive age women*. *Menopause*, 2008. **15**(5): p. 857-61.
 69. Sir-Petermann, T., et al., *Early metabolic derangements in daughters of women with polycystic ovary syndrome*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. **92**(12): p. 4637-42.
 70. Crisosto, N., et al., *Anti-Mullerian hormone levels in peripubertal daughters of women with polycystic ovary syndrome*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. **92**(7): p. 2739-43.
-

-
71. Kitajima, M., et al., *Changes in serum anti-Mullerian hormone levels may predict damage to residual normal ovarian tissue after laparoscopic surgery for women with ovarian endometrioma*. Fertil Steril, 2011. **95**(8): p. 2589-91 e1.
 72. Hirokawa, W., et al., *The post-operative decline in serum anti-Mullerian hormone correlates with the bilaterality and severity of endometriosis*. Hum Reprod, 2011. **26**(4): p. 904-10.
 73. Loh, J.S. and A. Maheshwari, *Anti-Mullerian hormone--is it a crystal ball for predicting ovarian ageing?* Hum Reprod, 2011. **26**(11): p. 2925-32.
 74. Decanter, C., et al., *Anti-Mullerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results*. Reprod Biomed Online, 2009. **20**(2): p. 280-5.
 75. Lie Fong, S., et al., *Assessment of ovarian reserve in adult childhood cancer survivors using anti-Mullerian hormone*. Hum Reprod, 2009. **24**(4): p. 982-90.
 76. Anderson, R.A. and D.A. Cameron, *Pretreatment serum anti-mullerian hormone predicts long-term ovarian function and bone mass after chemotherapy for early breast cancer*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(5): p. 1336-43.
 77. Yu, B., et al., *Changes in markers of ovarian reserve and endocrine function in young women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy*. Cancer, 2010. **116**(9): p. 2099-105.
 78. Steiner, A.Z., et al., *Antimullerian hormone as a predictor of natural fecundability in women aged 30-42 years*. Obstet Gynecol, 2011. **117**(4): p. 798-804.
 79. Gleicher, N., A. Weghofer, and D.H. Barad, *Anti-Mullerian hormone (AMH) defines, independent of age, low versus good live-birth chances in women with severely diminished ovarian reserve*. Fertil Steril, 2010. **94**(7): p. 2824-7.
 80. Hunault, C.C., et al., *Prospective validation of two models predicting pregnancy leading to live birth among untreated subfertile couples*. Hum Reprod, 2005. **20**(6): p. 1636-41.
 81. van Rooij, I.A., et al., *Use of ovarian reserve tests for the prediction of ongoing pregnancy in couples with unexplained or mild male infertility*. Reprod Biomed Online, 2006. **12**(2): p. 182-90.
 82. Broer, S.L., et al., *AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2011. **17**(1): p. 46-54.
 83. La Marca, A., et al., *Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART)*. Hum Reprod Update. **16**(2): p. 113-30.
-

84. Lamazou, F., et al., *Serum AMH level is not a predictive value for IVF in modified natural cycle: analysis of 342 cycles*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2011. **40**(3): p. 205-10.
 85. Riggs, R., et al., *Anti-Mullerian hormone serum levels predict response to controlled ovarian hyperstimulation but not embryo quality or pregnancy outcome in oocyte donation*. Fertil Steril, 2011. **95**(1): p. 410-2.
 86. La Marca, A., et al., *Anti-Mullerian hormone-based prediction model for a live birth in assisted reproduction*. Reprod Biomed Online, 2011. **22**(4): p. 341-9.
 87. Weghofer, A., et al., *Live birth chances in women with extremely low-serum anti-Mullerian hormone levels*. Hum Reprod, 2011. **26**(7): p. 1905-9.
-

Elsevier Editorial System(tm) for
Reproductive BioMedicine Online
Manuscript Draft

Manuscript Number:

Title: Correlation of anti-Müllerian hormone level, antral follicle
count

and ovarian volume with IVF results

Article Type: Full Length Article

Section/Category: Reproductive endocrinology: assisted reproduction

Keywords: Ovary; Fertilization in vitro; Anti-Müllerian hormone;
Ovarian

follicle; Pregnancy

Corresponding Author: Dr. Andrey Boeno,

Corresponding Author's Institution:

First Author: Andrey Boeno

Order of Authors: Andrey Boeno; João Michelin; Alvaro Petracco;

Mariangela Badalotti; Roberta S Musachio; Vinicius D da Silva

Abstract: This prospective study evaluated serum anti-Müllerian hormone
levels, antral follicle count and ovarian volume as predictors of IVF
results. From January 2010 to March 2012, women 35 years or older who
underwent IVF were included in the study. Anti-Müllerian hormone level,
antral follicle count and ovarian volume were correlated with response
to

ovarian hyperstimulation, fertility rates, embryo quality and pregnancy
outcome. Median patient age was 39 years. Anti-Müllerian hormone level
was significantly and directly correlated with number of follicles
larger

than 14 mm ($r_s = 0.81$, $P < 0.001$), and a similar correlation was found
for

antral follicle count ($r_s = 0.69$, $P < 0.001$). The correlation with
ovarian

volume was not significant. Anti-Müllerian hormone level, antral
follicle

count and ovarian volume were not significantly correlated with
fertilization rate, embryo quality or pregnancy outcome. In the
analysis

for good and poor responses, anti-Müllerian hormone and antral follicle
counts had high predictive values: 100% and 87% for a cut-off point of
0.9 ng/ml and 7 follicles, according to the ROC curve. Anti-Müllerian
hormone levels and antral follicle counts may be used as predictors of
response to ovarian hyperstimulation in IVF; however, they are not
associated with embryo quality, fertility rates or pregnancy outcome.

Suggested Reviewers: Frank JM Broekmans

f.broekmans@umcutrecht.nl

David H Barad

dbarad@thechr.com

Abha Maheshwari

abha.maheshwari@abdn.ac.uk
