



Reprodução & Climatério

<http://www.sbrh.org.br/revista>



Artigo de revisão

Importância do hormônio anti-Mülleriano na infertilidade[☆]

Flavia Machado Cella Kurobe^{a,b,*}, Artur Dzik^c, Mario Cavagna^d e Jefferson Drezett^b

^a Projeto Alfa-Fertilização Assistida, São Paulo, SP, Brasil

^b Núcleo de Programas Especiais do Hospital Pérola Byington, São Paulo, SP, Brasil

^c Serviço de Infertilidade Conjugal do Hospital Pérola Byington, São Paulo, SP, Brasil

^d Núcleo de Reprodução Humana do Hospital Pérola Byington, São Paulo, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 22 de fevereiro de 2013

Aceito em 17 de março de 2013

On-line em 19 de julho de 2013

Palavras-chave:

Hormônio anti-mülleriano

Infertilidade

Testes de função ovariana

Keywords:

Anti-müllerian hormone

Infertility

Ovarian function tests

R E S U M O

O hormônio anti-Mülleriano (HAM) é um marcador da reserva ovariana usado em técnicas de reprodução assistida com o objetivo de prever a resposta inadequada à estimulação ovariana controlada. Também pode ser útil na predição de hiper-respostas em pacientes com síndrome dos ovários policísticos e colaborar para individualizar protocolos de estimulação mais adequados ao perfil de cada paciente e para o sucesso final do tratamento, muitas vezes dispendioso. Além do HAM existem outros marcadores da reserva ovariana, como contagem de folículos antrais (CFA) e hormônio folículo estimulante (FSH), juntamente com o Estradiol (E2) e a Inibina B.

© 2012 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND

The importance of anti-Müllerian hormone in infertility

A B S T R A C T

The Anti-Müllerian Hormone (AMH) is a marker of ovarian reserve used in assisted reproductive technologies, aiming at predict the response to controlled ovarian stimulation. It may also be useful for the prediction of hyperresponse to ovarian stimulation, as frequently observed in patients with Polycystic Ovary Syndrome. Being so, it is useful to individualize ovarian stimulation protocols, making the treatment more cost-effective. Besides AMH, there are other markers of ovarian reserve, as antral follicle count (AFC), Follicle Stimulating Hormone (FSH) along with Estradiol (E2) and inhibin B.

© 2012 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Published by Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND

[☆] Trabalho feito no Projeto Alfa-Fertilização Assistida, São Paulo, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: crsm-avs@saude.sp.gov.br (F.M.C. Kurobe).

Introdução

Um dos aspectos mais complexos da técnica de reprodução assistida (TRA) é o de identificar e aconselhar as pacientes com baixa probabilidade de engravidar.¹ A chance de gravidez após fertilização *in vitro* (FIV) diminui com a idade pela redução da reserva ovariana.² Antes da ultrassonografia e do imunensaio, a avaliação inicial da fecundidade era, em grande parte, baseada na idade cronológica.²

Desde então, diversas técnicas têm sido empregadas para determinação da reserva ovariana. A contagem de folículos antrais (CFA), que usa ultrassonografia transvaginal, oferece indicação do número de folículos em crescimento e o tamanho do pool de folículos primordiais. Hormônio folículo estimulante (FSH), estradiol (E2) e inibina B também foram propostos como preditores da reserva ovariana.³

Correlacionando o nível de FSH basal no terceiro dia do ciclo menstrual com a taxa de cancelamento e gravidez, nota-se que a taxa de cancelamento do ciclo é maior quando o FSH é igual ou superior a 25 mUI/mL e que a taxa de gravidez é maior quando o FSH é menor do que ou igual a 15 mUI/mL.⁴ Em relação ao E2 basal, observa-se que o cancelamento é maior com o aumento do E2 e que a taxa de gravidez diminui, sendo os valores de E2 menores do que 80 pg/mL, entre 80 e 100 pg/mL e maiores do que ou iguais a 100 pg/mL. A associação do nível de FSH basal com o nível de E2 basal mostra melhor prognóstico na taxa de gravidez quando avaliada de modo isolado.⁵

A inibina B é uma glicoproteína, produzida pelas células da teca e granulosa ovariana, além de outros locais extra-gonadais em menor quantidade. Exerce importante controle na retroalimentação negativa na secreção de gonadotrofinas hipofisárias. Com o aumento da idade materna, observa-se menor número de folículos antrais e, conseqüentemente, baixa concentração de inibina B, o que leva a aumento dos níveis de FSH.⁶ O limite da média de inibina B basal em mulheres eumenorreicas e férteis é de 45 pg/mL.⁷

O hormônio anti-Mülleriano (HAM) é produzido nas células da granulosa dos pequenos folículos em estágio 1^{8,9} e exerce funções reguladoras sobre a foliculogênese. Sua concentração sérica reflete o número de folículos pré-antrais e antrais em fase inicial.^{10,11} O HAM apresenta estabilidade durante períodos de mudança hormonal, como nos ciclos menstruais,^{12,13} e declina gradualmente com a idade da mulher.^{14,15}

O HAM tem boa correlação com a CFA^{16,17} e na previsão da resposta do ovário em mulheres submetidas à FIV.¹⁸ A falta de sucesso na FIV é indicativa de reserva ovariana diminuída e se associa com baixos níveis de HAM.^{9,19,20} Os níveis séricos basais de HAM têm melhor capacidade de prever a resposta ovariana à estimulação comparativamente aos outros marcadores de reserva ovariana.^{21,22} Considerando-se o exposto, apresentamos revisão narrativa da literatura sobre HAM e o seu papel na infertilidade, fundamentada na consulta às bases de dados do PubMed e Medline com o uso dos DeCS/Mesh “hormônio anti-Mülleriano” e “infertilidade”.

Foliculogênese e hormônio anti-Mülleriano

Para cumprir suas duas principais funções, a produção dos hormônios esteroides sexuais femininos e de gametas, as

células do ovário são continuamente submetidas a um processo de desenvolvimento semelhante ao que acontece no período embrionário. Outro aspecto único é a parada da função ovariana antes de outros órgãos durante o processo de envelhecimento, o que causa a interrupção da fertilidade e as modificações associadas com a menopausa.²³

O tamanho do pool de folículos ovarianos é definido durante a vida fetal. A partir da 16ª semana de vida intrauterina inicia-se a formação dos folículos primordiais, a qual se encerra em torno da 20ª semana, período em que os ovários abrigam de seis milhões a sete milhões de folículos. A partir disso, inicia-se o consumo de 50 mil folículos diariamente, o que resulta ao nascimento em pool folicular de um milhão a dois milhões. Desde o nascimento até a puberdade, entre 300 e 500 folículos são consumidos a cada dia, o que possibilita que a mulher inicie a vida reprodutiva com uma população de 300 mil a 500 mil folículos e que consuma a cada ciclo cerca de mil folículos.²⁴

Durante a vida fetal o ovário contém células germinativas que após a migração e a proliferação entram na primeira fase da meiose sem, no entanto, terminar o processo.²³ Essas células germinativas são envolvidas por células somáticas, o que origina os folículos primordiais. O processo de seleção só ocorre após a puberdade, com a ativação do eixo hipófise gonadal.²⁵

O HAM foi identificado originalmente como fator de título fetal, que sinaliza a regressão dos ductos de Müller no feto do sexo masculino.² Descoberto em 1940, o HAM é uma glicoproteína composta de 560 aminoácidos pertencentes à grande família do fator transformador de crescimento B (TGF- β). É produzido pelas células da granulosa dos folículos pré-antrais e antrais pequenos, principalmente pelos folículos com 4 mm, e com concentração diminuída naqueles de 6 mm a 8 mm de diâmetro, e se torna indetectável nos folículos maiores de 10 mm.²⁶ Seu papel é considerado importante na regulação do processo de recrutamento.²⁷

O HAM exerce efeito parácrino sobre o folículo primordial, inibe o recrutamento no pool de folículos e atenua os efeitos do FSH nos folículos em crescimento.²⁸ Os níveis séricos de HAM nas mulheres são menores do que os dos homens ao longo da vida. São quase indetectáveis ao nascimento, com discreto aumento nos primeiros dois a quatro anos de idade, e tornam-se estáveis na vida adulta e indetectáveis na menopausa ou após três a cinco dias da ooforectomia bilateral.²⁹

Uma das questões no tratamento da infertilidade é determinar o tamanho da reserva ovariana, que representa a quantidade e a qualidade do pool de folículos. O número de folículos primordiais ovarianos também é importante parâmetro a ser considerado na avaliação dessa reserva e seu declínio é chamado de envelhecimento ovariano.⁷

Recentemente foi demonstrado que o HAM é um marcador mais fidedigno do que a idade cronológica, na medida em que prediz o grau de envelhecimento ovariano e reforça a hipótese de seu emprego como preditor da idade do início da menopausa.³⁰ O HAM é um marcador da função das células da granulosa que reflete indiretamente a sua massa, mantendo-se quase constante durante o ciclo, com pequenas variações.³¹ É possível obter amostras do HAM em qualquer dia do ciclo, uma vez que a variação dos níveis intracíclico e intercíclico não é estatisticamente significativa.³²

A análise dos valores do HAM em sangue periférico de ciclo espontâneo estima que valores de corte de 0,5 ng/mL apresentam sensibilidade de 85% e especificidade de 82,3% para predizer pacientes com má resposta. Valores de 0,75 ng/mL indicam sensibilidade e especificidade de 80% e 93%, respectivamente.³¹ Em nosso meio, Miklos (2012)³³ define o valor de corte para o HAM em 0,97 ng/mL.³³

Hormônio anti-Mülleriano e síndrome dos ovários policísticos

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a causa mais comum de oligo anovulação, infertilidade e hiperandrogenismo e afeta cerca de 5% a 10% das mulheres em idade reprodutiva em todo o mundo. A SOP caracteriza-se por um excessivo número de folículos em crescimento de até 2-5 mm de diâmetro, duas a três vezes mais do que o observado em ovários normais.³⁴

Em pacientes com SOP a seleção e a maturação do folículo dominante dentro desse grupo maior de folículos não ocorrem, sendo a ação local inibitória do FSH essencial nesse processo.³⁵ Desse modo, em mulheres com SOP os níveis circulantes do HAM são duas a três vezes maiores do que em mulheres saudáveis.³⁶⁻³⁸ O aumento dos níveis de HAM pode não ser causado somente pelo acúmulo excessivo de folículos antrais,³⁹ mas pelo aumento da secreção do HAM pelas células da granulosa.³⁷ Os níveis de HAM são, em média, 75 vezes mais elevados em células da granulosa de pacientes com SOP em comparação com células da granulosa em ovários normais.⁴⁰

Os níveis de HAM parecem se relacionar com a intensidade e a gravidade da SOP, uma vez que níveis mais elevados são observados nessas mulheres quando resistentes à insulina.⁴¹ O HAM oferece especificidade de 92% e sensibilidade de 67% como marcador diagnóstico para SOP. Em situações de indisponibilidade de ultrassonografia para contagem de folículos, o HAM poderia ser usado como critério de diagnóstico para SOP.⁴² Saliente-se, porém, que os critérios clínicos são os mais importantes, pois é a anovulação e o hiperandrogenismo que dão aos ovários o típico aspecto policístico.

Outro estudo que relacionou obesidade com marcador hormonal observou que os níveis séricos de HAM são menores em mulheres obesas em comparação com mulheres na mesma faixa etária com peso normal, apesar da contagem semelhante de folículos ovarianos, e sugeriu que o HAM em mulheres obesas pode ser menor por razões associadas à obesidade, não sendo necessariamente indicativo de diminuição da reserva ovariana.⁴³

Hiperestimulação ovariana e hormônio anti-Mülleriano

A síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO) é decorrente do estímulo ovariano por meio de indutores de ovulação. Apesar de ser autolimitada, especialmente na ausência de gravidez, é uma das mais sérias complicações em reprodução assistida e representa risco para a vida.⁴⁴ Segundo a American Society for Reproductive Medicine (ASRM), a SHO é definida como resposta exagerada à terapia de indução de ovulação.⁴⁵

A prevenção do hiperestímulo se fundamenta no reconhecimento de fatores de risco e individualiza a dose mínima de gonadotrofinas necessária para alcançar o estímulo ovariano terapêutico.⁴⁶ Alguns autores têm identificado relação entre mulheres jovens e magras em uso de indutores de ovulação com risco aumentado de SHO.⁴⁷ Em mulheres com SOP, o risco de hiperestímulo também é mais pronunciado.⁴⁸

A resposta anormal pode resultar de níveis de HAM mais elevados e, nesse contexto, o HAM basal aumentado pode ser associado com um maior risco de desenvolver SHO.^{38,44,49,50} Estima-se o valor de corte do HAM em 3,5 ng/mL, acima do qual a SHO pode ser antecipada, com sensibilidade de 90,5% e especificidade de 81,3%.⁴³ Considerando a associação da SOP com níveis mais elevados de HAM, é possível inferir que pacientes com SOP e HAM aumentado têm maior risco de desenvolver SHO. A dosagem do HAM antes da estimulação com gonadotrofinas pode fornecer informação para emprego de protocolos mais leves em pacientes suscetíveis a desenvolver SHO.⁴⁹

Má respondedora e hormônio anti-Mülleriano

A má resposta ovariana pode ser entendida como o desenvolvimento de poucos folículos ou a produção reduzida de oócitos em resposta à estimulação ovariana controlada, embora não exista consenso em torno dessa definição.⁵¹ A qualidade oocitária pode estar comprometida, o que resulta em diminuição da taxa de gravidez clínica, aumento da frequência de abortamento e menor taxa de implantação em comparação com pacientes de mesma idade com resposta normal.⁵²

São usados para caracterizar a resposta como pobre vários parâmetros, como o cancelamento de ciclo anterior antes da punção ovariana por baixa resposta; o número de oócitos recuperados menor do que três ou quatro; o uso de dose de gonadotrofina superior a 300 UI diárias ou três mil UI ao longo do ciclo; o nível de estradiol no dia da aplicação da gonadotrofina coriônica (HCG) menor do que 300 ou 500 ng/L; e a duração do estímulo ovariano superior a 15 dias.⁵³

Segundo classificação do Consenso de Bologna, define-se a má respondedora pela presença de pelo menos dois dos critérios adiante: idade maior do que ou igual a 40 anos; ciclo prévio de Fivete com menos de três ovócitos e pelo menos 150 UI/dia de análogo do GNRH; reserva ovariana anormal; CFA com menos de cinco a sete folículos; e HAM menor do que 0,5 a 1,1 ng/mL. Os valores de corte do HAM em predizer pacientes com má resposta variam de 0,1 ng/mL a 1,26 ng/mL.⁵⁴

Individualização dos esquemas de estimulação ovariana

É fundamental a individualização dos esquemas de estimulação ovariana controlada, de modo a se evitar o uso de grandes quantidades de gonadotropinas em pacientes que irão, de qualquer modo, responder pouco e, principalmente, em pacientes com risco de resposta excessiva e síndrome da hiperestimulação ovariana. O HAM, a CFA e a idade da paciente são os principais recursos disponíveis para a individualização.

Recentemente, Oliveira et al. (2012)⁵⁵ elaboraram um índice de previsão da resposta ovariana com o uso desses três fatores. Esse índice foi chamado de Orpi (Ovarian Response Prediction Index), é determinado pela equação $HAM \times CFA \div Idade$ e correlaciona fatores diretamente proporcionais à boa resposta com a idade, que é inversamente proporcional. Dessa maneira, um valor de ORPI abaixo de 0,5 indicaria a recuperação de baixa quantidade de oócitos; entre 0,5 e 0,9, uma resposta normal e acima de 0,9, uma resposta excessiva.⁵⁵ Portanto, a avaliação conjunta dos três fatores poderia sugerir o esquema mais apropriado para estimular a ovulação de cada paciente submetida a técnicas de reprodução assistida.

Conclusão

Vários estudos relacionam níveis de HAM com a resposta ovariana na FIV e indicam que no grupo de pacientes com má resposta existe baixa dosagem do HAM, com pequeno número de folículos antrais medidos no terceiro dia do ciclo menstrual.²² Alguns têm sugerido que o HAM pode constituir um medidor importante da reserva ovariana.³⁰ Os níveis séricos de HAM apresentam redução ao longo da vida reprodutiva e são indetectáveis após a menopausa. Do mesmo modo, o envelhecimento precoce do ovário e a perda da função ovariana são associados com níveis séricos baixos ou indetectáveis do HAM.⁵⁶ O HAM parece ser o melhor marcador na predição de más respondedoras ou da resposta anormal na estimulação ovariana controlada⁵⁰ e seu emprego em conjunto com a CFA e a idade da paciente representa importante ferramenta para a individualização dos protocolos de estimulação ovariana.⁵⁵

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. The Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility treatment when the prognosis is very poor or futile. *Fertil Steril*. 2009;92:1194-7.
2. Templeton A, Morris JK, Parslow W. Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment. *Lancet*. 1996;348:1402-6.
3. De Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril*. 2002;77:357-62.
4. Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. 1989;51:651-4.
5. Licciardi FL, Lin HC, Rosenwaks R. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1995;64:991-4.
6. Nahás EAP, Pontes A. Inibina B e a reserva folicular ovariana. *Reprod Clin*. 2002;17:15-8.
7. Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, Pai R, Rodger FE, Methers JP, et al. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1401-5.
8. Te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update*. 2002;8:141-54.
9. Broer SL, Mol B, Dölleman M, Fauser BC, Broekmans FJ. The role of anti-Müllerian hormone assessment in assisted reproductive technology outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010;22:193-201.
10. Ebner T, Sommergruber M, Moser M, Shebl O, Schreier-Lechner E, Tews G. Basal level of anti-Müllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Hum Reprod*. 2006;21:2022-6.
11. Van Houten EL, Themmen AP, Visser JA. Anti-Müllerian hormone (AMH): regulator and marker of ovarian function. *Ann Endocrinol*. 2010;71:191-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2010.02.016>.
12. Andersen CY, Schmidt KT, Kristensen SG, Rosendahl M, Byskov AG, Ernst E. Concentrations of AMH and inhibin-B in relation to follicular diameter in normal human small antral follicles. *Hum Reprod*. 2010;25:1282-7, <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deq019>.
13. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Arsenio AC, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update*. 2010;16:113-30, <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmp036>.
14. Broer SL, Eijkemans MJ, Scheffer GJ, van Rooij IA, de Vet A, Themmen AP, et al. Anti-Müllerian hormone predicts menopause: a long-term follow-up study in normoovulatory women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:2532-9, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-2776>.
15. Lee TH, Liu CH, Huang CC, Hsieh KC, Lin PM, Lee MS. Impact of female age and male infertility on ovarian reserve markers to predict outcome of assisted reproduction technology cycles. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009;17:100, <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7827-7-100>.
16. Lambalk CB, van Disseldorp J, de Koning CH, Broekmans FJ. Testing ovarian reserve to predict age at menopause. *Maturitas*. 2009;63:280-91, <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.06.007>.
17. Fanchin R, Schonäuer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod*. 2003;18:323-7.
18. Visser JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction*. 2006;131:1-9.
19. Lekamge DN, Barry M, Kolo M, Lane M, Gilchrist RB, Tremellen KP. Anti-Müllerian hormone as a predictor of IVF outcome. *Reprod Biomed Online*. 2007;14:602-10.
20. Chang CL, Wang TH, Horng SG, Wu HM, Wang HS, Soong YK. The concentration of inhibin B in follicular fluid: Relation to oocyte maturation and embryo development. *Hum Reprod*. 2002;17:1724-8.
21. Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Shelden RM. Early follicular serum Müllerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycle. *Fertil Steril*. 2002;77:468-71.
22. Van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, de Jong FH, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod*. 2002;17:3065-71.
23. McGee EA, Hsueh AJ. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocr Rev*. 2000;21:200-14.
24. Medeiros SF, Medeiros MMWY. Modificações dos níveis de gonadotrofinas durante a vida reprodutiva. *Rev Bras Ginecol Obst*. 2007;29:48-55.

25. Johnson J, Canning J, Kaneko T, Pru JK, Tilly JL. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature*. 2004;428:145–50.
26. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod*. 2004;10:77–83.
27. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Kuman TR, Matzuk MM, et al. Anti-Müllerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. *Endocrinology*. 2001;142:4891–9.
28. Di Clemente N, Josso N, Gouédard L, Belville C. Components of the anti-Müllerian hormone signaling pathway in gonads. *Mol Cell Endocrinol*. 2003;211:9–14.
29. La Marca A, De Leo V, Giulini S, Orvieto R, Malmusi S, Giannella L, et al. Anti-Müllerian hormone in premenopausal women and after spontaneous or surgically induced menopause. *J Soc Gynecol Investig*. 2005;12:545–8.
30. Van Disseldorp J, Faddy MJ, Themmen AP, de Jong FH, Peeters PH, van der Schouw YT, et al. Relationship of serum anti-Müllerian hormone concentration to age at menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2129–34, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-2093>.
31. La Marca A, Stabile G, Arsenio AC, Volpe A. Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod*. 2006;21:3103–7.
32. Penãrubia J, Fábregues F, Manau D, Creus M, Casals G, Casamitjana R, et al. Basal and stimulation day 5 anti-Müllerian hormone serum concentrations as predictors of ovarian response and pregnancy in assisted reproductive technology cycles stimulated with gonadotropin-releasing hormone agonist–gonadotropin treatment. *Hum Reprod*. 2005;20:915–22; Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1995;333:853–61.
33. Miklos TG. Concentração sérica do hormônio anti-Mülleriano e contagem de folicúlos antrais como marcadores da resposta à estimulação ovariana controlada em mulheres com indicação de “fertilização in vitro”. [tese doutorado]. Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. 2012.
34. Fauser BC, Van Heusden AM. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocr Rev*. 1997;18:71–106.
35. Fallat ME, Siow Y, Marra M, Cook C, Carrillo A. Müllerian-inhibiting substance in follicular fluid and serum: a comparison of patients with tubal factor infertility, polycystic ovary syndrome, and endometriosis. *Fertil Steril*. 1997;67:962–5.
36. La Marca A, Orvieto R, Giulini S, Jasonni VM, Volpe A, De Leo V. Müllerian-inhibiting substance in women with polycystic ovary syndrome: relationship with hormonal and metabolic characteristics. *Fertil Steril*. 2004;82:970–2.
37. Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Changes in anti-Müllerian hormone serum concentrations over time suggest delayed ovarian ageing in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Hum Reprod*. 2004;19:2036–42.
38. Piltonen T, Morin-Papunen L, Koivunen R, Perheentupa A, Ruokonen A, Tapanainen JS. Serum anti-Müllerian hormone levels remain high until late reproductive age and decrease during metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2005;20:1820–6.
39. Pellatt L, Hanna L, Brincat M, Galea R, Brain H, Whitehead S, et al. Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:240–5.
40. Fleming R, Deshpande N, Traynor I, Yates RW. Dynamics of FSH-induced follicular growth in subfertile women: relationship with age, insulin resistance, oocyte yield and anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod*. 2006;21:1436–41.
41. Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum anti-Müllerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:941–5.
42. Su HI, Sammel MD, Freeman EW, Lin H, DeBlasis T, Gracia CR. Body size affects measures of ovarian reserve in late reproductive age women. *Menopause*. 2008;15:857–61, <http://dx.doi.org/10.1097/gme.0b013e318165981e>.
43. Lee T, Liu CH, Huang C, Wu Y, Shih Y, Ho HN, et al. Serum anti-Müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod*. 2008;23:160–7.
44. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2008;90 5 Suppl:S188–93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.08.034>.
45. Serour GI, Aboulghar M, Mansour R, Sattar MA, Amin Y, Aboulghar H. Complications of medically assisted conception in 3,500 cycles. *Fertil Steril*. 1998;70:638–42.
46. Tummion I, Gavrilova-Jordan L, Allemand MC, Session D. Polycystic ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84:611–6.
47. Busso CE, Garcia-Velasco J, Gomez R, Alvarez C, Simon C, Pellicer A. Symposium: update on prediction and management of OHSS. Prevention of OHSS-dopamine agonists. *Reprod Biomed Online*. 2009;19:43–51.
48. Tremellen KP, Kolo M, Gilmore A, Lekamge DN. Anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian reserve. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2005;45:20–4.
49. Nelson SM, Yates RW, Fleming R. Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles—implications for individualization of therapy. *Hum Reprod*. 2007;22:2414–21.
50. Turhan NO. Poor response—the devil is in the definition. *Fertil Steril*. 2006;86:777.
51. Schoolcraft WB. Evaluation and treatment of the poor responder. *Clin Obstet Gynecol*. 2006;49:23–33.
52. Karande VC. Managing and predicting low response to standard in vitro fertilization therapy. *Treat Endocrinol*. 2003;2:257–72.
53. La Marca A, Marzotti S, Brozzetti A, Stabile G, Arsenio AC, Bini V, et al. Primary ovarian insufficiency due to steroidogenic cell autoimmunity is associated with a preserved pool of functioning follicles. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3816–23, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-0817>.
54. Van Rooij IA, Tonkelaar ID, Broekmans FJ, Looman CW, Scheffer GJ, de Jong FH, et al. Anti-Müllerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition. *Menopause*. 2004;11(6Pt1):601–6.
55. Oliveira JB, Baruffi RL, Petersen CG, Mauri AL, Nascimento AM, Vagnini L, et al. A new ovarian response prediction index (ORPI): implications for individualised controlled ovarian stimulation. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:94–9.
56. Knauff EA, Eijkemans MJ, Lambalk CB, Ten Kate-Booij MJ, Hoek A, Beerendonk CC, et al. Anti-Müllerian hormone, inhibin B, and antral follicle count in young women with varying degrees of hypergonadotropic ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:786–92, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-1818>.