

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO



Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina

**VALOR DA HORMONA ANTI-MÜLLERIANA COMO INDICADOR
PROGNÓSTICO DA FERTILIZAÇÃO *IN VITRO***

Mariana Santos Novais

Orientadora: Dr.^a Cláudia Lourenço

Porto, 2015

Estudante

Nome completo: Mariana Santos Novais

6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Nº de aluno: 200901303

Correio eletrónico: mariana.novais@hotmail.com

Orientador

Nome Completo: Cláudia Sofia Ferreira Macário Lourenço

Grau académico: Licenciatura em Medicina

Título profissional: Assistente Hospitalar em Ginecologia-Obstetrícia e Assistente da Unidade

Curricular de Ginecologia do ICBAS/CHP.

Afiliação

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar- Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto, Portugal

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer a todos, que de uma forma ou de outra, me ajudaram na elaboração deste trabalho.

Saliento o apoio da minha orientadora, assim como a sua disponibilidade e dedicação que me permitiram alcançar mais um objetivo, nesta etapa final do meu percurso académico.

Não quero deixar de destacar toda a paciência dos meus familiares, especialmente dos meus pais e irmãos que sempre me apoiaram em tudo e me motivaram, mesmo nos momentos em que tudo parecia difícil de alcançar.

Por fim, mas não menos importante, quero agradecer a todos os meus amigos, não podendo deixar de referir alguns deles, José Alves, Catarina Silva e Mónica Mesquita, que nas alturas mais complicadas sempre estiveram presentes, tranquilizando-me e incentivando-me a ser melhor.

RESUMO

Com a idade materna a ocorrer sucessivamente mais tarde nos dias de hoje, a medicina reprodutiva tem demonstrado um crescente papel vantajoso, não só no acompanhamento de casais inférteis, como também no seguimento e aconselhamento de mulheres que optam por uma gravidez tardia.

Até hoje, uma enorme variedade de marcadores de reserva ovárica (MRO) tais como, a hormona de estimulação folicular (FSH), a inibina B, o estradiol e a contagem de folículos antrais (CFA), foi utilizada na programação dos ciclos de reprodução medicamente assistida (RMA), com o objetivo de auxiliar grande parte dos casais inférteis e clínicos durante as consultas de infertilidade. Porém, nem sempre demonstraram ser consistentes com certas situações clínicas presentes, revelando algumas desvantagens.

Mais tarde, surge uma nova hormona, como sendo o mais recente e vantajoso MRO, a hormona anti-Mülleriana (HAM). A estabilidade dos seus valores sanguíneos, sem variações significativas durante e entre o ciclo menstrual, e o fato de não apresentar influência medicamentosa (ciclo-pílula), fez com que passasse a ser dos testes mais pedidos durante os tratamentos de infertilidade.

O principal objetivo deste trabalho é fazer uma revisão de vários artigos publicados, sobre o papel da HAM como indicador prognóstico nos resultados da FIV (Fertilização *in Vitro*), quer a nível quantitativo, quer qualitativo.

Muitos dos estudos divulgados, confirmaram a existência de uma correlação positiva entre a HAM e a sua função como teste de reserva ovárica e entre os níveis desta hormona e o número de oócitos recrutados após estimulação controlada ovárica. Em relação à qualidade dos oócitos obtidos e consequentes resultados observados após a sua fertilização, a HAM revela ainda resultados controversos, devendo ser interpretada cuidadosamente. Por outro lado, os estudos da HAM na infertilidade masculina, são ainda escassos e inconclusivos, não confirmando uma relação da HAM com os pacientes inférteis.

Outras publicações divulgaram também, várias aplicabilidades clínicas desta hormona, além da medicina reprodutiva, o que demonstrou a sua versatilidade noutras áreas.

Palavras-chave:

Marcador de Reserva Ovárica, Reprodução Medicamente Assistida, Infertilidade, Hormona Anti-Mülleriana, Fertilização *in Vitro*

ABSTRACT

Due to the fact that maternal age is occurring successively later, reproductive medicine has shown a growing beneficial role, not only in the monitoring of infertile couples, but also in the monitoring and counseling of women who choose a late pregnancy.

Up until now, a variety of ovarian reserve markers (ORM) has been described as important tests in medically assisted reproduction techniques (ART), such as follicle stimulating hormone (FSH), inhibin B, estradiol and the antral follicle count (AFC), supporting most of the infertile couples and physicians. However, not always proved to be consistent with some clinical situations, revealing some drawbacks.

Subsequently, a new hormone emerged as the latest and more useful ORM, the anti-Müllerian hormone (AMH). The stability of its blood values without significant variations, during and between menstrual cycle, and the absence of drug influence (cycle-pill), made it one of the most commonly requested marker in infertility appointments.

The main goal of this work is to review several published articles about the role of AMH as a prognostic indicator in the results of IVF (*in vitro* Fertilization) in both quantitative and qualitative aspects.

Many published studies have confirmed the existence of a positive correlation between HAM and its function as ovarian reserve test, and between the levels of this hormone and the number of oocytes recruited after controlled ovarian stimulation. Regarding the quality of oocytes obtained and subsequent observed results after fertilization, AMH also reveals conflicting results and should be interpreted carefully. On the other hand, AMH studies in male infertility are still scarce and inconclusive, not confirming a relationship between AMH and infertility patients.

Other publications have also reported several clinical applications of AMH beyond reproductive medicine, which demonstrated the versatility in other areas.

Key-words: Ovarian Reserve Marker; Assisted Reproduction Techniques; Infertility; Anti-Müllerian Hormone; *in Vitro* Fertilization.

LISTA DE ABREVIATURAS

MRO- Marcador de reserva ovárica

FSH- Hormona de estimulação folicular

CFA- Contagem de folículos antrais

RMA- Reprodução Medicamente Assistida

HAM- Hormona anti-Mülleriana

FIV- Fertilização *in Vitro*

TGF β - *Transforming Growth Factor β*

AMHR II- Recetor transmembranar da treonina/serina cinase tipo II

SOP- Síndrome do Ovário Poliquístico

SHEO- Síndrome da Hiperestimulação do Ovário

PRO- Pobre resposta ovárica

ESHRE- *European Society of Human Reproduction and Embriology*

OBJETIVOS

A presente revisão tem como principal objetivo avaliar o papel da hormona anti-Mülleriana como indicador prognóstico nos resultados obtidos em tratamentos de infertilidade, como no caso da Fertilização *in Vitro*.

MATERIAL E MÉTODOS

O material bibliográfico utilizado para a realização desta revisão foi obtido através de uma pesquisa efetuada em bases de dados eletrónicas, nomeadamente o *PUBMED*, *UpToDate*, *MEDLINE* e *Medscape*, assim como em vários jornais médicos.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	- 8 -
2. HORMONA ANTI-MÜLLERIANA	- 10 -
Definição	- 10 -
Papel na fisiologia ovárica	- 10 -
Papel como marcador de reserva ovárica	- 11 -
3. A FUNÇÃO DA HORMONA ANTI-MÜLLERIANA NOS RESULTADOS DA FIV	- 14 -
HAM como indicador prognóstico na resposta ovárica quantitativa	- 14 -
❖ Relação da HAM com a resposta pobre do ovário e/ou cancelamento do ciclo	- 14 -
❖ Relação da HAM com a resposta excessiva do ovário	- 15 -
HAM como indicador prognóstico da resposta ovárica qualitativa	- 16 -
❖ HAM folicular e a resposta ovárica qualitativa.....	- 16 -
❖ HAM sérica e a resposta ovárica qualitativa	- 17 -
4. HORMONA ANTI-MÜLLERIANA E A INFERTILIDADE MASCULINA	- 19 -
Papel na fisiologia testicular	- 19 -
Importância do doseamento da HAM na infertilidade masculina.....	- 19 -
❖ Estudos na HAM sérica.....	- 19 -
❖ Estudos na HAM seminal.....	- 20 -
5. CONCLUSÃO	- 21 -
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	- 22 -

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a infertilidade é definida como “uma doença do sistema reprodutivo caracterizada pela incapacidade de alcançar uma gravidez clínica após doze meses ou mais de relações sexuais não protegidas”, que pode ter origem tanto no homem como na mulher, ou mesmo em ambos os elementos do casal. Independentemente da causa, esta é a situação que leva muitos dos casais a recorrer a técnicas de Reprodução Medicamente Assistida (RMA), de modo a encontrarem uma solução.(1)

Desde o aparecimento da Fertilização *in Vitro* (FIV), em 1978, mais de cinco milhões de bebés, em todo o mundo foram concebidos através desta mesma técnica. No entanto, cerca de 50% dos casais que se submeteram a este tipo de tratamentos, permaneceram sem filhos o que levou à procura e ao surgimento de novas abordagens nos últimos tempos. Esta taxa de insucesso veio de igual modo, provar a importância do fator idade na obtenção de melhores resultados.(2)

Hoje em dia, a idade média de todas as pacientes que optam pelos tratamentos de FIV é de aproximadamente, 36 anos. Além disso, 64% das mulheres que recorrem a este tipo de tratamentos têm idades compreendidas entre os 30 e 39 anos, sendo que 24% apresenta idade superior ou igual a 40.(3)

A FIV engloba várias etapas que, de forma sucinta, compreendem: a estimulação controlada do crescimento folicular; a aspiração dos folículos através do ovário e obtenção posterior de oócitos com capacidade de serem fertilizados; seleção dos gametas seguida da fertilização *in vitro*; formação e transferência intra-uterina dos embriões desenvolvidos; criopreservação dos embriões que excederam o número estipulado para transferência.(4)

O fato de esta técnica englobar um grande número de passos, por si só, é já um sinal do desgaste e desmotivação do casal que se submete a ela, causando grandes taxas de desistências. Apesar das vantagens que podem advir dos tratamentos de infertilidade, o sucesso nem sempre é atingido e os aspetos negativos aumentam consideravelmente. Os custos associados, os possíveis efeitos associados às doses (muitas vezes elevadas) de hormonas/fármacos utilizados, os medos, as possíveis complicações de cada etapa, o *stress*, a desilusão, o desgaste físico e psicológico, são exemplos das desvantagens que muitas vezes acompanham a FIV.(5)

Assim, no sentido de se evitar muitos dos aspetos negativos mencionados, surgiram testes, como os marcadores de reserva ovárica, a partir dos quais se tornou possível estimar a idade reprodutiva da mulher.

Um dos marcadores mais promissores dos últimos tempos, é a hormona anti-Mülleriana (HAM), que tem vindo a demonstrar um papel fundamental, através de vários estudos, não só como marcador de reserva ovárica, mas também como preditor nos resultados da FIV.(6);(7)

Por outro lado, estando também presente no homem, o seu doseamento tem-se evidenciado útil mas ainda incerto, na avaliação clínica da infertilidade masculina.(8)

Finalmente, outras aplicabilidades clínicas da HAM foram demonstradas, evidenciando a variedade de situações em que pode ser utilizada, além da medicina reprodutiva.(9)

2. HORMONA ANTI-MÜLLERIANA

Definição

A hormona anti-Mülleriana (HAM) é uma glicoproteína dimérica com peso molecular de 140 kDa e membro da família do TGF β (*Transforming Growth Factor β*).⁽⁹⁾ O gene que a codifica localiza-se no braço curto do cromossoma 19, banda 19p13.3. É produzida exclusivamente nas gónadas e parece atuar apenas nos órgãos reprodutivos, uma vez que os seus receptores transmembranares treonina/serina cinase tipo II (AMHR-II) são expressos especificamente nas gónadas e nas células mesenquimatosas adjacentes aos ductos de Müller.⁽¹⁰⁾

No sexo masculino é fortemente expressa pelas células de *Sertoli*, desde a diferenciação testicular até à puberdade, enquanto que, no sexo feminino, a sua expressão, em muito menor grau, ocorre nas células da granulosa dos folículos pré-antrais e antrais, desde o nascimento até à menopausa.⁽⁶⁾

O seu papel na diferenciação sexual está amplamente estudado, pelo que, nos estádios iniciais do desenvolvimento do feto feminino, a sua ausência permite o desenvolvimento do útero, das Trompas de Falópio e dos dois terços superiores da vagina a partir dos ductos de Müller. A partir da 36ª semana de gestação, inicia-se a expressão da HAM, altura em que os ductos de Müller perdem a sensibilidade ao seu efeito biológico.⁽¹¹⁾ Ao nascimento, os seus níveis são, no entanto, indetetáveis ou extremamente baixos, com um ligeiro aumento nos primeiros 2-4 anos de idade, alcançando os valores mais altos na puberdade tardia. Posteriormente, durante a vida reprodutiva da mulher e à medida que a reserva folicular diminui, verifica-se um declínio progressivo, tornando-se, por fim, indetetável após a menopausa.⁽¹²⁾

Durante a diferenciação sexual masculina, a HAM produzida pelas células de *Sertoli* induz a degeneração dos ductos de Müller enquanto as células de *Leydig* produzem testosterona que vai induzir a diferenciação dos ductos de *Wolffian* em epidídimos, vasos deferentes e vesículas seminais.⁽⁷⁾ No feto masculino, a sua secreção inicia-se a partir da oitava semana de gestação permanecendo com níveis aumentados até à puberdade, a partir da qual as células de *Sertoli* atingem a sua completa maturação acompanhada de um decréscimo na síntese desta hormona.⁽¹³⁾

Papel na fisiologia ovárica

Apesar da grande quantidade de estudos que vão surgindo em torno da hormona anti-Mülleriana, as certezas sobre as suas funções biológicas são ainda escassas.^{(14);(15)}

De acordo com algumas pesquisas realizadas, a produção da HAM ocorre essencialmente nas células granulosas dos pequenos e grandes folículos ováricos pré-antrais

e dos pequenos folículos antrais, estando ausente nos folículos primordiais, nas células da teca e nos folículos atrésicos. A partir da puberdade, um pequeno grupo de folículos primordiais inicia diariamente o processo de recrutamento e maturação, com posterior crescimento e, finalmente com a seleção de apenas um folículo dominante (folículo de Graaf) destinado à ovulação.(9);(16)

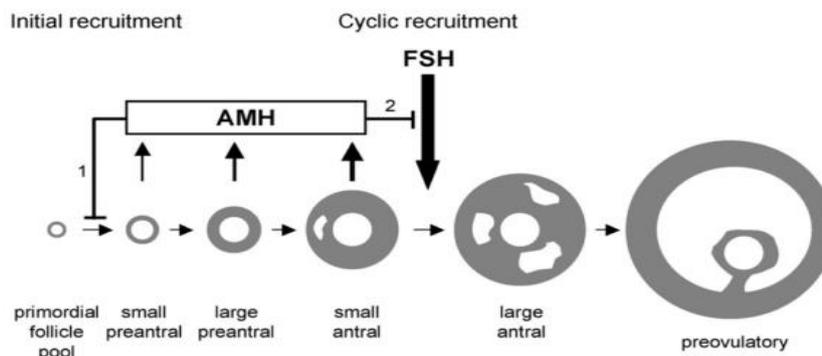


FIGURA 1- MODELO DA AÇÃO DA HORMONA ANTI-MÜLLERIANA NO OVÁRIO

O papel fisiológico principal da HAM parece estar associado à inibição do recrutamento folicular primordial nos estádios precoces da foliculogénese, pelo que, a sua ausência pode levar a uma prematura exaustão da *pool* folicular devido a uma aceleração na seleção dessas mesmas estruturas.(7) A sua expressão nos folículos em crescimento persiste até alcançarem um diâmetro de aproximadamente 4-6mm e um estado de diferenciação suficiente, de modo a atingirem sensibilidade à ação da hormona de estimulação folicular (FSH). Esta ação da HAM é descrita como sendo, essencialmente de natureza autócrina e parácrina.(10)

Desta forma, é possível afirmar que a HAM exerce o seu efeito inibitório a dois níveis: no recrutamento inicial dos folículos primários através da *pool* folicular primordial existente, regulando desta forma o número de folículos que permanece no estágio primordial; na sensibilidade dos folículos antrais à FSH, regulando o processo de seleção folicular.(9);(13)

Papel como marcador de reserva ovárica

A reserva ovárica é definida como o funcionamento potencial dos ovários, refletindo o número e qualidade de folículos presentes em ambas as gónadas femininas.(17)

Assim, um marcador de reserva ovárica pode determinar o potencial reprodutivo da mulher e tornar-se útil, principalmente nas mulheres que vão efetuar técnicas de RMA. O recurso a estas técnicas tem vindo a aumentar, nos últimos anos, devido ao aumento da média da idade da primeira gravidez e, como tal, vários estudos sobre a descoberta de novos marcadores têm sido feitos de modo a trazer inúmeras vantagens ao casal.(9)

Está, atualmente, bem estabelecido que, com o aumento da idade, ocorre um declínio na função reprodutiva da mulher devido a uma redução na *pool* folicular ovárica e na qualidade dos oócitos.(6) A idade é o marcador de primeira linha a ter em conta no momento de decidir qual o tratamento mais apropriado para cada paciente. Muitos autores, relatam que a partir dos 30 anos de idade, torna-se evidente um decréscimo da fertilidade feminina que se torna acentuado a partir dos 35 anos, pelo que, as mulheres mais novas são consideradas melhores respondedoras que as mais velhas (> 35 anos).(7) Nas décadas passadas, vários marcadores foram estudados como indicadores da reserva ovárica da mulher. A FSH, a inibina B e a contagem folicular antral (CFA) demonstraram ser, até aos dias mais atuais, os marcadores mais fiáveis na investigação da reserva ovárica.(6);(18);(19)

Contudo, em estudos mais recentes, a descoberta da HAM tem demonstrado grandes vantagens, quando o assunto se refere à infertilidade. Alguns clínicos estão tão convencidos da superioridade da HAM, face aos outros marcadores clássicos de reserva ovárica, que passaram a adotar este teste como principal forma de prever a resposta folicular à estimulação da ovulação e, mais corajosamente, de correlacioná-lo com os desfechos e o prognóstico do sucesso dos tratamentos de RMA.(15);(20)

Outros dos grandes benefícios da utilização desta hormona, prende-se também com a estabilidade dos seus valores que apresentam uma variabilidade pouco significativa durante e entre os ciclos menstruais, o que permite a sua medição em qualquer dia do ciclo. Adicionalmente, a toma de contraceptivos orais veio demonstrar, de modo semelhante, a manutenção dos seus níveis sanguíneos, não se verificando o mesmo com outros marcadores como a FSH e a inibina B.(19);(20)

Além da sua aplicabilidade na medicina reprodutiva, a hormona anti-Mülleriana revelou, segundo alguns estudos publicados, benefícios noutras áreas: na avaliação da reserva ovárica em mulheres submetidas a quimioterapia e radioterapia; na avaliação de mulheres com amenorreia; no diagnóstico do Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP); como meio preditivo do risco de Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (SHEO) (ao ser utilizada antes do início da estimulação), e, por fim, como marcador tumoral de neoplasias das células da granulosa.(9);(14);(21);(22) No entanto, as suas aplicações clínicas ainda não estão bem esclarecidas.(15)

Por outro lado, é importante ressaltar que, apesar das inúmeras vantagens que se fazem acompanhar do uso da HAM, é fundamental uma interpretação cautelosa perante determinadas situações, como certos estados fisiológicos (gravidez e menopausa), características (etnicidade) e hábitos (tabaco, álcool) presentes em algumas mulheres, que podem estar associados à alteração dos seus valores periféricos. Porém, o efeito exato destes diferentes fatores sobre os níveis da HAM requer ainda muitas pesquisas, não estando ainda nada estabelecido.(12);(22);(23)

Além disso, a inexistência de valores de referência internacionais da HAM, sugerindo fortemente que a metodologia utilizada no seu doseamento e na predição de uma pobre ou alta resposta à estimulação ovárica é inconsistente, exige também uma interpretação cuidada dos seus resultados.(20);(24)

Para o clínico, no entanto, as descobertas sobre a HAM têm trazido cada vez mais vantagens, não só porque permite criar estratégias de tratamento mais individualizadas mas também, porque permite um melhor aconselhamento ao casal sobre o risco/benefício deste tipo de tratamentos, não o recomendando a casais com mau prognóstico.(13)

3. A FUNÇÃO DA HORMONA ANTI-MÜLLERIANA NOS RESULTADOS DA FIV

HAM como indicador prognóstico na resposta ovárica quantitativa

Após uma grande quantidade de estudos terem confirmado a utilidade da HAM como marcador de reserva ovárica, outros estudos surgiram, no sentido de avaliar a sua utilidade na predição dos resultados da FIV.(10)

Os primeiros dados sobre o papel da HAM como indicador prognóstico da resposta ovárica à estimulação de gonadotrofinas surgiram em 2002. Nos últimos anos, o objetivo de demonstrar a correlação existente entre os níveis de HAM e o número de oócitos recrutados após estimulação ovárica controlada, foi crescendo, concluindo que a HAM apresenta, de fato, uma superioridade na predição da resposta ovárica, quando comparada com a idade do paciente, FSH e inibina B.(11);(25) No entanto quando equiparada à CFA, esta parece fornecer, pelo menos, o mesmo nível de acurácia e valor clínico na predição da resposta ovárica.(13)

❖ Relação da HAM com a resposta pobre do ovário e/ou cancelamento do ciclo

Aproximadamente, 2-30% das mulheres que se submetem a estimulação ovárica controlada, apresenta uma pobre resposta ovárica (PRO).(7);(13)

Como foi referido anteriormente, apesar das várias pesquisas realizadas, ainda não existe um valor *cut-off* estabelecido para a HAM que permita distinguir as mulheres com diferentes respostas à estimulação ovárica. Nesse sentido, foram publicados os critérios de Bolonha, em 2011, na “*European Society of Human Reproduction and Embriology*” (ESHRE), que tornaram unânime a definição de uma pobre resposta ovárica na FIV. Pelo menos dois de três critérios têm que estar presentes: idade materna avançada (>40 anos) ou outro fator de risco para má resposta; antecedentes de PRO (≤ 3 oócitos com um protocolo de estimulação convencional); teste de reserva ovárica anormal (CFA entre 5-7 folículos e valores de HAM entre 0,5-1,1 ng/ml).(26) De acordo com vários autores, o intervalo de valores de 0,7-1,3 ng/ml para a HAM, na predição de uma resposta pobre da FIV, é considerado aceitável.(27)

Estes critérios são fundamentais pois, mais uma vez reforçam a ideia de que os valores de HAM, por si só, não devem excluir de imediato mulheres que têm probabilidade de ter sucesso nos tratamentos da FIV, ou, por outro lado, não devem garantir de imediato um enorme sucesso, sendo essencial não desprezar outros fatores.

Num estudo feito recentemente, os resultados obtidos, são exemplo disso: o número máximo de oócitos obtidos em mulheres com diferentes idades que apresentavam valores indetetáveis de HAM, foram treze, aumentando para um total de dezasseis no grupo das mulheres que apresentavam valores de HAM entre 0,17-0,30 ng/ml.

Os autores concluíram, por fim, que pacientes com HAM indetetáveis têm 37,3% de probabilidade de cancelamento de ciclo e que, para os mesmos níveis de HAM, as taxas de cancelamento podem ser diferentes, conforme a idade das pacientes (sendo mais baixa nas mulheres mais jovens), pelo que uma resposta pobre pode não implicar um prognóstico pobre, principalmente em mulheres jovens.(28)

Na prática clínica, a identificação de participantes que apresentam uma resposta pobre durante os tratamentos de FIV é de grande utilidade, uma vez que o casal pode ser aconselhado adequadamente e ficar consciente de que tem uma probabilidade aumentada de cancelamento do ciclo e uma hipótese significativamente baixa de sucesso permitindo-os tomar uma decisão informada. Por outro lado, permite aos clínicos formular protocolos de tratamento individualizados de modo a aumentar ou, pelo menos, maximizar a resposta ovárica e evitar as consequências de uma má resposta como o cancelamento de ciclo, tratamento prolongado, cancelamento da transferência embrionária e baixa probabilidade de gravidez.(15);(19);(29)

❖ Relação da HAM com a resposta excessiva do ovário

Recentemente, a avaliação da reserva ovárica através da medição dos níveis de HAM, está incluída no protocolo de muitas clínicas, devendo ser realizada previamente ao início dos tratamentos de infertilidade.

O doseamento da HAM irá prever a resposta do ovário à ação da FSH e não deve ser realizada durante o tratamento com gonadotrofina (devido a uma redução dos valores da HAM, durante a administração da FSH) mas sim, entre alguns meses a alguns dias antes de iniciar o mesmo.(13);(15) Mulheres com níveis elevados de HAM vão ser mais propensas a uma resposta exagerada com conseqüente probabilidade de desenvolver a SHEO.(11);(13);(24);(30)

Esta síndrome ocorre em cerca de 15 a 20% do total de mulheres que se submetem à estimulação ovárica, contudo, a forma severa apenas atinge 1 a 3% das mulheres. Níveis basais de HAM podem predizer SHEO com uma sensibilidade e especificidade, de 90,5% e 81,3%, respetivamente.(7);(13)

Grande parte dos estudos realizados, concluíram que o *cut-off* encontrado para os níveis de HAM, no prognóstico de uma resposta ovárica excessiva, variam entre 2,60 e 4,83 ng/ml. Contudo, ainda muitos estudos são necessários na tentativa de descobrir o melhor valor que correlaciona a HAM com uma resposta ovárica excessiva à estimulação controlada, para se adotar na prática clínica. Assim, de acordo com os níveis de HAM obtidos previamente à FIV e juntamente com o reconhecimento dos fatores de risco desta síndrome é possível individualizar estratégias de tratamento através do ajuste da dose de gonadotrofina, determinada de modo a alcançar o objetivo terapêutico.(27)

HAM como indicador prognóstico da resposta ovárica qualitativa

O sucesso nos tratamentos de FIV são determinados, quer através da quantidade, quer através da qualidade de oócitos. Embora a correlação entre as concentrações de HAM e a resposta ovárica, tenha sido confirmada por vários estudos, a correlação desta hormona com a qualidade dos oócitos obtidos não tem sido clara.(31)(32)

Muitos estudos realizados têm sugerido que a HAM sérica pode, de fato, não ser um bom indicador dos aspetos qualitativos da FIV, o que levou a que, mais tarde, outros autores sugerissem que a concentração da HAM a nível do fluido folicular, poderia auxiliar no prognóstico dos resultados relativos aos tratamentos da FIV.(33)

Nesse sentido, novas pesquisas surgiram, relacionando a HAM sérica e/ou folicular com os resultados da FIV, como será evidenciado de seguida.

❖ HAM folicular e a resposta ovárica qualitativa

A HAM é produzida exclusivamente pelas células da granulosa dos folículos ováricos, sendo posteriormente libertada no líquido folicular, o qual vai permitir o crescimento e desenvolvimento do oócito. Concentrações da HAM, significativamente mais elevadas, foram encontradas nos folículos menores, comparativamente com os maiores, colocando a hipótese de um decréscimo na sua produção durante a maturação final folicular.(31)

Estudos no fluido folicular, em ciclos com hiperestimulação ovárica e naturais, sugeriram que a HAM é um indicador da competência folicular/oocitária fazendo deste um possível marcador para aspetos qualitativos da reserva ovárica.(10) A seleção e a identificação dos melhores oócitos, através da análise do líquido folicular obtido após a extração folicular, podem contribuir para limitar a sobreprodução de embriões, fornecendo uma ótima informação como preditor bioquímico não invasivo na qualidade do oócito.(34)

Em 2007, um estudo realizado utilizando as concentrações de HAM do fluido folicular, demonstrou que esses mesmos valores obtidos, ao contrário dos níveis séricos da HAM, constituíam um marcador útil na implantação embrionária.(31) No ano seguinte, outros autores vieram reforçar os achados já encontrados previamente, ao afirmar que os folículos que tinham capacidade de produzir maiores concentrações de HAM no fluido folicular, apresentavam maior probabilidade de fornecer oócitos capazes de serem fertilizados.(35) Ainda em 2008, outro estudo, demonstrou que as taxas de gravidez e implantação embrionária obtidas foram marcadamente mais elevadas quando os oócitos foram extraídos a partir de folículos com altas concentrações de HAM no fluido folicular. Porém, poucas pesquisas tinham sido realizadas até então, de modo a comprovarem esta correlação existente.(10)

Em 2011, outros autores relataram a necessidade de mais pesquisas, de modo a comprovar as hipóteses já referidas sobre a correlação positiva entre a HAM folicular e a

qualidade dos oócitos obtidos, com o objetivo de auxiliar numa melhor seleção de embriões a serem transferidos.(36)

Recentemente, surgiu um estudo que comparou o papel da HAM folicular com a sérica na predição de uma gravidez clínica, observando-se algumas discrepâncias entre ambas. Verificou-se que altas taxas de gravidez foram obtidas para valores elevados, mas também baixos, de HAM sérica. Por outro lado, apenas altos níveis de HAM folicular se correlacionaram positivamente com a maior probabilidade de se obter uma gravidez. Isto levou à conclusão de que, mesmo na presença de uma mulher com baixos valores séricos de HAM, a presença concomitante de altos níveis de HAM folicular, pode levar a resultados positivos na FIV, salientando a importância da medição de ambos.(33)

❖ HAM sérica e a resposta ovárica qualitativa

Embora os estudos anteriores tenham sugerido a existência de uma forte correlação da HAM folicular na predição da qualidade de oócitos, embriões, implantação e gravidez clínica, o mesmo não será afirmado quando o assunto é a HAM sérica. Até ao presente, poucos foram os estudos que demonstraram uma relação positiva da HAM periférica na predição nos aspetos qualitativos da FIV, o que leva a que estejamos perante um tema, ainda com muitas questões por esclarecer.

Em 2008, um estudo publicado com o objetivo de esclarecer a relação da HAM sérica com a qualidade de embriões obtidos, concluiu que não existia qualquer correlação entre estes dois fatores. Este fato foi apoiado por um outro estudo, realizado no ano seguinte, que acrescentou o fato de não existir qualquer relação entre a HAM e a ocorrência de gravidez na FIV.(15);(37)

Até 2009, só um estudo realizado conseguiu demonstrar uma correlação positiva entre os níveis de HAM e o número de nados vivos. Segundo os autores, essa correlação poderia ser explicada pelas concentrações basais existentes, serem fortemente relacionadas com o número de oócitos recrutados.(15)

Em 2010, ao comparar-se a HAM sérica com CFA na predição do número e qualidade de oócitos recrutados após hiperestimulação ovárica controlada, ambos demonstraram uma correlação positiva. Consequentemente, o sucesso na taxa de oócitos fertilizados e embriões de grande qualidade para posterior transferência intrauterina, foi observado. No entanto, no que diz respeito à predição de nados vivos, a HAM demonstrou ser superior.(38)

Num estudo publicado em 2011, foi avaliada a influência que os níveis periféricos da HAM, apresentavam na resposta ovárica, qualidade dos oócitos e embriões e na gravidez em mulheres seguidas nos tratamentos de infertilidade. Concluiu-se que os níveis séricos de HAM se relacionaram positivamente com o número de folículos obtidos, a qualidade de oócitos e o

desenvolvimento embrionário. Por outro lado, quanto à probabilidade de ocorrência de gravidez, o seu papel já se demonstrou mais controverso.(39)

Em 2012, um outro estudo surgiu, referindo que nem a HAM sérica, nem a FSH, nem a CFA são bons preditores no que diz respeito à probabilidade de as mulheres submetidas a técnicas de FIV, engravidarem.(40) Nesse mesmo ano, associou-se novamente, a HAM sérica às taxas de nados vivos resultantes da FIV, confirmando a sua correlação positiva(14), o que foi apoiado por três outros estudos publicados em 2013.(32);(41);(42)

Atualmente, novos dados foram divulgados na tentativa de demonstrar a existência de uma correlação positiva entre os níveis de HAM sérica e as taxas de gravidez clínica obtidas, contudo, os resultados foram novamente em vão.(7);(16);(28);(32);(43);(41)

Para terminar, surgiu em 2014, o primeiro estudo que demonstrou a que a HAM periférica se correlacionou melhor com a taxa de nados vivos obtidos nos tratamentos de FIV, quando equiparada a outros preditores como a idade, as concentrações de FSH ou de inibina B e a CFA, afirmando que esta se poderá tornar no melhor preditor prognóstico disponível no acompanhamento de mulheres que realizam este tipo de técnicas.(44)

Apesar de todos estes estudos publicados, a controvérsia mantém-se, continuando por explicar a importância que os níveis de HAM têm na predição das taxas de gravidez e nascimentos vivos. No entanto, a sua utilidade clínica no aconselhamento de mulheres que estão a ser acompanhadas em tratamentos de fertilidade continua a ser evidente, não devendo ser descartada.

Possíveis fatores poderão explicar a variação existente entre os diferentes estudos como: a heterogeneidade em populações de pacientes, os protocolos de estimulação utilizados, a metodologia para deteção dos níveis de HAM, as técnicas de ultrassom utilizadas, entre outros. As diferenças raciais e étnicas também poderão contribuir, bem como a existência de pacientes inférteis com condições clínicas específicas (ex: SOP). Estas pacientes podem apresentar valores de HAM marcadamente elevados, não refletindo a sua reserva ovárica, o que dificultará, a associação entre a HAM e os resultados da FIV.(16)

4. HORMONA ANTI-MÜLLERIANA E A INFERTILIDADE MASCULINA

Papel na fisiologia testicular

Durante a embriogénese, a HAM desempenha um papel essencial na diferenciação sexual masculina, ao induzir a regressão dos ductos Müllerianos. Esta hormona é produzida exclusivamente pelas células de *Sertoli* imaturas, sendo, deste modo, um marcador específico destas estruturas no tecido testicular normal. Durante o desenvolvimento do sistema reprodutivo masculino, os níveis de HAM vão variando, apresentando valores elevados durante toda a infância até à puberdade, a partir da qual sofrem um declínio, permanecendo baixos durante a fase adulta.(45)

Ao nível dos testículos dos recém-nascidos e das crianças pré-púberes, apresenta uma ação elevada, ao contrário do que se verifica nas gónadas masculinas adultas, onde está ausente, mesmo na presença de uma espermatogénese normal.(46)

Embora a função da HAM não esteja completamente esclarecida, vários dados sobre o seu papel na fisiologia testicular têm sido reportados. De acordo com algumas informações recolhidas, verificou-se que, o efeito inibitório da HAM sobre as células de *Leydig* e de *Sertoli*, poderá explicar a diminuição da síntese de testosterona e estradiol, respetivamente. Previamente à puberdade, altos níveis de HAM podem ser utilizados para detetar a presença de tecido testicular, podendo ser útil na avaliação clínica de recém-nascidos com genitais ambíguos ou gónadas impalpáveis, uma vez que os níveis de testosterona são ainda muito baixos.(8);(47)

Por outro lado, após a puberdade, os níveis de testosterona aumentam em simultâneo com a maturação das células de *Sertoli*, o que explica a diminuição nos valores de HAM. Verificou-se ainda, que esta hormona passou a ser essencialmente produzida pela região apical das células de *Sertoli*, contribuindo para um aumento das concentrações da HAM seminal, quando comparada com a sérica. Deste modo, a HAM poderá ser útil em casos de azoospermia não obstrutiva, dada a sua relação próxima com a ocorrência da espermatogénese.(48);(49)

Importância do doseamento da HAM na infertilidade masculina

❖ Estudos na HAM sérica

Como já foi referido, a HAM sérica apresenta concentrações altas até à puberdade, a partir da qual sofre um decréscimo, mantendo-se baixa durante toda a fase adulta, com valores a corresponder aproximadamente a 3-4% dos valores presentes durante a infância.(44)

Em 2005, um estudo observou reduções significativas dos níveis de HAM sérica em homens com oligospermia, quando comparados com os controlos.(50) Esta correlação positiva, porém não se verificou nas pesquisas seguintes.

Em 2009, num estudo conduzido por *Tüttelmann et al.*, não se verificaram diferenças significativas entre nos níveis de HAM dos controlos e os níveis de HAM dos indivíduos com oligospermia, confirmando que a HAM sérica não teve significado diagnóstico na espermatogénese anormal. Este fato foi apoiado por um novo estudo, publicado em 2011.(49);(51)

Contudo, a grande discrepância de resultados relatados impede que esta hormona seja empregue como marcador diagnóstico.(48)

❖ Estudos na HAM seminal

Em 2002, observou-se uma correlação positiva entre a espermatogénese e as concentrações de HAM seminal, não se verificando o mesmo com a HAM sérica. Isto sugeriu que os níveis da HAM seminal foram significativamente maiores nos controlos em comparação com os níveis presentes nos indivíduos com oligospermia. Posteriormente surgiram vários estudos que vieram apoiar estes resultados.(8)

Num estudo recente, valores baixos de HAM seminal, foram encontrados em homens com oligospermia, tendo sido ainda mais baixos em homens com azoospermia.(48)

Como é de esperar, os níveis de HAM seminal têm sido mais relacionados com casos de azoospermia do que com oligospermia ou indivíduos normais.(52) No entanto, ainda muitos estudos estão a ser feitos de modo a confirmar essa relação, não existindo nada estipulado.

Concluindo, a HAM constitui, de fato, uma peça chave na avaliação do desenvolvimento e função do sistema reprodutivo masculino, apesar do seu papel fisiológico, especialmente ao nível da espermatogénese, e consequente aplicabilidade clínica continuar por estabelecer.(44) Porém, a sua importância no auxílio em várias situações clínicas (ex: criptorquidia e hipogonadismo hipogonodotrófico) relativamente comuns, continua a ser relatada.(53)

5. CONCLUSÃO

A hormona anti-Mülleriana parece ser considerada o melhor marcador utilizado nas técnicas de RMA, principalmente no que diz respeito ao seu papel como teste de reserva ovárica; na predição de cancelamento do ciclo de FIV e na predição do número de oócitos recrutados após estimulação ovárica controlada. Em relação à sua aplicabilidade nos aspetos qualitativos da FIV, ainda muitas dúvidas persistem, contudo a HAM folicular demonstrou fornecer valores mais realistas no prognóstico da morfologia embrionária, implantação, gravidez e nados vivos, quando equiparada aos valores obtidos a partir da HAM periférica.

Devido ao fato de não existir nenhum valor *cut-off*, abaixo ou acima do qual, a HAM pode fornecer informações sobre o risco de cancelamento de ciclo ou de hiperestimulação ovárica, respetivamente, a interpretação dos seus valores, de forma isolada, deve ser feita com cautela.

Assim, não devem ser logo excluídas dos tratamentos de infertilidade, pacientes com níveis de HAM muito baixos, uma vez que existe probabilidade de engravidarem, principalmente se forem mulheres jovens. Porém, uma combinação de baixos níveis de HAM e aumento da idade, já deve ser visto como sendo menos favorável de alcançar melhores resultados.

Por fim, tem sido sugerido a incorporação do doseamento da HAM em protocolos de rotina, devido às enormes vantagens associadas ao seu uso. Quando relacionada a outros fatores como a idade, técnicas ecográficas e história clínica completa da paciente, a utilização dos seus valores torna-se ainda mais segura.

Estes dados trazem, assim, benefícios quer para o casal, quer para o clínico. Vão permitir, por um lado, um aconselhamento adequado previamente ao tratamento, não criando grandes expectativas caso os resultados alcançados não sejam os esperados e, por outro lado, a individualização do tratamento, com o objetivo de se obter uma excelente resposta ovárica e de minimizar a possibilidade de ocorrência de respostas extremas, o que lhe vai conferir uma boa relação custo-benefício.

Na infertilidade masculina, a HAM não demonstrou ter grande utilidade devido a uma enorme discrepância entre os resultados obtidos. Porém, ao comparar as concentrações da HAM sérica com a seminal, esta última demonstrou uma melhor correlação com os homens que apresentavam azoospermia, não sendo, no entanto, suficiente para ser utilizada como um bom marcador da infertilidade masculina.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009*. *Fertil Steril.* 2009;92(5):1520–4.
2. Van Loendersloot L, Repping S, Bossuyt PMM, van der Veen F, van Wely M. Prediction models in in vitro fertilization; where are we? A mini review. *Cairo University;* 2014;5(3):295–301.
3. Crawford NM, Steiner AZ. Age-related Infertility. *Elsevier Inc;* 2015;42(1):15–25.
4. Bos-Mikich a, Mattos a L, Ferrari a N. Early cleavage of human embryos: an effective method for predicting successful IVF/ICSI outcome. *Hum Reprod.* 2001;16(12):2658–61.
5. Smeenk MJM, Verhaak CM, Stolwijk AM, Kremer J a M, Braat DDM. Reasons for dropout in an in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection program. *Fertil Steril.* 2004;81(2):262–8.
6. La Marca a., Volpe a. Anti-Müllerian hormone (AMH) in female reproduction: Is measurement of circulating AMH a useful tool? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64(6):603–10.
7. Peluso C, Fonseca F, Rodart IF, Cavalcanti V, Gastaldo G, Christofolini DM, et al. AMH: An Ovarian Reserve Biomarker in Assisted Reproduction. *Elsevier B.V.;* 2014;437:175–82.
8. Fujisawa M, Yamasaki T, Okada H, Kamidono S. The significance of anti-Müllerian hormone concentration in seminal plasma for spermatogenesis. 2002;17(4):968–70.
9. Souto SB, Sousa S, Soares S, Póvoa AM, Calejo L, Xavier P, et al. Hormona Anti-Mülleriana . Novo marcador Anti-Müllerian Hormone . A new ovarian reserve marker ? 2011;69–75.
10. Broekmans FJ, Visser J a., Laven JSE, Broer SL, Themmen a. PN, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. *Trends Endocrinol Metab.* 2008;19(9):340–7.
11. Original A. Hormônio anti-Mülleriano sérico para predição da resposta ovariana em ciclos de reprodução assistida.
12. La Marca a., Sighinolfi G, Giulini S, Traglia M, Argento C, Sala C, et al. Normal serum concentrations of anti-Müllerian hormone in women with regular menstrual cycles. *Reproductive Healthcare Ltd.;* 2010;21(4):463–9.

13. La Marca a, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Arsenio a C, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update*. 2010;16(2):113–30.
14. Anderson R a., Nelson SM, Wallace WHB. Measuring anti-Müllerian hormone for the assessment of ovarian reserve: When and for whom is it indicated? Elsevier Ireland Ltd; 2012;71(1):28–33.
15. La Marca a., Broekmans FJ, Volpe a., Fauser BC, MacKlon NS. Anti-Müllerian hormone (AMH): What do we still need to know? *Hum Reprod*. 2009;24(9):2264–75.
16. Tal RE Al. Antimüllerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. Elsevier Inc.; 2015;103(1):119–30.e3.
17. Chang HJ, Han SH, Lee JR, Jee BC, Lee BI, Suh CS, et al. Impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve: serial changes of serum anti-Müllerian hormone levels. Elsevier Ltd; 2010;94(1):343–9.
18. Barad DH, Weghofer A, Gleicher N. Comparing anti-Müllerian hormone (AMH) and follicle-stimulating hormone (FSH) as predictors of ovarian function. *Fertil Steril*. 2009;91(4 SUPPL.):1553–5.
19. Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, Johnson I, Raine-Fenning N. A prospective, comparative analysis of anti-Müllerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation. Elsevier Ltd; 2010;93(3):855–64.
20. Coulter B, Amh D. Hormônio anti-Mülleriano: cuidados na interpretação dos resultados Anti-Müllerian hormone: caution in interpreting the results. 2015;9(1):1–2.
21. Topolcan O. AMH – applications beyond IVF. 2013;18(1):15–7.
22. Hampel R, Šnajderová M, Mardešić T. Antimüllerian hormone (amh) not only a marker for prediction of ovarian reserve. *Physiol Res*. 2011;60(2):217–23.
23. La Marca A, Grisendi V, Griesinger G. How much does AMH really vary in normal women? *Int J Endocrinol*. 2013;2013.
24. Lee JE, Lee JR, Jee BC, Suh CS, Kim KC, Lee WD, et al. Clinical application of anti-Müllerian hormone as a predictor of controlled ovarian hyperstimulation outcome. *Clin Exp Reprod Med*. 2012;39(4):176–81.
25. Polyzos NP, Nelson SM, Stoop D, Nwoye M, Humaidan P, Anckaert E, et al. Does the time interval between antimüllerian hormone serum sampling and initiation of ovarian stimulation affect its predictive ability in in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection cycles with a gonadotropin-releasing hormone antagonist? Elsevier Inc.; 2013;100(2):438–44.

26. Ferraretti a. P, La Marca a., Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of 'poor response to ovarian stimulation for in vitro fertilization: The Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2011;26(7):1616–24.
27. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: From theory to practice. *Hum Reprod Update.* 2014;20(1):124–40.
28. Reichman DE, Goldschlag D, Rosenwaks Z. Value of antimüllerian hormone as a prognostic indicator of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 2014;101(4).
29. Broer SL, Mol BWJ, Hendriks D, Broekmans FJM. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Elsevier Ltd;* 2009;91(3):705–14.
30. Tal R, Seifer DB, Khanimov M, Malter HE, Grazi R V., Leader B. Characterization of women with elevated antimüllerian hormone levels (AMH): Correlation of AMH with polycystic ovarian syndrome phenotypes and assisted reproductive technology outcomes. *Elsevier Inc;* 2014;211(1):1–8.
31. Fanchin R, Lozano DHM, Frydman N, Gougeon A, Di Clemente N, Frydman R, et al. Anti-Müllerian hormone concentrations in the follicular fluid of the preovulatory follicle are predictive of the implantation potential of the ensuing embryo obtained by in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(5):1796–802.
32. Bhide P, Gudi A, Shah A, Timms P, Grayson K, Homburg R. Anti-Müllerian hormone as a predictor of pregnancy following IVF 2013;26(3):247–52.
33. Hattori Y, Sato T, Okada H, Saito C, Sugiura-Ogasawara M. Comparison of follicular fluid and serum anti-Müllerian hormone levels as predictors of the outcome of assisted reproductive treatment. *Elsevier Ireland Ltd;* 2013;169(2):252–6.
34. Revelli A, Delle Piane L, Casano S, Molinari E, Massobrio M, Rinaudo P. Follicular fluid content and oocyte quality: from single biochemical markers to metabolomics. *Reprod Biol Endocrinol.* 2009;7:40.
35. Takahashi C, Fujito A, Kazuka M, Sugiyama R, Ito H, Isaka K. Anti-Müllerian hormone substance from follicular fluid is positively associated with success in oocyte fertilization during in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2008;89(3):586–91.
36. Tolikas a., Tsakos E, Gerou S, Prapas Y, Loufopoulos a. Anti-Müllerian hormone (AMH) levels in serum and follicular fluid as predictors of ovarian response in stimulated (IVF and ICSI) cycles. *Hum Fertil.* 2011;14(4):246–53.
37. Lie Fong S, Baart EB, Martini E, Schipper I, Visser J a, Themmen a PN, et al. Anti-Müllerian hormone: a marker for oocyte quantity, oocyte quality and embryo quality? *Reproductive Healthcare Ltd, Duck End Farm, Dry Drayton, Cambridge CB23 8DB, UK;* 2008;16(5):664–70.

38. Majumder K, Gelbaya T a., Laing I, Nardo LG. The use of anti-Müllerian hormone and antral follicle count to predict the potential of oocytes and embryos. Elsevier Ireland Ltd; 2010;150(2):166–70.
39. Irez T, Ocal P, Guralp O, Cetin M, Aydogan B, Sahmay S. Different serum anti-Müllerian hormone concentrations are associated with oocyte quality, embryo development parameters and IVF-ICSI outcomes. Arch Gynecol Obstet. 2011;1–7.
40. Sahmay S, Demirayak G, Guralp O, Ocal P, Senturk LM, Oral E, et al. Serum Anti-müllerian hormone, follicle stimulating hormone and antral follicle count measurement cannot predict pregnancy rates in IVF/ICSI cycles. J Assist Reprod Genet. 2012;29(7):589–95.
41. Lukaszuk K, Kunicki M, Liss J, Lukaszuk M, Jakiel G. Use of ovarian reserve parameters for predicting live births in women undergoing in vitro fertilization. Elsevier Ireland Ltd; 2013;168(2):173–7.
42. Brodin T, Hadziosmanovic N, Berglund L, Olovsson M, Holte J. Antimüllerian hormone levels are strongly associated with live-birth rates after assisted reproduction. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(3):1107–14.
43. Abu-Fakher B, Al-Quobaili F, Alhalabi M. Follicular fluid antimüllerian hormone (AMH) does not predict IVF outcomes in polycystic ovary syndrome patients. Middle East Fertility Society; 2013;18(2):110–4.
44. Lukaszuk K, Liss J, Kunicki M, Jakiel G, Wasniewski T, Woclawek-Potocka I, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) is a strong predictor of live birth in women undergoing assisted reproductive technology. Society for Biology of Reproduction & the Institute of Animal Reproduction and Food Research of Polish Academy of Sciences in Olsztyn; 2014;14(3):176–81.
45. Steger K, Rey R, Kliesch S, Louis F, Schleicher G, Bergmann M. Immunohistochemical detection of immature Sertoli cell markers in testicular tissue of infertile adult men: a preliminary study. Int J Androl. 1996;19(2):122–8.
46. Rajpert-De Meyts e, Jorgensen N, Graem N, Muller J, Cate RL SN. Expression of anti-Müllerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(10):3836–44.
47. Aksglaede L, Sørensen K, Boas M, Mouritsen a., Hagen CP, Jensen RB, et al. Changes in Anti-Müllerian Hormone (AMH) throughout the life span: A population-based study of 1027 healthy males from birth (cord blood) to the age of 69 years. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(12):5357–64.
48. Brincat D, Catania S, Wismayer PS, Calleja-Agius J. Male factors in ART outcome prediction. 2014;3590:1–7.

49. Tüttelmann F, Dykstra N, Themmen a. PN, Visser J a., Nieschlag E, Simoni M. Anti-Müllerian hormone in men with normal and reduced sperm concentration and men with maldescended testes. *Fertil Steril.* 2009;91(5):1812–9.
50. Al-Qahtani a, Muttukrishna S, Appasamy M, Johns J, Cranfield M, Visser J a, et al. Development of a sensitive enzyme immunoassay for anti-Müllerian hormone and the evaluation of potential clinical applications in males and females. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(3):267–73.
51. El-Halawaty S, Azab H, Said T, Bedaiwy M, Amer M, Kamal M, et al. Assessment of male serum anti-Mullerian hormone as a marker of spermatogenesis and ICSI outcome. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27(6):401–5.
52. Mostafa T, Amer MK, Abdel-Malak G, Nsser TA, Zohdy W, Ashour S, et al. Seminal plasma anti-Müllerian hormone level correlates with semen parameters but does not predict success of testicular sperm extraction (TESE). *Asian J Androl.* 2007;9(2):265–70.
53. Matuszczak E, Hermanowicz A, Komarowska M, Debek W. Serum AMH in physiology and pathology of male gonads. *Int J Endocrinol.* 2013;2013.
54. Van Houten EL a F, Themmen a PN, Visser J a. Anti-Müllerian hormone (AMH): regulator and marker of ovarian function. *Elsevier Masson SAS;* 2010;71(3):191–7.