

Hormônio Anti-Mülleriano e Reserva Ovariana

Revisão bibliográfica

Henrique Abreu Dall'Agnol

Universidade Estadual de Maringá

Residência Médica Pós-Graduação *latu sensu* em Ginecologia e Obstetrícia

Orientador: Professor Doutor Hilton José Pereira Cardim

RESUMO: A reserva ovariana corresponde ao número de folículos ovarianos e a capacidade de gestação apresentada pela mulher. Sabe-se que muitos fatores influenciam neste potencial, tais como fatores genéticos, hábitos de vida e algumas patologias. Inúmeros estudos têm surgido sobre a melhor forma de avaliar a reserva ovariana de uma paciente, e também sobre a maneira mais fidedigna de premeditar como seria a resposta desta paciente ao sofrer hiperestimulação ovariana exógena ao ser submetida à reprodução assistida. Atualmente a contagem de folículos antrais via ultrassonográfica juntamente com a dosagem sérica do hormônio anti-mülleriano parecem ser os métodos mais utilizados e confiáveis. A difusão da dosagem plasmática deste hormônio abriu portas para outras situações clínicas em que se observaram benefício no conhecimento dos seus valores.

Reserva Ovariana – Estimulação Ovariana – Hormônio anti-mülleriano

ABSTRACT: The ovarian reserve corresponds to the number of ovarian follicles and the gestation capacity presented by the woman. It is known that many factors influence this potential, such as genetic factors, life habits and some pathologies. Numerous studies have emerged on the best way to evaluate a patient's ovarian reserve, and also on the most reliable way of premeditating how the patient's response to exogenous ovarian hyperstimulation would be when submitted to assisted reproduction. Ultrasonographic antral follicle counts along with the serum anti-Müllerian hormone dosage seem to be the most widely used and reliable methods. The diffusion of the plasma concentration of this hormone opened the door to other clinical situations in which benefit was observed in the knowledge of its values.

Ovarian Reserve – Ovarian Stimulation – Antimüllerian Hormone

INTRODUÇÃO

O hormônio anti-mülleriano (HAM) é uma glicoproteína dimérica membro da transformação do fator de crescimento B (TGF-B). É produzido exclusivamente pelas células da granulosa dos folículos primários, pré-antral e antral em mulheres. Ele desempenha importante papel na embriogênese contribuindo com a formação do sistema reprodutivo de ambos os sexos.

Desde 2002, a dosagem sérica deste hormônio tem sido cada vez mais empregada, sobretudo em conjunto à contagem de folículos antrais para a avaliação da reserva ovariana de mulheres, bem como fator premeditor para a resposta à hiperestimulação ovariana a gonadotrofinas exógenas em ciclos de reprodução assistida. Sua dosagem parece sofrer discreta oscilação durante o ciclo menstrual, sendo praticamente constante, facilitando sua interpretação.

Atualmente, estudos evidenciaram outras aplicabilidades clínicas de grande valor na dosagem desse hormônio, como marcador de pré-menopausa e em tumores ovarianos com origem nas células da granulosa.

OBJETIVOS

- Avaliar a utilidade da dosagem do hormônio anti-mülleriano em diferentes situações clínicas;
- Descrever a confiabilidade dos resultados obtidos a partir da dosagem deste marcador;
- Avaliar a variação do valor da dosagem do hormônio anti-mülleriano durante o ciclo menstrual;
- Reunir informações na literatura atual sobre os fatores que interferem na dosagem sérica do hormônio anti-mülleriano.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho constitui-se de uma revisão de literatura especializada descritiva e qualitativa, na qual se realizou uma consulta a livros e periódicos presentes na Biblioteca da Universidade Estadual de Maringá, através de busca nos bancos de dados do Scientific Electronic Library Online (SCIELO), PubMed, a partir das fontes Medline e Lilacs. A pesquisa foi realizada entre agosto de 2017 e outubro 2018.

A busca nos bancos de dados foi realizada utilizando as terminologias cadastradas nos Descritos em Ciências da Saúde criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvido a partir do Medical Subject Headings da U.S National Library of Medicine, que permite o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. As palavras-chave utilizadas na busca foram Reserva Ovariana, Hormônio Anti-Mülleriano, Biomarcadores ovarianos, Dosagem de FSH e US ovariana. Ao final do levantamento bibliográfico foram achados 292 estudos, sendo efetivamente utilizados 20 artigos dos últimos 10 anos, selecionados conforme a qualidade e relevância com o tema proposto, sendo excluídos para esta revisão os relatos de caso.

Em seguida, buscou-se estudar e compreender o uso do hormônio anti-mülleriano na estimativa da reserva ovariana de mulheres e compará-lo com os demais métodos atualmente disponíveis, averiguar outras aplicabilidades do exame, interpretar seus resultados e analisar sua confiabilidade e viabilidade bem como fatores que interferem nos seus resultados.

DISCUSSÃO

Define-se como reserva ovariana o número de oócitos remanescentes em uma mulher e sua possível capacidade de gestar. Atualmente, sabe-se que o número de folículos com potencial para gravidez é inversamente proporcional à idade da paciente e, além disso, não somente sua quantidade diminui com o passar do tempo, mas também sua qualidade.¹

Após os 30 anos de idade, a capacidade de gestar da mulher começa a diminuir progressivamente devido ao processo de atresia folicular contínuo. Fatores externos e genéticos parecem explicar a diferença da contagem em mulheres da mesma idade.²

A maior quantidade de oócitos existentes é durante as 20 semanas de idade fetal, estando em torno de 7 milhões. Com o processo contínuo de perda, ao nascimento apresentamos 1-2 milhões, na puberdade 500 mil e aos 50 anos (idade média da menopausa) 1000 oócitos.^{3, 4, 15}

A necessidade de estimar a capacidade reprodutiva da mulher é fundamental para o planejamento familiar da mesma, que na presença de uma reserva ovariana diminuída, pode buscar auxílios médicos, como por exemplo congelamento de óvulos ou a antecipação de uma gestação que até então não era planejada.^{1, 17}

Os folículos primordiais compõem basicamente toda a reserva ovariana, sendo que 99% deles entrarão em atresia durante seu processo de desenvolvimento. Quando os folículos primordiais entram na fase ativa de crescimento, suas células da granulosa começam a expressar o hormônio anti-mülleriano.⁴

O hormônio anti-mülleriano (HAM) é uma glicoproteína dimérica membro da transformação do fator de crescimento B (TGF-B). É produzido exclusivamente pelas células da granulosa dos folículos primários, pré-antral e antral em mulheres¹. Ele desempenha importante papel na embriogênese na formação do sistema reprodutivo de ambos os sexos.^{4,10}

O principal papel fisiológico do HAM no ovário parece estar limitado à inibição dos estágios iniciais do desenvolvimento folicular, mantendo a reserva ovariana e modificando a resposta dos folículos ao hormônio folículo estimulante (FSH).⁴

Na mulher adulta, ele parece desempenhar importante papel no controle da foliculogênese, diminuindo a sensibilidade dos folículos antrais ao FSH. O aumento do HAM desde o nascimento é gradativo, atingindo seu pico com 25 anos, chegando a valores indetectáveis em pacientes pós-menopausadas.⁵

Richard Fleming descreve que foram desenvolvidos vários meios para mensurar a reserva ovariana de uma mulher e sua capacidade reprodutiva. O HAM juntamente com a contagem de folículos antrais (via ultrassom do 3° ao 5° dias do ciclo menstrual) são os meios mais utilizados atualmente. A contagem folicular é um exame de fácil realização e apresenta baixo custo, enquanto a dosagem do HAM apresenta a vantagem de não sofrer significativa interferência da época do ciclo em que foi coletado e sua dosagem não necessita de preparação prévia, juntos apresentam maior aplicabilidade e confiabilidade. Quando utilizados isoladamente parecem ter capacidade de predição semelhantes ^{2,12}

Apesar de se acreditar que o uso de anticoncepcional oral (ACO) não interfira na dosagem do HAM, alguns estudos demonstram que seus valores são discretamente menores quando dosado em vigência do uso de ACO, reestabelecendo facilmente o valor verdadeiro com a suspensão do mesmo previamente ao exame. Além disso, existem evidências de que a obesidade e o tabagismo também diminuem os níveis séricos de HAM, sendo diretamente proporcional à severidade da patologia. Em contrapartida, mulheres com síndrome dos ovários policísticos apresentam uma dosagem de HAM 2 a 3 vezes maiores que mulheres saudáveis. ^{4,16}

Foroozanfard e colaboradores descrevem em estudo realizado com mulheres diagnosticadas com SOP e infertilidade que os valores do HAM diminuem consideravelmente com uso de metformina (1500mg/dia), sobretudo em mulheres obesas e/ou com IMC elevado. Supõe-se que este efeito seja devido à capacidade dos anti-hiperglicêmicos orais suprimirem a androstenediona, induzindo o crescimento folicular e a ovulação nesta população. ⁶

Atualmente pouco se sabe sobre a diferença entre a dosagem do HAM em mulheres que vivem em zonas rurais e urbanas. Entretanto, a poluição dos grandes centros e o uso de agrotóxicos em zonas rurais parecem impactar diretamente na fertilidade dos casais. ^{7,8}

Kunicki e colaboradores em estudo realizado na Polônia em 2018 triaram 600 mulheres submetidas a FIV e as dividiram em moradoras de zonas rurais, moradoras de cidades com menos de 100 mil habitantes e de cidades com mais

de 100 mil habitantes. Os resultados não evidenciaram diferença entre os níveis do HAM, sugerindo, desta maneira, que o local em que a paciente vive exerce impacto limitado na taxa de sucesso da FIV e nos valores do HAM.⁷

Kruszynska e colaboradores em pesquisa de 2017 realizada em Varsóvia descrevem que o HAM é um marcador muito estável e que tem algumas vantagens sobre outros exames na definição da reserva ovariana.^{6,8}

Quando se diz respeito ao diagnóstico de menopausa, este hormônio é também uma importante ferramenta. Valores séricos menores que 1ng/ml podem traduzir reserva ovariana diminuída. Sua diminuição é observada em média 5 anos antes do evento, muito antes da dosagem do FSH, diminuição do volume ovariano ou da contagem folicular, sendo considerado um marcador precoce de falência ovariana. Tendo em vista as patologias que estão associadas à privação estrogênica pós-menopausa, tais como osteoporose e eventos cardiovasculares, medidas profiláticas poderiam ser implementadas antes mesmo da menopausa, por intermédio da dosagem sérica do HAM^{8,16}

O HAM parece ser mais confiável que o FSH e a inibina B como marcador de menopausa e falência ovariana precoce (FOP), um dos motivos seriamas quedas progressivas em seus valores antes da menopausa propriamente dita, podendo assim oferecer uma estimativa da possível data deste evento, principalmente quando utilizado associado a outros dados clínicos que interferem na época desse fenômeno, como o tabagismo (antecipa a menopausa em aproximadamente 2 anos) obesidade e outros hábitos de vida.⁸

Nos tumores ovarianos originados das células da granulosa (foliculomas) este exame laboratorial tem grande utilidade diagnóstica desde 1992, uma vez que o hormônio anti-mülleriano é secretado exclusivamente por estas células, sendo um exame de alta sensibilidade. Seus valores estão aumentados em até 93% das pacientes com foliculomas, estando em torno de 190ng/ml, além de também se correlacionar com o tamanho do tumor. Muito se tem estudado sobre a sua dosagem pós tratamento cirúrgico oncológico, numa tentativa de se prever possíveis recidivas do tumor, pois seus valores começam a aumentar até um ano antes do reaparecimento da doença. Porém ainda são necessários mais estudos para prever sua aplicabilidade⁴

Pacientes submetidas a tratamentos oncológicos com uso de drogas quimioterápicas gonadotóxicas também parecem se beneficiar da dosagem de HAM previamente à introdução da quimioterapia, predizendo assim o risco de infertilidade e de FOP iatrogênica nesta população. Mulheres com HAM baixo e desejo reprodutivo podem ser submetidas ao uso de drogas alternativas com menor efeito lesivo ao ovário.⁹

A mensuração da reserva ovariana de mulheres com infertilidade que serão submetidas a ciclos de estimulação ovariana servetambém para o manejo correto dos casos, pois mulheres que apresentam uma reserva ovariana baixa provavelmente necessitarão de dosagens de gonadotrofinas exógenas maiores para tentar obter resultados satisfatórios, sabendo que o êxito é menor quando comparado às mulheres com dosagens de HAM maiores, denominadas boas respondedoras. Neste último caso, deve-se dar atenção especial para as pacientes com síndrome dos ovários policísticos pelo risco de realizar a síndrome da hiperestimulação ovariana, a qual se não manejada corretamente pode ter desfechos fatais.^{2,11}

Sowers e colaboradores relatam que as alterações da dosagem do HAM dentro do mesmo ciclo ovariano eram mais evidentes nas pacientes com boa reserva folicular e com valores mais elevados, enquanto que nas pacientes com baixa reserva os níveis eram mais constantes.²⁰

Apesar de vários estudos não evidenciarem estas alterações da dosagem do HAM durante o ciclo menstrual, Narelle Hadlow em estudo de coorte dosando a concentração plasmática de HAM em diferentes dias do ciclo menstrual, obteve-se resultados discrepantes. Sugerindo, portanto, que existem pequenas variações na concentração plasmática de HAM, sendo menores na fase lútea tardia em comparação com o início da fase folicular, semelhante com o que ocorre com o FSH. Sendo assim, conclui-se sua dosagem para análise da reserva ovariana seja melhor na fase folicular.¹¹

Assim como o tabagismo e a obesidade, pesquisadores estão atentos para carências vitamínicas como fatores que interferem nas dosagens do HAM. Uma atenção especial tem se dado à vitamina D. Sabe-se que, além de reguladora da seleção folicular ovariana, ela também tem papel na regulação da produção de HAM e FSH. Estudos sugerem que sua deficiência possa

impactar na fertilidade feminina e nos valores obtidos em dosagens laboratoriais de HAM.^{9,14}

A hipovitaminose D é altamente prevalente na população infértil, chegando a atingir 65% deste grupo. Em animais observou-se uma diminuição em 25% da fertilidade quando a vitamina D está abaixo dos valores de referência.¹⁴

Ademais, muito tem-se debatido sobre a associação entre os níveis séricos de HAM e a etnia das pacientes. Estudos demonstram que pacientes negras apresentam valores menores de HAM quando comparadas a brancas. É de conhecimento médico que pacientes afrodescendentes tem o desenvolvimento sexual/hormonal antes que mulheres brancas, assim como a menopausa e dosagens de HAM discretamente menores.¹⁵ Os valores de HAM diminuídos em pacientes afrodescendentes pode também respaldar o estudo supracitado, pois mulheres negras dispõem em média de menores dosagens de vitamina D sérica quando comparadas a caucasianas.¹⁸

O estresse emocional é outro fator sabidamente associado à infertilidade, sobretudo na infertilidade sem causa aparente (ISCA). Estudos utilizando a enzima Alfa-Amilase-Salivar como marcador de estresse sugerem que seus níveis elevados podem interferir negativamente na dosagem do hormônio anti-mülleriano.¹³

Outros componentes que impactam na fertilidade das pacientes estão relacionados a fatores socioeconômicos, como por exemplo dieta, exposição a poluentes, tabagismo e hábitos de vida. Num país onde exista uma diferença significativa entre as classes sociais, é razoável pensar que pacientes negras também tenham dosagens menores de HAM devido à sua classe social.⁴

Sophie Pils e colaboradores em estudo realizado em 2017 na Áustria buscaram correlacionar valores do HAM com abortamentos de repetição. Conforme citado no início desta discussão, juntamente com a queda gradual da quantidade folicular, a qualidade dos oócitos também sofre um decréscimo, estando mais susceptíveis a alterações cromossômicas. Neste trabalho retrospectivo observou-se uma associação entre valores mais baixos na dosagem sérica do HAM e abortamentos de repetição, mas pelo fato deste ser o primeiro estudo neste tema, ainda há controvérsias para a utilização deste exame como preditor de riscos de abortamentos precoces de repetição.¹⁹

Estudos genéticos sugerem a existência de genes que podem induzir apoptose celular no ovário e interferir na reserva ovariana, refletindo em HAM mais baixo. Dentre eles o genótipo FMR1 merece destaque, pois comprovadamente está associado a padrões acelerados de envelhecimento ovariano, e mutações no gene BRCA 1, pois além de apresentar risco elevado para neoplasias de ovário e mama, carregam consigo menor resposta à estimulação ovariana, menores níveis séricos de HAM e predisposição à menopausa precoce.¹⁵

CONCLUSÃO

O HAM é uma atual, útil e confiável ferramenta para mensurarmos a reserva ovariana de uma paciente, sobretudo quando somado à contagem de folículos antrais via ultrassonográfica. Além disso também apresenta outras aplicabilidades clínicas, como prever a resposta à estimulação ovariana pré FIV, auxiliar no diagnóstico de tumores ovarianos oriundos das células da granulosa, prever alterações na função ovariana de pacientes que serão submetidas a tratamentos oncológicos gonadotóxicos e no diagnóstico de menopausa.

Seus resultados parecem refletir a real condição clínica, e o valor de corte geralmente utilizado para sugerir baixa reserva ovariana é de 1,0ng/dl.

Apresentando vantagem de ter pequenas variações durante todo o ciclo menstrual e não necessitar de preparo para sua coleta, o teste do HAM mostra-se superior à dosagem de FSH e inibina B na estimativa da reserva ovariana, com acurácia semelhante a da contagem de folículos antrais.

Muitos fatores como raça, vitamina D sérica, tabagismo, obesidade e a exposição a agentes tóxicos podem interferir tanto na fertilidade da paciente quanto na dosagem deste hormônio, porém estas variáveis são discretas e não diminuem sua confiabilidade, importância e aplicabilidade clínica.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Yajie C, Jingjie L, Xiaolan L, Hong'e L, Xiaoyan L. Egg Quality and Pregnancy Outcome in Young Infertile Women with Diminished Ovarian Reserve. *Med Sci Monit*, 2018; 24: 7279-7284.
- 2 - Fleming R, Seifer D, Frattarelli J, Ruman J. Assessing ovarian response: antral follicle count versus anti-Müllerian hormone. *Reproductive BioMedicine Online* 2015 31, 486–496.
- 3 - Meczekalski B, Czyzyk A, Kunicki M, Podfigurna A, Plociennik L, Jakiel G, et al. Erratum to: Fertility in women of late reproductive age: the role of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in its assessment. *J Endocrinol Invest* 2016 39:1267 DOI 10.1007/s40618-016-0513-x.
- 4 - Jamil Z, Sadia S, Ahmed K, Malik R. Anti-Müllerian Hormone: Above and Beyond Conventional Ovarian Reserve Markers. *Hindawi Publishing Corporation disease Markers*, 2016, Article ID 5246217.
- 5 - Dewailly D, Andersen C, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, Griesinger G, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Human Reproduction Update*, Vol.20, No.3 pp. 370–385, 2014.
- 6 - Foroozanfard F, Samimi M, Almadani K, Sehat M. Effect of metformin on the anti-Müllerian hormone level in infertile women with polycystic ovarian syndrome. *Electronic Physician* December 2017, Volume: 9, Issue: 12, Pages: 5969-5973.
- 7 - Kunicki M, Łukaszuk K, Joanna Liss J, Jakiel G, Skowrońska P. Demographic characteristics and AMH levels in rural and urban women participating in an IVF programme. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 2018, Vol 25, No 1, 120–123.
- 8 - Kruszyńska A, Słowińska-Srzednicka J. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a good predictor of time of menopause. *Menopause Rev* 2017; 16(2): 47-50.

- 9 - Bozza C, Puglisi F, Lambertini M, Osa E, Manno M, Mastro L. Anti-Mullerian hormone: determination of ovarian reserve in early breast cancer patients. 2014 Society for Endocrinology DOI: 10.1530/ERC-13-0335 Printed in Great Britain.
- 10 - Ozzola G. L'ormone antimulleriano: una breve rassegna della letteratura. *Rassegna. Clin ter* 2017; 168(1):e 14-22.
- 11 - Hadlow N, Longhurst K, McClements A, Natalwala J, Brown S, Matson P. Variation in antimullerian hormone concentration during the menstrual cycle may change the clinical classification of the ovarian response. *Volume 99, Issue 6, Pages 1791-1797, May 2013.*
- 12 - Iliodromiti S, Anderson R, Nelson S. Technical and performance characteristics of anti-Mullerian hormone and antral follicle count as biomarkers of ovarian response. *Human Reproduction Update, Vol.21, No.6 pp. 698–710, 2015.*
- 13 - Dong Y, Zhou F, Sun Y. Psychological stress is related to a decrease of serum anti-müllerian hormone level in infertile women. *Reproductive Biology and Endocrinology 2017 DOI 10.1186/s12958-017-0271-4.*
- 14 - Latal, Tiwari S, GuptaA, YadavS, Yadav S. To study the vitamin D levels in infertile females and correlation of Vitamin D deficiency with AMH levels in comparison to fertile females. *J Hum Reprod Sci* 2017; 10:86-90.
- 15 - Stute P. Potential Mechanisms for Racial and Ethnic Differences in Antimüllerian Hormone and Ovarian Reserve. *Hindawi Publishing Corporation International Journal of Endocrinology Volume 2013, Article ID 818912, 7 pages.*
- 16 - Jung S, Allen N, Arslan A, Baglietto L, Brinton L, Egleston B, Falk R, Fortner R, Helzlsouer K, et al. Demographic, lifestyle, and other factors in relation to anti-Müllerian hormone levels in mostly late premenopausal women. *FertilSteril. 2017 April; 107(4): 1012–1022.e2. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.02.105.*
- 17 - Marsh E, Bernardi L, Steinberg M , Chavez P ,Visser J ,Carnethon M, Baird D. Novel Correlates Between Anti-Müllerian Hormone and Menstrual Cycle Characteristics in African-American Women (23-35 Years Old). *FertilSteril. 2016 August ; 106(2): 443–450.e2. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.04.008.*
- 18 - Alzaman NS, Dawson-Hughes B, Nelson J, D'Alessio D, Pittas AG. Vitamin D status of black and white Americans and changes in vitamin D metabolites after

varied doses of vitamin D supplementation. *Am J Clin Nutr.* 2016 Jul;104(1):205-14. doi: 10.3945/ajcn.115.129478. Epub 2016 May 18.

19 - Pils S, Stepien N, Kurz C, Nouri K, Promberger R, et al. Anti-Mullerian hormone is linked to the type of early pregnancy loss in idiopathic recurrent miscarriage: a retrospective cohort study. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2017,15:60 DOI 10.1186/s12958-017-0278-x.

20 - Sowers M, McConnell D, Gast K, Zheng H, Nan B, McCarthy JD, et al. Anti-mullerian hormone and inhibin B variability during normal menstrual cycles. *FertilSteril*2010;94:1482–6.