



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

Hormona anti-mulleriana e o seu papel na previsão da idade da menopausa

Catarina Isabel de França Gens Rebelo

JUNHO'2019



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

Hormona anti-mulleriana e o seu papel na previsão da idade da menopausa

Catarina Isabel de França Gens Rebelo

Orientado por:

Dr. José Joaquim Domingues Nunes

JUNHO'2019

RESUMO

A menopausa é um marco de grande relevância fisiológica e clínica para a mulher, pelo que a previsão precisa da idade da menopausa permitiria melhorar a abordagem preventiva da saúde da mulher. A hormona anti-mulleriana é uma hormona secretada exclusivamente pelas células da granulosa de folículos pré-antrais e pequenos folículos antrais dos ovários e demonstrou ser um marcador de reserva ovárica muito promissor, uma vez que reflete o gradual declínio da capacidade reprodutiva da mulher com o aumento da idade. Atualmente, a hormona anti-mulleriana é principalmente utilizada no âmbito da reprodução medicamente assistida, contudo a sua aplicabilidade tem vindo a ser estudada em outros campos da prática clínica, de entre os quais na previsão da menopausa. Efetuou-se uma revisão da literatura mais recente, tendo-se concluído que, apesar da existência de vários estudos que comprovam que a hormona anti-mulleriana constitui um fator preditivo independente da idade da menopausa, há ainda várias limitações que podem comprometer a sua aplicabilidade clínica. É, por isso, necessário que a investigação neste campo continue esperando-se que os resultados de novos estudos permitam colmatar estas limitações e que se confirme, ou não, a utilidade da hormona anti-mulleriana como ferramenta para prever a idade menopausa.

Palavras-chave: Hormona anti-mulleriana; Marcador de reserva ovárica; Menopausa; Previsão da idade da menopausa.

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.

ABSTRACT

Menopause is a mark of great physiological and clinical relevancy to women, which is why the precise prediction of menopausal age would allow to improve the preventive approach of their health. The anti-mullerian hormone is a hormone exclusively secreted by the granulosa cells of pre-antral and small antral ovarian follicles and has been shown to be a very promising marker for ovarian reserve, reflecting the gradual decline of women's reproductive capacity as they age. Nowadays, the main indication for anti-mullerian hormone testing is in the field of medically assisted reproduction. However, its applicability in other fields of clinical practice is still being studied, namely for predicting menopause. A revision of the most recent literature has been made, from which it was concluded that, despite there being many studies that prove that the anti-mullerian hormone is indeed an independent predictor of menopause, there are still many limitations that compromise and make it difficult to implement it in clinical practice. Results from new studies that may make up for such limitations and therefore back up, or not, the applicability of the anti-mullerian hormone as a tool to predict menopause are still awaited.

Keywords: Anti-mullerian hormone; Ovarian reserve marker; Menopause; Prediction of menopausal age.

ÍNDICE

GLOSSÁRIO	6
INTRODUÇÃO	7
METODOLOGIA E RESULTADOS	9
DISCUSSÃO	10
ENQUADRAMENTO TEÓRICO	10
I. DEFINIÇÃO DA HAM	10
II. PAPEL DA HAM NA FISIOLOGIA OVÁRICA	11
III. EXPRESSÃO DA HAM NAS DIFERENTES FASES DA VIDA REPRODUTIVA	12
IV. EVOLUÇÃO DOS MÉTODOS DE MEDIÇÃO DA HAM	12
V. HAM COMO MARCADOR DE RESERVA OVÁRICA	14
HAM NA PREVISÃO DA MENOPAUSA	19
I. DEFINIÇÃO DE MENOPAUSA	19
II. HAM E O SEU PAPEL NA PREVISÃO DA IDADE DA MENOPAUSA	20
CONCLUSÃO	29
AGRADECIMENTOS	30
ÍNDICE BIBLIOGRÁFICO	31

GLOSSÁRIO

CFA – Contagem de Folículos Antrais

FIV – Fertilização *in vitro*

FSH – Hormona Folículo-estimulante

HAM – Hormona Anti-Mulleriana

IMC – Índice de Massa Corporal

RMA – Reprodução Medicamente Assistida

SHO – Síndrome de Hiperestimulação Ovárica

SOP – Síndrome do Ovário Poliquístico

TTM – Tempo para a Menopausa

INTRODUÇÃO

Tem-se observado um contínuo desenvolvimento e melhoria do nível educacional das mulheres, o qual se verificou estar associado a taxas de fecundidade mais baixas a nível individual. De facto, está bem estabelecido que populações com maior proporção de mulheres com níveis educacionais mais elevados têm taxas de fecundidade mais reduzidas. (1) Deste modo, faz sentido que ao existir uma tendência crescente para o adiamento da idade da concepção, esta situação acarrete um aumento da incidência de infertilidade associada à idade e, conseqüentemente, da necessidade dos casais recorrerem com maior frequência a técnicas de reprodução medicamente assistida (RMA).

Assim, quer pelo aumento da infertilidade relacionada com a idade cada vez mais tardia da maternidade, quer também pelo risco de aparecimento de certas doenças, as quais têm maior risco e ocorrem mais comumente após a menopausa, como a osteoporose, complicações cardiovasculares, neoplasia da mama e do endométrio, a determinação de fatores preditivos da idade da menopausa e o desenvolvimento de um modelo que facilite a sua previsão mais precisa está a ganhar cada vez mais importância. (2)

Caso previsões individualizadas da idade da menopausa sejam viáveis, várias opções podem surgir para ajudar na prevenção da infertilidade feminina relacionada com a idade: o aconselhamento materno ou criopreservação dos oócitos, por exemplo, bem como a prevenção de outras condições de saúde influenciadas pelo tempo de menopausa. A previsão da menopausa precoce poderia enfatizar a necessidade de uma prevenção oportuna da desmineralização óssea e doenças cardiovasculares, enquanto a previsão da menopausa tardia abriria opções para a abordagem da prevenção do cancro de mama e endométrio. (3)(4)

A existência de uma grande variabilidade inter-individual da idade cronológica da menopausa levou, deste modo, a que alguns investigadores fossem procurar um marcador mais fiável do que a idade cronológica para a previsão da idade da menopausa.(5)(6)

Vários estudos têm sido realizados acerca da associação entre a hormona anti-mulleriana (HAM) e a previsão da menopausa, pelo que o principal objetivo deste trabalho final de mestrado é fazer uma revisão teórica da literatura mais recente, atualmente disponível, e estabelecer se existe ou não um lugar para a HAM como fator preditivo da menopausa, bem como a possibilidade desta hormona ter utilidade na prática clínica.

METODOLOGIA E RESULTADOS

Para a realização deste trabalho, foi feita inicialmente uma pesquisa bibliográfica de artigos originais e revisões publicadas na base de dados PubMed, com as seguintes palavras-chave: *antimullerian hormone* (encontrados 2656 resultados); *antimullerian hormone and menopause* (256 resultados); *antimullerian hormone assays* (1899 resultados); *ovarian reserve markers* (694 resultados); *applications of antimullerian hormone* (67 resultados). Foram incluídos artigos de língua inglesa e portuguesa, posteriores ao ano de 2011, inclusive, excetuando-se 10 artigos anteriores a esta data, que foram incluídos por conterem também informação considerada relevante e que se enquadrava nos objetivos do trabalho. Das referências recolhidas a mais antiga é referente ao ano de 2006. Numa primeira fase os artigos encontrados foram triados através da leitura e análise dos seus títulos e *abstracts*, e posteriormente foram selecionados tendo em conta a sua relevância para esta revisão. A pesquisa inicial foi complementada com artigos adicionais, identificados através da consulta e revisão das referências bibliográficas das publicações selecionadas.

Após a pesquisa inicial na base de dados PubMed, foram selecionados 63 artigos, e, das referências bibliográficas consultadas, foram incluídas 11 referências no trabalho final, perfazendo-se um total de 74 artigos para uma revisão mais detalhada. Após leitura integral foram selecionados 50 artigos tendo sido excluídos 24 por não se adequarem ao tema do trabalho ou não acrescentarem informação considerada de relevo para a temática em questão.

Foi feita ainda uma pesquisa no motor de busca Google pela palavra-chave: *menopausa Direção Geral de Saúde*. Desta pesquisa foi possível aceder a 2 documentos: uma Circular Informativa da Administração Regional de Saúde do Norte “Menopausa - Conceitos e Estratégias” e um documento da Sociedade Portuguesa de Ginecologia “Consenso Nacional Sobre a Menopausa 2016”.

No final do trabalho foram reunidas 52 referências bibliográficas, dos quais 50 artigos científicos e 2 documentos retirados de 2 *websites*.

DISCUSSÃO

ENQUADRAMENTO TEÓRICO

I. DEFINIÇÃO DA HORMONA ANTI-MULLERIANA

A hormona anti-mulleriana (HAM), também denominada de substância inibidora mulleriana, é uma glicoproteína dimérica com peso molecular de 140kDa e membro da família do TGF-beta (transforming growth factor beta). (7) Em humanos, o gene que a codifica localiza-se no braço curto do cromossoma 19, na banda 19p13.3. (8) A HAM foi isolada, pela primeira vez, em 1984, e os seu genes codificadores e recetores foram sequenciados e clonados em 1986 e 1994 respetivamente. (9)

Esta hormona é produzida exclusivamente nas gónadas e parece atuar apenas nos órgãos reprodutores, uma vez que os seus recetores transmembranares treonina/serina cinase tipo II (AMHR-II) são expressos especificamente nas gónadas e nas células mesenquimatosas adjacentes aos ductos de *Müller*. (8)

A HAM é predominantemente conhecida pelo seu papel, amplamente estudado, na diferenciação sexual masculina. De facto, já em 1947, experiências baseadas na castração de fetos de coelho demonstraram que um fator testicular distinto da testosterona era responsável pela regressão dos ductos de *Müller* durante a diferenciação sexual fetal masculina. Mais tarde, foi demonstrado que este fator era produzido pelas células de Sertoli nos testículos. (10) Assim, desde cedo percebeu-se que, no sexo masculino, durante a diferenciação sexual masculina, esta hormona era produzida pelas células de Sertoli, induzindo a regressão dos ductos de *Müller* e permitindo assim que os ductos de *Wolff* formassem os epidídimos, os canais deferentes e as vesículas seminais. (7)

Porém, no início dos anos 90, verificou-se que o ovário era também capaz de produzir HAM. (11) A sua produção em humanos do sexo feminino foi detetada apenas no final da gestação, por volta das 36 semanas, e a sua ausência nos estadios iniciais do desenvolvimento fetal permitia o desenvolvimento do útero, das trompas de Falópio e dos dois terços superiores da vagina a partir dos ductos de *Müller*. (7) Na mulher, a expressão da HAM é restrita a apenas um tipo de célula: células granulosas no ovário.(9) Estudos a demonstrar esta exclusiva origem ovárica verificaram que a

realização de ooforectomias em mulheres com ciclos menstruais regulares estava associada ao desaparecimento da HAM em 3 a 5 dias. (8)

II. PAPEL DA HAM NA FISIOLOGIA OVÁRICA

Apesar dos mecanismos reguladores da expressão de HAM permanecerem ainda desconhecidos, a sua expressão por parte das células da granulosa sugere que esta possui um papel relevante na fisiologia ovárica. (8)

A partir da puberdade, um pequeno grupo de folículos primordiais inicia diariamente um processo de recrutamento e maturação folicular, o que leva ao crescimento de vários folículos com posterior seleção, pela ação da FSH, do folículo dominante destinado à ovulação. (7)

Estudos demonstraram que a HAM está ausente nos folículos primordiais sendo apenas detetável nas células da granulosa dos folículos primários após o início da maturação folicular. A expressão da HAM é máxima nas células da granulosa dos folículos pré-antrais e pequenos folículos antrais (até 6mm de diâmetro), tornando-se indetetável nos estádios de folículos antrais maiores (com pelo menos 7 mm de diâmetro) - quando o crescimento folicular é FSH dependente. (7) Também não é detetável nos folículos atrésicos e nas células da teca. (9)

O papel funcional da HAM no crescimento folicular foi inicialmente revelado por um estudo desenvolvido com modelos de ratinhos *knocked out* para o gene da HAM (AMHKO). Este estudo revelou que, na ausência de HAM, os folículos primordiais eram recrutados mais rapidamente, resultando em maior número de folículos em crescimento com o consequente esgotamento da *pool* de folículos numa idade mais precoce que na dos ratinhos *wild-type*. Demonstrou-se que a HAM tinha um efeito inibitório no recrutamento folicular inicial, ao inibir o efeito de alguns fatores de crescimento conhecidos por terem uma ação estimulante no recrutamento dos folículos primordiais (como o KitL e o *basic fibroblast growth factor*). Este efeito inibitório foi posteriormente confirmado por outros múltiplos estudos *in vitro* em ovários de várias espécies incluindo humanos, ainda que nestes últimos também tenham sido reportados resultados contraditórios.(9)(10)

A HAM demonstrou ainda ter um efeito inibitório na seleção folicular ao reduzir a sensibilidade para a FSH. (9) Existe um equilíbrio entre a produção de estradiol pelo folículo pré-ovulatório e a secreção de gonadotrofinas pela hipófise de modo a garantir que a ovulação seja desencadeada no momento certo. Foi então sugerido que a HAM pudesse regular negativamente a capacidade aromatizante das células da granulosa até ao momento da seleção folicular. O rápido declínio na expressão de HAM corresponde à seleção de folículos para dominância, que é caracterizada por uma transição de um estado de produção reduzida de estrogénios para um de rápido aumento da sua produção.(10)

Concluindo, este padrão de expressão da HAM, dos folículos primordiais até ao estadio de folículos antrais dependentes da FSH, suporta os achados de que a HAM tem um papel inibitório importante em duas fases da foliculogénese: a primeira fase corresponde à transição de folículos primordiais para o início da maturação folicular, regulando desta forma o número de folículos que permanece no estadio primordial, e a segunda fase diz respeito ao processo de seleção folicular para dominância, tendo esta hormona um efeito inibitório na sensibilidade folicular à FSH. (7)

III. EXPRESSÃO DA HAM NAS DIFERENTES FASES DA VIDA REPRODUTIVA

Na mulher, o nível sérico de HAM é quase indetetável ao nascimento, com uma subida subtil durante os primeiros 2-4 anos de idade, atingindo o seu valor máximo por volta dos 25 anos. Diminui posteriormente de forma progressiva até atingir valores indetetáveis em mulheres após a menopausa. (2)(8)

IV. EVOLUÇÃO DOS MÉTODOS DE MEDIÇÃO DA HAM

Métodos não Automáticos

Os primeiros métodos de doseamento comercialmente disponíveis (designados de métodos de 1ª geração) foram introduzidos pelo Diagnostic Systems Laboratories (DSL) e Immunotech Ltd (IOT). Cada um usava diferentes anticorpos contra a HAM e diferentes calibradores. Vários estudos foram feitos a comparar estes dois métodos e a

sua maioria mostrou que os níveis séricos de HAM obtidos com o IOT eram mais elevados. Contudo também houve estudos que demonstraram a sua equivalência. (12)(13)

O método de doseamento ELISA Gen II (Gen II) foi introduzido pela Beckman Coulter em Novembro de 2010 com o objetivo de substituir os dois métodos de 1ª geração. (12) Este novo método combinava os anticorpos do DSL com a calibração do IOT. (13)

Vários estudos realizados verificaram que as concentrações de HAM obtidas com este Gen II eram mais elevadas do que as dadas pelo DSL. Por outro lado, uma investigação seguinte apresentou resultados diferentes nos quais os resultados da HAM obtidos com o Gen II foram 20 a 40% mais baixos do que aqueles medidos usando o DSL. (12) As discrepâncias observadas, uma vez que podiam conduzir a decisões clínicas erradas, resultaram na retirada do mercado do método de medição Gen II em julho de 2013. Em agosto de 2013 foi introduzido um novo Gen II modificado (Gen II_m). (12)

Em 2014, a Ansh Labs apresentou dois novos kits: o ultra-sensível Ansh Labs ELISA (Ansh-US) para uso padrão e o picoAMH (Ansh-pico) para uso quando baixas concentrações de HAM eram esperadas (limite de detecção de 0.001ng/ml). (13) O Ansh-pico mostrou ser o método com mais alta sensibilidade em comparação com os métodos anteriores e estudos realizados demonstraram que níveis séricos indetetáveis de HAM utilizando AMH GenII foram mensuráveis com o picoAMH. (11)(12)

Métodos Automáticos

Dado o crescente interesse clínico pela HAM, vários novos métodos totalmente automatizados começaram a ser desenvolvidos e a ser introduzidos no mercado: o Elecsys® AMH desenvolvido pela Roche Diagnostics e o Access AMH desenvolvido pela Beckman Coulter. (11)(12) Estes métodos automáticos evitam a influência nos resultados da HAM da manipulação associada aos métodos manuais, são obtidos mais rapidamente, têm menor variabilidade inter-laboratorial e, conseqüentemente, têm melhor reprodutibilidade do que os ensaios manuais. (11)

A existência atualmente de uma diversidade de imunoensaios, que utilizam diferentes anticorpos e padrões leva a uma falta de concordância entre estes ensaios, e conseqüentemente a uma ausência de consenso nos valores de referência e limiares de decisão. (9)

Deste modo, há cada vez mais a necessidade urgente de testes de HAM precisos e reprodutíveis, bem como do desenvolvimento de valores de referência internacionais para as concentrações séricas da HAM de modo a permitir uma melhor interpretação e aplicação clínica dos resultados. (14)(15)

V. HAM COMO MARCADOR DE RESERVA OVÁRICA

Definição de reserva ovárica

A reserva ovárica reflete a quantidade dos folículos existentes nos ovários, definindo assim o funcionamento potencial destes órgãos sexuais. (16) O envelhecimento ovárico é assim ditado pela sua diminuição, correspondendo a menopausa à última etapa deste processo. (6)(17)

A idade é o mais importante fator associado à diminuição da reserva ovárica. (18) Encontra-se bem estabelecido que com o aumento da idade ocorre um declínio progressivo na função reprodutiva da mulher devido a uma diminuição da *pool* folicular ovárica e da própria qualidade dos oócitos. (8)(19) E, de facto, contrariamente aos gâmetas masculinos que se vão renovando ao longo da vida, o mesmo não acontece com os gâmetas femininos que são em número fixo. (17)

Numa mulher, o número de oócitos atinge o seu valor máximo às 20 semanas de gestação com 6 a 7 milhões de folículos primordiais. O número de folículos ao nascimento é de cerca de 1 a 2 milhões. Este capital folicular diminui depois gradualmente ao longo da vida reprodutiva da mulher: existem cerca de 400 000 folículos restantes na altura da puberdade, por volta dos 30-35 anos o número de oócitos terá decrescido até aproximadamente os 100 000 oócitos, enquanto apenas 1 000 permanecerão na altura da menopausa.(7)(20) A acompanhar esta diminuição do capital

folicular está também a diminuição da qualidade dos oócitos, que se acredita estar relacionada com um aumento da não-disjunção meiótica, resultando numa taxa crescente de aneuploidias no embrião em idades mais avançadas da mulher. (6)

Ainda que a reserva ovárica tenha um declínio progressivo com o aumentar da idade, como referido anteriormente, existe uma variação substancial entre as mulheres. Assim, e uma vez que não é possível aceder diretamente à reserva de folículos presentes, a existência de marcadores de reserva ovárica podem ser usados como uma medida indireta e, ao permitirem determinar o potencial reprodutivo de uma mulher, podem tornar-se muito úteis em vários contextos. (7)(21)

Marcadores de Reserva Ovárica

Vários marcadores, endocrinológicos e ecográficos, foram estudados: a hormona folículo-estimulante (FSH), a inibina B, a contagem folicular antral (CFA) e, mais recentemente, a HAM. A CFA e HAM são aqueles que demonstraram ser os marcadores mais fiáveis na investigação do envelhecimento ovárico, até aos dias de hoje, permitindo a avaliação quantitativa da reserva ovárica. (21)(22)(23)(24)

O comportamento destes dois primeiros marcadores endocrinológicos face ao declínio da reserva ovárica consiste no aumento dos níveis basais de FSH e na diminuição dos níveis de inibina B. (25)

Existem algumas limitações face ao uso destas hormonas, FSH e inibina B, como marcadores de reserva ovárica. Por exemplo, a existência de flutuações dos seus níveis durante o ciclo menstrual, bem como o aparecimento de alterações relativamente tardias em resposta ao declínio da reserva ovárica: os seus níveis não demonstram um declínio gradual com o aumento da idade feminina, pelo que não se observam alterações dos seus valores até que a função ovárica sofra uma redução até certo grau. (26)(27)(28)

A CFA corresponde ao número total de folículos antrais, tipicamente definidos como folículos de 2 a 10 mm de diâmetro, em ambos os ovários, visualizados e medidos através da ecografia endovaginal. É preferencialmente realizada durante a fase folicular, ao 3º dia do ciclo menstrual. (21)(26) O *status* de qualidade (crescimento ou atresia) dos folículos não permite ser avaliado através apenas da sua aparência ecográfica. (6) Para

além disso a AFC pode ser alvo de variabilidade inter-operador e intra e interciclo menstrual. (26)(27)

Esta contagem, apresenta uma forte correlação com a HAM, que pode ser explicada porque a HAM circulante é maioritariamente produzida pelas células da granulosa de folículos em desenvolvimento, sendo esses folículos precisamente os que são observados na ecografia endovaginal. (16)(29) Ainda assim, a HAM é ainda mais sensível e específica que a CFA, pois reflete os folículos pré-antrais e pequenos folículos antrais, que dificilmente são vistos na ecografia. (9)

Atualmente, não existe ainda nenhum teste ideal para a medição da reserva ovárica. Porém a HAM emergiu como um importante novo marcador para aceder a esta *pool* de folículos ováricos. (16)

HAM como Marcador de Reserva Ovárica

A HAM sérica apresenta algumas vantagens sobre os outros marcadores e possui características únicas que enfatizam a sua robustez como marcador biológico do envelhecimento ovárico. (17)

Em primeiro lugar, os níveis de HAM parecem refletir melhor o declínio contínuo da *pool* de folículos com a idade, uma vez que essa diminuição pode estar presente antes que ocorram mudanças ao nível dos restantes marcadores. Por esta razão, a HAM é considerada um marcador ovárico mais precoce, podendo os seus níveis indicar reserva ovárica diminuída, mesmo que a mulher ainda tenha, por exemplo, ciclos menstruais regulares e níveis de FSH normais. (2)(8)

Para além disso, a HAM é produzida pelas células da granulosa dos folículos pré-antrais e antrais pequenos como já referido, pelo que não sofre influência da secreção pulsátil de gonadotrofinas, e portanto tem demonstrado, em vários estudos publicados, uma variabilidade inter e intraciclo reduzida e menor em comparação com outros marcadores, como a CFA, FSH e inibina B. (24)(30)(31)(32) Esta característica permitiria a sua medição em qualquer dia do ciclo. (30) Contudo, alguns estudos também relataram flutuações significativas no valor da HAM durante o ciclo menstrual, tendo um estudo publicado em 2017 verificado uma diminuição nas concentrações da

HAM na fase lútea em comparação com a fase folicular do ciclo em mulheres com todos os padrões de reserva ovárica. (33) Também outros estudos fazem referência a variações, especialmente em mulheres mais jovens, devido a uma maior amplitude nas flutuações diárias da HAM. (16) Como descrito anteriormente, a literatura existente ainda não fornece, assim, um padrão totalmente consistente sobre este tema, sendo necessários mais estudos para o seu esclarecimento.

Desde que a HAM sérica foi descoberta como um importante e promissor marcador de reserva ovárica que um número rapidamente crescente de estudos tem vindo a ser publicado acerca das suas possíveis aplicações em vários campos clínicos, incluindo na otimização da eficácia das várias terapêuticas dentro da medicina reprodutiva, diagnóstico de distúrbios reprodutivos endocrinológicos, avaliação da toxicidade ovárica, previsão da menopausa, entre outros.

A HAM demonstrou de facto, segundo alguns estudos publicados, benefícios em certas áreas: utilidade no doseamento da HAM para o diagnóstico de mulheres com Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP), tendo vários estudos demonstrado que os níveis de HAM nesta síndrome estavam frequentemente elevados (9)(34); utilidade na avaliação da reserva ovárica em mulheres submetidas a quimioterapia e radioterapia, dado a HAM, em estudos longitudinais, ter demonstrado ser um marcador fiável e precoce de dano ovárico (7)(25) e utilidade como marcador tumoral em caso de tumores das células granulosas. (7)(34) No entanto, as suas aplicações clínicas ainda não estão bem esclarecidas.

A mais frequente utilização na prática clínica e a grande indicação da HAM é, contudo, no domínio da RMA. O papel melhor estabelecido para a medição dos seus níveis séricos corresponde assim à predição da resposta ovárica antes do início dos tratamentos por FIV, sendo realizada de modo a identificar subgrupos de mulheres suscetíveis a má resposta ou em risco de Síndrome da Hiperestimulação Ovárica (SHO) e desta forma permitir otimizar protocolos de estimulação ovárica.(29)(35)(36) Mulheres com níveis elevados de HAM no período de pré-estimulação ovárica são propensas a uma resposta excessiva às gonadotrofinas exógenas, devendo-se proceder à readequação das doses administradas para prevenir a SHO. Por outro lado, mulheres com níveis diminuídos de HAM são propensas a má resposta à estimulação e consequentemente a piores resultados na FIV, devendo ser apropriadamente

aconselhadas. (34)(37) Todavia ainda não é claro que a individualização de um protocolo na estimulação ovárica seja útil para prever o sucesso do tratamento na reprodução assistida, porque não reflete com precisão a qualidade dos oócitos. (28)(11)

É importante ressaltar por fim que, apesar da utilidade clínica demonstrada da HAM, a interpretação dos seus resultados ainda é desafiante e deve ser feita de forma cautelosa, uma vez que persistem algumas controvérsias sobre se determinados fatores (etnia, tabaco, álcool, IMC, contraceção hormonal, entre outros) influenciam os valores da HAM. (9)(33) Para além disso também como limitação significativa tem-se a inexistência de valores de referência internacionais da HAM, que leva a que haja uma diversidade de resultados, dependendo do tipo de teste laboratorial utilizado e que dificultam a comparação desses resultados. (2)(29)(30)

HAM NA PREVISÃO DA MENOPAUSA

I. DEFINIÇÃO DE MENOPAUSA

A menopausa é o termo utilizado para designar o momento da última menstruação da vida da mulher. A sua definição é clínica e retrospectiva, diagnosticando-se após pelo menos 12 meses de ausência de menstruação, sem que outra qualquer causa patológica ou fisiológica possa ter sido determinante. (38)(39)

Traduz uma falência ovárica definitiva, resultado do esgotamento da reserva folicular funcionante do ovário e consequente declínio significativo da produção ovárica de estrogénios. Habitualmente, nos países europeus, ocorre entre os 45 e os 55 anos (menopausa fisiológica). Caso ocorra antes dos 40 anos, a menopausa é classificada como precoce, ou tardia quando surge após os 55 anos. (38)(39)

A sintomatologia do climatério, que corresponde ao período da vida da mulher que marca a transição entre o período reprodutivo e o não reprodutivo, relaciona-se com o declínio progressivo da função ovárica e consequente hipoestrogenismo. (39) Para além das possíveis manifestações a curto e médio prazo (irregularidades menstruais, perturbações vasomotoras, do sono e do humor; alterações cutâneas e perturbações genito-urinárias) existem também outras repercussões, mais tardias e preocupantes, das quais se destacam as complicações cardiovasculares, doenças neuro-cognitivas e osteoporose. (38)(39)

A menopausa precoce é considerada fator de risco para a osteoporose, doença cardiovascular e associa-se a risco aumentado de morbidade e mortalidade por todas as causas. (39)(40) A menopausa tardia, pela sua exposição prolongada aos estrogénios, tem sido associada a um aumento do risco de cancro da mama e endométrio. (38)(40)

II. HAM E O SEU PAPEL NA PREVISÃO DA IDADE DA MENOPAUSA

A possibilidade de conseguir prever a idade da menopausa poderia permitir melhorar a abordagem preventiva da saúde da mulher, tanto a nível de doenças associadas à menopausa como a nível da questão da infertilidade ligada à idade.

Desde que a HAM começou a ganhar importância como marcador de reserva ovárica, demonstrando ser o melhor marcador a refletir o gradual declínio da capacidade reprodutiva com a idade, vários estudos têm sido realizados com o intuito de estudar a sua aplicabilidade em vários campos da prática clínica, entre os quais na previsão da idade da menopausa.

Na mulher, os níveis séricos de HAM estão relacionados com o tamanho da *pool* folicular ovárica, começando a diminuir por volta dos 25 anos de forma progressiva até atingir valores indetetáveis em mulheres após a menopausa. (2)(8) O facto da depleção da *pool* folicular associar-se à menopausa, fez com que se tenha inferido que o declínio dos níveis de HAM pudesse indicar o seu aparecimento. (13)

Inicialmente, investigadores fizeram tentativas de identificar o momento da diminuição dos níveis de HAM em relação ao início da menopausa, tendo o primeiro estudo concluído, em coerência com revisões sistemáticas existentes (11)(24)(34), que os níveis de HAM tornavam-se baixos até níveis indetetáveis nos cerca de 5 anos precedentes ao aparecimento da menopausa. (41) Contudo este estudo apresentava algumas limitações tal como a dimensão reduzida da amostra (n= 50).

Múltiplos estudos populacionais, desde cedo, demonstraram a existência de uma boa correlação entre os níveis de HAM e a predição da idade da menopausa.

Um estudo populacional realizado em 2008 (n= 144), revelou uma estreita correspondência entre a distribuição da idade da menopausa observada e a distribuição preditiva da idade da menopausa, esta última baseada no declínio médio modelado da HAM com a idade, suportando a hipótese de que os níveis séricos de HAM estavam relacionados com o início da menopausa. Os resultados deste estudo sugeriram que a HAM era assim capaz de especificar a idade reprodutiva de uma mulher de forma mais realista do que a idade cronológica isolada. (42)

Dois outros estudos, um de 2009 (n=147; 40-50 anos) e outro de 2012 (n=401; 35-48 anos), com períodos de *follow-up* de 6 e 14 anos respetivamente, demonstraram que mulheres em idade reprodutiva avançada e com valores mais baixos de HAM num determinado grupo etário experienciaram a menopausa mais cedo. (43)(44) Neste estudo prospetivo de 2012 intitulado “Anti-Mullerian Hormone as a Predictor of Time to Menopause in Late Reproductive Women”, Freeman et al. investigaram 401 mulheres com idades entre os 35 e 48 anos, com ciclos menstruais regulares. Durante o período de *follow-up* de 14 anos, 183 mulheres haviam atingido a menopausa e níveis indetetáveis de HAM foram observados em 292 mulheres. Verificaram que o número de mulheres a atingir a menopausa no intervalo do estudo variou de 61% para os valores mais baixos de HAM (nível basal de HAM <0,20 ng/ml) e 25% para os mais elevados (>1,5 ng/ml). O tempo mediano previsto para a menopausa variou de 6 a 13 anos, dependendo dos níveis basais de HAM sérico (em média 6 anos para HAM <0,20 ng/ml e 13 anos para >1,5 ng/ml). Apuraram também que a mediana do tempo para a menopausa (TTM) em mulheres com HAM <0,20 ng/ml foi de cerca de 10 anos para o grupo etário de 35 a 39 anos; no entanto, para a faixa dos 45 a 48 anos, a mediana do TTM foi de aproximadamente 6 anos. Esta diferença também surgiu para níveis de HAM superiores, em que a mediana do TTM em mulheres na faixa etária dos 35 a 39 anos foi de cerca de 13 anos e nas de idade entre os 45 e 48 anos foi de 9 anos. As presentes descobertas mostraram claramente que tanto a HAM como a idade eram fatores preditivos importantes e independentes do TTM e juntos forneciam uma previsão mais forte e precisa do tempo para a menopausa do que qualquer variável isolada. Embora um grande número de mulheres tenha sido incluído neste estudo, uma das suas limitações foi a inclusão de apenas mulheres em idade reprodutiva mais avançada (>35 anos). Portanto, a generalização da população do estudo é limitada a essa faixa etária, bem como a mulheres saudáveis com ciclos menstruais normais, uma vez que mulheres inférteis, com SOP ou endometriose não foram incluídas no estudo. (44)(13)

Em 2011, Broer et al. realizaram um estudo que incluiu 257 mulheres com ciclos menstruais regulares, de idades entre os 21 e os 46 anos, selecionadas de 3 coortes diferentes, com um período de *follow-up* de 11 anos. Este estudo demonstrou que a HAM foi o marcador a revelar uma capacidade preditiva mais forte da idade da menopausa em comparação com os restantes marcadores (CFA e FSH basal). Níveis de

HAM baixos para a idade específica relacionaram-se com a antecipação da menopausa, enquanto níveis elevados foram preditores de menopausa mais tardia. Porém, destas 257 mulheres, somente 48 (19%) atingiram a menopausa durante o período de seguimento. Para além disso, por incluírem 3 coortes, os seus resultados podem ter sido parcialmente influenciados pela diferença na distribuição etária entre as populações de coortes, bem como pela utilização de dois diferentes kits de ensaios de HAM. (3)

Reforçando esta ideia, um estudo recente de 2017, “*Anti-Mullerian Hormone, Follicle Stimulating Hormone, Antral Follicle Count, and Risk of Menopause within 5 years*”, relatou que a HAM sérica era superior à CFA e FSH para melhorar a capacidade preditiva da probabilidade de menopausa em 5 anos em combinação com a idade. Devido à baixa probabilidade de menopausa em 5 anos para mulheres mais jovens, os marcadores de reserva ovárica tiveram maior valor preditivo para mulheres mais velhas. Concentrações de HAM >2,0 ng/dl foram associadas a probabilidade mínima de menopausa nos 5 anos seguintes independentemente da idade da mulher e, pelo contrário, concentrações de HAM abaixo do nível de deteção foram associadas a uma probabilidade superior a 60% de menopausa entre mulheres com ≥ 45 anos. É importante salientar que mesmo pequenas alterações na HAM acima dos níveis indetetáveis se correlacionaram com grandes reduções na probabilidade da menopausa, particularmente entre as mulheres com mais de 45 anos de idade. A duração do seguimento não permitiu a comparação dos marcadores para mulheres de idade reprodutiva mais jovem ou com idade reprodutiva superior a 49 anos, pelo que estes resultados não se aplicam a esses extremos de idade. Para além disso, as estimativas de TTM usaram apenas uma única medição de HAM, sendo isto uma outra limitação do estudo, uma vez ser possível que os níveis de HAM diminuam a taxas diferentes entre as mulheres. (45)

Tehrani et al., num estudo de 2011, tentaram desenvolver um modelo que permitisse estimar a idade cronológica da menopausa a partir de medições de HAM sérica, tendo acompanhado 266 mulheres de um estudo coorte, selecionadas aleatoriamente, com idades entre os 20 e 50 anos que tivessem ciclos menstruais regulares e fertilidade natural comprovada (definida como pelo menos uma gravidez de termo dentro de um ano após interrupção de contraceção). Os níveis de HAM foram medidos três vezes em intervalos de 3 anos (*follow-up* de 6 anos). 63 mulheres

atingiram a menopausa durante o período de *follow-up*. Foram usados modelos de regressão para avaliar a precisão da idade prevista na menopausa. A média de idade da menopausa observada foi de 51,8 anos, e a média de idade da menopausa prevista de acordo com os valores de HAM foi de 52,1 anos. Os autores concluíram assim que os níveis séricos de HAM em mulheres com ciclos regulares e fertilidade comprovada poderiam prever razoavelmente a idade na menopausa. Como limitações do estudo, os autores referiram que o nível de concordância diminuiu nos extremos das idades (mulheres jovens e mulheres com mais de 55 anos) com maior instabilidade das previsões devido ao pequeno número de eventos observados e, portanto, esse modelo devia ser interpretado com cautela para esses extremos. Para além disso, o seu modelo não incluiu pacientes inférteis ou com ciclos irregulares, pelo qual essa predição não podia ser usada também nestas doentes. (17)

Os mesmos investigadores conduziram outro estudo em 2013, “*Modeling Age at Menopause Using Serum Concentration of Anti-Mullerian Hormone*”, com uma amostra maior (1015 mulheres) e um período de *follow-up* mais prolongado (10 anos). Os mesmos critérios de inclusão e exclusão foram utilizados e desta vez, 277 mulheres atingiram a menopausa durante o período de *follow-up*. O mesmo método foi utilizado para avaliar a precisão entre a idade real da menopausa e a idade da menopausa prevista. Demonstrou-se que a idade isolada teve uma adequação de 84% para prever a idade na menopausa, já quando a HAM foi adicionada ao mesmo modelo, essa predição aumentou para 92%. Ainda assim, este estudo apresentou limitações semelhantes ao anterior. (46)

Também a finalidade de um outro estudo prospetivo publicado em 2015 foi de avaliar o valor adicional da HAM no TTM. Concluiu que apesar da idade ser o mais forte preditor do TTM (é um achado lógico que mulheres mais velhas tenham um TTM mais curto do que as mulheres mais jovens), a HAM tinha valor preditivo adicional para essa previsão, mesmo quando se consideravam outras variáveis como o IMC, a regularidade do ciclo menstrual e o tabagismo. Mostrou também que este efeito aditivo era maior para mulheres jovens com ciclos menstruais regulares. (4)

Em contraste com estudos anteriores, que eram restritos a mulheres com ciclos regulares, o estudo de 2015 intitulado “*Anti-Mullerian Hormone (AMH) is Associated*

with Natural Menopause in a Population-Based Sample: The CARDIA Women's Study” teve como objetivo examinar a associação da HAM com a menopausa em mulheres na pré-menopausa não só com ciclos menstruais regulares, mas também com ciclos irregulares. Foram incluídas 716 mulheres. Durante o período de *follow-up* de 9 anos, 207 mulheres atingiram a menopausa e a mediana de idade da menopausa foi de 50 (48-52) anos. Mulheres com níveis mais baixos de HAM (<0,77 ng/dl) tiveram uma incidência significativamente maior de menopausa. Perto de 80% das mulheres com ≤ 42 anos e HAM abaixo da mediana ($\leq 0,77$ ng/dl) permaneceram na pré-menopausa após os 9 anos de seguimento e cerca de 40% das mulheres com >42 anos também com HAM baixa permaneceram na pré-menopausa. O estudo verificou também que o risco de menopausa nos primeiros 3 anos após a medição da HAM foi 8,1 vezes superior para um decréscimo de 0,5 ng/dL nos níveis de HAM e que esse risco diminuiu para 2,3 e 1,6 vezes para os 3 a 6 anos e 6 a 9 anos após a medição da AMH, respetivamente. Concluiu que a força da associação entre a HAM e a menopausa variava com o tempo e era mais forte nos primeiros 3 anos após a medição da HAM, diminuindo ao longo do tempo de *follow-up*, mesmo quando os modelos eram ajustados a mulheres com ciclos menstruais regulares e a outras variáveis confundidoras (idade, etnia, tabagismo). Este estudo permitiu ampliar os achados da literatura prévia, sugerindo que a relação entre a HAM e a menopausa poderia ser generalizada para populações de mulheres com histórias reprodutivas mais comuns, incluindo história de infertilidade, menstruações irregulares e oligomenorreia. (47)

Também uma análise de 2016, em acordo com a publicação do projeto CARDIA, demonstrou que a capacidade preditiva da HAM se tornava menos forte com o aumento da idade da mulher. (48) Este estudo consistiu numa extensão do *follow-up* de um estudo prévio que Broer et al. publicaram em 2011 intitulado “*Anti-Mullerian Hormone Predicts Menopause: A Long-Term Follow-Up Study in Normoovulatory Women*” (3) e que está descrito anteriormente nesta revisão. A ilação que os autores retiraram do novo estudo realizado foi que, apesar de em consonância com a publicação anterior se ter mostrado que a HAM específica para a idade podia ajudar significativamente na predição da menopausa, o efeito preditivo desta hormona diminuía com o aumento da idade da mulher. Além disso, as variações existentes em redor da idade prevista da menopausa tinham um baixo nível de precisão, permanecendo amplas e insatisfatórias, e não cobriam as idades extremas da

menopausa. (48)

Ainda durante o ano de 2016 e posteriormente, foram publicados outros estudos e revisões (49)(50)(51)(52) que revelaram fragilidades adicionais quanto à capacidade da HAM prever a idade da menopausa, e principalmente na possibilidade da sua extrapolação para a prática clínica hoje em dia.

Vários estudos que afirmaram efetivamente que a concentração sérica de HAM podia prever o tempo para a menopausa, baseavam-se em medições únicas da HAM e usavam o valor médio de HAM para grupos definidos, ignorando a trajetória de declínio de HAM específica de cada mulher e a possibilidade desta taxa de declínio variar entre elas. (49)(50)

O estudo longitudinal de 2016, “*Individualized predictions of time to menopause using multiple measurements of antimullerian hormone*”, verificou que a taxa de declínio da HAM apresentava uma variabilidade significativa ao longo da vida reprodutiva das mulheres e variava entre e também dentro dos grupos etários ao longo do tempo, revelando que a trajetória da HAM para cada participante tinha as suas próprias características e não seguia um padrão regular. Concluiu assim que a previsão da idade da menopausa com base em múltiplas medições dos níveis da HAM permitia uma previsão individualizada do tempo para a menopausa adaptada a cada mulher com base no seu perfil específico. (49)

Também o objetivo do grande estudo populacional “*Back to the basis of ovarian aging: a population-based study on longitudinal anti-Mullerian hormone decline*” foi de avaliar se a trajetória de declínio da HAM em relação à idade cronológica e tempo para a menopausa era uniforme para todas as mulheres e se os níveis basais de HAM específicos para a idade permaneciam consistentemente elevados ou diminuídos durante essa trajetória. Este foi o primeiro estudo a caracterizar o declínio individual da HAM por um longo período de tempo e com uma ampla faixa etária. Foram seguidas 3.326 participantes com idades entre os 20 e os 59 anos durante um período de *follow-up* com duração de aproximadamente 20 anos. Durante este período, 1882 mulheres atingiram a menopausa. Os autores desenvolveram modelos multivariáveis de modo a caracterizar as trajetórias individuais de declínio da HAM. Estes revelaram que os padrões de declínio de cada trajetória individual da HAM, tanto sobre a idade cronológica como

sobre o TTM, diferiam e não eram lineares, parecendo seguir uma trajetória sigmóide: A taxa global de declínio da HAM com a idade cronológica, no geral, demonstrou ser relativamente baixa até os 40 anos, após os quais havia uma aparente aceleração até que um patamar no limite inferior de detecção da HAM por volta dos 55 anos de idade fosse alcançado. Já no modelo relativo ao TTM, também se demonstrou haver uma aceleração da taxa de declínio geral com o TTM, 10 anos antes da mesma, embora essa aceleração parecesse mais gradual do que com a idade cronológica. O coeficiente de correlação intraclasse calculado para as trajetórias de HAM relacionadas com o tempo para a menopausa revelou-se baixo (0,32), expressando a grande variação nas taxas de declínio de HAM. Este estudo longitudinal revelou também que as diferenças entre mulheres com níveis de HAM específicos para a idade relativamente altos ou baixos no início do estudo eram evidentes, mas tornavam-se cada vez menores com o aumento da idade cronológica e reprodutiva. Estes achados não suportam assim a premissa de uma trajetória uniforme de declínio da HAM, expondo a possível limitação do HAM para estimar o tempo até a menopausa. (50)

A literatura publicada tem vindo desta forma a fornecer dados sobre o papel da Hormona Anti-Mulleriana na predição da menopausa, tendo sido vários os estudos a relatar que a HAM é um fator preditivo da idade da menopausa. (4)(3)(17)(44)(46)(47)(51) Porém, também várias potenciais limitações foram encontradas, limitações essas que impedem o acúmulo de apoio suficiente e fiável para a aplicabilidade clínica desta hormona de modo a poder ser usada para a previsão individual da idade da menopausa. (52) Medições únicas de HAM (43), tamanhos reduzidos da amostra (41)(48)(49), populações de estudo selecionadas (tal como fertilidade comprovada ou com ciclos menstruais regulares) (3)(17)(44)(46), em vez de uma abordagem populacional mais generalista, pequeno número de eventos de menopausa (17)(3) ou seguimentos de curta duração (17), por exemplo, levaram a que o conhecimento acerca da utilidade clínica da HAM se mantivesse algo insuficiente. Além disso, outras restrições surgiram da impossibilidade de extrapolação e comparação de resultados entre estudos, decorrentes do uso de diferentes ensaios de HAM e da falta de uniformidade entre eles com a ausência de um método de medição universal. (51)(48)

Alguns dos principais problemas em torno da previsão da menopausa com base nos valores da HAM identificados no estudo de 2016 “*Does Anti-Mullerian hormone*

predict menopause in the general population? Results of a Prospective Ongoing Cohort Study” e no recente estudo, de 2018, “*Does AMH Relate to Timing of Menopause? Results of an Individual Patient Data Meta-Analysis*” foram: o facto da capacidade preditiva da HAM diminuir com o aumento da idade, dos intervalos de previsão da idade da menopausa permanecerem amplos; bem como, estas previsões não cobrirem as idades extremas da menopausa, ou seja haver uma incapacidade para identificar menopausas precoces ou tardias. (48)(52) É compreensível que diferentes observações tenham demonstrado que a HAM perdia a sua capacidade preditiva com o aumento da idade cronológica, pois a ocorrência da menopausa em mulheres com idades acima dos 50 anos é quase inevitável nos 10 anos subsequentes, e nenhum nível de HAM alterará tal acontecimento. Assim, fica claro que quanto maior a idade cronológica, mais estreito é o intervalo de predição da idade individual da menopausa. (52) Quanto à incapacidade de prever a menopausa precoce e tardia, inferiu-se que a fraca capacidade preditiva da menopausa precoce resultasse da relativa raridade do próprio evento em associação com o facto de a maioria dos estudos apresentarem amostras de dimensões reduzidas. Além disso, e como mencionado anteriormente, os intervalos de previsão que cercam as previsões de idade individual da menopausa são cada vez mais amplos quanto mais cedo for a menopausa, tornando as previsões da menopausa precoce as menos precisas. Em relação à menopausa tardia, como também já referido, verificou-se que a HAM praticamente não tinha capacidade preditiva adicional nos modelos de previsão em relação à menopausa tardia. Por outro lado, para observar a menopausa tardia em mulheres incluídas numa idade jovem, seria necessário um longo período de seguimento. (52)

Assim, ao olhar para a literatura existente, pode-se depreender que embora se tenha comprovado o papel da HAM na previsão da idade da menopausa, as imprecisões ainda remanescentes podem comprometer a sua aplicabilidade clínica como uma ferramenta para prever a menopausa. Por conseguinte, não existe atualmente base científica para a sua utilização na prática clínica quotidiana. (48)

Basear as previsões em múltiplas medições da HAM ao longo do tempo, levaria a que as trajetórias de declínio da HAM individual pudessem ser calculadas e, conseqüentemente, incorporadas nas análises, tornando-as mais precisas e possibilitando a atualização das previsões individualizadas para o início da menopausa.

(48)(49)(51)(52) Por último, adicionando outras variáveis que potencialmente também afetem a idade na menopausa (como fatores de estilo de vida: índice de massa corporal (IMC), tabagismo ou contraceptivos orais; doenças ou fatores genéticos), estas poderiam melhorar a precisão da previsão, restringindo o seu intervalo. (48)(51)(52) A capacidade limitada da HAM em identificar mulheres em risco de idades extremas da menopausa poderia ser resolvida com estudos longitudinais maiores, representativos da população em geral, com inclusão de mulheres em idades mais jovens (na faixa dos 20 anos), independentemente da regularidade do ciclo menstrual e com um período de seguimento suficientemente longo. (3)(17)(46)(47)(52)

Pesquisas futuras desenvolvidas conforme descrito acima podem tornar assim a HAM uma ferramenta mais relevante para a prática clínica no futuro. (52)

CONCLUSÃO

A HAM foi o mais recente marcador de reserva ovárica a ser descoberto e tem revelado ser o mais fiável na sua avaliação quantitativa. Por conseguinte, desde as últimas décadas que esta hormona tem ganho a atenção dos investigadores e um número crescente de estudos tem vindo a ser publicado acerca das suas possíveis aplicações, entre as quais a previsão da menopausa.

A menopausa traduz uma falência ovárica definitiva, resultado do esgotamento da reserva folicular funcionante do ovário e está associada a um conjunto de manifestações tardias com risco para a saúde da mulher.

Prever o aparecimento da menopausa poderia permitir identificar e ajudar na prevenção de mulheres em maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares, osteoporose e cancro da mama e endométrio decorrente da sua menopausa mais precoce ou tardia. Para além disso, pode fornecer informações extremamente importantes para o aconselhamento de mulheres que tencionem adiar a sua gravidez.

Vários estudos realizados sobre a HAM e o seu papel na previsão da menopausa inferiram que a HAM era um forte preditor independente da idade da menopausa, melhorando a sua previsão. Todavia, estudos mais recentes evidenciam que o uso de diferentes ensaios de HAM e a falta de uniformidade entre eles, a heterogeneidade das populações estudadas (etnia, faixa etária, tamanho da amostra, tempo de seguimento, predominância de populações com ciclos menstruais regulares) e também a não inclusão de outros parâmetros (tabagismo, álcool, IMC) que podem afetar a reserva ovárica e consequentemente a idade da menopausa, entre outros, representam um obstáculo para uma extrapolação fidedigna dos resultados.

Por fim, e para responder ao objetivo deste trabalho, é possível concluir que são necessárias mais evidências antes que a previsão da idade da menopausa baseada nas concentrações séricas da HAM possa ser usada com segurança e fiabilidade na prática clínica.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a todas as pessoas que, de uma forma ou de outra, me ajudaram na realização deste trabalho final de mestrado.

Em primeiro lugar, um especial agradecimento ao meu orientador Dr. Joaquim Nunes, por ter aceitado acompanhar o meu trabalho e pela sua disponibilidade, incentivo, compreensão e orientações prestadas para a elaboração desta revisão.

E por último, mas não menos importante, gostaria de agradecer à minha família e amigos, pelo apoio incondicional, dedicação, carinho e muita paciência que sempre demonstraram e continuam a demonstrar em todas as ocasiões.

ÍNDICE BIBLIOGRÁFICO

1. HVIDMAN, H. et al. - *Individual fertility assessment and pro-fertility counselling ; should this be offered to women and men of reproductive age?*. Human Reproduction Vol. 0, n.º 0 (2014), pp:1–7.
2. KRUSZYŃSKA, A.; SŁOWIŃSKA-SRZEDNICKA, J. - *Anti-Müllerian hormone (AMH) as a good predictor of time of menopause*. Menopause Rev. Vol. 16, n.º2 (2017), pp: 47–50.
3. BROER, S. L. et al. - *Anti-Müllerian Hormone Predicts Menopause: A Long-Term Follow-Up Study in Normoovulatory Women*. J Clin Endocrin Metab Vol. 96, n.º8 (2011), pp: 2532–2539.
4. DOLLEMAN, M. et al. - *Added value of anti-Müllerian hormone in prediction of menopause: results from a large prospective cohort study*. Human Reproduction Vol. 30, n.º 8 (2015), pp: 1974–1981.
5. DOLLEMAN, M. et al. - *Anti-Müllerian hormone is a more accurate predictor of individual time to menopause than mother's age at menopause*. Human Reproduction Vol. 29, n.º 3 (2014), pp: 584–591.
6. BROEKMANS, F. et al. - *Ovarian Aging: Mechanisms and Clinical Consequences*. Endocrine Reviews. Vol. 30, n.º 5 (2009), pp: 465–493.
7. SOUTO, S. et al. - *Hormona Anti-Mülleriana. Novo marcador de reserva ovárica?*. Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Vol. 6, n.º 2 (2011), pp: 69–75.
8. LA MARCA, A.; VOLPE, A. - *Anti-Müllerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool?*. Clin Endocrinol (Oxf). Vol. 64, n.º 6 (2006), pp: 603–610.
9. DUMONT, A. et al. - *Role of Anti-Müllerian Hormone in pathophysiology, diagnosis and treatment of Polycystic Ovary Syndrome: a review*. Reproductive Biology and Endocrinology; Vol. 13, n.º 1 (2015), pp: 8–10.
10. DEWAILLY, D. et al. - *The physiology and clinical utility of Anti-Müllerian hormone in women*. Human Reproduction Update. Vol. 20, n.º 3 (2014), pp: 370–385.
11. IWASE, A. et al. - *Clinical application of serum anti-Müllerian hormone as an ovarian reserve marker : A review of recent studies*. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. Vol. 44, n.º 6 (2018), pp: 998-1006.
12. MECZEKALSKI, B. et al. - *Fertility in women of late reproductive age: the role of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in its assessment*. Journal of

- Endocrinological Investigation. Vol. 39, n.º11 (2016), pp: 1259–1265.
13. AYDOGAN, B.; MIRKIN S. - *The utility of measuring anti-Müllerian hormone in predicting menopause*. Climacteric: the journal of the International Menopause Society. Vol. 18, n.º 6 (2015), pp: 777-789.
 14. FERGUSON, J.M.C. et al. - *Towards international standardization of immunoassays for Müllerian inhibiting substance/anti-Müllerian hormone*. [Em linha] Reprod Biomed Online. Vol. 37, n.º 6 (2018), pp: 631-640. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.08.012>
 15. SU, H. I. et al. - *Comparability of AMH levels among commercially available immunoassays*. Fertil Sterile. Vol. 101, n.º 6 (2014), pp: 1766-1772.
 16. GRYNNERUP, A.G.; LINDHARD, A.; SØRENSEN, S. - *Anti-Müllerian hormone levels in salpingectomized compared with nonsalpingectomized women with tubal factor infertility and women with unexplained infertility*. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. Vol. 92, n.º 11 (2013), pp: 1297–1303.
 17. TEHRANI, F. R. et al. - *Predicting age at menopause from serum antimüllerian hormone concentration*. Menopause. Vol. 18, n.º 7 (2011), pp: 766–770.
 18. BOZKURT, B. et al. - *Comparison of age-related changes in anti-Müllerian hormone levels and other ovarian reserve tests between healthy fertile and infertile population*. Human Fertility (Cambridge). Vol. 19, n.º 3 (2016), pp: 192-198.
 19. GLEICHER, N.; WEGHOFER, A.; BARAD, David - *Defining ovarian reserve to better understand ovarian aging*. Reproductive Biology and Endocrinology. Vol. 9 (2011).
 20. OKUNOLA, T. et al. - *Follicle Stimulating Hormone and Anti-Müllerian Hormone among Fertile and Infertile Women in Ile-Ife, Nigeria: Is there A Difference?.* International Journal of Fertility and Sterility. Vol. 11, n.º 1 (2017), pp: 33–39.
 21. GREENWOOD, E. A. et al. - *Antimüllerian hormone levels and antral follicle counts are not reduced compared with community controls in patients with rigorously defined unexplained infertility*. Fertility and Sterility. Vol. 108, n.º 9 (2017), pp: 1070–1077.
 22. BARAD, D. H.; WEGHOFER, A.; GLEICHER, N. - *Comparing anti-Müllerian hormone (AMH) and follicle-stimulating hormone (FSH) as predictors of ovarian function*. Fertility and Sterility. Vol. 91, n.º 4 (2009), pp: 2008–2010.
 23. JAYAPRAKASAN, K. et al. - *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.* Fertility and Sterility. Vol. 93, n.º 3 (2010), pp: 855–864.
24. IWASE, A. et al. - *Anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian reserve: What have we learned, and what should we know?.* Reproductive Medicine and Biology. Vol. 15, n.º 3 (2016), pp: 127–136.
 25. LA MARCA, A. et al. - *Anti-Müllerian hormone (AMH): what do we still need to know?.* Human Reproduction (Oxford). Vol. 24, n.º 9 (2009), pp: 2264–2275.
 26. BRADY, P. C.; GINSBURG, E. S. - *Antimüllerian Hormone: Don't put all the eggs in one basket.* Fertility and Sterility. Vol. 110, n.º 3 (2016), p: 412.
 27. JAMIL, Z. et al. - *Serum anti-mullerian hormone: Correlation with the ovarian follicular dynamics in healthy mice.* Journal of the Pakistan Medical Association. Vol. 66, n.º 9 (2016), pp:1084–1088.
 28. KATO N. et al. - *Anti-Müllerian hormone as a possible predictor of fecundability in subfertile women over 38 years: a retrospective cohort study.* Gynecological Endocrinology. Vol. 31, n.º 1 (2014), pp: 22–25.
 29. BAKER, V.L. et al. - *Multicenter evaluation of the Access AMH antimüllerian hormone assay for the prediction of antral follicle count and poor ovarian response to controlled ovarian stimulation.* Fertility and Sterility. Vol. 110, n.º 3 (2018), pp: 506-513.
 30. TSO, Leopoldo de Oliveira - *Hormônio anti-Mülleriano: cuidados na interpretação dos resultados.* Revista Reprodução e Climatério. Vol. 29, n.º 1 (2014), pp: 1–2.
 31. LA MARCA, A.; GRISENDI, V.; GRIESINGER, G. - *How Much Does AMH Really Vary in Normal Women?.* International Journal of Endocrinology. Vol. 2013 (2013), 959487.
 32. CHAO, K. et al. - *Anti-Mullerian hormone serum level as a predictive marker of ovarian function in Taiwanese women.* Journal of the Chinese Medical Association. Vol 75, n.º 2 (2012), pp: 70–74.
 33. GORKEM, U. et al. - *Anti-Müllerian hormone exhibits a great variation in infertile women with different ovarian reserve patterns.* The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. Vol. 57, n.º 4 (2017), pp:464–468.
 34. ROMÃO, G. S.; NAVARRO, P. - *Uso clínico do hormônio antimülleriano em ginecologia.* Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. Vol. 35, n.º 3 (2013), pp: 136-140.
 35. LA MARCA, A. et al. - *Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker*

- in assisted reproductive technology (ART)*. Human Reproduction Update. Vol. 16, n.º 2 (2010), pp:113–130.
36. WANG, M-H. et al. - *A higher anti-Müllerian hormone level is associated with an increased chance of pregnancy in patients undergoing controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination*. Journal of Obstetrics and Gynaecology. Vol. 35, n.º 1 (2015), pp: 64–68.
 37. LA MARCA, A.; SUNKARA, S. K. - *Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice*. Human Reproduction Update. Vol. 20, n.º 1 (2014), pp: 124–40.
 38. FURTADO, J. et al. - *Circular Informativa N.º 1/ 2011: Menopausa - Conceitos e Estratégias*. [Em linha]. ARS Norte (2011). Disponível em: http://nocs.pt/wp-content/uploads/2016/06/Menopausa_conceitos_e_estrategias_ARSN_2011.pdf
 39. SOCIEDADE PORTUGUESA DE GINECOLOGIA - *Consenso Nacional Sobre a Menopausa 2016*. [Em linha]. Disponível em: https://www.spginecologia.pt/uploads/Consenso_Menopausa_2016.pdf
 40. DRATVA, J. et al. - *Is age at menopause increasing across Europe? Results on age at menopause and determinants from two population-based studies*. Menopause. Vol. 16, n.º 2 (2009), pp: 385–394.
 41. SOWERS, M. R. et al. - *Anti-Mullerian Hormone and Inhibin B in the Definition of Ovarian Aging and the Menopause Transition*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Vol. 93, n.º 9 (2008), pp: 3478–3483.
 42. DISSELDORP, J. Van et al. - *Relationship of Serum Antimüllerian Hormone Concentration To Age Menopause*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Vol. 93, n.º 6 (2008), pp: 2129–2134.
 43. TEHRANI, F. R.; SOLAYMANI-DODARAN, M.; AZIZI F. - *A single test of antimüllerian hormone in late reproductive-aged women is a good predictor of menopause*. Menopause. Vol. 16, n.º 4 (2009), pp: 797–802.
 44. FREEMAN, E. W. et al. - *Anti-Mullerian Hormone as a Predictor of Time to Menopause in Late Reproductive Age Women*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Vol. 97, n.º 5 (2012), pp: 1673–1680.
 45. KIM, C. et al - *Anti-Müllerian hormone, follicle stimulating hormone, antral follicle count, and risk of menopause within 5 years*. Maturitas. Vol. 102 (2017), pp:18–25.
 46. TEHRANI, F. R. et al. - *Modeling Age at Menopause Using Serum Concentration of Anti-Mullerian Hormone*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Vol. 98, n.º 2 (2013), pp: 729–735.

47. NAIR, S. et al. - *Anti-Mullerian Hormone (AMH) is Associated with Natural Menopause in a Population-Based Sample: The CARDIA Women's Study*. *Maturitas*. Vol. 81, n.º 4 (2015), pp: 493–498.
48. DEPMANN, M. et al. - *Does anti-Müllerian hormone predict menopause in the general population? Results of a prospective ongoing cohort study*. *Human Reproduction*. Vol. 31, n.º 7 (2016), pp: 1579–1587.
49. GOHARI, M. R. et al. - *Individualized predictions of time to menopause using multiple measurements of antimüllerian hormone*. *Menopause*. Vol. 23, n.º 8 (2016), pp: 839–845.
50. KAT, A. C. et al. - *Back to the basics of ovarian aging: a population-based study on longitudinal anti-Müllerian hormone decline*. *BMC Medicine*. Vol. 14 (2016), pp:1–9.
51. DEPMANN, M. et al. - *Can we predict age at natural menopause using ovarian reserve tests or mother's age at menopause? A systematic literature review*. *Menopause*. Vol. 23, n.º 2 (2016), pp: 224–232.
52. DEPMANN, M. et al. - *Does AMH Relate to Timing of Menopause? Results of an Individual Patient Data Meta-Analysis*. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Vol. 103, n.º 10 (2018), pp: 3593–3600.