

2ª EDIÇÃO
ampliada e atualizada

TRATADO DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA

EDITORES

Artur Dzik
Dirceu Henrique Mendes Pereira
Mario Cavagna
Waldemar Naves do Amaral



SOCIEDADE BRASILEIRA DE
REPRODUÇÃO HUMANA

PHARMACEUTICALS

 Segmento Farma
editores

TRATADO DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA

Artur Dzik | Dirceu Henrique Mendes Pereira | Mario Cavagna | Waldemar Naves do Amaral



H



SOCIEDADE BRASILEIRA DE
REPRODUÇÃO HUMANA

Copyright© 2010, Artur Dzik, Dirceu Henrique Mendes Pereira,
Mario Cavagna e Waldemar Naves do Amaral

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer sistema, sem
prévio consentimento da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

T33s Tratado de Reprodução Assistida / Editores Artur Dzik, Dirceu Henrique Mendes Pereira,
Mario Cavagna e Waldemar Naves do Amaral. – São Paulo : Segmento Farma, 2010.

536 p.

ISBN 978-85-7900-011-9

1. Reprodução - Técnicas. I. Dzik , Artur, ed. II. Pereira, Dirceu Henrique
Mendes, ed. III. Cavagna, Mario, ed. IV. Amaral, Waldemar Naves do, ed. V. Título

CDD 618.177

Índice para catálogo sistemático

1. Reprodução : Técnicas

618.177



O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade de seus autores.

Produzido por Segmento Farma Editores Ltda., sob encomenda da Sociedade
Brasileira de Reprodução Humana (SBRH), em abril de 2010.

DIRETORIA BIÊNIO 2011-2012

PRESIDENTE

ARTUR DZIK

R. Cincinato Braga, 37 conj. 111
01333-011 – São Paulo/SP
Tel.: (11) 3515-7770 [cons.]
e-mail: adzik@terra.com.br

1º VICE-PRESIDENTE

DIRCEU HENRIQUE MENDES PEREIRA

R. Groenlândia, 183
01434 – 000 - São Paulo/SP
Tel.: (11) 3637-1055 [cons.] - 9982-0857 [cel.]
e-mail: dirceuh@profert.com.br

2º VICE-PRESIDENTE

CLÁUDIO BARROS LEAL RIBEIRO

Av. Boa Viagem, 5090 apto. 401
51030-000 - Recife/PE
Tel.: (81) 3222-1775 [cons.] - 9108-0383 [cel.]
e-mail: cbleal@elogica.com.br

SECRETÁRIO EXECUTIVO

JOÃO PEDRO JUNQUEIRA CAETANO

R. Alvarenga Peixoto, 1379
30180-121 - Belo Horizonte/MG
Teltel.: (31) 3292-5299 [cons.] - 9984-0781 [cel.]
e-mail: joaopedro@procriar.com.br

SECRETÁRIO ADJUNTO

VINICIUS MEDINA LOPES

SHS QI 3 bl. C sl. 101 ed. Medical Plaza
71605-200 - Brasília/DF
Tel.: (61) 3365-4545 [cons.] - 9696-5340 [cel.]
e-mail: viniciusmlopes2004@yahoo.com.br

TESOUREIRO GERAL

GILBERTO DA COSTA FREITAS

Al. Santos, 211 conj. 711
01419-000 - São Paulo/SP
Tel.: (11) 3284 -2077 [cons.] - 8269-9595 [cel.]
e-mail: gilfreitas@uol.com.br

TESOUREIRO ADJUNTO

ADRIANA CRISTINE ARENT

R. Quintino Bocaiúva, 1617 apto. 301
90440-051 - Porto Alegre/RS
Tel.: (51) 3339-2709 [cons.] - 9965-7133 [cel.]
e-mail: adriarent@ig.com.br

DIRETOR CIENTÍFICO

WALDEMAR NAVES DO AMARAL

Al. Cel. Joaquim de Bastos, 243
74175-150 - Goiânia/GO
Tel.: (62) 3241-0034 [cons.] - 9971-2943 [cel.]
e-mail: waldemar@fertile.com.br/waldemar@sbus.org.br

PRESIDENTE DO CONSELHO DE DELEGADOS

LUIZ AUGUSTO ANTONIO BATISTA

Av. Edmundo Pinheiro de Abreu, 283 apto. 1200
74823-030 - Goiânia/GO
Tel.: (62) 3545-1709 [cons.] - 8411-5279 [cel.]
e-mail: luizaugusto@fertile.com.br

EDITOR DA REVISTA REPRODUÇÃO & CLIMATÉRIO

MARIO CAVAGNA

Av. Vereador José Diniz, 3457 Conj. 905
04603-003 – São Paulo – SP
Tel.: (11) 5096-2377
e-mail: cavagna@hotmail.com

CO-EDITOR DA REVISTA REPRODUÇÃO & CLIMATÉRIO

LEOPOLDO TSO

Rua Borges Lagoa, 1080 Conjs. 201/202
04038-000 – São Paulo – SP
Tel.: (11) 5574-5441
e-mail: leoso@uol.com.br

DELEGADOS SBRH - BIÊNIO 2011-2012

ESTADO

DELEGADO

ACRE – AC

JULIO EDUARDO GOMES PEREIRA

Av. Brasil, 303 sl. 707
69900-100 - Rio Branco/AC
tel.: (68) 3223-3323 [cons.] - 8111-4535/8401-5829 [cel.]
e-mails: juliopverde@uol.com.br/julioeduardo.pereira@gmail.com

ALAGOAS – AL

MARCO ANTONIO TORRES CAVALCANTI

R. Dr. José Afonso de Melo, 68 sl. 611-612
57036-510 - Maceió/AL
tel.: (82) 3377-8006 [cons.] - 9997-0300 [cel.]
e-mail: proveta@infonet.com.br

AMAPÁ – AP

CARLOS GLENNY VALENTE PÓ

Av. Procópio Rola, 519
68906-000 - Macapá/AP
tel.: (96) 3225-3986 [cons.] - 8122-2163 [cel.]
e-mail: carlosdrvalente@ig.com.br

AMAZONAS – AM

MARCEL HEIBEL

R. Monsenhor Coutinho, 656
69010-110 - Manaus/AM
tel.: (92) 3234-8890 [cons.] - 9112-6161 [cel.]
e-mail: heibel@ig.com.br

BAHIA – BA

GENEVIEVE MARINA COELHO

Av. Paulo VI, 868
41810-000 - Salvador/BA
tel.: (71) 3014-9952 [cons.] - 9974-1151 [cel.]
e-mail: gcoelho@ivi.es

CEARÁ – CE

SEBASTIÃO EVANGELISTA TORQUATO FILHO

R. Henriqueta Galeno, 501
60135-420 - Fortaleza/CE
tel.: (85) 4012-6363 [cons.] - 8884-6363 [cel.]
e-mail: evangelistatorquato@gmail.com

DISTRITO FEDERAL – DF

FREDERICO JOSÉ SILVA CORREA

Centro de Exc. Anchieta Área Especial 8/9/10 Setor Norte sl. 703
72115-700 - Brasília/DF
tel.: (61) 3352-7717 1 [cons.] - 9967-214 [cel.]
e-mail: fredericojosc@gmail.com

ESPÍRITO SANTO – ES

JULES WHITE SOARES SOUSA

Av. Desembargador Santos Neves, 165
29056-055 - Vitória/ES
tel.: (27) 2105-6200 [cons.] - 9981-6754 [cel.]
e-mail: juleswhite@juleswhite.com.br

GOIÁS – GO

ZELMA BERNARDES COSTA

R. 1123, 385
74175-070 - Goiânia/GO
tel.: (62) 3545-1718 [cons.] - 8408-6440 [cel.]
e-mail: zelmabc@gmail.com

MARANHÃO – MA

PALMÉRIO DE BRITO PACHECO

Av. Grande Oriente, quadra 47, 23 Clínica São Marcos
65075-180 - São Luís/MA
tel.: (98) 3219-6124 [cons.] - 8864-1601 [cel.]
e-mail: pbpacheco@me.com

MATO GROSSO – MT

JOSÉ ALDAIR KOTECKI

Av. das Flores, 843 conj. 95
78043-172 - Cuiabá/MT
tel.: (65) 3052-4001 [cons.] - 9985-9662 [cel.]
e-mail: kotecki@lifecuiaba.com.br

MATO GROSSO DO SUL – MS

SUELY DE SOUZA RESENDE

R. da Paz, 1479
79021-200 - Campo Grande/MS
tel.: (67) 3327-3193 [cons.] - 9988-1887 [cel.]
e-mails: resende_suely@yahoo.com.br/suely@fertilitycampgrande.com.br

MINAS GERAIS – MG

RIVIA MARA LAMAITA

R. Alvarenga Peixoto, 1379
30180-121 - Belo Horizonte/MG
tel.: (31) 3292-5299 [cons.] - 9141-8131 [cel.]
e-mails: riviaml@bhlinc.com.br/rivia@procriar.com.br

PARÁ – PA

ARIVALDO JOSÉ CONCEIÇÃO MEIRELES

Tv. 14 de março, 942
66055-490 - Belém/PA
tel.: (91) 3259-5459/3259-5485 [cons.] - 8113-9570 [cel.]
e-mails: ajcm23@uol.com.br/arivaldo@clinicapronatus.com.br

ESTADO

DELEGADO

PARÁIBA – PB

EDUARDO BORGES DA FONSECA

Av. Eptácio Pessoa, 557
58030-000 - João Pessoa/PB
tel.: (83) 2107-2600 [cons.] - 9131-8677 [cel.]
email: fonseca2003@yahoo.com

PARANÁ – PR

VIVIAN FERREIRA DO AMARAL

Av. 7 de Setembro, 4923 conj. 1501
80240-000 - Curitiba/PR
tel.: (41) 3015-4467 [cons.] - 9971-8480 [cel.]
e-mails: v.amaral@pucpr.br/vivianfa@terra.com.br

PERNAMBUCO – PE

ALTINA CASTELO BRANCO ALMEIDA BARROS

Av. Francisco Alves, 325 sl. 804 ed. Multimed Ilha Center
50070-490 - Recife/PE
tel.: (81) 3221-4691/3221-5158 [cons.] - 9936-4864 [cel.]
e-mail: altinacastelobranco@uol.com.br

PIAUI – PI

ANDRÉ LUIZ EIGENHEER DA COSTA

Av. Nossa Senhora de Fátima, 754 B
64046-180 - Teresina/PI
tel.: (86) 3233-2210 [cons.] - 9402-2037 [cel.]
e-mail: andreproducao@uol.com.br

RIO DE JANEIRO – RJ

ISAAC MOISE YADID

R. Joana Angélica, 228
22420-030 - Rio de Janeiro/RJ
tel.: (21) 2247-0818 [cons.] - 9959-0690 [cel.]
e-mail: isaac@crhrio.com.br

RIO GRANDE DO NORTE – RN

SONIA MARIA DE MEDEIROS BARRETO

Av. Rodrigues Alves, 523
59000-020 - Natal/RN
tel.: (84) 3133-3400 [cons.] - 9982-5561 [cel.]
e-mail: soniabarreto2011@gmail.com

RIO GRANDE DO SUL – RS

ISABEL CRISTINA AMARAL DE ALMEIDA

R. Mostardeiro, 5 conj. 601
90430-001 - Porto Alegre/RS
tel.: (51) 3314-8555 [cons.] - 9117-6876 [cel.]
e-mail: isabel@segir.com.br

RONDÔNIA – RO

JOSÉ HIRAN DA SILVA GALLO

Av. Tenreiro Aranha, 1936 apto. 501 ed. Porto do Sol
78913-500 - Porto Velho/RO
tel.: (69) 3026-1118 [cons.] - 9981-8880/8165-5160 [cels.]
e-mail: jhgallo@uol.com.br

RORAIMA – RR

TOMAS SEGUNDO ESPINOSA HURTADO

R. Barreto Leite, 46
69301-000 - Boa Vista/RR
tel.: (95) 3623-0431 [cons.] - 9971-2023 [cel.]
e-mail: tomashurtado@uol.com.br

SANTA CATARINA – SC

KAZUE HARADA RIBEIRO

R. Dom Joaquim, 779
88015-310 - Florianópolis/SC
tel.: (48) 3224-9117 [cons.] - 9981-9565 [cel.]
e-mails: contato@clinifert.com.br/adm@clinifert.com.br

SÃO PAULO (INTERIOR) – SP

PAULA ANDREA DE ALBUQUERQUE S. NAVARRO

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia - FMRP - USP
14049-900 - Ribeirão Preto/SP
tel.: (16) 3602-2310 [cons.] - 9148-9255 [cel.]
e-mail: pnavarro@fmrp.usp.br

SÃO PAULO (CAPITAL) – SP

NILKA FERNANDES DONADIO

R. Tácito de Almeida, 151
01251-010 - São Paulo/SP
tel.: (11) 3862-7555/3862-2705 [cons.] - 8245-1111 [cel.]
e-mails: emit@ig.com.br/clinicaproembryo@yahoo.com.br

SERGIPE – SE

GEORGE HAMILTON CALDAS SILVEIRA

R. Construtor João Alves, 228
49020-330 - Aracaju/SE
tel.: (79) 3304-1000 [cons.] - 9135-5502/9135-5509 [cel.]
e-mail: georgecaldas@cemise.com.br

TOCANTINS – TO

ALESSANDRA SCHIAVINATO BIANCHINI DAUD

603 Sul, Al. 14, lote 19 - bairro Plano Diretor Sul
77016-374 - Palmas/TO
tel.: (63) 3223-5711 [cons.] - 8468-4928 [cel.]
e-mail: lebianchini@uol.com.br

RESERVA OVARIANA

INTRODUÇÃO

A fertilização *in vitro* e a transferência de embriões (FIVeTE) torna-se uma realidade, na terapêutica de casais inférteis, a partir do nascimento de Louise Brown em julho de 1978, em Oldham, na Inglaterra¹. Em 1976 o grupo da Clínica Bourn Hall obtém a primeira gravidez pela técnica de FIVeTE, que resultou em prenhez ectópica². O primeiro nascimento pela técnica de FIVeTE é obtido pelo grupo inglês a partir da fertilização de um único ovócito captado em ciclo natural. Edwards, depois de ter realizado cem ciclos induzidos sem sucesso, preconiza a FIVeTE sem a utilização de drogas indutoras da ovulação. Existem atualmente cerca de cinco milhões de crianças nascidas por técnicas de reprodução assistida.

O resultado da FIVeTE depende diretamente da resposta ovariana à estimulação exógena. A importância desse fato justifica o estudo dos vários fatores prognósticos da intensidade da resposta ovariana a essa estimulação. Os principais fatores prognósticos são: idade cronológica, dosagem de hormônio folículo estimulante (FSH) basal, hormônio 17-beta estradiol (E2) basal, inibina B, hormônio antimülleriano (AMH), testes de estímulo Challenge Test de Navot (CCCT), Exogenous FSH Ovarian Reserve Test (EFORT) e a contagem do número de folículos antrais na avaliação da reserva ovariana.

IDADE

Um trabalho que estudou uma população de Hutterites (grupo étnico em que o planejamento familiar é proibido) mostra taxa de infertilidade de 11% em mulheres com menos de 34 anos, 33% entre 35 e 40 anos e 87% de 41 a 45 anos³.

Dados da Red Latinoamericana de Reproduccion Assistida (REDE), de 2003, mostram que 49,50% dos ciclos realizados de FIV foram feitos em mulheres com idade superior a 35 anos, 34,8% (4.255 ciclos), entre 35 e 40 anos, e 14,7% (1.791 ciclos), acima de 40 anos em 117 centros acreditados na América Latina⁴.

Um estudo com 512 pacientes em 1.101 ciclos de FIVeTE mostrou aumento significativo ($p < 0,01$) na taxa de gravidez de pacientes com idade inferior a 30 anos quando comparadas com mulheres com mais de 37 anos (26% e 9%, respectivamente) e diminuição, não significativa, na taxa de abortamento nas pacientes com idade inferior a 30 anos quando comparadas com mulheres com mais de 40 anos (50% e 22%, respectivamente)⁵.

Em 1991, foram avaliados a idade e o nível do FSH basal como fatores prognósticos independentes em 1.478 ciclos de FIVeTE, mostrando diferença significativa ($p < 0,0001$) na taxa de gravidez entre pacientes com idade igual ou inferior a 30 anos e igual ou superior a 40 anos (28% e 12%, respectivamente). A taxa de implantação embrionária (número de sacos gestacionais obtidos por número de embriões transferidos) diminuiu com o aumento da idade. Para mulheres com idade inferior a 30 anos, entre 30 e 34 anos, entre 35 e 39 e superior a 40 anos, a taxa de implantação embrionária foi de 8,0%, 5,9%, 6,0% e 4,0%, respectivamente. A taxa de cancelamento nesse trabalho não se correlacionou com a idade, variando de 4% a 9% ($p > 0,05$)⁶.

FSH BASAL

Um estudo retrospectivo em 758 ciclos de FIVeTE correlacionou o nível do FSH basal, no terceiro dia do ciclo menstrual, com a taxa de cancelamento, a taxa de gravidez e a taxa de abortamento. A taxa de cancelamento foi significativamente superior ($p < 0,01$) no grupo de pacientes com FSH maior ou igual a 25 mUI/mL em relação ao grupo com FSH menor que 15 mUI/mL (32,1% e 9,2%, respectivamente).

A taxa de gravidez foi significativamente superior ($p < 0,05$) no grupo de pacientes com FSH menor que 15 mUI/mL quando comparada à do grupo de pacientes com FSH maior que 25 mUI/mL (24% e 10,7%, respectivamente)⁷.

A avaliação simultânea dos parâmetros FSH basal e idade como fator prognóstico da taxa de cancelamento em 45 ciclos de FIVeTE foi estudada em 1996. As variáveis FSH e idade apresentaram nível descritivo de 0,009 e 0,041, respectivamente, no *screening* das pacientes boas respondedoras e mal respondedoras, propondo um modelo estatístico no qual essas duas variáveis são utilizadas em conjunto⁸.

Em 1991, um estudo correlacionou o nível do FSH basal com a taxa de cancelamento e a taxa de gravidez em 1.478 ciclos de FIVeTE. A de cancelamento foi estatisticamente significante ($p < 0,001$) nos quatro grupos de mulheres analisadas: (1) FSH menor que 15 UI/L (5%); (2) FSH menor que 20 UI/L (10%); (3) FSH menor que 25 UI/L (20%); (4) FSH menor que 30 UI/L (40%). A taxa de gravidez diminui gradativamente até o FSH chegar a 20 UI/L. Acima desse valor, a taxa de gravidez cai abruptamente (0%)⁶.

ESTRADIOL BASAL

O nível sérico do E2 basal no terceiro dia do ciclo menstrual foi estudado como fator prognóstico de taxa de cancelamento e taxa de gravidez em pacientes em ciclo de FIVeTE.

Foram estudados prospectivamente 225 pacientes em 292 ciclos de FIVeTE correlacionando a taxa de cancelamento e a taxa de gravidez em três grupos distintos: grupo 1 (E2 menor que 80 pg/mL); grupo 2 (E2 maior que 80 pg/mL e menor que 100 pg/mL); grupo 3 (E2 maior ou igual a 100 pg/mL). A taxa de cancelamento foi de 0,4%, 18,5% e 33,3%, respectivamente ($p < 0,0001$). A taxa de gravidez foi de 37%, 14,8% e 0%, respectivamente ($p = 0,02$)⁹.

Para alguns autores, o nível do FSH basal isoladamente é fator que representa melhor o prognós-

tico do resultado da FIVeTE em comparação com o nível de E2 basal⁷.

Analisando 1.309 ciclos de FIVeTE, verificou-se que o nível do E2 basal associado ao nível do FSH basal se apresentou como melhor fator prognóstico na taxa de gravidez do que quando avaliados de forma isolada¹⁰.

Um estudo prospectivo de 231 ciclos de FIVeTE demonstrou a importância da associação do E2 basal ao FSH basal na avaliação da reserva ovariana. Esses autores obtiveram taxa de cancelamento estatisticamente superior no grupo FSH basal normal e E2 basal elevado *versus* FSH normal e E2 basal normal, que foi de 56% e 13%, respectivamente ($p < 0,00002$)¹¹.

INIBINA B BASAL

A literatura, já na década de 1990, tem reforçado a importância do papel das inibinas como fator prognóstico da reserva ovariana em pacientes submetidas à FIVeTE. As inibinas são glicoproteínas produzidas pelas células da teca e granulosa ovariana, células de Sertoli testiculares e em pequena quantidade por tecidos extragonadais (medula óssea, cérebro, hipófise, fígado e adrenal). Tratam-se de hormônios importantes de controle na retroalimentação negativa da secreção de gonadotrofinas hipofisárias. Existem, pelo menos, duas formas moleculares ativas em circulação: a inibina A e a inibina B. Com o aumento da idade materna, tem-se menor número de folículos antrais, consequentemente baixa concentração de inibina B determinando aumento dos níveis de FSH¹².

Um estudo com 24 mulheres na perimenopausa descreveu que a diminuição dos níveis séricos de inibinas A e B antecedeu a elevação do FSH basal, caracterizando, dentre outros fatores, uma diminuição da reserva ovariana. Esses autores descreveram a inibina B como o marcador direto da “idade ovariana”¹³.

O limite máximo da média de inibina B basal em mulheres eumenorreicas férteis foi estudado e definido em 45 pg/mL por um estudo de 1996¹⁴.

Um trabalho avaliou o nível sérico basal de inibina B como fator prognóstico de taxa de cancelamento e taxa de gravidez clínica em 156 pacientes que se submeteram a 178 ciclos de FIVeTE. As pacientes foram subdivididas em: grupo A, inibina B < 45 pg/mL; grupo B, inibina B > 45 pg/mL. As pacientes do grupo A apresentaram taxa de cancelamento estatisticamente superior às do grupo B (19% *versus* 5%, $p = 0,009$) e taxa de gravidez estatisticamente inferior (7% e 26%, $p < 0,009$), respectivamente¹⁵.

Em 1999, alguns autores estudaram 156 pacientes em ciclos de FIVeTE subdividindo-as em: grupo A, 109 pacientes com boa resposta à hiperestimulação ovariana controlada (HOC) (> 10 ovócitos); grupo B, com 47 pacientes com má resposta (< 4 ovócitos). Esses autores encontraram diferença significativa entre os níveis séricos de inibina B basal nos dois grupos, 108,0 mUI/mL 6,0 e 80,2 mUI/mL 7,3, respectivamente ($p < 0,04$) e não encontraram diferença significativa entre os níveis séricos de FSH basal, 5,7 mUI/mL 0,24 e 6,5 mUI/mL 0,4, respectivamente. Concluíram, nesse estudo, que mulheres com declínio da reserva ovariana apresentam queda da inibina B basal anterior à elevação do FSH basal¹⁶.

HORMÔNIO ANTIMÜLLERIANO

O AMH, descoberto em 1940, é uma glicoproteína de 560 aminoácidos pertencente à grande família TGF-B (*transforming growth factor*). Os níveis de AMH aumentam na puberdade e são indetectáveis na menopausa.

O AMH é produzido pelas células da granulosa dos folículos pré-antrais e antrais pequenos, principalmente pelos folículos com menos de 4 mm e com concentração diminuída naqueles de 6 a 8 mm de diâmetro, tornando-se indetectável nos folículos com mais de 10 mm. Um estudo verificou então a presença do AMH nos folículos FSH independentes, mostrando sua importância no processo de recrutamento folicular¹⁷.

Trata-se de marcador da função das células da granulosa, refletindo indiretamente sua massa, sendo utilizado para avaliar a reserva ovariana e o envelhecimento ovariano.

Recentemente alguns autores estudaram os níveis séricos de AMH de 20 pacientes com idade de 22 ± 3 anos, durante um ciclo menstrual normal. Observaram que os valores de AMH mantinham-se quase constantes durante o ciclo, com pequenas variações, não estatisticamente significantes¹⁸.

Outros autores dosaram AMH em 47 mulheres inférteis em programação de técnicas de reprodução assistida (TRA) durante três ciclos consecutivos. A duração média dos ciclos foi de 28 (25 a 34) dias. Os valores de AMH no primeiro, segundo e terceiro ciclos foram de 0,93 (0,24 a 6,40) ng/mL, 0,95 (0,24 a 7,08) ng/mL, e 0,81 (0,24 a 5,11) ng/mL, respectivamente. As diferenças longitudinais das dosagens de AMH não foram estatisticamente significantes¹⁹.

Os estudos mostram a possibilidade de obterem-se amostras do AMH, para avaliação da reserva ovariana, em qualquer dia do ciclo, uma vez que a variação dos níveis séricos intraciclo e interciclo é estatisticamente não significativa.

Uma sensibilidade de 53% e especificidade de 96% para o valor de AMH de 4,9 pmol/L (0,7 ng/mL) para cancelamento do ciclo foi encontrada em um estudo em 2005²⁰.

A análise dos valores de AMH por meio de coleta de sangue periférico de um ciclo espontâneo estimou que valores de corte para AMH de 0,5 ng/mL apresentariam sensibilidade de 85% e especificidade de 82,3% em predizer pacientes pobres respondedoras e, para o valor de AMH de 0,75 ng/mL, a sensibilidade e a especificidade seriam de 80% e 93%, respectivamente¹⁸.

Um estudo com 119 pacientes submetidas à FIVeTE obteve níveis de AMH de 0,2 (0,0 a 1,7) mcg/L *versus* 1,4 (0,0 a 6,2) mcg/L para o grupo das más respondedoras e boas respondedoras, respectivamente. Descreveu-se correlação direta dos

níveis de AMH com o número de folículos antrais e ovócitos recuperados, relatando um novo marcador da reserva ovariana²¹.

Em nosso meio, um estudo mostrou igual correlação em estudo clínico de 24 pacientes submetidas à FIVeTE, dosando o AMH basal no *screening* de pacientes boas e más respondedoras, sugerindo preliminarmente o valor de corte de 1,85 ng/mL para diferenciar os dois grupos²².

Recente e sistemático estudo da literatura, analisando 20 trabalhos com uma casuística de 2.392 pacientes, encontrou que o AMH é o melhor marcador da resposta ovariana em ciclos estimulados, quando comparado a volume ovariano, FSH, E2, inibina B e idade. Apenas nove estudos permitiam comparação do AMH à contagem de folículos antrais (CFA), dos quais cinco mostraram equivalência entre ambos os testes, dois, a superioridade do AMH, e dois, a do CFA. Os valores de corte do AMH em predizer más respondedoras variam de 0,1 ng/mL a 1,26 ng/mL para sensibilidade e especificidade de 87,5% *versus* 97% e 72,2% *versus* 41%, respectivamente²³.

Já em um estudo recente e prospectivo de 135 mulheres em programação de TRA, encontraram para valores de corte de AMH $\leq 0,99$ ng/mL para sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo de 100%, 73%, 32% e 100%, respectivamente, em predizer más respondedoras. Os autores sugerem esse número como valor de corte ideal, o mesmo encontrado em outros trabalhos²⁴.

TESTES DE ESTÍMULO: CHALLENGE TEST DE NAVOT (CCCT)

Estão também descritos na literatura vários testes de reserva ovariana após estímulo, quando se utilizam indutores da ovulação com o objetivo de aumentar o valor preditivo da dosagem do FSH basal no prognóstico da FIVeTE.

O teste de reserva ovariana estimulado com CC foi descrito em 1987. O teste consistia na avaliação do

nível do FSH basal antes e depois da administração de 100 mg/dia de CC do quinto ao nono dia do ciclo menstrual. O teste é considerado normal quando o somatório do FSH basal e do FSH após estímulo (após a administração do CC) é menor que 26 mUI/mL e anormal quando maior que 26 mUI/mL (o valor de corte do FSH foi estabelecido a partir da dosagem média mais dois desvios-padrões)²⁵.

Um estudo prospectivo avaliou o valor prognóstico do teste do CC na taxa de cancelamento e na taxa de gravidez em 114 ciclos de FIVeTE. A taxa de cancelamento foi significativamente superior ($p < 0,05$) no grupo com resposta anormal ao teste em relação ao grupo com resposta normal (29% e 1,5%, respectivamente). A taxa de gravidez no grupo com resposta normal foi de 20% e 0% no grupo com resposta anormal²⁶.

TESTE DE ESTÍMULO FSH OVARIAN RESERVE TEST (EFORT)

O teste de reserva ovariana em ciclo estimulado com FSH purificado foi avaliado prospectivamente em 1994. O teste consiste na avaliação conjunta do nível de FSH basal e do aumento do nível de E2 em 24 horas (Delta E2) após administração de 300 UI de FSH, por via intramuscular no terceiro dia do ciclo menstrual. O teste é considerado normal quando $FSH < 11$ mUI/mL e $\Delta E2 > 30$ pg/mL e anormal quando $FSH > 11$ mUI/mL e $\Delta E2 < 30$ pg/mL. O teste mostrou, ao compararem-se a resposta normal e a anormal, diminuição significativa na taxa de cancelamento (0% e 11%, respectivamente, $p < 0,0001$). As pacientes com teste normal tiveram taxa de gravidez de 38%, enquanto essa taxa foi de 0% naquelas com teste anormal²⁷.

Em 2000, um teste semelhante foi proposto avaliando-se o delta de inibina B de 24 horas, obtendo resultado de 202,7 pg/mL *versus* 49,01 pg/mL no *screening* das boas e más respondedoras, respectivamente²⁸.

CONTAGEM DO NÚMERO DE FOLÍCULOS ANTRAIS (CFA)

A avaliação ultrassonográfica de volume e número dos folículos antrais tornou-se ferramenta importante na avaliação da reserva ovariana já no final da década de 1990.

Nesta última década, com o melhor entendimento da foliculogênese e o papel do AMH neste processo e sua utilização na reserva ovariana, observou-se que os folículos antrais, em particular os pequenos (< 5 mm), são a expressão anatômica da variável bioquímica AMH. Assim surgiram vários trabalhos na literatura utilizando a CFA, menores de 10 mm de diâmetro, em prever resposta ovariana.

As mesmas conclusões, ou valores prognósticos, em prever más respondedoras atribuídas ao AMH podem também ser extrapoladas ou aplicadas à CFA.

Uma metanálise abrangendo 27 estudos comparou o volume ovariano com a contagem dos folículos antrais na predição da reserva ovariana, mostrando que a CFA pode ser considerada primeira escolha para estimar a reserva ovariana antes da FIVeTE em pacientes más respondedoras²⁹.

A primeira publicação correlacionando CFA na reserva ovariana data de 1996³⁰.

Em 1997, um estudo em 166 pacientes, previamente bloqueadas com GnRH-a, a quantidade dos folículos ovarianos antrais (2 a 5 mm) por meio da ultrassonografia pélvica transvaginal (USG-TV). Os dois grupos tidos como ovários normais (5 a 15 folículos) e ovários micropolicísticos (mais de 15 folículos) obtiveram estatisticamente mais ovócitos maduros ($p = 0,006$) e menor taxa de cancelamento em comparação ao grupo chamado de ovários inativos (menos de cinco folículos)³¹.

Um ano depois foi utilizada a USG tridimensional na avaliação da reserva ovariana. Esse grupo encontrou menor número de folículos antrais (1,9 *versus* 0,4) em pacientes más respondedoras em comparação com as boas respondedoras (8,3 *versus* 2,0, res-

pectivamente, $p = 0,001$) e não obteve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quando da mensuração apenas do volume ovariano³².

Em 2003, alguns autores mostraram, em pacientes submetidas à FIVeTE, aumento significativo da taxa de cancelamento (41% *versus* 6,4%) e diminuição da taxa de gravidez (23,5% *versus* 57,6%) com contagem ultrassonográfica dos folículos antrais menores que 4 nos dois ovários, respectivamente³³.

Uma metanálise de 11 estudos, num total de 1.760 ciclos de pacientes em programação de FIVeTE, encontrou para valores de corte de CFA de 3 a 10, para uma sensibilidade de 73% *versus* 87% e especificidade de 96% *versus* 41%, respectivamente, em predizer más respondedoras³⁴.

Em nosso meio, em um estudo recente com 51 pacientes em programação de FIVeTE, realizou-se a CFA (2 a 10 mm) no segundo dia do ciclo. Os autores concluíram que, para um valor de corte de CFA de 6, encontraram forte correlação com a resposta folicular em relação ao hiperestímulo ovariano controlado³⁵.

Um estudo prospectivo de 135 mulheres em programação de TRA, supracitado, encontraram para valores de corte de CFA ≥ 10 sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo de 93%, 88%, 49% e 99%, respectivamente, em predizer más respondedoras. Os autores sugerem esse número como valor de corte ideal²⁴.

CONCLUSÃO

A vasta e controversa literatura e aquelas citadas mostram a importância e a necessidade dos testes de reserva ovariana para o prognóstico das pacientes em programação de FIVeTE. A reserva ovariana pode ser avaliada por parâmetros clínicos, biológicos e pela USG transvaginal, que permite a visualização direta dos ovários e a contagem dos folículos antrais. Novas tecnologias estão sendo empregadas para tentar aumentar a sensibilidade e a especificidade da USG, como a USG tridimensional, a fim de reduzir

o tempo necessário para realizar a CFA e eliminar o viés inter e intraexaminadores e também a análise do fluxo das artérias ovarianas por Doppler. Não existe um único teste para responder nossas indagações ou expectativas sobre a reserva ovariana³⁶.

Uma metanálise de 11 estudos, por intermédio de um modelo de multivariáveis em predizer más respondedoras, encontrou para a associação de AMH com inibina B e FSH sensibilidade e especificidade de 68,8% e 90,5%, respectivamente; para a combinação teste do clomifeno normal, idade, volume ovariano e CFA, sensibilidade e especificidade de 81% e 75%, respectivamente; para associação simples com FSH e CFA, sensibilidade e especificidade de 65% e 96%, respectivamente. Os autores concluem que o modelo de multivariáveis em predizer más respondedoras é comparável à CFA isoladamente, assim, se a opção for por apenas um exame, este seria a CFA³⁷.

Para todos os casos de reprodução assistida, entendemos que o ideal seria a combinação de testes, como FSH e CFA, pela facilidade do exame e pelo baixo custo. Nas pacientes de risco para más respondedoras, além dos testes citados, podem-se acrescentar o AMH e, eventualmente, a inibina B e o teste do clomifeno, conforme a possibilidade ou a disponibilidade do exame.

A contagem de folículos antrais no momento apresenta-se como valor de predição de baixa reserva ovariana (abaixo de 7 folículos), além de produzir o risco da síndrome de hiperestimulação ovariana (acima de 15 folículos), sendo que a reserva ovariana adequada teria a contagem entre 7 e 15 folículos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*. 1978;2:366-70.
2. Steptoe PC, Edwards RG. Reimplantation of human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet*. 1976;1:880-2.
3. Tietze C. Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite woman. *Fertil Steril*. 1957;8:89-97.

4. Red Latinoamericana de Reproducción Asistida. Registro Latino-Americano de 2003. Disponível em: <http://www.re-dlara.com/registro.asp>. Acessado em: 20 de junho 2007.
5. Padilla SL, Garcia JE. Effect of maternal age and number of "in vitro" fertilization procedures on pregnancy outcome. *Fertil Steril*. 1989;52:270-3.
6. Toner PJ, Phicput CB, Jones GS, Muasher JS. Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril*. 1991;784-91.
7. Scott RT, Toner JF, Muasher SJ, Oehninger SC, Robinson S, Rosenwaks Z. Follicle stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. 1989;51:651-4.
8. Dzik A. Avaliação simultânea dos parâmetros FSH basal e idade como fator prognóstico da intensidade da resposta à hiperestimulação ovariana controlada num programa de fertilização in vitro e transferência de embriões. São Paulo, 1996.p. 57. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
9. Smotrich B, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. 1995;64:1136-40.
10. Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks R. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1995;64:991-4.
11. Evers LJ, Slaats P, Land AJ, Dumoulin MJ, Dunselman DG. Elevated levels of basal estradiol-17 beta predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1998;69:1010-4.
12. Nahas EAP, Pontes A. Inibina B e a reserva ovariana. *Reprod Clin*. 2002;17:15-8.
13. Danforth DR, Arbogast LK, Mroueh J, Kim MH, Kennard EA, Seifer DB. Dimeric inhibin: a direct marker of ovarian aging. *Fertil Steril*. 1998;70:119-23.
14. Groome NP, Llingworth PJ, O'Brien M, Pai R, Rodger FE, Methers JP, et al. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1401-5.
15. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW. Day 3 serum inhibin B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril*. 1997;67:110-4.
16. Seifer DB, Scott RT, Berg PT, Danforth DT. Women with declining ovarian reserve may demonstrate a decrease in day 3 serum inhibin B before a rise in day 3 follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril*. 1999;72:63-5.
17. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfiel M, Groome NP, Viser JA. Anti-müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potencial implication for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod*. 2004;10:77-83.
18. La Marca A, Stabile G, Carducci AA, Volpe A. Serum anti-müllerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod*. 2006;21:3103-7.
19. Fanchin R, Taieb J, Lozano DHM, Ducot B, Frydman R, Bouyer J. High reproducibility of serum anti-müllerian hormone measurements suggest a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Hum Reprod*. 2005;20:923-7.
20. Peñarrubia J, Fábregues F, Manau D, Vreus M, Casals G, Casamitjana R, et al. Basal and stimulation day 5 anti-müllerian hormone serum concentrations as predictors of ovarian response and pregnancy in assisted reproductive technology cycles stimulated with gonadotropin-releasing hormone agonist-gonadotropin treatment. *Hum Redrod*. 2005;20:915-22.
21. Van Rooij IA, Broekmans FJ. Serum anti-müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod*. 2002;17:3065-71.
22. Miklos GT. Concentração sérica do hormônio anti-mülleriano como marcador da resposta à hiperestimulação ovariana com gonadotrofina exógena em mulheres com indicação de fertilização in vitro. Estudo preliminar. São Paulo, 2007. Dissertação de mestrado. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.
23. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Carducci Arsenio A, et al. Anti-müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update*. 2009;0:1-18.
24. Kannamannadiar Jayaprahasan MRCOG, Campebell B, Hopkisson J, Johnson I, Raine-Fenning N. Análise comparativa prospectiva do hormônio antimülleriano, inibina B e determinantes de USG tridimensional da reserva ovariana no prognóstico de má resposta à estimulação ovariana controlada. *Fertil Steril*. 2009;1:64-73 (edição latino-americana, versão em língua portuguesa).
25. Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth EJ. Prognostic assesment of female fecundity. *Lancet*. 1987;2:645-7.
26. Loumaye E, Billion JM, Mine JM. Prediction of individual response to controlled ovarian hyperstimulation by means of a clomiphene challenge test. *Fertil Steril*. 1990;53:295-301.
27. Fanchin R, De Ziegler D, Olivennes F, Taieb J, Dzik A, Frydman R. Exogenous follicle stimulating hormone ovarian reserve test (EFORT): a simple and reliable screening test for detecting 'poor responders' in in-vitro fertilization. *Hum Reprod*. 1994;9:1607-11.
28. Dzik A, Lambert-Messerlian G, Izzo VM, Soares JB, Pinotti JA, Seifer DB. Inhibin B response to efort is associated with the outcome of oocyte retrieval in the subsequent in vitro fertilization cycle. *Fertil Steril*. 2000;74;1114-17.
29. Hendriks DJ, Kwee J, Mol BW, te Velde ER, Broekmans FJ. Ultrasonography as a tool for the prediction of outcome in IVF patients: a comparative meta-anlysis of ovarian volume and antral follicle count. *Fertil Steril*. 2007;87:764-75.
30. Ruess ML, kline J, Santos R, Levin B, Timor-Trisch I. Age and the ovarian follicle pool assessed with transvaginal ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174:624-7.

31. Tomas C, Nuojua-Huttunen S, Martikainen H. Pretreatment transvaginal ultrasound examination predicts ovarian responsiveness to gonadotrophins in vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1997;12(2):220-3.
32. Pellicer A, Ardiles G, Neuspiller F, Remohí J, Simón C, Bonilla-Musoles F. Evaluation of the ovarian reserve in young low responders with normal basal levels of follicle-stimulating hormone using three-dimensional ultrasonography. *Fertil Steril.* 1998;70:671-5.
33. Fratarelli JL, Levi AJ, Segarrs JH. A prospective assessment of the predictive value of basal antral follicles in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril.* 2003;80:350-5.
34. Hendriks DJ, Mol BWJ, Bancsi LFMM, te Velde ER, Broekmans FJM. Antral follicle count in prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril.* 2005;83:291-301.
35. Souza MCB, Souza MM, Oliveira JBA, Henriques CA, Cardoso FFO, Mancebo ACA, et al. Utilização da contagem de folículos antrais para predição do padrão de resposta em ciclos de hiperestimulação controlada com antagonista de GnRH. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008;30:36-41.
36. Lamazou F, Letouzey V, Arbo E, Grynberg M, Levaillant JM, Frydman R, et al. [The role of ultrasound examination to evaluate ovarian reserve of infertile patients]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2009;37:425-31.
37. Verhagen TEM, Hendriks DJ, Bancsi LFJMM, Mol BWJ, Broekmans FJM. The accuracy of multivariate models predicting ovarian reserve and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis. *Hum Reprod.* 2008;14:95-100.