

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**Custo-efetividade da Estimulação Ovariana Mínima *versus* Estimulação
Ovariana Convencional em Pacientes Más Responderas submetidas à
Fertilização *in vitro***

Tatiane Oliveira de Souza

Porto Alegre

2017

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

Custo-efetividade da Estimulação Ovariana Mínima *versus* Estimulação Ovariana Convencional em Pacientes Más Responderas submetidas à Fertilização *in vitro*

Tatiane Oliveira de Souza

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. João Sabino Lahorgue da Cunha Filho

Porto Alegre

2017

CIP - Catalogação na Publicação

de Souza, Tatiane Oliveira
Custo-efetividade da Estimulação Ovariana Mínima
versus Estimulação Ovariana Convencional em Pacientes
Más Responderas submetidas à Fertilização in vitro /
Tatiane Oliveira de Souza. -- 2017.
50 f.
Orientador: João Sabino Lahorgue da Cunha Filho.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e
Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Reprodução Humana. 2. Fertilização in vitro. 3.
Estimulação ovariana convencional. 4. Estimulação
ovariana mínima. 5. Custo-efetividade. I. da Cunha
Filho, João Sabino Lahorgue, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor João Sabino, o meu agradecimento especial pela oportunidade e pelo incentivo acadêmico e profissional.

Às minhas colegas, Rita e Vanessa, obrigada pela parceria diária e pelos ensinamentos.

À minha família e ao meu esposo, Thiago, obrigada pela paciência e pelo apoio incondicional.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	5
LISTA DE FIGURAS	6
LISTA DE TABELAS	7
RESUMO.....	8
ABSTRACT.....	10
1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	14
2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações	144
2.2 Marco conceitual.....	155
2.3 Etapas da fertilização <i>in vitro</i> e estimulação ovariana	166
2.4 Estimulação ovariana mínima.....	188
2.5 Citrato de Clomifeno	20
2.6 Inibidor da aromatase	21
2.7 Critérios de Bologna: conceito de paciente má- respondedora	22
2.8 Fertilização <i>in vitro</i> : aspectos econômicos e análise de custo-efetividade	23
3 JUSTIFICATIVA.....	25
4 HIPÓTESES.....	26
4.1 Hipótese Nula	26
4.2 Hipótese alternativa	26
5 OBJETIVOS.....	27
5.1 Objetivos secundários.....	27
6 ARTIGO	31
7 PERSPECTIVAS.....	49

LISTA DE ABREVIATURAS

C/E	Custo-efetividade
CC	Citrato de Clomifeno
CFA	Contagem de folículos antrais
FIV	Fertilização <i>in vitro</i>
FSH	Hormônio folículo estimulante
FSH-HP	Hormônio folículo estimulante altamente purificado
FSH-P	Hormônio folículo estimulante purificado
FSHr	Hormônio folículo estimulante recombinante
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofina
HAM	Hormônio anti mulleriano
hCG	Gonadotrofina coriônica humana
hMG	Gonadotrofina menopausal humana
LH	Hormônio luteinizante
MII	Oócito em metáfase II
NNT	Número necessário para tratar
OHSS	Síndrome de hiperestímulo ovariano
RR	Risco relativo
RRR	Redução de risco relativo
RS	Rio Grande do Sul
TE	Transferência embrionária

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Organograma de Marco Conceitual..... 16

ARTIGO

Figura 1. Diagrama de fluxo de pacientes43

Figura 2. Esquema do tratamento com estimulação ovariana convencional.....43

Figura 3. Esquema do tratamento com estimulação ovariana mínima44

Figura 4. Comparação do custo total da estimulação ovariana entre os dois protocolos avaliados.....44

Figura 5. Comparação de Custos entre os diferentes protocolos de Estimulação Ovariana por número de óvulo, MII e embrião45

Figura 6. Esquema gráfico do número de gestações com os diferentes protocolos de estimulação ovariana, utilizando o mesmo recurso45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resultados de artigos	14
Tabela 2 - Cruzamento das palavras chaves.....	15

ARTIGO

Tabela 1 - Comparação entre estimulação ovariana convencional e estimulação ovariana mínima. Dados demográficos e clínicos.	46
Tabela 2 - Tabela comparativa de custo-efetividade entre os dois protocolos de estimulação ovariana.....	47
Tabela 3 - Valores referentes aos 3387 ciclos de FIV necessários de acordo com a população do RS	48

RESUMO

Introdução: com o adiamento da maternidade está aumentando a necessidade e busca por serviços de Reprodução Assistida. No entanto, esses tratamentos ainda são bastante onerosos e acabam, muitas vezes, sendo inacessíveis para grande parte da população. **Objetivo:** avaliar o custo-efetividade da estimulação ovariana mínima *versus* estimulação convencional, no que se refere à taxa de gestação por transferência de embrião, em pacientes más respondedoras submetidas à Fertilização *in vitro* (FIV). **Delineamento:** estudo de coorte prospectiva. **Método:** foram incluídas no estudo, 101 pacientes - classificadas como más respondedoras-que realizaram FIV no período de dezembro de 2016 a setembro de 2017 no Centro de Reprodução Humana Insemine e no Projeto Maternus – Porto Alegre. Dessas 101 pacientes, 9 foram excluídas por apresentarem 35 anos de idade ou menos. Cinquenta e sete pacientes foram submetidas à estimulação ovariana convencional e 35 à estimulação mínima. **Resultados:** Todos os resultados serão expressos em média e desvio-padrão (DP). Não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo da estimulação ovariana convencional e o da estimulação mínima no que se refere à idade da paciente ($40,4 \pm 2,8$ versus $41,3 \pm 2,4$, respectivamente, $p=0,112$), ao índice de massa corporal ($24,05 \pm 2,7$ versus $24,11 \pm 2,9$, $p=0,918$) e ao valor do Hormônio Anti-Mulleriano ($0,58 \pm 0,7$ versus $0,81 \pm 0,96$, $p=0,198$). Em relação à dose total de gonadotrofinas utilizada, o grupo da estimulação convencional utilizou em média $2628\text{UI} \pm 788,37$ por ciclo enquanto que as pacientes do grupo da estimulação mínima usaram em média $409\text{UI} \pm 495,60$, apresentando uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,001$). O número de óocitos capturados na punção ovariana foi significativamente maior no grupo da estimulação convencional ($2,04 \pm 1,8$) quando comparado ao grupo da estimulação mínima ($1,09 \pm 1,2$), $p=0,003$. O mesmo ocorreu com o número total de embriões, $1,26 \pm 1,3$ versus $0,54 \pm 0,9$, $p=0,002$, respectivamente. O grupo da estimulação convencional teve um custo total com medicação para indução de ovulação de R\$ 3.932,25, enquanto que o grupo da estimulação mínima, de R\$ 858,05. A taxa de gestação por transferência embrionária foi de 17,9% versus 8,3%, nos grupos de estimulação

tradicional e mínima, respectivamente ($p=0,423$). O risco relativo (RR) foi de 0,46, mostrando que o grupo da estimulação convencional apresentou 2,1 vezes mais gravidez por transferência embrionária que o da estimulação mínima, mas com um custo de gonadotrofinas 4 vezes maior. Dessa forma, o custo de uma gestação com estimulação tradicional por ciclo iniciado foi de R\$ 31.458,00 e no grupo da estimulação ovariana mínima, cada gestação custou R\$ 27.457,60. O incremento do custo-efetividade foi de R\$32.791,47, ou seja, esse é o custo para se ter um desfecho de gestação a mais. Extrapolando nossos dados para o estado do Rio Grande do Sul (RS), numa tomada de decisão para o gasto com medicação em pacientes más respondedoras teríamos, se adotada estimulação convencional, 608 gestações com um custo total de R\$ 13.318.531,00, enquanto que se usássemos a estimulação mínima, teríamos 282 gestações totalizando um custo de R\$ 2.906.215,00. **Conclusão:** Embora o RR de gestação após o uso de tratamento convencional para induzir a ovulação em mulheres submetidas à FIV seja de 2,1, houve um gasto com medicação 4 vezes maior. Esses achados podem auxiliar na tomada de decisões, sejam elas de cunho individual ou de estratégias em saúde pública. Considerando o custo-efetividade (C/E) de se utilizar ciclos de estimulação mínima, em pacientes más respondedoras, um maior número de mulheres pode ser tratado e, conseqüentemente, pode-se obter um número maior de gestações, apesar da menor taxa de gravidez por transferência embrionária.

Palavras-chave: Fertilização in vitro, estimulação ovariana mínima, estimulação ovariana convencional, má-resposta ovariana, custo-benefício/custo-efetividade.

ABSTRACT

Introduction: with the delay of maternity, the need and demand for assisted reproduction services have been on the rise. However, these treatments are still quite expensive and often are not available to a large part of the population. **Aim:** to assess the cost-effectiveness of minimal ovarian stimulation versus conventional stimulation regarding the rate of pregnancy due to embryo transfer in poor responders submitted to in-vitro fertilization (IVF). **Study Design:** prospective cohort study. **Method:** 101 patients -classified as poor responders - who underwent IVF from December 2016 to September 2017 at Centro de Reprodução Humana Insemine and Maternus Project, in Porto Alegre, were included in the study. Of these 101 patients, nine were excluded because they were 35 years old or younger. Fifty-seven patients were submitted to conventional ovarian stimulation and 35 to minimal stimulation. **Results:** All results were expressed as mean and standard deviation. There was no statistically significant difference between the conventional ovarian stimulation and the minimal stimulation groups regarding patient age (40.4 ± 2.8 versus 41.3 ± 2.4 , respectively, $p = 0.112$), body mass index (24.05 ± 2.7 versus 24.11 ± 2.9 , $p = 0.918$) and anti-müllerian hormone value (0.58 ± 0.7 versus 0.81 ± 0.96 , $p = 0.198$). Regarding the total dose of gonadotropins used, the conventional stimulation group took on average $2628.07 \text{ IU} \pm 788.37$ per cycle, while the patients in the minimal stimulation group took on average $409.29 \text{ IU} \pm 495.60$, showing a statistically significant difference ($p = 0.001$). The number of oocytes captured by ovarian puncture was significantly higher in the conventional stimulation group (2.04 ± 1.8) when compared with the minimal stimulation group (1.09 ± 1.2), $p = 0.003$. The same happened to the total number of embryos, 1.26 ± 1.3 versus 0.54 ± 0.9 , $p =$

0.002, respectively. The conventional stimulation group had a total cost with ovulation inducing drugs of BRL 3,932.25, while for the minimal stimulation group it was BRL 858.05. The embryo transfer pregnancy rate was 17.9% versus 8.3% in the traditional and minimal stimulation groups, respectively ($p=0.423$). The relative risk was 0.46, showing that the conventional stimulation group had 2.1 times as many embryo transfer pregnancies as minimal stimulation, but at a four-fold cost for gonadotropins. Thus, the cost of a traditional stimulation pregnancy by initiated cycle was BRL 31,458.00, and in the minimal ovarian stimulation group, each pregnancy cost BRL 27,457.60. The increase in cost-effectiveness was BRL 32,791.47, that is, this is the cost for an additional pregnancy outcome. Extrapolating our data to the state of Rio Grande do Sul (south of Brazil), in a decision to spend on medication in poor responders; the choice of a conventional stimulation would reach a total of 608 pregnancies with a total cost of BRL 13,318,531.00. However, using minimal stimulation, we would have 282 pregnancies with a cost of BRL 2,906,215.00.

Conclusion: Although the RR of pregnancies after use of conventional treatment to induce ovulation in women submitted to IVF was 2.1, there was an expense with drugs 4 times greater. These findings can help in a decision making, either individually or in public health strategies. Considering the cost-effectiveness of using minimal stimulation protocol in patients with poor responders, a greater number of women could be treated and, consequently, a greater number of pregnancies achieved, in spite of the lower embryo transfer pregnancy rate.

Keywords: In-vitro fertilization, minimal ovarian stimulation, conventional ovarian stimulation, poor ovarian response, cost-benefit/cost-effectiveness.

1 INTRODUÇÃO

A infertilidade atinge aproximadamente 10 a 15% dos casais em idade reprodutiva (1). Uma das causas dessa alarmante estatística é o adiamento da maternidade nos dias atuais, o que ocasiona uma queda natural da reserva e qualidade ovariana, além de causar um aumento no tempo de exposição a agentes que podem causar danos reprodutivos a esse casal.

Diante desse cenário, as técnicas de reprodução assistida vêm ganhando grande destaque, sendo, a Fertilização *in vitro* (FIV) o tratamento de mais alta complexidade e de melhores taxas de sucesso para mulheres com fator tubário ou reserva ovariana diminuída. A FIV tradicional consiste em um regime de forte estimulação ovariana com objetivo de obtermos o maior número de oócitos para posterior fertilização. Entretanto, isso pode ocasionar desconforto para paciente e alto custo com o uso das medicações (2). Além disso, a estimulação convencional ocasiona um aumento significativo nos níveis de estradiol, e estudos recentes vêm demonstrando que níveis suprafisiológicos de estradiol na fase folicular tardia da estimulação ovariana estão correlacionados com altas taxas de neonatos pequenos para idade gestacional e com baixo peso ao nascer (3).

Em vista disso, tem-se tentado criar alternativas para minimizar esses desfechos desfavoráveis, e é nesse contexto que os protocolos de Fertilização *in vitro* com estimulação ovariana mínima, nos quais se utilizam medicações por via oral e doses mais baixas de gonadotrofinas se comparado à estimulação convencional, têm tornado-se cada vez mais populares (4). Nos últimos anos, há uma tendência de aumento no interesse em combinar agentes por via oral com gonadotrofinas em pacientes más respondedoras para reduzir a quantidade de gonadotrofina utilizada durante o tratamento sem, no entanto, reduzir a taxa de gestação (5). Muitas pacientes acabam optando por um tratamento mais simples, menos oneroso e mais natural, quando as taxas de gestação são razoáveis (6).

Alguns estudos têm comparado desfechos de Fertilização *in vitro* utilizando protocolos de estimulação ovariana mínima *versus* altas doses de estimulação em

pacientes más respondedoras. Lazer et al., em um estudo de coorte retrospectivo, mostrou que a taxa de gestação clínica e taxa de nascimento foi significativamente maior no grupo que foi submetido à estimulação mínima (7). No entanto, esses dados ainda são bastante heterogêneos, apresentando achados e desfechos contraditórios (8).

Na literatura há ainda um déficit no que se refere a estudos econômicos abrangendo a área da reprodução humana (9). Avaliar os custos dessas diferentes estimulações e comparar os seus desfechos são passos importantes na tentativa de se obter tratamentos menos onerosos, especialmente em pacientes consideradas más-respondedoras (9). A baixa chance de sucesso em mulheres em idade avançada tem um grande efeito no custo de uma criança nascida oriunda de tratamento de reprodução assistida (10).

Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar o custo-efetividade da estimulação ovariana mínima *versus* estimulação ovariana convencional, no que se refere à taxa de gestação por transferência de embrião, em pacientes más respondedoras submetidas à Fertilização in vitro.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

A busca de artigos foi realizada utilizando as seguintes palavras-chave: 1) *In Vitro Fertilization* 2) *Minimal Stimulation*, 3) *Conventional Stimulation*, 4) *Cost Benefit* e 5) *Poor Ovarian Response*. A estratégia de revisão da literatura envolveu as bases de dados do PubMed e da COCHRANE.

Foram utilizados também o Guia Prático da Organização Mundial de Saúde e o livro *Reproductive Endocrinology: physiology, pathophysiology, and clinical management*.

O resultado dos artigos encontrados nas bases do PubMed e da COCHRANE segundo às palavras chaves acima descritas está representado na tabela 1.

Tabela 1 - Resultados de artigos

Palavras-chave	PubMed	Cochrane
In Vitro Fertilization	42090	3051
Poor ovarian response	1874	307
Minimal stimulation	8464	491
Conventional stimulation	9697	1146
Cost – benefit	93666	11276

A seguir, foi realizado o cruzamento das palavras-chave no PubMed e na COCHRANE. Os resultados encontram-se na tabela 2.

Tabela 2 - Cruzamento das palavras chaves

Palavras-chave	PubMed	Cochrane
In Vitro Fertilization AND minimal stimulation	136	25
In Vitro Fertilization AND conventional stimulation	296	76
In Vitro Fertilization AND cost-benefit	259	40
Poor ovarian response AND in vitro Fertilization Poor ovarian response	629	136
AND in vitro Fertilization AND minimal stimulation	10	2

2.2 Marco conceitual

Diante da crescente demanda por serviços de reprodução assistida e do alto custo desse tipo de tratamento, tenta-se encontrar alguma alternativa para tornar esse procedimento menos oneroso e mais custo-efetivo, especialmente para as mulheres classificadas como más respondedoras.

Observa-se ainda um déficit na literatura de estudos econômicos abrangendo a área da reprodução humana (9), o que torna a avaliação do custo-benefício desses dois diferentes protocolos de estimulação ovariana bastante interessante. Com base no preço das medicações no mercado e a na nossa experiência clínica, estimamos uma redução de aproximadamente 70% no valor dos medicamentos no grupo da estimulação mínima quando comparado ao grupo de estimulação

tradicional. Essa economia com as medicações é bastante significativa, o que pode viabilizar a realização desse tratamento para muitos casais. Além disso, se pensarmos em saúde pública, podemos ter uma alternativa com bom custo-benefício, visando beneficiar o maior número possível de pessoas.

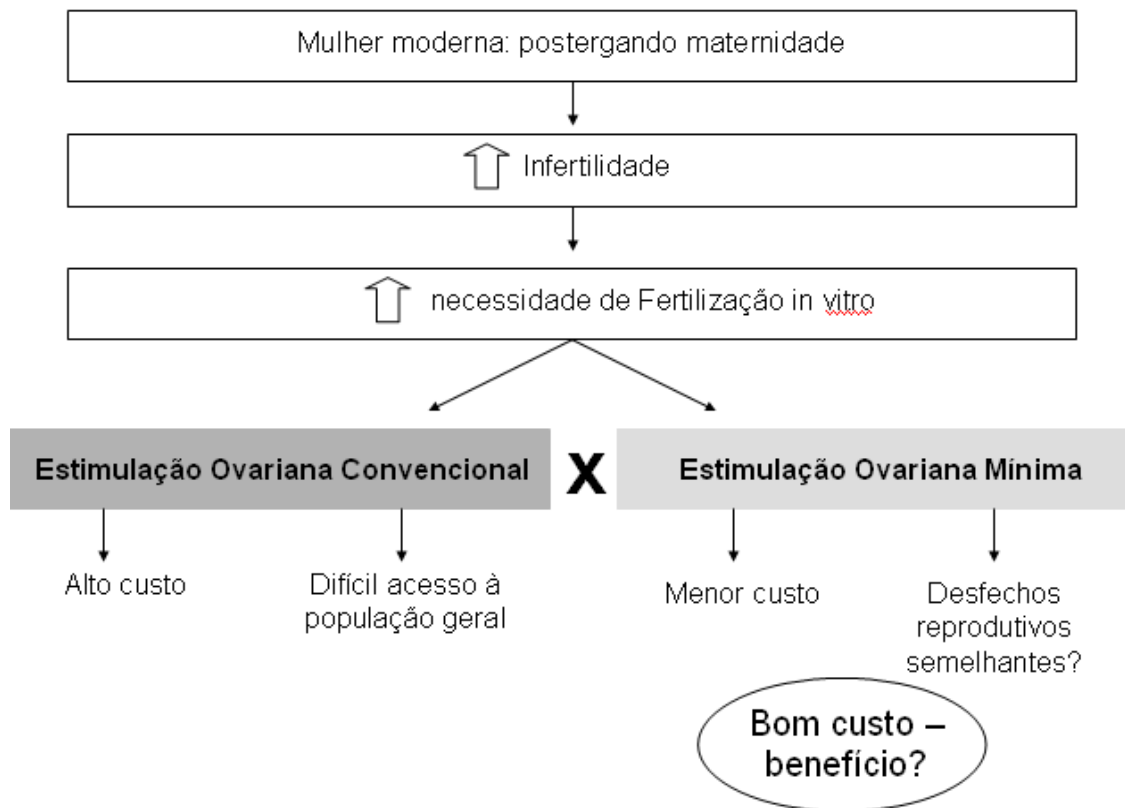


Figura 1. Organograma de Marco Conceitual

2.3 Etapas da fertilização *in vitro* e estimulação ovariana

A principal técnica de reprodução assistida é a Fertilização *in vitro*. Esse tratamento consiste de várias etapas. A primeira fase é a estimulação ovariana, a qual objetiva mimetizar a etapa fisiológica do ciclo ovariano onde ocorre o recrutamento do folículo dominante e liberação do ócito. Esse estímulo, para pacientes submetidas à FIV, deve ser um pouco mais intenso a fim de se obter o recrutamento de um número maior de folículos (11). A estimulação é realizada pelo

do uso de gonadotrofinas exógenas, que podem ser a gonadotrofina menopausal humana (hMG), o FSH purificado (FSH-P), o FSH altamente purificado (FSH-HP) ou o FSH recombinante (FSHr). Após essa etapa, realiza-se a captura de oócitos através de uma punção ovariana guiada por ecografia transvaginal. A seguir, procede-se a fertilização em meio de cultura e posteriormente a transferência uterina do embrião.

Para a fase de estimulação ovariana, existem vários protocolos que podem ser adotados. Desde o final da década de 80 e início dos anos 90, houve uma disseminação do protocolo que utiliza altas doses de gonadotrofinas por diversas razões, dentre as quais podemos citar: o aumento no número de oócitos recrutados, o desejo de se obter embriões excedentes para criopreservação e a introdução dos protocolos que utilizavam os agonistas do GnRH, os quais preveniam o surgimento precoce do LH, mas, por outro lado, exigiam doses mais altas de gonadotrofinas (12).

Esse tipo de estimulação, entretanto, pode ocasionar algumas consequências, como a síndrome do hiperestímulo ovariano (*ovarian hyperstimulation syndrom -OHSS*), que consiste em um extravazamento de líquido para o espaço extra-vascular, ocasionando intenso desconforto abdominal. Essa condição normalmente é autolimitada, mas pode variar de grau leve a grave, podendo ser necessária a internação da paciente em unidades de tratamento intensivo (13).

Além do risco de hiperestímulo ovariano, a estimulação convencional (que utiliza altas doses diárias de gonadotrofinas) eleva as taxas de gestações múltiplas e o custo do tratamento, aumenta o estresse e o desconforto durante o tratamento. Estudos recentes têm evidenciado ainda alguns efeitos deletérios decorrentes dos altos níveis de estradiol durante a estimulação ovariana convencional, como desenvolvimento de pré-eclampsia durante a gestação, neonatos pequenos para idade gestacional, neonatos com baixo peso ao nascer e crianças com problemas cardiovasculares. (3).

Sabe-se que Louise Brown, primeiro bebê no mundo nascido fruto de uma fertilização in vitro em 1978, foi originado a partir da fertilização de um único oócito

pré-ovulatório coletado no curso de um ciclo natural (12). No entanto, em meados dos anos 80, o conceito de estimulação ovariana para captura de mais de um oócito começou a ganhar força visando aumentar as possibilidades de sucesso do tratamento e, a partir de então, o protocolo para estimulação ovariana foi cada vez mais ousado, com doses de gonadotrofinas cada vez maiores.

No entanto, há uma necessidade de reduzir os nascimentos múltiplos e melhorar os desfechos tanto maternos quanto neonatais (27). Diante das possíveis consequências causadas pelas altas dosagens de gonadotrofinas, tem-se tentado criar alternativas para essa etapa da FIV com o intuito de diminuir o desconforto físico e emocional das pacientes e reduzir o custo do tratamento, uma vez que as gonadotrofinas ainda apresentam um valor elevado.

Muitos estudos evidenciaram que os ciclos de FIV de estimulação ovariana com baixas doses de gonadotrofinas, quando comparados com as doses altas utilizadas, apresentam taxas de gestação muito razoáveis, apesar do baixo número de oócitos recrutados. Além disso, a ocorrência de gestações múltiplas é incomum e a de OHSS bastante rara em mulheres que utilizaram protocolo de estimulação ovariana mínima. (12).

2.4 Estimulação ovariana mínima

Estimulação ovariana mínima consiste no protocolo que objetiva recrutar no máximo cinco oócitos por ciclo e utiliza droga indutora de ovulação por via oral, associada a doses baixas de gonadotrofinas. Segundo a International Society for Mild Approaches in Assisted Reproduction, essa estimulação visa ser mais “fisiológica”, utilizando menos medicamentos, minimizando os riscos e os custos, tornando o tratamento de reprodução assistida mais amigável à paciente (14). A estimulação mínima reduz a dor devido às injeções e reduz dramaticamente o custo com as drogas (15).

Alguns estudos têm comparado a estimulação ovariana com doses de gonadotrofina tradicional com protocolos que utilizam baixas doses de

gonadotrofinas associadas ao uso do Letrozole. Um estudo retrospectivo comparou desfechos em 141 ciclos de FIV utilizando estimulação mínima (Letrozole 2,5mg por 5 dias associado a baixas doses de hMG) *versus* protocolo convencional (altas doses de gonadotrofinas - 300UI/dia) em pacientes com baixa reserva ovariana. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o número de óvulos fertilizados na estimulação mínima e convencional (1.5 ± 1.1 versus 1.5 ± 1.2 , respectivamente, $p > 0.05$) e o número de embriões transferidos por ciclo 1.8 ± 0.7 versus 1.4 ± 1.2 , respectivamente, $p > 0.05$). No entanto, as taxas de gestação clínica (31.4% versus 12.7%, $p < 0.05$, estimulação mínima versus convencional) e o número de nascidos vivos (21.4% versus 7.0%, $p < 0.05$) foram significativamente maiores no grupo de estimulação mínima se comparado ao grupo de estimulação convencional (7).

Outro estudo comparou protocolo convencional versus mínimo em pacientes má respondedoras submetidas à FIV em um ensaio clínico randomizado. Das 695 pacientes, 355 receberam Citrato de Clomifeno associado a gonadotrofinas e antagonista do GnRH e 340 receberam protocolo convencional de estimulação com altas doses de gonadotrofinas. O grupo das pacientes submetidas à estimulação convencional apresentou menos taxa de cancelamento de ciclo, maior número de oócitos maduros e embriões. No entanto, as taxas de implantação, gestação e gestação em curso até 12 semanas foram comparáveis entre os dois grupos. (16)

Há, ainda, questionamentos a respeito de outros danos causados pela estimulação ovariana exagerada, como piores taxas de implantação e desfechos fetais e neonatais indesejados. Alguns autores afirmam que reduzindo o número de oócitos recuperados o tratamento se torna mais atraente e amigável, uma vez que diminui desconforto e estresse para a paciente. Além disso, altos níveis de estradiol é deletério para adesão embrionária, principalmente pelo efeito tóxico direto no embrião. Se pode otimizar o sucesso da FIV sem comprometer significativamente a segurança, custo e o conforto da paciente (3). Alguns desfechos gestacionais e neonatais também estão sendo associados à estimulação convencional e altos níveis de estradiol. Experimentos em animais mostraram que altas concentrações de estradiol no primeiro trimestre de gestação poderiam prejudicar o fluxo sanguíneo placentário, levando a uma restrição de crescimento fetal (3). Esse alto índice de estradiol no início da gestação também pode estar relacionado a desfechos como

neonatos com baixo peso ao nascer ou pequenos para idade gestacional (3). Conclui-se que níveis suprafisiológicos de estradiol deveriam ser evitados, preferindo-se estimulações ovarianas mais moderadas.

Portanto, a estimulação ovariana mínima está associada à segurança para paciente, além de ser um protocolo mais bem tolerado e menos oneroso (27).

2.5 Citrato de Clomifeno

O Citrato de Clomifeno (CC) é um modulador de receptor estrogênico seletivo, que apresenta tanto efeitos estrogênicos quanto anti-estrogênicos. Ele atua ocupando, primariamente, os receptores estrogênicos hipotalâmicos. Isso acarreta um aumento na liberação de GnRH através do bloqueio de mecanismos de feedback negativo, aumentando, assim, os níveis do hormônio folículo estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH). Esse aumento de gonadotrofinas endógenas estimula os ovários e favorece o crescimento do número de folículos recrutados (5). A ideia de usar o CC nos ciclos de FIV é desenvolver uma estimulação mais amigável para paciente, diminuindo a dose total de gonadotrofina utilizada e reduzindo, assim, custos com o tratamento (5).

Um estudo prospectivo e randomizado comparou desfechos de FIV de pacientes tratadas com CC associado a baixas doses de gonadotrofinas com aquelas que utilizaram a estimulação tradicional, ambos os grupos utilizando o protocolo longo de agonistas de GnRH. O número de oócitos, número total de embriões e o número de embriões transferidos foi significativamente maior no grupo da estimulação convencional. No entanto, não houve diferença significativa na taxa de gestação clínica e gestação em curso nos dois grupos (17).

2.6 Inibidor da aromatase

A necessidade de uma alternativa ao Citrato de Clomifeno para indução da ovulação foi constatada desde a década de 90, devido, principalmente, ao efeito negativo antiestrogênico no endométrio e no muco cervical. Diante disso, o inibidor da aromatase - Letrozole - surge como uma promissora droga indutora de ovulação (18).

O Letrozole é um potente inibidor da aromatase de terceira geração, originalmente aprovado para suprimir a produção estrogênica em mulheres com neoplasia de mama receptora de estrogênio. Nos últimos anos, tem-se aumentado significativamente sua utilização para indução da ovulação em pacientes inférteis (7).

A administração precoce de Letrozole na fase folicular do ciclo menstrual bloqueia a síntese de estrogênio o que ocasiona um aumento da secreção de FSH, estimulando, assim, o recrutamento e o crescimento dos folículos antrais. Além disso, o Letrozole bloqueia a conversão de androgênios em estrogênio no folículo ovariano, tecido periférico e no cérebro, levando a um aumento nos níveis de androgênios ovarianos e, conseqüentemente, a uma elevação da expressão do receptor de FSH nas células da granulosa folicular (16). Dessa forma, já é sabido que o Letrozole pode melhorar a resposta ovariana ao FSH em pacientes más-responderas (19).

Desfechos favoráveis têm sido relatados com uso do Letrozole na estimulação ovariana, incluindo redução na dose de gonadotrofina consumida, diminuição do custo da FIV e aumento no número de oócitos e oócitos maduros. A taxa de gestação é comparável com a da estimulação ovariana convencional (5).

Recentemente, vários autores estão estudando e advogando que o uso do inibidor da aromatase, associado a gonadotrofinas, em ciclos de FIV pode ainda melhorar a receptividade endometrial por aumentar a expressão de integrina no endométrio e por diminuir a concentração de estrogênio para níveis mais fisiológicos, o que melhora a receptividade endometrial e a taxa de implantação (5,20).

2.7 Critérios de Bologna: conceito de paciente má- respondedora

Desde a primeira descrição de paciente má-respondedora com Garcia et al., 1983, cada autor utilizava diferentes critérios para definir e conceituar esse grupo de pacientes (21). Esse fato não permitia que se obtivessem evidências científicas suficientes para avaliar qualquer intervenção nessas pacientes, devido, principalmente, ao pequeno tamanho amostral e à heterogeneidade dos estudos (22).

Sabe-se que os principais fatores de risco para pobre resposta ovariana são idade materna avançada, reserva ovariana diminuída e má-resposta à estimulação ovariana prévia.

A idade materna maior ou igual a 40 anos pode ser considerada o fator de riscos mais relevante para uma resposta ovariana baixa. A prevalência de baixa resposta ovariana aumenta com a idade e essa prevalência chega a mais de 50% nas mulheres com mais de 40 anos. Quando uma paciente jovem apresenta uma reserva ovariana diminuída, aberrações numéricas e estruturais dos cromossomos devem ser investigadas, uma vez que isso poderá implicar em menopausa precoce e resposta insatisfatória às gonadotrofinas durante a estimulação ovariana.

Os testes que avaliam a reserva ovariana são diversos (FSH basal, volume ovariano, contagem de folículos antrais e hormônio anti-mulleriano). Uma meta-análise publicada em 2008 demonstrou que o uso combinado dos testes não é superior que um teste isolado para prever má-resposta. Concluiu-se, então, que a contagem de folículos antrais (CFA) e o hormônio anti-mulleriano (HAM) são os testes que apresentam as melhores taxas de especificidade e sensibilidade para prever resposta ovariana e, portanto, devem ser considerados como melhores marcadores de reserva ovariana (22).

A má-resposta à estimulação é diagnosticada quando capturam-se 3 oócitos ou menos durante uma estimulação ovariana convencional.

Diante dessa heterogeneidade de conceitos, um grupo de experts se reuniu em Bologna no ano de 2010 para criar um consenso sobre o conceito de paciente

classificada como má respondedora. Pelo menos, dois dos três critérios abaixo devem estar presentes (Critérios de Bologna):

- (I) Idade materna avançada (≥ 40 anos);
- (II) Teste de reserva ovariana anormal (CFA $< 5-7$ folículos ou HAM $< 0.5 - 1.1$ ng/ml);
- (III) Má-resposta em ciclo de estimulação ovariana convencional (≤ 3 óocitos).

2.8 Fertilização *in vitro*: aspectos econômicos e análise de custo-efetividade

Sabe-se que a Fertilização *in vitro* ainda é um tratamento oneroso e a estimulação ovariana convencional é responsável por uma parcela considerável desse valor. Isso se deve não apenas ao custo direto com as medicações, mas também às possíveis implicações que essa estimulação ovariana convencional pode gerar. Já foi demonstrado que a proporção de casais que realizaram FIV e tiveram gestação múltipla foi 0,5% naqueles submetidos à estimulação ovariana mínima *versus* 13,1% nos que utilizaram a estimulação convencional (2). Na Austrália, a taxa de nascimentos múltiplos oriundos de tratamentos de Reprodução Assistida é de 18 a 22% (9). A gestação múltipla, por sua vez, está associada a trabalho de parto prematuro, a restrição de crescimento intrauterino e a perdas fetais (23, 24). As gestações múltiplas estão associadas a altas taxas de morbi-mortalidade infantil, parecendo ser essa a principal complicação do tratamento com Fertilização *in vitro* (2). O objetivo da reprodução assistida deve ser o nascimento de uma criança saudável e a estrutura econômica envolvida deve considerar os custos tanto financeiros quanto não financeiros das gestações múltiplas a longo prazo (9). Essas complicações elevam consideravelmente o investimento econômico para os sistemas de saúde.

Quando se analisa estratégias em saúde pública, é fundamental avaliar qual protocolo de estimulação ovariana apresenta o melhor custo-efetividade. Alocar recursos de forma mais eficaz significa beneficiar um maior número de pacientes. A

avaliação do custo-efetividade de uma FIV depende do quanto a sociedade está disposta a pagar por um bebê nascido vivo, e da idade da mulher e da causa/diagnóstico dessa infertilidade (25)

Segundo o Drug and therapeutics committees da Organização Mundial de Saúde (2013), a comparação entre os custos de duas drogas deve considerar o custo total do tratamento e não apenas o custo direto com a medicação. Quando as drogas não são completamente semelhantes, a seleção deve ser feita com base em uma análise custo-eficácia. Em muitos casos, a escolha pode ser influenciada por outros fatores como propriedades da farmacocinética da droga ou ainda pela disponibilidade de armazenamento. (26)

Para que uma nova droga ou um novo protocolo possa ser utilizado, devem-se analisar questões como eficácia, efetividade, segurança, qualidade da droga, o seu custo e custo-benefício. Uma simples análise de preço da medicação é inadequada para determinar o custo real do tratamento. Deve-se analisar também o impacto nos custos para o sistema de saúde e os resultados para o paciente. O custo da aquisição da droga é o custo mais básico, mas não é seu custo total. Quando se avalia valor da droga, há 3 tipos de custos envolvidos para o sistema de saúde: o custo direto, o indireto e o intangível.

O custo direto abrange o gasto da aquisição da medicação, dos suplementos para administração e da equipe de saúde envolvida. Além disso, despesas com os possíveis efeitos colaterais induzidos pela droga, gastos com serviços de laboratórios e com materiais para armazenamento também devem ser computados como custos diretos. Como custos indiretos, deve-se avaliar o valor da doença para o paciente e a perda de atividades laborais em função da patologia. Já os custos intangíveis são mais subjetivos e, portanto, mais difíceis de serem mensurados, já que estão relacionados à qualidade de vida do paciente (26).

3 JUSTIFICATIVA

Sabe-se da crescente incidência de casais inférteis e do alto custo do procedimento de Fertilização *in vitro* para a maioria da população. Além disso, apesar dos grandes avanços nas técnicas de reprodução assistida, o sucesso no tratamento de pacientes más respondedoras ainda é um desafio e a terapia mais eficaz ainda é desconhecida (8). Nos últimos anos, vem ganhando força a tendência de se utilizar uma estimulação ovariana mais branda, com intuito de diminuir dose de gonadotrofina e custos do tratamento, e aumentar a aceitabilidade da paciente em relação ao tratamento e melhorar a receptividade endometrial. No entanto, na literatura ainda há poucos estudos comparando o custo-efetividade desses dois protocolos de estimulação ovariana. Diante disso, novas alternativas devem ser pesquisadas para tornar esse tratamento menos oneroso e desconfortável, oportunizando o melhor custo-efetividade, considerando uma tomada de decisão tanto individual como pública.

4 HIPÓTESES

4.1 Hipótese Nula

O uso da estimulação ovariana mínima em pacientes más-responderas, submetidas à FIV, apresentará o mesmo custo-efetividade se comparado ao uso da estimulação ovariana convencional, considerando taxa de gestação por transferência embrionária como principal desfecho analisado.

4.2 Hipótese alternativa

O uso da estimulação ovariana mínima em pacientes más-responderas, submetidas à FIV, apresentará melhor custo-efetividade se comparado ao uso da estimulação ovariana convencional, considerando taxa de gestação por transferência embrionária como principal desfecho analisado.

5 OBJETIVOS

O objetivo primário deste estudo é avaliar o custo-efetividade, no que se refere à taxa de gestação por transferência embrionária, da estimulação ovariana mínima comparando com a estimulação ovariana tradicional para um grupo específico de pacientes – más respondedoras - submetidas à Fertilização *in vitro*.

5.1 Objetivos secundários

Avaliar e comparar entre os dois grupos de estimulação ovariana:

- Número de oócitos recrutados na punção ovariana;
- Número de oócitos em metáfase II (MII)
- Número de embriões;
- Quantidade total de gonadotrofinas utilizada em cada grupo;
- Taxa de cancelamento de ciclo por ausência de resposta de crescimento folicular;
- Taxa de gestação em cada grupo.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Angel M, Ghose S, Gowda M. A randomized trial comparing the ovulation induction efficacy of clomiphene citrate and letrozole. *Journal of natural science, biology, and medicine*. 2014;5(2):450-2.
2. Heijnen EM, Eijkemans MJ, De Klerk C, Polinder S, Beckers NG, Klinkert ER, et al. A mild treatment strategy for in-vitro fertilisation: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*. 2007;369(9563):743-9.
3. Blumenfeld Z. Why more is less and less is more when it comes to ovarian stimulation. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2015;32(12):1713-9.
4. Rose B, Laky D, Rose S. A comparison of the use of clomiphene citrate and letrozole in patients undergoing IVF with the objective of producing only one or two embryos. *Facts, views & vision in ObGyn*. 2015;7(2):119-26
5. Haas J, Casper RF. In vitro fertilization treatments with the use of clomiphene citrate or letrozole. *Fertility and Sterility*. 2017;108(4):568-71.
6. Nargund G, Frydman R. Towards a more physiological approach to IVF. *Reproductive biomedicine online*. 2007;14(5):550-2.
7. Lazer T, Dar S, Shlush E, Al Kudmani BS, Quach K, Sojecki A, et al. Comparison of IVF outcomes between minimal stimulation and high-dose stimulation for patients with poor ovarian reserve. *International journal of reproductive medicine*. 2014; 2014: ID 581451.
8. Pilehvari S, ShahrokhTehraninejad E, Hosseinrashidi B, Keikhah F, Haghollahi F, Azimineko E. Comparison Pregnancy Outcomes Between Minimal Stimulation Protocol and Conventional GnRH Antagonist Protocols in Poor Ovarian Responders. *Journal of family & reproductive health*. 2016;10(1):35.
9. Chambers GM, Ho MT, Sullivan EA. Assisted reproductive technology treatment costs of a live birth: an age-stratified cost-outcome study of treatment in Australia. *Medical Journal of Australia*. 2006;184(4):155-8.
10. Griffiths A, Dyer SM, Lord SJ, Pardy C, Fraser IS, Eckermann S. A cost-effectiveness analysis of in-vitro fertilization by maternal age and number of treatment attempts. *Human Reproduction*. 2010;25(4):924-31.

11. Santen RJ, Strauss JF. Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. 2009. Philadelphia, Saunders/Elsevier
12. Zarek SM, Muasher SJ. Mild/minimal stimulation for in vitro fertilization: an old idea that needs to be revisited. *Fertility and sterility*. 2011;95(8):2449-55.
13. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI. Efficacy and safety of human menopausal gonadotrophins versus recombinant FSH: a meta-analysis. *Reproductive biomedicine online*. 2008;16(1):81-8.
14. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. Low-intensity IVF: real progress? *Reproductive biomedicine online*. 2011;23(3):274-8.
15. Zhang J, Chang L, Sone Y, Silber S. Minimal ovarian stimulation (mini-IVF) for IVF utilizing vitrification and cryopreserved embryo transfer. *Reproductive biomedicine online*. 2010;21(4):485-95.
16. Revelli A, Chiadò A, Dalmaso P, Stabile V, Evangelista F, Basso G, et al. "Mild" vs. "long" protocol for controlled ovarian hyperstimulation in patients with expected poor ovarian responsiveness undergoing in vitro fertilization (IVF): a large prospective randomized trial. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2014;31(7):809-15.
17. Karimzadeh MA, Ahmadi S, Oskouian H, Rahmani E. Comparison of mild stimulation and conventional stimulation in ART outcome. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2010;281(4):741-6.
18. Kar S. Current evidence supporting "letrozole" for ovulation induction. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2013;6(2):93-98.
19. Abdel Mohsen I, Ezz El Din R. Minimal stimulation protocol using letrozole versus microdose flare up GnRH agonist protocol in women with poor ovarian response undergoing ICSI. *Gynecological Endocrinology*. 2013;29(2):105-8.
20. Simón C, Cano F, Valbuena D, Remohí J, Pellicer A. Implantation: Clinical evidence for a detrimental effect on uterine receptivity of high serum oestradiol concentrations in high and normal responder patients. *Human Reproduction*. 1995;10(9):2432-7.
21. Garcia JE, Jones GS, Acosta AA, Wright G. Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin follicular maturation for oocyte aspiration: phase II, 1981. *Fertility and sterility*. 1983;39(2):174-9.
22. Ferraretti A, La Marca A, Fauser B, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Human reproduction*. 2011;26(7):1616-24.

23. Shrestha D, La X, Feng HL. Comparison of different stimulation protocols used in in vitro fertilization: a review. *Annals of translational medicine*. 2015;3(10):137
24. Okun N, Sierra S, Wilson RD, Audibert F, Brock J-A, Campagnolo C, et al. Pregnancy outcomes after assisted human reproduction. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2014;36(1):64-83.
25. Eijkemans M, Kersten F, Lintsen A, Hunault C, Bouwmans C, Roijen L, et al. Cost-effectiveness of 'immediate IVF' versus 'delayed IVF': a prospective study. *Human Reproduction*. 2017;32(5):999-1008.
26. Holloway K, Green T, Organization WH. Drug and therapeutics committees: a practical guide. 2003. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
27. Nargund G, Datta AK, Fauser B. Mild stimulation for in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 2017;108:558-67.

ARTICLE

Cost-effectiveness of Minimal Ovarian Stimulation *versus* Conventional Ovarian Stimulation in Poor Responders Patients submitted to In Vitro Fertilization

ABSTRACT

Introduction: with the delay of maternity, the need and demand for assisted reproduction services have been on the rise. However, these treatments are still quite expensive and often are not available to a large part of the population. **Aim:** to assess the cost-effectiveness of minimal ovarian stimulation versus conventional stimulation regarding the rate of pregnancy due to embryo transfer in poor responders submitted to in-vitro fertilization (IVF). **Study Design:** prospective cohort study. **Method:** 101 patients -classified as poor responders - who underwent IVF from December 2016 to September 2017 at Centro de Reprodução Humana Insemine and Maternus Project, in Porto Alegre, were included in the study. Of these 101 patients, nine were excluded because they were 35 years old or younger. Fifty-seven patients were submitted to conventional ovarian stimulation and 35 to minimal stimulation. **Results:** All results were expressed as mean and standard deviation. There was no statistically significant difference between the conventional ovarian stimulation and the minimal stimulation groups regarding patient age (40.4 ± 2.8 versus 41.3 ± 2.4 , respectively, $p = 0.112$), body mass index (24.05 ± 2.7 versus 24.11 ± 2.9 , $p = 0.918$) and anti-müllerian hormone value (0.58 ± 0.7 versus 0.81 ± 0.96 , $p = 0.198$). Regarding the total dose of gonadotropins used, the conventional stimulation group took on average $2628.07 \text{ IU} \pm 788.37$ per cycle, while the patients

in the minimal stimulation group took on average $409.29 \text{ IU} \pm 495.60$, showing a statistically significant difference ($p = 0.001$). The number of oocytes captured by ovarian puncture was significantly higher in the conventional stimulation group (2.04 ± 1.8) when compared with the minimal stimulation group (1.09 ± 1.2), $p= 0.003$. The same happened to the total number of embryos, 1.26 ± 1.3 versus 0.54 ± 0.9 , $p= 0.002$, respectively. The conventional stimulation group had a total cost with ovulation inducing drugs of BRL 3,932.25, while for the minimal stimulation group it was BRL 858.05. The embryo transfer pregnancy rate was 17.9% versus 8.3% in the traditional and minimal stimulation groups, respectively ($p=0.423$). The relative risk was 0.46, showing that the conventional stimulation group had 2.1 times as many embryo transfer pregnancies as minimal stimulation, but at a four-fold cost for gonadotropins. Thus, the cost of a traditional stimulation pregnancy by initiated cycle was BRL 31,458.00, and in the minimal ovarian stimulation group, each pregnancy cost BRL 27,457.60. The increase in cost-effectiveness was BRL 32,791.47, that is, this is the cost for an additional pregnancy outcome. Extrapolating our data to the state of Rio Grande do Sul (south of Brazil), in a decision to spend on medication in poor responders; the choice of a conventional stimulation would reach a total of 608 pregnancies with a total cost of BRL 13,318,531.00. However, using minimal stimulation, we would have 282 pregnancies with a cost of BRL 2,906,215.00.

Conclusion: Although the RR of pregnancies after use of conventional treatment to induce ovulation in women submitted to IVF was 2.1, there was an expense with drugs 4 times greater. These findings can help in a decision making, either individually or in public health strategies. Considering the cost-effectiveness of using minimal stimulation protocol in patients with poor responders, a greater number of

women could be treated and, consequently, a greater number of pregnancies achieved, in spite of the lower embryo transfer pregnancy rate.

Keywords: In-vitro fertilization, minimal ovarian stimulation, conventional ovarian stimulation, poor ovarian response, cost-benefit/cost-effectiveness.

INTRODUCTION

Infertility affects approximately 10-15% of couples at reproductive age (1). One of the causes of these alarming statistics is the postponement of maternity nowadays, which results in a natural decline in ovarian reserve and quality and leads to an increased time of exposure to agents that may cause reproductive harm to couples.

In view of this scenario, assisted reproduction techniques have been gaining prominence, with in-vitro fertilization (IVF) being the treatment with the highest complexity and best success rates for women having tubal factor infertility or low ovarian reserve. Traditional IVF consists of a strong ovarian stimulation regime with the objective of obtaining a greater number of oocytes for posterior IVF. However, this may cause discomfort to the patient and high cost with the use of medications (2). In addition, conventional stimulation causes a significant increase in estradiol levels, and recent studies have shown that the supraphysiologic levels of estradiol in the late follicular phase of ovarian stimulation are correlated with high rates of small for gestational age newborns and low birth weight (3).

As a result, attempts have been made to create alternatives to minimize these unfavorable outcomes, and it is in this context that in-vitro fertilization protocols using minimal ovarian stimulation, in which oral medications and lower doses of gonadotropins are taken, when compared with conventional stimulation, have become increasingly popular (4). Many patients eventually choose a simpler, less expensive and more natural treatment when pregnancy rates are acceptable (5).

Some studies have compared in-vitro fertilization outcomes using minimal ovarian stimulation protocols with high stimulation doses in poor responders. Lazer et al., in a retrospective cohort study showed that the clinical pregnancy and birth rates were significantly higher in the group that was subjected to minimal stimulation (6). However, these data are still quite heterogeneous, presenting contradictory findings and outcomes (7).

In the literature, there is still a gap in regard to economic studies addressing the field of human reproduction (8). Assessing the costs of these different stimulation methods and comparing their outcomes are important steps in the attempt to achieve less costly treatments, especially in patients considered to be poor responders. The low chance of success in older women has a major effect on the cost of a child born as a result of assisted reproduction treatment (9). A reduction by nearly 70% in the cost of medications in the minimal stimulation group is estimated, when compared with the traditional stimulation group.

Therefore, the objective of this study is to evaluate the cost-effectiveness, as regards embryo transfer pregnancy rates, of minimal ovarian stimulation versus conventional ovarian stimulation in poor responders submitted to in vitro fertilization.

METHODOLOGY

This study is a prospective cohort. The sample will be of convenience, including all poor responders, according to the Bologna Criteria, who will be submitted to In-vitro Fertilization from December 2016 to September 2017 at the Centro de Reprodução Insemine and Projeto Maternus. In the period above, 101 poor responders will be subjected to in-vitro fertilization treatment. Of these, nine patients at age 35 or younger were excluded from the analysis. Fifty-seven patients underwent conventional ovarian stimulation and 35, minimal stimulation, according to Figure 1.

Group 1 - conventional ovarian stimulation - have taken 300 IU/ ay of human menopausal gonadotropin starting on the third day of the cycle (according to Figure

2) and its dose will be adjusted according to the ultrasound monitoring of the ovarian response every two days. The use of the GnRH antagonist will be defined according to a flexible protocol and will start once at least one follicle has reached the mean diameter of 13-14 mm, being kept until hCG is administered. Once the mean diameter of at least one follicle has reached 17mm or more, 5000 IU of subcutaneous hCG will be administered. Approximately 36 hours after the administration of hCG, ovarian puncture is performed to remove oocytes, and three days later the embryo will be transferred.

Group 2 - minimal stimulation - initiates the protocol of ovarian stimulation using Letrozole 5mg/day from the third to the seventh day of the cycle, associated with human menopausal gonadotropin 150 IU/ day from the seventh day of the cycle for 3 to 5 days. The GnRH antagonist will also be started according to the flexible protocol, following the same criteria as in the conventional stimulation group. 5000 IU of human chorionic gonadotropin (hCG) is administered at the time when at least one follicle reach the mean diameter of 17mm on transvaginal ultrasound, as shown in Figure 3. An ultrasound-guided ovarian puncture is performed 36 days after the administration of hCG, and the embryo is transferred on the third day after puncture. The luteal phase support will be performed similarly in the two groups using micronized progesterone 600mg/day, vaginally, starting on the day of the ovarian puncture.

Effectiveness, in our study, was evaluated by means of the embryo transfer pregnancy rate (positive Beta Human Chorionic Gonadotropin test). The increase in cost-effectiveness was calculated through the difference of the costs of both ovarian stimulation protocols divided by the difference of the effectiveness of the two protocols and it means the extra cost that each additional pregnancy represents.

The pregnancy rate was evaluated by embryo transfer because in this specific subgroup of patients, the cycle cancellation rate and the absence of oocytes captured in the ovarian puncture are high (15).

Eligibility Criteria

All patients classified as poor responders according to the Bologna Criteria who will undergo in vitro fertilization from December 2016 to September 2017 at the Centro de Reprodução Humana Insemine and Maternus Project are eligible to participate in the study.

Inclusion Criteria

- Patients with a low ovarian reserve characterized by a level of anti-müllerian hormone below 1.2ng/ml;
- Patients with a low ovarian response, characterized by the retrieval of at most three oocytes in the IVF cycle;
- Patients over age 35.

Exclusion Criteria

- Patients aged 35 or younger, even with a low ovarian reserve or poor ovarian response in the previous IVF cycle;
- Patients suffering from Polycystic Ovary Syndrome.

Statistical Analysis

Demographic data will be compared using the Student t test for continuous variables or the chi-square test for categorical variables. Nonparametric tests will be used, if appropriate. The level of significance will be 5%. Data will be tabulated in Excel and analyses will be carried out using the statistical package SPSS 20. The

study was submitted and approved by the Research Ethics Committee at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Economic evaluation was performed according WHO guidelines for drugs (14).

RESULTS

A total of 92 IVF cycles was analyzed. Patient demographic and clinical data are shown in Table 1. All results will be expressed as mean and standard deviation. There was no statistically significant difference between the conventional ovarian stimulation and the minimal stimulation groups regarding patient age (40.4 ± 2.8 versus 41.3 ± 2.4 , respectively, $p = 0.112$), body mass index (24.05 ± 2.7 versus 24.11 ± 2.9 , $p = 0.918$) and serum anti-Müllerian hormone levels (0.58 ± 0.7 versus 0.81 ± 0.96 , $p = 0.198$). Regarding the total dose of gonadotropins used, the conventional stimulation group took on average $2628.07 \text{ IU} \pm 788.37$ per cycle, while the patients in the minimal stimulation group took on average $409.29 \text{ IU} \pm 495.60$, showing a statistically significant difference ($p = 0.001$). However, the number of stimulation days was similar (9.72 ± 2.7 versus 8.83 ± 4.1 , $p = 0.213$) between both groups. The number of oocytes retrieved was significantly higher in the conventional stimulation group (2.04 ± 1.8) when compared with the minimal stimulation group (1.09 ± 1.2), $p = 0.003$. The same happened to the number of MII oocytes (1.77 ± 1.6 versus 1.0 ± 1.2 , $p = 0.009$) and the total number of embryos, 1.26 ± 1.3 versus 0.54 ± 0.9 , $p = 0.002$, respectively. The pregnancy rate was 12.5% per initiated cycle in the traditional stimulation group, while for minimal stimulation the pregnancy rate was 3.1% per initiated cycle, $p = 0.141$. When the embryo transfer pregnancy rate is assessed, 18.9% versus 8.3% is observed, respectively, $p = 0.423$.

Cost analysis:

A unit of human menopausal gonadotropin is known to cost currently Brazilian Reals (BRL) 1.47, on average. In view of this, a mean expense of BRL 3,932.25 was observed on the use of gonadotropin per cycle in the conventional stimulation group. On the other hand, patients who used minimal ovarian stimulation spent BRL 858.05 for ovulation induction per cycle, including human menopausal gonadotropin

and aromatase inhibitor, according to Figure 4. This means a 78.2% reduction in the cost of medications.

When analyzing the cost per egg and per embryo, the amount spent per egg in the conventional stimulation was observed to be BRL 1,927.57, while in minimum stimulation it was BRL 787.20. If the cost of each embryo is calculated, in traditional stimulation an amount of BRL 3,120.83 is found, while, in the alternative protocol, each embryo represented approximately 50% of this amount, BRL 1,588.98, as shown in Figure 5.

The cost of pregnancy per initiated cycle in the traditional stimulation was BRL 31,458.00. In the minimal ovarian stimulation group, each pregnancy cost BRL 27,457.60 per initiated cycle. The relative risk (RR) was 0.46, and the number needed to treat (NNT) was 10. The increase in cost-effectiveness was BRL 32,791.47 per initiated cycle and BRL 31,971.68 per embryo transfer. The cycle cancellation rate due to lack of response was 1.75% (one patient in 57 cycles) in the traditional stimulation group, while in the minimum stimulation group it reached 8.6% of the initiated cycle (three patients in 35 cycles), according to Table 2 .

According to Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), the population of the Rio Grande do Sul (RS) state in 2017 is 11,290,000 inhabitants. The need for in vitro fertilization cycles in our state is approximately 1500 cycles per each 1 million inhabitants, which is quite similar to the rates in Europe and Australia (8). It is known that nearly 20% of cycles are from poor responders (11) and, therefore, we would have a number of 3,387 cycles with a poor response in RS. According to our study, if we used conventional stimulation for this total of necessary cycles, there would be 608 pregnancies with a total gonadotropin cost of BRL 13,318,531.00, whereas if we used minimal stimulation, there would be 282.2 pregnancies totaling a gonadotropin cost of BRL 2,906,215.00, as shown in Table 3.

The difference in expense between both stimulation groups for the 3,387 cycles needed would be BRL 10,412,315.00. If we came up with a public health approach and had this amount of BRL10,412,315.00, we could perform 2,648 new cycles of traditional ovarian stimulation, resulting in 474 pregnancies and 12,135

cycles of minimal ovarian stimulation, which would account for 1,007 pregnancies, according to the scheme represented in Figure 6.

DISCUSSION

Today, the postponement of maternity, due to social or professional issues, is virtually an irreversible reality. This leads to an increasing demand for assisted reproduction treatments, and making them more accessible to the entire population is a public and private health challenge. In Europe, there was a 13% increase in the demand for Assisted Reproduction services between 2002 and 2003 (10), and the increase in this demand results in higher costs for the government (9).

It is also known that assisted reproduction treatment is three to four times less cost-effective for women aged 40 or over compared with younger women (8).

This increased need for Assisted Reproduction services associated with the economic impact of this has led to a debate about the viability of using public funds for treating women with low chances of success (9). This discussion is fed by evidence that the efficacy of assisted reproduction technology can significantly vary with the population treated, most notably with women's age and the number of previous unsuccessful attempts (9). According to data from the USA Centers for Disease Control and Prevention (CDC), women aged 43 or over who undergo reproductive treatment have only a 2% chance of having a child. Those aged 40 have a 16% chance, and those who are under 35, 37% (13). In view of this, it is necessary to create alternatives to make these treatments less expensive, especially for those patients classified as poor responders, for whom pregnancy rates are very low and financial investment for treatment is very high.

The conventional stimulation group was observed to have a pregnancy rate twice as high as the minimal stimulation group, but its expense on medication was 4 times higher. It would be necessary to treat ten additional patients from each group to achieve an extra pregnancy outcome in each group. In addition, a significant increase in cost-effectiveness was observed. Is it reasonable to pay BRL 32,791.47

to have an additional pregnancy? This is a question that should be made. Society and patients need to know about these values and decide if they are willing to invest this amount.

In our study, we noted a significant reduction in the cost of drug treatment for ovulation induction when minimal ovarian and conventional stimulation are compared. These savings can be decisive and enable many couples to undergo treatment.

We also observe that if we had to develop strategies for public health and had a specific resource available to be allocated in order to benefit the largest number of people as possible, the use of minimal ovarian stimulation would be cost-effectiveness for this type of patient (poor responder), although the pregnancy rate per embryo transfer is twice as low in patients who undergo minimal stimulation. The pregnancy rate found in our study, in this population subgroup, was similar to that found in major studies in the literature. (12)

We also found that, if we analyze a patient individually, the treatment that seems to show the best pregnancy rates is conventional stimulation. The cost-effectiveness ratio for each stimulation protocol must be discussed with the couple that will be subjected to treatment, and the decision about which protocol should be followed must be made jointly.

This study shows some degree of originality and novelty and has fulfilled its purpose of assessing the cost-effectiveness of two different ovarian stimulation protocols in IVF treatment, most notably in the public health sector. This study brings a new and important ethical question: the rational use of drugs for ovarian stimulation in patients with reserved prognosis submitted to an IVF.

This study shows a few limitations: the fact that not all direct (syringes/supplies and staff for administration) and indirect (missing work, for example) costs were calculated is a conservative bias in the study. If all these expenses had been computed, the cost of traditional ovarian stimulation would be even higher, as it makes use of injectable medications and causes more discomfort and, probably, more working days are lost. Quality of life was not evaluated either. However, we know that the stress arising from the use of injectable medications and the greater

strictness in the ultrasound screening required in this conventional stimulation protocol leads these patients to have greater psychological stress.

CONCLUSIONS

With this study, we can conclude that some reproductive endpoints were improved using conventional stimulation (oocyte, MII and embryo number) compared to minimal ovarian stimulation. However, if we analyze the cost-effectiveness of these two protocols in poor responders, from a public health perspective, we would be able to benefit and give an opportunity to a larger number of people by using minimal stimulation.

Furthermore, minimal stimulation is less financially onerous and more patient-friendly, reducing the stress arising from treatment.

BIBLIOGRAPHIC REFERENCES:

1. Angel M, Ghose S, Gowda M. A randomized trial comparing the ovulation induction efficacy of clomiphene citrate and letrozole. *Journal of natural science, biology, and medicine*. 2014;5(2):450-2.
2. Heijnen EM, Eijkemans MJ, De Klerk C, Polinder S, Beckers NG, Klinkert ER, et al. A mild treatment strategy for in-vitro fertilisation: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*. 2007;369(9563):743-9.
3. Blumenfeld Z. Why more is less and less is more when it comes to ovarian stimulation. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2015;32(12):1713-9.
4. Rose B, Laky D, Rose S. A comparison of the use of clomiphene citrate and letrozole in patients undergoing IVF with the objective of producing only one or two embryos. *Facts, views & vision in ObGyn*. 2015;7(2):119-26
5. Nargund G, Frydman R. Towards a more physiological approach to IVF. *Reproductive biomedicine online*. 2007;14(5):550-2.
6. Lazer T, Dar S, Shlush E, Al Kudmani BS, Quach K, Sojecki A, et al. Comparison of IVF outcomes between minimal stimulation and high-dose

- stimulation for patients with poor ovarian reserve. *International journal of reproductive medicine*. 2014; 2014: ID 581451.
7. Pilehvari S, ShahrokhTehraninejad E, Hosseinrashidi B, Keikhah F, Haghollahi F, Azimineko E. Comparison Pregnancy Outcomes Between Minimal Stimulation Protocol and Conventional GnRH Antagonist Protocols in Poor Ovarian Responders. *Journal of family & reproductive health*. 2016;10(1):35.
 8. Chambers GM, Ho MT, Sullivan EA. Assisted reproductive technology treatment costs of a live birth: an age-stratified cost-outcome study of treatment in Australia. *Medical Journal of Australia*. 2006;184(4):155-8.
 9. Griffiths A, Dyer SM, Lord SJ, Pardy C, Fraser IS, Eckermann S. A cost-effectiveness analysis of in-vitro fertilization by maternal age and number of treatment attempts. *Human Reproduction*. 2010;25(4):924-31.
 10. Andersen AN, Goossens V, Gianaroli L, Felberbaum R, De Mouzon J, Nygren K. Assisted reproductive technology in Europe, 2003. Results generated from European registers by ESHRE. *Human Reproduction*. 2007;22(6):1513-25.
 11. Ubaldi FM, Rienzi L, Ferrero S, Baroni E, Sapienza F, Cobellis L, et al. Management of poor ovarian responders in IVF. *Reproductive biomedicine online*. 2005;10(2):235-46.
 12. Busnelli A, Papaleo E, Del Prato D, La Vecchia I, Iachini E, Paffoni A, et al. A retrospective evaluation of prognosis and cost-effectiveness of IVF in poor responders according to the Bologna criteria. *Human Reproduction*. 2014;30(2):315-22.
 13. USA Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Available at: <https://www.cdc.gov>.
 14. Holloway K, Green T, Organization WH. Drug and therapeutics committees: a practical guide. 2003. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
 15. Nargund G, Datta AK, Fauser B. Mild stimulation for in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 2017; 108:558-67.

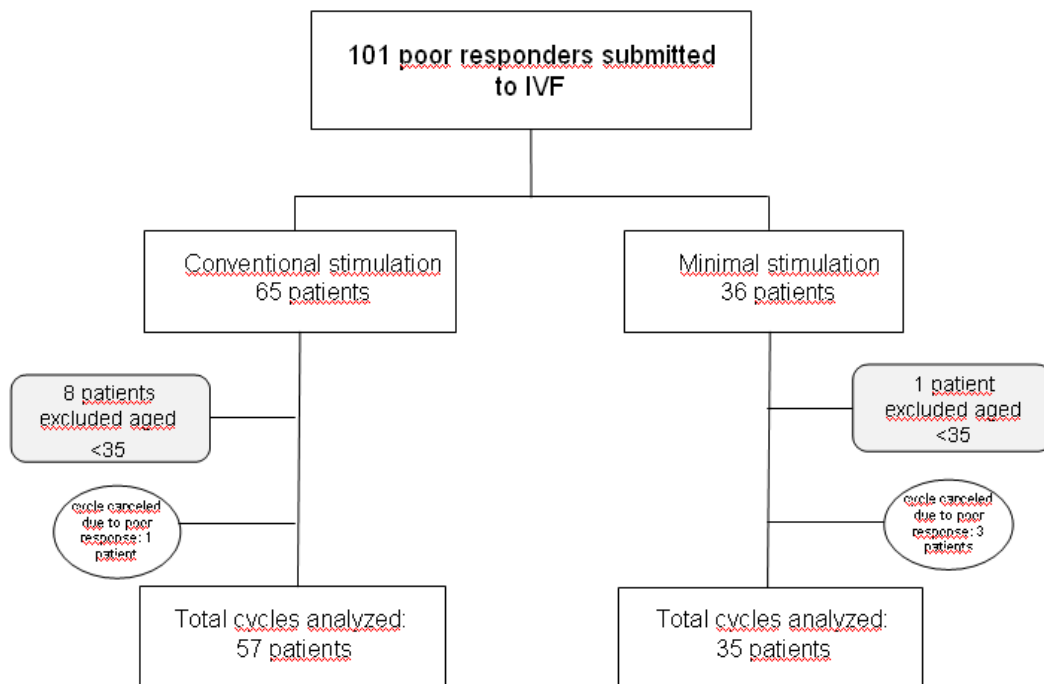


Figure 1: Patient flow chart

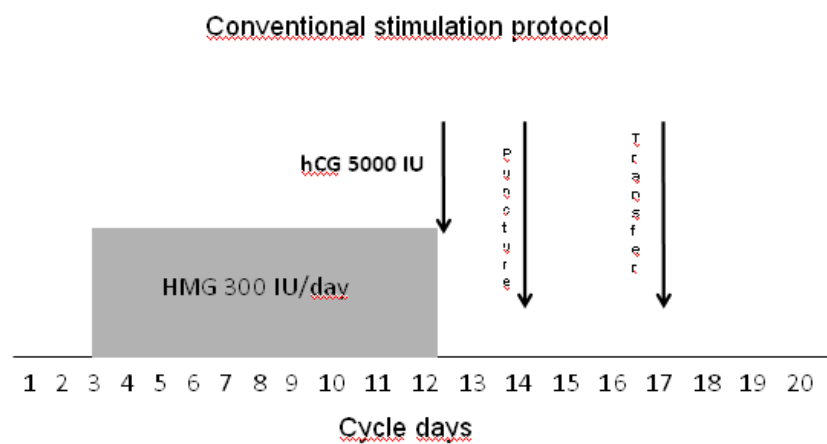


Figure 2: Scheme of treatment using conventional ovarian stimulation

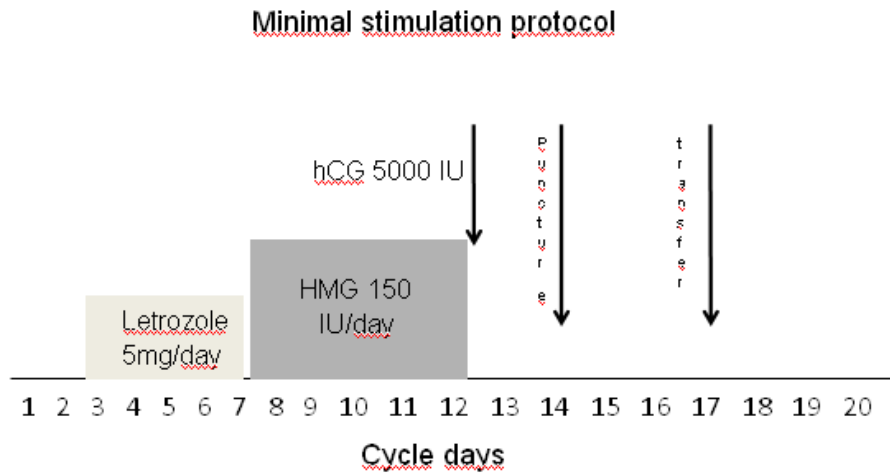


Figure 3: Scheme of treatment using minimal ovarian stimulation

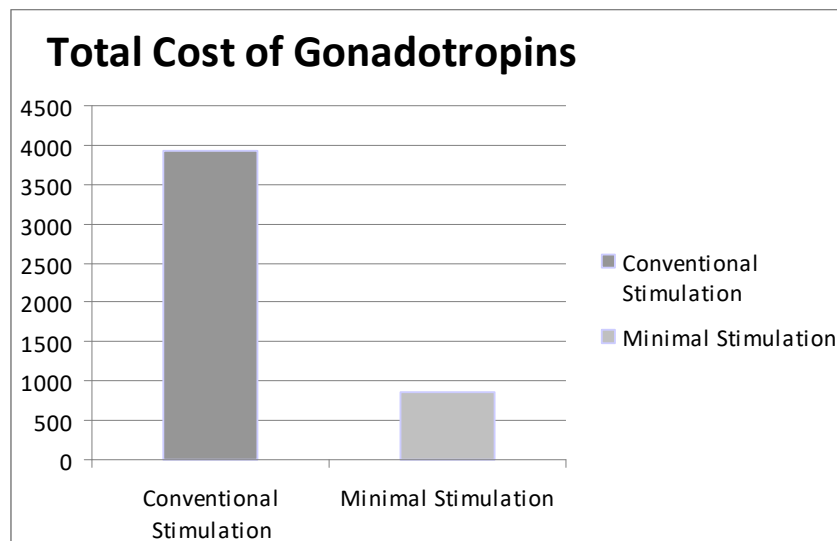


Figure 4: Comparison of the total cost of ovarian stimulation between the two protocols under study.

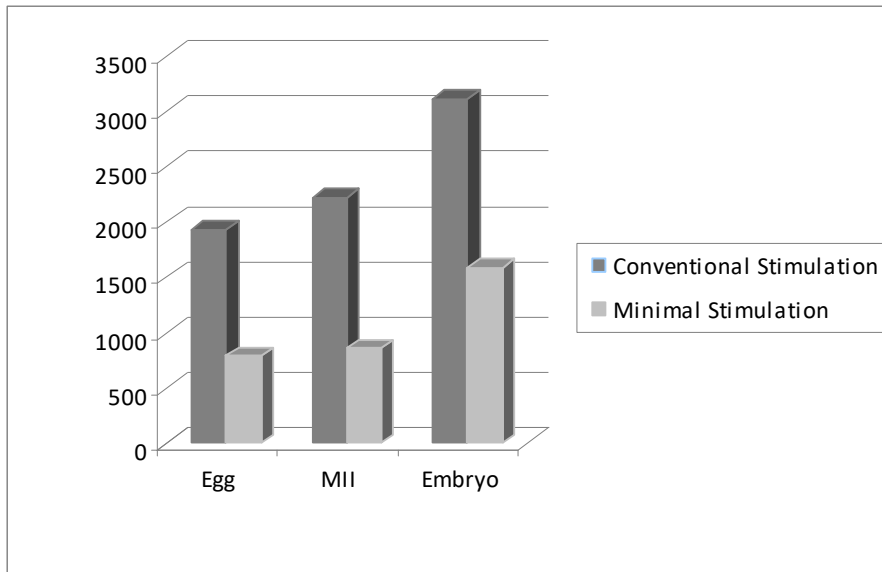


Figure 5: Cost comparison between the different ovarian stimulation protocols by number of eggs, MII, and embryo.

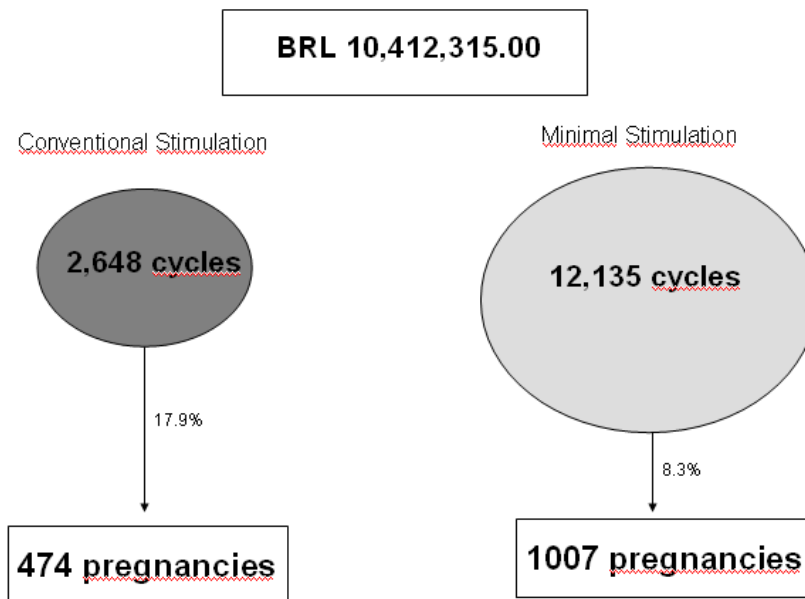


Figure 6: Graph showing the number of pregnancies with the different ovarian stimulation protocols, using the same resource.

Tables

Table 1 - Comparison between conventional and minimal ovarian stimulation.
Demographic and clinical data.

	Conventional Stimulation (n=57)	Minimal Stimulation (n=35)	P value
Age	40.4 ± 2.8	41.3 ± 2.4	0.112
BMI	24.05 ± 2.7	24.11 ± 2.9	0.918
AMH	0.58 ± 0.7	0.81 ± 0.96	0.198
Gonadotropin Dose	2628.07 ± 788.37	409.29 ± 495.60	0.001
Stimulation Days	9.72 ± 2.7	8.83 ± 4.1	0.213
Number of Oocytes	2.04 ± 1.8	1.09 ± 1.2	0.003
Number of MII	1.77 ± 1.6	1.00 ± 1.2	0.009
Number of Embryos	1.26 ± 1.3	0.54 ± 0.9	0.002

Table 2 - Table comparing cost-effectiveness between the two ovarian stimulation protocols

		IVF Cycles		Cycles per Embryo Transfer	
		Conventional	Minimal	Conventional	Minimal
Cost	of	BRL 3,932.25.	BRL 858.05.	BRL 3,932.25.	BRL 858.05.
Gonadotropin					
Number	of	7	1	7	1
Pregnancies					
Number of Subjects		56*	32**	39	12
Pregnancy Rate		12.5%	3.1%	17.9%	8.3%
Relative Risk (RR)		0.25		0.46	
RR Reduction		0.125		2.07	
NNT		10		10	
Cost-Effectiveness		BRL 31,458.00	BRL 27,457.60	BRL 21,908.25	BRL 10,296.60
Increase in Cost-Effectiveness		BRL 32,791.47.		BRL 31,971.68.	

*In the conventional stimulation group, 1 patient had her cycle canceled due to the absence of an ovarian response to stimulation.

**In the conventional stimulation group, 3 patients had their cycles canceled due to the absence of an ovarian response to stimulation.

Table 3 - Figures relative to the 3387 IVF cycles required according to the RS population.

		Cycle Initiated		Embryo Transfer	
		Conventional	Minimal	Conventional	Minimal
Total Cost		13,318,531.00	2,906,215.40	13,318,531.00	2,906,215.00
Number of pregnancies		423	105	608	282

8 PERSPECTIVAS

Uma redução no custo das medicações de estimulação ovariana sem diminuir efetividade seria um grande avanço para Reprodução Humana, uma vez que tornaria esses tratamentos mais acessíveis à população. Até o presente momento, a maioria dos estudos que comparou esses protocolos de estimulação incluiu pacientes más respondedoras. Como perspectivas para o futuro, seria interessante realizar um ensaio clínico randomizado, incluindo também pacientes normo-respondedoras para avaliar todos os custos diretos, indiretos e intangíveis dos dois protocolos. Além disso, o custo do tratamento da FIV deveria ser contabilizado para uma análise custo-efetiva mais consistente. Neste estudo, nosso desfecho analisado foi taxa de gravidez (BHCG positivo). Idealmente, o desfecho mais robusto seria a taxa de nascido vivo.