



Brasília, DF | fevereiro de 2026

## Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Uso da testosterona injetável em homens e em  
adolescentes do sexo masculino com hipogonadismo  
hipogonadotrófico orgânico

2026 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

#### **Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: [conitec@sauda.gov.br](mailto:conitec@sauda.gov.br)

#### **Elaboração do relatório**

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista - UNESP

#### **Patentes**

Munique Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

#### **Monitoramento do Horizonte Tecnológico**

Karine Medeiros Amaral - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Thaís Conceição Borges - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

#### **Perspectiva do paciente**

Andrija Oliveira Almeida - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Adriana Prates - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Anna Júlia Medeiros Lopes Garcia - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Marina Kuebler Silva - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Laura Mendes Ribeiro - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

#### **Revisão**

Eduardo Freire de Oliveira - CGATS / DGITS /SCTIE/ MS

Annemeri Livinalli - CGATS / DGITS /SCTIE/ MS

#### **Coordenação**

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

#### **Supervisão**

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS

Este



## Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde - MS. Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec.

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED.

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o

processo é enviado para decisão da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

## Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população<sup>1</sup>.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Risco de viés dos estudos randomizados que avaliaram a terapia de reposição hormonal em homens com hipogonadismo hipogonadotrófico de causa orgânica. NTT - Níveis de Testosterona Total; PL - Perfil Lipídico; TNFa - Fator de Necrose Tumoral alfa; PSA - Antígeno Prostático Específico (do inglês <i>Prostate-Specific Antigen</i> ); Hb - Hemoglobina; Ht - Hematócrito; EA - Eventos Adversos. ....	33
<b>Figura 2</b> - Risco de viés dos estudos não randomizados que avaliaram a terapia de reposição hormonal em homens com hipogonadismo hipogonadotrófico orgânico. DMO - Densidade Mineral Óssea (coluna lombar e colo de fêmur); RCP - Risco de câncer de próstata. ....	34
<b>Figura 3</b> - Risco de viés dos estudos randomizados que avaliaram a terapia de reposição hormonal com testosterona na indução da puberdade de meninos com hipogonadismo hipogonadotrófico orgânico. DMO - Densidade Mineral Óssea; GDP - Grau de desenvolvimento psicossexual. ....	34
<b>Figura 4</b> - Árvore de decisão com horizonte temporal de 4 anos. M: denota o momento de entrada no modelo de Markov apresentado a seguir. ....	41
<b>Figura 5</b> - Modelo de Markov com horizonte temporal de toda a vida. ....	42
<b>Figura 6</b> - Análise de sensibilidade determinística para Decanoato + Fempropionato + Isocaproato + Propionato versus não tratamento para pacientes adolescentes com HHO. ....	52
<b>Figura 7</b> - Análise de sensibilidade probabilística para Decanoato + Fempropionato + Isocaproato + Propionato versus não tratamento para pacientes adolescentes com HHO. ....	52
<b>Figura 8</b> - Análise de sensibilidade determinística para pacientes homens adultos com HHO com (a) Decanoato + Fempropionato + Isocaproato + Propionato, (b) Cipionato de testosterona, (c) Undecilato de testosterona. ....	55
<b>Figura 9</b> - Análise de sensibilidade probabilística para as três tecnologias avaliadas para pacientes adultos com HHO. ....	55
<b>Figura 10</b> - Funil epidemiológico com estimativa de pacientes adolescentes com HHO. ....	57
<b>Figura 11</b> - Funil epidemiológico com estimativa de homens adultos com HHO. ....	58
<b>Figura 12</b> - Gráfico de tornado para impacto orçamentário do Decanoato + Fempropionato + Isocaproato + Propionato para população adolescente (12-18 anos). ....	64
<b>Figura 13</b> - Gráfico de tornado para impacto orçamentário do decanoato + Fempropionato + Isocaproato + Propionato (DURATESTON®) para população adulta (>18 anos). ....	65
<b>Figura 14</b> . Gráfico de tornado para impacto orçamentário do undecilato de testosterona (NEBIDO®) para população adulta (>18 anos). ....	65
<b>Figura 15</b> . Gráfico de tornado para impacto orçamentário do cipionato de testosterona (DEPOSTERON®) para população adulta (>18 anos). ....	66

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> - Ficha técnica do undecilato de testosterona .....	17
<b>Quadro 2</b> - Ficha técnica da combinação de quatro ésteres de testosterona (propionato de testosterona, empropionato de testosterona, isocaproato de testosterona e decanoato de testosterona). .....	17
<b>Quadro 3</b> - Ficha técnica do cipionato de testosterona. ....	18
<b>Quadro 4</b> - Apresentação de preço disponível para as tecnologias no Brasil, e o custo anual de tratamento estimado. ....	19
<b>Quadro 5</b> - Apresentação das questões de pesquisa no formato PICO.....	20
<b>Quadro 6</b> - Características dos estudos incluídos na avaliação do efeito da reposição de testosterona em homens adultos com hipogonadismo hipogonadotrófico orgânico....	23
<b>Quadro 7</b> - Características dos estudos incluídos na avaliação do efeito da reposição de testosterona na indução da puberdade em meninos com hipogonadismo hipogonadotrófico orgânico. ....	25
<b>Quadro 8</b> - Resultados do efeito da terapia de reposição da testosterona em homens com hipogonadismo hipogonadotrófico orgânico.....	28
<b>Quadro 9</b> - Resultados do efeito da indução da puberdade com testosterona em adolescentes do sexo masculino. ....	30
<b>Quadro 10</b> - Características do modelo de análise de custo-efetividade. ....	39
<b>Quadro 11</b> - Risco anual de fratura para cada faixa etária para o grupo tratado com testosterona e hipogonadismo não tratado. ....	44
<b>Quadro 12</b> - Probabilidade anual de evento cardiovascular (doença coronariana ou acidente vascular cerebral).....	45
<b>Quadro 13</b> - Utilidade nos estados de saúde de HHO sem complicações. ....	46
<b>Quadro 14</b> - Utilidades aplicadas no modelo. ....	46
<b>Quadro 15</b> - Doses progressivas de tratamento. ....	47
<b>Quadro 16</b> - Dose e custos de reposição hormonal na puberdade a partir do início aos 12 anos. ....	47
<b>Quadro 17</b> - Dose e custos de reposição hormonal nos adultos. ....	48
<b>Quadro 18</b> - Dose e custos de reposição hormonal na puberdade a partir do início aos 12 anos. ....	49
<b>Quadro 19</b> - Custo de seguimento dos pacientes com baixa massa óssea. ....	49
<b>Quadro 20</b> - Custo do tratamento agudo de fraturas ajustado pelo IPCA. ....	50
<b>Quadro 21</b> - Resultados do caso-base para população de adolescentes com HHO. ....	51
<b>Quadro 22</b> - Resultados do caso-base para Decanoato + Fempropionato + Isocaproato + Propionato para população de homens adultos com HHO.....	53
<b>Quadro 23</b> - Resultados do caso-base para cipionato de testosterona para população de homens adultos com HHO. ....	53
<b>Quadro 24</b> - Resultados do caso-base para Undecilato de testosterona (NEBIDO®) para população de homens adultos com HHO.....	53
<b>Quadro 25</b> - Estimativa da população elegível. ....	58
<b>Quadro 26</b> - Taxa de difusão ( <i>market share</i> ). ....	59
<b>Quadro 27</b> - População elegível de adolescentes (12-18 anos) com HHO. ....	60
<b>Quadro 28</b> - Impacto orçamentário do Decanoato + Fempropionato + Isocaproato + Propionato para adolescentes (12-18anos) com HHO. ....	61
<b>Quadro 29</b> - População elegível de adultos (>18 anos) com HHO. ....	61

<b>Quadro 30</b> - Impacto orçamentário incremental do decanoato + fempropionato + isocaproato + propionato para homens adultos (>18 anos) com HHO.....	62
<b>Quadro 31</b> - Impacto orçamentário incremental do cipionato de testosterona para homens adultos (>18 anos) com HHO.....	63
<b>Quadro 32</b> - Impacto orçamentário incremental do undecilato de testosterona para homens adultos (>18 anos) com HHO.....	63

## **LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1</b> - Qualidade da evidência de acordo com a ferramenta GRADE para o efeito da TRT em homens com hipogonadismo hipogonadodrótico orgânico.....	37
<b>Tabela 2</b> - Qualidade da evidência de acordo com a ferramenta GRADE para o efeito da indução da puberdade com testosterona em adolescentes do sexo masculino com hipogonadismo hipogonadodrótico orgânico.....	38

## SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO.....	8
2	CONFLITOS DE INTERESSE .....	8
3	RESUMO EXECUTIVO .....	9
4	INTRODUÇÃO .....	13
5	TECNOLOGIAS AVALIADAS.....	17
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	20
7	CERTEZA DA EVIDÊNCIA (GRADE) .....	35
8.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	39
9.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	56
10.	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS.....	67
11.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	67
12.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	69
13.	PERSPECTIVA DO PACIENTE .....	70
14.	DISCUSSÃO DA CONITEC NA RECOMENDAÇÃO INICIAL.....	71
15.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....	71
16.	REFERÊNCIAS .....	72
	APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas .....	77
	APÊNDICE 2. Estratégias de Busca .....	82
	APÊNDICE 3 – Processo de seleção dos registros.....	97
	APÊNDICE 4– Lista de estudos excluídos na elegibilidade .....	99
	APÊNDICE 5. Qualidade da evidência dos resultados de desfechos do estudo que comparou o efeito da testosterona de longa duração (undecanoato) com a testosterona de curta duração (enantato).....	108
	APÊNDICE 6 – Estudo Time Trade Off .....	110
	APÊNDICE 7 – Parâmetros utilizados em análises de sensibilidade .....	112
	Apêndice 8 – Bulas dos medicamentos avalidos .....	115
	Apêndice 9 – Patentes .....	121

## 1 APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da proposta de incorporação do undecilato e cipionato de testosterona, para homens e do propionato de testosterona em associação, para homens e adolescentes que vivem com hipogonadismo hipogonadotrófico orgânico no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE/MS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Deficiência do Hormônio de Crescimento – Hipopituitarismo. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista (UNESP) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, e com o apoio do Hospital Moinhos de Vento (HMV) por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS). Os objetivos específicos deste relatório são avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da reposição hormonal com undecilato ou cipionato de testosterona em homens, e do decanoato de testosterona na indução da puberdade em meninos, ambos no contexto do hipogonadismo hipogonadotrófico orgânico (HHO).

## 2 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

### 3 RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologias:** Undecilato de testosterona, cipionato de testosterona, combinação de quatro ésteres de testosterona (propionato de testosterona, empropionato de testosterona, isocaproato de testosterona e decanoato de testosterona).

**Indicação:** Homens e adolescentes com hipogonadismo hipogonadodrótico orgânico (HHO).

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE/MS).

**Introdução:** O HHO é caracterizado pela falha da função gonadal secundária à secreção deficiente de gonadotrofinas, levando à diminuição ou não produção de testosterona em homens. Essa condição é comumente observada em associação com outras deficiências hormonais produzidas pela adeno-hipófise, que podem ser causadas por lesões estruturais da região hipotálamo-pituitária, bem como por causas congênitas e adquiridas. A terapia com testosterona (TRT) é recomendada para homens sintomáticos com diagnóstico clássico de hipogonadismo, que inclui homens com falência testicular primária, defeitos centrais no hipotálamo ou hipófise ou defeitos duplos que afetam tanto o testículo quanto a glândula pituitária. Nesses casos, a terapia visa a induzir e manter características sexuais secundárias, melhorar a função sexual, a libido, a qualidade de vida, a sensação de bem-estar, como também melhorar a massa muscular, a força e densidade mineral óssea. Em meninos com HH, a reposição de testosterona será necessária para a indução e progressão da puberdade durante a adolescência.

**Histórico de recomendações da Conitec:** Não há histórico de recomendações para essa indicação terapêutica.

**Pergunta de pesquisa - Questão 1:** A terapia de reposição hormonal com testosterona é eficaz e segura na indução da puberdade em adolescentes do sexo masculino com HHO?

**Questão 2:** A terapia de reposição hormonal com testosterna é eficaz e segura em homens adultos com HHO?

**Síntese das evidências científicas:** Foram incluídos neste relatório cinco estudos referentes ao HHO em homens e três estudos em meninos com HHO. Em meninos, a indução da puberdade com testosterona associou-se à melhora da ejaculação, tumescência noturna do pênis, aumento dos níveis de testosterona e de ser tocado e tocar outras pessoas. Em homens com HHO, a TRT apresentou melhora da densidade mineral óssea, e efeito favorável em alguns marcadores do perfil lipídico e citocinas inflamatórias. Em relação à segurança, houve baixa ocorrência de eventos adversos em relação ao grupo que recebeu o placebo, sem diferenças significativas entre os grupos.

**Avaliação econômica:** Foi elaborado um modelo de árvore de decisão acoplada a um modelo de Markov para avaliar a custo-utilidade da reposição hormonal (RH) com testosterona por toda a vida do paciente da perspectiva do SUS. Foram avaliadas duas populações: adolescentes com atraso puberal devido a HHO e homens com HHO. A intervenção avaliada foi a RH com testosterona intramuscular, sendo três tecnologias

disponíveis: decanoato + fempropionato + isocaproato + propionato (250mg/mL) (DURATESTON®), cipionato de testosterona (200 mg/2 mL) (DEPOSTERON®) e undecilato de testosterona (1000 mg/4 mL) (NEBIDO®). Para adolescentes com HHO, a RH com ecanoato + fempropionato + isocaproato + propionato (250mg/mL) (DURATESTON®) resultou em AVAQs adicionais (6,8) e custos adicionais (R\$ 19.075,32), e RCEI de R\$ 2.774,15 por AVAQ. Para homens adultos com HHO, todas as tecnologias levaram a efetividade incremental de 4,864 em termos de AVAQ. Todas as tecnologias para homens adultos com HHO resultaram em um maior custo incremental. A RCEI foi de R\$ 4.044,41 por AVAQ para o decanoato + fempropionato + isocaproato + propionato (DURATESTON®), R\$ 6.874,62 por AVAQ para o cipionato de testosterona (DEPOSTERON®) e R\$ 5.382,33 por AVAQ para o undecilato de testosterona (NEBIDO®). As análises de sensibilidade probabilísticas mostram que todas as 10.000 iterações se encontram no quadrante superior direito (maior custo e maior efetividade), e há 100% de probabilidade de a intervenção ser custo-efetiva, considerando-se um limiar de doenças raras de R\$ 120.000 por AVAQ.

**Análise de impacto orçamentário:** Para estimar o impacto orçamentário da tecnologia, foi considerado o cenário atual de não tratamento. Para comparação, foram considerados quatro cenários alternativos, sendo o cenário 1 decanoato + fempropionato + isocaproato + propionato (DURATESTON®), para adolescentes (12-18 anos) com HHO. No cenário 1 considerou-se que, após os 18 anos, os pacientes continuam o tratamento com a mesma droga na vida adulta. Os cenários 2, 3 e 4 avaliaram decanoato + fempropionato + isocaproato + propionato, cipionato de testosterona e undecilato de testosterona, respectivamente, para homens adultos (>18 anos) com HHO. Para a população de pacientes adolescentes com HHO (cenário 1), o impacto orçamentário acumulado em 5 anos esperado seria de R\$ 3.719.443, podendo variar de R\$ 2.406.349 na difusão conservadora a R\$ 5.120.774 na difusão acelerada. Para homens adultos com HHO, o impacto orçamentário do decanoato + fempropionato + isocaproato + propionato seria de R\$ 13.935.521, podendo variar de R\$ 8.957.239 na difusão conservadora a R\$ 19.899.460 na difusão acelerada (cenário 2); para o cipionato de testosterona (cenário 3) o impacto orçamentário seria de R\$ 23.540.981, podendo variar de R\$ 15.131.275 na difusão conservadora a R\$ 33.615.737 na difusão acelerada; e para o undecilato de testosterona (cenário 4), o impacto orçamentário esperado é de R\$ 18.476.342, podendo variar de R\$ 11.875.911 na difusão conservadora a R\$ 26.383.601 na difusão acelerada.

**Recomendações de agências internacionais de ATS:** Não foram encontradas recomendações quanto às tecnologias em avaliação para homens e adolescentes do sexo masculino com HHO.

**Monitoramento do horizonte tecnológico:** Não foram detectadas tecnologias para a indicação.

**Considerações finais:** A TRT em homens e meninos com HHO tem como objetivo promover características sexuais secundárias, melhorar a função sexual, a massa

muscular, a densidade óssea e o bem-estar emocional, além de induzir a puberdade em meninos que não a desenvolvem naturalmente. Em adolescentes, a terapia resultou em um aumento de AVAQ de 6,8 com custo adicional de aproximadamente R\$ 19.075,32 e custo-efetividade de R\$ 2.774,15 por AVAQ. Para adultos, todas as tecnologias proporcionaram efeitos incrementais similares, com maior custo incremental variando entre R\$ 4.044,41 e R\$ 9.146,67 por AVAQ dependendo do produto. Análises de sensibilidade indicaram alta probabilidade de custo-efetividade. O impacto orçamentário para cinco anos variou, sendo aproximadamente R\$ 3,7 milhões para adolescentes e até R\$ 31,3 milhões para adultos, dependendo do cenário de difusão e da tecnologia utilizada.

**Perspectiva do paciente:** A chamada pública nº 68/2025 foi aberta durante o período de 15/8/2025 a 25/5/2025 e não houve inscritos. A seleção do representante ocorreu por meio de busca ativa realizada pela secretaria executiva da Conitec junto a especialistas e a associações de pacientes. O participante descreveu a sua experiência com o uso de testosterona na adolescência e na fase adulta, destacando os benefícios da terapia hormonal. No seu relato, informou utilizar o undecilato de testosterona trimestralmente há mais de dez anos, sublinhando os efeitos positivos da tecnologia e a ausência de eventos adversos.

**Discussão da Conitec na apreciação inicial:** O Comitê de Medicamentos destacou a importância de avaliar a testosterona injetável para adolescentes e adultos com HHO, dadas as consequências clínicas e psicossociais da ausência de puberdade e da deficiência persistente de testosterona. A reposição hormonal é reconhecida internacionalmente como padrão de cuidado, e embora os estudos disponíveis sejam limitados, demonstram benefícios em desenvolvimento puberal, saúde óssea e função sexual. A longa experiência clínica reforça a segurança do tratamento. Nesse contexto de limitação de evidências, o comitê considerou a premissa de forte plausibilidade biológica dada a correlação estabelecida entre ausência de testosterona e etiologia da doença e, ainda, os efeitos fisiológicos conhecidos da reposição desse hormônio. Também foram abordadas as incertezas na estimativa populacional por falta de dados nacionais sobre a prevalência de HHO, embora as prevalências internacionais sejam, no momento, a melhor referência disponível. O impacto orçamentário estimado foi considerado relevante, mas justificado pela necessidade de suprir uma lacuna histórica na oferta de tratamento.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Em 22 de janeiro de 2026, o Comitê de Medicamentos da Conitec recomendou preliminarmente, por unanimidade, a incorporação do undecilato, do cipionato e da combinação de quatro ésteres de testosterona (propionato de testosterona, empropionato de testosterona, isocaproato de testosterona e decanoato de testosterona) para reposição hormonal em homens com HHO. Da mesma forma, recomendou preliminarmente, por unanimidade, a incorporação da combinação de quatro ésteres de testosterona (propionato de testosterona,

empropionato de testosterona, isocaproato de testosterona e decanoato de testosterona) para indução da puberdade em meninos com HHO.

Relatório preliminar

## 4 INTRODUÇÃO

### 4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos do hipogonadismo hipogonadotrófico orgânico

O hipogonadismo hipogonadotrófico orgânico (HHO) é caracterizado pela falha da função gonadal secundária à secreção deficiente de gonadotrofinas. Essa condição é comumente observada em associação com outras deficiências hormonais produzidas pela adenohipófise, que podem ser causadas por lesões estruturais da região hipotálamo-pituitária, bem como por causas congênitas e adquiridas (1).

O estudo espanhol de 2001 que estimou a prevalência de hipopituitarismo em adultos em 45,5 casos por 100.000 habitantes e uma incidência anual de 4,21 casos por 100.000 habitantes, mostrou que a deficiência de LH/FSH foi a alteração hormonal mais prevalente, presente em 87% dos casos (2). Considerando essa proporção, o Brasil teria aproximadamente 87.000 pacientes com hipogonadismo decorrente do hipopituitarismo e cerca de 7.400 novos casos por ano. No entanto, com a inclusão de novas etiologias para o hipopituitarismo, como hemorragia cerebral e trauma, estes números podem estar subestimados (2).

Em relação às causas do HHO, nos adultos, predominam as causas adquiridas, representadas, principalmente, pelos macroadenomas hipofisários (2, 3). Outras causas adquiridas compreendem cirurgia e/ou radioterapia de um adenoma hipofisário, traumatismo crânioencefálico, causas vasculares (apoplexia hipofisária, síndrome de Sheehan, hemorragia subaracnóidea e aneurisma), e processos infiltrativos/imunes/inflamatórios na hipófise (hipofisite linfocítica, sarcoidose, hemocromatose e doenças infecciosas) (3). Nas crianças, as causas congênitas são mais frequentes e, geralmente, estão associadas a alterações nos fatores de transcrição responsáveis pelo desenvolvimento da hipófise (2). Alterações nos receptores de hormônios hipotalâmicos, defeitos estruturais ou mutações nos hormônios hipofisários ou em suas subunidades também podem ser causas de hipopituitarismo congênito (4).

A apresentação clínica do HHO é variável, dependendo do início (congênito ou adquirido), da gravidade da deficiência e de condições associadas. Em geral, o HHO congênito se manifesta na segunda ou terceira década de vida com puberdade atrasada, características sexuais secundárias ausentes ou hipodesenvolvidas, amenorreia primária, proporções eunucoides e infertilidade. Em meninos, micropênis, criptorquidia unilateral ou bilateral e defeitos de linha média sugerem fortemente deficiência congênita de GnRH (5).

Em meninos, a ausência de testosterona durante a puberdade impede o desenvolvimento de características sexuais secundárias, como aumento da massa muscular, crescimento de pelos faciais e corporais, e aprofundamento da voz, resultando em um adulto

com aparência e características típicas de um indivíduo pré-púbere. Além disso, a falta de estímulo hormonal apropriado pode causar subdesenvolvimento dos órgãos genitais e infertilidade, uma vez que a produção de espermatozoides é comprometida. O impacto psicológico também é significativo; muitos jovens podem enfrentar dificuldades emocionais, como baixa autoestima, ansiedade e problemas de socialização, exacerbados pela discrepância entre seu desenvolvimento físico e o de seus pares. No homem, o quadro clínico caracteriza-se por redução da massa muscular, astenia, atrofia testicular, ginecomastia, redução do líquido ejaculado e azoospermia (6).

## 4.2. Tratamento recomendado

Em relação ao homem com HHO, a terapia com testosterona é recomendada para homens sintomáticos com diagnóstico clássico de hipogonadismo, que inclui homens com falência testicular primária, defeitos centrais no hipotálamo ou hipófise ou defeitos duplos que afetam tanto o testículo quanto a glândula pituitária. Nesses casos, a terapia visa a induzir e manter características sexuais secundárias, melhorar a função sexual, a libido, a qualidade de vida, a sensação de bem-estar, como também melhorar a massa muscular, a força e densidade mineral óssea (7). Para homens com HHO a terapia de reposição de testosterona geralmente se torna uma necessidade contínua, a menos que surja alguma contraindicação durante o acompanhamento clínico. Atualmente recomendam-se o uso de doses mínimas de testosterona necessárias para manter os níveis de testosterona na faixa de 450–600 ng/dL (2).

Existem várias formulações de testosterona, sendo as de administração injetável as mais frequentemente utilizadas. O undecilato de testosterona (1000 mg/ 4 mL) é uma testosterona injetável de ação prolongada, tem sido considerada a melhor opção entre as preparações injetáveis devido à sua administração mais conveniente (intramuscular, a cada 10 a 14 semanas) (2). Este regime geralmente mantém os níveis de testosterona plasmática na faixa esperada com pequenas flutuações (2). As outras duas formulações injetáveis disponíveis no Brasil incluem o cipionato de testosterona (200 mg/2 mL) e uma combinação de quatro ésteres de testosterona - propionato de testosterona, empropionato de testosterona, isocaproato de testosterona e decanoato de testosterona (250 mg/mL), comercializadas como DEPOSTERON® e DURATESTON®, respectivamente. Essas formulações são usualmente administradas a cada 2 a 3 semanas e demonstram eficácia, sendo geralmente bem toleradas. No entanto, elas estão associadas a picos de níveis hormonais supra-fisiológico logo após a injeção e a níveis sub-fisiológicos nos dias que antecedem a próxima aplicação (2). Essas flutuações podem resultar em variações nos sintomas, assim como em alterações de humor e instabilidade emocional (2).

A reposição de testosterona também pode ser administrada através da via transdérmica e da mucosa oral usando adesivos, géis ou líquidos. As formas transdérmicas parecem proporcionar um benefício terapêutico mais sustentado; no entanto, estes géis, pomadas ou adesivos devem ser administrados diariamente e por isso podem ter uma adesão prejudicada (8). A seguir são apresentados alguns exemplos dessas formulações: 1% e 2% de gel de testosterona, adesivos transdérmicos de testosterona, adesivo bucal de testosterona e implantes de testosterona (7). Os regimes mais recomendados são 5 g de gel (equivalente a 50 mg de testosterona) aplicada uma vez ao dia, preferencialmente no mesmo horário todas as manhãs na pele das costas ou do braço; um ou dois adesivos de testosterona transdérmicos aplicados diariamente sobre uma área coberta da pele; 30mg de um adesivo biológico bucal de testosterona aplicado duas vezes ao dia. Nos implantes de testosterona, a dose e a frequência são de acordo com a formulação utilizada (7).

Em relação à indução da puberdade em meninos com HH, a reposição adequada de testosterona será necessária para a indução e progressão da puberdade (9). O objetivo geral do tratamento é garantir que as características sexuais secundárias e a maturação do corpo e do cérebro ocorram em um ritmo semelhante aos indivíduos das mesma idade e sexo. A puberdade deve ser induzida ao longo de um período de 2 a 4 anos até um resultado satisfatório, geralmente quando uma dose adulta é atingida (9). Os hormônios esteroides sexuais são essenciais para o bem-estar somático e psicológico, também em uma perspectiva mais longa, devido aos seus efeitos na densidade mineral óssea (DMO), hematopoiese e saúde cardiovascular, sexual e metabólica.

Em meninos, o ideal é que o início da reposição androgênica seja entre os 12 e 13 anos de idade cronológica e antes dos 14 anos de idade óssea, visando evitar desproporções corporais e características eunucoides (9, 10). A terapêutica hormonal para indução da puberdade consiste na administração intramuscular de 50 a 100 mg de ésteres de testosterona, a cada 30 dias, por 3 a 6 meses. Após o início da indução puberal, a dose de testosterona é aumentada gradativamente até a dose de testosterona descrita no tratamento do HH em homens adultos. Outras apresentações de testosterona disponíveis e eficazes para tratar o HH em homens não foram testadas ou aprovadas para indução puberal ou uso em indivíduos do sexo masculino com idade inferior a 16 anos (10).

### 4.3. Atenção e cuidados da condição clínica no SUS

#### 4.3.1 Comparador no SUS

Atualmente, a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) do Ministério da Saúde não inclui nenhum medicamento para indivíduos com HHO.

Por isso, foi realizado um relatório técnico, cujo objetivo principal foi avaliar os efeitos da testosterona injetável em homens adultos e na indução da puberdade em meninos com HHO.

#### 4.4. Histórico de recomendações da Conitec

Não há histórico de recomendações anteriores em relação à reposição de testosterona para homens e adolescentes com HHO.

Relatório preliminar

## 5 TECNOLOGIAS AVALIADAS

### 5.1. Fichas técnicas das tecnologias

A seguir nos **Quadros 1 a 3** são apresentadas as características técnicas das tecnologias em avaliação. As informações constantes em bula são apresentadas no **Apêndice 8**.

**Quadro 1** - Ficha técnica do undecilato de testosterona.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Undecilato de testosterona <sup>#</sup>
<b>Apresentação</b>	Solução injetável 250mg/mL - ampola de 4 mL
<b>Detentores do registro</b>	Eurofarma Laboratórios S/A
<b>Fabricantes</b>	Eurofarma Laboratórios S/A; Supera Farma laboratórios S.A.; Grunenthal do Brasil Farmacêutica Ltda.; Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.; Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Tratamento de substituição de testosterona em homens adultos com hipogonadismo primário (deficiência testicular) ou hipogonadismo secundário (deficiência hipotalâmica ou hipofisária), confirmado por sintomas clínicos e exames laboratoriais.
<b>Indicação proposta</b>	Reposição de testosterona em homens que apresentam HHO e hipogonadismo primário.
<b>Posologia e forma de administração</b>	Uma injeção via intramuscular de 4 mL (1.000mg) a cada 10 a 14 semanas.
<b>Patentes</b>	<b>Patentes vigentes:</b> PI0511807 (formulação, vigência prevista até 06/06/2025); BR112013031268 (formulação, vigência prevista até 12/04/2030) e BR112018002414 (formulação, vigência prevista até 03/08/2036). <b>Patentes vigentes "sub judice":</b> BR122017008910 (formulação, vigência prevista até 15/03/2024)*

**Fonte:** Bulas do medicamento registradas na Anvisa (11) no Apêndice 8. **Legenda:** # A análise desse medicamento tem como fundamento o disposto no inciso II do parágrafo único do art. 19-T da Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. \* Para mais informações, consultar o Apêndice 9.

**Quadro 2** - Ficha técnica da combinação de quatro ésteres de testosterona (propionato de testosterona, empropionato de testosterona, isocaproato de testosterona e decanoato de testosterona).

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípios ativos</b>	Propionato de testosterona 30 mg + fempromionato de testosterona 60 mg + isocaproato de testosterona 60 mg + decanoato de testosterona 100 mg <sup>#</sup>
<b>Apresentação</b>	Solução injetável 250mg/mL - ampola de 1 mL

<b>Detentores do registro</b>	Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.
<b>Fabricantes</b>	Eurofarma Laboratórios S.A.
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Tratamento de reposição de testosterona em homens portadores de condições associadas com hipogonadismo primário e secundário (tanto congênito quanto adquirido), quando houver confirmação de deficiência de testosterona por características clínicas e testes bioquímicos.
<b>Indicação proposta</b>	Reposição de testosterona em homens que apresentam HHO e hipogonadismo primário.
<b>Posologia e forma de administração</b>	Uma injeção via intramuscular de 1 mL (250mg) a cada 3 semanas

**Fonte:** Bulas do medicamento registradas na Anvisa (11) no Apêndice 8. **Legenda:** # A análise desse medicamento tem como fundamento o disposto no inciso II do parágrafo único do art. 19-T da Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990.

### Quadro 3 - Ficha técnica do cipionato de testosterona.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Cipionato de testosterona <sup>#</sup>
<b>Apresentação</b>	Solução injetável 100 mg/mL - ampola de 2 mL
<b>Detentores do registro</b>	EMS Sigma Pharma LTDA
<b>Fabricantes</b>	Cifarma Científica Farmacêutica Ltda.; EMS S/A
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Tratamento de reposição hormonal em homens adultos com hipogonadismo primário (insuficiência testicular) ou hipogonadismo secundário (deficiência hipotalâmica/hipofisária), confirmado por sintomas clínicos e exames laboratoriais (dosagem de testosterona total e livre).
<b>Indicação proposta</b>	Reposição de testosterona em homens que apresentam HHO e hipogonadismo primário.
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	Uma injeção via intramuscular de 2 mL (200mg) a cada 2 semanas.

**Fonte:** Bulas do medicamento registradas na Anvisa (11) no Apêndice 8. **Legenda:** # A análise desse medicamento tem como fundamento o disposto no inciso II do parágrafo único do art. 19-T da Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990.

## 5.2. Preços e custos das tecnologias

A busca de preços das tecnologias foi realizada em 02/05/2025 e considerou os últimos 12 meses, os resultados estão no **Quadro 4**.

**Quadro 4** - Apresentação dos preços disponíveis para as tecnologias no Brasil, e o custo anual de tratamento estimado.

Medicamento	Posologia	Menor preço em compras públicas <sup>1</sup>		Cmed - PMVG 18% <sup>2</sup>	
		Custo unitário	Custo anual	Custo unitário	Custo anual
Decanoato + Fempropionato + Isocaproato + Propionato	100 + 60 + 60 + 30 mg/mL. 1 mL a cada 2 semanas	R\$ 45,96		R\$ 33,26	R\$ 864,76
Undecilato de testosterona	750 a 1000 mg a cada 10 semanas	R\$ 71,92	R\$ 373,98	R\$ 455,08	R\$ 2.366,42
Cipionato de testosterona	75-100mg/ semana	R\$ 12,12	R\$ 630,24	R\$ 45,24	R\$ 8.533,20

**Fonte:** 1. Banco de Preços em Saúde (BPS) e 2. Cmed (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamento).

## 6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O presente relatório técnico (RT) foi realizado de acordo com as Diretrizes Metodológicas de elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (12) e reportado de acordo com o Manual de Elaboração de Relatórios Técnicos do Ministério da Saúde (documento interno do Ministério da Saúde). Para cada um dos objetivos deste RT, foram realizadas revisões sistemáticas da literatura de acordo com as diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde de revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (13). Mais detalhes são apresentados nos Apêndices 1, 2, 3 e 4.

### 6.1. Perguntas de Pesquisa – Critérios de Elegibilidade

Foram elaboradas perguntas de pesquisa estruturadas de acordo com o acrônimo PICO (P= População, I= Intervenção, C= Controle, O= Desfechos), as quais foram alinhadas aos objetivos deste RT (Quadro 5).

Foram priorizados para serem incluídos neste RT os ensaios clínicos randomizados (ECR), entretanto, mediante a inexistência deles foram incluídos também estudos não-randomizados.

**Quadro 5** - Apresentação das questões de pesquisa no formato PICO.

Questão 1	
População	Homens adultos com hipogonadismo hipogonadotrófico orgânico
Intervenção	Undecilato de testosterona 1000 mg/4 mL, cipionato de testosterona 200 mg/2 mL, propionato de testosterona, empropionato de testosterona isocaproato de testosterona, decanoato de testosterona 250 mg/mL
Comparador	Não reposição hormonal/placebo
Desfechos	<p><b>Mais importantes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Qualidade de vida;</li><li>• Sexualidade (aferido pela melhora da libido e da disfunção sexual);</li><li>• Eventos cardiovasculares;</li><li>• Desfechos ósseos (perda de massa óssea e fraturas);</li><li>• Eventos adversos.</li></ul> <p><b>Importantes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Níveis séricos de testosterona.</li></ul>
Questão 2	
População	Adolescentes do sexo masculino com hipogonadismo hipogonadotrófico orgânico

Intervenção	Propionato de testosterona, empropionato de testosterona isocaproato de testosterona, decanoato de testosterona 250 mg/mL
Comparador	Não reposição hormonal ou placebo.
Desfechos	<p><b>Mais importantes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grau de desenvolvimento de caracteres sexuais secundários masculinos;</li> <li>• Grau de desenvolvimento psicossexual;</li> <li>• Massa óssea;</li> <li>• Estatura na idade adulta em relação ao canal familiar.</li> </ul> <p><b>Importantes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Níveis séricos de testosterona.</li> </ul>

## 6.2 Critérios de exclusão

Alguns homens adultos em especial aqueles com obesidade e comorbidades podem apresentar características clínicas que se assemelham à deficiência orgânica de andrógenos, acompanhadas por níveis baixos de testosterona, mas sem apresentar uma patologia estrutural intrínseca reconhecível no eixo HPT. (14). Esta condição tem sido nomeada como hipogonadismo funcional (*late-onset hypogonadism or functional hypogonadism*). Estudos em hipogonadismo funcional foram excluídos deste relatório.

## 6.3. Método de pesquisa para identificação dos estudos elegíveis

Foram elaboradas estratégias gerais de pesquisa adaptáveis às bases de dados de saúde eletrônicas: Embase, Medline (por PubMed), Registro de Estudos Clínicos Controlados da Colaboração Cochrane (CENTRAL - Cochrane). As estratégias de busca estão descritas no **Apêndice 2**.

Foi usado o software Endnote® para acessar todas as referências e remover duplicatas. O processo de seleção foi realizado pela web livre Rayyan® (15), em pares e independentemente.

## 6.4. Caracterização dos estudos e participantes incluídos

Foram incluídos neste RT cinco estudos referentes ao HHO em homens (16-20), que totalizaram 225 participantes, e três estudos em meninos com HHO (21-23), que totalizaram 57 indivíduos. Seis estudos são ECR e dois são não ECR. As formulações de testosterona mais frequentemente prescritas foram as de curta duração e de administração intramuscular, apenas um estudo avaliou o efeito da testosterona em gel (20). Dos estudos em homens adultos, apenas um teve como controle um tratamento

ativo (testosterona injetável de longa duração versus de curta duração) (19), nos demais o grupo controle recebeu o placebo ou não recebeu a reposição de testosterona. As características dos estudos incluídos bem como os resultados do efeito da reposição da testosterona em homens e meninos estão descritas nos **Quadros 6 e 7**, respectivamente.

Relatório preliminar

**Quadro 6 - Características dos estudos incluídos na avaliação do efeito da reposição de testosterona em homens adultos com hipogonadismo hipogonadotrófico orgânico.**

Estudo	Desenho Estudo	País	Crítérios de Inclusão	Intervenção (nº)	Duração da intervenção	Controle (nº)	Domínio do desfecho	Desfechos aferidos
Antonio 2019	Estudo transversal analítico	Bélgica	HHOC (13 pacientes tinham síndrome de Kallmann e 12 pacientes foram diagnosticados com HHIN). Aos 18 anos com volume testicular reduzido, testosterona baixa, níveis de gonadotrofina baixos a normais e nenhuma outra anormalidade no eixo hipotálamo-hipófise	TRT IM (17)	Mediana de 7 anos	Não TRT (6), iniciou a TRT logo após a realização da DMO	Massa óssea	A DMO femoral e lombar foram avaliadas por absorciometria de raios X de dupla energia (DEXA) e relatada como escores T
Malkin 2004	RCT-crossover	Reino Unido	> 18 anos com uma indicação clínica para TRT. Doze dos pacientes apresentaram HHiper. Quatro pacientes tiveram HHO. Onze apresentavam quadro misto de hipogonadismo (HHO e HHiper), com baixos níveis séricos de testosterona e níveis de gonadotrofina dentro da faixa normal	Decanoato de testosterona IM a cada 15 dias (14)	Quatro semanas	Placebo (1 mL de solução salina normal a 0,9%) (13)	Eventos cardiovasculares testosterona	Perfil lipídico, níveis de TT, TNF alfa
McAbee* 2017	Coorte prospectivo	EUA	Desde 2000, todos os pacientes submetidos à ressecção de adenoma hipofisário foram inseridos em um banco de dados prospectivo. Os casos de 2000 a 2016 foram revisados para parâmetros demográficos e clínicos. Os pacientes do sexo masculino foram categorizados pelo recebimento de TRT.	TRT (56)	A duração média da TRT foi de 5 anos, e o acompanhamento médio foi de 11 anos após a TRT	Não TRT (57)	Evento adverso	Risco de câncer de próstata
Minnemann 2008	RCT	Alemanha	40 homens foram incluídos no estudo. Suas idades variaram entre 18 e 65 anos e seus níveis séricos de T na inclusão no presente estudo foram <5 nmol/L (faixa normal de 10-30 nmol/L) após a descontinuação do tratamento anterior com T por pelo menos 8 semanas, e, se pellets de T tivessem sido usados, por 12 meses. Sete pacientes não haviam recebido terapia com T anteriormente.	1000 mg de undecanoato a cada 6 a 9 semanas de testosterona (20)	30 semanas	Enantato IM 250 mg a cada 3 semanas (20)	Eventos adversos e cardiovasculares	Perfil lipídico, apolipoproteína A1 e B, lipoproteína (a), hemoglobina e hematócrito, PSA
Ripley 2020	RCT	EUA	Homens entre 18 e 65 anos de idade com hipogonadismo após TCE moderado ou grave. O diagnóstico de hipogonadismo deu-se por meio da testosterona total <260 ng/dL. Foram excluídos homens em uso prévio de testosterona bem como aqueles com IMC > 40	Testosterona gel a 1% de aplicação transdérmica (12)	12 semanas	Placebo em gel (10)	Eventos adversos	Eventos adversos totais

**Legenda** - HHO: Hipogonadismo Hipogonadotrófico Orgânico; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; HHOC: Hipogonadismo Hipogonadotrófico Congênito; HHON: Hipogonadismo Hipogonadotrófico Orgânico Normósmico; TRT: Tratamento de Reposição da Testosterona, foram usados vários tipos de reposição injetável. \* Só encontrado o resumo. DMO: Densidade Mineral Óssea. SE: Erro Padrão; DM: Diferença de Média; IC 95%: Intervalo de Confiança 95% \*\* apenas 60% dos pacientes apresentaram este exame. HHiper: Hipogonadismo Hipergonadodrótico; ; CT: Colesterol Total, PSA: Antígeno prostático específico; TCE: Traumatismo crânio-encefálico; TT: Testosterona total; TNF alfa: Fator de Necrose Tumoral alfa; PSA: Antígeno Prostático Específico (do inglês *Prostate-Specific Antigen*).

Relatório preliminar

**Quadro 7 - Características dos estudos incluídos na avaliação do efeito da reposição de testosterona na indução da puberdade em meninos e adolescentes com hipogonadismo hipogonadotrófico orgânico.**

Estudo	Desenho Estudo	País	Critérios de Inclusão	Intervenção (nº)	Duração da intervenção	Controle (nº)	Domínio do desfecho	Desfechos aferidos
<b>Arisaka 1995</b>	RCT	Japão	Homens com idades entre 15 e 21 anos com genitália externa Tanner estágio I ou II, e testosterona basal inferiores a 78 ng/dL (2,8 nmol/L) e baixas concentrações séricas de gonadotrofina em resposta à administração intravenosa de infusão em bolus de hormônio liberador do hormônio luteinizante*	Enantato de testosterona 125 mg intramuscular administrado a cada 2 meses (6)	12 meses	Sem testosterona (6)	Massa óssea	DMO do radio
<b>Clopper 1993</b>	RCT crossover	EUA	Indivíduos com HHO do sexo masculino com pelo menos 15 anos de idade e sendo tratado para hipopituitarismo no Hospital Infantil de Buffalo ou no Hospital Infantil de Pittsburgh	Enantato de testosterona 50 mg intramuscular administrado a cada 2 semanas (3)	06 meses	Placebo, injeção salina (3)	Grau de desenvolvimento psicossexual. Níveis séricos de testosterona total	Frequência semanal de ereção, ejaculação, masturbação, sonhos eróticos durante o sono, avaliação semanal da libido, TNP, testosterona, libido
<b>Finkelstein 1998</b>	RCT	EUA	Dezesseis indivíduos tinham doença gonadal primária, 11 tinham deficiência documentada de gonadotrofinas e 28 (26 dos quais eram meninos) foram classificados como tendo atraso constitucional da puberdade. A média de idade dos pacientes foi de 13,6 anos	Enantato de testosterona em 3 níveis de dose destinados a simular início (25 mg), meio (50 mg) e final níveis puberais (100 mg) (39)	21 meses	Placebo	Grau de desenvolvimento psicossexual Ejaculação noturna Toque físico Níveis de testosterona	Ejaculação noturna Toque físico Níveis de testosterona

Legenda - HHO: Hipogonadismo Hipogonadotrófico Orgânico; RCT: Ensaio Clínico Randomizado; DMO: Densidade Mineral Óssea; IC 95%: Intervalo de Confiança 95%; TNP: Tumescência noturna do pênis.

## 6.5. Síntese dos resultados

### Homens com HHO

Os resultados individuais dos estudos, bem como a estimativa de efeito da TRT em cada um destes desfechos estão apresentados no **Quadro 8**.

#### *Efeitos desejáveis da tecnologia*

Apenas um estudo avaliou o efeito do tratamento de reposição da testosterona (TRT) no aumento da densidade mineral óssea, com efeito favorável a favor da intervenção (16). Os eventos cardiovasculares foram avaliados apenas por meio da avaliação do perfil lipídico e ou aferição de citocinas relacionadas ao processo inflamatório, com efeito favorável em um destes marcadores (17).

Em relação ao único estudo que comparou duas modalidades de TRT, undecanoato versus o enantato (19), embora houvesse melhoria nos desfechos avaliados na última visita de seguimento em relação à primeira, não foi encontrada diferença entre os grupos para os desfechos avaliados (perfil lipídico, TNF alfa, hemoglobina, hematócrito e PSA).

#### *Efeitos indesejáveis da tecnologia*

Em relação aos eventos adversos da TRT, apenas dois estudos reportaram este desfecho, um avaliou a frequência de eventos adversos totais (20), e o outro avaliou apenas a incidência de câncer de próstata (18). Em relação aos eventos adversos totais (20), os autores apresentaram os eventos adversos por sistema orgânico. Houve uma baixa ocorrência de eventos cardiovasculares, dermatológicos, gastrintestinais, hematológicos e musculoesqueléticos nos dois grupos de tratamento. Em relação aos eventos neurológicos, embora mais numerosos, não houve diferenças entre os grupos. Os eventos urológicos e respiratórios foram pouco frequentes. Portanto, não foram encontradas diferenças significativas na ocorrência de eventos adversos entre os grupos de tratamento, seja por sistema orgânico ou na avaliação total.

Os dados referentes à associação entre TRT e câncer de próstata foram extraídos de um resumo apresentado em congresso, não sendo possível encontrar a publicação completa do estudo (18). De acordo com os dados fornecidos no resumo, não houve diferença significativa entre os grupos avaliados.

## Indução da puberdade em meninos com HHO

Os resultados individuais dos estudos, bem como a estimativa de efeito da indução da puberdade em cada um destes desfechos estão apresentados no **Quadro 9**.

### *Efeitos desejáveis da tecnologia*

Em relação ao desfecho grau de desenvolvimento psicossexual em meninos, a indução da puberdade com testosterona associou-se à melhora da ejaculação, tumescência noturna do pênis, níveis de testosterona, e de ser tocado e tocar outras pessoas.

### *Efeitos indesejáveis da tecnologia*

Os estudos não apresentaram nenhuma informação relacionada a eventos adversos da indução da puberdade com testosterona nos adolescentes estudados.

## **6.6. Balanço entre os efeitos desejáveis e indesejáveis.**

Em homens com HHO, a TRT apresentou melhora da densidade mineral óssea, e efeito favorável em alguns marcadores do perfil lipídico e citocinas inflamatórias. Em relação à segurança, houve baixa ocorrência de eventos adversos, sem diferenças significativas entre os grupos. Os dados referentes à associação entre TRT e câncer de próstata, obtidos a partir de um resumo de congresso, não indicaram diferenças significativas entre os grupos (reposição da testosterona versus placebo ou não reposição da testosterona). Já para a indução da puberdade em meninos com hipogonadismo orgânico, a testosterona quando comparada ao placebo não se associou à melhora da ejaculação e frequência de tocar e ser tocado por outras pessoas, sem relatos de eventos adversos nos estudos analisados.

Quadro 8 - Resultados do efeito da terapia de reposição da testosterona em homens com hipogonadismo hipogonadotrófico orgânico.

Estudo	Delineamento do Estudo	Tecnologia Avaliada vs Comparador	Desfecho aferido	Resultado por braço	Tamanho do Efeito	Direção do Efeito
Antonio 2019	Estudo transversal analítico	1. TRT IM versus 2. Não TRT	A DMO da coluna lombar e do colo de fêmur	<p><b>1. TRT</b>  <u>DMO (média ± SE)</u>          Coluna lombar: <math>-1,94 \pm 0,33</math>          Colo de fêmur: <math>-0,93 \pm 0,29</math></p> <p><b>2. Não TRT</b>  <u>DMO (média ± SE)</u>          Coluna lombar: <math>-3,59 \pm 0,58</math>          Colo de fêmur: <math>-2,03 \pm 0,59</math></p>	<p><b>TRT IM versus não TRT</b>  <b>Coluna lombar = <math>1,65</math> (IC95%: <math>0,34</math> a <math>2,96</math>)</b>          Colo de fêmur = <math>1,10</math> (IC95%: <math>-0,19</math> a <math>2,4</math>)</p>	Favorece a TRT na BMD da coluna lombar. Não foi identificada diferença entre os grupos na DMO do colo de fêmur.
Malkin 2004	ECR-Cruzado	1. Decanoato de testosterona IM versus 2. Placebo injetável	Níveis de testosterona Perfil lipídico TNF alfa IL-1 $\beta$	<p><b>1. Decanoato de testosterona IM</b>          Testosterona total: <math>42,6 \text{ nmol/L} \pm 36,6</math>          TNF alfa: <math>2,9 \pm 2,3</math>          IL-1<math>\beta</math>: <math>0,26 \pm 0,3</math>          Colesterol Total: <math>4,6 \pm 1,1</math>          LDL: <math>2,71 \pm 1,1</math>          HDL: <math>0,94 \pm 0,2</math></p> <p><b>2. Placebo injetável</b>          Testosterona Total: <math>8,7 \pm 9,5</math>          TNF alfa: <math>4,18 \pm 5,0</math>          IL-1<math>\beta</math>: <math>0,5 \pm 0,6</math>          Colesterol Total: <math>4,72 \pm 1,07</math>          LDL: <math>2,81 \pm 1,1</math>          HDL: <math>0,95 \pm 0,2</math></p>	<p><b>Decanoato de testosterona IM versus placebo injetável</b>          Testosterona total: <math>34 \text{ nmol/L}</math> (IC95%: <math>19,7</math> a <math>48</math>)          TNF alfa: <math>-4,37 \text{ pg/mL}</math> (IC95%: <math>-8,2</math> a <math>-0,52</math>)*          IL-1<math>\beta</math>: <math>-0,32</math> (IC95%: <math>-0,66</math> a <math>0,023</math>)*          CT: <math>-0,12</math> (IC95%: <math>-0,7</math> a <math>0,46</math>)          LDL: <math>-0,1</math> (IC95%: <math>-0,7</math> a <math>0,49</math>)          HDL: <math>-0,01</math> (IC95%: <math>-0,12</math> a <math>0,10</math>)</p>	Favorece o uso do decanoato de testosterona para aumento dos níveis de testosterona e diminuição dos níveis de TNF alta.
McAbee* 2017	Coorte prospectivo	1. TRT IM versus 2. Não TRT	Risco de câncer de próstata**	<p><b>1. TRT IM</b>  <u>Incidência de câncer de próstata: 1</u></p> <p><b>2. Não TRT IM</b>  <u>Incidência de câncer de próstata: 0</u></p>	<p><b>TRT IM versus não TRT IM</b>          RR=2,95 (IC95% 0,12 a 70)</p>	Não foi identificado diferença entre os grupos na incidência de câncer de próstata
Minnemann 2008	ECR	1. 1000 mg de undecanoato versus 2. Enantato IM 250 mg	Perfil lipídico Apolipoproteína A1 e B Lipoproteína (a) Hemoglobina Hematócrito PSA	<p><b>1. 1000 mg de undecanoato versus</b>          Colesterol Total: <math>215,3 \pm 36,8</math>          LDL: <math>148,6 \pm 39,1</math>          HDL: <math>39,7 \pm 8,4</math>          Apolipoproteína A1: <math>133,8 \pm 25,1</math></p>	<p><b>Undecanoato versus enantato</b>          Colesterol Total: <math>-5,6 \text{ mg/dL}</math> (IC95%: <math>-3,86</math> a <math>33,7</math>)          LDL: <math>-4,8 \text{ mg/dL}</math> (IC95%: <math>-34,12</math> a <math>24,52</math>)          HDL: <math>0 \text{ mg/dL}</math> (IC95%: <math>-9,28</math> a <math>9,28</math>)*</p>	Não foi identificado diferença entre os grupos para os desfechos avaliados

				Apolipoproteína B: $118,2 \pm 58,9$ Lipoproteína(a): $26,9 \pm 23,8$  <b>2. Enantato IM 250 mg</b> Colesterol Total: $220,9 \pm 55,7$ LDL: $153,4 \pm 54,3$ HDL: $46,3 \pm 9,4$ Apolipoproteína A1: $144,6 \pm 24,6$ Apolipoproteína B: $127,1 \pm 57,1$ Lipoproteína(a): $29,9 \pm 34,4$	Apolipoproteína A1: -10,8 (IC95%: -26,2 a 4,6) Apolipoproteína B: -8,8 mg/dL (IC95%: -44,75 a 27,15) Lipoproteína (a): -3 mg/dL (IC95%: -21 a 15,3) Hemoglobina: -0,2 g/dL (IC95%: -0,91 a 0,5) Hematócrito: -1% (IC95%: -2,95 a 0,95) PSA: 0,2 µg/L (IC95%: -0,03 a 0,43)	
Ripley 2020	ECR	1. Testosterona gel a 1% versus 2. Placebo em gel	Eventos adversos totais	<b>1. Testosterona gel a 1%</b> 10 eventos para um total de 11 pacientes  <b>2. Placebo em gel</b> 4 eventos para um total de 7 pacientes	<b>Testosterona gel a 1% versus Placebo em gel</b>  Eventos adversos totais: RR: 1,59 (IC95%: 0,82 a 3,1)	Não foi evidenciado diferença entre os grupos

Legenda - HHO: Hipogonadismo Hipogonadotrófico Orgânico; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; HHOC: Hipogonadismo Hipogonadotrófico Congênito; HHON: Hipogonadismo Hipogonadotrófico Orgânico Normósrmico; TRT: Tratamento de Reposição da Testosterona; DMO: Densidade Mineral Óssea. SE: Erro Padrão; DM: Diferença de Média; IC 95%: Intervalo de Confiança 95% \* apenas 60% dos pacientes apresentaram este resultado de exame, calculado a DM dos valores entre a última visita de seguimento e a primeira; \*\* Só encontrado o resumo. RR: Risco Relativo; HHiper: Hipogonadismo Hipergonadotrófico; CT: Colesterol Total, PSA: Antígeno prostático específico; TCE: Traumatismo crânio-encefálico; TT: Testosterona total

Quadro 9 - Resultados do efeito da indução da puberdade com testosterona em adolescentes do sexo masculino.

Autor, ano	Delineamento do Estudo	Tecnologia Avaliada vs Comparador	Desfecho aferido	Resultado por braço	Tamanho do Efeito	Direção do Efeito
Arisaka 1995	ECR	1. Enantato de testosterona 2. Não reposição de testosterona	DMO do radio	<p><b>1. Enantato de testosterona</b> Aos 12 meses, a densidade óssea aumentou em todos os seis pacientes do grupo 1</p> <p><b>2. Não reposição de testosterona</b> A densidade óssea no grupo 2 não apresentou aumento significativo; em três dos seis pacientes, ela não se alterou ou diminuiu</p>	A análise estatística para comparação entre os grupos durante o período inicial de 12 meses mostrou que o aumento da DMO no grupo 1 foi altamente significativo ( $P < 0,01$ ) em comparação com o grupo 2.	Favorece o enantato de testosterona.
Clopper 1993	ECR cruzado	1. Enantato de testosterona 2. Placebo	<u>Frequência semanal de:</u> Ereção Ejaculação Masturbação Sonhos eróticos durante o sono Sonhos eróticos durante o dia <u>Libido *</u> <u>TNP</u> Porcentagem do sono com ereção Porcentagem de tempo ereto no máximo Número de ereções por noite <u>Níveis de testosterona</u>	<p><b>1. Enantato de testosterona</b></p> <p><u>Frequência semanal (média ± DP)</u>            Ereção: <math>7,9 \pm 6,1</math>            Ejaculação: <math>1,6 \pm 1,5</math>            Masturbação: <math>0,6 \pm 1,1</math>            Sonhos eróticos a noite: <math>0,7 \pm 0,8</math>            Sonhos eróticos durante o dia: <math>1 \pm 1,16</math>            Libido: <math>4,3 \pm 1,7</math></p> <p><u>TNP (média ± DP):</u>            % do sono com ereção: <math>0,62 \pm 0,23</math>            % de tempo ereto no máximo: <math>0,29 \pm 0,12</math>            Nº de ereções a noite: <math>5,8 \pm 2,1</math></p> <p><u>Níveis de testosterona (média ± DP):</u>  <math>921 \pm 383 \text{ ng/dl}</math></p> <p><b>2. Placebo</b></p>	<p><b>Enantato de testosterona vs Placebo</b></p> <p><u>Frequência semanal (DM e IC95%):</u>            Ereção: 3 (-1,53 a 7,5)            Ejaculação: 1 (-0,11 a 2,11)            Masturbação: 0,3 (-0,6 a 1,2)            Sonhos eróticos durante o sono: 0 (-0,7 a 0,7)            Sonhos eróticos durante o dia: 0,3 (-1,13 a 1,73)            Libido: 0,7 (-0,9 a 2,3)</p> <p><u>TNP (DM e IC95%):</u>            % do sono com ereção: 0,32 (0,15 a 0,49)            % de tempo ereto no máximo: 0,23 (0,15 a 0,32)            Nº de ereções a noite: -1,5 (-3,3 a 0,31)</p> <p><u>Níveis de testosterona (DM e IC95%):</u>  <math>898</math> (646 a 1150)</p>	Favorece o enantato de testosterona os desfechos duração da TNP e níveis séricos de testosterona. Para os demais desfechos não foi evidenciada diferença entre os grupos

				<p><u>Frequência semanal (média ± DP)</u></p> <p>Ereção: <math>4,9 \pm 3,3</math>  Ejaculação: Masturbação: <math>0,3 \pm 0,8</math>  Sonhos eróticos a noite: <math>0,7 \pm 0,7</math>  Sonhos eróticos durante o dia: <math>0,7 \pm 1,5</math>  Libido: <math>3,6 \pm 1,8</math></p> <p><u>TNP (média ± DP)</u>:</p> <p>% do sono com ereção: <math>0,30 \pm 0,12</math>  % de tempo ereto no máximo: <math>0,06 \pm 0,04</math>  Nº de ereções a noite: <math>7,3 \pm 1,8</math></p> <p><u>Níveis de testosterona (média ± DP)</u>:</p> <p><math>23 \pm 43</math> ng/dl</p>	
Finkelstein 1998	ECR	1. Enantato de testosterona  2. Placebo	<u>Ejaculação Noturna</u> <u>Toque físico</u> <u>Níveis de testosterona</u>	<p><b>1. Enantato de testosterona</b></p> <p><u>Ejaculação noturna</u></p> <p>25 mg: 6 50 mg: 15 100 mg: 23</p> <p><u>Toque físico</u>: não informado</p> <p><u>Níveis de testosterona (média)</u>: 398 ng/dL **</p> <p><b>2. Placebo</b></p> <p><u>Ejaculação noturna</u>: não informado</p> <p><u>Toque físico</u>: não informado</p> <p><u>Níveis de testosterona (média)</u>: 18 ng/dL**</p> <p><b>Enantato de testosterona vs Placebo</b></p> <p><u>Ejaculação noturna (OR e IC 95%)</u></p> <p>25mg: 1,65 (0,65 a 4,48) 50 mg: 1,7 (1,01 a 2,88) 100 mg: 1,28 (0,82 a 1,99)</p> <p><u>Toque físico (OR e IC 95%)</u></p> <p>Tocar nos outros: 3,26 (1,51 a 7,04) Serem tocados por outras pessoas: 2,85 (1,36 a 5,95)</p>	Favorece o enantato de testosterona os desfechos ejaculação noturna e toque físico. Para os demais desfechos não foi evidenciada diferença entre os grupos

**Legenda** - HHO: Hipogonadismo Hipogonadotrófico Orgânico; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; DMO: Densidade Mineral Óssea; DP: Desvio Padrão; DM: Diferença de Média; OR: Odds Ratio; IC 95%: Intervalo de Confiança 95%; TNP: Tumescência noturna do pênis. \* A escala de Likert foi utilizada para medir o nível de libido, onde 1 representa muito baixo e 7 representa muito alto; \*\* não apresentados DP e IC95%.

Relatório preliminar

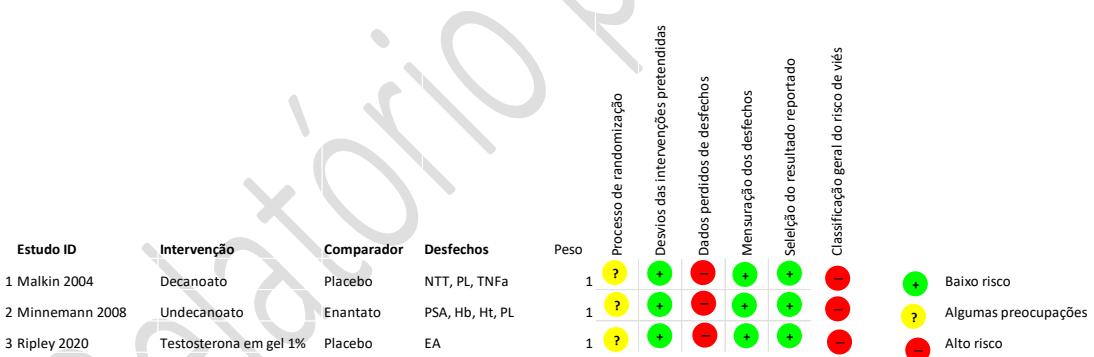
## 6.7. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.

Nos ECRs em homens com HHO (Figura 1) (17, 19, 20), para todos os desfechos reportados (perfil lipídico, citocinas inflamatórias e níveis de testosterona total) a qualidade metodológica foi avaliada como tendo alto risco de viés (Figura 1). Isto deu-se devido as perdas de seguimento de alguns pacientes, e sem a análise por intenção de tratar nos resultados apresentados. Associado a isto, não foi encontrada informação relacionada ao processo de randomização e se houve sigilo de alocação.

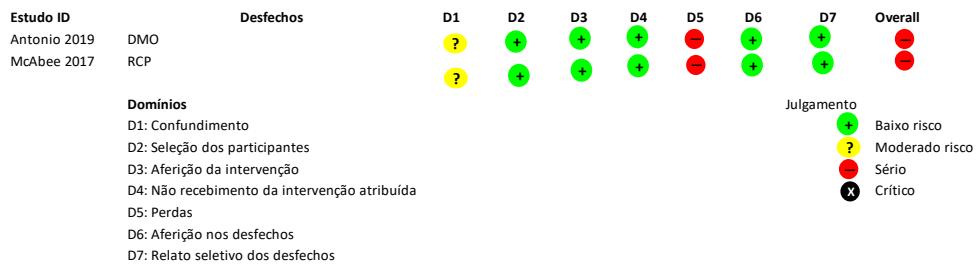
No que se refere ao estudo que avaliou as duas formas de apresentação da TRT (undecanoato versus enantato) (Figura 1)(19), para os desfechos avaliados (perfil lipídico e citocinas inflamatórias) o risco de viés foi também avaliado como alto devido à quantidade de perda dos pacientes.

Em relação aos estudos não-ECR (Figura 2)(16, 18), para todos os desfechos avaliados (densidade mineral óssea e incidência do câncer de próstata) eles também foram classificados como tendo alto risco de viés pela quantidade de perdas de seguimento.

Nos estudos ECR em meninos (Figura 3) (21-23), o risco de viés foi avaliado como tendo algumas preocupações pelo fato de não ter sido apresentado como foi o processo de randomização e se houve sigilo de alocação.



**Figura 1** - Risco de viés dos estudos randomizados que avaliaram a terapia de reposição hormonal em homens com hipogonadismo hipogonadotrófico de causa orgânica. NTT - Níveis de Testosterona Total; PL - Perfil Lipídico; TNFa - Fator de Necrose Tumoral alfa; PSA - Antígeno Prostático Específico (do inglês *Prostate-Specific Antigen*); Hb - Hemoglobina; Ht - Hematócrito; EA - Eventos Adversos.



**Figura 2** - Risco de viés dos estudos não randomizados que avaliaram a terapia de reposição hormonal em homens com hipogonadismo hipogonadotrófico orgânico. DMO - Densidade Mineral Óssea (coluna lombar e colo de fêmur); RCP - Risco de câncer de próstata.



**Figura 3** - Risco de viés dos estudos randomizados que avaliaram a terapia de reposição hormonal com testosterona na indução da puberdade de meninos com hipogonadismo hipogonadotrófico orgânico. DMO - Densidade Mineral Óssea; GDP - Grau de desenvolvimento psicossexual.

No que se refere à síntese de evidência do efeito da TRT em homens com HHO, os desfechos nos quais a qualidade da evidência foi avaliada foram níveis de testosterona total, evento adversos totais, colesterol LDL (do inglês *Low Density Lipoprotein*), níveis da citocina inflamatória TNF alfa (Fator de Necrose Tumoral alfa) e DMO.

Para todos esses desfechos a qualidade da evidência foi reduzida em um nível devido ao alto risco de viés para estes desfechos nos três ECRs incluídos (17, 19, 20), como também no estudo não ECR (16) (**Figura 1**).

A análise do domínio de imprecisão foi avaliada com base no critério primário do intervalo de confiança de 95% do efeito absoluto e, na ausência de penalização, foi considerado o tamanho ótimo da informação (TOI), cujo cálculo foi realizado com o software Stata. Foram estabelecidos como diferenças clinicamente relevantes 4% para a DMO, 60 ng/dL para os níveis de testosterona total, 20% para o TNF alfa e 20 mg/dL para o LDL colesterol. Para esses desfechos, assumindo um nível de significância de 5% e potência de 80%, os TOIs foram de 50, 126, 72 e 72 indivíduos, respectivamente. No que diz respeito aos eventos adversos totais relacionados à TRT, considerando uma prevalência de HHO de 0,4% (2), e de 33% de eventos adversos totais em pacientes em TRT (24), o número necessário de participantes foi estimado em 340. No entanto, o número de pacientes efetivamente incluídos nos estudos foi inferior a esses valores, o que resultou no rebaixamento da qualidade da evidência para todos esses desfechos. As estimativas de efeito dos desfechos eventos adversos totais e LDL foram também penalizadas no domínio imprecisão por apresentarem intervalos de confiança que cruzam a linha do não efeito.

Pelo fato de não mais de um estudo ter avaliado o mesmo desfecho, o domínio inconsistência não foi avaliado. Não foi considerado presença de viés de publicação. Embora em alguns estudos tenham sido incluídos indivíduos com hipogonadismo primário, não foi considerado avaliação indireta porque estes indivíduos possuem as mesmas características em relação ao hipogonadismo que indivíduos com HHO.

Sendo assim, a qualidade da evidência foi graduada como baixa para os desfechos DMO em coluna lombar, testosterona total e TNF alfa, e muito baixa para os demais (Tabela 1).

No que se refere à síntese de evidência do efeito da testosterona na indução da puberdade em meninos com HHO, os desfechos nos quais a qualidade da evidência foi avaliada foram: grau de desenvolvimento psicossexual, DMO, testosterona total e tumescência noturna do pênis. Para todos eles a qualidade da evidência foi rebaixada em dois níveis devido ao risco de viés ter sido graduado como “algumas preocupações” e devido ao número pequeno de indivíduos incluído em cada um dos dois estudos (Tabela 2).

Em relação ao estudo que comparou duas formas de apresentação injetável da TRT, a avaliação da qualidade da evidência encontra-se nos apêndices.

Relatório preliminar

**Tabela 1** - Qualidade da evidência de acordo com a ferramenta GRADE para o efeito da TRT em homens com hipogonadismo hipogonadodrófico orgânico

Certeza da Evidência							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade da Evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	[intervenção]	[comparação]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Testosterona total</b>												
Malkin 2004	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	27	27	-	média 34 nmol/L mais alto (19,7 mais alto para 48 mais alto)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b</sup>	Importante
<b>Eventos adversos totais</b>												
Ripley 2020	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	muito grave <sup>b,c</sup>	nenhum	5/11 (45,5%)	4/7 (57,1%)	RR 1,5900 (0,8155 para 3,1035)	337 mais por 1.000 (de 105 menos para 1.000 mais)	⊕○○○ Muito Baixa <sup>b,c</sup>	Crítico
<b>Colesterol LDL</b>												
Malkin 2004	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	muito grave <sup>b,c</sup>	nenhum	27	27	-	média 0,1 mg/dL (0,7 menor para 0,49 mais alto)	⊕○○○ Muito Baixa <sup>a,b</sup>	Importante
<b>TNF alfa</b>												
Malkin 2004	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	27	27	-	4,37 mg/dL menor (8,2 menor para 0,52 menor)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,d,e</sup>	Importante
<b>Densidade Mineral Óssea (coluna lombar)</b>												
Antonio 2019	não -ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	17	6	-	média 1,65 t-score mais alto (0,34 mais alto para 2,96 mais alto)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,f</sup>	Crítico
<b>Densidade Mineral Óssea (colo de fêmur)</b>												
Antonio 2019	Não RCT	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b,c</sup>	nenhum	17	6	-	média 1,1 t-score mais alto (0,29 menor para 2,4 mais alto)	⊕○○○ Baixa <sup>b,c</sup>	Crítico

**Explicações**

- a. Não há informação sobre o sigilo de alocação, houve perda de pacientes que não foram incluídos na análise final
- b. Número de participantes inferior ao tamanho ótimo da informação calculado (TOI)
- c. Intervalo de confiança amplo e passa pela linha do não efeito

**Tabela 2** - Qualidade da evidência de acordo com a ferramenta GRADE para o efeito da indução da puberdade com testosterona em adolescentes do sexo masculino com hipogonadismo hipogonadodrótico orgânico.

Certeza da Evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	[intervenção]	[comparação]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Grau de desenvolvimento psicossexual*</b>												
Finkelstein 1998	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	O efeito da indução da puberdade em meninos com HHO foi favorável em relação ao placebo nos desfechos (39 pacientes): 1) Frequências de tocar outras pessoas (OR, 3,26; IC 95%, 1,51-7,04), 39 pacientes 2) Frequência de serem tocados por outras pessoas (OR: 2,85; IC95%, 1,36-5,95) 3) Ejaculação noturna (OR, 1,7; IC 95%, 1,01 a 2,88)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b</sup>	Critico			
<b>Densidade Mineral Óssea</b>												
Arisaka 1995	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	Aos 12 meses, a densidade óssea aumentou em todos os seis pacientes do grupo 1 (6 pacientes) ( $P < 0,05$ ). Em contraste, a densidade óssea no grupo 2 (6 pacientes) não apresentou aumento significativo; em três dos seis pacientes, ela não se alterou ou diminuiu. A análise estatística para comparação entre os grupos durante o período inicial de 12 meses mostrou que o aumento da densidade óssea no grupo 1 foi altamente significativo ( $P < 0,01$ ) em comparação com o grupo 2.	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b</sup>	Critico			
<b>Testosterona Total</b>												
Clopper 1993	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	3	3	-	898 mg/dL mais alto (646 mais alto para 1150 mais alto)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b</sup>	Importante
<b>TNP - Percentual do sono em ereção</b>												
Clopper 1993	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	3	3	-	0,32 mais alto (0,15 mais alto para 0,49 mais alto)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b</sup>	Critico
<b>TNP - Percentual de tempo ereto no máximo</b>												
Clopper 1993	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	3	3	-	0,23 mais alto (0,15 mais alto para 0,32 mais alto)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b</sup>	Critico

ECR: Ensaio Clínico Randomizado; TNP: Tumescência noturna do pênis; OR: Odds Ratio; IC 95%: Intervalo de Confiança 95%; \* Os autores não disponibilizaram os dados individuais dos dois grupos (vide quadro 9).

### Explicações

- a. Não há informação sobre o sigilo de alocação, houve perda de pacientes que não foram incluídos na análise final  
b. Número pequeno de participantes incluídos nas análises

## 8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

### Objetivo

O objetivo desta análise de custo-utilidade foi avaliar o impacto da reposição hormonal com testosterona em homens com HHO, bem como a indução da puberdade em adolescentes do sexo masculino com HHO.

### Metodologia

O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde. Foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) e aplicada taxa de desconto de 5% em horizonte temporal de toda a vida conforme recomendações das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (25).

Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *Checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report* (26), conforme apresentado a seguir.

**Quadro 10** - Características do modelo de análise de custo-efetividade.

<b>Tipo de avaliação econômica</b>	Análise de custo-utilidade
<b>População-alvo</b>	<b>População 1:</b> Adolescentes do sexo masculino com atraso puberal devido a hipogonadismo hipogonadotrófico orgânico (HHO).  <b>População 2:</b> Homens com HHO
<b>Perspectiva de análise</b>	Sistema Único de Saúde
<b>Intervenção</b>	Reposição hormonal com testosterona: <ul style="list-style-type: none"><li>Decanoato + fempropionato + isocaproato + propionato (250mg/mL)</li><li>Cipionato de testosterona (200 mg/2 mL)</li><li>Undecilato de testosterona (1000 mg/4 mL)</li></ul>
<b>Comparador</b>	Não tratamento
<b>Horizonte temporal</b>	Por toda a vida
<b>Duração do ciclo</b>	Anual
<b>Medidas de efetividade</b>	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida (AV)
<b>Estimativa de custos</b>	Custos médicos diretos
<b>Moeda</b>	Real (R\$)

<b>Modelo escolhido</b>	Árvore de decisão com modelo de Markov
<b>Análise de sensibilidade</b>	Análise univariada determinística e análise probabilística com 10.000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem ( <i>Análise de sensibilidade probabilística</i> )

**Fonte:** Elaboração própria.

## População-alvo

Foram avaliadas duas populações:

- População 1: Adolescentes do sexo masculino com atraso puberal devido a HHO. A identificação do atraso do desenvolvimento puberal é identificado aos 12 anos em média, portanto, esta foi a idade de entrada desta coorte no modelo.
- População 2: Homens com HHO. Nos pacientes adultos, o hipogonadismo hipogonadotrófico pode acontecer em diversas faixas etárias. Dessa forma, foram consideradas coortes de entrada no modelo aos 18 e aos 30 anos.

## Intervenções e comparadores

Para indução puberal em adolescentes foi avaliada uma tecnologia, a única com aprovação em bula para população pediátrica:

- Decanoato + fempnopionato + isocaproato + propionato 100 + 60 + 60 + 30 mg/mL, solução injetável, ampola de 1 mL.

Para adultos, foram avaliadas três tecnologias de testosterona de formulação intramuscular:

- Decanoato + Fempropionato + Isocaproato + Propionato (250mg/mL), solução injetável, ampola de 1 mL.
- Cipionato de testosterona (200 mg/2 mL), solução injetável, ampola de 2 mL.
- Undecilato de testosterona (1000 mg/4 mL), solução injetável, ampola de 4 mL.

Atualmente não existem tecnologias incorporadas no SUS para tratamento desta condição. Dessa forma, o comparador para fins desta análise foi a não reposição hormonal, ou seja, não tratamento.

## Modelo econômico

Foi desenvolvido um modelo com horizonte temporal de toda a vida para avaliar os custos e benefícios clínicos em longo prazo da reposição de testosterona em adolescentes com HHO.

Os meninos entram em uma árvore de decisão aos 12 anos, idade em que o atraso do desenvolvimento puberal é identificado. Dos 12 aos 16 anos, os meninos recebem doses progressivas de testosterona para simular o aumento gradual de testosterona,

conforme recomendado por especialistas (27). Foi pressuposto que os meninos que recebem reposição de testosterona terão resposta, ou seja, desenvolvimento puberal, e aqueles não tratados não terão desenvolvimento puberal (27). Ao entrar no modelo de Markov, os pacientes recebem a dose plena de uma das três tecnologias disponíveis via intramuscular para adultos.



**Figura 4** - Árvore de decisão com horizonte temporal de 4 anos. M: denota o momento de entrada no modelo de Markov apresentado a seguir.

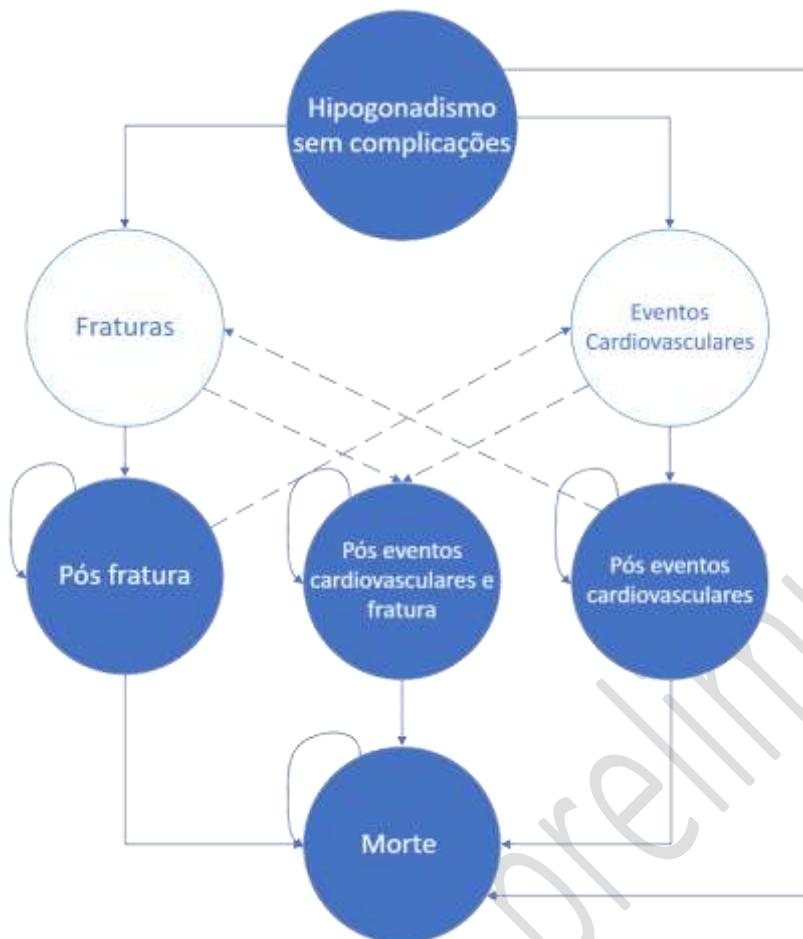
**Fonte:** elaboração própria.

Os pacientes entram no modelo de Markov no estado sem complicações. Os pacientes no estado sem complicações podem desenvolver fraturas ou eventos cardiovasculares (CV). Para esta análise, foram considerados os três eventos CV mais frequentes: doença coronariana, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral (AVC) (Figura 5).

Para refletir os impactos em longo prazo de fraturas e eventos cardiovasculares, foram incluídos no modelo estados de saúde pós-evento CV e pós fratura. Ou seja, após a ocorrência de uma fratura, os pacientes vão para um estado de pós fratura, em que são considerados custos e desutilidade relacionados ao seguimento e tratamento de pacientes com baixa massa óssea. Da mesma forma, após a ocorrência de um evento cardiovascular, os pacientes transicionam para um estado pós-evento CV, em que estão sob risco aumentado de morte relacionado ao histórico de doenças cardiovasculares.

Os pacientes estão sob risco de desenvolver fratura após um evento CV e, de forma inversa, desenvolver um evento CV após fratura. Para incorporar esta possibilidade, o modelo conta com um estado adicional de pós fratura e pós-evento CV.

Por fim, em qualquer estado de saúde, os pacientes podem transicionar para o estado de morte. O modelo de Markov está apresentado na .



**Figura 5** - Modelo de Markov com horizonte temporal de toda a vida.

**Fonte:** elaboração própria.

Para construção deste modelo, foram adotados alguns pressupostos:

- Todos os pacientes tratados na adolescência terão desenvolvimento sexual;
- Risco de fratura retorna ao risco da população geral quanto hipogonadismo é tratado (28);
- Os pacientes só podem desenvolver fraturas uma vez, e após, pressupõe-se que os pacientes permanecerão em tratamento para baixa massa óssea, mas não apresentam um segundo evento de fratura;
- Os pacientes só podem desenvolver um evento cardiovascular, infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

**Perspectiva, contexto, ciclo, horizonte temporal**

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

Foram considerados ciclos anuais, e horizonte temporal de toda vida. Para refletir o horizonte temporal de toda vida, foi considerado horizonte temporal de 90 ciclos para a coorte de entrada aos 12 anos, 80 ciclos para a coorte de entrada aos 18 anos e 70 ciclos para a coorte de entrada aos 30 anos.

Além disso, foi aplicada uma taxa de desconto de 5% (min 0%; max 10% avaliados em análises de sensibilidade), para custos e desfechos, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (MS)(25).

Os desfechos de efetividade foram medidos em anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e em anos de vida (AV).

### Parâmetros e variáveis clínicas

#### *Mortalidade*

A mortalidade geral da população brasileira foi obtida das tábuas completas de mortalidade extrapoladas do Ministério da Previdência. A mortalidade geral foi combinada com um aumento de risco relativo de morte relacionado ao hipopituitarismo e hipogonadismo de 1,5 obtido do estudo de Bates *et al.*, 1996 (29). Este estudo retrospectivo incluiu 172 pacientes, dos quais 131 tinham diagnóstico de hipopituitarismo relacionado a um tumor da pituitária. Foram excluídos da análise os pacientes que morreram diretamente como resultado de procedimento cirúrgico e aqueles que apresentavam acromegalia e doença de Cushing, que são doenças neuroendócrinas que sabidamente aumentam o risco de mortalidade.

A mortalidade relacionada a doenças cardiovasculares foi obtida de dados epidemiológicos brasileiros de 2016 a 2018 (30).

#### *Probabilidade de fratura*

O risco de fratura associado ao hipogonadismo não tratado foi obtido do estudo de Rosen *et al.*, 1997 (31). Neste estudo, 107 pacientes entre 14 e 74 anos com diagnóstico de hipopituitarismo foram avaliados, dos quais 66% tinham diagnóstico primário de tumor pituitário (não secretor ou prolactinoma) e 16% tinham diagnóstico de craniofaringioma. O grupo controle foi obtido de registro populacional com dados de 38 países. Este estudo identificou que o risco relativo de fratura em pacientes com hipogonadismo não tratado era 3,97 (IC 95% de 1,81 a 8,40) em relação aos pacientes com hipogonadismo tratado e a pacientes com função gonadal normal (31).

Foi pressuposto que os pacientes com hipogonadismo tratados com testosterona têm o mesmo risco de fratura da população geral. Este pressuposto foi baseado em estudo

que mostrou que os achados da densitometria óssea de pacientes tratados retornam aos valores equivalentes ao da população geral(28). Dessa forma, a probabilidade anual de fratura foi realizada utilizando-se estimativas da *qfracture*, uma calculadora de risco anual validada, considerando-se um paciente homem sem fatores de risco conhecidos, para as diversas faixas etárias(32, 33). O risco de fratura do modelo está apresentado no **11**, e se refere ao risco de fratura de quadril, punho, ombro ou coluna.

**Quadro 11** - Risco anual de fratura para cada faixa etária para o grupo tratado com testosterona e hipogonadismo não tratado.

Idade	População geral / Com testosterona	Hipogonadismo não tratado
50	0,10%	0,40%
55	0,10%	0,40%
60	0,10%	0,40%
65	0,10%	0,40%
70	0,20%	0,79%
75	0,30%	1,19%
80	0,40%	1,58%
85	0,70%	2,75%
Fonte	Kanis <i>et al.</i> , 2001 (33)	Rosen <i>et al.</i> , 1997 (31)

**Fonte:** Elaboração própria.

#### *Probabilidade de doenças cardiovasculares*

Níveis reduzidos de testosterona têm sido associados ao aumento do risco de doenças cardiovasculares. Como a testosterona é o tratamento padrão para o hipogonadismo masculino, espera-se que essa reposição hormonal leve a uma redução nos eventos cardiovasculares em homens com essa deficiência. Contudo, a relação entre a reposição de testosterona e a diminuição de eventos cardiovasculares permanece incerta devido a resultados inconsistentes na literatura sobre sua segurança cardiovascular. Essa inconsistência pode ser justificada pelo fato de que a maioria dos estudos primários que avaliaram essa associação incluiu pacientes com hipogonadismo decorrente de causas distintas do hipopituitarismo. Para incorporar esta incerteza ao modelo, foi considerado um *odds ratio* (OR) de 0,81 e amplo intervalo de confiança (0,33-2,00), obtido de meta-análise de participantes individuais (IPD) de estudos que avaliaram o uso da testosterona em diversas indicações (34). Foi incorporado ao modelo o OR relacionado ao subgrupo de pacientes com testosterona entre 8-10 nmol/L, que seriam mais próximos dos pacientes avaliados nesta análise.

O risco da população geral de eventos cardiovasculares foi estimado com base nas equações PREVENT, ferramenta recomendada pelo Grupo Consultivo Científico Cardiovascular-Renal-Metabólico da *American Heart Association*. Esta calculadora é destinada a pacientes de prevenção primária (aqueles sem doença coronariana ou acidente vascular cerebral). A calculadora fornece estimativas de risco de doença

coronariana ou acidente vascular cerebral de 10 anos para indivíduos com idades entre 30 e 79 anos. O risco em 10 anos foi transformado em taxa para calcular o risco anual, e depois novamente transformado em probabilidade antes de aplicar ao modelo.

Para estimativa do risco de acordo com a calculadora PREVENT foram considerados pacientes com níveis pressóricos, níveis de colesterol, índice de massa corpórea (IMC) e taxa de filtração glomerular dentro da normalidade, sem diabetes, não tabagistas, não usuários de medicação anti-hipertensiva ou de hipolipemiante. As probabilidades anuais de evento cardiovascular aplicada no modelo estão apresentadas no .

**Quadro 12** - Probabilidade anual de evento cardiovascular (doença coronariana ou acidente vascular cerebral).

Idade	População geral	Em uso de testosterona
30	0,13%	0,11%
35	0,18%	0,15%
40	0,25%	0,20%
45	0,36%	0,29%
50	0,50%	0,41%
55	0,71%	0,58%
60	0,99%	0,81%
65	1,38%	1,12%
70	1,91%	1,55%
75	2,59%	2,11%
79	3,30%	2,68%
Fonte	Estimado com PREVENT (35)	Calculado com base em Hudson <i>et al.</i> , 2024 (34)

#### Desfechos baseados em preferências (utilidades)

Foi realizada uma busca por parâmetros de utilidade de acordo com as recomendações das Diretrizes Brasileiras para Qualidade de Vida em Análises Econômicas (36).

Não foram encontrados estudos que reportassem utilidades na população de interesse. Dessa forma, foi realizado um estudo piloto com amostra de 20 profissionais da saúde com o método *time trade off* para estimar a utilidade relacionada aos quatro estados de saúde de interesse, conforme apresentado no e no **APÊNDICE 3**.

**Quadro 13** - Utilidade nos estados de saúde de HHO sem complicações.

Estado de saúde	Utilidade média (SD)
Meninos com HHO não tratados	0,21
Meninos com HHO tratados com testosterona intramuscular	0,65
Homens com HHO não tratados	0,34
Homens com HHO tratados com testosterona intramuscular	0,68

As utilidades do estado de saúde de doenças cardiovasculares foram obtidas de um estudo com a população brasileira utilizando o EQ-5D. Os dados foram obtidos do estudo de Ascef *et al.*, estudo que envolveu 8.590 participantes no contexto da atenção primária à saúde e associou redução de utilidade relacionada às diversas comorbidades, como AVC e doenças cardíacas (37).

As utilidades relacionadas a fraturas foram obtidas de uma revisão sistemática realizada por Si *et al.*, 2014 (38). Foi observado que pacientes com fratura vertebral e de fêmur tendem a ter redução da qualidade de vida após a fratura, enquanto os pacientes que têm fratura de punho recuperam plena qualidade de vida após o evento. Dessa forma, as desutilidades relacionadas a fraturas foram ponderadas por sítio para refletir essa disparidade. A utilidade pré-fratura era de 0,780 (38). Foi adotado um pressuposto que a desutilidade relacionada a fraturas de punho seriam equivalentes a fraturas de ombro.

As utilidades foram combinadas utilizando o método multiplicativo e foram ajustadas para a utilidade basal específica de cada faixa etária da população brasileira. As utilidades estão apresentadas no .

**Quadro 14** - Utilidades aplicadas no modelo.

Estado de saúde	Utilidade	Fonte
<b>Doenças cardíacas</b>		Ascef <i>et al.</i> , 2017 (37)
Sim	0,667	
Não	0,805	
<b>Acidente vascular cerebral</b>		Ascef <i>et al.</i> , 2017 (37)
Sim	0,583	
Não	0,789	
<b>Fratura de quadril</b>		Si <i>et al.</i> , 2014 (38)
Imediatamente	0,310	
Primeiro ano	0,590	
Anos subsequentes	0,650	
<b>Fratura vertebral</b>		Si <i>et al.</i> , 2014 (38)
Imediatamente	0,440	
Primeiro ano	0,550	
Anos subsequentes	0,660	
<b>Fratura punho</b>		Si <i>et al.</i> , 2014 (38)

Imediatamente	0,610	
Primeiro ano	0,780	

### Estimativa de recursos e custos

#### *Custos de Reposição Hormonal (RH) e seguimento*

A tecnologia considerada para RH nos adolescentes foi decanoato + femprompionato + isocaproato + propionato 100 + 60 + 60 + 30 mg/mL intramuscular em aplicações mensais, administrada em doses progressivas para simular o aumento de testosterona na puberdade (27), conforme apresentado no .

**Quadro 15** - Doses progressivas de tratamento.

Idade do paciente	Dose recomendada de decanoato + femprompionato + isocaproato + propionato
12 anos	¼ de ampola mensal
12 anos e 6 meses	½ ampola mensal
13 anos	1 ampola mensal
13 anos e 6 meses	1 ampola a cada 21 dias
A partir de 14 anos	1 ampola a cada 15 dias

**Fonte:** Rey *et al.*, 2020 (27)

A progressão de dose mensal e os custos associados estão apresentados no . Não foram encontradas compras públicas do decanoato + femprompionato + isocaproato + propionato, portanto, no caso base foi considerado o preço máximo de venda ao governo (PMVG) de 18% (busca em 05/2025). Os custos anuais do primeiro ao quarto ano, foram, respectivamente, R\$ 149,67, R\$ 486,93, R\$ 798,24 e R\$ 798,24. O custo total da reposição hormonal para indução da puberdade foi de R\$ 2.233,08.

**Quadro 16** - Dose e custos de reposição hormonal na puberdade a partir do início aos 12 anos.

Idade	Dose mensal	Dose por semestre	Custo por mês	Custo por semestre
12 anos	0,25 ampola	1,50 ampola	R\$ 8,32	R\$ 49,89
12 anos e 6 meses	0,50 ampola	3,00 ampolas	R\$ 16,63	R\$ 99,78
13 anos	1,00 ampola	6,00 ampolas	R\$ 33,26	R\$ 199,56
13 anos e 6 meses	1,44 ampola	8,64 ampolas	R\$ 47,89	R\$ 287,37
A partir de 14 anos	2,00 ampolas	12,00 ampolas	R\$ 66,52	R\$ 399,12

As tecnologias avaliadas para RH nos adultos foram decanoato + fempropionato + isocaproato + propionato 100 + 60 + 60 + 30 mg/mL, undecilato de testosterona e cipionato de testosterona. O custo unitário da associação foi obtido da Cmed (PMVG18%), correspondendo a um custo anual de R\$ 864,76. Os custos do undecilato de testosterona e do cipionato de testosterona foram obtidos no Banco de Preços em Saúde (BPS) considerando o menor preço dos últimos 12 meses (busca feita em 02/05/2025) para cada uma dessas tecnologias e foram, respectivamente R\$ 1.185,96 e R\$ 2.281,24, conforme apresentado no . As doses propostas para tratamento estão em linha com recomendações da diretriz clínica da *Endocrine Society* (39).

**Quadro 17** - Dose e custos de reposição hormonal nos adultos.

Tecnologia	Dose adulto	Número ampolas/ano	Custo Unitário	Custo por ano
Decanoato + fempropionato + isocaproato + propionato	(100 + 60 + 60 + 30) mg/mL a cada 2 semanas	26 ampolas	R\$ 33,26 (PMVG 18%)	R\$ 864,76
Undecilato de testosterona	750 mg a cada 10 semanas	5,20 ampolas	R\$ 237,73 (BPS preço médio de 07/2024 a 07/2025)	R\$ 1.185,96
Cipionato de testosterona	75-100 mg/semana	52 ampolas	R\$ 31,74 (BPS mínimo de 07/2024 a 07/2025)	R\$ 1.650,48

O monitoramento do tratamento naqueles pacientes que recebem RH é feito com hemograma completo anual e dosagem de testosterona total e livre quatro vezes ao ano. Além disso, a partir dos 18 anos, para todos os pacientes tanto no grupo que recebem RH quanto no grupo de pacientes que não recebem RH, foram considerados os custos apenas da densitometria óssea, visto que esses pacientes apresentam risco aumentado para baixa massa óssea e fraturas. Para estimar o gasto com monitoramento, os custos com exames laboratoriais e de imagem foram obtidos a partir do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) e foram ajustados por um fator de correção de 2,8, visto que a tabela de procedimentos cobre cerca de um terço do gasto total, sendo o restante de responsabilidade do estado e dos municípios (40).

O custo de monitoramento anual por adulto foi de R\$ 352,30 e o custo total de seguimento dos adolescentes dos 12 aos 16 anos foi de R\$ 1.100,62 (custo anual de R\$ 275,16), os custos estão apresentados no .

**Quadro 18** - Dose e custos da reposição hormonal na puberdade a partir do início aos 12 anos.

Procedimento	Código SIGTAP	Frequência no ano	Custo unitário (R\$)
Dosagem de testosterona	02.02.06.034-9	4	R\$ 10,43
Dosagem de testosterona livre	02.02.06.035-7	4	R\$ 13,11
Hemograma completo	02.02.02.038-0	1	R\$ 4,11
Densitometria óssea duo-energética	02.04.06.002-8	0,5	R\$ 55,10

*Custos associados ao tratamento de baixa massa óssea e ao tratamento de fraturas*

Na ausência de estudos de custeio do tratamento de baixa massa óssea em homens, para estimar os custos associados ao tratamento de baixa massa óssea, foi realizado um microcusteio com base em opinião de especialista. Considerou-se que os pacientes receberam tratamento medicamentoso com alendronato sódico 70 mg semanal, carbonato de cálcio 500 mg e colecalciferol 700 UI/dia. Os custos foram obtidos do BPS ano 2025. O custo anual total associado ao tratamento medicamentoso da baixa massa óssea foi estimado em R\$ 391,01.

Além disso, estimou-se que o paciente com baixa massa óssea realizaria seguimento com densitometria óssea anual e exames bioquímicos conforme detalhado no .

**Quadro 19** - Custo de seguimento dos pacientes com baixa massa óssea.

Procedimento	Código SIGTAP	Frequência no ano	Custo unitário (R\$)
Densitometria óssea	02.04.06.002-8	1	R\$ 55,10
Radiografia Coluna vertebral dorsal	02.04.02.009-3	1	R\$ 9,16
Radiografia Coluna vertebral lombar AP	02.04.02.010-7	1	R\$ 9,73
Hemograma completo	02.02.02.038-0	1	R\$ 4,11
Velocidade de Hemossedimentação (VHS)	02.02.02.015-0	1	R\$ 2,73
Dosagem sérica de cálcio	02.02.01.021-0	1	R\$ 1,85
Dosagem sérica de fósforo	02.02.01.043-0	1	R\$ 1,85
Dosagem sérica de albumina	02.02.05.009-2	1	R\$ 8,12
Dosagem sérica de creatinina	02.02.01.031-7	1	R\$ 1,85
Dosagem sérica de fosfatase alcalina	02.02.01.042-2	1	R\$ 2,01
Dosagem de Paratormônio	02.02.06.027-6	1	R\$ 43,13
Dosagem de TSH	02.02.06.025-0	1	R\$ 8,96
Dosagem de T4 Livre	02.02.06.038-1	1	R\$ 11,60
Dosagem de 25-hidroxivitamina D (25OHD)	02.02.01.076-7	1	R\$ 15,24

Os custos do tratamento conservador e cirúrgico associados a fraturas para a população-geral foram obtidos do estudo de microcusteio da perspectiva do SUS de Mensor et al., 2021(41), considerando as fraturas de quadril, punho, ombro e coluna (). Pressupõe-se que o custo da fratura de rádio seja equivalente ao custo de fraturas de punho e ombro. Os riscos de fratura da população-geral foram extrapolados para os pacientes em tratamento com RH para o hipogonadismo, pois tais pacientes apresentam riscos de fratura equivalente, conforme demonstrado por Behre et al, 1997 (28). Os custos anuais ponderados por sítio variaram de R\$ 3.042 na faixa etária dos 50-55 anos a R\$ 4.786 após os 85 anos.

**Quadro 20** - Custo do tratamento agudo de fraturas ajustado pelo IPCA.

Procedimento	Custo (R\$)
Fratura de fêmur	
Tratamento cirúrgico	R\$ 5.612,13
Fratura de rádio	
Tratamento cirúrgico	R\$ 1.405,21
Tratamento conservador	R\$ 661,53
Fratura de vertebral	
Tratamento cirúrgico	R\$ 9.775,56
Tratamento conservador	R\$ 1.165,93

Fonte: Mensor et al., 2021(41)

Os custos do tratamento da Síndrome Coronariana Aguda (SCA), incluindo infarto agudo do miocárdio (IAM) com e sem supra desnívelamento de segmento ST e angina instável, foi calculado com base no estudo de microcusteio de Marques et al., 2012 (42). Este estudo levantou os custos associados ao tratamento padrão do IAM no SUS, com base no uso de recursos previstos em diretrizes clínicas nacionais. O custo foi dividido entre tratamento com e sem colocação de *stent*. Para estimar quantos pacientes apresentam necessidade de colocação de *stent*, consideraram-se dados de um estudo unicêntrico brasileiro de Santos et al., 2006, em que 28% dos pacientes foram tratados com intervenção coronariana percutânea (43). O custo do IAM ponderado para utilização de *stent* foi de R\$ 38.751,47.

Os custos do tratamento agudo do acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) foram obtidos do estudo prospectivo de Safanelli et al., 2019 (44), que avaliou o custo do AVCi em um hospital público brasileiro. O custo de doença cardiovascular ponderando IAM e AVC foi de R\$ 24.339,41.

## Moeda, data de preços e conversões

Todos os preços e custos foram obtidos e apresentados em reais (BRL, R\$), considerando consultas realizadas em dezembro de 2024. Os custos de anos anteriores foram inflacionados utilizando-se o Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA).

## Heterogeneidade e efeitos distributivos, caracterização da incerteza e validação

Para análise de sensibilidade probabilística foram realizadas 10.000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (PSA). Os resultados foram expressos em gráficos de dispersão. Foi realizada análise de sensibilidade determinística, onde foram variados os parâmetros e custos adotados no modelo, a fim de verificar as mudanças na RCEI final. Os resultados foram apresentados em um gráfico de tornado. Os parâmetros utilizados para as análises de sensibilidades estão apresentados no ANEXO II.

## 8.1 Resultados

### População 1: adolescentes com HH associado ao hipopituitarismo

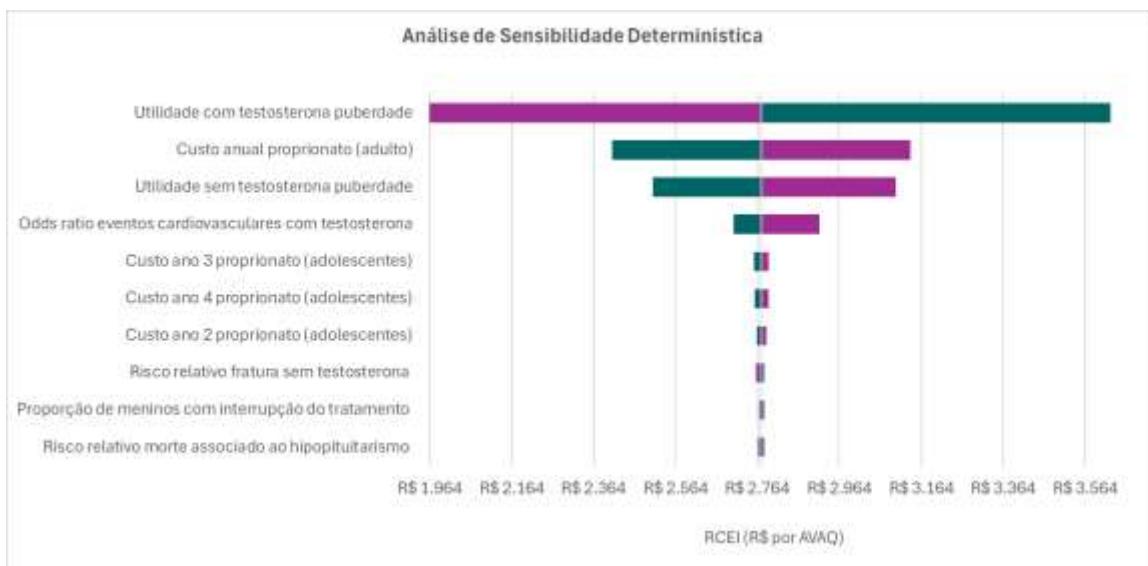
Os resultados do caso-base da comparação entre decanoato + fempropionato + isocaproato + propionato versus não tratamento para a população de adolescentes com HHO estão apresentados no . Observou-se que a RH levou a ganho de efetividade incremental, em termos de AVAQ, porém esteve associada a um maior custo incremental, o que resultou em uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 2.774,15 por AVAQ.

**Quadro 21** - Resultados do caso-base para população de adolescentes com HHO.

Comparadores	Custos (R\$)	AVAQ	AV
Não tratamento	R\$ 2.054,36	3,67	18,015
Decanoato + Fempropionato + Isocaproato + Propionato	R\$ 21.129,68	10,55	18,016
Incremental	R\$ 19.075,32	6,876	0
RCEI	R\$ 2.774,15 por AVAQ		

**Fonte:** Elaboração própria. **Legenda:** AVAQ: ano de vida ajustado pela qualidade; AV: ano de vida; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

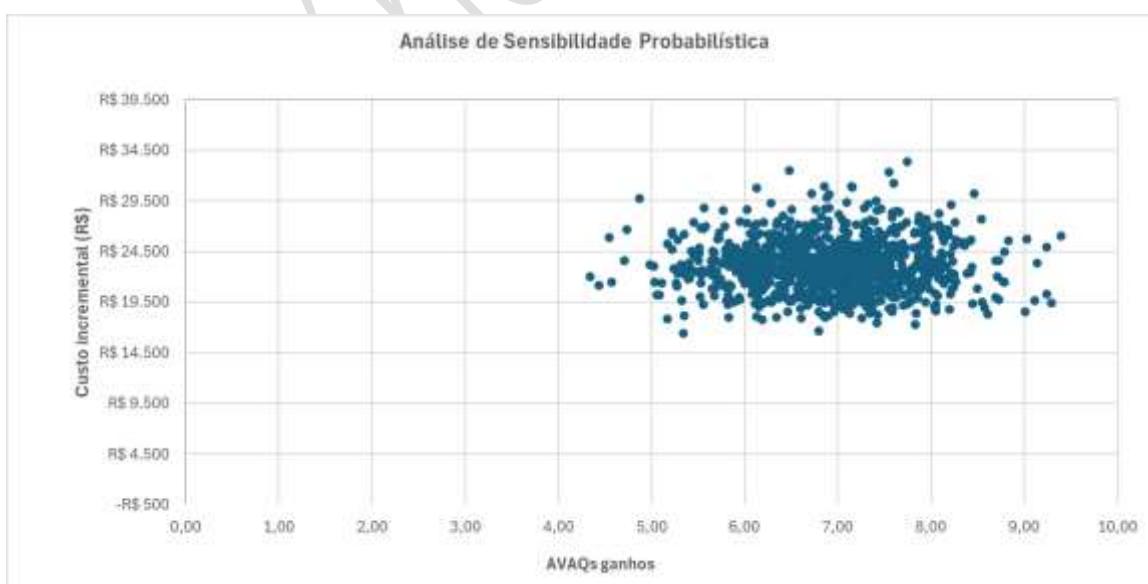
Na análise de sensibilidade determinística, as variáveis do modelo que mais impactaram na razão de custo-efetividade incremental foram a utilidade com testosterona, custo anual do propionato, utilidade no estado sem testosterona, e *odds ratio* de eventos cardiovasculares, conforme mostrado na . Em todas as simulações a RCEI ficou abaixo de R\$4.000 por AVAQ.



**Figura 6** - Análise de sensibilidade determinística para decanoato + fempropionato + isocaproato + propionato versus não tratamento para pacientes adolescentes com HHO.

**Fonte:** elaboração própria.

Os resultados das análises probabilísticas mostram que todas as iterações se encontram no quadrante superior direito, ou seja, o decanoato + fempropionato + isocaproato + propionato gera custos incrementais, porém com ganhos em termos de AVAQ, conforme mostrado na . A probabilidade de ser custo-efetivo é de 100%, considerando-se uma disponibilidade a pagar de R\$ 5.000 por AVAQ.



**Figura 7** - Análise de sensibilidade probabilística para Decanoato + Fempropionato + Isocaproato + Propionato versus não tratamento para pacientes adolescentes com HHO.

**População 2: homens adultos (18 anos) com HHO**

Os resultados do caso-base da comparação entre RH (com as três tecnologias avaliadas) versus não tratamento para a população de homens adultos com HHO estão apresentados no **22, 23** e .

Observou-se que a RH com decanoato + fempropionato + isocaproato + propionato levou à efetividade incremental, 4,864 em termos de AVAQ, porém esteve associado a um maior custo incremental (R\$ 19.671,49), o que resultou em uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 4.044,41 por AVAQ ().

**Quadro 22** - Resultados do caso-base para decanoato + fempropionato + isocaproato + propionato para população de homens adultos com HHO.

Comparadores	Custos (R\$)	AVAQ	AV
Não tratamento	R\$ 2.778,42	5,427	17,519
Decanoato + Fempropionato + Isocaproato + Propionato (DURATESTON®)	R\$ 22.449,60	10,291	17,521
Incremental	R\$ 19.671,19	4,864	0,001
RCEI		R\$ 4.044,39 por AVAQ	

**Fonte:** Elaboração própria. **Legenda:** AVAQ: ano de vida ajustado pela qualidade; AV: ano de vida; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Observou-se que a RH com cipionato de testosterona levou a um maior custo incremental (R\$ 33.436,93), o que resultou em uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 6.874,62 por AVAQ ().

**Quadro 23** - Resultados do caso-base para cipionato de testosterona para população de homens adultos com HHO.

Comparadores	Custos (R\$)	AVAQ	AV
Não tratamento	R\$ 2.778,42	5,427	17,519
Cipionato de testosterona	R\$ 36.215,34	10,291	17,521
Incremental	R\$ 33.436,93	4,864	0,001
RCEI		R\$ 6.874,62 por AVAQ	

**Fonte:** Elaboração própria. **Legenda:** AVAQ: ano de vida ajustado pela qualidade; AV: ano de vida; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Observou-se que a RH com undecilato de testosterona levou a um maior custo incremental (R\$ 26.178,71), o que resultou em uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 5.382,33 por AVAQ () .

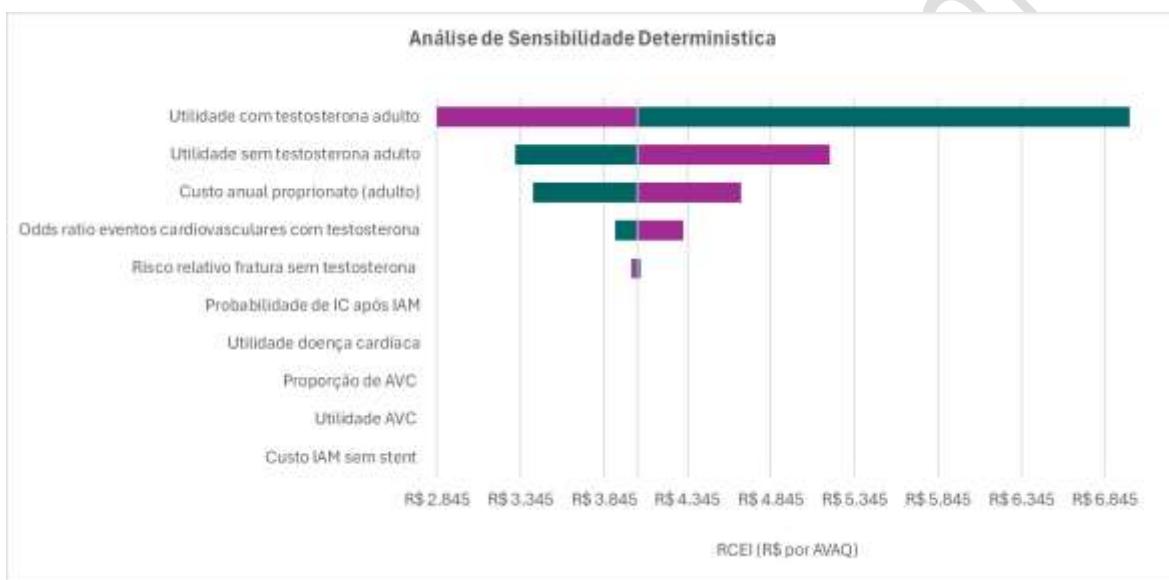
**Quadro 24** - Resultados do caso-base para Undecilato de testosterona (NEBIDO®) para população de homens adultos com HHO.

Comparadores	Custos (R\$)	AVAQ	AV

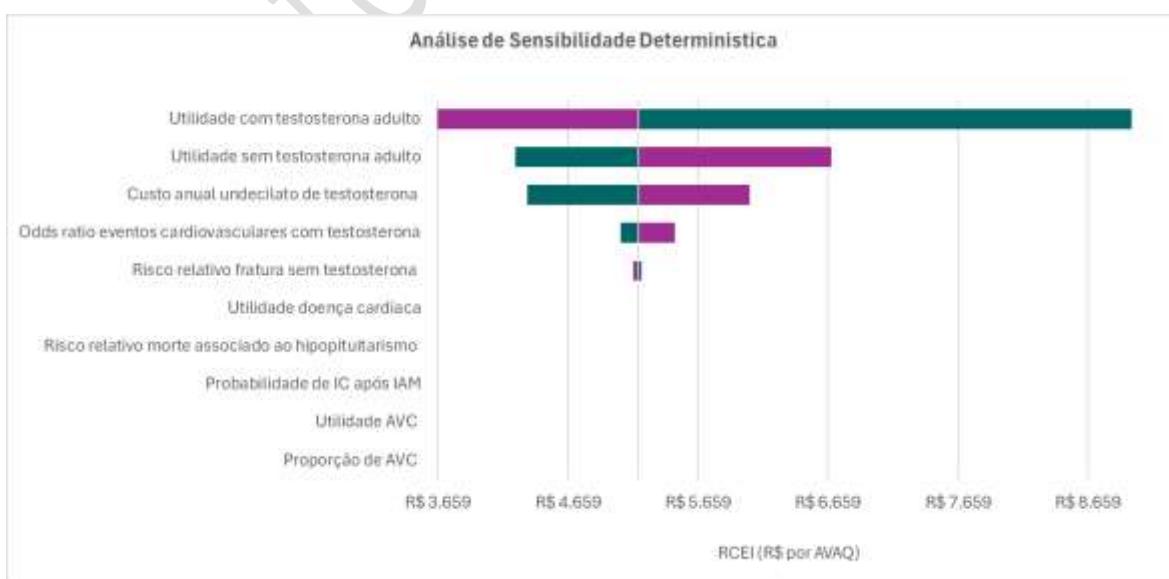
<b>Não tratamento</b>	R\$ 2.778,42	5,427	17,519
<b>Undecilato de testosterona</b>	R\$ 28.957,13	10,291	17,521
<b>Incremental</b>	R\$ 26.178,71	4,864	0,001
<b>RCEI</b>	R\$ 5.382,33 por AVAQ		

**Fonte:** Elaboração própria. **Legenda:** AVAQ: ano de vida ajustado pela qualidade; AV: ano de vida; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

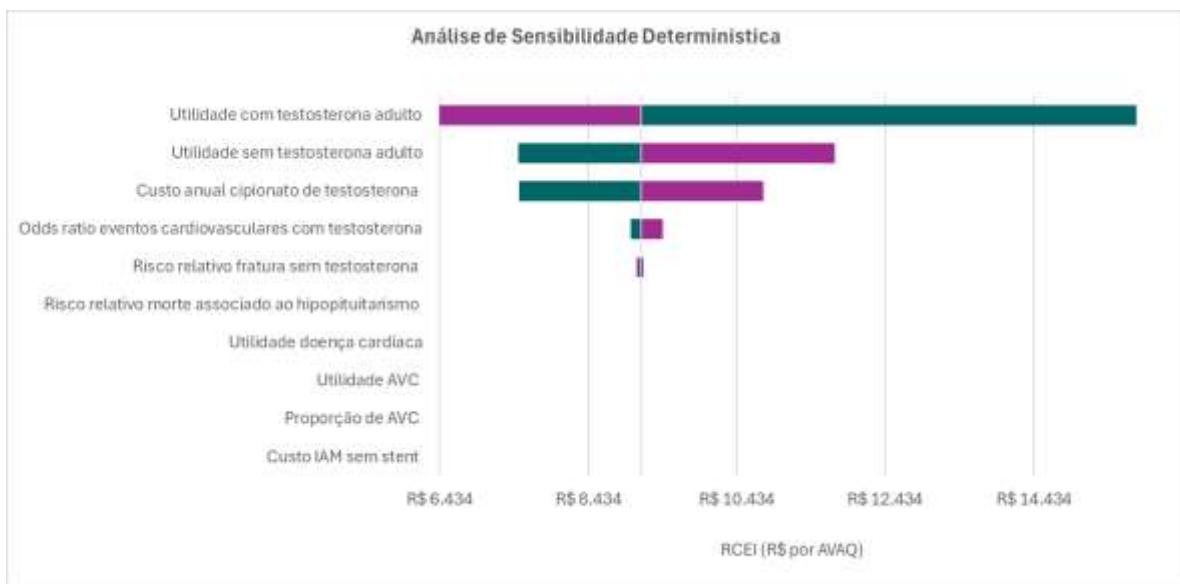
Na análise de sensibilidade determinística, as variáveis do modelo que mais impactaram na razão de custo-efetividade incremental foram os valores de utilidade nos estados HHO sem complicações com e sem testosterona, e o custo de cada tecnologia avaliada, conforme apresentado na .



(a)



(b)

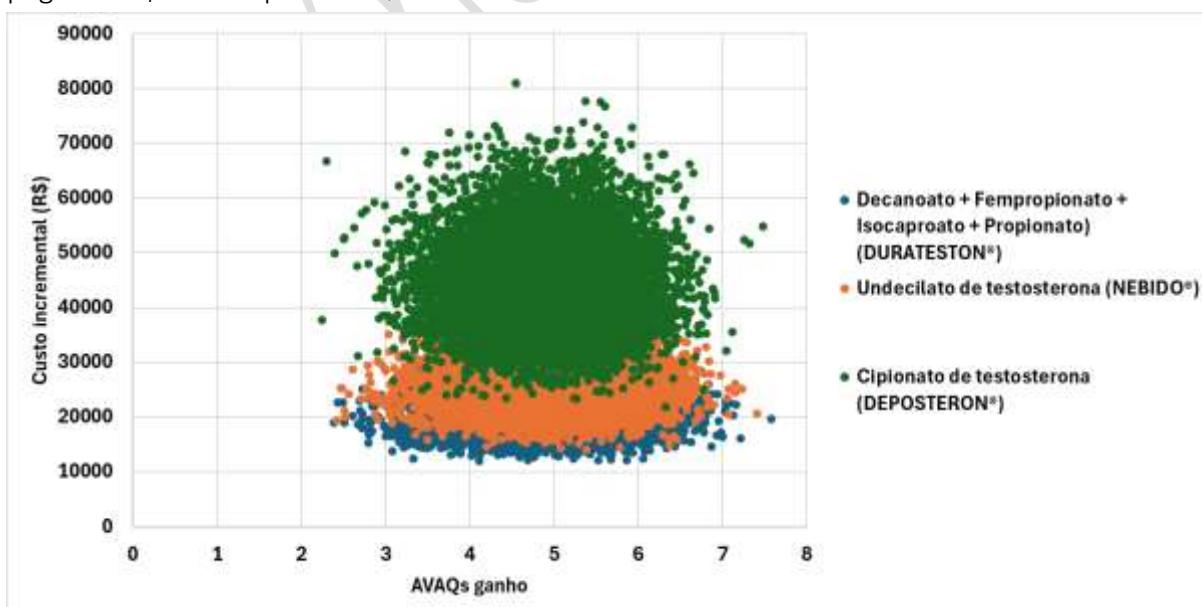


(c)

**Figura 8** - Análise de sensibilidade determinística para pacientes homens adultos com HHO com (a) Decanoato + fempropionato + isocaproato + propionato, (b) Cipionato de testosterona, (c) Undecilato de testosterona.

**Fonte:** elaboração própria.

Os resultados das análises probabilísticas mostram que todas as iterações se encontram no quadrante superior direito, ou seja, geram custos incrementais, porém com ganhos em termos de AVAQ, conforme mostrado na . A probabilidade de ser custo-efetivo é de 100% para todas as tecnologias, considerando-se uma disponibilidade a pagar de R\$ 20.000 por AVAQ.



**Figura 9** - Análise de sensibilidade probabilística para as três tecnologias avaliadas para pacientes adultos com HHO.

## 9. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Foi realizada uma avaliação para estimar o impacto orçamentário de uma possível incorporação do tratamento de reposição hormonal com testosterona, conforme a Diretriz de Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (45).

Para adolescentes, foi considerada uma tecnologia para indução da puberdade: decanoato + fempropionato + isocaproato + propionato.

Para adultos, foram avaliadas três tecnologias de testosterona de formulação intramuscular: decanoato + fempropionato + isocaproato + propionato; cipionato de testosterona e undecilato de testosterona.

No cenário atual foi considerado o não tratamento. Para comparação, foram avaliados os seguintes cenários alternativos:

- Cenário 1: Decanoato + fempropionato + isocaproato + propionato, para adolescentes (12-18 anos) com HHO.

Este cenário alternativo englobou a possibilidade de incorporação de testosterona intramuscular para indução puberal em adolescentes com decanoato + fempropionato + isocaproato + propionato. Neste cenário, após os 18 anos, os pacientes continuam o tratamento com a mesma tecnologia na vida adulta.

- Cenário 2: decanoato + fempropionato + isocaproato + propionato para homens adultos (>18 anos) com HHO;
- Cenário 3: cipionato de testosterona para homens adultos (>18 anos) com HHO;
- Cenários 4: undecilato de testosterona para homens adultos (>18 anos) com HHO.

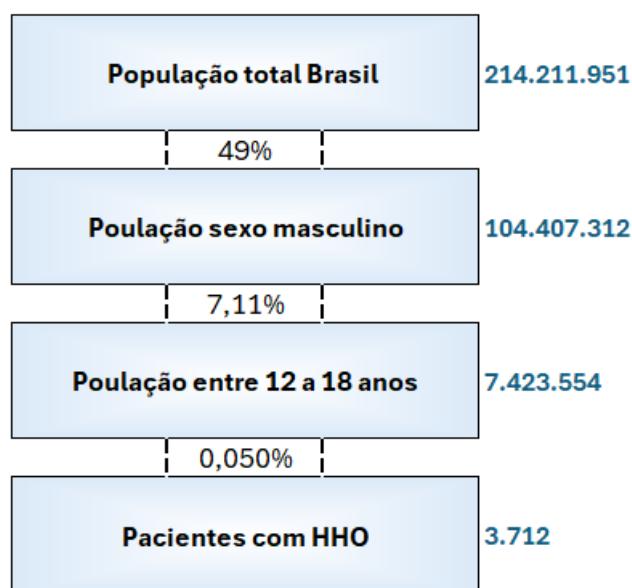
### Estimativa de pacientes elegíveis

Não foi possível estimar o número de pacientes por demanda aferida, visto que a testosterona não é disponibilizada atualmente no SUS. Embora os pacientes com hipopituitarismo atualmente sejam tratados para outras deficiências como somatropina (deficiência de GH), não foi considerado adequado estimar a população com hipogonadismo hipogonadotrófico a partir da demanda aferida de somatropina. Nota-se que alguns pacientes adultos têm indicação de tratamento do hipogonadismo hipogonadotrófico com testosterona, porém não têm indicação de somatropina, devido ao risco de crescimento de tumor hipofisário remanescente associado a esta medicação. Além disso, em pacientes adolescentes, a demanda aferida de somatropina leva a um número superestimado pois na população adolescente a grande maioria dos pacientes tem deficiência isolada de GH, sem deficiência de LH/FSH. Em outras palavras, a demanda aferida a partir dos pacientes em uso de somatropina está subestimado na população adulta, e superestimada na população de adolescentes.

Portanto, o número de pacientes elegíveis foi estimado a partir de dados epidemiológicos. A partir da população total brasileira, foram filtradas apenas a população do sexo masculino, e depois por faixa etária, conforme dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)(46).

Para estimar o número de pacientes adolescentes com HHO, considerou-se a prevalência de HHO congênito estimada por Thirumalai *et al.*, 2022 (47) de 5 casos a cada 10.000 homens. Dessa forma, foi possível estimar o número de adolescentes (entre 12 e 18 anos) com HHO, conforme demonstrado na **10**.

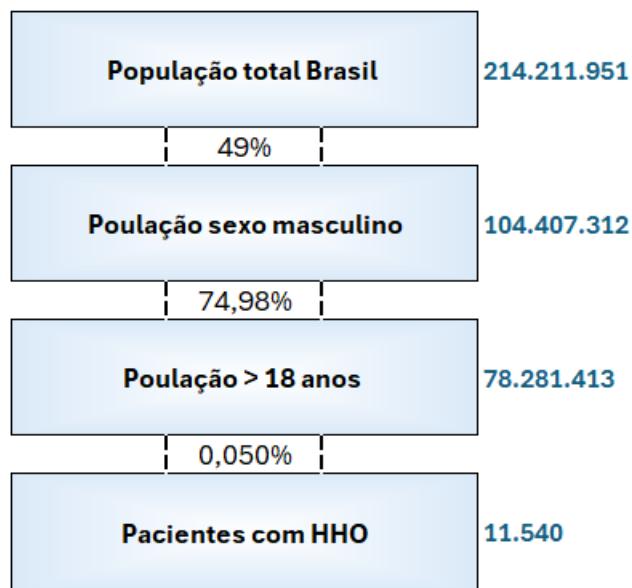
#### **População prevalente Ano 1**



**Figura 10** - Funil epidemiológico com estimativa de pacientes adolescentes com HHO.

Para estimar o número de pacientes com HHO adultos considerou-se a prevalência de hipogonadismo hipogonadotrófico associado a adenomas hipofisários, que é a principal causa de HHO, de 1 a cada 10.000 homens, obtido a partir do estudo de De Silva *et al.*, 2024 (48). O número estimado de homens adultos com HHO foi somado ao número de pacientes com HHO congênito, pois estes continuarão tendo HHO na vida adulta. A estimativa de homens adultos com HHO está apresentada na .

### População prevalente Ano 1



**Figura 11** - Funil epidemiológico com estimativa de homens adultos com HHO.

O crescimento populacional foi estimado com base na projeção do crescimento da população disponibilizada pelo Ministério da Previdência (46), e os novos casos foram projetados considerando as mesmas taxas de prevalência em cada ano. A estimativa da população elegível nos primeiros 5 anos para as duas populações de interesse está apresentada no 25.

**Quadro 25** - Estimativa da população elegível.

Estimativa da população elegível	2025	2026	2027	2028	2029
Adolescentes (12-18 anos) com HHO	3.712	3.738	3.744	3.730	3.730
Homens (>18 anos) com HHO	7.828	7.894	7.959	8.021	8.083

**Fonte:** elaboração própria.

O *market share* foi estabelecido com base na opinião de especialista, e foram aplicadas para todas as tecnologias avaliadas e para as duas populações. As distribuições utilizadas na análise estão apresentadas abaixo no .

**Quadro 26** - Taxa de difusão (*market share*).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Cenário atual</b>					
Não tratamento	100%	100%	100%	100%	100%
RH com testosterona	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Cenário alternativo (caso base)</b>					
Não tratamento	95%	90%	80%	70%	60%
RH com testosterona	5%	10%	20%	30%	40%
<b>Cenário alternativo (difusão conservadora)</b>					
Não tratamento	95%	92,5%	90%	85%	70%
RH com testosterona	5%	7,5%	10%	15%	30%
<b>Cenário alternativo (difusão acelerada)</b>					
Não tratamento	90%	80%	70%	60%	50%
RH com testosterona	10%	20%	30%	40%	50%

**Fonte:** elaboração própria.

Para esta análise, foram considerados os mesmos custos estimados na análise de custo-efetividade para cada braço ao longo de 5 anos. Foi realizada análise de sensibilidade determinística, em que os parâmetros foram variados conforme os valores mínimos e máximos anteriormente descritos.

## 9.1. Resultados

Os resultados da análise de impacto orçamentário estão apresentados a seguir separadamente, considerando a população de adolescentes (uma tecnologia avaliada), e a população de homens adultos (três tecnologias avaliadas).

Para a população adolescente, foi avaliada apenas uma tecnologia. O número de pacientes adolescentes estimados para o cenário referência e os cenários alternativos está apresentado no **Quadro 27**.

**Quadro 27** - População elegível de adolescentes (12-18 anos) com HHO.

	2025	2026	2027	2028	2029
<b>Cenário referência</b>					
Com RH	0	0	0	0	0
Sem tratamento	3.712	3.738	3.744	3.730	3.730
<b>Cenário proposto</b>					
Com RH	186	374	749	1.119	1.492
Sem tratamento	3.526	3.364	2.995	2.611	2.238
<b>Difusão conservadora</b>					
Com RH	186	280	374	560	1.119
Sem tratamento	3.526	3.457	3.370	3.171	2.611
<b>Difusão acelerada</b>					
Com RH	371	748	1.123	1.492	1.865
Sem tratamento	3.341	2.990	2.621	2.238	1.865

**Impacto orçamentário do decanoato + fempropionato + isocaproato + propionato) para adolescentes (12-18 anos) com HHO**

No cenário proposto considerando a taxa de difusão do caso base, em 5 anos, o impacto orçamentário esperado seria de R\$ 3.719.443, podendo variar de R\$ 2.406.349 na difusão conservadora a R\$ 5.120.774 na acelerada. O impacto orçamentário por ano está apresentado no . Nota-se que no cenário referência, 100% dos pacientes não recebem tratamento, e, portanto, os custos associados são nulos. Além disso, é possível observar que a progressão de custos é influenciada não apenas pelo número crescente de pacientes em tratamento conforme estimado pelas taxas de difusão, mas também pela progressão de dose para os pacientes que chegam a fase final da reposição hormonal.

**Quadro 28** - Impacto orçamentário do decanoato + fempropionato + isocaproato + propionato para adolescentes (12-18anos) com HHO.

	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado
<b>Cenário referência</b>						
Com RH	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	
Sem tratamento	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	
<b>Cenário proposto</b>						
Com RH	R\$ 71.399	R\$ 236.006	R\$ 643.337	R\$ 960.993	R\$ 1.807.707	
Sem tratamento	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	
Impacto orçamentário	R\$ 71.399	R\$ 236.006	R\$ 643.337	R\$ 960.993	R\$ 1.807.707	R\$ 3.719.443
<b>Difusão conservadora</b>						
Com RH	R\$ 71.399	R\$ 177.005	R\$ 321.669	R\$ 480.497	R\$ 1.355.780	
Sem tratamento	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	
Impacto orçamentário	R\$ 71.399	R\$ 177.005	R\$ 321.669	R\$ 480.497	R\$ 1.355.780	R\$ 2.406.349
<b>Difusão acelerada</b>						
Com RH	R\$ 142.797	R\$ 472.013	R\$ 965.006	R\$ 1.281.324	R\$ 2.259.634	
Sem tratamento	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	
Impacto orçamentário	R\$ 142.797	R\$ 472.013	R\$ 965.006	R\$ 1.281.324	R\$ 2.259.634	R\$ 5.120.774

Para a população de homens adultos (>18 anos) com HHO, foram avaliadas três tecnologias. O número de pacientes estimados para as três análises está apresentado no

**Quadro 29** - População elegível de adultos (>18 anos) com HHO.

	2025	2026	2027	2028	2029
<b>Cenário referência</b>					
Com RH	0	0	0	0	0
Sem tratamento	11.540	11.632	11.703	11.751	11.813
<b>Cenário proposto</b>					
Com RH	577	1.163	2.341	3.525	4.725
Sem tratamento	10.963	10.468	9.362	8.226	7.088
<b>Difusão conservadora</b>					
Com RH	577	872	1170	1.763	3.544
Sem tratamento	10.963	10.759	10.533	9.988	8.269
<b>Difusão acelerada</b>					
Com RH	1.154	2.326	3.511	4.700	5.907
Sem tratamento	10.386	9.305	8.192	7.051	5.907

## Impacto orçamentário do decanoato + fempropionato + isocaproato + propionato para homens adultos (>18 anos) com HHO

No cenário proposto considerando a taxa de difusão do caso base, em 5 anos, o impacto orçamentário esperado seria de R\$ 13.935.521, podendo variar de R\$ 8.957.239 na difusão conservadora a R\$ 19.899.460 na acelerada. O impacto orçamentário por ano está apresentado no . Nota-se que no cenário referência 100% dos pacientes não recebem tratamento, e, portanto, os custos associados são referentes apenas ao seguimento das comorbidades decorrentes do não tratamento.

**Quadro 30 - Impacto orçamentário incremental do decanoato + fempropionato + isocaproato + propionato para homens adultos (>18 anos) com HHO.**

	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado
<b>Cenário referência</b>						
Com RH	R\$ 0					
Sem tratamento	R\$ 890.189	R\$ 894.794	R\$ 897.579	R\$ 898.360	R\$ 900.067	R\$ 4.480.991
<b>Cenário proposto</b>						
Com RH	R\$ 702.236	R\$ 1.411.738	R\$ 2.832.265	R\$ 4.252.092	R\$ 5.680.229	R\$ 14.878.561
Sem tratamento	R\$ 845.680	R\$ 805.315	R\$ 718.064	R\$ 628.852	R\$ 540.040	R\$ 3.537.951
Impacto orçamentário incremental	R\$ 657.727	R\$ 1.322.259	R\$ 2.652.749	R\$ 3.982.584	R\$ 5.320.202	R\$ 13.935.521
<b>difusão conservadora</b>						
Com RH	R\$ 702.236	R\$ 1.058.804	R\$ 1.416.132	R\$ 2.126.046	R\$ 4.260.172	R\$ 9.563.390
Sem tratamento	R\$ 845.680	R\$ 827.685	R\$ 807.822	R\$ 763.606	R\$ 630.047	R\$ 3.874.839
Impacto orçamentário incremental	R\$ 657.727	R\$ 991.694	R\$ 1.326.374	R\$ 1.991.292	R\$ 3.990.152	R\$ 8.957.239
<b>difusão acelerada</b>						
Com RH	R\$ 1.404.473	R\$ 2.823.477	R\$ 4.248.397	R\$ 5.669.456	R\$ 7.100.286	R\$ 21.246.089
Sem tratamento	R\$ 801.170	R\$ 715.836	R\$ 628.306	R\$ 539.016	R\$ 450.034	R\$ 3.134.361
Impacto orçamentário incremental	R\$ 1.315.454	R\$ 2.644.518	R\$ 3.979.123	R\$ 5.310.112	R\$ 6.650.253	R\$ 19.899.460

## Impacto orçamentário do cipionato de testosterona para homens adultos (>18 anos) com HHO

No cenário proposto considerando a taxa de difusão do caso base, em 5 anos, o impacto orçamentário esperado seria de R\$ 23.540.981, podendo variar de R\$ 15.131.275 na penetração conservadora a R\$ 33.615.737 na penetração acelerada. O impacto orçamentário por ano está apresentado no 31.

**Quadro 31 - Impacto orçamentário incremental do cipionato de testosterona para homens adultos (>18 anos) com HHO.**

	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado
<b>Cenário referência</b>						
Com RH	R\$ 0					
Sem tratamento	R\$ 890.189	R\$ 894.794	R\$ 897.579	R\$ 898.360	R\$ 900.067	R\$ 4.480.991
<b>Cenário proposto</b>						
Com RH	R\$ 1.155.594	R\$ 2.323.143	R\$ 4.660.748	R\$ 6.997.203	R\$ 9.347.332	R\$ 24.484.021
Sem tratamento	R\$ 845.680	R\$ 805.315	R\$ 718.064	R\$ 628.852	R\$ 540.040	R\$ 3.537.951
Impacto orçamentário	R\$ 1.111.084	R\$ 2.233.664	R\$ 4.481.232	R\$ 6.727.695	R\$ 8.987.305	R\$ 23.540.981
<b>Difusão conservadora</b>						
Com RH	R\$ 1.155.594	R\$ 1.742.358	R\$ 2.330.374	R\$ 3.498.602	R\$ 7.010.499	R\$ 15.737.426
Sem tratamento	R\$ 845.680	R\$ 827.685	R\$ 807.822	R\$ 763.606	R\$ 630.047	R\$ 3.874.839
Impacto orçamentário	R\$ 1.111.084	R\$ 1.675.248	R\$ 2.240.616	R\$ 3.363.848	R\$ 6.740.479	R\$ 15.131.275
<b>Difusão acelerada</b>						
Com RH	R\$ 2.311.187	R\$ 4.646.287	R\$ 6.991.122	R\$ 9.329.605	R\$ 11.684.165	R\$ 34.962.366
Sem tratamento	R\$ 801.170	R\$ 715.836	R\$ 628.306	R\$ 539.016	R\$ 450.034	R\$ 3.134.361
Impacto orçamentário	R\$ 2.222.168	R\$ 4.467.328	R\$ 6.721.849	R\$ 8.970.261	R\$ 11.234.131	R\$ 33.615.737

**Impacto orçamentário do undecilato de testosterona para homens adultos (>18 anos) com HHO**

No cenário proposto considerando a taxa de difusão do caso base, em 5 anos, o impacto orçamentário esperado seria de R\$ 18.476.342, podendo variar de R\$ 11.875.911 na penetração conservadora a R\$ 26.383.601 na penetração acelerada. O impacto orçamentário por ano está apresentado no .

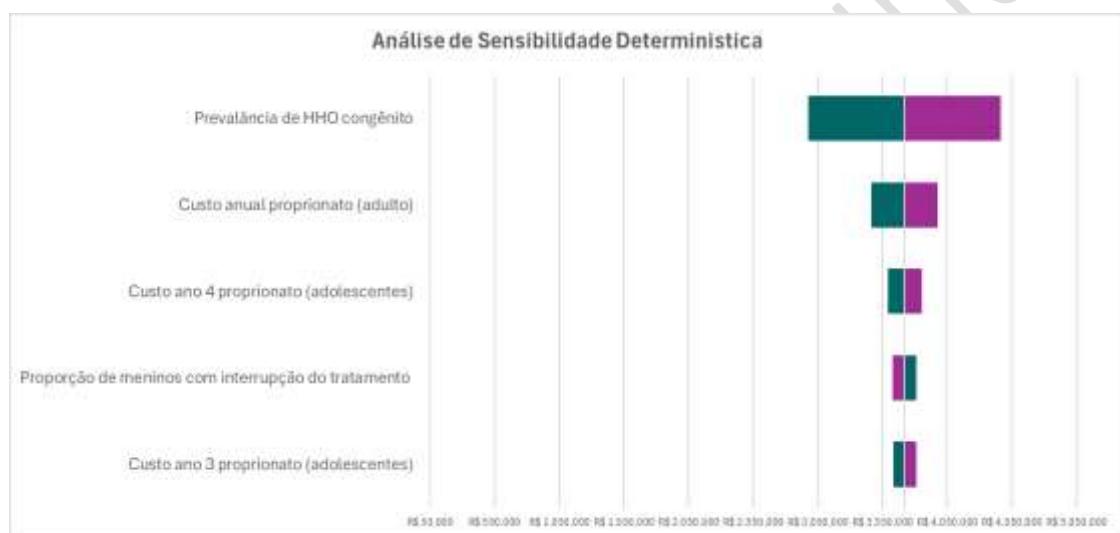
**Quadro 32 - Impacto orçamentário incremental do undecilato de testosterona para homens adultos (>18 anos) com HHO.**

	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado
<b>Cenário referência</b>						
Com RH	R\$ 0					
Sem tratamento	R\$ 890.189	R\$ 894.794	R\$ 897.579	R\$ 898.360	R\$ 900.067	R\$ 4.480.991
<b>Cenário proposto</b>						
Com RH	R\$ 916.553	R\$ 1.842.590	R\$ 3.696.650	R\$ 5.549.798	R\$ 7.413.791	R\$ 19.419.382
Sem tratamento	R\$ 845.680	R\$ 805.315	R\$ 718.064	R\$ 628.852	R\$ 540.040	R\$ 3.537.951
Impacto orçamentário	R\$ 872.044	R\$ 1.753.110	R\$ 3.517.134	R\$ 5.280.290	R\$ 7.053.764	R\$ 18.476.342
<b>Difusão conservadora</b>						
Com RH	R\$ 916.553	R\$ 1.381.942	R\$ 1.848.325	R\$ 2.774.899	R\$ 5.560.343	R\$ 12.482.063
Sem tratamento	R\$ 845.680	R\$ 827.685	R\$ 807.822	R\$ 763.606	R\$ 630.047	R\$ 3.874.839
Impacto orçamentário incremental	R\$ 872.044	R\$ 1.314.833	R\$ 1.758.567	R\$ 2.640.145	R\$ 5.290.323	R\$ 11.875.911
<b>Difusão acelerada</b>						
Com RH	R\$ 1.833.107	R\$ 3.685.180	R\$ 5.544.975	R\$ 7.399.730	R\$ 9.267.238	R\$ 27.730.230
Sem tratamento	R\$ 801.170	R\$ 715.836	R\$ 628.306	R\$ 539.016	R\$ 450.034	R\$ 3.134.361
Impacto orçamentário incremental	R\$ 1.744.088	R\$ 3.506.221	R\$ 5.275.701	R\$ 7.040.386	R\$ 8.817.205	R\$ 26.383.601

## Análises de sensibilidade determinísticas

### População 1: adolescentes (12-18 anos) com HHO

A análise de sensibilidade determinística para o impacto orçamentário do decanoato + fempropionato + isocaproato + propionato para adolescentes (12-18 anos) com HHO está apresentado na . O impacto orçamentário acumulado em 5 anos variou entre R\$ 2.985.554 para o limite inferior da prevalência de hipopituitarismo e R\$ 4.463.331 para o limite superior deste parâmetro, uma variação de cerca de 20%. Os principais parâmetros que influenciaram no impacto orçamentário foram nesta ordem a prevalência do hipopituitarismo, e a proporção do hipogonadismo, a incidência de hipopituitarismo e os custos da tecnologia.



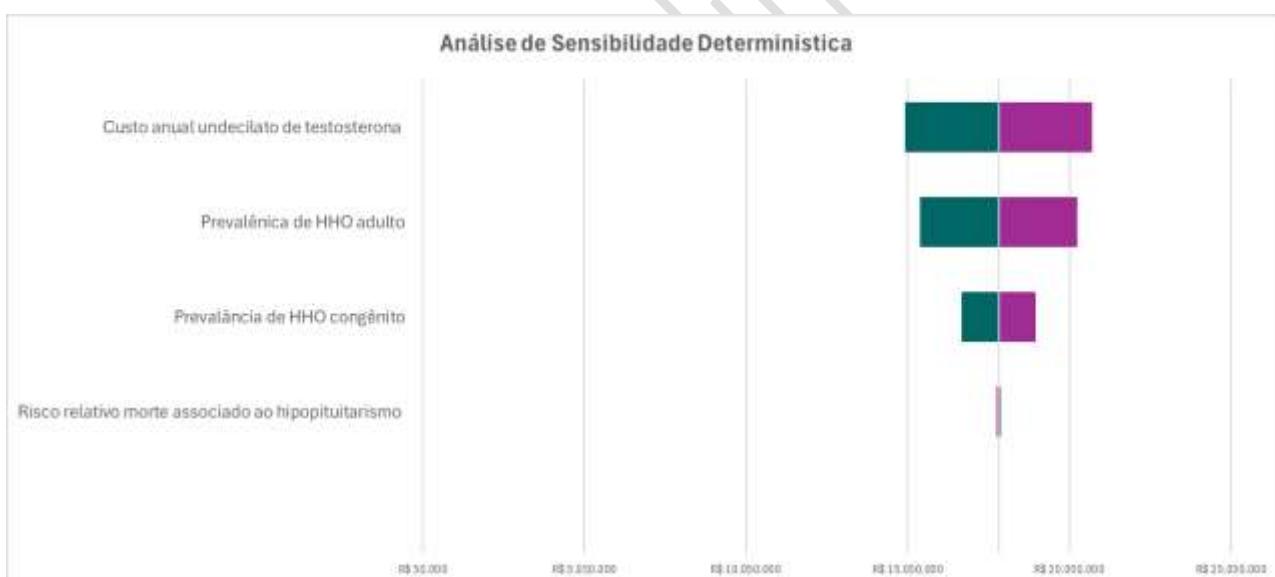
**Figura 12** - Gráfico de tornado para impacto orçamentário do Decanoato + Fempropionato + Isocaproato + Propionato para população adolescente (12-18 anos).

### População 2: homens adultos (>18 anos) com HHO

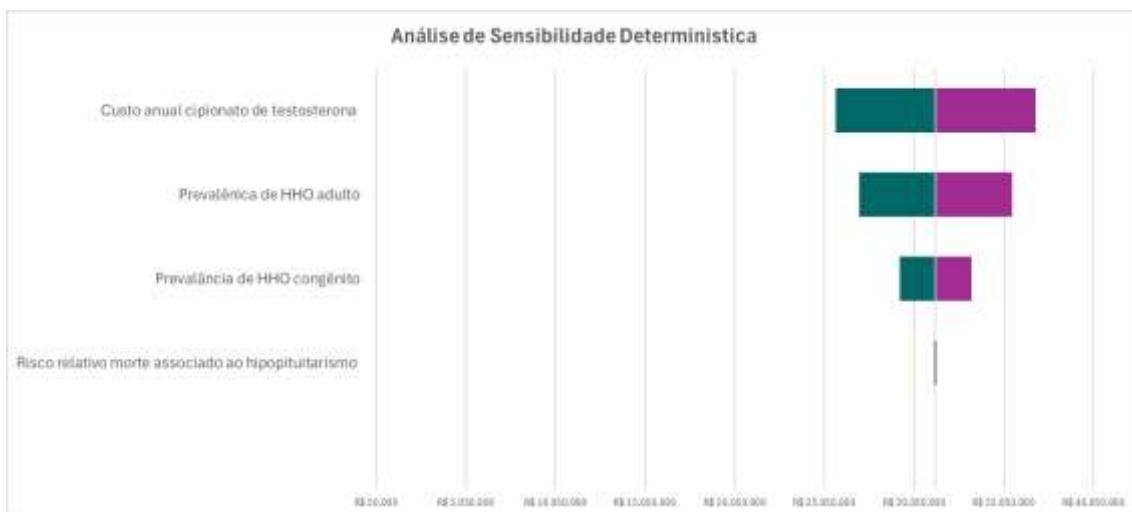
Para a população adulta, as análises de sensibilidade determinísticas demonstraram que os parâmetros com maior influência no impacto orçamentário foram a prevalência do HHO, e o custo das tecnologias. A **13** mostra o gráfico de tornado para o impacto orçamentário do decanoato + fempropionato + isocaproato + propionato, **Figura 14** mostra o gráfico de tornado para o undecilato de testosterona, e a **Figura 15** mostra o gráfico de tornado para o cipionato de testosterona.



**Figura 13** - Gráfico de tornado para impacto orçamentário do decanoato + Fempropionato + Isocaproato + Propionato (DURATESTON®) para população adulta (>18 anos).



**Figura 14.** Gráfico de tornado para impacto orçamentário do undecilato de testosterona (NEBIDO®) para população adulta (>18 anos).



**Figura 15.** Gráfico de tornado para impacto orçamentário do cipionato de testosterona (DEPOSTERON®) para população adulta (>18 anos).

## 10. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Foram realizadas buscas nas seguintes agências internacionais de ATS: NICE (National Institute for Health and Care Excellence - Inglaterra), *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC), SMC (Scottish Medicines Consortium - Escócia), PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - Austrália). A pesquisa foi realizada em maio de 2025 utilizando as palavras “*testosterone*” OR “*undecanoate*” OR “*undecylate*” OR “*hypogonadism*” OR “*hypopituitarism*”. Não foram encontradas recomendações.

## 11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o **tratamento de homens e em adolescentes do sexo masculino com hipogonadismo hipogonadotrófico orgânico**. A busca foi realizada em agosto de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 E29, fases de estudo 3, 4 (1);
- (2) ClinicalTrials: hypogonadism | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2020 (2);
- (3) Cortellis: *Current Development Status (Indication (Male hypogonadism) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical))* (3).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (4, 5, 6).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foram detectadas tecnologias para a indicação.

Diante do fato da testosterona de uso oral não possuir registro no Brasil (apesar de comercializada desde 2020 no mercado americano), cabe informar que foi identificado um **pro-fármaco do undecanoato de testosterona**, uma formulação oral de utilização duas vezes ao dia, para reposição androgênica no tratamento de baixa

testosterona associada ao hipogonadismo masculino. No FDA (2022), o medicamento foi aprovado para utilização em homens adultos para condições associadas à deficiência ou ausência de testosterona endógena. Em maio de 2025, a empresa detentora da tecnologia anunciou o acordo de licença e fornecimento do medicamento a uma empresa farmacêutica brasileira para sua comercialização, com direitos exclusivos, no Brasil (3, 4, 6).

## Referências

1. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em agosto de 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/pesquisaclinica/ensaios-autorizados>
2. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em agosto de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
3. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em agosto de 2025. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
4. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em agosto de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
5. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em agosto de 2025. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
6. Página Inicial da FDA – U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet]. Acessado em agosto de 2025. Disponível em <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

## 12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em homens com HHO a terapia de reposição hormonal com a testosterona visa induzir e manter características sexuais secundárias, melhorar a função sexual, a libido, a qualidade de vida, a sensação de bem-estar, como também melhorar a massa muscular, a força e densidade mineral óssea. Em meninos com HHO, a reposição de testosterona será necessária para a indução e progressão da puberdade. Caso a reposição não seja realizada, estes meninos não desenvolverão as características sexuais secundárias, como crescimento de pelos faciais e corporais, e aprofundamento da voz, resultando em um adulto com aparência e características típicas de um indivíduo pré-púbere. Além disso, a falta de estímulo hormonal apropriado pode causar subdesenvolvimento dos órgãos genitais e infertilidade, uma vez que a produção de espermatozoides é comprometida. O impacto psicológico também é significativo; muitos jovens podem enfrentar dificuldades emocionais, como baixa autoestima, ansiedade e problemas de socialização, exacerbados pela discrepancia entre seu desenvolvimento físico e o de seus pares. Por isso, os homens e adolescentes do sexo masculino com HHO devem receber TRT. Entretanto, a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais do SUS não inclui nenhum medicamento de reposição hormonal para homens com HHO. Por isso, foi realizado este relatório técnico (RT), cujo objetivo principal foi avaliar os efeitos da testosterona injetável em homens adultos e na indução da puberdade em meninos com HHO.

Foram incluídos neste RT cinco estudos referentes ao HHO em homens e três estudos em meninos com HHO. Em relação ao desfecho grau de desenvolvimento psicossexual em meninos, a indução da puberdade com testosterona associou-se à melhora da ejaculação, tumescência noturna do pênis, níveis de testosterona e de ser tocado e tocar outras pessoas. Em homens com HHO, a TRT apresentou melhora da densidade mineral óssea, e efeito favorável em alguns marcadores do perfil lipídico e citocinas inflamatórias. Em relação à segurança, houve baixa ocorrência de eventos adversos, sem diferenças significativas entre os grupos.

Na avaliação econômica, para homens adultos com HHO, todas as tecnologias levaram a aumento de efetividade incremental na magnitude de 4,864 em termos de AVAQ. Todas as tecnologias para homens adultos com HHO resultaram em um maior custo incremental. A RCEI foi de R\$ 4.044,41 por AVAQ para o Decanoato + Fempropionato + Isocaproato + Propionato, R\$ 9.146,67 por AVAQ para o cipionato de testosterona e R\$ 5.201,39 por AVAQ para o undecilato de testosterona.

Para a população de pacientes adolescentes com HHO, o impacto orçamentário acumulado em 5 anos esperado seria de R\$ 3.719.443, podendo variar de R\$ 2.406.349 na difusão conservadora a R\$ 5.120.774 na penetração acelerada.

Para homens adultos com HHO, impacto orçamentário do decanoato + fempropionato + isocaproato + propionato seria de R\$ 13.935.521, podendo variar de R\$ 8.957.239 na difusão conservadora a R\$ 19.899.460 na difusão acelerada (cenário 2);

para o cipionato de testosterona (cenário 3) o impacto orçamentário seria de R\$ 31.252.049, podendo variar de R\$ 20.087.665 na difusão conservadora a R\$ 44.626.884 na difusão acelerada; e para o undecilato de testosterona (cenário 4), o impacto orçamentário esperado é de R\$ 17.862.253, podendo variar de R\$ 11.481.198 na difusão conservadora a R\$ 25.506.703 na difusão acelerada.

## 13. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 68/2025 foi aberta durante o período de 15/8/2025 a 25/5/2025 e não houve inscritos. Assim, o representante foi selecionado por meio de busca ativa efetivada pela secretaria executiva da Conitec junto a especialistas e a associações de pacientes. O participante informou que, aos 14 de idade, tinha 1,45 de altura, idade óssea de oito anos, testículos pouco desenvolvidos, além de apresentar alterações nos exames laboratoriais, afundamento nasal e comprometimento do nervo óptico em decorrência de um craniofaringioma, um tumor cerebral benigno. O diagnóstico foi realizado em 1991, no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, unidade de saúde onde continua o tratamento.

O participante relatou que, na ocasião, após ser avaliado por um endocrinologista, ele foi internado e submetido à cirurgia. Desde então, ainda na adolescência, aos 14 anos, começou a fazer uso quinzenal de testosterona injetável para indução da puberdade. Ele destacou a presença de desconforto e de inchaço local causado pela aplicação do medicamento como aspecto negativo, contudo, ressaltou os benefícios da terapia, especialmente, aqueles relacionados ao desenvolvimento puberal.

O representante afirmou que, há cerca de dez anos, utiliza trimestralmente o undecilato de testosterona e alcança níveis aceitáveis do hormônio no corpo neste intervalo entre as aplicações. Segundo o participante, no início do tratamento, ele adquiria a tecnologia com recursos próprios, mas atualmente o medicamento é fornecido pelo Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Ele destacou ainda que faz acompanhamento médico periódico e há perspectiva de aumentar o intervalo de administração do medicamento de três para quatro meses.

Ao ser questionado sobre o monitoramento da saúde óssea, o representante mencionou que realiza o exame de densitometria óssea a cada dois anos, não sendo observadas alterações clínicas. Na oportunidade, ele informou não apresentar problemas associados ao uso de undecilato de testosterona. Por fim, citou a ocorrência de recidiva do tumor e de dores de cabeça associadas à utilização de hormônio do crescimento (GH), cuja administração foi interrompida.

O vídeo da 26ª Reunião Extraordinária pode ser acessado [aqui](#)

## 14. DISCUSSÃO DA CONITEC NA RECOMENDAÇÃO INICIAL

O Comitê de Medicamentos destacou a importância de avaliar a testosterona injetável para adolescentes e adultos com HHO, dadas as consequências clínicas e psicossociais da ausência de puberdade e da deficiência persistente de testosterona. A reposição hormonal é reconhecida internacionalmente como padrão de cuidado, e embora os estudos disponíveis sejam limitados, demonstram benefícios em desenvolvimento puberal, saúde óssea e função sexual. A longa experiência clínica reforça a segurança da terapia. Nesse contexto de limitação de evidências, o Comitê considerou a premissa de forte plausibilidade biológica dada a correlação estabelecida entre ausência de testosterona e etiologia da doença e, ainda, os efeitos fisiológicos conhecidos da reposição desse hormônio. Também foram abordadas as incertezas na estimativa populacional por falta de dados nacionais sobre a prevalência de HHO, embora as prevalências internacionais sejam, no momento, a melhor referência disponível. O impacto orçamentário estimado foi considerado relevante, mas justificado pela necessidade de suprir uma lacuna histórica na oferta de tratamento.

## 15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Em 22 de janeiro de 2026, o Comitê de Medicamentos da Conitec recomendou preliminarmente, por unanimidade, a incorporação do undecilato, do cipionato e da combinação de quatro ésteres de testosterona (propionato de testosterona, empropionato de testosterona, isocaproato de testosterona e decanoato de testosterona) para reposição hormonal em homens com HHO. Da mesma forma, recomendou preliminarmente, por unanimidade, a incorporação da combinação de quatro ésteres de testosterona (propionato de testosterona, empropionato de testosterona, isocaproato de testosterona e decanoato de testosterona) para indução da puberdade em meninos com HHO.

## 16. REFERÊNCIAS

1. Silveira LF, MacColl GS, Bouloux PM. Hypogonadotropic hypogonadism. *Semin Reprod Med.* 2002;20(4):327-38.
2. Garmes HM, Boguszewski CL, Miranda PAC, Martins MRA, da Silva SRC, Abucham JZF, et al. Management of hypopituitarism: a perspective from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab.* 2021;65(2):212-30.
3. Pekic S, Popovic V. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Expanding the cause of hypopituitarism. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(6):R269-R82.
4. Xatzipsalti M, Voutetakis A, Stamoyannou L, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. Congenital Hypopituitarism: Various Genes, Various Phenotypes. *Horm Metab Res.* 2019;51(2):81-90.
5. Silveira LF, Latronico AC. Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):1781-8.
6. Luciana Ansaneli Naves AROJ, Vania dos Santos Nunes-Nogueira, Heraldo Garmes, Lucio Vilar. Hipopituitarismo: Etiologia e Diagnóstico. In: Vilar L, editor. *Endocrinologia Clínica.* 7th edição ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,; 2021.
7. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2536-59.
8. Lee OD, Tillman K. An Overview of Testosterone Therapy. *Am J Mens Health.* 2016;10(1):68-72.
9. Nordenström A, Ahmed SF, van den Akker E, Blair J, Bonomi M, Brachet C, et al. Pubertal induction and transition to adult sex hormone replacement in patients with congenital pituitary or gonadal reproductive hormone deficiency: an Endo-ERN clinical practice guideline. *Eur J Endocrinol.* 2022;186(6):G9-g49.
10. NAVES LAR-O, A. ; Nunes-Nogueira, VS ; GARMES, H. M. ; MOTA, J. I. S. ; MARTINS, M. ; VILAR, L. Hipopituitarismo: Etiologia e Diagnóstico In: Vilar LK, Claudio E, editor. *Endocrinologia Clínica.* 1. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan Ltda.; 2024.
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas - Undecilato [Internet] [citado 21 de maio de 2025]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>.
12. MINISTÉRIO DA SAÚDE; Secretaria de Ciência T, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde; Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasilia - DF2021.
13. Saúde Md. DIRETRIZES METODOLÓGICAS ELABORAÇÃO DE REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS. In: Secretaria de Ciência TeIEdGeldTeS, editor. 1ª edição ed. Brasilia - DF2021.
14. Corona G, Gouliis DG, Huhtaniemi I, Zitzmann M, Toppari J, Forti G, et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of

functional hypogonadism in males: Endorsing organization: European Society of Endocrinology. *Andrology*. 2020;8(5):970-87.

15. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.
16. Antonio L, Caerels S, Jardi F, Delaunay E, Vanderschueren D. Testosterone replacement in congenital hypogonadotropic hypogonadism maintains bone density but has only limited osteoanabolic effects. *Andrology*. 2019;7(3):302-6.
17. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3313-8.
18. McAbee KEME, Lauren; Rasper, Alison M. MD; Tatter, Stephen MD; Terlecki, Ryan MD, FACS. Incidence of Prostate Cancer in Men on Testosterone Replacement Therapy after Resection of Pituitary Adenomas: No Increased Risk on Long-Term Follow-Up. *Journal of the American College of Surgeons*. 2017; 225(4):S207.
19. Minnemann T, Schubert M, Freude S, Hübler D, Gouni-Berthold I, Schumann C, et al. Comparison of a new long-acting testosterone undecanoate formulation vs testosterone enanthate for intramuscular androgen therapy in male hypogonadism. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(8):718-23.
20. Ripley DL, Gerber D, Pretz C, Weintraub AH, Wierman ME. Testosterone replacement in hypogonadal men during inpatient rehabilitation following traumatic brain injury: Results from a double-blind, placebo-controlled clinical pilot study. *NeuroRehabilitation*. 2020;46(3):355-68.
21. Finkelstein JW, Susman EJ, Chinchilli VM, D'Arcangelo MR, Kuselman SJ, Schwab J, et al. Effects of estrogen or testosterone on self-reported sexual responses and behaviors in hypogonadal adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(7):2281-5.
22. Arisaka O, Arisaka M, Nakayama Y, Fujiwara S, Yabuta K. Effect of testosterone on bone density and bone metabolism in adolescent male hypogonadism. *Metabolism*. 1995;44(4):419-23.
23. Clopper RR, Voorhees ML, MacGillivray MH, Lee PA, Mills B. Psychosexual behavior in hypopituitary men: a controlled comparison of gonadotropin and testosterone replacement. *Psychoneuroendocrinology*. 1993;18(2):149-61.
24. Mangolim AS, Brito LAR, Nunes-Nogueira VDS. Effectiveness of testosterone replacement in men with obesity: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2021;186(1):123-35.
25. Brasil Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde Brasília: Ministério da Saúde; 2014 [Available from: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos\\_publicacoes/diretrizes/diretriz-de-avaliacao-economica.pdf/view](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretriz-de-avaliacao-economica.pdf/view)].
26. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS

- 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. *Value Health.* 2022;25(1):3-9.
27. Rey RA, Grinspon RP. Androgen Treatment in Adolescent Males With Hypogonadism. *Am J Mens Health.* 2020;14(3):1557988320922443.
  28. Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(8):2386-90.
  29. Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, Clayton RN. The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(3):1169-72.
  30. Moreira PVL, de Arruda Neta A, Ferreira SS, Ferreira F, de Lima R, de Toledo Vianna RP, et al. Coronary heart disease and stroke mortality trends in Brazil 2000-2018. *PLoS One.* 2021;16(9):e0253639.
  31. Rosén T, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K, Lappas G, Bengtsson BA. Increased fracture frequency in adult patients with hypopituitarism and GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 1997;137(3):240-5.
  32. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ.* 2009;339:b4229.
  33. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Dawson A. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int.* 2001;12(5):417-27.
  34. Hudson J, Cruickshank M, Quinton R, Aucott L, Aceves-Martins M, Gillies K, et al. Adverse cardiovascular events and mortality in men during testosterone treatment: an individual patient and aggregate data meta-analysis. *Lancet Healthy Longev.* 2022;3(6):e381-e93.
  35. Khan SS, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Grams ME, Surapaneni A, et al. Development and Validation of the American Heart Association's PREVENT Equations. *Circulation.* 2024;149(6):430-49.
  36. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Qualidade de vida em Análises Econômicas 2023 [Available from: [https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2024/Diretrizes\\_Metodologicas\\_Qualidade\\_de\\_Vida\\_em\\_Analises\\_Economicas.pdf](https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2024/Diretrizes_Metodologicas_Qualidade_de_Vida_em_Analises_Economicas.pdf)].
  37. Ascef BO, Haddad JPA, Álvares J, Guerra AAJ, Costa EA, Acurcio FA, et al. Health-related quality of life of patients of Brazilian primary health care. *Rev Saude Publica.* 2017;51(suppl 2):22s.
  38. Si L, Winzenberg TM, de Graaff B, Palmer AJ. A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life for osteoporosis-related conditions. *Osteoporos Int.* 2014;25(8):1987-97.

39. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1715-44.
40. Brasil. Ministério da Saúde. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. In: Cruz FO, editor.: Ministério da Saúde Brasília; 2018.
41. Mensor L, Rosim M, Marasco G, Rigo D, Marchesan T, Arinelli R. Avaliação de custos associados a fraturas por fragilidade no Sistema Único de Saúde (SUS) e no Sistema de Saúde Suplementar (SSS) no Brasil. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde.* 2021;13(3):288-99.
42. Marques R, Mendes A, Leite MG, Barbosa EC. Custos da cadeia de procedimentos no tratamento do infarto agudo do miocárdio em hospitais brasileiros de excelência e especializados. *Revista da Associação Médica Brasileira.* 2012;58:104-11.
43. Santos ESD, Minuzzo L, Pereira MP, Castillo MTC, Palácio MÂG, Ramos RF, et al. Registro de síndrome coronariana aguda em um centro de emergências em cardiologia. *Arquivos brasileiros de cardiologia.* 2006;87:597-602.
44. Safanelli J, Vieira LGDR, Araujo TD, Manchope LFS, Kuhlhoff MHR, Nagel V, et al. The cost of stroke in a public hospital in Brazil: a one-year prospective study. *Arquivos de neuro-psiquiatria.* 2019;77(6):404-11.
45. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência TeLEDdCeT. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Ministério, da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia., editors. Brasilia 2012.
46. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). IPCA - Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo [Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/economicas/precos-e-custos/9256-indice-nacional-de-precos-ao-consumidor-amplo.html>].
47. Thirumalai A, Anawalt BD. Epidemiology of Male Hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2022;51(1):1-27.
48. De Silva NL, Papanikolaou N, Grossmann M, Antonio L, Quinton R, Anawalt BD, et al. Male hypogonadism: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024;12(10):761-74.
49. Grossmann M, Matsumoto AM. A Perspective on Middle-Aged and Older Men With Functional Hypogonadism: Focus on Holistic Management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(3):1067-75.
50. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N, Hausner E, Sauerland S, Haynes RB. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. *Res Synth Methods.* 2020;11(5):617-26.
51. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj.* 2019;366:l4898.

52. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *Bmj.* 2016;355:i4919.
53. Campbell M, McKenzie JE, Sowden A, Katikireddi SV, Brennan SE, Ellis S, et al. Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: reporting guideline. *Bmj.* 2020;368:l6890.
54. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj.* 2008;336(7650):924-6.
55. Murad MH, Mustafa RA, Schünemann HJ, Sultan S, Santesso N. Rating the certainty in evidence in the absence of a single estimate of effect. *Evid Based Med.* 2017;22(3):85-7.

## APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas

Os objetivos deste PTC foram responder as questões abaixo:

**Questão 1:** A terapia de reposição hormonal com testosterona é eficaz e segura na indução da puberdade em adolescentes do sexo masculino com hipogonadismo hipogonadotrófico orgânico?

**Questão 2:** **a)** A terapia de reposição hormonal entre undecilato de testosterona 1000 mg/4 mL, cipionato de testosterona 200 mg/2 mL, propionato de testosterona, empropionato de testosterona isocaproato de testosterona, decanoato de testosterona 250 mg/mL é eficaz e segura em homens adultos com hipogonadismo hipogonadotrófico orgânico. **b)** Qual terapia de reposição hormonal entre undecilato de testosterona 1000 mg/4 mL, cipionato de testosterona 200 mg/2 mL, propionato de testosterona, empropionato de testosterona isocaproato de testosterona, decanoato de testosterona 250 mg/mL é mais eficaz e segura em homens adultos com hipogonadismo hipogonadotrófico para a melhora da qualidade de vida, libido, função erétil, prevenção de eventos cardiovasculares e prevenção de perda da massa óssea?

### CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

#### População

Em reunião de priorização realizada entre grupo gestor, grupo elaborador e especialistas foi definida que a população priorizada neste PTC para as questões 1 e 2 seria de homens adultos e/ou meninos com hipogonadismo hipogonadotrófico (HH) causado por patologias estruturais intrínsecas, destrutivas ou congênitas do eixo hipotálamo-hipófise-testicular.

Foi considerado como HHO em homens, os indivíduos com diminuição da libido, infertilidade ou disfunção sexual acompanhados de baixos níveis de testosterona total associados com níveis baixos ou inapropriadamente normais de FSH/LH. Nos meninos este diagnóstico compreendeu a ausência permanente dos sinais do início da puberdade (aumento testicular) em idade cronológica superior a 14 anos em meninos, associados a níveis baixos de esteroides sexuais e níveis baixos ou inapropriadamente normais de gonadotrofinas (10).

## Intervenção

Para a síntese de evidência da questão 1 fizeram parte da intervenção o propionato de testosterona e a composição contendo empropionato de testosterona, isocaproato de testosterona, decanoato de testosterona. Para a questão 2 foram consideradas como intervenções as reposições de testosterona administradas de forma injetável, transdérmica ou adesiva (undecanoato de testosterona, enantato de testosterona, testosterona gel, entre outros) durante pelo menos 8 semanas.

## Comparação

Foram considerados como grupo comparação os indivíduos que não receberam a terapia de reposição de testosterona ou recebeu placebo. Para as questões 1 e 2 seriam também incluídos estudos que tivessem como comparador um medicamento ativo, ou seja, estudos que comparassem dois tipos de reposição de testosterona.

## Desfechos

Em reunião de priorização de perguntas realizada entre grupo gestor, elaborador e especialistas foram priorizados os desfechos abaixo

### Questão 1

#### **Mais importantes:**

- Grau de desenvolvimento de caracteres sexuais secundários masculinos;
- Grau de desenvolvimento psicossexual;
- Massa óssea;
- Estatura na idade adulta em relação ao canal familiar.

#### **Importantes**

Níveis séricos de testosterona.

### Questão 2

#### **Mais importantes:**

- Qualidade de vida;
- Sexualidade (aferido pela melhora da libido e da disfunção sexual);
- Eventos cardiovasculares;
- Desfechos ósseos (perda de massa óssea e fraturas);
- Eventos adversos.

## Importantes

- Níveis séricos de testosterona.

## Tipos de estudo

Foram priorizados para serem incluídos neste PTC os ensaios clínicos randomizados (ECR), entretanto, mediante a inexistência deles foram incluídos estudos não-randomizados, porém com grupo controle (estudos *quasi* randomizados, experimentais sem randomização, estudos de coorte).

## Critérios de exclusão

### Hipogonadismo hipogonadotrófico orgânico versus o hipogonadismo funcional

O hipogonadismo causado por patologias estruturais intrínsecas, destrutivas ou congênitas do eixo hipotálamo-hipófise-testicular (HPT), como tumor hipofisário tem também sido denominado como hipogonadismo orgânico (ou clássico). Este tipo de hipogonadismo na maioria das vezes requer reposição de testosterona. Por outro lado, muitos homens de meia-idade e mais velhos (definidos aqui como aqueles com 50 anos ou mais), em especial aqueles com obesidade e comorbidades, apresentam características clínicas que se assemelham à deficiência orgânica de andrógenos, acompanhadas por níveis de testosterona que variam de modestamente a severamente baixos, mas sem apresentar uma patologia estrutural intrínseca reconhecível no eixo HPT. Na maioria desses casos, os níveis de gonadotrofinas não estão elevados, e o hipogonadismo é causado pela supressão funcional do eixo HPT, ocorrendo em um eixo HPT intacto (14). Quando causas patológicas específicas do hipogonadismo funcional, como hiperprolactinemia ou síndrome de Cushing endógena, são excluídas, as concentrações inexplicáveis de testosterona no soro podem resultar da supressão funcional do eixo HPT, frequentemente associada ao excesso de adiposidade, comorbidades e/ou uso de medicações como opioides ou glicocorticoides. Assim, nos homens com esses perfis, os sintomas com características semelhantes à deficiência de andrógenos podem ser pelo menos parcialmente atribuídos à carga de comorbidade, além de seus baixos níveis de testosterona. A definição mais frequentemente utilizada de hipogonadismo funcional inclui a coexistência de características que remetem à deficiência de andrógenos e baixos níveis séricos de testosterona, ocorrendo na ausência de patologias estruturais no eixo HPT e condições patológicas específicas que o suprimem (como microprolactinoma e síndrome de Cushing endógena) em homens de meia-idade ou mais velhos (49). Com isto, para este relatório de recomendação foram excluídos os estudos, cujos participantes apresentavam o diagnóstico de hipogonadismo funcional.

Foram excluídos também estudos nos quais os participantes apresentavam outras causas de hipogonadismo que não fosse devido ao hipopituitarismo. Com isto foram

excluídos estudos em hipogonadismo primário como síndrome de Klinefelter. Foram excluídos resumos de congresso que não continham informações quantos aos critérios de elegibilidade deste PTC, e estudos que não puderam ser recuperados na íntegra.

### **Base de Dados Eletrônicos**

Foram criadas estratégias gerais de pesquisa e adaptáveis às bases de dados de saúde eletrônicas: Embase (por Elsevier, 1980-2024), Medline (por PubMed, 1966-2024), Registro de Estudos Clínicos Controlados da Colaboração Cochrane (CENTRAL - Cochrane). No PubMed e na Embase foram usados o filtro de ECR preconizado pela colaboração Cochrane, foi utilizado também um filtro para estudos não randomizados, porém controlados (50). Não houve restrição de idioma ou ano de publicação dos estudos incluídos. As estratégias rodadas encontram-se no Quadro\_\_.

Foi usado o *software* Endnote para baixar todas as referências, remover duplicatas. O processo de seleção foi realizado pela *web* livre Rayyan (15).

### **Coleta e análise dos dados**

#### **Seleção de estudos**

Dois revisores selecionaram independentemente e em pares os títulos e resumos identificados pela pesquisa bibliográfica. Os estudos potencialmente elegíveis para inclusão na revisão foram selecionados para leitura na íntegra, e subsequentemente avaliados quanto à adequação ao PICO proposto. As divergências foram resolvidas numa reunião de consenso.

#### **Extração e gerenciamento dos dados**

Todos os revisores usaram um formulário de extração para os estudos selecionados para registrar o ano de publicação, tamanho da amostra, tempo do seguimento, informações relativas aos critérios de elegibilidade (critérios de inclusão, tipo da intervenção e comparador, desfechos analisados). Também foram extraídas as características de base dos pacientes (tipo de hipogonadismo, desfechos e tempo de avaliação).

#### **Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos**

Para cada ECR, o risco de viés foi avaliado de acordo com os critérios descritos na ferramenta de risco-de-viés da Cochrane revisada para ensaios randomizados (ferramenta RoB 2.0) que considera para cada desfecho avaliado cinco domínios: 1) viés decorrente do processo de randomização; 2) risco de viés por cegamento; 3) risco de viés por dados incompletos de desfechos; 4) risco de viés na mensuração do desfecho; e 5) risco de viés por relato seletivo de desfechos (51). Cada um dos itens foi avaliado por dois revisores independentemente como tendo baixo risco de viés, alto risco de viés ou alguma preocupação. Em caso de discordância, houve uma reunião de consenso para a decisão final.

Os estudos que utilizaram um método de alocação em que os investigadores sabiam previamente a que grupo o próximo paciente seria alocado, foram considerados como tendo alto risco para o viés de seleção.

No que se refere aos estudos não randomizados, foi utilizado o instrumento ROBINS-I que possibilita a avaliação do risco de viés nas estimativas dos efeitos (dano ou benefício) de uma ou mais intervenções de estudos que não usaram randomização para alocar unidades (indivíduos ou grupos de indivíduos) para grupos de comparação (em estudos observacionais de terminologia GRADE) (52). Os princípios fundamentais subjacentes do ROBINS-I são que (1) o risco de viés do estudo é comparado com um ECR alvo, mesmo que este ECR possa não ser viável ou ético; (2) a avaliação de confundimento e viés de seleção são partes integrantes da ferramenta; e (3) para um determinado resultado específico, as evidências de um ensaio clínico não randomizado são avaliadas, abordando os seguintes domínios de viés: confundimento, seleção dos participantes, aferição da intervenção, não recebimento da intervenção atribuída; perda, aferição nos desfechos, relato seletivo dos desfechos (52).

### **Síntese e análise de dados**

Devido à ausência de pelo menos um desfecho semelhante entre os estudos incluídos, não foi possível reunir os dados para gerar uma única estimativa de efeito por meio de meta-análise. Sendo assim, os dados foram reportados de acordo com o *Synthesis Without Meta-analysis (SWiM) guidelines* (53). Entretanto, essa mesma ausência de desfechos semelhantes também impediu a utilização de métodos alternativos de síntese estatística para um mesmo desfecho, limitando a análise quantitativa e direcionando a síntese das evidências disponíveis para uma abordagem descritiva. Quando a diferença entre os grupos não foi apresentada pelos autores, para os desfechos contínuos a diferença de média junto com o intervalo de confiança a 95% (IC95%) foi apresentada como estimativa de efeito da intervenção, e para os desfechos dicotômicos foram calculados o risco relativo, também junto com IC95%.

### **Avaliação da qualidade da evidência**

A qualidade da evidência da qual se extraiu a estimativa de efeito da intervenção foi gerada de acordo com o GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*) Working Group (54). Entretanto, a ausência de desfechos semelhantes entre os estudos também impediu de se avaliar o domínio heterogeneidade. Para os desfechos cujas estimativa de efeito foram apresentadas de forma narrativa, a qualidade da evidência foi avaliada conforme proposta por Murad e colaboradores (55).

## APÊNDICE 2. Estratégias de Busca

Quadro A 1. Estratégias rodadas nas bases eletrônicas para busca de estudos elegíveis rodadas em 17/04/2024

PubMed

Item	Busca	Termo	Hits
Hipopituitarismo	#1	"Hypopituitarism"[Mesh] OR (hypopituitarism) OR (Pituitary Insufficiency) OR (Insufficiency, Pituitary) OR (Hyposecretion Syndrome, Anterior Pituitary) OR (Hyposecretion, Adenohypophyseal) OR (Adenohypophyseal Hyposecretion) OR (Anterior Pituitary Hyposecretion Syndrome)	16.051
Hipogonadismo	#2	"Hypogonadism"[Mesh] OR (hypogonadism) OR (Hypogonadism, Isolated Hypogonadotropic) OR (Hypogonadotropic Hypogonadism) OR (Hypogonadism, Hypogonadotropic)	22.119
Puberdade atrasada	#3	"Puberty, Delayed"[Mesh] OR (Delayed Puberty) OR (Constitutional delay of Puberty) OR (constitutional delay of growth and puberty)	5.096
Infantilismo sexual	#4	"Sexual Infantilism"[Mesh] OR (Sexual Infantilism) OR (Infantilism, Sexual) OR (Genital Infantilism) OR (Infantilism, Genital)	69.055
Síndrome de Kallmann	#5	"Kallmann Syndrome"[Mesh] OR (Kallmann Syndrome) OR (Syndrome, Kallmann) OR (Anosmic Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism) OR (Kallmann's Syndrome) OR (Kallmanns Syndrome) OR (Syndrome, Kallmann's) OR (Hypogonadotropic Hypogonadism and Anosmia) OR (Hypogonadotropic Hypogonadism-Anosmia Syndrome) OR (Anosmic Hypogonadism) OR (Anosmic Hypogonadisms) OR (Hypogonadism, Anosmic) OR (Hypogonadisms, Anosmic) OR (Dysplasia Olfactogenitalis of De Morsier) OR (Kallmann Syndrome 1) OR (Kallmann Syndrome, Type 1, X-linked) OR (Kallmann Syndrome 3) OR (Hypogonadotropic Hypogonadism, Anosmia, and Midline Cranial Anomalies (Cleft Lip, Cleft Palate and Imperfect Fusion)) OR (Kallmann Syndrome, Type 3, Recessive) OR (Autosomal Recessive Form of Kallmann Syndrome) OR (Kallmann Syndrome 2) OR (Autosomal Dominant Form of Kallmann Syndrome)	1.320
Testosterona	#6	"Testosterone"[Mesh] OR (17-beta-Hydroxy-4-Androsten-3-one)OR (17 beta Hydroxy 4 Androsten 3 one) OR (Auxilium Pharmaceuticals Inc. Brand of Testosterone) OR (Testim) OR (GlaxoSmithKline Brand of Testosterone) OR (SmithKline Beecham Brand of Testosterone) OR (Andropatch) OR (17 beta Hydroxy 8 alpha 4 Androsten 3 one) OR (17-beta-Hydroxy-8 alpha-4-Androsten-3-one) OR (8 Isotestosterone) OR (8-Isotestosterone) OR (Schering Brand of	140.085

	<p>Testosterone) OR (Unimed Brand of Testosterone) OR (Solvay Brand of Testosterone) OR (AndroGel) OR (Testosterone Sulfate) OR (Bartor Brand of Testosterone) OR (Testopel) OR (Pasadena Brand of Testosterone) OR (Testolin) OR (Ortho Brand of Testosterone) OR (Ferring Brand of Testosterone) OR (Testoderm) OR (CEPA Brand of Testosterone) OR (AstraZeneca Brand of Testosterone) OR (Paladin Brand of Testosterone) OR (Faulding Brand of Testosterone) OR (Watson Brand of Testosterone) OR (Androderm) OR (Sustanon) OR (Ulmer Brand of Testosterone) OR (Sterotate) OR (Hauck Brand of Testosterone) OR (Histerone) OR (Dr. Kade Brand of Testosterone) OR (Androtop) OR "Testosterone Congeners"[Mesh] OR (Androgens, Synthetic) OR (Androgen Analogs) OR (Analogs, Androgen) OR (Androgen Analogues) OR (Analogue, Androgen) OR (Anabolic Steroids) OR (Steroids, Anabolic) OR (Synthetic Androgens) OR "Testosterone Propionate"[Mesh] OR (Testosteron propionat Eifelfango) OR (propionat Eifelfango, Testosteron) OR (Eifelfango Brand of Testosterone Propionate) OR (Viormone) OR (Ferring Brand of Testosterone Propionate) OR (Agovirin) OR "testosterone enanthate" [Supplementary Concept] OR (testosterone heptanoate) OR (testosterone heptylate) OR (Delatestryl) OR (Theramed brand of testosterone enanthate) OR (BTG brand of testosterone enanthate) OR (Durathate) OR (Roberts brand of testosterone enanthate) OR (Theramex) OR (Testosteron Depot-Rotexmedica) OR (Rotexmedica brand of testosterone enanthate) OR (Testosteron-Depot Eifelfango) OR (Eifelfango brand of testosterone enanthate) OR (Testosteron-Depot Jenapharm) OR (Jenapharm brand of testosterone enanthate) OR (Testrin P.A.) OR (Pasadena brand of testosterone enanthate) OR (Andropository) OR (Rugby brand of testosterone enanthate) OR (Primoteston Depot) OR (Schering brand of testosterone enanthate) OR "testosterone 17 beta-cypionate" [Supplementary Concept] OR (testosterone cypionate) OR (testosterone 17 beta-cyclopentanepropionate) OR (testosterone 17 beta-cyclopentylpropionate) OR (Depo-Testosterone) OR</p>	
--	---	--

	(Depo-Testosterone Cypionate) OR (deposteron) OR (Duratest) OR (Testa-C) OR (TestexElmu) OR (Andronate) OR (Depostomead) OR "testosterone-17-succinate" [Supplementary Concept] OR (testosterone hydrogen succinate) OR (testosterone-17-hemisuccinate) OR (T-17-HS) OR (testosterone hemisuccinate) OR (testosterone-17-succinate, sodium salt, (17beta)-isomer) OR "testosterone-17-sulfate" [Supplementary Concept] OR (testosterone 17-sulphate) OR (testosterone-17-sulfate, sodium salt) OR (testosterone-17-sulfate, ammonium salt) OR (testosterone-17-sulfate, (17alpha)-isomer) OR "testosterone glucuronate" [Supplementary Concept] OR ((alpha)-isomer of testosterone glucuronate) OR (epitestosteroneglucuronide) OR (testosterone 17-glucosiduronate) OR (testosterone glucuronide) OR "testosterone undecanoate" [Supplementary Concept] OR (testosterone undecylate) OR (Undestor) OR (Andriol) OR (Restandol) OR (Organon brand of testosterone undecanoate) OR (Pantestone) OR (Nebido) OR "Epitestosterone"[Mesh] OR (17-alpha-Testosterone) OR (17 alpha Testosterone) OR "testosterone 3-(O-carboxymethyl)oxime" [Supplementary Concept] OR (testosterone 3-CMOx) OR "testosterone-19-hemisuccinate" [Supplementary Concept] OR (testosterone-19-succinate) OR (t-19-h) OR "testosterone 17-phenylpropionate" [Supplementary Concept] OR (testosterone phenylpropionate) OR (Retandrol) OR "dimeric testosterone" [Supplementary Concept] OR (testosterone succinate dimerbis(3-oxo-4-estren-17beta-yl) succinate) OR "9-fluoro-11-hydroxybenzo(d,e)testosterone 17-acetate" [Supplementary Concept] OR (9 alpha-fluoro-11 beta-hydroxybenzo(d,e)testosterone 17-acetate) OR "testosterone 17beta-N,N-dimethylglycinate hydrochloride" [Supplementary Concept] OR (TSDG cpd) OR "testosterone oxime" [Supplementary Concept] OR (17-hydroxyandrost-4-en-3-one oxime) OR (3-oximinoandrost-4-en-17-ol) OR "testosterone cyclodextrin" [Supplementary Concept] OR "testosterone isocaproate" [Supplementary Concept] OR "4-(carboxymethylmercapto)testosterone" [Supplementary Concept] OR (4-CMMT) OR	
--	--	--

		"testosterone-3-carboxymethyloxime" [Supplementary Concept] OR (T-3-CMO) OR "testosterone palmitate" [Supplementary Concept] OR "testosterone 17-cyclohexanecarboxylate" [Supplementary Concept] OR (Benzotest) OR "testosterone decanoate" [Supplementary Concept] OR "testosterone acetate" [Supplementary Concept] OR (4-androsten-17-ol-3-one acetate) OR "testosterone-3-oxime" [Supplementary Concept] OR "testosterone isobutyrate" [Supplementary Concept] OR (Perandren M) OR (axeron)	
Andrógenos	#7	"Androgens"[Mesh] OR (androgens) OR (Androgen Receptor Agonist) OR (Agonist, Androgen Receptor) OR (Receptor Agonist, Androgen) OR (Androgenic Compounds) OR (Compounds, Androgenic) OR (Androgen Receptor Agonists) OR (Agonists, Androgen Receptor) OR (Receptor Agonists, Androgen) OR (Androgenic Agents) OR (Agents, Androgenic) OR (Androgen) OR (Androgen Effect) OR (Effect, Androgen) OR (Androgen Effects) OR (Effects, Androgen)	168.190
Filtro estudos observacionais	#8	(cohort[all] OR (control[all] AND study[all]) OR (control[tw] AND group*[tw]) OR epidemiologic studies[mh] OR program[tw] OR clinical trial[pt] OR comparative stud*[all] OR evaluation studies[all] OR statistics as topic[mh] OR survey*[tw] OR follow-up*[all] OR time factors[all] OR ci[tw]) NOT ((animals[mh:noexp] NOT humans[mh:noexp]) OR comment[pt] OR editorial[pt] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR case report[tw] OR consensus[mh] OR guideline[pt] OR history[sh])	9.559.348
Filtro estudos randomizados	#9	((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])	6.496.828
População	#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	96.373
Intervenção	#11	#6 OR #7	206.816
População + intervenção	#12	#10 AND #11	11.965
Filtros	#13	#8 OR #9	13.298.208

População + Intervenção + Filtros	#14	#12 AND #13	7.530
---	-----	-------------	-------

### Embase

Item	Busca	Termos	Hits
Hipogonadismo	#1	('gonad insufficiency'/exp OR 'gonadal failure'/exp OR 'gonadal insufficiency'/exp OR 'hypogenitalism'/exp OR 'hypoovarianism'/exp OR 'late onset hypogonadism'/exp OR 'hypogonadism' OR 'hypogonadism'/exp) AND [embase]/lim	28.362
Hipopituitarismo	#2	('familial hypopituitarism'/exp OR 'hypophyseal insufficiency'/exp OR 'hypophysis deficiency'/exp OR 'hypophysis failure'/exp OR 'hypophysis hypofunction'/exp OR 'hypophysis insufficiency'/exp OR 'hypopituitarism'/exp OR 'panhypopituitarism'/exp OR 'pituitary failure'/exp OR 'pituitary gland failure'/exp OR 'pituitary hypofunction'/exp OR 'pituitary insufficiency'/exp OR 'secondary hypopituitarism'/exp OR 'hypopituitarism' OR 'hypopituitarism'/exp) AND [embase]/lim	14.407
Kalmman Syndrome	#3	'Kallmann syndrome'/exp OR 'Kallmann syndrome' OR 'anosmic hypogonadotropic hypogonadism' OR 'congenital hypogonadotropic hypogonadism with anosmia' OR 'familial hypogonadism with anosmia' OR 'Kallman syndrome' OR 'Kallman's syndrome' OR 'Kallmann's syndrome' OR 'Kallmann's syndrome' OR 'Morsier Kallmann syndrome' OR 'olfacto-genital dysplasia' OR 'olfactogenital dysplasia' OR 'Kallmann syndrome' AND [embase]/lim	2.051
Infantilismo sexual	#4	'sexual infantilism'/exp OR 'sexual infantilism' OR 'absence of puberty' OR 'absent puberty' OR 'genital infantilism' OR 'incomplete puberty' OR 'infantilism, genital' OR 'infantilism, sexual' OR 'puberty, absent' OR 'sexual infantilism' AND [embase]/lim	466
Testosterona	#5	'testosterone'/exp OR '17beta hydroxy 4 androsten 3 one' OR '17beta hydroxyandrost 4 en 3 one' OR '4 androsten 17beta ol 3 one' OR 'adrotest' OR 'andro 100' OR 'androderm' OR 'androfort' OR 'androgel'	120.800

	OR 'androlin' OR 'andronaq' OR 'andronaq 50' OR 'andropatch' OR 'androsorb' OR 'androst 4 en 17beta ol 3 one' OR 'androstenolone' OR 'androtest' OR 'andrusol' OR 'aquaviron' OR 'aquaviron b12' OR 'axiron' OR 'beta testosterone' OR 'bio t gel' OR 'col 1621' OR 'col1621' OR 'delta 4 androsten 17beta ol 3 one' OR 'depot hormon-m' OR 'first-testosterone' OR 'first-testosterone mc' OR 'fortesta' OR 'fortigel' OR 'free testosterone' OR 'geno cristaux' OR 'histerone' OR 'homosteron' OR 'hydroxyandrostenone' OR 'intrinsa' OR 'libigel' OR 'livensa' OR 'mertestate' OR 'natesto' OR 'neotestis' OR 'nsc 9700' OR 'nsc9700' OR 'opterone' OR 'oreton f' OR 'orquisteron' OR 'percutacrine androgenique' OR 'percutacrine androgenique forte' OR 'percutacrine androgine' OR 'primotest' OR 'primoteston' OR 'primoteston depot' OR 'primoteston-depot' OR 'striant' OR 'sustanon' OR 'synandrol' OR 'teslen' OR 'testamone' OR 'testandrone' OR 'testaqua' OR 'testerone' OR 'testim' OR 'testo enant' OR 'testoderm' OR 'testoderm ciii' OR 'testoderm tts' OR 'testogel' OR 'testoject 50' OR 'testoluton' OR 'testoluton forte' OR 'testosteron' OR 'testosterone chloride' OR 'testosterone conjugate' OR 'testro' OR 'testro aq' OR 'testrone' OR 'testryl' OR 'tostrelle' OR 'tostrex' OR 'trans testosterone' OR 'virilon' OR 'virormone' OR 'virosterone' OR 'vogelxo' OR '17 beta hydroxy 4 androsten 3 one' OR 'Auxilium pharmaceuticals inc. brand os testosterone' OR 'glaxoSmithKline brand of testosterone' OR 'SmithKline Beecham Brand of Testosterone' OR '17 beta hydroxy 8 alpha 4 androsten 3 one' OR '17-beta-hydroxy-8-alpha-4-androsten-3-one' OR '8 isotestosterone' OR '8-isotestosterone' OR 'Schering brand of testosterone' OR 'Unimed brand of testosterone' OR 'Solvay brand of testosterone' OR 'Testosterone sulfate' OR 'Bartor brand of testosterone' OR 'Testopel' OR 'Pasadena brand of testosterone' OR 'Testolim' OR 'Ortho brand of testosterone' OR 'Ferring brand of testosterone' OR 'CEPA brand of testosterone' OR 'AstraZeneca Brand of testosterone' OR 'Paladin brand of testosterone' OR 'Faulding brand of Testosterone' OR 'Watson Brand'	
--	--	--

		of Testosterone' OR 'Ulmer Brand of Testosterone' OR 'Sterotate' OR 'Hauck Brand of Testosterone' OR 'Dr. Kade Brand of Testosterone' OR 'Androtop' AND [embase]/lim	
	#6	'testosterone enantate'/exp OR 'andro la 200' OR 'androgyne la' OR 'androstenolone enanthate' OR 'androtardyl' OR 'delatestryl' OR 'durathate' OR 'everone' OR 'jenasteron' OR 'malogen la 200' OR 'malogex' OR 'testosterone 1 hexanecarboxylate' OR 'testosterone enanthane' OR 'testosterone enanthate' OR 'testosterone ethanate' OR 'testosterone heptanoate' OR 'testosterone heptonate' OR 'testosterone heptylate' OR 'testosterone oenanthate' OR 'testosterone oenanthic acid derivative' OR 'testosviron depot' OR 'testoviron depot' OR 'testoviron-depot' OR 'testro-l.a.' OR 'viormone depo' OR 'Theramed brand of testosterone enanthate' OR 'BTG brand of testosterone enanthate' OR 'Roberts brand of testosterone enanthate' OR 'Theramex' OR 'Testosteron Depot-Rotexmedica' OR 'Rotexmedica brand of testosterone enanthate' OR 'Testosteron-Depot Eifelfango' OR 'Eifelfango brand of testosterone enanthate' OR 'Testosteron-Depot Jenapharm' OR 'Jenapharm brand of testosterone enanthate' OR 'Testrin P.A.' OR 'Pasadena brand of testosterone enanthate' OR 'Andropository' OR 'Rugby brand of testosterone enanthate' OR 'Schering brand of testosterone enanthate' AND [embase]/lim	3.580
Undecanoato (undecilato) de testosterona	#7	('abt slv361'/exp OR 'abtslv361'/exp OR 'andriol'/exp OR 'andriol t'/exp OR 'andriol testocaps'/exp OR 'andriol-t'/exp OR 'aveed'/exp OR 'bay 86 5037'/exp OR 'bay 865037'/exp OR 'bay865037'/exp OR 'clr 610'/exp OR 'clr610'/exp OR 'jatenzo'/exp OR 'kyzatrex'/exp OR 'lpcn 1021'/exp OR 'lpcn 1111'/exp OR 'lpcn1021'/exp OR 'lpcn1111'/exp OR 'nebid'/exp OR 'nebido'/exp OR 'org 538'/exp OR 'org538'/exp OR 'panteston'/exp OR 'pantestone'/exp OR 'reandron'/exp OR 'restandol'/exp OR 'restandol testocaps'/exp OR 'rextoro'/exp OR 'sov2012 f1'/exp OR 'sov2012f1'/exp OR 'testosterone 17 undecylate'/exp OR 'testosterone undecylate'/exp	2.872

		OR 'tlando'/exp OR 'tsx 011'/exp OR 'tsx011'/exp OR 'undestor testocaps'/exp OR 'testosterone undecanoate' OR 'testosterone undecanoate'/exp) AND [embase]/lim	
Metiltestosterona	#8	'methyltestosterone'/exp OR '17 alpha methyltestosterone' OR '17 methyl testosterone' OR '17 methyltestosterone' OR '17alpha methyl 4 androsten 17beta ol 3 on' OR '17alpha methyltestosterone' OR '17beta hydroxy 17alpha methyl 4 androsten 3 on' OR 'agovirin' OR 'agovirin depot' OR 'andr hormone' OR 'android (drug)' OR 'android 10' OR 'android 25' OR 'android 5' OR 'android-10' OR 'android-25' OR 'andrometh' OR 'andronex' OR 'andr oral' OR 'androsan' OR 'androsten' OR 'androxil oral' OR 'anertan' OR 'anertan perlingual' OR 'entestil m' OR 'glossosterandryl' OR 'glossosterandryl' OR 'homan' OR 'homandren' OR 'hormale' OR 'malestrone' OR 'malogen' OR 'malogene' OR 'masenone' OR 'menandron' OR 'mesteron' OR 'mesterone' OR 'metandren' OR 'metandrene' OR 'metestine' OR 'metexterona' OR 'methyl testosterone' OR 'methylets' OR 'methyltesterone' OR 'methyltesteron' OR 'nadosterone' OR 'neohambreol m' OR 'neo hambreol m' OR 'neo-hambreol (m)' OR 'neohombreol m' OR 'nsc 9701' OR 'nsc9701' OR 'nu man' OR 'numan' OR 'oraviron' OR 'oravirone' OR 'orchisteron' OR 'orchisterone m' OR 'oreon methyl' OR 'oreton m' OR 'oreton methyl' OR 'pantestin oral' OR 'suprasteron' OR 'synandrets' OR 'synandrotabs' OR 'syndren' OR 'telipex' OR 'testahomen' OR 'testhormone' OR 'testin' OR 'testin tablett' OR 'testipron' OR 'testobase' OR 'testoform' OR 'testogenina' OR 'testogenine' OR 'teston' OR 'testonorpon' OR 'testora' OR 'testore' OR 'testorex' OR 'testotonic b' OR 'testoviron' OR 'testovis' OR 'testovis compresse' OR 'testoxyl perlinguale' OR 'testral' OR 'testred' OR 'estrina m' OR 'tostrina m' OR 'virex oral' OR 'viormolo' OR 'viormone oral' AND [embase]/lim	8.035
	#9	'testosterone 4 butylcyclohexanecarboxylate'/exp OR '20 aet 1' OR '4 butylcyclohexanecarboxylic acid testosterone ester' OR 'testosterone bucinate' OR	84

		'testosterone trans 4 butylcyclohexylcarboxylate' AND [embase]/lim	
Propriionato de testosterona	#10	('3 (3 oxo 17beta hydroxy 4 androsten 17alpha yl) propanoate')/exp OR 'akroteston')/exp OR 'anderone')/exp OR 'andronate')/exp OR 'andronex amp')/exp OR 'androsan amp')/exp OR 'androtest p')/exp OR 'androteston')/exp OR 'androxid')/exp OR 'androxil')/exp OR 'andrusol p')/exp OR 'anertar')/exp OR 'bio testiculina')/exp OR 'bio teston')/exp OR 'cosex tp 50')/exp OR 'delta4 androstene 17beta propionate 3 one')/exp OR 'enarmon')/exp OR 'entestil')/exp OR 'gonadrone')/exp OR 'homandren amp')/exp OR 'hormandren')/exp OR 'hormoteston')/exp OR 'masenate')/exp OR 'napiionate')/exp OR 'nasdol')/exp OR 'neo hombreol')/exp OR 'neo-hombreol')/exp OR 'neohombreol')/exp OR 'nsc 9166')/exp OR 'nsc9166')/exp OR 'okasa mascul')/exp OR 'orchiol')/exp OR 'orchiormon')/exp OR 'orchisterone')/exp OR 'orchisterone p')/exp OR 'orchistin')/exp OR 'oreton')/exp OR 'oreton propionate')/exp OR 'oretone')/exp OR 'orquisteron p')/exp OR 'orquisterone p')/exp OR 'pantestin')/exp OR 'penandren')/exp OR 'perandren')/exp OR 'perandren amp')/exp OR 'perandren propionate')/exp OR 'perandrone')/exp OR 'perandrone amp')/exp OR 'primoniat')/exp OR 'propiokan')/exp OR 'propionic acid testosterone ester')/exp OR 'recthormone')/exp OR 'recthormone testosterone')/exp OR 'sterandryl')/exp OR 'sterandryl amp')/exp OR 'sterandryl retard')/exp OR 'sterotest')/exp OR 'suprasteron amp')/exp OR 'suprasterone')/exp OR 'synerone')/exp OR 'testaform')/exp OR 'testex')/exp OR 'testodet')/exp OR 'testodrin')/exp OR 'testogen')/exp OR 'testonique')/exp OR 'testormol')/exp OR 'testormon')/exp OR 'testosid')/exp OR 'testosteron propionate')/exp OR 'testosteronepropionate')/exp OR 'testoviron amp')/exp OR 'testoxyl')/exp OR 'testrex')/exp OR 'tostrin')/exp OR 'uniteston')/exp OR 'viormone')/exp OR 'viormone depot')/exp OR 'viormone oral')/exp OR 'viormone x')/exp OR 'testosterone propionate' OR 'testosterone propionate')/exp) AND [embase]/lim	5.936

Cipionato de testosterona	#11	('andro cyp')/exp OR 'andronaq la')/exp OR 'ciclosterone')/exp OR 'depandro')/exp OR 'depandro 100')/exp OR 'depandro 200')/exp OR 'depo testosterone')/exp OR 'depo-testosterone')/exp OR 'depotest')/exp OR 'depotestosterone')/exp OR 'depovirin')/exp OR 'depoviron')/exp OR 'duratest')/exp OR 'malogen cyp 200')/exp OR 'pertestis')/exp OR 'testa c')/exp OR 'testodrin prolongatum')/exp OR 'testosterone 17beta cyclopentanepropionate')/exp OR 'testosterone 17beta cipionate')/exp OR 'testosterone beta cyclopentylpropionate')/exp OR 'testosterone cyclopentylpropionate')/exp OR 'testosterone cipionate')/exp OR 'testred cipionate')/exp OR 'testosterone cipionate' OR 'testosterone cipionate')/exp) AND [embase]/lim	1.347
Reposicao androgeno	#12	('androgen replacement')/exp OR 'androgen substitution')/exp OR 'androgen treatment')/exp OR 'androgenization, intentional')/exp OR 'testosterone replacement')/exp OR 'testosterone substitution')/exp OR 'testosterone therapy')/exp OR 'therapy, androgen')/exp OR 'androgen therapy' OR 'androgen therapy')/exp) AND [embase]/lim	9.216
Calusterona	#13	('calusterone')/exp OR '17beta hydroxy 7beta, 17 dimethylandrost 4 en 3 one' OR '7 beta 17 alpha dimethyl testosterone' OR '7 beta 17 alpha dimethyltestosterone' OR '7beta, 17 dimethyltestosterone' OR 'methosarb' OR 'nsc 88536' OR 'nsc88536) AND [embase]/lim	115
Deficiênciade andrógeno	#14	('testosterone deficiency')/exp OR 'testosterone deficiency' OR 'androgen deficiency')/exp OR 'androgen deficiency') AND [embase]/lim	5.299
Filtro sensível Cochrane para ECR Embase*	#15	random*:ti,ab,tt OR 'randomization')/de OR 'intermethod comparison')/de OR placebo:ti,ab,tt OR compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) OR ((open NEXT/1 label):ti,ab,tt) OR (((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt) OR 'double blind procedure')/de OR ((parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt) OR	14.366.63 3

		crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt OR ((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt) OR assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt OR ((controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt) OR volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt OR 'human experiment'/de OR trial:ti,tt OR 'comparative study'/de OR 'randomly assigned':ti,ab,tt OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt	
Filtro para Cohort BMJ**	#16	'cohort analysis'/exp OR 'longitudinal study'/exp OR 'prospective study'/exp OR 'follow up'/exp OR 'cohort\$'	4.203.163
População	#17	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #14	44.886
Intervenção	#18	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	136.475
População + Intervenção	#19	#17 AND #18	16.585
Filtros	#20	#15 or #16	16.216.41 0
População + Intervenção + Filtros	#19 AND #20	#19 AND #20	8.130

Legenda: \*The Cochrane Embase RCT filters for Embase.com (2023 revisions)

<https://sites.google.com/a/york.ac.uk/issg-search-filters-resource/home/rcts/embase-rct-filter#h.33an36c3ldl>

Foi feita uma adaptação para que fossem incluídos os estudos não randomizados \*\* Search strategies | BMJ Best Practice

## CENTRAL COCHRANE

Item	Busca	Termos	Hits
Hipopituitarismo	#1	MeSH descriptor: [Hypopituitarism] explode all trees	377
	#2	hypopituitarism	338
	#3	Pituitary Insufficiency	215
	#4	Insufficiency, Pituitary	215
	#5	Hyposecretion Syndrome, Anterior Pituitary	0

	#6	Hyposecretion, Adenohypophyseal	0
	#7	Adenohypophyseal Hyposecretion	0
	#8	Anterior Pituitary Hyposecretion Syndrome	0
	#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 (Word variations have been searched)	719
Hipogonadismo	#10	MeSH descriptor: [Hypogonadism] explode all trees	624
	#11	Hypogonadism	1276
	#12	Hypogonadism, Isolated Hypogonadotropic	9
	#13	Hypogonadotropic Hypogonadism	164
	#14	Hypogonadism, Hypogonadotropic	164
	#15	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 (Word variations have been searched)	1310
Puberdade atrasada	#16	MeSH descriptor: [Puberty, Delayed] explode all trees	57
	#17	Delayed Puberty	214
	#18	Constitutional delay of Puberty	51
	#19	constitutional delay of growth and puberty	47
	#20	#16 OR #17 OR #18 OR #19	226
Kallmann Syndrome	#21	MeSH descriptor: [Kallmann Syndrome] explode all trees	9
	#22	Syndrome, Kallmann	16
	#23	Kallmann Syndrome	16
	#24	Kallmann's Syndrome	16
	#25	Kallmann Syndrome 1	12
	#26	Kallmann Syndrome 3	7
	#27	Kallmann Syndrome 2	7
	#28	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	16
Sexual Infantilism	#29	MeSH descriptor: [Sexual Infantilism] explode all trees	0
	#30	Infantilism, Sexual	2
	#31	Sexual infantilism	2
	#32	#29 OR #30 OR #31	2
Testosterone	#33	MeSH descriptor: [Testosterone] explode all trees	3796
	#34	testosterone	9249
	#35	17 beta Hydroxy 4 Androsten 3 one	0
	#36	Sterotate	0
	#37	Testolin	26
	#38	Testosterone Sulfate	626
	#39	8 Isotestosterone	0
	#40	17 beta Hydroxy 8 alpha 4 Androsten 3 one	0
	#41	#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	9333

Testosterone Propionate	#42	MeSH descriptor: [Testosterone Propionate] explode all trees	4
	#43	Testosterone Propionate	65
	#44	Testosteron Propionat Eifelfango	0
	#45	Eifelfango, Testosteron Propionat	0
	#46	Virormone	1
	#47	Agovirin	0
	#48	testosterone undecanoate	427
	#49	testosterone undecylate	7
	#50	Andriol	25
	#51	Restandol	1
	#52	Pantestone	2
	#53	Nebido	44
	#54	Undestor	2
	#55	testosterone 17 beta-cypionate	6
	#56	testosterone cypionate	67
	#57	testosterone 17 beta-cyclopentanepropionate	0
	#58	testosterone 17 beta-cyclopentylpropionate	0
	#59	Depo-Testosterone	4
	#60	Depo-Testosterone Cypionate	0
	#61	deposteron	1
	#62	Duratest	0
	#63	Testa-C	18
	#64	Testex Elmu	1
	#65	Andronate	0
	#66	Depostomead	0
	#67	#42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66	545
Androgenos	#68	MeSH descriptor: [Androgens] explode all trees	1186
	#69	Androgens	2333
	#70	Androgen Receptor Agonist	127
	#71	Agonist, Androgen Receptor	127
	#72	Receptor Agonist, Androgen	127
	#73	Androgenic Compounds	26
	#74	Compounds, Androgenic	24
	#75	Androgen Receptor Agonists	54
	#76	Agonists, Androgen Receptor	54
	#77	Receptor Agonists, Androgen	54
	#78	Androgenic Agents	147
	#79	Agents, Androgenic	147
	#80	Androgen	7508

	#81	Androgen Effect	2743
	#82	Effect, Androgen	2743
	#83	Androgen Effects	3296
	#84	Effects, Androgen	3296
	#85	#68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84	8870
População	#86	#9 OR #15 OR #20 OR #28 OR #32	2184
Intervenção	#87	#41 OR #67 OR #85	15031
População + Intervenção	#88	#86 AND #87	1178

Relatório preliminar

## APÊNDICE 3 – Processo de seleção dos registros

Relatório preliminar

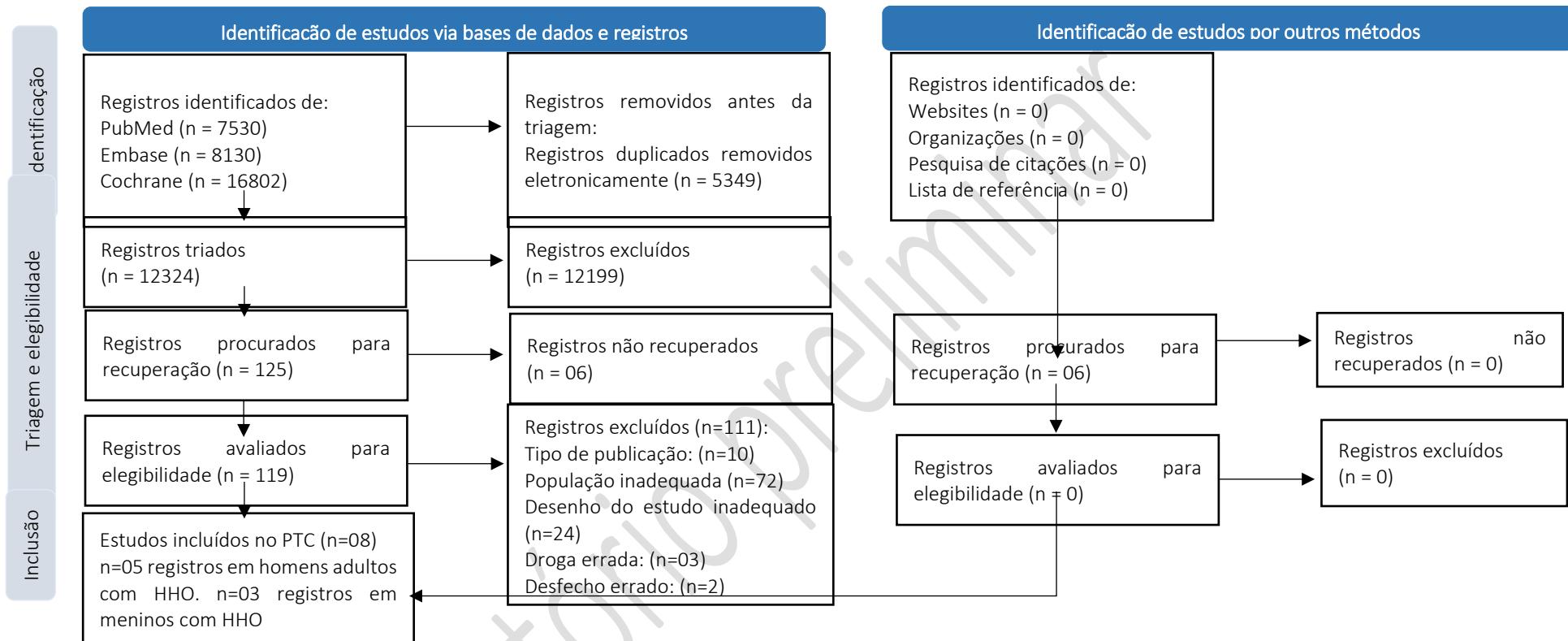


Figura A 1. Fluxograma de seleção dos estudos. HHO: Hipogonadismo Hipogonadotrófico Orgânico. **Fonte:** Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

## APÊNDICE 4 – Lista de estudos excluídos na elegibilidade

Quadro A 3 Estratégias rodadas nas bases eletrônicas para busca de estudos elegíveis rodadas em 17/04/2024

Relatório preliminar

Estudo	Título	Motivo da exclusão
1. Acbay, 1996	The effects of testosterone replacement on serum lipids and body composition in young men with hypogonadism.	Não acesso ao estudo na íntegra
2. Adan, 1999	Effect of short-term testosterone treatment on leptin concentrations in boys with pubertal delay.	Estudo sem grupo controle
3. Adan, 1994	Management of the short stature due to pubertal delay in boys.	Estudo sem grupo controle
4. Ahmed, 2004	Randomized, crossover comparison study of the short-term effect of oral testosterone undecanoate and intramuscular testosterone depot on linear growth and serum bone alkaline phosphatase.	Sem desfechos de interesse, o grupo controle recebeu testosterona oral
5. Ahmed, 1988	Transdermal testosterone therapy in the treatment of male hypogonadism.	Estudo sem grupo controle
6. Al Mukaddan, 2014	Effects of testosterone and growth hormone on the structural and mechanical properties of bone by micro-MRI in the distal tibia of men with hypopituitarism.	Não controlado, sem desfechos de interesse
7. Al-Qudimat, 2021	Less mortality and less major adverse cardiovascular events (MACE) under long-term testosterone therapy (TTH): 15-year data from a prospective controlled registry study.	Estudo em Hipogonadismo Funcional
8. Amano, 1994	Hormone therapy of male hypogonadism.	Não acesso ao estudo na íntegra
9. Amory, 2002	Testosterone release from a subcutaneous, biodegradable microcapsule formulation (Viatrel) in hypogonadal men.	Estudo sem grupo controle
10. Arrigo, 1996.	Final height outcome in both untreated and testosterone-treated boys with constitutional delay of growth and puberty.	Estudo em Retardo Constitucional do Crescimento e Puberdade
11. Arslanian, 1997	Testosterone treatment in adolescents with delayed puberty: changes in body composition, protein, fat, and glucose metabolism.	Estudo sem grupo controle
12. Attie, 1990	The pubertal growth spurt in eight patients with true precocious puberty and growth hormone deficiency: evidence for a direct role of sex steroids.	Estudo em Puberdade Precoce
13. Barnett, 2024	Effects of Testosterone Supplementation on Neurobehavioral Outcomes in Special Operations Military Personnel with Multiple Mild Traumatic Brain Injury.	Não é em Hipogonadismo Hipogonadotrófico por hipopituitarismo. Sem desfechos de interesse
14. Behre, 1997	Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men.	Estudo sem grupo controle
15. Behre, 1999	Long-term substitution therapy of hypogonadal men with transscrotal testosterone over 7-10 years.	Estudo sem grupo controle
16. Benkert, 1979	Effects of testosterone undecanoate on sexual potency and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis of impotent males.	Estudo em disfunção sexual, mas de causa não endocrinológica
17. Bergadá, 1995	Long term treatment with low dose testosterone in constitutional delay of growth and puberty: effect on bone age maturation and pubertal progression.	Estudo em Retardo Constitucional do Crescimento e Puberdade
18. Bernini, 2006	Vascular reactivity in congenital hypogonadal men before and after testosterone replacement therapy.	Estudo sem grupo controle
19. Bertelloni, 1995	Short-term effect of testosterone treatment on reduced bone density in boys with constitutional delay of puberty.	Estudo em Retardo Constitucional do Crescimento e Puberdade

20. Best, 2020	A cross-sectional comparison of secondary polycythemia in testosterone-deficient men treated with nasal testosterone gel vs. intramuscular testosterone cypionate.	O grupo controle usou testosterona nasal, não têm descritos os diagnósticos que levaram os pacientes fazer esta reposição
21. Birzniec, 2009	Testosterone stimulates extra-hepatic but not hepatic fat oxidation (Fox): comparison of oral and transdermal testosterone administration in hypopituitary men.	O grupo controle usou testosterona oral
22. Bistritzer, 1989	Hormonal therapy and pubertal development in boys with selective hypogonadotropic hypogonadism.	O grupo controle usou gonadotrofina coriônica humana
23. Bodhani, 2012	Effect of testosterone gel on symptom burden and medication use in patients with hypogonadism: A retrospective cohort study.	Estudo em Hipogonadismo Funcional
24. Bolu, 2013	HDL cholesterol subfractions and the effect of testosterone replacement in hypogonadism.	Estudo em Hipogonadismo Funcional
25. Brown, 1995	A double blind, placebo-controlled study of the effects of low dose testosterone undecanoate on the growth of small for age, prepubertal boys.	Estudo em Retardo Constitucional do Crescimento e Puberdade
Burris, 1991	Testosterone Therapy Is Associated with Reduced Tactile Sensitivity in Human Males	Estudo sem desfechos de interesse
25. Büyükgeliz, 1993	Treatment of constitutional delayed puberty with a combination of testosterone esters.	Estudo em Retardo Constitucional do Crescimento e Puberdade
26. Caerels, 2017	Long-term testosterone replacement therapy maintains bone density but has only limited osteoanabolic effects : a study in CHH patients.	Estudo sem grupo controle
27. Caerels, 2018	Long-term testosterone replacement therapy in CHH patients maintains bone density but has only limited osteoanabolic effects	Estudo sem grupo controle
28. Cherrier, 2003	Cognitive changes associated with supplementation of testosterone or dihydrotestosterone in mildly hypogonadal men: a preliminary report.	Estudo em Hipogonadismo Funcional
29. Chiang, 2007	Transdermal testosterone gel increases serum testosterone levels in hypogonadal men in Taiwan with improvements in sexual function.	Estudo em Hipogonadismo Funcional
30. Chioma, 2017	Use of testosterone gel compared to intramuscular formulation for puberty induction in males with constitutional delay of growth and puberty: a preliminary study.	Estudo em Retardo Constitucional do Crescimento e Puberdade
31. Choi, 2021	Comparison of Outcomes for Hypogonadal Men Treated with Intramuscular Testosterone Cypionate versus Subcutaneous Testosterone Enanthate.	Estudo em Hipogonadismo Funcional
32. Choi, 2021 (2)	Post-market safety and efficacy profile of subcutaneous testosterone enanthate-autoinjector: a cohort analysis.	Estudo em Hipogonadismo Funcional
33. Conway, 1988	Randomized clinical trial of testosterone replacement therapy in hypogonadal men.	Estudo sem grupo controle

34. Cordes, 1999	The importance of testosterone, estradiol and SHbG for the development of normal bone mass in eugonadal and hypogonadal men.	Não acesso ao estudo na íntegra
35. Couto-Silva, 2005	Management of boys with short stature and delayed puberty.	Estudo em Retardo Constitucional do Crescimento e Puberdade
36. Crowne, 1995	Degree of activation of the pituitary-testicular axis in early pubertal boys with constitutional delay of growth and puberty determines the growth response to treatment with testosterone or oxandrolone.	Estudo em Retardo Constitucional do Crescimento e Puberdade
37. Dassa, 2019	Pituitary deficiency and precocious puberty after childhood severe traumatic brain injury: A long-term follow-up prospective study.	Estudo de prevalência/frequência
38. Didi, 1994	Pubertal growth in response to testosterone replacement therapy for radiation-induced Leydig cell failure.	Estudo em Hipogonadismo Funcional
39. Doğan, 2015	Effect of androgen replacement therapy on atherosclerotic risk markers in young-to-middle-aged men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism.	Estudo em Hipogonadismo Funcional
40. Doğan, 2023	Evaluation Of Long-term Height and Pubertal Outcome Of Boys Presented With Delayed Puberty Due To Constitutional Delay In Growth And Puberty And Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism.	Resumo apresentado em congresso
41. EUCTR, 2007	Phase II multi-centre, randomised, open, comparative study of the safety and efficacy of transdermal testosterone (Testim®) compared to intramuscular testosterone depot for the induction of puberty in boys with hypogonadism and delayed puberty - Testim® in delayed puberty.	Protocolo de Estudo
42. Farid, 2012	15 years of experience with intramuscular testosterone undecanoate (TU) for treatment of male hypogonadism.	Resumo apresentado em congresso
43. Fennell, 2010	Randomized cross-over clinical trial of injectable vs. implantable depot testosterone for maintenance of testosterone replacement therapy in androgen deficient men.	Foi comparado dois tipos de testosterona de longa duração em homens com hipogonadismo de diversas causas
44. Ferrández Longás, 1996	Constitutional delay in growth and puberty: a comparison of final height achieved between treated and untreated children.	Estudo em Retardo Constitucional do Crescimento e Puberdade
45. Fintini, 2017	Use of testosterone gel compared to intramuscular formulation for puberty induction in males with constitutional delay of growth and puberty.	Estudo em Retardo Constitucional do Crescimento e Puberdade
46. Ginzburg, 2008	Testosterone and growth hormone normalization: A retrospective study of health outcomes.	
47. Giri, 2016	Testosterone therapy improves the first year height velocity in adolescent boys with constitutional delay of growth and puberty.	Estudo em Retardo Constitucional do Crescimento e Puberdade
48. Glintborg, 2012	Quality of life, testosterone and abdominal obesity in 779 young and 598 aging men. Effects of randomized testosterone treatment on quality of life in 38 aging men with relative hypogonadism.	Resumo apresentado em congresso

49. Gooren, 1988	Hypogonadotropic hypogonadal men respond less well to androgen substitution treatment than hypergonadotropic hypogonadal men.	Comparou a resposta da testosterona em homens com hipogonadismo hipogonadotrófico com hipergonadotrófico
50. Haider, 2017	Long-Term Testosterone Therapy Improves Urinary and Sexual Function, and Quality of Life in Men with Hypogonadism: Results from a Propensity Matched Subgroup of a Controlled Registry Study.	Estudo em Hipogonadismo Funcional
51. Hopwood, 1979	The effect of synthetic androgens on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in boys with constitutionally delayed growth.	Estudo em Retardo Constitucional do Crescimento e Puberdade
52. Jick, 2012	The risk of adverse outcomes in association with use of testosterone products: A cohort study using the UK-based general practice research database.	Estudo em Hipogonadismo Funcional
53. Jockenhövel, 2009	Comparison of long-acting testosterone undecanoate formulation versus testosterone enanthate on sexual function and mood in hypogonadal men.	Estudo em Hipogonadismo Funcional
54. Kaminetsky, 2011	A phase IV prospective evaluation of the safety and efficacy of extended release testosterone pellets for the treatment of male hypogonadism.	Estudo em Hipogonadismo Funcional
55. Katznelson, 1996	Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism.	O grupo controle foi composto de indivíduos em eugonadismo
56. Kaufman, 2012	One-year efficacy and safety study of a 1.62% testosterone gel in hypogonadal men: results of a 182-day open-label extension of a 6-month double-blind study.	Estudo em Hipogonadismo Funcional
57. Keenan, 1993	Androgen-stimulated pubertal growth: the effects of testosterone and dihydrotestosterone on growth hormone and insulin-like growth factor-I in the treatment of short stature and delayed puberty.	Estudo em Retardo Constitucional do Crescimento e Puberdade
58. Kelly, 2003	Final height outcome and value of height prediction in boys with constitutional delay in growth and adolescence treated with intramuscular testosterone 125 mg per month for 3 months.	Estudo em Retardo Constitucional do Crescimento e Puberdade
59. Kikuchi, 1976	The pituitary-gonadal axis in spinal cord injury.	Estudo sem intervenção
60. Krakowsky, 2017	Early clinical experience with testosterone undecanoate (AVEED) in testosterone-deficient men.	Estudo em Hipogonadismo Funcional
61. Kresch, 2023	Efficacy and safety outcomes of a compounded testosterone pellet versus a branded testosterone pellet in men with testosterone deficiency: a single-center, open-label, randomized trial.	Estudo em Hipogonadismo Funcional
62. Lampit, 2003	Androgen therapy in constitutional delay of growth.	Estudo em Retardo Constitucional do Crescimento e Puberdade

63. Lašaitė, 2016	Effects of two-year testosterone replacement therapy on cognition, emotions and quality of life in young and middle-aged hypogonadal men.	Estudo em Hipogonadismo Funcional
64. Lipshultz, 2018	Clinical improvements in erectile function and mood in hypogonadal men treated with 4.5% nasal testosterone gel (natesto).	Estudo em Hipogonadismo Funcional
65. Llop-Viñolas, 1999	Treatment with testosterone in delayed puberty: a longitudinal study in relation to a control group.	Não acesso ao estudo na íntegra, mas muito provavelmente é em Retardo Constitucional do Crescimento e Puberdade
66. Lucas-Herald. 2022	A Multicenter, Open Label, Variable Dose, Two-Arm, Pilot Paediatric Phase 1 Pk Study To Evaluate 4.5% Testosterone Nasal Gel In Hypogonadal Boys.	Resumo apresentado em congresso
67. MacGillivray, 2004	Induction of puberty in hypogonadal children.	Não acesso ao estudo na íntegra, mas muito provavelmente é estudo de revisão narrativa
68. Maisey, 1981	Clinical efficacy of testosterone undecanoate in male hypogonadism.	Estudo em Hipogonadismo Funcional
69. Mamedov, 2011	Effect of hormone replacement therapy on cardiometabolic profile of men with hypogonadism and high cardiovascular risk.	Estudo em Hipogonadismo Funcional
70. Mao, 2008	Testosterone replacement in hypogonadotropic hypogonadal young male improves insulin sensitivity.	Grupo controle composto por indivíduos saudáveis
71. McNicholas, 2003	A novel testosterone gel formulation normalizes androgen levels in hypogonadal men, with improvements in body composition and sexual function.	Estudo em Hipogonadismo Funcional
72. Mileski, 2018	Health-related physical fitness and quality of life in men with congenital hypogonadotropic hypogonadism.	Grupo controle composto por indivíduos saudáveis
73. Minnemann, 2007	A four-year efficacy and safety study of the long-acting parenteral testosterone undecanoate.	Estudo em Hipogonadismo Funcional
74. Moisey, 2008	Serum testosterone and bioavailable testosterone correlate with age and body size in hypogonadal men treated with testosterone undecanoate (1000 mg IM--Nebido).	Sem desfecho de interesse
75. Nieschlag, 1999	Repeated intramuscular injections of testosterone undecanoate for substitution therapy in hypogonadal men.	Estudo em Hipogonadismo Funcional
76. Ni, 2012	Effects of baseline testosterone levels on symptom improvement in hypogonadal men receiving testosterone replacement therapy.	Estudo em Hipogonadismo Funcional
77. Noone, 2015	Comparative outcomes of testosterone therapy versus no treatment in hypogonadic men.	Estudo em Hipogonadismo Funcional
78. Österbrand, 2023	Pharmacological treatment for pubertal progression in boys with delayed or slow progression of puberty: A small-scale randomized study with testosterone enanthate and testosterone undecanoate treatment.	Comparação undecilato com o enantato
79. NCT05417035	Pubertal Replacement In Boys Study Nebido and Testoviron Depot Treatment.	Protocolo de estudo

80. Pazderska, 2018	Safety and tolerability of one-year intramuscular testosterone regime to induce puberty in older men with CHH.	Estudo sem grupo controle
81. Pertzelan, 1977	The combined effect of growth hormone and methandrostenolone on the linear growth of patients with multiple pituitary hormone deficiencies.	Sem intervenção de interesse
82. Pexman-Fieth, 2014	A 6-month observational study of energy, sexual desire, and body proportions in hypogonadal men treated with a testosterone 1% gel.	Estudo em Hipogonadismo Funcional
83. Ren, 2017	The changing profiles of hormones in progressing pubertal boys-based on the prospective treatment research of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (IHH)	Resumo apresentado em congresso
84. Ripley, 2020	Testosterone replacement in hypogonadal men during inpatient rehabilitation following traumatic brain injury: Results from a double-blind, placebo-controlled clinical pilot study.	Não faz parte dos critérios de inclusão o diagnóstico de hipogonadismo
85. Rodanaki, 2022	Delayed puberty in boys in central Sweden: an observational study on diagnosing and management in clinical practice.	Não estudo de intervenção
86. Rosen, 2013	Registry of Hypogonadism in Men (RHYME): design of a multi-national longitudinal, observational registry of exogenous testosterone use in hypogonadal men.	Estudo em Hipogonadismo Funcional. Foi enviado email ao autor correspondente se ele poderia compartilhar dados dos pacientes com HHO, mas não obtivemos resposta
87. Rosenfeld, 1982	A prospective, randomized study of testosterone treatment of constitutional delay of growth and development in male adolescents.	Estudo em Hipogonadismo Funcional
88. Saad, 2012	Favourable changes in body composition and components of the metabolic syndrome in 410 hypogonadal men receiving testosterone over 48 months.	Estudo em Hipogonadismo Funcional
89. Saad, 2019	Hypertension and Hemodynamic Parameters in Men with Hypogonadism Improve Under Long-Term Treatment with Testosterone Undecanoate Injections (TU) Compared to Untreated Hypogonadal Control Patients.	Estudo em Hipogonadismo Funcional
90. Sanmartí, 1999	Observational study in adult hypopituitary patients with untreated growth hormone deficiency (ODA study). Socio-economic impact and health status. Collaborative ODA (Observational GH Deficiency in Adults) Group.	Não estudo de intervenção
91. Shibata, 2019	Effect of testosterone enanthate therapy on adult height, genital maturation, and bone mineral density in children and adolescents with male hypogonadotropic hypogonadism.	Resumo apresentado em pôster
92. Schroor, 1995	The effect of prolonged administration of an anabolic steroid (oxandrolone) on growth in boys with constitutionally delayed growth and puberty.	Estudo em Retardo Constitucional do Crescimento e Puberdade
93. Sharvadze, 2017	Dynamics of main risk factors of cardiovascular diseases on the background of the hormone replacement therapy in men with hypogonadism and high cardiovascular risk.	Resumo apresentado em congresso

94. Shigehara, 2015	Effects of testosterone replacement therapy on nocturia and quality of life in men with hypogonadism: a subanalysis of a previous prospective randomized controlled study in Japan.	Estudo predominantemente em Hipogonadismo Funcional
95. Smals, 1977	The pituitary-thyroid axis in Klinefelter's syndrome.	Estudo em Hipogonadismo Hipogonadodrótico
96. Snajderova, 2012	Hormone replacement therapy in young men with hypogonadism: Quality of life according IPSS, ams and iief scores.	Não encontrado para leitura na íntegra
97. Soliman, 1995	Testosterone treatment in adolescent boys with constitutional delay of growth and development.	Estudo em Retardo Constitucional do Crescimento e Puberdade
98. Soni, 2014	Comparison of testosterone gel and subcutaneous testosterone pellets (testopel™) on sex steroid hormone levels in hypogonadal men.	Estudo predominantemente em Hipogonadismo Funcional
99. Stanhope, 1988	Double blind placebo controlled trial of low dose oxandrolone in the treatment of boys with constitutional delay of growth and puberty.	Estudo em Retardo Constitucional do Crescimento e Puberdade
Susman 1998	The effect of sex hormone replacement therapy on behavior problems and moods in adolescents with delayed puberty	Desfecho sem interesse. Mas foi incluído uma outra publicação do mesmo estudo com desfechos de interesse
100. Taslipinar, 2010	The effect of testosterone replacement therapy on HDL subfraction levels in hypogonadotropic hypogonadism.	Resumo apresentado em congresso
101. Tibblin, 1996	The pituitary-gonadal axis and health in elderly men: a study of men born in 1913.	Estudo predominantemente em Hipogonadismo Funcional
102. Uruena, 1992	Is testosterone therapy for boys with constitutional delay of growth and puberty associated with impaired final height and suppression of the hypothalamo-pituitary-gonadal axis?	Estudo em Retardo Constitucional do Crescimento e Puberdade
103. Vazquez, 1990	Hypothalamic-pituitary-testicular function in 70 patients with myotonin dystrophy.	Não em Hipogonadismo Hipogonadotrófico
104. Verdonck, 1999	Effect of low-dose testosterone treatment on craniofacial growth in boys with delayed puberty.	Estudo em Retardo Constitucional do Crescimento e Puberdade
105. Wang, 2011	Efficacy and safety of the 2% formulation of testosterone topical solution applied to the axillae in androgen-deficient men.	Estudo predominantemente em Hipogonadismo Funcional
106. Wang, 2000	Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men.	Estudo predominantemente em Hipogonadismo Funcional
107. Wilson, 1988	Effects of testosterone therapy for pubertal delay.	Estudo em Retardo Constitucional do Crescimento e Puberdade
108. Yassin, 2019	Long-term treatment with testosterone undecanoate injections (TU) results in sustained weight loss in hypogonadal men: Real-world 14-years data from a controlled registry study.	Estudo predominantemente em Hipogonadismo Funcional
109. Yassin, 2022	The effects of long-term testosterone treatment on endocrine parameters in hypogonadal men: 12-year data from a prospective controlled registry study.	Estudo predominantemente em Hipogonadismo Funcional

110. Zacharin, 1997	Treatment of hypogonadal adolescent boys with long acting subcutaneous testosterone pellets.	Estudo sem grupo controle
111. Zitzmann, 2022	The HEAT-Registry (Hematopoietic Affection by Testosterone): comparison of a transdermal gel vs long-acting intramuscular testosterone undecanoate in hypogonadal men.	Estudo em Hipogonadismo Funcional
112. Zitzmann, 2024	Testosterone therapy in men with classical versus functional hypogonadism: results from a controlled 9-years, real-world registry study.	Comparou o efeito da testosterona nos diferentes tipos de hipogonadismo
113. Zitzmann, 2006	Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men.	Estudo em Hipogonadismo Funcional
114. Zitzmann, 2011	Prostate safety and effectiveness of testosterone replacement therapy in male hypogonadism: Final results from the largest international trial involving 1493 patients.	Resumo apresentado em congresso
115. Zitzmann, 2010	Prostate safety of testosterone replacement therapy in male hypogonadism: Interim Results from the largest international trial on injectable long-acting testosterone undecanoate involving 763 patients.	Resumo apresentado em congresso
116. Zitzmann, 2019	Testosterone Treatment in Men with Classical vs. Functional Hypogonadism: A 9-Year Registry.	Comparou o efeito da testosterona nos diferentes tipos de hipogonadismo
117. Zucchini, 2008	Adult height in children with short stature and idiopathic delayed puberty after different management.	Estudo em Retardo Constitucional do Crescimento e Puberdade

**Fonte:** elaboração própria.

## APÊNDICE 5. Qualidade da evidência dos resultados de desfechos do estudo que comparou o efeito da testosterona de longa duração (undecanoato) com a testosterona de curta duração (enantato)

**Tabela A1.** Qualidade da evidência de acordo com a ferramenta GRADE para o efeito da testosterona de longa duração (undecanoato) comparado a testosterona de curta duração (enantato) em homens com hipogonadismo hipogonadodrótico orgânico.

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delinearmento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	testosterona de longa duração	testosterona de curta duração	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>PSA</b>												
Minnemann 2008	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	20	20	-	0,2 µg/L mais alto (0,03 menor para 0,43 mais alto)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b</sup>	Crítico
<b>Hemoglobina</b>												
Minnemann 2008	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	20	20	-	média 0,2 g/dL menor (0,91 menor para 0,5 mais alto)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b</sup>	Crítico
<b>Hematócrito</b>												
Minnemann 2008	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	20	20	-	média 1 % menor (2,95 menor para 0,95 mais alto)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b</sup>	Crítico
<b>LDL</b>												
Minnemann 2008	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	20	20	-	média 4,8 mg/dL menor (34,12 menor para 24,52 mais alto)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b</sup>	Importante

95% CI: Intervalo de Confiança 95%

### Explicações

- a. Não reportado se houve sigilo de alocação, houve perdas que não foram incluídas na análise final
- b. Estudo com número pequeno de pacientes, intervalo de confiança amplo

## APÊNDICE 6 – Estudo Time Trade Off

### Objetivo

Foi realizado um estudo com objetivo de obter valores de utilidade pelo método *time trade off* (TTO) para diferentes estados de saúde do Hipogonadismo Hipogonadotrófico Orgânico (HHO), a fim de aprimorar a compreensão sobre o impacto dessa condição na vida dos pacientes sob a perspectiva da sociedade.

### Metodologia

Um estudo piloto transversal foi realizado com participantes de São Paulo (SP), Rio de Janeiro (RJ), Minas Gerais (MG) e Porto Alegre (RS), Brasil.

Amostra de conveniência composta por estudantes ou profissionais da área da saúde, sem conhecimento aprofundado sobre a condição ou experiência no tratamento dessa população. Foi definido em protocolo uma amostra de conveniência mínima de 15 homens.

A identificação de participantes foi realizada através de divulgação do estudo por meio de grupos de WhatsApp. Os interessados responderam a um formulário de manifestação de interesse, a fim de fornecer informações necessárias para avaliação de elegibilidade. Posteriormente, as entrevistas foram agendadas individualmente.

A coleta de dados foi realizada por videoconferência, utilizando a plataforma Zoom. Caso o participante permitisse, a conferência era gravada apenas para uso interno. Durante a videoconferência online, os participantes receberam informações básicas sobre a doença e sobre o método TTO. Em seguida, quatro diferentes vinhetas de estados de saúde foram apresentadas, da menos à mais impactante em termos de qualidade de vida: (1) homens com HH tratados com testosterona intramuscular, (2) meninos com HH tratados com testosterona intramuscular, (3) homens não tratados com HH, e (4) meninos não tratados com HH.

Os participantes atribuíram valores de utilidade TTO a essas vinhetas, considerando quanto tempo escolheriam viver em saúde perfeita versus viver dez anos em cada estado de saúde apresentado. As vinhetas foram desenvolvidas por meio de revisão da literatura e consulta a especialistas clínicos.

Os dados foram analisados por estatística descritiva, com média e desvio padrão para a utilidade obtida em cada estado de saúde. Além disso, normas populacionais brasileiras (utilidade basal de 0,824 de Santos et al. 2021) foram considerados para calcular os valores de utilidade para esta população.

### Resultados



Foram realizadas 20 entrevistas com profissionais de saúde e estudantes de medicina entre 11 de abril e 02 de maio de 2025. Foram entrevistados 20 homens entre 20 e 46 anos, a idade média da população foi de 27,9 (desvio padrão: 7,0). Os resultados de utilidade obtidos para cada estado de saúde estão apresentados na Tabela 1.

**Tabela A2.** Valores de utilidade para os estados de saúde de HHO

Estado de Saúde	Utilidade Média	SD	n
Meninos com HHO não tratados	0,24	0,19	20
Meninos com HHO tratados com testosterona intramuscular	0,69	0,20	20
Homens com HHO não tratados	0,37	0,24	20
Homens com HHO tratados com testosterona intramuscular	0,70	0,13	20

**Comitê de Ética em Pesquisa**

Este estudo está isento da revisão ética e regulatória usual pelo Comitê de Ética em Pesquisa (Resolução CNS n.º 510, de 2016, artigo 1º, Parágrafo Único, item I).

## APÊNDICE 7 – Parâmetros utilizados em análises de sensibilidade

Tabela A3. Parâmetros usados em análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas

Parâmetro	Valor médio	Limite inferior	Limite superior	Distribuição (PSA)	Parâmetro 1 (PSA)	Parâmetro 2 (PSA)
Odds ratio eventos cardiovasculares com testosterona	0,81	0,33	2	Lognormal	13,10	3,07
Risco relativo fratura sem testosterona	3,97	1,81	8,4	Lognormal	10,10	7,56
Risco relativo morte associado ao hipopituitarismo	1,50	1,02	2,13	Lognormal	7,29	2,43
Mortalidade de doença coronariana	0,0972%	0,0009388	0,0010063	Beta	3182	3271213
Mortalidade de acidente vascular cerebral	0,0745%	0,0007154	0,0007753	Beta	2374	3185104
Proporção de AVC	0,45	0,36	0,54	Beta	2	3
Custo IAM com stent	R\$ 57586,96	R\$ 46.069,57	R\$ 69.104,35	Gama	R\$ 25,00	R\$ 2.303,48
Custo IAM sem stent	R\$ 31598,36	R\$ 25.278,69	R\$ 37.918,03	Gama	R\$ 25,00	R\$ 1.263,93
Proporção uso stent	0,28	0,22	0,33	Beta	18	47
Custo AVC	R\$ 6.699,78	R\$ 3.151,03	R\$ 7.838,21	Gama	R\$ 25,00	R\$ 267,99
Custo fratura fêmur	R\$ 6.511,22	R\$ 5.208,98	R\$ 7.813,46	Gama	R\$ 25,00	R\$ 260,45
Custo fratura rádio	R\$ 1.198,92	R\$ 959,14	R\$ 1.438,71	Gama	R\$ 25,00	R\$ 47,96
Custo fratura vertebral	R\$ 6.347,18	R\$ 5.077,75	R\$ 7.616,62	Gama	R\$ 25,00	R\$ 253,89
Custo ano 1 propionato (adolescentes)	R\$ 132,31	R\$ 105,85	R\$ 158,77	Gama	R\$ 31,99	R\$ 4,68
Custo ano 2 propionato (adolescentes)	R\$ 430,44	R\$ 344,35	R\$ 516,53	Gama	R\$ 31,99	R\$ 15,22
Custo ano 3 propionato (adolescentes)	R\$ 705,64	R\$ 564,52	R\$ 846,77	Gama	R\$ 31,99	R\$ 24,95
Custo ano 4 propionato (adolescentes)	R\$ 705,64	R\$ 564,52	R\$ 846,77	Gama	R\$ 31,99	R\$ 24,95

Custo anual propionate (adulto)	R\$ 864,76	R\$ 691,81	R\$ 1.037,71	Gama	R\$ 25,00	R\$ 34,59
Custo anual undecilato de testosterona	R\$ 1.185,96	R\$ 948,77	R\$ 1.423,16	Gama	R\$ 25,00	R\$ 47,44
Custo anual cipionato de testosterona	R\$ 2.281,24	R\$ 1.824,99	R\$ 2.737,49	Gama	R\$ 25,00	R\$ 91,25
Proporção de meninos com interrupção do tratamento	29%	0,232	0,348	Beta	43	21
Tempo de interrupção do tratamento	0,4	0,32	0,48	Normal	0,40	0,60
Utilidade de Insuficiência Cardíaca	0,73	0,584	0,876	Beta	56011	20717
Utilidade doença cardíaca	0,829	0,663	0,994	Beta	322625	66750
Utilidade AVC	0,739	0,591	0,887	Beta	32896	11624
Utilidade pré fratura	0,78	0,75	0,8	Beta	822	232
Utilidade fratura quadril (ano 1)	0,31	0,22	0,39	Beta	35	78
Utilidade pós fratura quadril	0,65	0,6	0,7	Beta	227	122
Utilidade fratura vertebral (ano 1)	0,44	0,37	0,51	Beta	85	108
Utilidade pós fratura vertebral	0,66	0,62	0,71	Beta	280	144
Utilidade fratura punho ou ombro (ano 1)	0,61	0,54	0,67	Beta	131	84
Utilidade pós fratura punho ou ombro	0,78	0,72	0,84	Beta	142	40
Custo pós fratura	882,24	705,79	1058,69	Gama	R\$ 17,57	R\$ 42,09
Probabilidade de IC após IAM	0,14	0,067	0,193	Beta	15	96
Custo anual IC	R\$ 10.307,53	R\$ 8.246,03	R\$ 12.369,04	Gama	R\$ 25,00	R\$ 412,30
Utilidade com testosterona puberdade	0,69	0,584	0,876	Beta	92	43
Utilidade sem testosterona puberdade	0,24	0,192	0,288	Beta	29	102
Utilidade com testosterona adulto	0,7	0,56	0,84	Beta	75	34

Utilidade sem testosterona adulto	0,37	0,296	0,444	Beta	278	517
---	------	-------	-------	------	-----	-----

**Abreviações:** PSA: Análise de sensibilidade probabilística, AVC: Acidente vascular cerebral, IAM: Infarto agudo do miocárdio, IC: Insuficiência cardíaca.

Relatório preliminar

## Apêndice 8 – Bulas dos medicamentos avaliados

Bula do do undecilato de testosterona.

### Contraindicações (11)

- Este medicamento não deve ser utilizado na presença das condições descritas a seguir. Caso apresente qualquer uma destas condições, informe seu médico.
  - Alergia (hipersensibilidade) ao undecilato de testosterona ou qualquer um dos componentes do produto;
  - Presença ou suspeita de câncer androgênio-dependente, de próstata ou da glândula mamária do homem;
  - Níveis sanguíneos elevados de cálcio associados a tumores malignos;
  - Presença ou história de tumores de fígado.
- Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres.

### Advertências e precauções (11)

- Se você é idoso, você pode apresentar maior risco de aumento do tamanho da próstata com o uso de androgênios como undecilato de testosterona. Embora não exista evidência clara de que androgênios realmente promovam câncer da próstata, eles podem intensificar o crescimento de algum câncer de próstata preexistente. Portanto, deve-se excluir a possibilidade de existência de câncer de próstata antes do início do tratamento com medicamentos que contenham testosterona, especialmente em pacientes idosos. Como precaução, recomendam-se exames regulares da próstata.
- Se você está em tratamento prolongado com androgênios, você deve ser avaliado periodicamente pelo seu médico em relação aos valores sanguíneos (hemoglobina e hematócrito) para verificar se ocorreu aumento no número de células vermelhas no sangue (policitemia).
- Após o uso de substâncias hormonais, tais como a testosterona, observou-se a ocorrência de tumores hepáticos benignos e malignos.
- Você deve procurar imediatamente um médico quando sentir dores intensas no abdome, aumento do tamanho do fígado ou sinais de hemorragia intra-abdominal, pois tumor hepático deve ser considerado no diagnóstico diferencial. Nem todas as sensações diferentes que você venha a sentir na parte superior de seu abdome podem ser consideradas como possível sinal de tumor ou de hemorragia.
- Entretanto, os transtornos, que não desapareçam em curto espaço de tempo, devem ser informados ao médico.
- Informe seu médico se você tem ou já teve edema (isto é, retenção de líquido que tenha levado a, por exemplo, inchaço das pernas), por exemplo, em casos de doenças graves no coração, fígado ou rins, pois o tratamento com androgênios pode resultar em aumento da retenção de sódio, que pode piorar a retenção de líquido.
- O tratamento com undecilato de testosterona pode causar complicações graves na forma de retenção de água em seu corpo podendo ser acompanhadas por insuficiência cardíaca (congestiva). Informe seu médico imediatamente, se você notar qualquer sinal de retenção de água. A testosterona pode causar um aumento na pressão sanguínea.
- Informe seu médico se você tem ou já teve pressão alta, ou se estiver em tratamento para pressão alta. Informe seu médico se você tem ou já teve distúrbios hemorrágicos; trombofilia (uma anormalidade da coagulação sanguínea que aumenta o risco de trombose – coágulos sanguíneos nos vasos sanguíneos).

-Também informe seu médico se você tem ou já teve apneia do sono (parada involuntária transitória da respiração durante o sono) uma vez que esta pode piorar.

-Até o momento não foram realizados ensaios clínicos com o undecilato de testosterona em crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos.

-Em crianças e adolescentes, a testosterona, além de causar desenvolvimento precoce de características sexuais masculinas secundárias (masculinização), pode causar crescimento acelerado, maturação óssea e interrupção do crescimento, desta forma, reduzindo a altura final. A ocorrência de acne deve ser esperada.

-Sempre tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico.

-O abuso de testosterona, especialmente se você tomar doses muito altas deste medicamento, isoladamente ou em conjunto com outros esteroides androgênicos anabolizantes, pode causar sérios problemas para seu coração e vasos sanguíneos que podem levar à morte), para sua saúde mental e/ou para seu fígado.

-Indivíduos que fizeram uso abusivo da testosterona podem se tornar dependentes e podem experimentar sintomas de abstinência quando a dosagem é significativamente alterada ou interrompida abruptamente. Você não deve fazer uso abusivo deste medicamento isoladamente ou em conjunto com outros esteroides androgênicos anabolizantes, pois isto traz sérios riscos à saúde.

-Assim como todas as soluções oleosas, undecilato de testosterona deve ser injetado exclusivamente por via intramuscular e de forma muito lenta.

-Microembolismo pulmonar por soluções oleosas pode, em casos raros, levar a sinais e sintomas como tosse, respiração curta, mal-estar, suor excessivo, dor no peito, tontura, parestesia (sensações subjetivas na pele como, por exemplo, frio, calor, formigamento, perda de sensibilidade) ou desmaio. Essas reações podem ocorrer durante ou imediatamente após a injeção e são reversíveis.

-Foram reportadas suspeitas de reações alérgicas graves (reações anafiláticas) após injeção do undecilato de testosterona.

### **Reações adversas (11)**

-Assim como ocorre com todos os medicamentos, o uso do undecilato de testosterona pode ocasionar reações adversas, embora nem todas as pessoas as tenham.

-Se alguma das reações adversas se tornar grave ou se você notar alguma outra reação não listada nesta bula, informe ao seu médico.

-As reações adversas relatadas mais frequentemente durante o tratamento com o undecilato de testosterona são acne e dor no local da injeção.

-Reações adversas comuns (entre 1 e 10 em cada 100 pacientes):

- Aumento excessivo de células vermelhas no sangue;
- Ganho de peso;
- Fogacho;
- Acne;
- Aumento do antígeno específico da próstata (PSA), problemas de próstata, aumento do tamanho da próstata;

- Diversos tipos de reações no local da injeção, incluindo dor, desconforto, coceira, vermelhidão, hematoma e irritação.

-Reações adversas incomuns (entre 1 e 10 a cada 1000 pacientes):

- Aumento de células vermelhas no sangue, concentração aumentada de células vermelhas no sangue, aumento da hemoglobina;
- Reação alérgica;
- Aumento do apetite, alterações sanguíneas (aumento na hemoglobina glicosilada, colesterol ou lipídeos sanguíneos); - Depressão, desordem emocional, insônia, agitação, agressividade, irritabilidade;

- Dor de cabeça, enxaqueca, tremor;
- Distúrbio cardiovascular, aumento da pressão sanguínea, tontura;
- Bronquite, sinusite, tosse, respiração curta, ronco, problemas na voz;
- Diarreia, náusea;
- Alteração no exame de sangue de função hepática, por exemplo, aumento da substância aspartato aminotransferase; - Queda de cabelo, reações de pele como vermelhidão, erupção cutânea, erupção cutânea papular (rash papular), coceira ou pele seca;
- Dor nas articulações, dor nas mãos e nos pés, espasmo muscular, tensão muscular, dor muscular, rigidez muscular em geral, aumento da creatina fosfoquinase sanguínea;
- Diminuição do jato urinário, retenção da urina, urgência urinária noturna, distúrbios do trato urinário ou dor ao urinar;
- Proliferação das células da próstata (neoplasia prostática intraepitelial), endurecimento da próstata, inflamação da próstata, distúrbios da próstata, aumento ou diminuição do desejo sexual, dor nos testículos, endurecimento das mamas, dor nas mamas, aumento da mama, aumento do hormônio feminino estradiol, aumento nos níveis de testosterona sanguínea; -
- Cansaço, sensação geral de fraqueza, suor excessivo, suores noturnos.

-A solução oleosa de undecilato de testosterona pode atingir os pulmões (microembolismo pulmonar de soluções oleosas) o que pode, em casos raros, provocar sinais e sintomas como tosse, respiração curta, mal-estar geral, suor excessivo, dor no peito, tontura, parestesia (sensações subjetivas na pele como, por exemplo, frio, calor, formigamento, perda de sensibilidade) ou desmaio. Essas reações podem ocorrer durante ou imediatamente após a injeção e são reversíveis.

-Foram reportadas suspeitas de reações alérgicas graves (reações anafiláticas) após injeção de undecilato de testosterona.

-Além das reações adversas mencionadas acima, nervosismo, hostilidade, breves interrupções da respiração durante o sono, reações cutâneas diversas, incluindo caspas e pele oleosa, aumento no crescimento de cabelos, aumento da frequência de ereções e, em casos muito raros, amarelamento da pele e dos olhos (icterícia) foram reportados no tratamento com preparações contendo testosterona.

-Terapia com preparações contendo altas doses de testosterona comumente interrompe ou reduz a produção de esperma que, no entanto, retorna ao normal com a descontinuação do tratamento. A terapia de reposição de testosterona para hipogonadismo pode, em casos raros, causar ereções dolorosas persistentes (priapismo).

-Administrações de longa duração ou em altas doses de testosterona ocasionalmente aumentam a ocorrência de retenção de água e consequente edema (inchaço devido à retenção de fluidos).

Bula da combinação de quatro ésteres de testosterona (propionato de testosterona, empropionato de testosterona, isocaproato de testosterona e decanoato de testosterona).

#### Contraindicações (11):

-Esse medicamento não deve ser utilizado por pessoas com alergia ou hipersensibilidade a qualquer dos componentes do produto. O medicamento também é contraindicado para pacientes com histórico de doenças graves no coração, no fígado ou nos rins.

#### Advertências e precauções (11):

- Se ocorrerem reações adversas associadas ao andrógeno, o tratamento deverá ser interrompido e após o desaparecimento dos sintomas ser retomado numa dosagem menor.
- Pacientes portadores das seguintes condições: insuficiência cardíaca latente ou manifesta, disfunção renal, hipertensão, epilepsia ou enxaqueca (ou história dessas condições) devem ser monitorados uma vez que os andrógenos podem, ocasionalmente, introduzir a retenção de sais e água.
- Os andrógenos devem ser usados cautelosamente em meninos pré-púberes para evitar a soldadura prematura da epífise ou desenvolvimento sexual precoce.
- Uma diminuição no iodo ligado à proteína (PBI) poderá ocorrer, mas isso não tem significado clínico.

#### **Reações adversas (11)**

- Coceira (prurido);
- Acne;
- Náusea;
- Alterações nas provas de função hepática;
- Alterações nos níveis de colesterol (alterações no metabolismo das gorduras);
- Depressão, nervosismo, alterações do humor;
- Dor muscular (mialgia);
- Retenção de líquidos nos tecidos, normalmente caracterizada por inchaço dos tornozelos ou pés;
- Pressão arterial elevada (hipertensão);
- Aumento do número de glóbulos vermelhos (células que transportam o oxigênio no sangue);
- Aumento na porcentagem de glóbulos vermelhos em relação ao volume total de sangue (hematócrito);
- Aumento na concentração de componentes dos glóbulos vermelhos que transportam oxigênio (hemoglobina);
- Alterações do desejo sexual;
- Ereção prolongada anormal e dolorosa do pênis;
- Formação alterada do esperma;
- Feminilização (ginecomastia);
- Crescimento da próstata com tamanho representativo para o grupo etário em questão;
- Aumento dos níveis de um marcador no sangue que é associado com câncer de próstata (aumento do PSA);
- Aumento do crescimento de um pequeno câncer de próstata que ainda não havia sido detectado (progressão de câncer prostático subclínico).
- Devido à natureza do medicamento, as reações adversas não podem ser revertidas rapidamente com a descontinuação do tratamento. Medicamentos de uso injetável, em geral, podem causar reação no local da injeção.

Bula do cipionato de testosterona.

#### **Contraindicações (11):**

- O cipionato de testosterona é contraindicado nas seguintes condições:
  - Hipersensibilidade a qualquer componente da formulação;
  - Carcinoma androgênio-dependentes de próstata ou de glândula mamária do homem;
  - Insuficiência cardíaca, hepática ou renal.
- Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres.
- Este medicamento é contraindicado para crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos.

-Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

-Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com cipionato de testosterona e até 06 meses após seu término, devido ao dano que ele pode causar ao receptor.

#### **Advertências e precauções (11)**

-Hipercalcemia pode ocorrer em pacientes imobilizados. Nesse caso, o tratamento deve ser interrompido.

-O uso prolongado de doses elevadas de androgênios (principalmente a 17-alfa-alquil andrógenos) têm sido associadas com o desenvolvimento de adenomas hepáticos, carcinoma hepatocelular e hepatite de peliose.

-Deve-se ter precaução em pacientes predispostos a edemas. Os edemas, com ou sem insuficiência cardíaca congestiva, podem causar complicações sérias em pacientes com doenças cardíacas, renal ou hepática preexistente.

-Pacientes em tratamento podem desenvolver ginecomastia.

-O uso de androgênios é desaconselhável para melhorar a performance atlética. Devido aos riscos potenciais de eventos adversos sérios, o cipionato de testosterona não deve ser usado com este propósito.

#### **Precauções**

-Pacientes com hipertrófia benigna prostática podem desenvolver obstrução uretral aguda.

-Priapismo ou estimulação sexual excessiva podem ser desenvolvidas. O uso prolongado ou dosagens excessivas de cipionato de testosterona podem acarretar o surgimento de oligospermia. Em caso de surgimento de alguns dos efeitos citados anteriormente, deve-se interromper o tratamento e iniciá-lo com uma dosagem menor.

-O cipionato de testosterona não deve ser utilizado por via intravenosa.

-Como todas as soluções oleosas, o cipionato de testosterona deve ser administrado por via intramuscular. As reações de curta duração (necessidade de tossir, acessos de tosse, dificuldade respiratória) que ocorrem em casos isolados durante ou imediatamente após a administração parenteral de soluções oleosas podem ser comprovadamente evitadas, administrando o medicamento de forma extremamente lenta.

#### **Carcinogênese**

- Dados animais: A testosterona tem sido testada em camundongos e ratos através da implantação subcutânea. O implante induz o aparecimento de tumor cervical-uterino em camundongos. Não existem evidências de que a administração parenteral de testosterona em algumas linhagens de camundongos aumente sua susceptibilidade a hepatoma. A testosterona pode também aumentar o número de tumores e diminuir o grau de diferenciação química de carcinoma de fígado em ratos.

- Dados humanos: Não há relatos de carcinoma hepatocelular em pacientes submetidos ao tratamento androgênico a longo prazo.

#### **Gravidez**

-Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Efeitos teratogênicos.

## **Lactação**

-O uso de cipionato de testosterona não é recomendado durante a lactação.

## **Idosos, crianças e outros grupos de risco**

Pacientes idosos tratados com androgênios podem apresentar risco mais elevado de desenvolvimento de hiperplasia prostática e carcinoma prostático, embora não existam evidências clínicas conclusivas. Por esta razão, exames de próstata e de sangue são frequentemente realizados antes de prescrever andrógenos para homens acima de 40 anos.

-Os exames devem ser repetidos durante o tratamento.

-Não existem dados de ensaios clínicos que sustentem a utilização de cipionato de testosterona em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Nas crianças, a testosterona, além de causar masculinização, pode acelerar o crescimento e o amadurecimento ósseo, e provocar fechamento prematuro das epífises, o que reduz a estatura final.

-Atenção: este medicamento contém óleo de amendoim.

-Este medicamento contém álcool benzílico, que pode ser tóxico, principalmente para recém-nascidos e crianças de até 3 anos.

-Este medicamento pode causar dopagem.

## **Reações adversas (11)**

-Podem ocorrer as seguintes reações adversas com o uso de androgênios:

- Sistema endócrino e urológico: ginecomastia e frequência aumentada de ereções. A oligospermia pode ocorrer com o uso de altas doses;

- Pele e anexos: alterações cutâneas, hirsutismo, alopecia, seborreia e acne;

- Sistema metabólico: retenção de sódio, cloreto, água, potássio, cálcio e fosfatos inorgânicos;

-Sistema gastrintestinal: náusea, icterícia colestática, valores alterados nos exames laboratoriais hepáticos, raramente neoplasmas hepáticas e hepatite peliose;

- Sistema sanguíneo e linfático: sangramentos em pacientes em tratamento com anticoagulantes orais e policitemia;

- Sistema nervoso: aumento ou diminuição da libido, dor de cabeça, ansiedade, depressão e parestesia generalizada;

- Gerais: inflamação e dor no local da administração intramuscular.

-O tratamento com medicamentos contendo testosterona em altas doses comumente interrompe ou reduz a espermatogênese, o que também reduz o tamanho dos testículos.

## Apêndice 9 – Patentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™ – Clarivate Analytics*<sup>1</sup>, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO)<sup>2</sup>, PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)<sup>3</sup>; INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial)<sup>4</sup> e Orange Book (base de dados da *Food and Drug Administration* – FDA)<sup>5</sup>, a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 26 de agosto de 2025, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) *Cortellis* e *Orange book*: foram utilizadas as palavras chaves: ["Testosterone AND undecanoate"]
- (2) *Espacenet*; *PatentScope*: número do depósito do documento de patente internacional.
- (3) INPI: número de depósito do documento de patente nacional.

Foram levados em conta documentos de patente que estão ativos para a tecnologia, oriundos da pesquisa citada, sendo que informações sobre documentos que estão em avaliação ou em domínio público no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) foram desconsideradas.

Para a tecnologia undecilato de testosterona, foram identificados 4 (quatro) documentos patentários vigentes, porém o documento de patente número BR122017008910 está “*sub judice*” na base de patentes do INPI, como demonstrado na **Tabela 1**.

**TABELA 1.** Patentes vigentes para a tecnologia undecilato de testosterona depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
BR122017008910 “ <i>sub judice</i> ”	Composições formuladas para injeção intramuscular e usos de um éster de testosterona	Grünenthal GMBH (DE)	15/03/2024	Formulação <sup>(a)</sup>
PI0511807	Pré-formulação, processo de formação de uma pré-formulação e uso da mesma	Camurus AB (SE)	06/06/2025	Formulação <sup>(a)</sup>
BR112012025961	Composição farmacêutica oral	Tolmar, INC. (US)	12/04/2030	Formulação <sup>(a)</sup>
BR112018002414	Composição farmacêutica de polímero líquido para administração no corpo de um animal, seu uso para tratar, prover uma terapia para curar ou prevenir uma doença, distúrbio ou outra enfermidade e sistema de	Tolmar International Limited (IE)	03/08/2036	Formulação <sup>(a)</sup>

	distribuição para administração da dita composição		
--	--	--	--

<sup>(a)</sup>Formulação - Formulações de compostos existentes, métodos de preparação de formulações, etapas de processamento desde o composto "bruto" até a formulação final, tecnologias relacionadas à modificação da farmacocinética e estabilidade/toxicidade do medicamento.

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996)<sup>6</sup>, e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas no art. 42 da Lei nº 9.279/1996<sup>6</sup>.

A Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula<sup>7</sup>.

É sobremodo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI)<sup>6</sup>.

## Referências

7. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 26 de agosto de 2025.
8. EPO. European Patent Office. Disponível em [https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP). Acesso em 26 de agosto de 2025.
9. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 26 de agosto de 2025.
10. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 26 de agosto de 2025.
11. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 26 de agosto de 2025.
12. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l9279.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm). Acesso em 26 de agosto de 2025.
13. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/leis\\_2001/l10196.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm). Acesso em 26 de agosto de 2025.



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



DISQUE  
SAÚDE **136**