



Brasília, DF | fevereiro de 2026

## Relatório de Recomendação

### MEDICAMENTO

**Uso do estradiol adesivo transdérmico (estradiol hemihidratado) para indução da puberdade em adolescentes do sexo feminino com hipogonadismo hipogonadotrófico orgânico**

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração



após a consulta pública



Relatório preliminar

Este documento é uma  
versão preliminar e  
poderá sofrer alteração



após a consulta pública



## 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@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

## Elaboração do relatório

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Faculdade de Medicina de Botucatu/SP – 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

Dyana Helena de Souza - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

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

Laura Mendes Ribeiro - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

## Revisão

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

Annemerli 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



## 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 (SCTIE), 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 do estudo randomizado que avaliou o estrogênio na indução da puberdade em adolescentes do sexo feminino com hipogonadismo hipogonadotrófico de causa orgânica para o desfecho grau de desenvolvimento psicossexual (autorrelato na habilidade em atrair interesse romântico e chance em beijar e abraçar alguém de forma afetuosa ou sexual).....	21
<b>Figura 2</b> - Árvore de decisão com horizonte temporal de 3 anos. ....	26
<b>Figura 3</b> - Modelo de Markov com horizonte temporal de toda a vida. ....	26
<b>Figura 4</b> - Análise de sensibilidade determinística para pacientes adolescentes do sexo feminino com HHO (RCEI em R\$ por AVAQ). .....	32
<b>Figura 5</b> - Resultados da análise de sensibilidade probabilística plotados no plano de custo efetividade ...	33
<b>Figura 6</b> - Estimativa da população de adolescentes do sexo feminino com HHO no Brasil. ....	34
<b>Figura 7</b> - Gráfico de tornado para impacto orçamentário do estradiol transdérmico para adolescentes com HHO. ....	37

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> - Ficha técnica da apresentação do estradiol adesivo transdérmico. ....	14
<b>Quadro 2</b> - Apresentação de preço disponível para as tecnologias no Brasil, e o custo anual de tratamento estimado.....	15
<b>Quadro 3</b> - Pergunta estruturada de acordo com o acrônimo PICO (P= População, I= Intervenção, C= Controle, O= Desfechos). .....	16
<b>Quadro 4</b> - Quadro sumário dos resultados dos estudos (trata-se de um estudo apenas, mas cujos desfechos foram apresentados em duas publicações). .....	20
<b>Quadro 5</b> - Avaliação da certeza da evidência para a evidência disponível. ....	23
<b>Quadro 6</b> - Características do modelo de análise de custo-efetividade. ....	24
<b>Quadro 7</b> - Custos unitários das tecnologias para indução da puberdade. ....	28
<b>Quadro 8</b> - Dose de reposição hormonal com estradiol adesivo transdérmico na puberdade a partir do início aos 12 anos. ....	29
<b>Quadro 9</b> - Custo anual de tratamento.....	29
<b>Quadro 10</b> - Dose de reposição hormonal de progesterona para indução da puberdade.....	29
<b>Quadro 11</b> - Tecnologias para o tratamento da mulher adulta. ....	30
<b>Quadro 12</b> - Custos do monitoramento das pacientes com HHO na puberdade. ....	31
<b>Quadro 13</b> - Resultados do caso base para o cenário do caso base. ....	32
<b>Quadro 14</b> - Resultados do caso base para o cenário com horizonte temporal de 20 anos. ....	32
<b>Quadro 15</b> - Estimativa da população elegível. ....	34
<b>Quadro 16</b> - Taxa de difusão ( <i>Market share</i> ).....	35
<b>Quadro 17</b> - Impacto orçamentário do estradiol transdérmico para adolescentes do sexo feminino com HHO .....	36

## SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO.....	6
2	CONFLITOS DE INTERESSE .....	6
3	RESUMO EXECUTIVO .....	7
4	INTRODUÇÃO .....	10
5	TECNOLOGIA AVALIADA .....	14
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	16
7	AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA.....	22
8	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	24
9	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	33
10	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS.....	38
11	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	39
12	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	40
13	PERSPECTIVA DO PACIENTE .....	41
14	DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIAÇÃO INICIAL.....	41
15	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....	42
16	REFERÊNCIAS.....	42
17	APÊNDICES .....	45

## 1 APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da proposta de incorporação do estradiol adesivo transdérmico (administrados em esquemas de associação ou não com a progesterona natural micronizada) na indução da puberdade em adolescentes do sexo feminino 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 pela 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 do uso do estradiol adesivo transdérmico (administrados em esquemas de associação ou não com a progesterona natural micronizada) na indução da puberdade em adolescentes do sexo feminino com hipogonadismo hipogonadotrófico orgânico no Sistema Único de Saúde (SUS).

## 2 CONFLITOS DE INTERESSE

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

### 3 RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Estradiol adesivo transdérmico (estradiol hemi-hidratado).

**Indicação:** Indução da puberdade em adolescentes do sexo feminino com hipogonadismo hipogonadotrófico orgânico (HHO).

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

**Introdução:** O HHO é caracterizado por deficiência na secreção de gonadotrofinas, resultando em falência gonadal secundária. Nas meninas, o HHO congênito costuma se manifestar na adolescência com atraso ou ausência da puberdade, sendo comuns a amenorreia primária, ausência de desenvolvimento mamário e de pelos pubianos, além de baixa estatura. O tratamento envolve a indução da puberdade por reposição estrogênica adequada, com o objetivo de promover o desenvolvimento físico e psicológico em ritmo semelhante ao das demais adolescentes, além de proteger a saúde óssea, sexual e metabólica em longo prazo.

**Histórico de recomendações da Conitec:** Não há histórico de recomendações.

**Pergunta de pesquisa:** O uso do estradiol adesivo transdérmico (administrados em esquemas de associação ou não ao acetato de medroxiprogesterona oral) como terapia de reposição hormonal em adolescentes do sexo feminino com HHO é eficaz e seguro na indução da puberdade quando comparada a não reposição hormonal?

**Evidências Clínicas:** Dois ensaios clínicos randomizados com delineamento *cross-over* avaliaram o impacto do estrogênio conjugado oral em diferentes doses comparado ao placebo em adolescentes do sexo feminino. O estudo de Finkelstein (1998) encontrou aumento significativo na chance de demonstrar afeto sexual (beijar ou abraçar) com a dose alta de estrogênio (OR: 5,29; IC95% 1,52–18,53), indicando benefício do tratamento hormonal. Já Schwab (2021) observou melhora na autopercepção da capacidade de atrair interesse romântico com as doses baixa (DM: 0,53; IC95% 0,13–0,94) e intermediária (DM: 0,44; IC95% 0,07–0,80), também favorecendo o uso do estrogênio conjugado. Ambos os estudos apontam efeitos positivos do estrogênio conjugado em aspectos psicossociais e comportamentais.

**Avaliação econômica:** Foi elaborado um modelo de árvore de decisão com modelo de Markov para avaliar a custo-utilidade da reposição hormonal (RH) com estradiol transdérmico por toda a vida da paciente na perspectiva do SUS. A população avaliada foi de adolescentes do sexo feminino com atraso puberal devido a HHO. A intervenção avaliada foi a RH com estradiol transdérmico em doses progressivas, associado ao acetato de medroxiprogesterona no terceiro ano de tratamento para indução da puberdade dos 12 aos 15 anos. O comparador foi o não tratamento durante a puberdade. Após os 15 anos as pacientes passam a receber a RH disponível no SUS, que são as combinações de estradiol e progesterona disponíveis na rede básica. A intervenção foi associada a um custo incremental R\$ 5.415,01 e um ganho de anos de vida ajustados para a qualidade (AVAQ) de 11,8. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 458,95 por

AVAQ. Na análise de sensibilidade determinística, as variáveis do modelo que mais impactaram na razão de custo-efetividade incremental foram a utilidade relacionada ao não tratamento. Na análise de sensibilidade probabilística, todas as iterações encontram-se no quadrante superior direito, ou seja, a RH com estradiol adesivo transdérmico é mais efetiva e associada a custos incrementais. A probabilidade de ser custo-efetiva é de 100%, considerando-se uma disponibilidade para pagar de R\$ 20.000 por QALY.

**Análise de impacto orçamentário:** Foram comparados dois cenários: no cenário atual foi considerado o não tratamento dos 12 aos 15 anos, e o cenário alternativo considerou a estratégia de reposição hormonal com estradiol transdérmico para adolescentes do sexo feminino com HHO. O número de pacientes elegíveis foi estimado a partir de dados epidemiológicos, resultando em uma estimativa de 1.034 pacientes elegíveis no primeiro ano, e um número cumulativo de pacientes em tratamento de 1.397 no quinto ano de tratamento. A taxa de difusão escolhida foi de 20% no primeiro ano, com aumento progressivo, chegando a 70% no quinto ano. Considerando a taxa de difusão do caso base, em 5 anos, o impacto orçamentário esperado seria de R\$ 4.202.877, podendo variar de R\$ 3.351.431 na difusão conservadora a R\$ 5.019.710 na acelerada.

**Recomendações de agências internacionais de ATS:** Não foram encontradas recomendações quanto esta tecnologia para indução da puberdade em adolescentes do sexo feminino com HHO.

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

**Considerações finais:** Diante das evidências clínicas disponíveis, embora limitadas e baseadas em estudos com estrogênios orais, observam-se benefícios psicossociais relevantes associados à terapia hormonal em adolescentes do sexo feminino com HHO. A avaliação econômica demonstrou que o uso do estradiol adesivo transdérmico é custo-efetivo, com uma razão de custo-efetividade incremental significativamente inferior ao limiar de disposição a pagar considerado, e com alta probabilidade de ser uma opção economicamente vantajosa para o SUS. A análise de impacto orçamentário indicou viabilidade de incorporação com impacto financeiro progressivo e manejável ao longo de cinco anos.

**Perspectiva do paciente:** A Chamada Pública nº 67/2025 foi aberta de 15/08/2025 a 25/08/2025 para a inscrição de interessados em participar da perspectiva do paciente sobre este tema. Entretanto, não houve inscrições. A Secretaria-Executiva da Conitec também realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, mas não identificou um participante para este tema. Assim, não houve a participação.

**Discussão da Conitec na apreciação inicial:** Os membros do Comitê de Medicamentos discutiram sobre as evidências clínicas limitadas a respeito do tratamento com estradiol adesivo transdérmico para indução da puberdade em meninas com HHO. A experiência nacional e internacional acumulada na prática clínica da indução da puberdade com estradiol em meninas com HHO reforça a segurança do método. Nesse contexto de

limitação de evidências, os membros consideraram a premissa de forte plausibilidade biológica dada a correlação estabelecida entre ausência de estradiol e etiologia da doença e, ainda, os efeitos fisiológicos conhecidos da reposição desse hormônio. O estradiol transdérmico apresenta vantagens por mimetizar de forma mais fisiológica a exposição hormonal, evitando picos séricos e reduzindo riscos metabólicos associados a outras formulações. Dada a escassez de estudos clínicos solicitou-se que, se existentes, evidências consideradas de nível mais baixo, mesmo que sendo estudos observacionais, sejam apresentadas no retorno de consulta pública para subsidiar a discussão.

**Recomendação preliminar da Conitec:** No dia 22 de janeiro de 2026, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, presentes na 26ª Reunião Extraordinária da Conitec, deliberaram por unanimidade pela recomendação preliminar favorável à incorporação do estradiol adesivo transdérmico para indução da puberdade em meninas com HHO.

#### 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 adenóipofise, 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. Nas meninas, a ausência de sinais ou sintomas específicos na infância dificulta o diagnóstico precoce, que comumente ocorre no momento esperado do início da puberdade (1).

Em adolescentes do sexo feminino, o atraso ou ausência de desenvolvimento puberal é o achado mais comum, incluindo ausência de menarca (amenorreia primária), ausência de desenvolvimento mamário (telarca) e ausência de crescimento de pelos pubianos (pubarca). Pode haver também ausência de crescimento acelerado típico da puberdade, levando a baixa estatura para a idade. Em casos mais graves, podem existir

características sexuais secundárias subdesenvolvidas ou ausentes. Após esse período, as principais manifestações clínicas na mulher são: oligomenorreia, amenorreia secundária, perda da libido, atrofia mamária, dispareunia, osteoporose e infertilidade (5, 6).

#### 4.2. Tratamento Recomendado

Em relação ao tratamento do HHO, na presença do atraso puberal, a indução da puberdade por meio da reposição adequada de estrogênio nas adolescentes do sexo feminino será necessária para a indução e progressão da puberdade (6). 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 (6). Os hormônios esteroides性ais 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.

Ainda não existe um consenso universal sobre a idade ideal para iniciar o tratamento em pacientes com hipogonadismo conhecido e as recomendações se baseiam em dados sobre a idade média de início da puberdade e possíveis riscos uterinos e ósseos de um atraso. A idade de 11-12 anos é considerada apropriada em meninas que não apresentam sinais de puberdade e têm o diagnóstico de HHO (7). Quando o diagnóstico não é claro ou há suspeita de um simples atraso na puberdade, o tratamento pode ser adiado para dar tempo ao diagnóstico ou permitir mais tempo para o crescimento contínuo. No entanto, para atingir um estado hormonal normal e mitigar os resultados adversos do início tardio da puberdade, a indução puberal deve ser iniciada no máximo aos 13-14 anos em mulheres (7).

Geralmente, a indução da puberdade começa com a administração de estrogênio para promover o desenvolvimento das mamas, redistribuição de gordura corporal e o início da menstruação. Após o desenvolvimento inicial e a formação de um padrão menstrual regular, a progesterona é introduzida. A progesterona pode ser administrada para regular o ciclo menstrual e prevenir a hiperplasia endometrial, que pode ocorrer com a administração isolada de estrogênio. Como adolescentes com HHO precisarão de terapia com estrogênio por aproximadamente 4 décadas, a escolha do medicamento é crucial.

Historicamente, alguns médicos utilizaram etinilestradiol (EE), um estrogênio sintético, ou estrogênios equinos conjugados (CEE), considerados xenoestrogênios, para induzir a puberdade em meninas (8). No entanto, nos últimos anos, tem havido uma mudança significativa em direção ao uso do 17 $\beta$ -estradiol (estradiol) fisiológico humano, administrado por via transdérmica ou oral. Evidências emergentes demonstram maior segurança e eficácia associadas ao uso do estradiol em comparação com EE ou CEE, levando diversos especialistas a desencorajar o uso de qualquer forma que não seja o

estradiol nativo (9-11). A via transdérmica apresenta vantagens importantes, como evitar o efeito de primeira passagem hepática, ao contrário dos estrogênios administrados por via oral, que são metabolizados no fígado antes de atingir a circulação sistêmica (8). Para alcançar concentrações sistêmicas adequadas com o estradiol oral, o fígado acaba exposto a níveis supra-fisiológico, o que pode elevar a produção de fatores pró-coagulantes, globulina de ligação a hormônios sexuais (SHBG), triglicerídeos, proteínas de fase aguda e outros marcadores inflamatórios (8). Esses efeitos metabólicos adversos ajudam a explicar por que a administração oral — e não a transdérmica — está associada a um risco aumentado de eventos tromboembólicos (10). Além disso, o uso oral de estrogênio pode impactar negativamente a composição corporal, a oxidação lipídica e o metabolismo da glicose, além de potencialmente induzir resistência periférica ao hormônio de crescimento (GH) no fígado, com consequente supressão da produção de IGF-1. Estudos também mostram que a administração transdérmica do estradiol comparada as opções orais de estrogênio não bioidênticas resulta em concentrações de estradiol e hormônios relacionados mais próximas ao normal e promove maior aumento do volume uterino, além de apresentar menor avanço da idade óssea, maior ganho de densidade mineral óssea na coluna, níveis mais elevados de estradiol e maior frequência do estágio 3 da mama de Tanner (6, 12-14). Por isso, atualmente, a formulação bioidêntica de estrógeno (estradiol) tem sido preferida para a indução da puberdade em meninas com HHO em detrimento do estrogênio não natural (etinilestradiol, estrogênios equinos conjugado) (6, 12-14). O estrogênio conjugado teve sua disponibilidade limitada nos últimos anos e pode ter sua comercialização interrompida definitivamente em breve (5).

Com isso, embora existam poucos estudos nessa faixa etária, os resultados acerca do uso de estradiol adesivo por via transdérmica são encorajadores, pois essa é uma opção eficaz e segura, sendo agora utilizada como primeira escolha nesses casos. No Brasil, a apresentação em gel de estradiol não permite o ajuste para doses baixas, o que inviabiliza seu uso para essas pacientes. Assim, a opção disponível é o estradiol adesivo transdérmico de 25 µg, que deve ser cortado em quatro partes iguais para equivaler a uma dose contínua de 6,25 µg. Os adesivos devem ser trocados duas vezes por semana, ao longo de 3 meses (5).

A dose inicial é teoricamente de aproximadamente 10% da dosagem para adultos ou um oitavo a um quarto da dose para adultos, dependendo do regime, e é aumentada gradualmente a cada 6-12 meses ao longo de um período de 2-3 anos, até que uma dose para adultos seja atingida (7).

A dose de progesterona para indução da puberdade em adolescentes do sexo feminino que já utilizaram estrógeno varia conforme a forma de progesterona utilizada e a resposta clínica da paciente. A progesterona oral é frequentemente administrada em doses de 5 a 10 mg diariamente por um período de 10 a 14 dias, geralmente a partir do 12º dia do ciclo menstrual induzido pelo estrógeno.

Essas medicações (estrógeno e progesterona) serão mantidas até a paciente atingir o desenvolvimento puberal completo e garantir a manutenção dos caracteres sexuais secundários.

Após o período de 2 a 3 anos de indução da puberdade e considerando o início da indução da puberdade aos 12 anos de idade, as pacientes podem continuar a partir dos 15 anos o tratamento com as tecnologias disponíveis no SUS: etinilestradiol + levonorgestrel via oral, ou noretisterona + valerato de estradiol intramuscular.

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

##### 4.3.1. Comparador no SUS

A Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) do Ministério da Saúde não inclui nenhum medicamento de reposição hormonal para indivíduos com HHO, nem para a indução da puberdade em adolescentes de ambos os性os (5). A Rename inclui tecnologias como etinilestradiol + levonorgestrel via oral, ou noretisterona + valerato de estradiol intramuscular, que são medicamentos distribuídos no SUS como métodos contraceptivos hormonais.

No entanto, esses anticoncepcionais não são adequados para a indução da puberdade em meninas com HHO, pois contêm doses e combinações hormonais voltadas à supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal com finalidade contraceptiva, e não à estimulação fisiológica gradual necessária para o desenvolvimento puberal. Para esses casos, são indicadas terapias específicas com estrogênio em doses crescentes, que mimetizam o padrão natural de maturação hormonal e promovem o desenvolvimento adequado das características sexuais secundárias.

Embora não seja indicado para indução da puberdade com HHO, em mulheres jovens que já completaram o desenvolvimento puberal, o uso de etinilestradiol + levonorgestrel bem como a noretisterona + valerato de estradiol intramuscular podem representar uma alternativa viável para a reposição hormonal. Apesar do risco aumentado de eventos cardiovasculares, especialmente em presença de fatores predisponentes, essas combinações são valorizadas por ser de baixo custo, amplamente acessível no sistema público de saúde, de fácil uso e bem tolerada pela maioria das pacientes.

#### 4.4 Histórico de recomendações da Conitec

Não há histórico de recomendações anteriores em relação a reposição de estradiol para indução da puberdade em adolescentes do sexo feminino com HHO.

## 5 TECNOLOGIA AVALIADA

### 5.1. Ficha técnica da tecnologia

Quadro 1 - Ficha técnica da apresentação do estradiol adesivo transdérmico.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Estradiol hemi-hidratado – Registro Anvisa <sup>#</sup>
Apresentação	Adesivos transdérmicos de estradiol
Detentores do registro	Sandoz® do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda e Farma Vision® Imp. e Exp. De Medicamentos LTDA
Indicação aprovada na Anvisa	Indicado como terapia de reposição hormonal para a correção da deficiência de estrogênio e alívio dos sintomas associados, devido a uma menopausa natural ou cirurgicamente induzida, ou seja; distúrbios vasomotores (fogachos ou ondas de calor), distúrbios urogenitais como atrofia da uretra (secura vaginal), distúrbios do sono, irritabilidade. Também a osteoporose decorrente da deficiência estrogênica pode ser evitada. Pacientes com o útero devem receber uma suplementação de progestagênios durante o tratamento.
Indicação proposta	Indução de puberdade para adolescentes com HHO
Posologia e forma de administração	Um adesivo aplicado 2 vezes por semana. Cada adesivo utilizado deve ser removido após 3 - 4 dias e um novo adesivo aplicado.
Patentes vigentes	Até o momento não foram identificadas patentes depositadas no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI)*.

Fonte: Bulas do medicamento registradas na Anvisa.

System®: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=systen>

Estradot®: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=estradot>

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 3.

## 5.2 Preços e custos da tecnologia

A busca de preços das tecnologias foi realizada na lista CMED publicada em 22/07/2025 e no banco de preços em saúde, a consulta foi feita em 22/07/2025 e considerou os últimos 12 meses, os resultados estão no **Quadro 2**.

**Quadro 2** - Apresentação de preço disponível para as tecnologias no Brasil, e o custo anual de tratamento estimado.

Medicamento	Menor preço em compras públicas <sup>1</sup>		CMED - PMVG 18% <sup>2</sup>	
	Custo unitário	Custo anual	Custo unitário	Custo anual médio
Estradiol adesivo transdérmico 25 mcg/dia ou 1,6mg/dia	R\$ 22,12	-	R\$ 11,82	
Estradiol adesivo transdérmico 50 mcg/dia ou 3,2 mg/dia	R\$ 10,37	-	R\$ 13,89	Custo ano 1: R\$ 666,00 Custo ano 2: R\$ 1.274,00 Custo ano 3: R\$ 1.574,00
Estradiol adesivo transdérmico 100 mcg/dia ou 6,4 mg/dia	R\$ 13,32	-	R\$ 18,61	

Fonte: <sup>1</sup>BPS consulta em 22/07/2025 <sup>2</sup>Cmed publicada em 07/07/2025 consulta em 22/07/2025.

## 6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O presente relatório técnico (RT) foi elaborado de acordo com as Diretrizes Metodológicas de elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (15) e escrito de acordo com o Manual de Elaboração de Relatórios Técnicos do Ministério da Saúde (documento interno do Ministério da Saúde). Para alcançar o objetivo deste RT, foram realizadas revisões sistemáticas da literatura de acordo com as diretrizes metodológicas de revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados do Ministério da Saúde (16).

### 6.1. Critérios de elegibilidade

O uso do estradiol adesivo transdérmico (administrados em esquemas de associação ou não ao acetato de medroxiprogesterona oral) como terapia de reposição hormonal em adolescentes do sexo feminino com hipogonadismo hipogonadotrófico orgânico é eficaz e seguro na indução da puberdade quando comparada a não reposição hormonal?

**Quadro 3** - Pergunta estruturada de acordo com o acrônimo PICO (P= População, I= Intervenção, C= Controle, O= Desfechos).

Questão 1	
População	Adolescentes do sexo feminino com hipogonadismo hipogonadotrófico orgânico, e que não iniciaram a puberdade espontaneamente entre 11 e 12 anos de idade.
Intervenção	Estradiol adesivo transdérmico (administrados em esquemas de associação ou não à medroxiprogesterona oral)
Comparador	Não terapia de reposição hormonal/placebo
Desfechos	Mais importantes: <ul style="list-style-type: none"><li>● Grau de desenvolvimento de caracteres sexuais secundários femininos;</li><li>● Grau de desenvolvimento psicossexual;</li><li>● Massa óssea;</li><li>● Eventos adversos;</li><li>● Estatura na idade adulta em relação ao canal familiar (não inferior a -1,5 DP da altura alvo).</li></ul>

**Fonte:** elaboração própria.

## 6.2 Método de pesquisa para identificação dos estudos elegíveis

Foram criadas estratégias gerais de pesquisa e 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 Quadro A1 do Apêndice 1.

Foi usado o software EndNote 21® (17) para baixar todas as referências e remover duplicatas. O processo de seleção foi realizado pelo aplicativo gratuito da web Rayyan® (18), em pares e independentemente.

## 6.3 Caracterização do estudo e participantes incluídos

Nenhum estudo comparando o 17 estradiol (seja a forma oral ou transdérmica) com placebo ou não intervenção para indução da puberdade em meninas com HHO foi encontrado. Por conta disto, foram procurados estudos controlados que usaram qualquer tipo de estrogênio para indução da puberdade em meninas com HHO. Com este novo critério de elegibilidade, apenas um estudo preencheu os critérios de elegibilidade deste PTC, sendo, portanto, incluído. Este estudo foi reportado em duas publicações que avaliaram diferentes aspectos do desenvolvimento psicossexual. A primeira, conduzida por Finkelstein *et al.* (1998), investigou os efeitos da administração de esteroides sexuais sobre comportamentos性ais autorreferidos em adolescentes com puberdade atrasada, com foco em desfechos como emissões noturnas, toques sexuais e envolvimento em carícias mais íntimas como beijos prolongados e carícias no pescoço (“necking”), interpretadas como indicadores da chance de beijar e abraçar alguém de forma afetuosa ou sexual (19). A segunda, publicada por Schwab *et al.* (2001), avaliou a percepção de competência em diferentes domínios do autoconceito, incluindo o apelo romântico, associado à habilidade percebida de atrair o interesse afetivo de outras pessoas (20).

Esses desfechos estão representados na tabela de avaliação GRADE separadamente, de acordo com cada uma das publicações (19, 20). Trata-se de um ECR, duplo-cego, controlado por placebo e cruzado, no qual os autores avaliaram os efeitos da administração de hormônios sexuais em adolescentes com hipogonadismo sobre comportamentos e respostas sexuais autorrelatados. Participaram do estudo 16 adolescentes, o tratamento das adolescentes do sexo feminino se deu com estrogênio conjugado oral em três níveis de dose, simulando os níveis puberais iniciais (0,15 mg), doses médias (0,3 mg) e doses mais altas (0,6 mg). O seguimento deu-se por 21 meses, nos quais a cada três meses os pacientes cruzavam para a intervenção e para o controle. Os desfechos foram avaliados ao final de cada três meses de acompanhamento. O domínio do desfecho avaliado foi o grau de desenvolvimento psicossexual e os dois desfechos avaliados foram autorrelato na habilidade em atrair interesse romântico e

chance em beijar e abraçar alguém de forma afetuosa ou sexual. As características deste estudo, bem como os resultados dos desfechos estão descritas no **Quadro 4**.

## 6.4 Síntese dos resultados

### Efeitos desejáveis e indesejáveis da tecnologia

O resumo dos resultados dos desfechos de interesse está descrito no **Quadro 4**. Embora os efeitos desejáveis tenham sido pontuais, os estudos de Finkelstein *et al.* (1998)(19) e Schwab *et al.* (2001)(20) indicaram benefícios relevantes do uso de estradiol. Schwab *et al.* (2001) observaram melhora significativa na autopercepção do apelo romântico em adolescentes do sexo feminino tratadas, especialmente com baixas e médias doses de estrogênio (20). Já Finkelstein *et al.* (1998) relataram aumento na ocorrência de comportamentos afetivos, como beijos e carícias (“necking”), em adolescentes do sexo feminino com a dose mais alta de estrogênio (19). Esses achados sugerem impacto positivo do estradiol no desenvolvimento psicossexual e afetivo.

Os estudos de Finkelstein *et al.* (1998) e Schwab *et al.* (2001) não incluíram avaliação sistemática de efeitos adversos como desfecho, e não é citado se houve relato espontâneo de eventos indesejáveis por parte das participantes durante as intervenções hormonais (19, 20).

### Balanço entre os efeitos desejáveis e indesejáveis

A indução da puberdade com estradiol em meninas com atraso puberal apresenta benefícios importantes, como a melhora na autopercepção do apelo romântico e no desenvolvimento psicossexual e afetivo, conforme observado por Schwab *et al.* (2001), especialmente com doses baixas e médias de estrogênio. Além disso, esse tratamento contribui para o maior bem-estar psicológico e social. Embora os estudos não tenham relatado de forma sistemática efeitos adversos ou riscos associados ao uso de hormônios nesta intervenção, os benefícios observados parecem superar quaisquer possíveis efeitos indesejáveis. Assim, até o momento, não há relatos de riscos substanciais que possam comprometer a segurança do tratamento, e a evidência sugere que os benefícios do estradiol na indução da puberdade superam esses riscos, reforçando a sua utilização com monitoramento clínico adequado.

Relatório preliminar

Quadro 4 - Quadro sumário dos resultados dos estudos (trata-se de um estudo apenas, mas cujos desfechos foram apresentados em duas publicações).

Autor, ano	Delineamento do Estudo	Tecnologia Avaliada vs comparador	Desfecho aferido	Resultado por braço	Nº pacientes	Tamanho do Efeito	Direção do efeito
Finkelstein, 1998(19)	ECR (cross-over)	1. Estrogênio conjugado oral em 3 níveis de dose: 0,15 mg (baixa), 0,3 mg (intermediária), e 0,6 mg (alta)  2. Placebo	Chance em beijar e abraçar alguém de forma afetuosa ou sexual	<b>1. Estrogênio conjugado</b> Dose alta: 2 (16%)  <b>2. Placebo</b> 1 (8%)	14	Questionário de comportamento sexual de Udry OR: 5,29 (IC95% 1,52- 18,53)	Favorece o uso do estrogênio conjugado
Schwab, 2021(20)	ECR (cross-over)	1. Estrogênio conjugado oral em 3 níveis de dose: 0,15 mg (baixa), 0,3 mg (intermediária), e 0,6 mg (alta)  2. Placebo	Autorrelato na habilidade em atrair interesse romântico	<b>1. Estrogênio conjugado</b> Não relatado  <b>2. Placebo</b> Não relatado	14	Escore de autopercepção Dose baixa: DM: 0,53 (IC95% 0,13 – 0,94) Dose média: DM: 0,44 (IC95% 0,07– 0,80)	Favorece o uso do estrogênio conjugado

**Legenda:** ECR: Ensaio Clínico Randomizado; DM: Diferença de Média; OR: Odds Ratio; IC 95%: Intervalo de Confiança 95%.

**Fonte:** elaboração própria.

## 6.5. Avaliação da qualidade metodológica do estudo incluído

Esta avaliação de risco de viés refere-se ao mesmo estudo clínico descrito em duas publicações complementares, Finkelstein *et al.* (1998) e Schwab *et al.* (2001) (19, 20). As informações de ambas foram consideradas de forma única para a aplicação da ferramenta RoB 2.0 (21).

Na **Figura 1** é apresentada a avaliação do risco de viés do único estudo incluído. A qualidade metodológica foi avaliada como tendo alto risco de viés devido às perdas de seguimento de duas adolescentes do sexo feminino, e sem a análise por intenção de tratar dos resultados apresentados, como também pelo fato do processo de randomização não ter sido claramente apresentado.



**Figura 1** - Risco de viés do estudo randomizado que avaliou o estrogênio na indução da puberdade em adolescentes do sexo feminino com hipogonadismo hipogonadotrófico de causa orgânica para o desfecho grau de desenvolvimento psicossexual (autorrelato na habilidade em atrair interesse romântico e chance em beijar e abraçar alguém de forma afetuosa ou sexual).

## 7

## AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA

A certeza da evidência foi avaliada para os dois desfechos de grau de desenvolvimento psicossexual (autorrelato na habilidade em atrair interesse romântico(20) e chance em beijar e abraçar alguém de forma afetuosa ou sexual(19)).

Para esses dois desfechos a qualidade da evidência foi reduzida em um nível devido ao alto risco de vies do ECR incluído (**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) realizado com o *software* Stata. Foram considerados como diferenças clinicamente relevantes 0,75 para ambos os desfechos(19) , com nível de significância de 5% e potência de 80%, resultando em TOIs de 28 participantes por desfecho. Devido a isso, o desfecho de "chance de beijar e abraçar alguém de forma afetuosa ou sexual" também foi reduzido no domínio de imprecisão, o que levou à classificação da qualidade da evidência como baixa.

O domínio avaliação indireta não foi penalizado, uma vez que alguns estudos tem mostrado que o estradiol transdérmico resultou em níveis mais elevados de estradiol e uma feminização mais efetiva em comparação ao estrogênio conjugado oral (14). A principal diferença entre as formulações, no entanto, está relacionada ao perfil de segurança, especialmente quanto aos eventos adversos. O uso de estrogênios equinos conjugados tem sido contraindicado para indução da puberdade em meninas pelo maior risco de eventos tromboembólicos.

**Quadro 5 - Avaliação da certeza da evidência para a evidência disponível.**

Efeito do estradiol adesivo transdérmico na indução da puberdade em adolescentes do sexo feminino com hipogonadismo hipogonadotrófico orgânico												
População: Adolescentes do sexo feminino com atraso puberal devido hipogonadismo												
Intervenção: Estrogênio conjugado oral												
Comparação: Placebo ou não tratamento												
Avaliação da certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	[intervenção]	[comparação]	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Autorrelato na habilidade em atrair interesse romântico</b>												
1	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave <sup>b</sup>	nenhum	14	14	-	DM 0,48 mais alto (0,21 mais alto para 0,76 mais alto)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>	CRÍTICO
<b>Chance em beijar e abraçar alguém de forma afetuosa ou sexual</b>												
1	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	2/7 28.6%	1/7 (14.3%)	OR 5,29 (1,52 para 18,53)	326 mais por 1.000 (de 59 mais para 613 mais)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b</sup>	CRÍTICO
IC: Intervalo de confiança; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; DM: Diferença de média; OR: Odds ratio												
<b>Explicações</b>												
a. Alto risco de viés devido às perdas de seguimento de duas adolescentes do sexo feminino, e sem a análise por intenção de tratar dos resultados apresentados, como também pelo fato do processo de randomização não ter sido claramente apresentado												
b. Poucos pacientes incluídos conforme cálculo do Tamanho Ótimo da Informação (TOI) no software Stata.												

## 8 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

### 8.1. Objetivo

O objetivo desta análise de custo-utilidade foi avaliar o impacto da reposição hormonal com estradiol adesivo transdérmico administrados em esquema de associação com progesterona para indução da puberdade em meninas com HHO.

### 8.2. 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 (23).

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* (24), conforme apresentado a seguir.

**Quadro 6** - Características do modelo de análise de custo-efetividade.

<b>Tipo de modelo</b>	Avaliação de custo-utilidade
<b>População-alvo</b>	Adolescentes do sexo feminino com atraso puberal devido e hipogonadismo hipogonadotrófico orgânico (HHO)
<b>Perspectiva de análise</b>	Sistema Único de Saúde
<b>Intervenção</b>	Reposição hormonal com estradiol adesivo transdérmico associado ao acetato de medroxiprogesterona para indução da puberdade
<b>Comparador</b>	Não tratamento durante a puberdade
<b>Horizonte temporal</b>	(90 ciclos)
<b>Duração do ciclo</b>	Anual
<b>Medidas de efetividade</b>	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ)
<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.

### **8.3. População-alvo**

A população avaliada consiste em meninas do sexo feminino 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.

### **8.4 Intervenções e comparadores**

A intervenção avaliada neste modelo consiste em indução da puberdade iniciada aos 12 anos com esquema de associação de estradiol adesivo transdérmico e progesterona (acetato de medroxiprogesterona) administrados em fases:

- Fase 1: Início da Terapia Estrogênica (0-6 meses)
- Fase 2: Progressão estrogênica (6 a 24 meses)
- Fase 3: Introdução da Progesterona e estabilização hormonal estrogênica (24-36 meses)

Para indução puberal em adolescentes está proposta a incorporação do estradiol hemi-hidratado ou estradiol adesivo transdérmico.

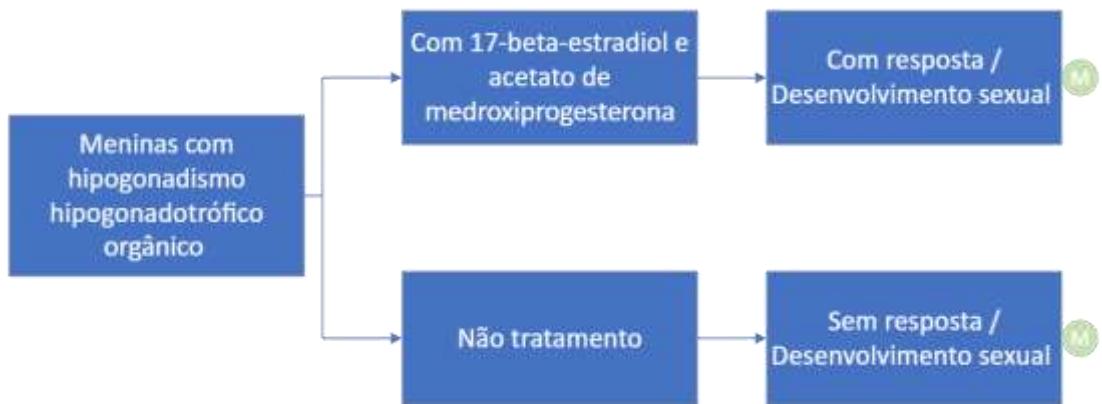
Os estrogênicos conjugados disponíveis no SUS não são recomendados para a população pediátrica devido sua associação às complicações cardiovasculares (8). Portanto, considerou-se que atualmente não existem tecnologias adequadas para esta população no SUS para tratamento da população pediátrica.

O comparador para fins desta análise foi a não reposição hormonal durante a puberdade (dos 12 aos 15 anos) e consequente não desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários. A partir dos 15 anos, as pacientes em ambos os braços recebem os estrógenos conjugados via oral ou intramuscular já disponíveis no SUS.

### **8.5. Modelo econômico**

Foi desenvolvido um modelo com horizonte temporal de toda a vida para avaliar os custos e benefícios clínicos a longo prazo da reposição hormonal em meninas do sexo feminino com HHO.

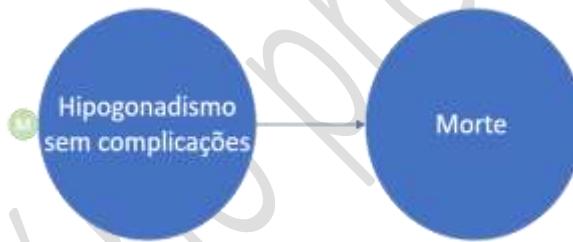
As meninas entram em uma árvore de decisão aos 12 anos (**Figura 2**), idade em que o atraso do desenvolvimento puberal é identificado. Dos 12 aos 15 anos, as meninas recebem doses progressivas de estrogênio para simular o padrão fisiológico, conforme recomendado por consenso de especialistas e diretrizes clínicas (25). Foi pressuposto que as meninas que recebem reposição de estrogênio terão desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, ou seja, crescimento das mamas, distribuição da gordura corporal e maturação do útero. Aquelas não tratadas não terão desenvolvimento puberal (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).



**Figura 2 - Árvore de decisão com horizonte temporal de 3 anos.**

**Fonte:** elaboração própria. M: representa o momento de entrada no modelo de Markov apresentado a seguir.

Aos 15 anos, as meninas entram em um modelo de Markov (Figura 3) no estado de hipogonadismo hipogonadotrófico orgânico sem complicações, e passam a ser tratadas com as tecnologias já existentes no SUS. A qualquer momento, as pacientes podem transicionar para o estado de morte.



**Figura 3 - Modelo de Markov com horizonte temporal de toda a vida.**

**Fonte:** elaboração própria.

### 8.6. 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 (90 ciclos). O horizonte temporal de toda vida foi escolhido para refletir os impactos e consequências da não reposição hormonal na adolescência que são permanentes e irreversíveis quando a reposição é iniciada tarde, também foi realizada uma análise de cenário com horizonte temporal de 20 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 (AE) do Ministério da Saúde (MS)(23).

Os desfechos de efetividade clínica das tecnologias foram mensurados em anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida (AV).

## **8.7. Parâmetros e variáveis clínicas**

### ***Mortalidade***

A mortalidade geral da população brasileira foi obtida das tábuas completas de mortalidade extrapoladas do Ministério da Previdência Social. 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 (26), para refletir de maneira mais adequada a expectativa de vida de um paciente com HHO, não há diferença de mortalidade do paciente em tratamento ou não. 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.

## **8.8. Desfechos baseados em preferências (utilidades)**

Foi realizada uma busca por parâmetros de utilidade foi realizada de acordo com as recomendações das Diretrizes Brasileiras para Qualidade de Vida em Análises Econômicas (27).

Não foram encontrados estudos que reportassem utilidades na população de interesse. Dessa forma, foi realizado um estudo piloto com amostra de 19 profissionais da saúde com o método *time trade off* para estimar a utilidade média (0,23) relacionada ao estado de saúde de interesse (ou seja, adolescentes com HHO não tratadas). Foi pressuposto que as adolescentes com HHO tratadas possuem a mesma utilidade da população geral (0,87), pois com o tratamento as adolescentes terão desenvolvimento puberal similar ao fisiológico.

## 8.9. Estimativa de recursos e custos

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

Os custos unitários com estradiol adesivo transdérmico e acetato de medroxiprogesterona estão apresentados no **Quadro 7**.

**Quadro 7** - Custos unitários das tecnologias para indução da puberdade.

Tecnologia	Dosagem	Forma farmacêutica	Custo (PMVG 18%)
Estradiol hemi-hidratado 25mcg/dia ou 1,6 mg/dia	25 µg	Adesivo transdérmico	R\$ 9,27
Estradiol hemi-hidratado 50mcg/dia ou 3,2 mg/dia	50 µg	Adesivo transdérmico	R\$ 10,90
Estradiol hemi-hidratado 100mcg/dia ou 6,4 mg/dia	100 µg	Adesivo transdérmico	R\$ 14,61
<b>Acetato de medroxiprogesterona</b>	10 mg	Comprimido via oral	R\$ 1,53

**Fonte:** elaboração própria.

Há marcas de adesivos transdérmicos que permitem o reaproveitamento após o recorte, enquanto outras não. (28). Para o caso base, foi considerado apenas o cálculo com desperdício.

A progressão de dose considerada no modelo para o estradiol adesivo transdérmico está apresentada no **Quadro 8**. A paciente inicia com uma dose de 6,25 µg e a progressão é realizada de acordo com a resposta ao tratamento, avaliada no exame clínico em que é observado o desenvolvimento mamário e no ultrassom, em que é avaliado o desenvolvimento uterino. Para fins do modelo, foi considerada uma progressão de dose média até que a paciente atinja a dose adulta de 50-100 µg. Foi considerada então que a dose final média seria de 75 µg, e a variação de 50-100 µg foi avaliada em análises de sensibilidade. A quantidade de adesivos por dose foi calculada considerando-se que o adesivo pode ser cortado em 2 ou em 4 apenas, e a troca deve ocorrer 2 vezes na semana.

**Quadro 8** - Dose de reposição hormonal com estradiol adesivo transdérmico na puberdade a partir do início aos 12 anos.

Mês	Dosagem	Adesivos por dose	Adesivos Systen® por semana	Adesivos Estradot® por semana
0 a 3	6,25 µg	¼ adesivo 25 µg	½ do adesivo de 25 µg	1 adesivo de 25
3 a 6	12,5 µg	½ adesivo 25 µg	1 adesivo de 25 µg	2 adesivos de 25
6 a 12	25 µg	1 adesivo 25 µg	2 adesivos de 25 µg	2 adesivos de 25 µg
12 a 18	37,5 µg	1+ ½ adesivo 25 µg	3 adesivos de 25 µg	4 adesivos de 25 µg
18 a 24	50 µg	1 adesivo 50 µg; OU ½ adesivo 100 µg	2 adesivos de 50 µg OU 1 adesivo de 100 µg	2 adesivos de 50 µg OU 1 adesivo de 100 µg
24 a 36	75 µg (50-100 µg)	1 + ½ adesivo 50 µg	3 adesivos de 50 µg	4 adesivos de 50 µg

**Fonte:** elaboração própria.

Considerando os custos unitários apresentados PMVG 18% e o uso de recursos apresentado no **Quadro 7**, foi possível calcular o custo por ano com estradiol adesivo transdérmico. O custo por ano para cada uma das tecnologias está apresentado no **Quadro 9**, sendo que no caso base foi o custo com desperdício, pois o reaproveitamento do adesivo depende da estabilidade do adesivo e está disponível apenas para uma marca específica.

**Quadro 9** - Custo anual de tratamento.

Ano de tratamento	Custo por ano com desperdício <sup>1</sup>	Custo por ano sem desperdício <sup>2</sup>
Ano 1	R\$ 964,47	R\$ 368,16
Ano 2	R\$ 1.531,27	R\$ 1.017,35
Ano 3	R\$ 1.893,06	R\$ 1.254,24

**Fonte:** elaboração própria. <sup>1</sup>Considerado no caso base <sup>2</sup>O reaproveitamento do adesivo cortado depende da estabilidade da apresentação e é possível apenas com marcas específicas

Para a reposição com progesterona, foi considerado o acetato de medroxiprogesterona (já disponível no SUS). A reposição de progesterona se inicia no mês 24, momento em que as pacientes estão em uso de 50 a 100 µg de estradiol adesivo transdérmico. A dose recomendada de acetato de medroxiprogesterona está apresentada no **Quadro 10**.

**Quadro 10** - Dose de reposição hormonal de progesterona para indução da puberdade.

Tecnologia	Dosagem	Forma farmacêutica	Dose/mês
Acetato de medroxiprogesterona	10 mg	Comprimido via oral	14 comprimidos

**Fonte:** elaboração própria.

Após a indução da puberdade, as pacientes continuam o tratamento a partir dos 15 anos com as tecnologias disponíveis na rede: etinilestradiol + levonorgestrel via oral, ou noretisterona + valerato de estradiol intramuscular (**Quadro 11**). Com base em opinião de especialista, no caso base considerou-se que 80% das pacientes adultas continuariam o tratamento com etinilestradiol + levonorgestrel por ser via oral, e apenas 20% das pacientes optariam pela aplicação IM.

**Quadro 11** - Tecnologias para o tratamento da mulher adulta.

Tecnologia	Dosagem	Forma farmacêutica/ via administração	Dose/mês	Custo mensal	Custo por ano
Etinilestradiol + Levonorgestrel	0,03mg +0,15mg	Comprimido /via oral	21 comprimidos	R\$ 22,50	R\$270,00
Noretisterona + Valerato de Estradiol	50mg/mL + 5mg/mL	Ampola Inj/ Inj intramuscular	1 ampola/mês	R\$ 17,22	R\$ 206,64

**Fonte:** elaboração própria.

#### *Custos associados ao seguimento de pacientes durante a indução da puberdade*

Para o monitoramento das pacientes durante a indução da puberdade foram considerados os exames laboratoriais e de imagem apresentados no **Quadro 12**. De acordo com diretrizes clínicas validadas por especialistas clínicos (25), a frequência de todos os exames de monitoramento da terapia foi estimada em duas vezes ao ano, com exceção da densitometria óssea, a qual deve ser realizada uma vez no início do tratamento (aos 12 anos, ou seja, no 1º de indução da puberdade) e uma vez no final do tratamento (aos 15 anos, ou seja, no 3º da indução da puberdade). No grupo comparador, de mulheres não tratadas durante a adolescência, o monitoramento se inicia aos 15 anos, por ser o primeiro ano de reposição hormonal.

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 (29).

**Quadro 12** - Custos do monitoramento das pacientes com HHO na puberdade.

Procedimento	Código SIGTAP	Custo unitário (R\$)	Custo anual <sup>a</sup> (R\$)
Dosagem de estradiol	02.02.06.016-0	R\$ 10,43	R\$ 58,41
Dosagem de hormônio folículo estimulante (FSH)	02.02.06.023-3	R\$ 7,89	R\$ 44,18
Dosagem de hormônio luteinizante (LH)	02.02.06.024-1	R\$ 8,97	R\$ 50,23
Dosagem glicose	02.02.01.047-3	R\$ 1,09	R\$ 6,08
Dosagem de colesterol total	02.02.01.029-5	R\$ 1,85	R\$ 10,36
Dosagem de colesterol HDL	02.02.01.027-9	R\$ 3,51	R\$ 19,66
Dosagem de colesterol LDL	02.02.01.028-7	R\$ 3,51	R\$ 19,66
Dosagem de triglicerídeos	02.02.01.067-8	R\$ 3,51	R\$ 19,66
Dosagem de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO)	02.02.01.064-3	R\$ 2,01	R\$ 11,26
Dosagem de transaminase glutâmico-pirúvica (TGP)	02.02.01.065-1	R\$ 2,01	R\$ 11,26
Ultrassonografia pélvica	02.05.02.016-0	R\$ 24,20	R\$ 135,52
Densitometria óssea duo-energética	02.04.06.002-8	R\$ 55,10	R\$ 154,28

<sup>a</sup> Custo ajustado com o fator de 2,8, considerando a frequência de monitoramento de duas vezes ao ano, exceto a densitometria que é realizada uma vez ano, apenas no ano 1 e no ano 3.

**Fonte:** elaboração própria.

## 8.10. Moeda, data de preços e conversões

Todos os preços e custos foram obtidos e apresentados em reais (BRL, R\$).

## 8.11. 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 Apêndice 1.

## 8.12. Resultados

Os resultados do caso-base da comparação entre RH com estradiol adesivo transdérmico versus não tratamento para a população de adolescentes do sexo feminino com HHO estão apresentados no **Quadro 9**. Observou-se que a RH levou à efetividade incremental, em termos de AVAQ e AV, porém esteve associado a um maior custo (R\$ 5,41501 por paciente), o que resultou em uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 458,95 por AVAQ (**Quadro 13**).

**Quadro 13** - Resultados do caso base para o cenário do caso base.

Comparadores	Custos (R\$)	AVAQ
Não tratamento	R\$ 9.389,48	3,51
RH (estradiol)	R\$ 14.804,49	15,31
Incremental	<b>R\$ 5415,01</b>	<b>11,8</b>
RCEI		<b>R\$ 458,95 por AVAQ</b>

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

Foi realizada uma análise de cenário com horizonte temporal de 20 anos, com pouca variação nos resultados, apresentada no **Quadro 14**.

**Quadro 14** - Resultados do caso base para o cenário com horizonte temporal de 20 anos.

Comparadores	Custos (R\$)	AVAQ
Não tratamento	R\$ 5.679,63	2,37
RH (estradiol)	R\$ 11.094,64	10,35
Incremental	<b>R\$ 5.415,01</b>	<b>7,97</b>
RCEI		<b>R\$ 679,24 por AVAQ</b>

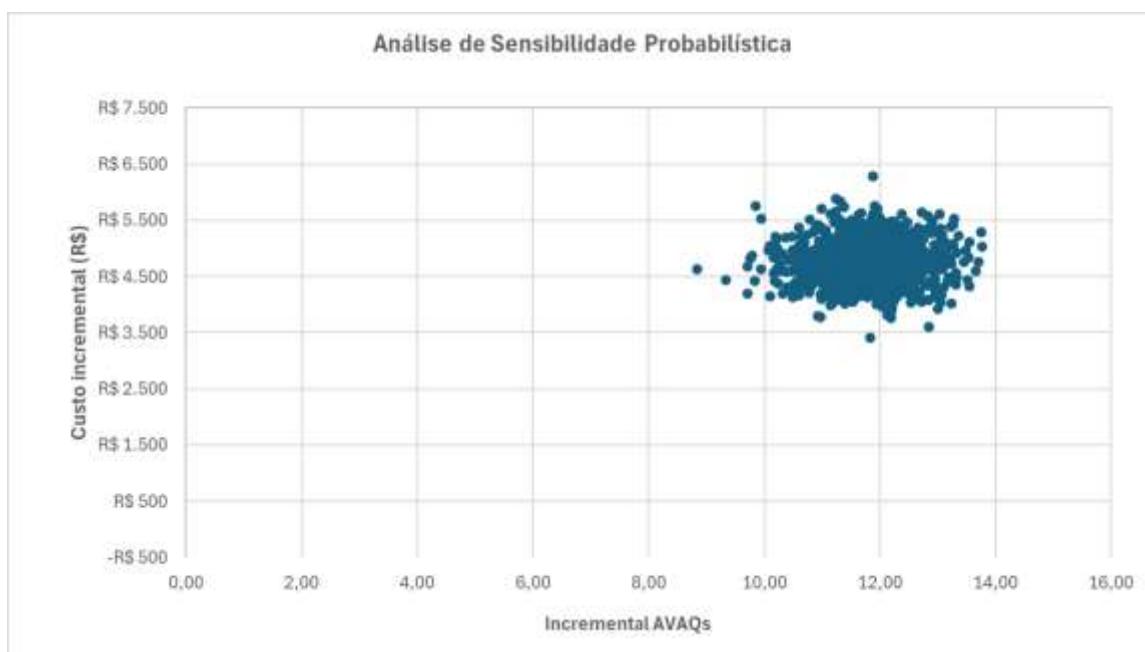
Na análise de sensibilidade determinística, as variáveis do modelo que mais impactaram na razão de custo-efetividade incremental foram a utilidade relacionada ao não tratamento, o custo da reposição de estradiol, conforme apresentado na **Figura 4**.



**Figura 4** - Análise de sensibilidade determinística para pacientes adolescentes do sexo feminino com HHO (RCEI em R\$ por AVAQ).

**Fonte:** elaboração própria.

Os resultados das análises probabilísticas estão apresentados no gráfico de dispersão na **Figura 5**. Todas as 10.000 iterações encontram-se no quadrante superior direito, ou seja, a RH com estradiol adesivo transdérmico é mais efetiva e associada a custos incrementais. A probabilidade de ser custo-efetiva é de 100%, considerando-se uma disponibilidade para pagar de R\$ 20.000 por QALY.



**Figura 5** - Resultados da análise de sensibilidade probabilística plotados no plano de custo efetividade

**Fonte:** elaboração própria.

## 9 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

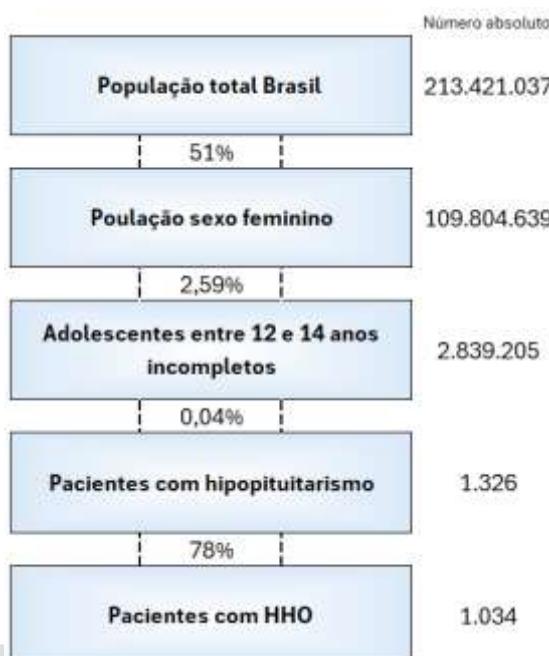
Foi realizada uma avaliação para estimar o impacto orçamentário de uma possível incorporação do tratamento com reposição hormonal com estradiol transdérmico para a população de adolescentes do sexo feminino, conforme a Diretriz de Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (12).

No cenário atual foi considerado o não tratamento dos 12 aos 15 anos. O cenário alternativo considerou a estratégia de reposição hormonal com estradiol transdérmico para adolescentes do sexo feminino com HHO dos 12 aos 15 anos (30). A partir dos 15 anos, ambos os grupos passam a ser tratadas com os estrogênios conjugados já disponíveis no SUS.

## 9.1. Estimativa de pacientes elegíveis

O número de pacientes elegíveis foi estimado a partir de dados epidemiológicos. A partir da população total brasileira, foram filtrados apenas a população do sexo feminino, e depois por faixa etária, conforme dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)(31).

Foi considerada a prevalência de hipopituitarismo obtida do estudo de Regal et al, 2021, de 0,047% (IC 95%: 0,032% a 0,062%) (32). Considerou-se também que 78% dos pacientes com hipopituitarismo tenham também HHO, baseado no estudo de Olivius et al., 2018 (33). Dessa forma, foi possível estimar o número de adolescentes do sexo feminino com HHO prevalentes (entre 12 e 14 anos incompletos) no primeiro ano, conforme demonstrado na **Figura 6**.



**Figura 6** - Estimativa da população de adolescentes do sexo feminino com HHO no Brasil.

Para estimar a população elegível nos primeiros 5 anos de incorporação, foi considerada ainda a taxa de incidência obtida do estudo de Regal et al, 2021, de 0,0041% (IC 95%: 0,002% a 0,006%) (14). A estimativa da população elegível nos primeiros 5 anos está apresentada no **Quadro 15**.

**Quadro 15** - Estimativa da população elegível.

Estimativa da população elegível	2025	2026	2027	2028	2029
Adolescentes (12-14 anos) com HHO que iniciam o tratamento com RH por ano	1034	92	92	90	89
Número cumulativo de pacientes	1034	1126	1218	1307	1397

**Fonte:** elaboração própria.

O *market share* foi estabelecido com base na opinião de especialista. Considerando-se que a tecnologia é transdérmica, de fácil aceitação pelas pacientes, foi pressuposto que a difusão no SUS chegaria a 70% no 5º ano. As distribuições utilizadas na análise estão apresentadas abaixo no **Quadro 16**.

**Quadro 16 - 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 estradiol transdérmico	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Cenário alternativo (caso base)</b>					
Não tratamento	80%	70%	60%	50%	30%
RH com estradiol transdérmico	20%	30%	40%	50%	70%
<b>Cenário alternativo (difusão conservadora)</b>					
Não tratamento	90%	80%	65%	60%	50%
RH com estradiol transdérmico	10%	20%	35%	40%	50%
<b>Cenário alternativo (difusão acelerada)</b>					
Não tratamento	80%	70%	50%	40%	20%
RH com estradiol transdérmico	20%	30%	50%	60%	80%

**Fonte:** elaboração própria.

Foram considerados os mesmos custos apresentados na avaliação econômica, que incluem custos com medicamentos e com seguimento e monitoramento dos pacientes.

## 9.2. Resultados

Considerando a taxa de difusão do caso base, em 5 anos, o impacto orçamentário esperado seria de R\$ 4.402.877, podendo variar de R\$ 3.351.431 na penetração conservadora a R\$ 5.019.710 na penetração acelerada. O impacto orçamentário por ano está apresentado no **Quadro 17**. Nota-se que no cenário referência 100% dos pacientes não recebem tratamento dos 12 aos 15 anos (não há custos), mas a partir dos 15 anos as pacientes passam a receber as tecnologias disponíveis na rede.

**Quadro 17 - Impacto orçamentário do estradiol transdérmico para adolescentes do sexo feminino com HHO**

	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado em cinco anos
<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\$ 783.543	R\$ 645.272	R\$ 1.428.815
<b>Cenário proposto</b>						
Com RH	R\$ 311.537	R\$ 593.866	R\$ 1.043.212	R\$ 1.021.303	R\$ 1.488.077	R\$ 4.457.995
Sem tratamento	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 626.683	R\$ 547.014	R\$ 1.173.698
Impacto orçamentário	R\$ 249.819	R\$ 501.646	R\$ 899.111	R\$ 1.126.368	R\$ 1.625.808	R\$ 4.202.877
<b>Difusão conservadora</b>						
Com RH	R\$ 155.01	R\$ 379.503	R\$ 816.982	R\$ 926.871	R\$ 1.191.981	R\$ 3.470.353
Sem tratamento	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 705.492	R\$ 617.284	R\$ 1.322.776
Impacto orçamentário	R\$ 155.016	R\$ 379.503	R\$ 816.982	R\$ 848.820	R\$ 1.1511.111	R\$ 3.351.431
<b>Difusão acelerada</b>						
Com RH	R\$ 311.537	R\$ 593.866	R\$ 1.226.824	R\$ 1.268.657	R\$ 1.867.125	R\$ 5.268.008
Sem tratamento	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 626.683	R\$ 547.014	R\$ 1.173.698
Impacto orçamentário	R\$ 311.537	R\$ 593.866	R\$ 1.226.824	R\$ 1.111.797	R\$ 1.775.687	R\$ 5.019.710

**Fonte:** elaboração própria.

A análise de sensibilidade determinística para o impacto orçamentário do estradiol transdérmico para adolescentes do sexo feminino com HHO está apresentado na **Figura 7**. O impacto orçamentário acumulado em 5 anos variou entre R\$ 3.243.499,29 para o limite inferior da prevalência de hipopituitarismo e R\$ 5.610.659,47 para o limite superior deste parâmetro, uma variação de cerca de 27%. Os principais parâmetros que influenciam 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 7** - Gráfico de tornado para impacto orçamentário do estradiol transdérmico para adolescentes com HHO.

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 a palavra “estradiol” OR “hypogonadism” OR “hypopituitarism”. Não foram encontradas recomendações relacionadas ao uso do estradiol na indução da puberdade em meninas com HHO. Porém, algumas agências avaliaram o efeito estradiol transdérmico e oral em mulheres no período da menopausa. A recomendação é a reposição transdérmica em detrimento à oral, por proporcionarem melhor bem-estar sexual, além do risco reduzido de cálculos biliares, coágulos sanguíneos, e doenças cardiovasculares.

## 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 para indução da puberdade em adolescentes do sexo feminino com hipogonadismo hipogonadotrófico orgânico. A busca foi realizada em agosto de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 E23.0, fases de estudo 2, 3, 4 (1);
- (2) ClinicalTrials: hypogonadism | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2020 (2);
- (3) Cortellis: Current Development Status (Indication (Female hypogonadism) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical)) (3).

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 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.

### 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 janeiro de 2024. 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

Atualmente todas as meninas com HHO tem a puberdade induzida por meio do estradiol. Se uma menina com HHO não for submetida a reposição de estradiol para indução da puberdade, ela não desenvolverá as características sexuais secundárias típicas da puberdade, como o crescimento das mamas, crescimento dos pelos pubianos e menstruação. Além disso, o desenvolvimento ósseo poderia ser comprometido, levando a uma baixa densidade mineral óssea e maior risco de fratura na idade adulta. A ausência de estradiol também afetará o bem-estar psicológico e social, causando baixa autoestima, dificuldades de relacionamentos e impacto na qualidade de vida geral. Sem a reposição hormonal adequada, a menina permanecerá com aparência de uma criança pré-púbera na idade adulta, enfrentando possíveis complicações físicas e emocionais devido ao desenvolvimento incompleto.

Dois estudos clínicos randomizados com delineamento cross-over avaliaram o impacto do estrogênio conjugado oral (Premarin®) em diferentes doses comparado ao placebo em adolescentes do sexo feminino. O estudo de Finkelstein (1998) encontrou um aumento significativo na chance de demonstrar afeto sexual (beijar ou abraçar) com a dose alta de estrogênio, com odds ratio (OR) de 5,29 (IC95%: 1,52–18,53), indicando benefício do tratamento hormonal. Schwab (2021) observou melhora na autopercepção da capacidade de atrair interesse romântico com doses baixa (diferença média – DM: 0,53; IC95%: 0,13–0,94) e intermediária (DM: 0,44; IC95%: 0,07–0,80), também favorecendo o uso do estrogênio conjugado. Ambos os estudos apontam efeitos positivos do estrogênio em aspectos psicosociais e comportamentais.

Na avaliação econômica, foi elaborado um modelo de árvore de decisão com análise de Markov para avaliar o custo-utilidade da reposição hormonal (RH) com estradiol transdérmico ao longo da vida da paciente, na perspectiva do SUS. A população avaliada foi composta por adolescentes do sexo feminino com atraso puberal devido a hiperprolactinemia (HHO). A intervenção consistiu na RH com estradiol em doses progressivas, associada ao acetato de medroxiprogesterona no terceiro ano para indução da puberdade (12 aos 15 anos). O comparador foi o não tratamento durante a puberdade, seguido pelo uso de combinações de estradiol e progesterona disponíveis na rede básica após os 15 anos. A intervenção apresentou um custo incremental de R\$ 5.415,01 e um ganho de 11,8 anos de vida ajustados para a qualidade (AVAQ), com uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 458,95 por AVAQ. Na análise de sensibilidade, variáveis do modelo que mais influenciaram a RCEI foram a utilidade associada ao não tratamento. A análise probabilística indicou que, em todas as iterações, a RH com estradiol transdérmico foi mais efetiva e apresentou custos incrementais, com probabilidade de custo-efetividade de 100% para um limite de disposição a pagar de R\$ 20.000 por QALY. Quanto ao impacto orçamentário, em cinco anos, considerando uma taxa de penetração de 20% a 70%, estima-se um impacto financeiro de aproximadamente

R\$ 4,2 milhões, variando de R\$ 3,3 milhões a R\$ 5,0 milhões na difusão conservadora e acelerada, respectivamente.

Diante das evidências clínicas disponíveis, embora limitadas e baseadas em estudos com estrogênios orais, observam-se benefícios psicossociais relevantes associados à terapia hormonal em adolescentes do sexo feminino com HHO. A avaliação econômica demonstrou que o uso do estradiol adesivo transdérmico é custo-efetivo, com uma razão de custo-efetividade incremental significativamente inferior ao limiar de disposição a pagar considerado, e com alta probabilidade de ser uma opção economicamente vantajosa para o SUS. A análise de impacto orçamentário indicou viabilidade de incorporação com impacto financeiro progressivo e manejável ao longo de cinco anos.

## 13 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 67/2025 foi aberta de 15/08/2025 a 25/08/2025 para a inscrição de interessados em participar da perspectiva do paciente sobre este tema. Entretanto, não houve inscrições. A Secretaria-Executiva da Conitec também realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, mas não identificou um participante para este tema. Assim, não houve a participação.

## 14 DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIAÇÃO INICIAL

Os membros do Comitê de Medicamentos discutiram sobre as evidências clínicas limitadas a respeito do tratamento com estradiol adesivo transdérmico para indução da puberdade em meninas com HHO. A experiência nacional e internacional acumulada na prática clínica da indução da puberdade com estradiol em meninas com HHO reforça a segurança do método. Nesse contexto de limitação de evidências, os membros consideraram a premissa de forte plausibilidade biológica dada a correlação estabelecida entre ausência de estradiol e etiologia da doença e, ainda, os efeitos fisiológicos conhecidos da reposição desse hormônio. O estradiol transdérmico apresenta vantagens por mimetizar de forma mais fisiológica a exposição hormonal, evitando picos séricos e reduzindo riscos metabólicos associados a outras formulações. Dada a escassez de estudos clínicos solicitou-se que, se existentes, evidências consideradas de nível mais baixo, mesmo que sendo estudos observacionais, sejam apresentadas no retorno de consulta pública para subsidiar a discussão.

## 15 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

No dia 22 de janeiro de 2026, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, presentes na 26ª Reunião Extraordinária da Conitec, deliberaram por unanimidade pela recomendação preliminar favorável à incorporação do estradiol adesivo transdérmico para indução da puberdade em meninas com HHO.

## 16 REFERÊNCIAS

1. Silveira LF, Latronico AC. Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):1781-8.
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. Naves Lar-O A, Nunes-Nogueira VS, Garmes HM, Mota JIS, Martins M, Vilar L. Hipopituitarismo: Etiologia e Diagnóstico. In: Vilar L, editor. *Endocrinologia Clínica.* 8a ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan Ltda.; 2024. p. 1248p.
6. 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.
7. Voutsadaki K, Matalliotakis M, Ladomenou F. Hypogonadism in adolescent girls: treatment and long-term effects. *Acta Biomed.* 2022;93(5):e2022317.
8. Federici S, Goggi G, Quinton R, Giovanelli L, Persani L, Cangiano B, et al. New and Consolidated Therapeutic Options for Pubertal Induction in Hypogonadism: In-depth Review of the Literature. *Endocr Rev.* 2022;43(5):824-51.
9. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *Bmj.* 2019;364:k4810.
10. Smith NL, Blondon M, Wiggins KL, Harrington LB, van Hylckama Vlieg A, Floyd JS, et al. Lower risk of cardiovascular events in postmenopausal women taking oral estradiol compared with oral conjugated equine estrogens. *JAMA Intern Med.* 2014;174(1):25-31.

11. Gravholt CH, Andersen NH, Christin-Maitre S, Davis SM, Duijnhouwer A, Gawlik A, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome. Eur J Endocrinol. 2024;190(6):G53-g151.
12. Çakır ED, Sağılam H, Eren E, Özgür T, Tarım Ö F. Retrospective evaluation of pubertal development and linear growth of girls with Turner Syndrome treated with oral and transdermal estrogen. J Pediatr Endocrinol Metab. 2015;28(11-12):1219-26.
13. Nabhan ZM, Dimeglio LA, Qi R, Perkins SM, Eugster EA. Conjugated oral versus transdermal estrogen replacement in girls with Turner syndrome: a pilot comparative study. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(6):2009-14.
14. Shah S, Forghani N, Durham E, Neely EK. A randomized trial of transdermal and oral estrogen therapy in adolescent girls with hypogonadism. Int J Pediatr Endocrinol. 2014;2014(1):12.
15. 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.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas : elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 93p p.
17. Analytics C. EndNote21. Philadelphia, PA: Clarivate Analytics; 2023.
18. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 2016;5(1):210.
19. Finkelstein JW, Susman EJ, Chinchilli VM, D'Arcangelo MR, Kunselman 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.
20. Schwab J, Kulin HE, Susman EJ, Finkelstein JW, Chinchilli VM, Kunselman SJ, et al. The role of sex hormone replacement therapy on self-perceived competence in adolescents with delayed puberty. Child Dev. 2001;72(5):1439-50.
21. 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:I4898.
22. 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.
23. 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/mídias/artigos\\_publicações/diretrizes/diretriz-de-avaliação-económica.pdf/view](https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/artigos_publicações/diretrizes/diretriz-de-avaliação-económica.pdf/view)].
24. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. Pharmacoconomics. 2013;31(5):361-7.

25. Klein KO, Phillips SA. Review of Hormone Replacement Therapy in Girls and Adolescents with Hypogonadism. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019;32(5):460-8.
26. 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.
27. 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)].
28. Ankarberg-Lindgren C, Gawlik A, Kriström B, Mazzanti L, Ruijgrok EJ, Sas TCJ. Estradiol matrix patches for pubertal induction: stability of cut pieces at different temperatures. *Endocr Connect*. 2019;8(4):360-6.
29. Brasil. Ministério da Saúde. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. In: Cruz FO, editor.: Ministério da Saúde Brasília; 2018.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência TeEDdCeT. 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.
31. 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>].
32. Regal M, Páramo C, Sierra SM, Garcia-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55(6):735-40.
33. Olivius C, Landin-Wilhelmsen K, Olsson DS, Johannsson G, Tivesten Å. Prevalence and treatment of central hypogonadism and hypoandrogenism in women with hypopituitarism. *Pituitary*. 2018;21(5):445-53.
34. 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.
35. 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.

## 17 APÊNDICES

### Apêndice 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas

Este RT teve como objetivo responder à questão abaixo.

**Questão:** O uso do 17 beta estradiol e da progesterona natural micronizada (administrados em esquemas de associação ou não) é eficaz e seguro na indução da puberdade quando comparada a não reposição hormonal em adolescentes do sexo feminino com hipogonadismo hipogonadotrófico orgânico?

#### CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

##### População

Em reunião de priorização realizada entre grupo gestor, grupo elaborador e especialistas foi definida que a população priorizada neste RT seria de meninas com HHO.

Foram consideradas como portadoras de HHO as meninas com ausência permanente dos sinais do início da puberdade (desenvolvimento mamário) em idade cronológica superior a 13 anos, associados a níveis baixos de esteroides sexuais e níveis baixos ou inapropriadamente normais de gonadotrofinas (5).

##### Intervenção

Foi considerado como uma das intervenções o estradiol por meio adesivo transdérmico 17 beta estradiol. A dose de estradiol foi planejada a iniciar com  $\frac{1}{4}$  da dose de cada adesivo de 25 µg (6,25 µg) com aumento progressivo até chegar à dose de um adesivo de 100 µg. A segunda intervenção foi a progesterona micronizada a qual é frequentemente administrada em doses de 5 a 10 mg diariamente por um período de 10 a 14 dias, geralmente a partir do 12º dia do ciclo menstrual induzido pelo estrógeno

##### Comparaçao

Foram considerados como grupo comparador os indivíduos que não receberam a terapia de reposição de estradiol/progesterona, ou receberam placebo.

##### Desfechos

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

Mais importantes:

- Grau de desenvolvimento de caracteres sexuais secundários femininos;
- Grau de desenvolvimento psicossexual;
- Massa óssea;
- Eventos adversos;
- Estatura na idade adulta em relação ao canal familiar (não inferior a -1,5 DP da altura alvo).

##### 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**

Para este relatório de recomendação foram excluídos os estudos, cujos participantes apresentavam o diagnóstico de hipogonadismo funcional, no caso de meninas com amenorreia devido a fatores não orgânicos ou não patológicos, geralmente relacionados a questões como nutrição, estresse, atividade física intensa ou fatores emocionais.

Foram excluídos também estudos nos quais os participantes apresentavam outras causas de hipogonadismo que não fosse devido hipopituitarismo. Com isto foram excluídos estudos em hipogonadismo primário como síndrome de Turner. Foram excluídos resumos de congresso que não continham informações quanto 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 (34). Não houve restrição de idioma ou ano de publicação dos estudos incluídos. As estratégias rodadas encontram-se no Quadro A1.

Foi usado o software EndNote21® (17) para baixar todas as referências, remover duplicatas. O processo de seleção foi realizado pela web livre Rayyan® (18).

### **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 (21). 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.

### Síntese e análise de dados

Como apenas um estudo foi incluído, 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* (35). A estimativa de efeito da intervenção apresentada pelos autores foi a diferença de média para os desfechos contínuos e para os desfechos dicotômicos foi calculada a razão de chances. Ambos foram apresentados com os seus respectivos intervalos de confiança a 95%.

### Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade da evidência da estimativa de efeito da intervenção foi gerada de acordo com o *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation Working Group (GRADE)* (22). Entretanto, a ausência de desfechos semelhantes entre os estudos também impediu de se avaliar o domínio heterogeneidade.

Quadro A1. Estratégia de busca.

PCDT_Q3Q4_PubMed_2024_04Abril_11			
Item	Busca	Termos	Hits
Condição	#1	"Hypogonadism"[Mesh]	14708
Condição	#2	hypogonadism	22096
Condição	#3	(Hypogonadism, Isolated Hypogonadotropic)	21281
Condição	#4	(Hypogonadotropic Hypogonadism)	21281
Condição	#5	(Hypogonadism, Hypogonadotropic)	21281
Condição	#6	(Hypergonadotropic Hypogonadism)	21281
Condição	#7	(Hypogonadism, Hypergonadotropic)	21281
Condição	#8	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	22096
Condição	#9	#1 OR #8	22096
Condição	#10	"Hypopituitarism"[Mesh]	10006
Condição	#11	hypopituitarism	12577
Condição	#12	Pituitary Insufficiency	1603
Condição	#13	Insufficiency, Pituitary	1603
Condição	#14	Hyposecretion Syndrome, Anterior Pituitary	12571
Condição	#15	Hyposecretion, Adenohypophyseal	12571
Condição	#16	Adenohypophyseal Hyposecretion	12571
Condição	#17	Anterior Pituitary Hyposecretion Syndrome	12571
Condição	#18	Postpartum Hypopituitarism	1257
Condição	#19	Hypopituitarism, Postpartum	1257
Condição	#20	Simmonds' Disease	13356
Condição	#21	Simmond's Disease	12572
Condição	#22	Sheehan Syndrome	13002
Condição	#23	Syndrome, Sheehan	13002
Condição	#24	Postpartum Panhypopituitarism	12584
Condição	#25	Panhypopituitarism, Postpartum	12584
Condição	#26	Postpartum Pituitary Insufficiency	12612
Condição	#27	Pituitary Insufficiency, Postpartum	12612
Condição	#28	Sheehan's Syndrome	12655
Condição	#29	Sheehans Syndrome	12571
Condição	#30	Syndrome, Sheehan's	12655
Condição	#31	Simmonds Disease	13356
Condição	#32	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	17252
Condição	#33	#10 OR #32	17252
Condição	#34	"Turner Syndrome"[Mesh]	7980
Condição	#35	Turner Syndrome	12370
Condição	#36	Ullrich-Turner Syndrome	12370
Condição	#37	Syndrome, Ullrich-Turner	12370
Condição	#38	Ullrich Turner Syndrome	12370
Condição	#39	Turner's Syndrome	12370
Condição	#40	Turners Syndrome	12383
Condição	#41	Gonadal Dysgenesis, 45,X	12377
Condição	#42	Gonadal Dysgenesis, XO	12420

Condição	#43	XO Gonadal Dysgenesis	12420
Condição	#44	Monosomy X	12680
Condição	#45	Bonnevie-Ullrich Syndrome	12381
Condição	#46	Bonnevie Ullrich Syndrome	12381
Condição	#47	Status Bonnevie-Ullrich	12378
Condição	#48	Status Bonnevie Ullrich	12378
Condição	#49	#35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48	12768
Condição	#50	#34 OR #49	12768
Condição	#51	"Primary Ovarian Insufficiency"[Mesh]	3612
Condição	#52	Primary Ovarian Insufficiency	4323
Condição	#53	Ovarian Insufficiency, Primary	4323
Condição	#54	Ovarian Failure, Premature	5914
Condição	#55	Premature Ovarian Failure	5345
Condição	#56	Gonadotropin-Resistant Ovary Syndrome	4513
Condição	#57	Gonadotropin Resistant Ovary Syndrome	4513
Condição	#58	Resistant Ovary Syndrome	5472
Condição	#59	Hypergonadotropic Ovarian Failure, X-Linked	4323
Condição	#60	Hypergonadotropic Ovarian Failure, X Linked	4323
Condição	#61	Premature Ovarian Failure, X-Linked	4323
Condição	#62	Premature Ovarian Failure, X Linked	4323
Condição	#63	Fragile X-Associated Primary Ovarian Insufficiency	4323
Condição	#64	Fragile X Associated Primary Ovarian Insufficiency	4323
Condição	#65	Fragile X Premature Ovarian Failure	4323
Condição	#66	FMR1-Related Primary Ovarian Insufficiency	4323
Condição	#67	FMR1 Related Primary Ovarian Insufficiency	4323
Condição	#68	Primary Ovarian Insufficiency, Fragile X-Associated	4323
Condição	#69	Primary Ovarian Insufficiency, Fragile X Associated	4323
Condição	#70	Premature Ovarian Failure 1	4324
Condição	#71	#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 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70	7047
Condição	#72	#51 OR #71	7047
Condição	#73	"Puberty, Delayed"[Mesh]	1,477
Condição	#74	Puberty, Delayed	4,954
Condição	#75	Delayed Puberty	4,954
Condição	#76	Constitutional delay of Puberty	507
Condição	#77	constitutional delay of growth and puberty	401
Condição	#78	#74 OR #75 OR #76 OR #77	5,095
Condição	#79	#73 OR #78	5,095
Condição	#80	"Sexual Infantilism"[Mesh]	281
Condição	#81	Sexual Infantilism	69
Condição	#82	Infantilism, Sexual	421
Condição	#83	Genital Infantilism	437
Condição	#84	Infantilism, Genital	437
Condição	#85	#81 OR #82 #83 OR #84	69,016
Condição	#86	#80 OR #148	69,016

Condição	#87	"Male"[Mesh]	9432715
Condição	#88	Male	9656733
Condição	#89	Males	9724420
Condição	#90	#74 OR #75 OR #76	9724420
Condição	#91	"Female"[Mesh]	9723387
Condição	#92	Female	9984381
Condição	#93	Females	9984381
Condição	#94	#78 OR #79 OR #80	9984381
Condição	#95	#77 NOT 81	3161949
Condição	#96	(#9 OR #33 OR #50 OR #72 OR #79 OR #86) NOT (#95)	92681
Nome Tecnologia	#97	"HORMone Replacement Therapy"[Mesh]	26601
Nome Tecnologia	#98	hORMone replacement therapy	39205
Nome Tecnologia	#99	Therapy, HORMone Replacement	39205
Nome Tecnologia	#100	HORMone Replacement Therapies	39376
Nome Tecnologia	#101	Replacement Therapies, HORMone	39376
Nome Tecnologia	#102	Therapies, HORMone Replacement	39376
Nome Tecnologia	#103	Replacement Therapy, HORMone	39205
Nome Tecnologia	#104	#98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102 OR #103	39376
Nome Tecnologia	#105	#97 OR #104	39376
Nome Tecnologia	#106	"Estradiol"[Mesh]	88165
Nome Tecnologia	#107	Estradiol	138468
Nome Tecnologia	#108	Estradiol-17 beta	134553
Nome Tecnologia	#109	Estradiol 17 beta	134553
Nome Tecnologia	#110	Estradiol Anhydrous	134365
Nome Tecnologia	#111	Oestradiol	138468
Nome Tecnologia	#112	Estradiol-17beta	134365
Nome Tecnologia	#113	Estradiol 17beta	134365
Nome Tecnologia	#114	16 beta-Estradiol	11901
Nome Tecnologia	#115	16 beta Estradiol	11901
Nome Tecnologia	#116	16 beta-Oestradiol	99
Nome Tecnologia	#117	16 beta Oestradiol	2500
Nome Tecnologia	#118	Progynova	134377
Nome Tecnologia	#119	Estradiol, 9 beta,17 alpha-Isomer	134365
Nome Tecnologia	#120	Estradiol, 9 beta,17 beta-Isomer	134365
Nome Tecnologia	#121	Estradiol, Monosodium Salt	134365
Nome Tecnologia	#122	Estradiol, Sodium Salt	134365
Nome Tecnologia	#123	Vivelle	138472
Nome Tecnologia	#124	Aerodiol	134365
Nome Tecnologia	#125	Estrace	138476
Nome Tecnologia	#126	Estraderm TTS	134368
Nome Tecnologia	#127	Estradiol Hemihydrate	134366
Nome Tecnologia	#128	(Estradiol Hemihydrate, 17 alpha-Isomer) AND (Estradiol Hemihydrate, 17 alpha-Isomer)	134365
Nome Tecnologia	#129	Estradiol Monohydrate	134365
Nome Tecnologia	#130	Estradiol, +-Isomer	134365
Nome Tecnologia	#131	Estradiol, --Isomer	134365
Nome Tecnologia	#132	Estradiol, 16 alpha,17 alpha-Isomer	134365

Nome Tecnologia	#133	Estradiol, 16 alpha,17 beta-Isomer	134365
Nome Tecnologia	#134	Estradiol, 8 alpha,17 beta-Isomer	134365
Nome Tecnologia	#135	Estradiol, 8 alpha,17 beta-Isomer	134365
Nome Tecnologia	#136	Estradiol Valerate	134365
Nome Tecnologia	#137	Estradiol Valeriana	134365
Nome Tecnologia	#138	Delestrogen	138469
Nome Tecnologia	#139	Estradiol-17 alpha	134369
Nome Tecnologia	#140	Estradiol 17 alpha	134369
Nome Tecnologia	#141	Estradiol, 17-alpha-Isomer	134365
Nome Tecnologia	#142	Ovocyclin	134366
Nome Tecnologia	#143	#107 OR #108 OR #109 OR #110 OR #111 OR #112 OR #113 OR #114 OR #115 OR #116 OR #117 OR #118 OR #119 OR #120 OR #121 OR #122 OR #123 OR #124 OR #125 OR #126 OR #127 OR #128 OR #129 OR #130 OR #131 OR #132 OR #133 OR #134 OR #135 OR #136 OR #137 OR #138 OR #139 OR #140 OR #141 OR #142	138491
Nome Tecnologia	#144	#106 OR #143	138491
Combinação (Condição e Tecnologia)	#145	#105 #144	171629

PCDT_Q3Q4_EMBASE_2024_04Abril_11			
Item	Busca	Termos	Hits
Condição	#01	hypogonadism OR 'hypogonadism'/exp OR 'gonad insufficiency' OR 'gonadal failure' OR 'gonadal insufficiency' OR 'hypogenitalism' OR 'hypoovarianism' OR 'late onset hypogonadism' OR 'primary hypogonadism' OR 'hypogonadism'	32328
Condição	#02	hypopituitarism OR 'hypopituitarism'/exp OR 'familial hypopituitarism' OR 'hypophyseal insufficiency' OR 'hypophysis deficiency' OR 'hypophysis failure' OR 'hypophysis hypofunction' OR 'hypophysis insufficiency' OR 'hypopituitarism' OR 'panhypopituitarism' OR 'pituitary failure' OR 'pituitary gland failure' OR 'pituitary hypofunction' OR 'pituitary insufficiency' OR 'posthaemorrhagic hypopituitarism' OR 'posthemorrhagic hypopituitarism' OR 'relative hypopituitarism' OR 'secondary hypopituitarism' OR 'sheehan disease' OR 'sheehan simmonds disease' OR 'sheehan syndrome' OR 'sheldon syndrome' OR 'simmonds disease' OR 'simmonds reye sheehan syndrome' OR 'simmonds sheehan syndrome' OR 'simmonds syndrome' OR 'hypopituitarism'	18505
Condição	#03	turner AND syndrome OR 'turner syndrome'/exp OR '45, x syndrome' OR 'bonnevie ullrich state' OR 'bonnevie ullrich status' OR 'bonnevie ullrich turner syndrome' OR 'bonnevie-ullrich syndrome' OR 'bonneville ullrich turner syndrome' OR 'bournevie ullrich turner syndrome' OR 'karyotype 45, x syndrome' OR 'karyotype 45, xo syndrome' OR 'shereshevsky turner syndrome' OR 'syndrome, turner' OR 'turner albright syndrome' OR 'turner disease' OR 'turner stigma' OR 'turner ullrich syndrome' OR 'turner's syndrome' OR 'turners syndrome' OR 'ullrich syndrome' OR 'ullrich turner syndrome' OR 'x-chromosome monosomy' OR 'xo male' OR 'xo syndrome' OR 'xo turner syndrome' OR 'turner syndrome'	19978
Condição	#04	premature AND ovarian AND failure OR 'premature ovarian failure'/exp OR 'ovarian failure, premature' OR 'pof (premature ovarian failure)' OR 'premature ovarian insufficiency' OR 'primary ovarian insufficiency' OR 'premature ovarian failure'	9633
Condição	#05	('premature ovarian failure'/exp OR premature) AND ovarian AND failure OR 'ovarian failure, premature' OR 'pof (premature ovarian failure)' OR 'premature ovarian insufficiency' OR 'primary ovarian insufficiency' OR 'premature ovarian failure'	9634

Condição	#06	(('premature ovarian failure'/exp OR premature) AND ovarian AND failure OR 'ovarian failure, premature' OR 'pof (premature ovarian failure)' OR 'premature ovarian insufficiency' OR 'primary ovarian insufficiency' OR 'premature ovarian failure' OR 'delayed puberty'/exp OR delayed) AND puberty OR 'puberta retardada' OR 'pubertas tarda' OR 'puberty delay' OR 'puberty retardation' OR 'puberty, delayed' OR 'retarded puberty' OR 'delayed puberty'	7849
Condição	#07	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	81428
Condição	#08	male OR 'male'/exp OR 'males' OR 'man' OR 'men' OR 'male'	12824812
Condição	#09	female OR 'female'/exp OR 'females' OR 'woman' OR 'women' OR 'female'	13155890
Condição	#10	#8 NOT #9	3927830
Condição	#11	#7 NOT #10	61900
Nome Tecnologia	#12	('hormone substitution'/exp OR hormone) AND substitution OR 'hormone replacement' OR 'hormone replacement therapy' OR 'substitution, hormone' OR 'hormone substitution'	62658
Nome Tecnologia	#13	'estradiol'/exp OR estradiol OR '1, 3, 5 (10) estratriene 3, 17beta diol' OR '11a methyl 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 9b, 10, 11, 11a decahydro 1h cyclopenta [a] phenanthrene 1, 7 diol' OR '13 methyl 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17 decahydrocyclopenta [a] phenanthrene 3, 17 diol' OR '17 beta estradiol' OR '17-beta estradiol' OR '17beta estradiol' OR '17beta hydroxyestradiol' OR '3, 17 epidihydroxy estratriene' OR 'acrofol' OR 'aerodiol' OR 'almediol' OR 'alora' OR 'altrad' OR 'aquadiol' OR 'aquiol' OR 'armonil (estradiol)' OR 'armonil septem' OR 'armonil-septem' OR 'bardiol' OR 'beta estradiol' OR 'bio e gel' OR 'bisteron' OR 'cerella' OR 'cis 1, 3, 5 (10) estratriene 3, 17beta diol' OR 'cis estradiol' OR 'climaderm' OR 'climara' OR 'climara forte' OR 'climara low dose' OR 'climarelle' OR 'climera' OR 'clinagen la 40' OR 'compudose' OR 'corpa gen' OR 'corpagen' OR 'corpagene' OR 'delidose' OR 'delta1, 3, 5 8alpha epiestratriene 3, 17beta diol' OR 'dep gynogen' OR 'dermestril' OR 'dermestril septem' OR 'dermestril-septem' OR 'dihydro alpha folikelhormon' OR 'dihydro oestron' OR 'dihydro oestrone' OR 'dihydrofollicular hormone' OR 'dihydrofolliculin' OR 'dihydrofolliculina' OR 'dihydrofollikulin' OR 'dihydromenformon' OR 'dihydrooestron' OR 'dihydrooestrone' OR 'dihydrotheelin' OR 'dihydrotheeline' OR 'dihydroxyestrin' OR 'dihydroxyestrine' OR 'dimenformon' OR 'digyn' OR 'divigel' OR 'e 2' OR 'elestrin' OR 'ellavie' OR 'elleste solo' OR 'endofollicolina' OR 'endofollicoline' OR 'ent estradiol' OR 'epiestrol' OR 'epiestrol septem' OR 'epiestrol-septem' OR 'esclim' OR 'estovite' OR 'estra 1, 3, 5 (10) triene 3, 17beta diol' OR 'estrace' OR 'estrace vaginal cream' OR 'estraderm' OR 'estraderm matrix' OR 'estraderm mx' OR 'estraderm tts' OR 'estradiol 17 beta' OR 'estradiol 17beta' OR 'estradiol hemihydrate' OR 'estradiole' OR 'estradiol' OR 'estreguard' OR 'estrategyn la 5' OR 'estraldine' OR 'estramon' OR 'estran' OR 'estratpatch' OR 'estrasorb' OR 'estratab' OR 'estredox' OR 'estreva' OR 'estreva comprimidos' OR 'estreva gel' OR 'estrifam' OR 'estring' OR 'estro-cyp' OR 'estrodose' OR 'estrofem' OR 'estrofem 2' OR 'estrofem forte' OR 'estrofem mite' OR 'estroform' OR 'estrogel' OR 'estrogill' OR 'estrogyne' OR 'estrolan micropelets' OR 'estrovite' OR 'evaflim' OR 'evamist' OR 'evepia' OR 'evorel' OR 'fem 7' OR 'fematab' OR 'fematrix' OR 'femestral' OR 'femestrol' OR 'femiderm' OR 'femiderm tts' OR 'feminova' OR 'femogen aqueous' OR 'femoston mono' OR 'fempatch' OR 'femsept' OR 'femsete' OR 'femseven' OR 'femtran' OR 'folanyl' OR 'follicormon erba' OR 'follicyclin' OR 'follicycline' OR 'formyra' OR 'free estradiol' OR 'gina (drug)' OR 'ginaikos' OR 'ginedisc' OR 'gynergon' OR 'gynodiol' OR 'gynoestryl' OR 'gynpolar' OR 'imvexxy' OR 'innofem' OR 'lamdiol' OR 'lenzetto' OR 'lindisc' OR 'linoladiol' OR 'linoladiol n' OR 'lipoide' OR 'lut ovocycline' OR 'lyrelle' OR 'macrodiol' OR 'menaval-20' OR 'meno-mpa' OR 'menodin tts' OR 'menorest' OR 'menoring' OR 'menostar' OR 'mestrace' OR 'minivelle' OR 'mk 9271' OR 'mk9271'	242924

		OR 'montadiol' OR 'nsc 20293' OR 'nsc20293' OR 'oesclim' OR 'oestergon' OR 'oestraclin' OR 'oestradiol' OR 'oestradiol 17beta' OR 'oestring' OR 'oestrodose' OR 'oestroform' OR 'oestrogel' OR 'oestroglandol' OR 'org 2317' OR 'org2317' OR 'ormogamma' OR 'oromone' OR 'ovahormon' OR 'ovasterol' OR 'ovociclina' OR 'ovocicline' OR 'ovocyclin' OR 'ovocycline' OR 'ovocylin' OR 'ovocylin dipropionate' OR 'ovocylene' OR 'perlatanol' OR 'primofol' OR 'primogyn' OR 'primogyne' OR 'profolid' OR 'profoliol' OR 'proginon' OR 'progynon dh' OR 'provames' OR 'rewellfem' OR 'riselle' OR 'rn 1002' OR 'rn1002' OR 'sandrena' OR 'sandrena gel' OR 'sch 900618' OR 'sch900618' OR 'sisare gel' OR 'syndiol' OR 'systen' OR 'systen 50' OR 'thais' OR 'thais sept' OR 'thaissept' OR 'tradelia' OR 'vagidonna' OR 'vagifem' OR 'vagirux' OR 'valergen' OR 'vivelle' OR 'vivelle dot' OR 'vivelle-dot' OR 'vivelledot' OR 'wc 3011' OR 'wc3011' OR 'zesteem' OR 'zk 5018' OR 'zk5018' OR 'zumenon' OR 'estradiol'	
Nome Tecnologia	#14	#12 OR #13	294990
Combinação (Condição e Tecnologia)	#15	#11 AND #14	9807

PCDT_Q3Q4_Cochrane_2024_04Abril_11			
Item	Busca	Termos	Hits
Condição	#1	MeSH descriptor: [Hypogonadism] explode all trees	624
Condição	#2	hypogonadism	1276
Condição	#3	Hypogonadism, Isolated Hypogonadotropic	9
Condição	#4	Hypogonadotropic Hypogonadism	164
Condição	#5	Hypogonadism, Hypogonadotropic	164
Condição	#6	Hypergonadotropic Hypogonadism	16
Condição	#7	Hypogonadism, Hypergonadotropic	16
Condição	#8	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	1276
Condição	#9	MeSH descriptor: [Hypopituitarism] explode all trees	377
Condição	#10	Insufficiency, Pituitary	215
Condição	#11	Pituitary Insufficiency	215
Condição	#12	Hyposecretion Syndrome, Anterior Pituitary	0
Condição	#13	Hyposecretion, Adenohypophyseal	0
Condição	#14	Anterior Pituitary Hyposecretion Syndrome	0
Condição	#15	Adenohypophyseal Hyposecretion	0
Condição	#16	Postpartum Panhypopituitarism	0
Condição	#17	Sheehans Syndrome	4
Condição	#18	Syndrome, Sheehan	151
Condição	#19	Disease, Simmonds	101
Condição	#20	Postpartum Pituitary Insufficiency	3
Condição	#21	Hypopituitarism, Postpartum	2
Condição	#22	Postpartum Hypopituitarism	2
Condição	#23	Simmonds Disease	101
Condição	#24	Simmond's Disease	0
Condição	#25	Panhypopituitarism, Postpartum	0
Condição	#26	Sheehan's Syndrome	151
Condição	#27	Syndrome, Sheehan's	151
Condição	#28	Pituitary Insufficiency, Postpartum	3
Condição	#29	Sheehan Syndrome	151
Condição	#30	Simmonds' Disease	101

Condição	#31	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	468
Condição	#32	MeSH descriptor: [Turner Syndrome] explode all trees	205
Condição	#33	Turner Syndrome	763
Condição	#34	Ullrich-Turner Syndrome	7
Condição	#35	Syndrome, Ullrich-Turner	7
Condição	#36	Ullrich Turner Syndrome	8
Condição	#37	Turner's Syndrome	763
Condição	#38	Turners Syndrome	9
Condição	#39	Gonadal Dysgenesis, 45,X	4
Condição	#40	Gonadal Dysgenesis, XO	0
Condição	#41	XO Gonadal Dysgenesis	0
Condição	#42	Monosomy X	28
Condição	#43	Bonnevie-Ullrich Syndrome	1
Condição	#44	Bonnevie Ullrich Syndrome	2
Condição	#45	Status Bonnevie-Ullrich	1
Condição	#46	Status Bonnevie Ullrich	2
Condição	#47	#32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46	788
Condição	#48	MeSH descriptor: [Primary Ovarian Insufficiency] explode all trees	186
Condição	#49	Primary Ovarian Insufficiency	358
Condição	#50	Ovarian Insufficiency, Primary	358
Condição	#51	Ovarian Failure, Premature	384
Condição	#52	Premature Ovarian Failure	384
Condição	#53	Gonadotropin-Resistant Ovary Syndrome	1
Condição	#54	Gonadotropin Resistant Ovary Syndrome	96
Condição	#55	Resistant Ovary Syndrom	3
Condição	#56	Hypergonadotropic Ovarian Failure, X-Linked	0
Condição	#57	Hypergonadotropic Ovarian Failure, X Linked	2
Condição	#58	Premature Ovarian Failure, X-Linked	1
Condição	#59	Premature Ovarian Failure, X Linked	29
Condição	#60	Fragile X-Associated Primary Ovarian Insufficiency	1
Condição	#61	Fragile X Associated Primary Ovarian Insufficiency	4
Condição	#62	Fragile X Premature Ovarian Failure	6
Condição	#63	FMR1 Related Primary Ovarian Insufficiency	3
Condição	#64	Primary Ovarian Insufficiency, Fragile X-Associated	1
Condição	#65	Primary Ovarian Insufficiency, Fragile X Associated	4
Condição	#66	Premature Ovarian Failure 1	293
Condição	#67	#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	700
Condição	#68	MeSH descriptor: [Puberty, Delayed] explode all trees	57
Condição	#69	Puberty, Delayed	214
Condição	#70	Delayed Puberty	214
Condição	#71	Constitutional delay of Puberty	51
Condição	#72	constitutional delay of growth and puberty	47
Condição	#73	#69 OR #70 OR #71 OR #72	226

Condição	#74	#68 OR #73	226
Condição	#75	MeSH descriptor: [Sexual Infantilism] explode all trees	0
Condição	#76	Sexual Infantilism	2
Condição	#77	Infantilism, Sexual	2
Condição	#78	Genital Infantilism	0
Condição	#79	Infantilism, Genital	0
Condição	#80	#76 OR #77 OR #78 OR #79	2
Condição	#81	#75 OR #80	2
Condição	#82	#8 OR #31 OR #47 OR #67 OR #74 OR 81	83470
Condição	#83	MeSH descriptor: [Male] explode all trees	569999
Condição	#84	males	42080
Condição	#85	male	908163
Condição	#86	#84 OR #85	917130
Condição	#87	#83 OR #86	917131
Condição	#88	MeSH descriptor: [Female] explode all trees	603169
Condição	#89	female	964868
Condição	#90	females	39711
Condição	#91	#89 OR #90	974705
Condição	#92	#88 OR #91	974707
Condição	#93	#87 NOT #92	113534
Nome Tecnologia	#94	MeSH descriptor: [Estradiol] explode all trees	5471
Nome Tecnologia	#95	estradiol	12926
Nome Tecnologia	#96	Estradiol-17 beta	75
Nome Tecnologia	#97	Estradiol 17 beta	684
Nome Tecnologia	#98	Estradiol Anhydrous	7
Nome Tecnologia	#99	Oestradiol	12926
Nome Tecnologia	#100	Estradiol-17beta	35
Nome Tecnologia	#101	Estradiol 17beta	532
Nome Tecnologia	#102	17 beta-Estradiol	509
Nome Tecnologia	#103	17 beta-Estradiol	509
Nome Tecnologia	#104	17 beta-Oestradiol	509
Nome Tecnologia	#105	17 beta Oestradiol	684
Nome Tecnologia	#106	Progynova	47
Nome Tecnologia	#107	Estradiol, Monosodium Salt	2
Nome Tecnologia	#108	Estradiol, Sodium Salt	8
Nome Tecnologia	#109	Vivelle	14
Nome Tecnologia	#110	Aerodiol	21
Nome Tecnologia	#111	Estrace	26
Nome Tecnologia	#112	Estraderm TTS	55
Nome Tecnologia	#113	Estradiol Hemihydrate	54
Nome Tecnologia	#114	Estradiol Monohydrate	5
Nome Tecnologia	#115	Estradiol Valerate	904
Nome Tecnologia	#116	Estradiol Valeriant	1
Nome Tecnologia	#117	Progynon-Depot	1
Nome Tecnologia	#118	Progynon Depot	1
Nome Tecnologia	#119	Delestrogen	0

Nome Tecnologia	#120	Estradiol-17 alpha	10
Nome Tecnologia	#121	Estradiol 17 alpha	197
Nome Tecnologia	#122	#95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102 OR #103 OR #104 OR #105 OR #106 OR #107 OR #108 OR #109 OR #110 OR #111 OR #112 OR #113 OR #114 OR #115 OR #116 OR #117 OR #118 OR #119 OR #120 OR #121	12955
Nome Tecnologia	#123	#94 or #122	13307
Nome Tecnologia	#124	MeSH descriptor: [Hormone Replacement Therapy] explode all trees	3793
Nome Tecnologia	#125	hormone replacement therapy	5981
Nome Tecnologia	#126	Therapy, Hormone Replacement	5981
Nome Tecnologia	#127	Hormone Replacement Therapies	422
Nome Tecnologia	#128	Replacement Therapies, Hormone	422
Nome Tecnologia	#129	Therapies, Hormone Replacement	422
Nome Tecnologia	#130	Replacement Therapy, Hormone	5981
Nome Tecnologia	#131	#125 OR #126 OR #127 OR #128 OR #129 OR #130	5998
Nome Tecnologia	#132	#124 or #131	6823
Nome Tecnologia	#133	# 70 OR #132	7009
Combinação (Condição e Tecnologia)	#134	#82 AND #133	1055

Item	Busca	Termos	Hits
Condição	#1	MeSH descriptor: [Hypogonadism] explode all trees	650
Condição	#2	(hypogonadism) OR (Hypogonadism, Isolated Hypogonadotropic) OR (Hypogonadotropic Hypogonadism) OR (Hypogonadism, Hypogonadotropic) OR (Hypergonadotropic Hypogonadism) OR (Hypogonadism, Hypergonadotropic)	1223
Condição	#3	#1 OR #2	1262
Condição	#4	MeSH descriptor: [Hypopituitarism] explode all trees	367
Condição	#5	(Insufficiency, Pituitary) OR (Pituitary Insufficiency) OR (Hyposecretion Syndrome, Anterior Pituitary) OR (Hyposecretion, Adenohypophyseal) OR (Anterior Pituitary Hyposecretion Syndrome) OR (Adenohypophyseal Hyposecretion) OR (Postpartum Panhypopituitarism) OR (Sheehans Syndrome) OR (Syndrome, Sheehan) OR (Disease, Simmonds) OR (Postpartum Pituitary Insufficiency) OR (Hypopituitarism, Postpartum) OR (Postpartum Hypopituitarism) OR (Simmonds Disease) OR (Simmond's Disease) OR (Panhypopituitarism, Postpartum) OR (Sheehan's Syndrome) OR (Syndrome, Sheehan's) OR (Pituitary Insufficiency, Postpartum) OR (Sheehan Syndrome) OR (Simmonds' Disease)	457
Condição	#6	#4 OR #5	805
Condição	#7	#3 OR #6	2043
Condição	#8	MeSH descriptor: [Male] explode all trees	549126
Condição	#9	males OR male	865166
Condição	#10	#8 OR #9	865167
Condição	#11	#7 NOT #10	654
Tecnologia	#12	MeSH descriptor: [Estradiol] explode all trees	4995
Tecnologia	#13	estradiol OR (Estradiol-17 beta) OR (Estradiol 17 beta) OR (Estradiol Anhydrous) OR (Oestradiol) OR (Estradiol-17beta) OR (Estradiol 17beta) OR (17 beta-Estradiol) OR (17 beta Estradiol) OR (17 beta-Oestradiol) OR (17 beta Oestradiol) OR (Progynova) OR (Estradiol, Monosodium Salt) OR (Estradiol, Sodium Salt) OR (Vivelle) OR (Aerodiol) OR (Estrace) OR (Estraderm TTS) OR (Estradiol Hemihydrate) OR (Estradiol Monohydrate) OR (Estradiol Valerate) OR (Estradiol Valeriane) OR (Progynon-Depot) OR (Progynon Depot) OR (Delestrogen) OR (Estradiol-17 alpha) OR (Estradiol 17 alpha) OR (Ovocyclin)	13019
Tecnologia	#14	#12 OR #13	13299
Tecnologia	#15	MeSH descriptor: [Hormone Replacement Therapy] explode all trees	3534
Tecnologia	#16	hormone replacement therapy OR (Therapy, Hormone Replacement) OR (Hormone Replacement Therapies) OR (Replacement Therapies, Hormone) OR (Therapies, Hormone Replacement) OR (Replacement Therapy, Hormone)	5799
Tecnologia	#17	#15 OR #16	6585
Tecnologia	#18	#14 OR #17	17774
Combinação (Condição e Tecnologia)	#19	#11 AND #18	152

**Fonte:** Elaboração própria.

## Apêndice 2 – Bulas dos medicamentos

**Contraindicações:** O uso de estradiol adesivo transdérmico, como nas formulações Systen® e Estradot®, é contraindicado em casos de hipersensibilidade conhecida ao estradiol ou a qualquer componente da fórmula; presença atual, história prévia ou suspeita de neoplasias estrogênio-dependentes, como câncer de mama ou câncer de endométrio, incluindo hiperplasia endometrial atípica não tratada; sangramento genital não diagnosticado; gravidez confirmada ou suspeita e lactação, devido ao risco de malformações fetais e inibição da lactação; doença hepática ativa ou com função hepática alterada; distúrbios tromboembólicos venosos ou arteriais, como trombose venosa profunda, embolia pulmonar, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral; condições trombofílicas conhecidas; além de porfiria. A bula do Systen® também contraindica o uso em casos de endometriose. Essas restrições visam reduzir o risco de eventos adversos graves em populações vulneráveis ao tratamento hormonal.

**Advertências e precauções:** O uso de estradiol adesivo transdérmico, como Systen® e Estradot®, requer cuidados especiais e monitoramento em determinadas situações clínicas. Antes de iniciar a terapia, é fundamental avaliar o histórico pessoal e familiar da paciente, incluindo exame físico com atenção especial às mamas e pelve. Durante o tratamento, deve-se manter acompanhamento regular, individualizando a frequência conforme as necessidades clínicas. Deve-se ter precaução em pacientes com história de miomas uterinos, endometriose, distúrbios hepáticos, renais ou cardíacos, hipertensão, diabetes mellitus, colelitíase, enxaqueca, lúpus eritematoso sistêmico, epilepsia, asma, otosclerose, hiperplasia endometrial prévia ou mastopatia. Os estrogênios podem causar retenção de líquidos, agravar disfunções hepáticas ou renais, e elevar triglicérides em pacientes com hipertrigliceridemia, com risco raro de pancreatite. Além disso, o uso está associado a aumento do risco de tromboembolismo venoso, câncer de mama, câncer endometrial, câncer de ovário, acidente vascular cerebral e possível demência em mulheres acima de 65 anos. A terapia deve ser imediatamente descontinuada em caso de icterícia, deterioração da função hepática, aumento significativo da pressão arterial, início de enxaqueca ou gravidez. A avaliação contínua da relação risco-benefício é essencial, e recomenda-se sempre a menor dose eficaz pelo menor tempo possível.

**Reações adversas:** As reações adversas associadas ao uso de estradiol adesivo transdérmico, como nas formulações Systen® e Estradot®, são geralmente leves a moderadas, mas podem incluir efeitos sistêmicos e locais. Entre as reações mais comuns estão sensibilidade, dor ou aumento das mamas, sangramento uterino anormal (inclusive spotting), dor de cabeça, náuseas, irritação no local de aplicação, prurido, eritema e sensação de desconforto mamário. Também podem ocorrer alterações no humor, insônia, ganho de peso, retenção de líquidos, cólicas abdominais, dispesia e artralgia. Reações menos frequentes, mas potencialmente graves, incluem tromboembolismo venoso (como trombose venosa profunda e embolia pulmonar), acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, câncer de mama, câncer endometrial, câncer de ovário e reações de hipersensibilidade, como angioedema e reações anafiláticas. Casos raros de distúrbios hepáticos, elevação de triglicérides com pancreatite, exacerbamento de epilepsia, lúpus eritematoso sistêmico e asma também foram relatados. Reações cutâneas locais como erupção, descamação e dermatite de contato podem ocorrer no local da aplicação do adesivo. O risco e a gravidade dessas reações variam de acordo com a dose, a duração do tratamento e as condições clínicas pré-existentes da paciente.

### Apêndice 3 – Patentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics<sup>1</sup>, Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO)<sup>2</sup>, PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)<sup>3</sup>, INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial)<sup>4</sup> e Orange Book (da Food and Drug Administration – FDA)<sup>5</sup>, com o objetivo de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento. A busca foi realizada em 27 de junho de 2025, utilizando as seguintes estratégias:

- (1) Cortellis e Orange book: foi utilizada a palavra-chave: ["Estradiol AND Hemihydrate"]
- (2) Espacenet; PatentScope: foi utilizado, no campo de busca, o número de depósito do documento de patente internacional.
- (3) INPI: foi utilizado, no campo “Contenha o Número do Pedido”, o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram considerados apenas os documentos de patente vigentes e relacionados à tecnologia, identificados por meio da pesquisa citada. Informações referentes a documentos em fase de avaliação ou em domínio público, no âmbito do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), foram desconsideradas.

Até o momento não há informações públicas disponíveis que indiquem a existência de patentes vigentes, no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), relacionadas ao estradiol hemihidratado.

Vale lembrar que, a partir do ato de concessão, configura-se o direito de exclusividade, cuja vigência é contada a partir da data do depósito do pedido, conforme o art. 40 da Lei nº 9.279/1996<sup>6</sup>. Esse direito confere ao titular a prerrogativa de impedir que terceiros, não autorizados, produzam, utilizem, coloquem à venda, vendam ou importem produto objeto da patente, bem como processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, conforme as disposições do art. 42 da referida Lei<sup>6</sup>.

A legislação também assegura ao titular da patente a exclusividade de exploração da tecnologia no território nacional, até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo término de sua vigência, pela desistência do titular em mantê-la, ou por decisão judicial transitada em julgado que a declare nula<sup>7</sup>.

É sobremodo importante ressaltar, neste contexto, que a restrição conferida pela patente não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas. Também estão excluídos os atos voltados à produção de informações, dados e resultados de testes, com vistas à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou no exterior, para fins de exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração de sua vigência, conforme disposto nos incisos II e VII do art. 43 da Lei da Propriedade Industrial (Lei nº 9.279/1996)<sup>6</sup>.

## Referências

7. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 04 de julho 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 04 de julho de 2025.
9. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 04 de julho de 2025.
10. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 04 de julho de 2025.
11. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 04 de julho 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 04 de julho 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 04 de julho de 2025.



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



DISQUE  
SAÚDE **136**