



Eficácia do Citrato de Clomifeno no Hipogonadismo Funcional em Homem Jovem com Sobrepeso: Relato de Caso

Effectiveness of Clomiphene Citrate in Functional Hypogonadism in a Young Overweight Male: Case Report with Documented Hormonal Evolution

Matheus de Matos Porto

Graduado em Medicina pela Universidade de Araraquara (UNIARA) – 2016 a 2022. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0913-2263>. Lattes: <https://lattes.cnpq.br/8307908544513696>

Resumo: Este relato descreve o caso de um homem de 26 anos com hipogonadismo funcional e sobrepeso, que apresentou melhora clínica e laboratorial significativa após seis meses de tratamento com citrato de clomifeno (CC). O paciente referia fadiga, baixa libido e dificuldade para perder peso, com testosterona total (TT) no limite inferior e testosterona livre (TL) em valores de referência, porém baixos para a faixa etária. Após o início do CC (25 mg/dia), observou-se elevação expressiva de TT e TL, melhora sintomática e perda ponderal de 5 kg. O tratamento foi bem tolerado, sem efeitos adversos relevantes. O caso ilustra a utilidade do CC como alternativa eficaz e segura em homens jovens com hipogonadismo secundário e desejo de preservar a fertilidade, em consonância com evidências de revisões sistemáticas recentes.

Palavras-chave: citrato de clomifeno; hipogonadismo secundário; testosterona; fertilidade masculina; modulação hormonal.

Abstract: This case report describes a 26-year-old man with functional hypogonadism and overweight who showed significant clinical and laboratory improvement after six months of clomiphene citrate 25 mg/day. The patient complained of fatigue, low libido, and difficulty losing weight, with low-normal total testosterone and reference-range free testosterone but suboptimal for age. Treatment led to a marked increase in total and free testosterone, symptomatic improvement, and 5 kg weight loss. The therapy was well tolerated with no relevant adverse effects. This case supports CC as an effective, fertility-preserving alternative for young men with secondary hypogonadism, aligning with contemporary evidence.

Keywords: clomiphene citrate; secondary hypogonadism; testosterone; male fertility; hormonal modulation.

INTRODUÇÃO

O hipogonadismo masculino é uma síndrome clínica e laboratorial caracterizada por deficiência de testosterona, associada a sintomas que comprometem a função sexual, o desempenho físico, a composição corporal e o bem-estar psicológico (Wheeler *et al.*, 2019). Classifica-se como primário quando a falha ocorre nos testículos, e secundário quando há disfunção no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG), responsável pela regulação da produção hormonal (Bhasin *et al.*, 2018; Mulhall *et al.*, 2018; Patel *et al.*, 2019).

Embora mais prevalente em idosos, a condição também acomete homens jovens, sendo frequentemente subdiagnosticada nessa faixa etária. Estima-se que 2 a 5% dos homens abaixo dos 40 anos apresentem hipogonadismo, número que aumenta em populações com obesidade, síndrome metabólica, doenças crônicas ou histórico de uso de esteroides anabolizantes (Wheeler *et al.*, 2019; Zarotsky *et al.*, 2014).

O diagnóstico exige correlação entre sinais clínicos e alterações laboratoriais. A dosagem matinal de testosterona total (TT) é a principal triagem, complementada por testosterona livre (TL), LH, FSH, estradiol e, quando necessário, prolactina e TSH. No hipogonadismo secundário, os níveis de LH e FSH tendem a ser baixos ou inapropriadamente normais frente à baixa testosterona, refletindo falha central (Patel *et al.*, 2019; Wheeler *et al.*, 2019).

Os sintomas incluem fadiga persistente, redução da libido, disfunção erétil, perda de massa muscular, aumento da gordura corporal, alterações de humor e diminuição da densidade mineral óssea. Em longo prazo, a deficiência de testosterona pode predispor à osteoporose, sarcopenia, resistência insulínica e maior risco cardiovascular (Wheeler *et al.*, 2019).

O tratamento convencional baseia-se na reposição com testosterona exógena, que melhora os sintomas e normaliza os níveis hormonais, mas suprime a espermatogênese, podendo comprometer a fertilidade (Bhasin *et al.*, 2018; Mulhall *et al.*, 2018; Patel *et al.*, 2019). Por isso, em homens jovens que desejam manter a função reprodutiva, terapias que estimulem a produção endógena de testosterona são preferíveis (Kim *et al.*, 2013; Patel *et al.*, 2019). Em homens jovens que desejam preservar a fertilidade, a terapia com testosterona exógena pode suprimir o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HPG) e comprometer a espermatogênese (Kim *et al.*, 2013; Patel *et al.*, 2019).

O citrato de clomifeno (CC) é um modulador seletivo dos receptores de estrogênio (SERM) que bloqueia a ação estrogênica no hipotálamo, reduzindo a retroalimentação negativa e promovendo aumento na secreção de GnRH. Isso estimula a hipófise a liberar LH e FSH, que, por sua vez, aumentam a produção testicular de testosterona e sustentam a espermatogênese (Huijben *et al.*, 2022; Kim *et al.*, 2013; Wheeler *et al.*, 2019). Comparativos e séries mostram que o CC eleva TT a níveis eugonadais com alívio sintomático semelhante à terapia com testosterona, muitas vezes com menor custo e menor risco de policitemia (Krzastek; Smith, 2020; Ramasamy *et al.*, 2014; Taylor; Levine, 2010). Além disso, dados sugerem benefício sustentado ao longo de meses, com pico por volta de 6 meses de uso em alguns acompanhamentos (Jiang *et al.*, 2023). Além de estudos que mostram que o CC é eficaz, seguro, de baixo custo e bem tolerado (Taylor; Levine, 2010; Wheeler *et al.*, 2019), sendo uma alternativa viável para hipogonadismo secundário, especialmente em homens jovens.

Este relato detalha o caso de um homem jovem com sobrepeso e sintomas de hipogonadismo funcional, que apresentou melhora clínica e laboratorial significativa após tratamento com citrato de clomifeno.

RELATO DO CASO

Homem de 26 anos, procurou atendimento médico relatando fadiga crônica, queda de libido, dificuldade em manter ereções, desmotivação para atividades físicas e cognitivas, e ganho ponderal de cerca de 19 kg nos últimos três anos. Negava histórico de doenças crônicas, uso de esteroides anabolizantes, tabagismo e etilismo significativo. Relatava sono de má qualidade, com despertares frequentes, e dieta rica em carboidratos refinados e pobre em proteínas.

Antecedentes pessoais: dislipidemia leve diagnosticada em exames anteriores, sobrepeso desde a adolescência, sem uso contínuo de medicamentos. Antecedentes familiares: pai hipertenso falecido aos 51 anos em decorrência de neoplasia metastática e mãe sem histórico de doenças crônicas ou graves; sem histórico de hipogonadismo ou outras doenças endócrinas, infertilidade ou câncer de próstata.

No exame físico, o paciente apresentava altura de 1,70 m e peso de 97 kg, com índice de massa corporal (IMC) de 33,6 kg/m², caracterizando obesidade grau I. Observava-se distribuição de gordura predominantemente central, pilificação corporal preservada e voz grave, sem sinais de ginecomastia ou atrofia testicular à palpação. Os sinais vitais eram normais, com pressão arterial de 122/78 mmHg e frequência cardíaca de 76 bpm.

Os exames laboratoriais realizados revelaram testosterona total de 305,26 ng/dL (referência: 175–781), testosterona livre de 92 pg/mL (29–112), dihidrotestosterona (DHT) de 272 pg/mL (143–842), hormônio folículo-estimulante (FSH) de 2,8 mIU/mL (1,4–18,1) e estradiol (E2) de 19,2 pg/mL (até 39,8). A creatinoquinase (CK) estava elevada em 568 U/L (46–171). O perfil lipídico mostrava HDL reduzido, de 35 mg/dL (>40), e LDL elevado, de 137 mg/dL (<130). Os demais exames não apresentavam alterações relevantes.

Após a explicação detalhada sobre as terapias disponíveis. Paciente relatava desejo por terapias que não interferissem em sua capacidade reprodutiva por não possuir prole constituída. Levando desejo do paciente em consideração foi instituída a abordagem com citrato de clomifeno 25 mg/dia por via oral, associado a orientações de reeducação alimentar com acompanhamento nutricional e incentivo à prática regular de atividade física moderada, como caminhadas e treino resistido leve.

Na evolução do tratamento, ao final do segundo mês o paciente relatou aumento da disposição física e mental, além de melhora discreta da libido. Os exames laboratoriais indicavam testosterona total de 452,56 ng/dL, testosterona livre de 164,3 pg/mL e estradiol de 43,4 pg/mL.

No quarto mês, observou-se melhora significativa da função sexual, humor mais estável e maior energia para a prática de atividades físicas. Na avaliação do quinto mês, os exames laboratoriais mostraram testosterona total de 822,93 ng/dL, testosterona livre de 206,3 pg/mL e estradiol de 85,1 pg/mL. O peso corporal havia reduzido para 92 kg, correspondendo a uma perda de 5 kg desde o início do

tratamento. Apesar da elevação do estradiol, o paciente não apresentou sintomas associados, como ginecomastia, retenção hídrica ou labilidade emocional.

Tabela 1 – Evolução clínica e laboratorial.

Tempo	TT (ng/dL)	TL (pg/mL)	E2 (pg/mL)	Peso (kg)	Observações
Início	305,26	92,0	19,2	97	Sintomas de DA, dislipidemia leve
2º mês	452,56	164,3	43,4 pg/mL	96	Mais disposição; leve melhora da libido
4º mês	—	—	—	94	Melhora sexual e de humor; maior energia
5º mês	822,93	206,3	85,1	92	Sem sintomas de E2 alto; -5 kg

Fonte: dados do caso clínico.

DISCUSSÃO

O caso clínico aponta para um quadro de hipogonadismo funcional com eixo HPG responsivo, cenário em que CC é preferível quando há interesse reprodutivo, já que testosterona exógena reduz a secreção de LH e FSH, levando à supressão da espermatogênese, que pode demorar meses a se recuperar após suspensão (Kim *et al.*, 2013; Patel *et al.*, 2019). O CC, por sua vez, estimula a produção endógena de testosterona e mantém ou melhora a contagem espermática (Dadhich *et al.*, 2017; Kim *et al.*, 2013).

A resposta deste caso foi expressiva, com elevação de TT e TL e melhora clínica em consonância com séries e comparativos (Ramamamy *et al.*, 2014; Taylor; Levine, 2010). A literatura também sugere que o pico de resposta nos níveis de TT e TL ocorra por volta de 6 meses (Jiang *et al.*, 2023), compatível com a evolução descrita.

Estudos que fizeram comparações com o tratamento tradicional com testosterona exógena destacam a boa tolerabilidade, menor risco de policitemia e manutenção da fertilidade com CC (Dadhich *et al.*, 2017; Kavoussi *et al.*, 2021; Krzastek; Smith, 2020). A literatura recente demonstra eficácia e segurança gerais a longo prazo (Huijben *et al.*, 2023, 2022). Do ponto de vista de segurança, o CC apresenta baixo risco de efeitos adversos graves. Entre os relatados estão alterações visuais transitórias, cefaleia e, raramente, eventos tromboembólicos (Henriksen *et al.*, 2024; Keihani *et al.*, 2020; Tan; Vasudevan, 2003; Wheeler *et al.*, 2019). O monitoramento regular de parâmetros hormonais, hematócrito e perfil lipídico é recomendado (Keihani *et al.*, 2020; Wheeler *et al.*, 2019).

O aumento expressivo do estradiol é consequência previsível da aromatização periférica da testosterona. Embora níveis elevados possam estar associados a efeitos adversos como ginecomastia e retenção hídrica, neste paciente não houve

manifestações clínicas, corroborando com estudos que sugerem que o manejo deve ser guiado pela clínica e não apenas por valores laboratoriais (Katz *et al.*, 2012). No entanto essa elevação é particularmente relevante em homens obesos (índice de massa corporal ≥ 30 kg/m²) com E2 basal $\geq 18,5$ pg/mL, que apresentam 50% de probabilidade de necessitar anastrozol em um ano e 75% em dois anos (Keihani *et al.*, 2020).

Outro ponto relevante é o impacto metabólico positivo. A normalização da testosterona está associada à redução da gordura visceral, melhora da sensibilidade à insulina e aumento de massa magra. O paciente apresentou perda de 5 kg sem mudanças drásticas no exercício ou dieta, sugerindo que a restauração hormonal contribuiu para melhor regulação metabólica e motivação para hábitos saudáveis (Wheeler *et al.*, 2019).

O caso apresentado corrobora as evidências de que o citrato de clomifeno é uma alternativa eficaz, segura e custo-efetiva para hipogonadismo funcional, com benefícios adicionais sobre a qualidade de vida e saúde metabólica (Kim *et al.*, 2013; Wheeler *et al.*, 2019)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O caso apresentado corrobora as evidências de que o citrato de clomifeno é uma alternativa eficaz, segura e custo-efetiva para hipogonadismo funcional, com benefícios adicionais sobre a qualidade de vida e saúde metabólica, uma vez que elevou significativamente testosterona total e testosterona livre, reduziu sintomas e favoreceu perda ponderal modesta, sem efeitos adversos relevantes, em homem jovem com hipogonadismo funcional e sobrepeso. A estratégia preserva fertilidade e apresenta bom perfil de segurança, configurando alternativa pragmática à testosterona exógena em pacientes com desejo reprodutivo.

REFERÊNCIAS

BHASIN, Shalender *et al.* **Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.** The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 103, n. 5, p. 1715–1744, 1 maio 2018.

DADHICH, Pranav *et al.* **Testosterone versus clomiphene citrate in managing symptoms of hypogonadism in men.** Indian Journal of Urology, v. 33, n. 3, p. 236–240, 1 jul. 2017.

HENRIKSEN, Hans Christian Bordado *et al.* **Clomiphene citrate and optional human chorionic gonadotropin for treating male hypogonadism arising from long-term anabolic-androgenic steroid use—A pilot study.** Performance Enhancement and Health, v. 12, n. 3, 1 ago. 2024.

HUIJBEN, M. *et al.* **Clomiphene citrate: A potential alternative for testosterone therapy in hypogonadal males.** Endocrinology, Diabetes and Metabolism, v. 6, n. 3, 1 maio 2023.

HUIJBEN, Manou *et al.* **Clomiphene citrate for men with hypogonadism: a systematic review and meta-analysis.** *Andrology* John Wiley and Sons Inc, , 1 mar. 2022.

JIANG, Tommy *et al.* **Temporal Changes of Clomiphene on Testosterone Levels and Semen Parameters in Subfertile Men.** *The World Journal of Men's Health*, v. 41, n. 1, p. 198, 2023.

KATZ, Darren J. *et al.* **Outcomes of clomiphene citrate treatment in young hypogonadal men.** *BJU International*, v. 110, n. 4, p. 573–578, ago. 2012.

KAVOUSSI, Parviz K. *et al.* **Converting Men From Clomiphene Citrate to Natesto for Hypogonadism Improves Libido, Maintains Semen Parameters, and Reduces Estradiol.** *Urology*, v. 148, p. 141–144, 1 fev. 2021.

KEIHANI, Sorena *et al.* **Obesity and baseline estradiol levels are independent predictors for initiation of anastrozole in hypogonadal men on clomiphene citrate.** *World Journal of Men's Health*, v. 38, 2020.

KIM, Edward D. *et al.* **The treatment of hypogonadism in men of reproductive age.** *Fertility and Sterility*, v. 99, n. 3, p. 718–724, mar. 2013.

KRZASTEK, Sarah C.; SMITH, Ryan P. **Non-testosterone management of male hypogonadism: an examination of the existing literature.** *Translational Andrology and Urology*, v. 9, n. S2, p. S160–S170, mar. 2020.

MULHALL, John P. *et al.* **Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline.** *Journal of Urology*, v. 200, n. 2, p. 423–432, ago. 2018.

PATEL, Amir Shahreza *et al.* **Testosterone Is a Contraceptive and Should Not Be Used in Men Who Desire Fertility.** *The World Journal of Men's Health*, v. 37, n. 1, p. 45, 2019.

RAMASAMY, Ranjith *et al.* **Testosterone Supplementation Versus Clomiphene Citrate for Hypogonadism: An Age Matched Comparison of Satisfaction and Efficacy.** *Journal of Urology*, v. 192, n. 3, p. 875–879, set. 2014.

TAN, Robert S.; VASUDEVAN, Deepa. **Use of clomiphene citrate to reverse premature andropause secondary to steroid abuse.** *Fertility and Sterility*, v. 79, n. 1, p. 203–205, jan. 2003.

TAYLOR, Frederick; LEVINE, Laurence. **Clomiphene Citrate and Testosterone Gel Replacement Therapy for Male Hypogonadism: Efficacy and Treatment Cost.** *The Journal of Sexual Medicine*, v. 7, n. 1_Part_1, p. 269–276, 1 jan. 2010.

WHEELER, Karen M. *et al.* **Clomiphene Citrate for the Treatment of Hypogonadism.** *Sexual Medicine Reviews.* Elsevier B.V., , 1 abr. 2019.

ZAROTSKY, V. *et al.* **Systematic literature review of the risk factors, comorbidities, and consequences of hypogonadism in men.** *Andrology*, v. 2, n. 6, p. 819–834, nov. 2014.