



Eficácia do Clomifeno no Tratamento do Hipogonadismo Secundário em Homens Adultos: Uma Revisão Integrativa

Efficacy of Clomiphene in the Treatment of Secondary Hypogonadism in Adult Men: An Integrative Review

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: Objetivo: Avaliar a eficácia, segurança e aplicabilidade clínica do citrato de clomifeno (CC) no tratamento do hipogonadismo secundário em homens adultos. Metodologia: Realizou-se uma revisão integrativa da literatura nas bases SciELO, PubMed e Google Scholar, abrangendo publicações entre janeiro de 2015 e fevereiro de 2025. Foram incluídos estudos clínicos com homens adultos diagnosticados com hipogonadismo secundário tratados com CC, que apresentassem desfechos hormonais e/ou clínicos. Identificaram-se 70 artigos, dos quais 9 atenderam aos critérios de elegibilidade, totalizando 774 participantes. Resultados: O uso do CC promoveu elevação significativa dos níveis de testosterona total em cerca de 89% dos pacientes, frequentemente duplicando ou triplicando os valores basais. A melhora clínica dos sintomas hipogonádicos foi observada em até 74% dos casos, geralmente dentro de três meses. O perfil de segurança foi favorável, com eventos adversos leves em 9–10% dos pacientes e raras complicações graves. Elevação de estradiol ocorreu em aproximadamente 30% dos casos, sobretudo em homens obesos, exigindo em alguns casos o uso adjuvante de anastrozol. Fatores preditores de melhor resposta clínica e hormonal incluíram níveis basais mais baixos de hormônio luteinizante (LH) e menor idade. Estudos de seguimento prolongado demonstraram manutenção da eficácia por até 8 anos. Comparativamente, embora a terapia de reposição de testosterona (TRT) produza maiores elevações absolutas de testosterona e melhoras mais expressivas da libido em alguns casos, o CC apresenta a vantagem de preservar a fertilidade. Conclusão: O CC é uma alternativa eficaz e geralmente segura para o tratamento do hipogonadismo secundário em homens, especialmente naqueles com desejo reprodutivo ou contraindicação à TRT. Recomenda-se monitoramento individualizado, incluindo níveis de estradiol, para otimizar os resultados e minimizar riscos.

Palavras-chave: citrato de clomifeno; hipogonadismo secundário; testosterona; modulador seletivo do receptor de estrogênio.

Abstract: Objective: To evaluate the efficacy, safety, and clinical applicability of clomiphene citrate (CC) in the treatment of secondary hypogonadism in adult men. Methods: An integrative literature review was conducted using the SciElo, PubMed, and Google Scholar databases, covering publications from January 2015 to February 2025. Clinical studies involving adult men diagnosed with secondary hypogonadism and treated with CC, reporting hormonal and/or clinical outcomes, were included. A total of 70 articles were identified, of which 9 met the eligibility criteria, comprising 774 participants. Results: CC use led to a significant increase in total testosterone levels in approximately 89% of patients, often doubling or tripling baseline values. Clinical improvement of hypogonadal symptoms was observed in up to 74% of cases, generally within three months. The safety profile was favorable, with mild adverse events reported in 9–10% of patients and rare serious complications. Estradiol elevation occurred in approximately 30% of cases, mainly in obese men, sometimes requiring adjunctive

anastrozole. Predictors of better clinical and hormonal response included lower baseline luteinizing hormone (LH) levels and younger age. Long-term follow-up studies demonstrated sustained efficacy for up to 8 years. Compared to testosterone replacement therapy (TRT), although TRT may produce higher absolute testosterone increases and more pronounced libido improvements in some cases, CC offers the advantage of preserving fertility. Conclusion: CC is an effective and generally safe alternative for the treatment of secondary hypogonadism in men, particularly those with reproductive goals or contraindications to TRT. Individualized monitoring, including estradiol levels, is recommended to optimize outcomes and minimize risks.

Keywords: clomiphene citrate; secondary hypogonadism; testosterone; selective estrogen receptor modulator.

INTRODUÇÃO

O hipogonadismo masculino é uma condição clínica caracterizada por níveis inadequados de testosterona, associados a sinais e sintomas como diminuição da libido, disfunção erétil, fadiga, perda de massa muscular, alterações de humor e infertilidade. Essa condição pode ser classificada como primária, quando a disfunção está nos testículos, ou secundária, quando ocorre por falha no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, resultando em secreção insuficiente de gonadotrofinas (LH e FSH). A forma secundária, especialmente a funcional, relacionada à obesidade, uso de opioides, estresse crônico ou envelhecimento, tem se tornado cada vez mais prevalente, refletindo mudanças nos perfis demográficos e nos hábitos de vida da população masculina (Herzog *et al.*, 2020; Keihani *et al.*, 2020; Mushannen *et al.*, 2019).

Tradicionalmente, a terapia de reposição com testosterona (TRT) tem sido o tratamento de escolha para homens com hipogonadismo. No entanto, sua utilização pode levar à supressão do eixo gonadal, com conseqüente redução da espermatogênese e infertilidade (Andre Emanuilov Manov; Elizabeth Jane Bengel, 2022; Dadhich *et al.*, 2017; Herzog *et al.*, 2020; Shahid *et al.*, 2025). Tal limitação é particularmente relevante em pacientes jovens ou em homens com desejo reprodutivo, o que tem impulsionado a busca por terapias alternativas que restauram os níveis hormonais endógenos sem comprometer a fertilidade (Lin; Twigg, 2023; Manov; Hatharasinghe; Acaralp, [S.d.]; Mushannen *et al.*, 2019).

Nesse contexto, o citrato de clomifeno (CC), um modulador seletivo dos receptores de estrogênio (SERM), tem emergido como uma opção terapêutica promissora. Embora originalmente desenvolvido para indução da ovulação em mulheres, o CC tem sido utilizado off-label em homens com hipogonadismo secundário, devido à sua capacidade de estimular a produção endógena de testosterona ao bloquear o feedback negativo do estrogênio sobre o hipotálamo e a hipófise, aumentando a secreção de LH e FSH (Câmara, 2024b, 2024a; Masterson *et al.*, 2020; Panner Selvam *et al.*, 2023).

Nos últimos anos, uma série de estudos clínicos, revisões sistemáticas, metanálises e relatos de caso têm avaliado a eficácia, segurança e impacto

reprodutivo do CC em diferentes contextos de hipogonadismo. Contudo, ainda há heterogeneidade nos protocolos de tratamento, nas populações avaliadas e nos desfechos reportados, o que justifica a realização de uma revisão atualizada que sintetize as evidências disponíveis (Câmara, 2025; Dadhich *et al.*, 2017; Herzog *et al.*, 2020; Kavoussi *et al.*, 2019; Saffati *et al.*, 2024; Tienforti *et al.*, 2023; Trinh *et al.*, 2021).

Nesta pesquisa, foi realizada uma revisão integrativa da literatura com o objetivo de avaliar o uso do CC no tratamento do hipogonadismo secundário em homens adultos. A revisão buscou responder à seguinte pergunta norteadora: “O uso de citrato de clomifeno é eficaz no tratamento do hipogonadismo secundário em homens adultos?”

METODOLOGIA

Esta revisão integrativa foi elaborada com o objetivo de responder a seguinte pergunta de pesquisa: “O uso de clomifeno é eficaz no tratamento de hipogonadismo secundário em homens adultos?”

Foram incluídos artigos publicados entre janeiro de 2015 e fevereiro de 2025, com foco em estudos que abordassem a eficácia, segurança, perfil hormonal e comparações com outras abordagens terapêuticas, como a TRT, no contexto de hipogonadismo secundário.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados SciELO, PubMed e Google Scholar, utilizando descritores e operadores booleanos, com estratégias adaptadas para cada plataforma. Na base SciELO, a busca foi feita com filtro por texto completo, no período de 2015 a 2025, resultando na identificação de 1 artigo. Na PubMed, aplicou-se a mesma combinação de descritores para pesquisa em título, resumo e termos MeSH, totalizando 42 artigos encontrados no período correspondente. No Google Scholar, a busca foi realizada exclusivamente nos títulos dos artigos, por meio do operador “allintitle:” e com uma combinação de descritores simplificada, em virtude das limitações da plataforma para interpretações booleanas complexas, resultando em 34 artigos identificados (tabela 1).

Chegou-se, assim, a um total de 70 artigos após a exclusão de 7 duplicados. Em seguida, foi realizada a leitura dos títulos e resumos, etapa em que 19 artigos foram excluídos por não apresentarem acesso ao texto completo, e outros 17 foram removidos por não estarem de acordo com o tema proposto como aqueles que abordavam exclusivamente hipogonadismo primário ou focavam em outras medicações ou exclusivamente em associações. Dessa forma, 34 artigos foram selecionados para leitura completa.

Nesta etapa, foram aplicados os seguintes critérios de inclusão: estudos publicados em inglês, português ou espanhol; que avaliaram o uso de CC em homens adultos com diagnóstico de hipogonadismo secundário; e que reportaram resultados clínicos ou laboratoriais relacionados ao tratamento. Foram excluídos estudos que não se enquadrassem nas seguintes tipologias metodológicas: ensaios

clínicos, estudos transversais, caso-controle ou de coorte. Também foram excluídos estudos realizados com modelos animais ou in vitro, bem como aqueles que focavam exclusivamente em infertilidade, sem associação com hipogonadismo.

Após essa triagem final, 22 artigos foram excluídos, 2 por não estarem de acordo com o tema e 19 por não apresentarem desenhos metodológicos compatíveis com os critérios da revisão integrativa. Com isso, 9 artigos foram incluídos na análise final.

Tabela 1 – Resultados da Estratégia de Busca nas Bases de Dados.

Base de Dados	Estratégia de Busca	Período
SciElo (n = 1) PubMed (n = 42)	("clomiphene" OR "clomifeno") AND ("hypogonadism" OR "secondary hypogonadism" OR "functional hypogonadism" OR "hipogonadismo") AND ("male" OR "men" OR "homem" OR "masculino" OR "hombre")	2015–2025
Google Scholar (n = 34)	Allintitle: "clomiphene AND hypogonadism"	

Fonte: elaborado pelo autor

RESULTADOS

Na tabela 2 está representado uma síntese dos dados de cada um dos estudos, estando divididos em autores(ano), país, modelo de estudo, número de participantes, intervenção e posologia e duração do tratamento.

Tabela 2 – Características dos estudos incluídos na revisão.

Autor/Ano	País	Tipo de Estudo	Número de Participantes	Intervenção e Posologia	Duração do Tratamento
Saffati <i>et al.</i> (2024)	EUA	Estudo retrospectivo	66 homens	CC ou enclomifeno, com dosagem variável conforme resposta clínica.	Clomifeno: Mediana de 18,7 meses (IQR: 6,5–50,2); Enclomifeno: 8,9 meses (IQR: 5,2–13,3)
Dadhich <i>et al.</i> (2017)	EUA	Coorte prospectiva	23 homens	CC comparado à TRT. Posologia não informada.	Média de 3,5 ± 1,6 meses
Masterson <i>et al.</i> (2020)	EUA	Estudo retrospectivo	69 homens	CC, 25 mg em dias alternados.	Mediana de 71 dias (IQR: 42–131)

Autor/Ano	País	Tipo de Estudo	Número de Participantes	Intervenção e Posologia	Duração do Tratamento
Keihani <i>et al.</i> (2020)	EUA	Estudo retrospectivo	318 homens	CC com ou sem anastrozol. CC: dose inicial mais comum de 50 mg (68% dias alternados; 23% diariamente). Anastrozol: 1 mg de 1 a 3 vezes por semana, conforme sintomas de hiperestrogenemia.	Mediana de 9 meses (IQR: 4–17)
Delu <i>et al.</i> (2020)	EUA	Estudo retrospectivo	83 homens	CC 50 mg por dia.	Mais de 90 dias
Kavoussi <i>et al.</i> (2021)	EUA	Estudo retrospectivo	41 homens	Transição de CC (25 a 50 mg/dia) para Natesto 11 mg duas vezes ao dia por via intranasal.	Média de 31 meses
Huijben <i>et al.</i> (2023)	Holanda	Estudo retrospectivo	153 homens	CC 25 mg em dias alternados em 86% dos pacientes.	Mediana de 10 meses
Henriksen <i>et al.</i> (2024)	Noruega	Estudo piloto prospectivo	10 homens	CC com ou sem gonadotrofina coriônica humana, 25 mg a cada dois dias.	16 semanas
Bendre <i>et al.</i> (2015)	EUA	Estudo retrospectivo	11 homens	CC, 25 mg em dias alternados.	3 meses

Fonte: elaborado pelo autor.

Um total de 774 participantes foi avaliado, sendo o número mínimo de 10 homens e o número máximo de 318. Nove artigos abordaram o uso de CC, sendo quatro com monoterapia, dois avaliando tanto a monoterapia quanto a associação com outros fármacos (um com anastrozol e outro com gonadotrofina coriônica humana), um comparando CC com enclomifeno e dois comparando CC com terapia à base de testosterona (um com formulação parenteral e outro com formulação intranasal).

Em relação às posologias utilizadas, dois estudos empregaram o CC em monoterapia na dose de 25 mg em dias alternados. Um estudo utilizou a dose fixa de 50 mg ao dia, enquanto outro adotou diferentes esquemas, sendo o mais frequente (86%) o uso de 25 mg em dias alternados. Um artigo não especificou a dose administrada. Um estudo comparou o uso de CC com testosterona parenteral, sem detalhamento das dosagens. Outro comparou CC e enclomifeno, com ajuste posológico baseado na resposta clínica.

Em um estudo, a dose inicial mais comum de CC foi de 50 mg, sendo administrada em dias alternados em 68% dos casos e diariamente em 23%, associado ou não ao anastrozol (1 mg, de uma a três vezes por semana, conforme sintomas de hiperestrogenemia). Outro trabalho avaliou o uso de CC 25 mg a cada dois dias, isoladamente ou em combinação com gonadotrofina coriônica humana, cuja dose não foi especificada. Por fim, um estudo analisou a transição do CC (25 a 50 mg/dia) para Testosterona intranasal (11 mg, duas vezes ao dia, via intranasal).

Todos os estudos analisados demonstraram resultados positivos com o uso do CC, evidenciando melhora nos níveis de testosterona total (TT) e nos sintomas associados ao hipogonadismo (tabela 3). Entretanto, no estudo que comparou CC e enclomifeno, este último apresentou superioridade em relação à menor ocorrência de efeitos adversos (tabela 4). Nos dois estudos que compararam o CC com as formas de TRT (parenteral e intranasal), os tratamentos com testosterona mostraram-se significativamente superior em termos de eficácia.

Tabela 3 – Principais achados dos estudos.

Autor/Ano	Principais Achados Clínicos e Laboratoriais
Saffati <i>et al.</i> (2024)	<p>E2: Enclomifeno promoveu menor elevação, $-5,92$ pg/mL (IQR: $-17,71-26,8$) contra $+17,5$ pg/mL (IQR: $4,1-51,8$) com CC ($P = 0,001$)</p> <p>TT: Ambos aumentaram os níveis, $+98$ ng/dL (IQR: $-18-684,5$) com clomifeno e $+166$ ng/dL (IQR: $42,5-683$) com Enclomifeno ($P = 0,20$)</p> <p>Hematócrito: Variação discreta e semelhante entre os grupos</p>
Dadhich <i>et al.</i> (2017)	<p>E2: Elevação semelhante entre os grupos, $+3,5$ ng/dL com CC e $+3,6$ ng/dL com TRT parenteral ($P = 0,87$)</p> <p>TT: Elevação de 235 para 438 ng/dL com CC ($P < 0,05$) e de 231 para 541 ng/dL com TRT parenteral ($P < 0,05$)</p> <p>Sintomas: Ambos os grupos apresentaram melhora clínica; A TRT parenteral teve maior impacto laboratorial e clínico ($P = 0,04$)</p>
Masterson <i>et al.</i> (2020)	<p>E2: Aumento significativo: $+18$ pg/mL (IQR: $11,35-24,6 \rightarrow 25,7-43$) ($P < 0,00001$)</p> <p>TT: Elevação de 226 para 389 ng/dL (IQR: $156-262 \rightarrow 263-592$), variação de $+102\%$ ($P < 0,00001$)</p> <p>Outros efeitos: E2 basal não foi preditor da resposta ao tratamento.</p>
Keihani <i>et al.</i> (2020)	<p>TT: $69,5\%$ dos pacientes apresentaram elevação de 259,7 para 593,8 ng/dL com CC e $30,5\%$ apresentaram elevação de 236,1 para 665,0 ng/dL com terapia combinada ao anastrozol ($P < 0,001$)</p> <p>Outros efeitos: Obesidade e E2 basal elevado foram preditores da necessidade de anastrozol durante o tratamento.</p>

Autor/Ano	Principais Achados Clínicos e Laboratoriais
Delu <i>et al.</i> (2020)	Melhora observada independentemente do nível basal de testosterona. TT: Elevação de 256 para 630 ng/dL com CC. Outros efeitos: Aumento da concentração espermática após o tratamento.
Kavoussi <i>et al.</i> (2021)	E2: Menor elevação com Natesto (P = 0,0001) TT: Níveis semelhantes entre os grupos (P = 0,842) Sintomas: 92,7% relataram superioridade do Natesto na melhora da libido. Sem diferença nos parâmetros seminais entre tratamentos em 3 meses.
Huijben <i>et al.</i> (2023)	Resultados hormonais: 89% apresentaram resposta bioquímica TT: elevação de ≈259 para 461 ng/dL * Sintomas: 74% relataram melhora clínica Outros efeitos: Eficácia sustentada por até 8 anos de acompanhamento.
Henriksen <i>et al.</i> (2024)	TT: Resposta variou entre os indivíduos, com 50% atingindo níveis normais.
Bendre <i>et al.</i> (2015)	100% dos pacientes responderam ao tratamento TT: elevação de 233 (±66) para 581 (±161) ng/dL Sintomas: Relato de melhora clínica, sem detalhes específicos.

* = Valores convertidos de nmol/L para ng/dL. TT = Testosterona Total. E2 = Estradiol. Natesto = Testosterona intranasal.

Fonte: elaborado pelo autor.

Tabela 4 – Eventos adversos relatados nos estudos.

Autor/Ano	Eventos Adversos e Observações	Frequência dos Eventos
Saffati <i>et al.</i> (2024)	Diminuição da libido, diminuição de energia, alterações de humor. Diferença estatisticamente significativa favorecendo enclomifeno.	CC: 47% Enclomifeno: 13,8% P = 0,001
Dadhich <i>et al.</i> (2017)	Não detalhados especificamente. Alerta para possível impacto negativo do CC na libido.	Não informada
Masterson <i>et al.</i> (2020)	Não avaliados sistematicamente. Limitação reconhecida do estudo.	Não aplicável
Keihani <i>et al.</i> (2020)	Alterações de humor, fadiga, cefaleia, queda da libido, aumento do hematócrito. Eventos leves e manejáveis.	9,1% dos pacientes
Delu <i>et al.</i> (2020)	Descritos como mínimos. Sem detalhamento específico fornecido.	Não informada

Autor/Ano	Eventos Adversos e Observações	Frequência dos Eventos
Kavoussi <i>et al.</i> (2021)	Intolerância à via intranasal de Natesto. Relacionados ao Natesto, não ao CC.	3 de 60 pacientes elegíveis
Huijben <i>et al.</i> (2023)	Ondas de calor, agitação, alterações visuais, sensibilidade mamilar. Maioria leves; um caso de embolia pulmonar com fatores de risco.	10% dos pacientes
Henriksen <i>et al.</i> (2024)	Cefaleia, tontura, alterações de humor. Nenhum evento adverso grave documentado.	Frequência baixa, eventos leves
Bendre <i>et al.</i> (2015)	Não relatado. Não se aplica.	Não se aplica

Fonte: elaborado pelo autor.

DISCUSSÃO

A análise dos estudos incluídos demonstra de forma consistente e robusta que o CC é altamente eficaz no aumento dos níveis de testosterona em homens com hipogonadismo secundário. Huijben *et al.*, 2023, no maior estudo específico sobre hipogonadismo (n=153), documentaram resposta bioquímica em 89% dos pacientes, com aumento sustentado da TT de 9 para 16 nmol/L. Esta eficácia foi confirmada de forma independente por Masterson *et al.*, 2020, que observaram taxa de resposta idêntica (89%) com aumento mediano da TT de 226 para 389 ng/dL em apenas 71 dias de tratamento.

A magnitude dos aumentos hormonais é clinicamente significativa, com estudos demonstrando elevações que frequentemente duplicam ou triplicam os níveis basais. Delu *et al.*, 2020, relataram aumento mediano de 256 para 630 ng/dL, enquanto V. Bendre *et al.*, 2015, documentaram elevação de 233 para 581 ng/dL em jovens obesos.

A melhora dos sintomas hipogonádicos representa um aspecto fundamental da eficácia terapêutica que foi adequadamente avaliada em apenas uma minoria dos estudos incluídos. Huijben *et al.*, 2023, forneceram os dados mais robustos, reportando melhora dos sintomas hipogonádicos em 74% dos 153 pacientes, com tempo mediano de 3 meses para início dos benefícios clínicos. Crucialmente, 81% dos pacientes apresentaram resposta combinada tanto bioquímica quanto clínica, demonstrando correlação entre normalização hormonal e melhora sintomática.

A avaliação do perfil de segurança do CC revela um panorama geralmente favorável, mas com algumas preocupações específicas que merecem consideração cuidadosa. Huijben *et al.*, 2023, reportaram eventos adversos em apenas 10% dos pacientes durante acompanhamento mediano de 10 meses, sendo os mais frequentes os fogachos (5 pacientes) e agitação (4 pacientes). Outras reações

relatadas em menor frequência incluíram alterações visuais (2 pacientes), sensibilidade mamilar (2 pacientes), mudança de humor (1 paciente), ganho de peso (1 paciente), visão embaçada (1 paciente), cefaleia (1 paciente) e tontura (1 paciente).. Embora um paciente tenha desenvolvido embolia pulmonar no quarto ano de seguimento, este apresentava histórico prévio de trombose de extremidade inferior, sugerindo predisposição individual.

Keihani *et al.*, 2020, documentaram eventos adversos em 9,1% dos pacientes, todos de intensidade leve, incluindo alterações de humor/irritabilidade (3,8%), fadiga (1,3%) e cefaleia (0,9%).

Apesar da eficácia geral, foram identificadas limitações importantes que podem comprometer o sucesso terapêutico em subgrupos específicos de pacientes. A elevação do Estradiol (E2) representa uma das principais preocupações, com Keihani *et al.*, 2020, demonstrando que 30,5% dos pacientes necessitaram adição de anastrozol devido à elevação excessiva do E2. Este problema 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.

Dadhich *et al.*, 2017, identificaram uma preocupação adicional ao documentar possível piora da libido com CC, observando redução do escore específico de libido de 3,75 para 3,2 (P=0,04), contrastando com melhora observada com TRT. Esta limitação foi confirmada por Kavoussi *et al.*, 2021, que observaram melhora significativa da libido em 92,7% dos pacientes após conversão do CC para Natesto, associada à redução dos níveis de E2 de 44,2 para 26,0 pg/mL.

A identificação de fatores que predizem sucesso ou falha terapêutica é crucial para individualização do tratamento. Masterson *et al.*, 2020, demonstraram que níveis elevados de hormônio folículo estimulante e hormônio luteinizante pré-tratamento estão associados a menor magnitude de resposta de TT, enquanto níveis de E2 basal não apresentam valor preditivo. Interessantemente, idade mais avançada também foi associada a menor resposta (coeficiente $\beta = -7,428$ por ano de idade).

Huijben *et al.*, 2023, identificaram que níveis baixos ou normais de hormônio luteinizante no início do tratamento predizem melhor resposta tanto bioquímica quanto clínica, sugerindo que a preservação da responsividade pituitária é fundamental para o sucesso terapêutico.

Bendre *et al.*, 2015 forneceram dados únicos sobre jovens obesos (18-21 anos), demonstrando que o CC é eficaz nesta população, com todos os 11 participantes apresentando resposta significativa (TT de 233 para 581 ng/dL), sugerindo que a idade jovem não prejudica a responsividade ao tratamento.

Um aspecto fundamental para a utilidade clínica do CC é a sustentabilidade dos efeitos terapêuticos ao longo do tempo. Huijben *et al.*, 2023, forneceram dados excepcionais neste aspecto, demonstrando que a eficácia do CC se mantém estável por até 8 anos de tratamento contínuo, com sustentação dos níveis elevados de TT, testosterona livre, hormônio luteinizante, hormônio folículo estimulante e globulina ligadora de hormônios sexuais.

Saffati *et al.*, 2024, reportaram duração mediana de tratamento de 18,7 meses, indicando que muitos pacientes mantêm o tratamento por períodos prolongados, embora este estudo tenha sido limitado pela conversão de muitos pacientes para enclomifeno.

Vários estudos incluídos forneceram comparações diretas com outras modalidades terapêuticas, oferecendo perspectiva sobre o posicionamento do CC no arsenal terapêutico. Dadhich *et al.*, 2017 demonstraram que, embora ambos os tratamentos sejam eficazes, a TRT produz maior aumento absoluto da testosterona total (310 versus 233 ng/dL) e superior resolução sintomática, melhorando significativamente libido, energia, força, humor e função erétil, enquanto o CC mostrou benefício significativo apenas no desempenho esportivo.

Saffati *et al.*, 2024, forneceram comparações com enclomifeno, demonstrando eficácia hormonal similar mas perfil de segurança superior do enclomifeno, com incidência significativamente menor de eventos adversos (13,8% versus 47% para CC), especialmente relacionados aos efeitos estrogênicos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise dos nove estudos incluídos, totalizando 774 participantes com seguimento de até 8 anos, confirma que o CC é uma opção eficaz e segura no tratamento do hipogonadismo secundário em homens adultos. Aproximadamente 89% dos pacientes apresentaram resposta hormonal significativa, com níveis de testosterona total frequentemente duplicados ou triplicados. A melhora clínica, quando avaliada, ocorreu em cerca de 74% dos casos, com início médio aos três meses de tratamento.

O perfil de segurança mostrou-se favorável, com eventos adversos leves em 9–10% dos pacientes e baixa taxa de complicações graves. A principal limitação foi a elevação do E2, exigindo o uso de anastrozol em cerca de 30% dos casos, especialmente entre obesos. Fatores como baixos níveis de LH e menor idade predizem melhor resposta, enquanto obesidade e gonadotrofinas elevadas indicam maior risco de falha ou necessidade de tratamento combinado.

O CC se destaca como alternativa especialmente útil para homens jovens, obesos ou com desejo de preservar a fertilidade. No entanto, ainda há necessidade de ensaios clínicos controlados de longo prazo e comparações diretas com outras terapias para consolidação de sua posição terapêutica. Com base nas evidências atuais, o uso do citrato de clomifeno é recomendado, com monitoramento regular do estradiol e consideração de terapia adjuvante conforme o perfil do paciente.

REFERÊNCIAS

- Andre Emanuilov Manov, & Elizabeth Jane Bengé. (2022). Treatment of male hypogonadism with clomiphene citrate- where do we stay? *GSC Advanced Research and Reviews*, 13(1), 092–096. <https://doi.org/10.30574/gscarr.2022.13.1.0272>
- Câmara, L. C. (2024a). Identifying Factors Predicting Response to Clomiphene Citrate in Male Hypogonadism and Infertility. *Asian Journal of Medicine and Health*, 22(12), 221–223. <https://doi.org/10.9734/ajmah/2024/v22i121151>
- Câmara, L. C. (2024b). Overview of Clomiphene Citrate Use in Male Hypogonadism and Infertility. *Asian Journal of Medicine and Health*, 22(12), 232–240. <https://doi.org/10.9734/ajmah/2024/v22i121153>
- Câmara, L. C. (2025). Evidence-Based Prescription Strategies for Clomiphene Citrate in Male Hypogonadism and Fertility Management. *Asian Journal of Research in Medical and Pharmaceutical Sciences*, 14(1), 1–7. <https://doi.org/10.9734/ajrimps/2025/v14i1289>
- Cangiano, B., Cacciatore, C., Persani, L., & Bonomi, M. (2017). Switch to restoration therapy in a testosterone treated central hypogonadism with erythrocytosis. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports*, 2017. <https://doi.org/10.1530/edm-17-0055>
- Da Ros, C. T., Da Ros, L. U., & Da Ros, J. P. U. (2022). The role of clomiphene citrate in late onset male hypogonadism. *International Braz J Urol*, 48(5), 850–856. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2021.0724>
- Dadhich, P., Ramasamy, R., Scovell, J., Wilken, N., & Lipshultz, L. (2017). Testosterone versus clomiphene citrate in managing symptoms of hypogonadism in men. *Indian Journal of Urology*, 33(3), 236–240. https://doi.org/10.4103/iju.IJU_372_16
- Delu, A., Kiltz, R. J., Kuznetsov, V. A., & Trussell, T. L. (2020). Clomiphene citrate improved testosterone and sperm concentration in hypogonadal males. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 66(6), 364–369. <https://doi.org/10.1080/19396368.2020.1822457>
- DiGiorgio, L., & Sadeghi-Nejad, H. (2016). Off label therapies for testosterone replacement. In *Translational Andrology and Urology* (Vol. 5, Issue 6, pp. 844–849). AME Publishing Company. <https://doi.org/10.21037/tau.2016.08.15>
- Herzog, B. J., Nguyen, H. M. T., Soubra, A., & Hellstrom, W. J. G. (2020). Clomiphene Citrate for Male Hypogonadism and Infertility: An Updated Review. In *Androgens* (Vol. 1, Issue 1, pp. 62–69). Mary Ann Liebert Inc. <https://doi.org/10.1089/andro.2020.0005>
- Huijben, M., Lock, M. T. W. T., de Kemp, V. F., Beck, J. J. H., De Kort, L. M. O., & van Breda, H. M. K. (2023). Clomiphene citrate: A potential alternative

for testosterone therapy in hypogonadal males. *Endocrinology, Diabetes and Metabolism*, 6(3). <https://doi.org/10.1002/edm2.416>

Huijben, M., Lock, M. T. W. T., de Kemp, V. F., de Kort, L. M. O., & van Breda, H. M. K. (2022). Clomiphene citrate for men with hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. In *Andrology* (Vol. 10, Issue 3, pp. 451–469). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/andr.13146>

Kavoussi, P. K., Machen, G. L., Gilkey, M. S., Chen, S. H., Kavoussi, K. M., Esqueda, A., Winger, J. D., Barsky, M., & Kavoussi, S. K. (2021). Converting Men From Clomiphene Citrate to Natesto for Hypogonadism Improves Libido, Maintains Semen Parameters, and Reduces Estradiol. *Urology*, 148, 141–144. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.11.047>

Kavoussi, P. K., Machen, G. L., Wenzel, J. L., Ellis, A. M., Kavoussi, M., Kavoussi, K. M., & Kavoussi, S. K. (2019). Medical Treatments for Hypogonadism do not Significantly Increase the Risk of Deep Vein Thrombosis Over General Population Risk. *Urology*, 124, 127–130. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2018.11.009>

Keihani, S., Alder, N. J., Cheng, P. J., Stoddard, G. J., Pastuszak, A. W., & Hotaling, J. M. (2020). Obesity and baseline estradiol levels are independent predictors for initiation of anastrozole in hypogonadal men on clomiphene citrate. *World Journal of Men's Health*, 38. <https://doi.org/10.5534/WJMH.190160>

Lin, B., & Twigg, S. M. (2023). Dose-dependent response to long-term clomiphene citrate in male functional hypogonadotropic hypogonadism. *Endocrinology, Diabetes and Metabolism Case Reports*, 2023(1). <https://doi.org/10.1530/EDM-22-0242>

Manov, A., Hatharasinghe, A., & Acaralp, S. (n.d.). *Annals of Clinical Case Studies and Reports Case Report Effective Treatment of Secondary Hypogonadism with Clomiphene Citrate in a Male Patient with Secondary Polycythemia and History of Transient Ischemic Attack*. www.manuscriptscientific.com

Masterson, J. M., Cohen, J., Blachman-Braun, R., MacHen, G. L., Sandlow, J., & Ramasamy, R. (2020). Pre-treatment estradiol does not predict testosterone response to clomiphene citrate. *Translational Andrology and Urology*, 9(2), 609–613. <https://doi.org/10.21037/tau.2020.01.30>

Mushannen, T., Cortez, P., Stanford, F. C., & Singhal, V. (2019). Obesity and Hypogonadism—A Narrative Review Highlighting the Need for High-Quality Data in Adolescents. *Children*, 6(5), 63. <https://doi.org/10.3390/children6050063>

Panner Selvam, M. K., Baskaran, S., Tannenbaum, J., Greenberg, J., Shalaby, H. Y., Hellstrom, W. J. G., & Sikka, S. C. (2023). Clomiphene Citrate in the Management of Infertility in Oligospermic Obese Men with Hypogonadism: Retrospective Pilot Study. *Medicina (Lithuania)*, 59(11). <https://doi.org/10.3390/medicina59111902>

Rodriguez, K. M., Pastuszak, A. W., & Lipshultz, L. I. (2016). Enclomiphene citrate for the treatment of secondary male hypogonadism. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 17(11), 1561–1567. <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1204294>

Saffati, G., Kassab, J., Rendon, D. O., Hinojosa-Gonzalez, D. E., Kronstedt, S., Lipshultz, L. I., & Khera, M. (2024). Safety and efficacy of enclomiphene and clomiphene for hypogonadal men. *Translational Andrology and Urology*, 13(9), 1984–1990. <https://doi.org/10.21037/tau-24-238>

Shahid, Z., Kim, G. E., Mousa, T., AlSehli, Z., & Al-Qahtani, A. (2025). Clomiphene-induced myocardial infarction in a young male: A case report of a rare cardiovascular complication. *Science Progress*, 108(3). <https://doi.org/10.1177/00368504251349392>

Tienforti, D., Castellini, C., Di Giulio, F., Totaro, M., Dalmazio, G., Spagnolo, L., Muselli, M., Corona, G., Baroni, M. G., & Barbonetti, A. (2023). Selective modulation of estrogen receptor in obese men with androgen deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Andrology*, 11(6), 1067–1076. <https://doi.org/10.1111/andr.13373>

Trinh, T. S., Hung, N. B., Hien, L. T. T., Tuan, N. A., Pho, D. C., Dung, Q. A., Do, D. A., Quang, H. D., Van Ai, H., & Hung, P. N. (2021). Evaluating the combination of human chorionic gonadotropin and clomiphene citrate in treatment of male hypogonadotropic hypogonadism: A prospective study. *Research and Reports in Urology*, 13, 357–366. <https://doi.org/10.2147/RRU.S315056>

V. Bendre, S., & J. Murray, P. (2015). Clomiphene Citrate Effectively Increases Testosterone in Obese, Young, Hypogonadal Men. *Reproductive System & Sexual Disorders*, 04(04). <https://doi.org/10.4172/2161-038x.1000155>.