

Eficácia do citrato de clomifeno no tratamento do hipogonadismo hipogonadotrófico: uma revisão de literatura

Efficacy of clomiphene citrate in the treatment of hypogonadotropic hypogonadism: a literature review

Eficacia del citrato de clomifeno en el tratamiento del hipogonadismo hipogonadotrófico: revisión bibliográfica

Rafael Gonçalves Murray Mariz¹, Thais Rodrigues Neves², Iberico Alves Fontes³, Nardo da Silva Ouriques⁴

Como citar esse artigo. Mariz RGM, Neves TR, Fontes IA, Ouriques NS. Eficácia do citrato de clomifeno no tratamento do hipogonadismo hipogonadotrófico: uma revisão de literatura. Rev Pró-UniversUS. 2024; 15(2):28-33.



Resumo

Introdução: O hipogonadismo hipogonadotrófico masculino é uma síndrome clínica causada por deficiência androgênica, caracterizada pelo nível de testosterona total menor que 300 ng/dL e amplo espectro de sintomas. Além disso, o hipogonadismo hipogonadotrófico pode ocorrer por causas orgânicas ou funcionais, sendo ambas, atualmente, tratadas com terapia de reposição de testosterona (TRT). Entretanto, a TRT apresenta contraindicações e efeitos colaterais graves, como infertilidade. Devido a isso, outras classes de fármacos vêm sendo utilizadas como opção para o tratamento do hipogonadismo hipogonadotrófico funcional, como os moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (SERMS). O citrato de clomifeno (CC) é o SERM mais estudado para o tratamento de deficiência de testosterona. Assim, o objetivo desta revisão de literatura foi avaliar a eficácia do citrato de clomifeno por meio da análise de ensaios clínicos controlados que compararam os resultados do tratamento com CC ao tratamento com placebo e/ou outros fármacos. **Método:** Foi realizada uma busca por trabalhos prévios nas plataformas PubMed, BVS e CENTRAL e um total de 7 artigos científicos foram incluídos após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão. **Resultados e discussão:** Através dos estudos analisados, o CC mostrou-se eficaz no tratamento do hipogonadismo hipogonadotrófico masculino, sendo capaz de aumentar os níveis séricos de testosterona total, testosterona livre, estradiol, dihidrotestosterona, hormônio luteinizante, hormônio folículo estimulante e estimular a espermatogênese. **Conclusão:** O Citrato de Clomifeno se apresenta como opção terapêutica eficaz para o tratamento de hipogonadismo hipogonadotrófico do tipo funcional por melhorar parâmetros bioquímicos e sintomatológicos, além de ter poucos efeitos colaterais reportados.

Palavras-chave: Hipogonadismo hipogonadotrófico; Clomifeno; Eficácia.

Abstract

Introduction: Male hypogonadotropic hypogonadism is a clinical syndrome caused by androgen deficiency, characterized by total testosterone levels below 300 ng/dL and a broad spectrum of symptoms. Furthermore, hypogonadotropic hypogonadism can occur due to organic or functional causes, both of which are currently treated with testosterone replacement therapy (TRT). However, TRT has contraindications and severe side effects, such as infertility. Due to this, other classes of drugs have been used as options for the treatment of functional hypogonadotropic hypogonadism, such as selective estrogen receptor modulators (SERMS). Clomiphene citrate (CC) is the most studied SERM for the treatment of testosterone deficiency. Therefore, the objective of this literature review was to evaluate the effectiveness of clomiphene citrate through the analysis of controlled clinical trials that compared the results of treatment with CC to treatment with placebo and/or other drugs. **Methods:** A search for previous works was carried out on the PubMed, BVS and CENTRAL and a total of 7 scientific articles were included after applying inclusion and exclusion criteria. **Results and discussion:** Through the studies analyzed, CC proved to be effective in the treatment of male hypogonadotropic hypogonadism, being able to increase serum levels of total testosterone, free testosterone, estradiol, dihydrotestosterone, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and stimulate spermatogenesis. **Conclusion:** Clomiphene Citrate presents itself as an effective therapeutic option for the treatment of functional hypogonadotropic hypogonadism, as it improves biochemical and symptomatological parameters, in addition to having few reported side effects.

Key words: Health Hypogonadotropic hypogonadism; Clomiphene; Effectiveness.

Resumen

Introducción: El hipogonadismo hipogonadotrófico masculino es un síndrome clínico causado por la deficiencia de andrógenos, caracterizado por niveles totales de testosterona inferiores a 300 ng/dl y una amplia gama de síntomas. Además, puede tener causas orgánicas o funcionales, ambas tratadas actualmente con terapia de reemplazo de testosterona (TRT). Sin embargo, la TRT tiene contraindicaciones y serios efectos secundarios, como la infertilidad. Por esto, se han utilizado otros tipos de fármacos como opciones para tratar el hipogonadismo hipogonadotrófico funcional, como los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs). El citrato de clomifeno (CC) es el SERM más estudiado para tratar la deficiencia de testosterona. El objetivo de esta revisión fue evaluar la efectividad del citrato de clomifeno, analizando ensayos clínicos controlados que compararon los resultados del tratamiento con CC frente al tratamiento con placebo u otros fármacos. **Métodos:** Se realizó una búsqueda en PubMed, BVS y CENTRAL y se incluyeron 7 artículos científicos después de aplicar criterios de inclusión y exclusión. **Resultados y discusión:** Los estudios analizados mostraron que el CC es eficaz en el tratamiento del hipogonadismo hipogonadotrófico masculino, ya que puede aumentar los niveles séricos de testosterona total, testosterona libre, estradiol, dihidrotestosterona, hormona luteinizante, hormona folículo estimulante y estimular la espermatogénesis. **Conclusión:** El Citrato de Clomifeno es una opción terapéutica eficaz para tratar el hipogonadismo hipogonadotrófico funcional, ya que mejora los parámetros bioquímicos y sintomáticos, con pocos efectos secundarios reportados.

Palabras clave: Hipogonadismo hipogonadotrófico; Clomifeno; Efectividad.

Afiliação dos autores:

¹Discente do Curso de Medicina - Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil. E-mail: rafaelgmmariz@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9833-8799>.

²Discente do Curso de Medicina - Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil. E-mail: rodriguesneves.t28@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6931-1112>.

³Docente do Curso de Educação Física, Mestrado em Ciências da Atividade Física - Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil. E-mail: ibericoalves@hotmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2811-6019>.

⁴Docente do Curso de Medicina, Mestrado em Medicina - Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil. E-mail: n.ouriques@hotmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7810-7952>.

E-mail de correspondência: rafaelgmmariz@gmail.com

Recebido em: 16/10/23 Aceito em: 14/06/24.

Introdução

O hipogonadismo masculino é uma síndrome clínica causada por deficiência androgênica, definida pela Associação Americana de Urologia como o nível de testosterona total menor que 300 ng/dL, aferido pela manhã, em duas ocasiões diferentes^{1,2}. Sendo caracterizada por um amplo espectro de sintomas, que vão desde disfunções sexuais, como baixa de libido, diminuição das ereções matinais e impotência sexual, até sintomas inespecíficos, como cansaço, depressão, dificuldade de concentração, perda de massa muscular, aumento da gordura corporal e diminuição de densidade mineral óssea³⁻⁵.

A produção de testosterona é controlada pelo eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG) da seguinte forma: o hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), produzido pelo hipotálamo, estimula a hipófise a liberar os hormônios folículo-estimulante (FSH) e luteinizante (LH)⁵. Por sua vez, o LH regula a secreção de testosterona pelas células de Leydig e o FSH estimula a espermatogênese nos testículos, através das células de Sertoli^{5,6}. Quando a baixa produção de testosterona ocorre devido a um problema testicular, o hipogonadismo é classificado como hipogonadotrófico ou primário, por outro lado, quando é causado por uma disfunção hipotalâmica ou hipofisária, que leva à baixa secreção de LH e FSH, é chamado de hipogonadotrófico ou secundário^{3,5}.

Ademais, o hipogonadismo hipogonadotrófico pode ocorrer através de causas orgânicas, nas quais há lesão estrutural do eixo hipotalâmico-hipofisário, ou através de causas funcionais, em que o eixo encontra-se estruturalmente intacto, porém com produção de gonadotrofinas suprimida, podendo ser secundárias a diabetes mellitus, obesidade, drogas (glicocorticoides, opioides e esteroides anabolizantes), AIDS, déficit energético e idade^{5,7}. O tratamento do hipogonadismo hipogonadotrófico funcional consiste no tratamento da causa base e na terapia de reposição de testosterona (TRT), para melhoria dos sintomas hipogonadais⁷⁻¹².

Entretanto, apesar de ser a terapia de escolha, a TRT apresenta efeitos colaterais importantes como ginecomastia, acne grave, atrofia testicular, eritrocitose, aumento do antígeno prostático específico (PSA) e infertilidade, por suprimir a espermatogênese^{3,5}. Além disso, é contraindicada em pessoas com alto risco para câncer de próstata,

histórico de câncer de mama, trombofilia, hematócrito elevado, apneia obstrutiva grave do sono não tratada, insuficiência cardíaca não controlada e infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral nos últimos 6 meses^{3,5}.

Devido a isso, outras classes de fármacos vêm sendo utilizadas como opção para o tratamento do hipogonadismo hipogonadotrófico masculino de causa funcional, como as gonadotrofinas, os inibidores de aromatase (IA) e os moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (SERMS)^{5,13}. Os SERMS atuam bloqueando o feedback negativo do estradiol para o hipotálamo, aumentando a secreção de LH e a produção de testosterona, sendo o citrato de clomifeno (CC) o mais estudado para tratamento de deficiência de testosterona^{2,5}.

O citrato de clomifeno é utilizado *offlabel* como tratamento para restaurar níveis de testosterona e promover ou preservar a espermatogênese e é bem tolerado, com apresentação de raros efeitos colaterais, tais como, cefaleia, alterações visuais e ginecomastia^{2,5,14}. Inclusive, quando comparado a TRT, demonstrou ter um risco consideravelmente menor de aumento do hematócrito, além de preservar a fertilidade e não levar a alterações nos níveis de hemoglobina, PSA e colesterol^{2,15-17}. Desta forma, o objetivo desta revisão de literatura foi avaliar a eficácia do citrato de clomifeno, por meio da análise de ensaios controlados que compararam os resultados do tratamento com CC ao tratamento com placebo e/ou outros fármacos, como testosterona, anastrozol e gonadotrofina coriônica humana (hCG).

Metodologia

Trata-se de um estudo executado por meio de uma revisão integrativa da literatura, cujo levantamento de dados ocorreu no período de setembro de 2023. Na estratégia de busca foram utilizadas três bases de dados, sendo estas a National Library of Medicine (PubMed), a Embase por meio da Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca pelos artigos foi realizada utilizando-se os descritores “hypogonadism” e “clomiphene”, junto com o operador booleano “AND”. Foram incluídos no estudo artigos publicados nos últimos 10 anos (2013-2023), do tipo ensaio clínico controlado. Por sua vez, foram excluídos artigos que não analisaram de forma objetiva a intervenção à população de estudo, fugindo dessa forma à temática abordada, artigos duplicados e estudos sem texto completo disponível.

Resultados e Discussão

Foram encontrados um total 732 trabalhos, sendo 336 na base de dados BVS, 56 na CENTRAL e 340 na PubMed. Após a aplicação dos critérios de inclusão 50 artigos foram selecionados, sendo 17 na BVS, 24 da Embase, dentro da base de dados CENTRAL, e 9 na PubMed. Quando excluídos os artigos que não se encaixavam no tema, artigos sem texto completo disponível e artigos duplicados ficaram 7 estudos remanescentes (Figura 1).

No presente estudo foram avaliados 7 ensaios clínicos controlados, nos quais todos os pacientes incluídos apresentavam hipogonadismo hipogonadotrófico. Os ensaios clínicos analisaram a eficácia do citrato de clomifeno (CC) quando comparado ao anastrozol, gonadotrofina coriônica humana (hCG), gel de testosterona, injeção de testosterona e placebo. Em todos os trabalhos, o citrato de clomifeno mostrou-se uma boa alternativa no tratamento do hipogonadismo hipogonadotrófico masculino (Tabela 1).

Os resultados desse estudo demonstraram que os 7 trabalhos avaliados atestaram a eficácia do Citrato de Clomifeno no tratamento do

hipogonadismo hipogonadotrófico masculino, independente de qual tenha sido o grupo controle utilizado¹⁸⁻²². O CC mostrou-se capaz de elevar os níveis séricos de testosterona total^{18,20-23}, manter ou estimular a espermatogênese^{21,23,24}, aumentar a secreção de LH^{21,23,24} e melhorar os sintomas causados pela deficiência androgênica^{18,20-23}, o que demonstra o potencial de estimulação do eixo HHG¹⁸⁻²².

Observa-se que um dos ensaios clínicos avaliado comparou a diferença de eficácia de dois fármacos com potencial de tratamento do hipogonadismo hipogonadotrófico masculino, o CC, um modulador seletivo do receptor de estrogênio e o anastrozol, um inibidor da aromatase²². Ambos apresentaram aumento significativo dos níveis sérios de testosterona total, quando comparados com a linha de base, entretanto o grupo que utilizou CC teve aumento significativo maior que o grupo que utilizou anastrozol, tanto na mensuração em 6 semanas, quanto em 12 semanas, sem diferença significativa nos parâmetros seminais²². Embora

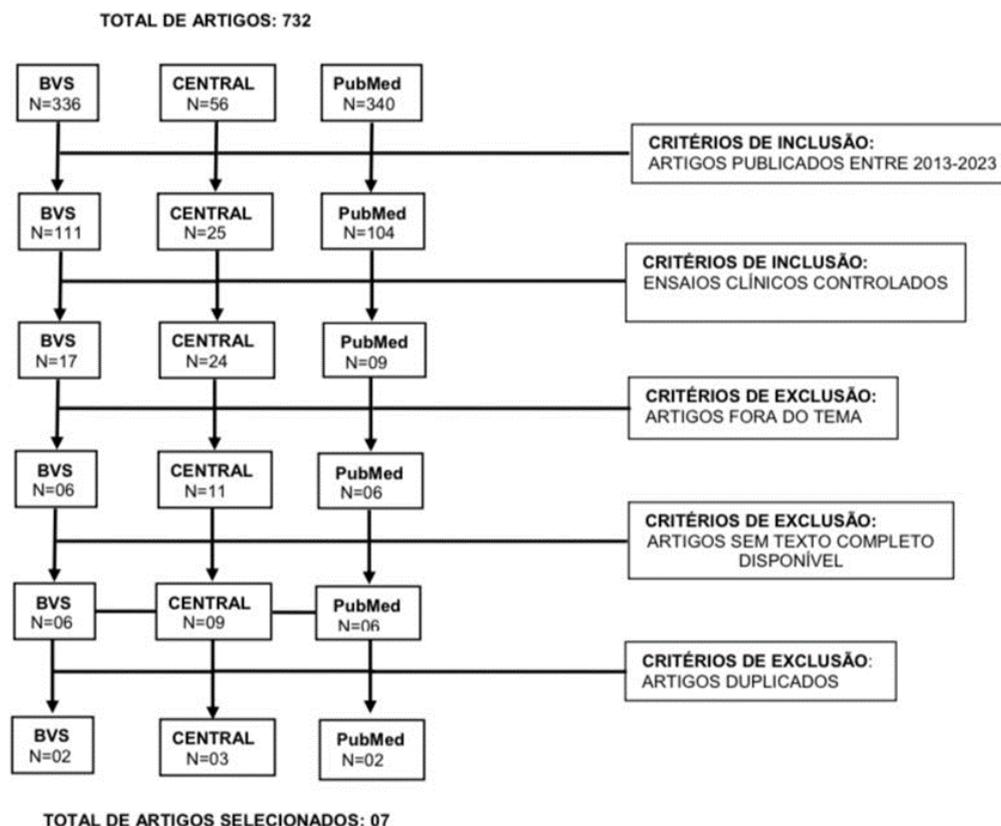


Figura 1: Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed, CENTRAL e BVS.

Fonte: Pesquisa dos Autores, 2023.

Tabela 1. Distribuição de artigos selecionados, segundo autores e ano de publicação, número amostral, posologia, tempo e conclusão..

Autor e ano	Amostra	Posologia	Tempo	Conclusão
<i>Pelusiet al. 2020</i> ¹⁸	N = 10	Clomifeno 25mg + Metformina 2g (N=6) Placebo + Metformina 2g (N=4)	12 semanas	O uso de CC com metformina aumentou significativamente os níveis séricos de testosterona, estradiol e DHT quando comparado ao grupo placebo
<i>Soares et al. 2018</i> ¹⁹	N = 78	Clomifeno 50mg (N=39) Placebo (N=39)	12 semanas	O uso de CC mostrou-se capaz de melhorar o perfil hormonal e a composição corporal, sendo uma alternativa ao tratamento de hipogonadismohipogonadotrófico em homens adultos
<i>Habouset al. 2018</i> ²⁰	N = 282	Clomifeno 50mg (N=95) hCG 5000IU (N=94) Ambos (N=94)	12 semanas	A testosterona total sérica aumentou com o uso de CC, de hCG e de CC + hCG, sem diferença significativa entre eles
<i>Kim et al. 2016</i> ²¹	N = 256	Clomifeno 12.5mg (N=43) Clomifeno 25mg (N=42) Gel de testosterona 1,62% (N=85) Placebo (N=86)	16 semanas	O uso de CC levou ao aumento do nível sérico de testosterona total, LH e FSH, além de manter a concentração de espermatozoides no intervalo normal. A normalização do nível sérico de testosterona total também foi observada com reposição de testosterona via gel, entretanto contagem de espermatozoide não foi normalizada
<i>Heloet al. 2015</i> ²²	N = 26	Clomifeno 25mg (N=13) Anastrozol 1mg (N=13)	12 semanas	O uso de CC resultou em níveis de testosterona significativamente mais elevados do que AZ. Não foram demonstradas diferenças significativas entre CC e AZ nos parâmetros seminais ou nos resultados relatados pelos pacientes
<i>Wiehle et al. 2015</i> ²³	N = 124	Clomifeno 12.5mg (N=27) Clomifeno 25mg (N=33) Gel de testosterona 1% (N=33) Placebo (N=28)	44 semanas	O uso de CC mostrou-se capaz de aumentar níveis séricos de testosterona total, LH e FSH, além de aumentar a contagem de espermatozoides. Por sua vez, o gel de testosterona é capaz de aumentar testosterona total, entretanto suprime a produção de LH, FSH e espermatozoides.
<i>Kaminetsky et al. 2013</i> ²⁴	N = 12	Clomifeno 25mg (N=6) Gel testosterona (N=6)	28 semanas	O uso de CC levou ao aumento do nível sérico de testosterona total e à restauração da contagem de espermatozoides, além de alterações no LH e FSH, que sugerem normalização da produção endógena de testosterona por estímulo ao eixo hipotalâmico-hipofisário

Notas: CC (Citrato de Clomifeno), AZ (Anastrozol), TT (Testosterona Total), LH (Hormônio Luteinizante), FSH (Hormônio Foliculo-Estimulante), DHT (Di-hidrotestosterona), hCG (Gonadotrofina Coriônica Humana). Fonte: Autores, 2023

Fonte: Pesquisa dos Autores, 2023.

ambos sejam capazes de tratar o hipogonadismo hipogonadotrófico funcional masculino, o CC mostrou-se superior²².

O estudo com maior número amostral (N=282) avaliou o nível de testosterona total e o impacto das terapias medicamentosas nos sintomas relatados, através do questionário qADAM (Quantitative Androgen Deficiency in the Aging Male) após utilização de CC, de hCG e a combinação de ambas as terapias (CC + hCG)²⁰. Apesar da testosterona ter aumentado significativamente nos três grupos em relação a linha de base, após 3 meses de acompanhamento foi demonstrada diferença significativa dos níveis séricos de testosterona entre os grupos CC e hCG, e os grupos CC + hCG e hCG²⁰. Por sua vez, não houve diferença estatística significativa entre o tratamento com CC e o tratamento combinado de CC + hCG²⁰. Em relação aos sintomas, todos os três grupos demonstraram melhoras significativas no questionário qADAM, sem diferença estatística entre eles²⁰. Vale ressaltar também que o CC possui preço consideravelmente mais acessível e é administrado por via oral, sendo mais bem tolerado que o hCG, que tem administração subcutânea ou intramuscular²⁰.

Além disso, dois trabalhos brasileiros avaliaram a eficácia do CC quando comparado ao placebo^{18,19}. Segundo Soares et al., o CC mostrou aumento significativo dos níveis séricos de testosterona total, testosterona livre, estradiol, globulina ligadora de hormônios sexuais (SHGB), FSH e LH, enquanto no grupo placebo não houve melhora dos parâmetros hormonais¹⁹. O aumento de LH e FSH durante a intervenção confirmam o potencial do CC de restaurar o eixo HHG quando não há disfunção testicular¹⁹. Enquanto Pelusiet al. avaliaram o efeito do CC com metformina nas células de Sertoli de homens obesos dismetabólicos com baixos níveis de testosterona e, embora não tenha sido capaz de influenciar positivamente nessas células, aumentou consideravelmente os níveis séricos de testosterona, estradiol e dihidrotestosterona, quando comparado ao grupo placebo¹⁸.

Por fim, os demais estudos compararam o uso de CC com a TRT, administrada topicamente com testosterona em gel, e foi demonstrado que o CC e a TRT com testosterona mostraram-se capazes de aumentar os níveis de testosterona sérica^{21,23,24}. Em relação ao CC, a dose de 25mg se mostrou-se mais

efetiva quando comparada à dose de 12.5 mg²¹. Ademais, o CC elevou também os níveis séricos de LH, FSH e a contagem de espermatozoides, enquanto a testosterona suprimiu a produção de LH, FSH e a espermatogênese^{21,23,24}. Após uma semana do fim do tratamento, os níveis de LH e FSH se aproximaram da linha basal no grupo que fez uso da TRT e continuaram aumentados no grupo que fez uso do CC^{21,23}. Entretanto, quando avaliados após um mês do fim do tratamento, os níveis de testosterona total de ambos os grupos retornaram aos valores pré-tratamento, sugerindo que, assim como na TRT, o uso de CC tenha que ser contínuo²⁴.

Considerações Finais

O hipogonadismo hipogonadotrófico masculino é uma doença de alta prevalência e com sintomas que levam a piora da qualidade de vida. O tratamento de escolha, a TRT, apresenta efeitos colaterais importantes, sendo a infertilidade o principal deles, devido ao bloqueio do eixo hipotalâmico hipofisário gonadal por *feedback* negativo, suprimindo a produção endógena de gonadotrofinas. Devido a isso, surge a necessidade de avaliar opções terapêuticas eficazes e seguras, principalmente para homens com intenção presente ou futura de ter filhos. Sendo assim, o CC se apresenta como opção terapêutica eficaz para o tratamento de hipogonadismo hipogonadotrófico do tipo funcional, por melhorar parâmetros bioquímicos e sintomatológicos, além de ter poucos efeitos colaterais reportados. Entretanto, mais estudos são necessários para definir a dose terapêutica ideal e para definir se é necessário o uso contínuo para manutenção do efeito clínico-laboratorial da droga.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse de nenhuma natureza.

Referências

1. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, Kurtz EG, Redmon JB, Chiles KA et al. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. *J Urol*. 2018; 200(2):423-432.
2. Krzastek SC, Smith RP. Non-testosterone management of male hypogonadism: an examination of the existing literature. *Transl Androl Urol*. 2020; 9(2):160-170.
3. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(5):1715-1744.
4. Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I, Zitzmann M, Toppari J, Forti G

- et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: Endorsing organization: European Society of Endocrinology. *Andrology*. 2020; 8(5):970-987.
5. Ide V, Vanderschueren D, Antonio L. Treatment of Men with Central Hypogonadism: Alternatives for Testosterone Replacement Therapy. *Int J Mol Sci*. 2020; 22(1):21.
6. Salonia A, Rastrelli G, Hackett G, Seminara SB, Huhtaniemi IT, Rey RA et al. Paediatric and adult-onset male hypogonadism. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5(1):38.
7. Spaziani M, Carlomagno F, Tarantino C, Angelini F, Vincenzi L, Gianfrilli D. New perspectives in functional hypogonadotropichypogonadism: beyond late onset hypogonadism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 1(4):1184530.
8. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Saad F, Luconi M, Lucchese M et al. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2013; 168(6):829-843.
9. Camacho EM, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM et al. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol*. 2013; 168(3):445-455.
10. Corona G, Vignozzi L, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Obesity and late-onset hypogonadism. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2015; 418(2):120-133.
11. Wong HK, Hoermann R, Grossmann M. Reversible male hypogonadotropic hypogonadism due to energy deficit. *Clin Endocrinol*. 2019; 91(1):3-9.
12. Santi D, Spaggiari G, Vena W, Pizzocaro A, Maggi M, Rochira V et al. The Prevalence of Hypogonadism and the Effectiveness of Androgen Administration on Body Composition in HIV-Infected Men: A Meta-Analysis. *Cells*. 2021; 10(8):2067.
13. Khara M, Adaikan G, Buvat J, Carrier S, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K et al. Diagnosis and Treatment of Testosterone Deficiency: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med*. 2016; 13(12):1787-1804.
14. Moskovic DJ, Katz DJ, Akhavan A, Park K, Mulhall JP. Clomiphene citrate is safe and effective for long-term management of hypogonadism. *BJU Int*. 2012; 110(10):1524-1528.
15. Taylor F, Levine L. Clomiphene citrate and testosterone gel replacement therapy for male hypogonadism: efficacy and treatment cost. *J Sex Med*. 2010; 7(1):269-276.
16. Chandrapal JC, Nielson S, Patel DP, Zhang C, Presson AP, Brant WO et al. Characterising the safety of clomiphene citrate in male patients through prostate-specific antigen, haematocrit, and testosterone levels. *BJU Int*. 2016; 118(6):994-1000.
17. Wheeler KM, Smith RP, Kumar RA, Setia S, Costabile RA, Kavoussi PK. A Comparison of Secondary Polycythemia in Hypogonadal Men Treated with Clomiphene Citrate versus Testosterone Replacement: A Multi-Institutional Study. *J Urol*. 2017; 197(4):1127-1131.
18. Pelusi C, Fanelli F, Baccini M, Triggiani V, Bartolomeo N, Carbone MD et al. Effect of clomiphene citrate treatment on the Sertoli cells of dysmetabolic obese men with low testosterone levels. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020; 92(1):38-45.
19. Soares AH, Horie NC, Chiang LAP, Caramelli B, Matheus MG, Campos AH et al. Effects of clomiphene citrate on male obesity-associated hypogonadism: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Obes (Lond)*. 2018; 42(5):953-963.
20. Habous M, Giona S, Tealab A, Aziz M, Williamson B, Nassar M et al. Clomiphene citrate and human chorionic gonadotropin are both effective in restoring testosterone in hypogonadism: a short-course randomized study. *BJU Int*. 2018; 122(5):889-897.
21. Kim ED, McCullough A, Kaminetsky J. Oral enclomiphene citrate raises testosterone and preserves sperm counts in obese hypogonadal men, unlike topical testosterone: restoration instead of replacement. *BJU Int*. 2016; 117(4):677-685.
22. Helo S, Ellen J, Mechlin C, Feustel P, Grossman M, Ditkoff E et al. A Randomized Prospective Double-Blind Comparison Trial of Clomiphene Citrate and Anastrozole in Raising Testosterone in Hypogonadal Infertile Men. *J Sex Med*. 2015; 12(8):1761-1769.
23. Wiehle RD, Fontenot GK, Wike J, Hsu K, Nydell J, Lipshultz L et al. Enclomiphene citrate stimulates testosterone production while preventing oligospermia: a randomized phase II clinical trial comparing topical testosterone. *FertilSteril*. 2014; 102(3):720-727.
24. Kaminetsky, J, Werner, M, Fontenot, G., Wiehle, RD. Oral enclomiphene citrate stimulates the endogenous production of testosterone and sperm counts in men with low testosterone: comparison with testosterone gel. *J Sex Med*. 2013; 10(6):1628-1635.