

CLOMIFENO

Tratamento da infertilidade feminina decorrente de distúrbios ovulatórios

Restaura os níveis adequados de testosterona em hipogonadismo

Manejo da infertilidade masculina idiopática

Reduz a ginecomastia

O citrato de **clomifeno** é um composto não esteroidal, conhecido como um modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM), que apresenta leve atividade estrogênica e moderada atividade antiestrogênica, variando de acordo com o tecido no qual são expressos os subtipos de receptores estrogênicos¹. Tem sido utilizado principalmente no tratamento de infertilidade feminina decorrente de anovulação, atuando no sistema hipotalâmico-hipofisário-ovariano, de forma a induzir a ovulação.

MECANISMO DE AÇÃO

Devido à similaridade estrutural com o estradiol, o **clomifeno** se liga a receptores deste hormônio localizados no hipotálamo e na hipófise, impedindo, assim, a retroalimentação negativa dos estrógenos endógenos. Esta inibição do feedback negativo evita a correta interpretação dos níveis de estrogênio circulantes e resulta no aumento da secreção de GnRH (hormônio liberador de gonadotrofina) pelo hipotálamo e das gonadotrofinas (FSH e LH) pela pituitária, o que, por sua vez, promove o crescimento folicular e a ovulação^{2,3}.

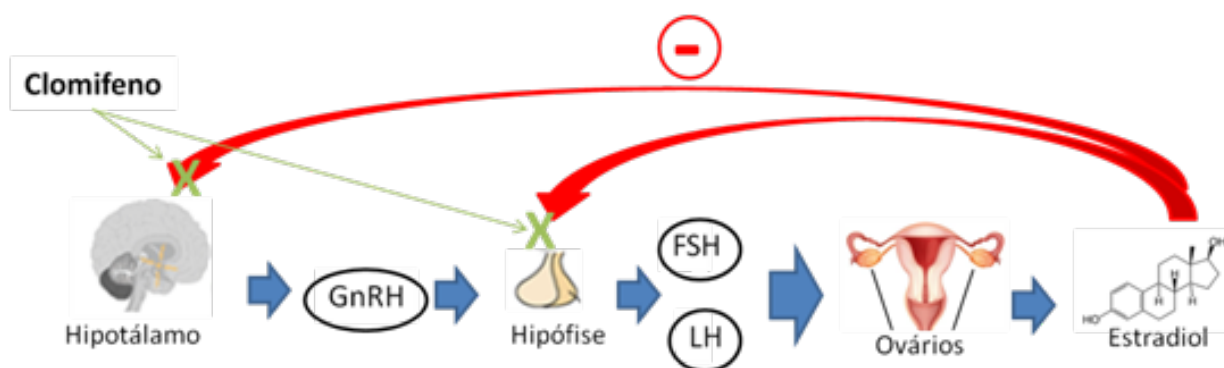


Figura 1. Esquema ilustrativo da inibição dos receptores estrogênicos hipotalâmicos e hipofisários.

Em mulheres ovulatórias, o citrato de **clomifeno** aumenta a frequência dos pulsos de liberação do GnRH, enquanto em mulheres anovulatórias portadoras da síndrome do ovário policístico (cujas frequência de liberação de GnRH costumava ser elevada), o tratamento eleva a duração dos pulsos de liberação^{4,5}. Ao longo do tratamento com citrato de **clomifeno**, os níveis de hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) aumentam, voltando a decair, geralmente, após o quinto dia de administração. Durante este ciclo, um ou mais folículos tendem a amadurecer, culminando com a ovulação¹.

Além disso, o citrato de **clomifeno** tem sido empregado na restauração dos níveis adequados de testosterona em homens hipogonádicos, pela ação antiestrogênica em nível hipotalâmico e hipofisário. Embora a testosterona seja o principal hormônio sexual dos homens, o estrogênio parece exercer um papel importante no controle da secreção das gonadotrofinas (FSH e LH). De forma geral, sabe-se que a testosterona é convertida a estrogênio via aromatização no hipotálamo, e este estrogênio liga-se a receptores envolvidos no sistema de feedback. O **clomifeno** é capaz de bloquear tal interação em nível de receptores, impedindo, conseqüentemente, a retroalimentação negativa promovida pelo estrogênio² (Figura 2).

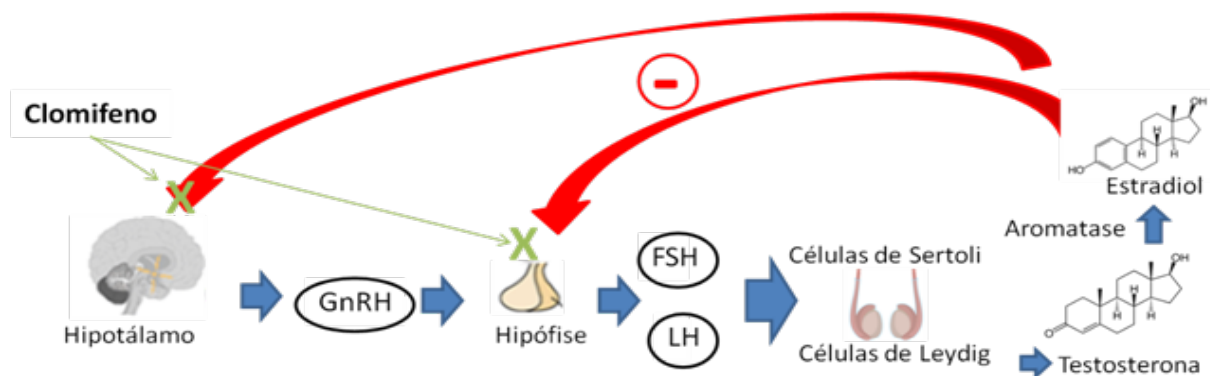


Figura 2. Esquema ilustrativo das ações do clomifeno sob o eixo hipotálamo-hipófise-testículos. Adaptado de: Hotaling & Patel, 2014.

EVIDÊNCIAS NA LITERATURA

ANOVULAÇÃO E SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO

A síndrome do ovário policístico (SOP) consiste em uma desordem endócrina e metabólica causada por fatores genéticos e cujas principais manifestações clínicas são decorrentes do hiperandrogenismo. Entre 90% e 95% das mulheres que freqüentam clínicas de fertilização apresentando anovulação são portadoras de SOP⁶. O citrato de **clomifeno** é considerado padrão-ouro para induzir a ovulação em pacientes com SOP⁷. Após o tratamento, cerca de 60% a 85% das pacientes obtém sucesso na ovulação. Vale ressaltar que fatores como testosterona total, índice de massa corporal e visceral são alguns dos fatores que podem influenciar o sucesso do tratamento com citrato de **clomifeno**⁷.

O citrato de **clomifeno** é administrado por via oral, tipicamente durante 5 dias, com início no 2º ao 5º dia após o início do ciclo menstrual, ou seja, amenstruação

espontânea. Usualmente, inicia-se o tratamento com 50 mg ao dia, com acréscimo de 50 mg no ciclo subsequente até que a ovulação seja induzida⁸. Doses maiores podem ser necessárias em pacientes com elevado índice de massa corporal⁹. Em casos de falha na concepção após 3 a 4 ciclos de ovulação induzidos pelo **clomifeno**, recomenda-se avaliação para excluir outras causas de infertilidade¹.

DEFICIÊNCIA DE TESTOSTERONA E HIPOGONADISMO EM HOMENS

A deficiência masculina de testosterona é associada ao comprometimento da função sexual e qualidade de vida. Um estudo clínico prospectivo envolvendo 125 homens com níveis de testosterona inferior a 400 ng/dL demonstrou que o tratamento com 25 mg diários de citrato de **clomifeno** durante 3 meses foi capaz de estimular a produção endógena de testosterona. Não

foram observados os efeitos adversos comuns à reposição exógena de testosterona, como ginecomastia, irritação cutânea, atrofia testicular e declínio na contagem de espermatozoides¹⁰. Os resultados corroboram com outros trabalhos que evidenciaram o potencial do citrato de **clomifeno** (25 mg/dia) em elevar os níveis séricos de testosterona e melhorar o balanço testosterona/estradiol em homens com hipogonadismo através do estímulo da via de produção endógena de andrógenos^{11,12}.

Ainda, em função de sua especificidade em cada tecido pela expressão dos receptores estrogênicos, o citrato de **clomifeno** pode ser utilizado no manejo da ginecomastia em homens, uma vez que apresenta atividade antiestrogênica no tecido mamário¹³.

INFERTILIDADE MASCULINA

Os fármacos anti-estrogênicos são também utilizados para a infertilidade masculina idiopática, sem causa definida, uma vez que estimulam indiretamente a secreção de FSH e LH ao bloquear os receptores estrogênicos no hipotálamo, aumentando assim, a secreção de GnRH. Os hormônios LH e FSH, por sua vez, irão atuar nos testículos, estimulando a síntese de testosterona. Quando utilizado no tratamento da infertilidade masculina, especialmente àquela associada à oligoastenozoospermia, o citrato de **clomifeno** tem demonstrado melhorar os parâmetros seminais, como concentração e motilidade dos espermatozoides, especialmente quando associado a antioxidantes, como a vitamina E¹⁴.

Este insumo deve ser utilizado sob orientação médica.


LITERATURAS CONSULTADAS

1. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in infertile women: a committee opinion. *Fertility And Sterility*, v. 100, n. 2, p.341-348, ago. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.05.033>.
2. CLARK, James H.; MARKAVERICH, Barry M.. The agonistic-antagonistic properties of clomiphene: A review. *Pharmacology & Therapeutics*, v. 15, n. 3, p.467-519, jan. 1981. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0163-7258\(81\)90055-3](http://dx.doi.org/10.1016/0163-7258(81)90055-3).
3. Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Flower, R.J., Henderson, G. *Farmacologia*. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.
4. KERIN, John F. et al. Evidence for a Hypothalamic Site of Action of Clomiphene Citrate in Women*. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 61, n. 2, p.265-268, ago. 1985. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jcem-61-2-265>.
5. KETTEL, L. Michael et al. Hypothalamic-pituitary-ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility And Sterility*, v. 59, n. 3, p.532-538, mar. 1993. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)55795-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(16)55795-1).
6. BRASSARD, Maryse; AINMELK, Youssef; BAILLARGEON, Jean-patrice. Basic Infertility Including Polycystic Ovary Syndrome. *Medical Clinics Of North America*, v. 92, n. 5, p.1163-1192, set. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2008.04.008>.
7. ELLAKWA, Hamed E. et al. Predictors of patient responses to ovulation induction with clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome experiencing infertility. *International Journal Of Gynecology & Obstetrics*, v. 133, n. 1, p.59-63, 17 dez. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.09.008>.
8. DODGE, Steven T. et al. Ovulation Induction With Low Doses of Clomiphene Citrate. *Obstetrics & Gynecology*, v. 67, n. 3, p.63-65, mar. 1986.
9. AL-AZEMI, Majedah; OMU, Florence E.; OMU, Alexander E.. The effect of obesity on the outcome of infertility management in women with polycystic ovary syndrome. *Archives Of Gynecology And Obstetrics*, v. 270, n. 4, p.205-210, 29 ago. 2003. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-003-0537-2>.
10. ROS, Carlos Teodósio da; AVERBECK, Márcio Augusto. Twenty-five milligrams of clomiphene citrate presents positive effect on treatment of male testosterone deficiency – a prospective study. *International Brazilian Journal Of Urology*, Porto Alegre, v. 38, n. 4, p.512-518, 01 jul. 2012.
11. SHABSIGH, Ahmad et al. Clomiphene Citrate Effects on Testosterone/Estrogen Ratio in Male Hypogonadism. *The Journal Of Sexual Medicine*, v. 2, n. 5, p.716-721, set. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2005.00075.x>.
12. PELUSI, Carla et al. Clomiphene citrate effect in obese men with low serum testosterone treated with metformin due to dysmetabolic disorders: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Plos One*, v. 12, n. 9, p.1-16, 8 set. 2017. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0183369>.
13. STEPANAS, A. V. et al. Clomiphene in gynecomastia: the treatment of pubertal-adolescent A preliminary report. *The Journal Of Pediatrics*, v. 90, n. 4, p.651-653, 01 abr. 1977.
14. ELSHEIKH, M. G. et al. Combination of vitamin E and clomiphene citrate in treating patients with idiopathic oligoasthenozoospermia: A prospective, randomized trial. *Andrology*, v. 3, n. 5, p.864-867, 31 jul. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/andr.12086>.

Alcântara - Rua Yolanda Saad Abuzaid, 150, lojas 118/119. Telefone (21) 2601-1130

Centro / Zé Garoto - Rua Coronel Serrado, 1630, lojas 102/103. Telefone (21) 2605-1349

 vendas@farmacam.com.br

 whatsapp (21) 98493-7033

 Facebook.com.br/farmacam

 Instagram.com.br/farmacam