LUMEN ET VIRTUS
ISSN: 2177-2789

HIPOGONADISMO SECUNDÁRIO RELACIONADO À OBESIDADE MASCULINA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

https://doi.org/10.56238/levv16n44-044

Data de submissão: 23/12/2024 **Data de publicação:** 23/01/2025

Laura Quintella Souto Méro
Graduanda em Medicina
Centro Universitário CESMAC
LATTES: http://lattes.cnpq.br/2808483324653738

Victor Soriano Duarte Prado Tenório
Graduando em Medicina
Centro Universitário CESMAC
LATTES: http://lattes.cnpq.br/7003284237517791

Beatriz Montenegro Jurema
Graduanda em Medicina
Centro Universitário de Maceió-UNIMA/AFYA
LATTES: http://lattes.cnpq.br/9054780767048302

Carolina Ferro de Mendonça Brêda
Graduanda em Medicina
Centro Universitário de Maceió-UNIMA/AFYA
LATTES: http://lattes.cnpq.br/4255123838309025

Daniella Acioli Lima de França
Graduanda em Medicina
Centro Universitário CESMAC
LATTES: http://lattes.cnpq.br/5198201693310219

Gabriel Cavalcante Calheiros de Melo
Graduando em Medicina
Centro Universitário CESMAC
LATTES: http://lattes.cnpq.br/2384007931959912

Lara Patrícia Acioli Lima de França
Graduanda em Medicina
Centro Universitário CESMAC
LATTES: http://lattes.cnpq.br/7886488730794887

Jhony Willams Gusmão do Nascimento
Professor e Doutor
Centro Universitário CESMAC
LATTES: http://lattes.cnpq.br/1920357445604150

RESUMO

A obesidade está associada a diversas comorbidades, atualmente tem sido uma importante causa de hipogonadismo secundário nos homens, podendo resultar em uma ampla gama de sintomas, incluindo a infertilidade e prejuízo da função sexual. Os mecanismos fisiopatológicos dessa condição são bastante complexos e ainda não totalmente definidos, envolvendo uma disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-testículos. Atualmente uma série de tratamentos foram instituídos para a redução do peso corporal e manutenção da fertilidade masculina, incluindo mudanças no estilo de vida, diferentes classes de medicamentos e abordagem cirúrgica, no intuito de melhorar a qualidade de vida desses pacientes. Trata-se de uma revisão bibliográfica de literatura, realizada a partir da busca de artigos científicos das bases de dados National Library of Medicine (MEDLINE) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). O objetivo geral do estudo é realizar uma revisão acerca do hipogonadismo masculino secundário à obesidade. Os objetivos específicos são descrever a fisiopatologia dessa condição, discutir o quadro clínico e como realizar o seu diagnóstico, bem como as formas terapêuticas disponíveis na atualidade.

Palavras-chave: Obesidade. Hipogonadismo Masculino. Testosterona.

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é um problema de saúde mundial caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, a qual é responsável por gerar um estado inflamatório crônico, associada à liberação de ácidos graxos livres na circulação sanguínea, com consequente deposição em órgãos vitais (GENCHI et al, 2022; DE LORENZO et al, 2018). Apresenta uma patogênese multifatorial, que inclui componentes genéticos, ambientais, metabólicos e comportamentais. Nesses indivíduos será observado um aumento patológico do índice de massa corporal (IMC), o qual pode ser calculado através do peso (kg) dividido pelo quadrado da altura (metros). Um IMC superior a 30kg/m2 é indicativo de obesidade (NOCE et al, 2020). O Atlas Mundial da Obesidade 2023, publicado pela Federação Mundial de Obesidade, prevê que mais da metade da população mundial apresentará sobrepeso e obesidade até 2035, caso as tendências atuais persistam (LENART-LIPINSKA et al, 2023).

Como causas desse aumento expressivo, deve-se levar em consideração, especialmente, o estilo de vida dos indivíduos, incluindo alta ingesta de carboidratos, redução da prática de atividades físicas, rotina de sono disfuncional (MOLINA-VEGA et al, 2018; WITTERT & GROSSMANN, 2023). Quando não tratado, o paciente pode ter aumento da mortalidade e da morbidade, incluindo diversas complicações, dentre elas: doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, câncer, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial sistêmica, apneia obstrutiva do sono, dentre diversas outras (LENART-LIPINSKA et al, 2023; MOLINA-VEGA et al, 2018; WITTERT & GROSSMANN, 2023).

A obesidade também afeta o sistema reprodutivo e está associada à síndrome dos ovários policísticos em mulheres e á deficiência de testosterona, causando hipogonadismo secundário nos homens (MUSHANNEN et al, 2019). Embora a prevalência real do hipogonadismo secundário relacionado á obesidade masculina- Male Obesity associated Secundary Hypogonadism (MOSH) ainda não esteja clara, estudos epidemiológicos em grande escala e pequenas pesquisas sugerem que as taxas de prevalência são tão altas quanto 45-57,5% (FERNANDEZ et al, 2019). A MOSH é um diagnóstico de exclusão, feito após a eliminação das causas primárias de hipogonadismo. É definida como uma síndrome da incapacidade de produção adequada de testosterona e/ou esperma em homens com obesidade (MUSSHANNEN et al, 2019).

Os níveis normais de testosterona total (TT) em homens adultos variam de 270 a 1.070 ng/dL e sofrem variação de acordo com a idade e o estágio puberal dos homens em desenvolvimento. Não existe uma definição universal de hipogonadismo, mesmo em adultos, existem estudos utilizando os níveis de TT, outros utilizando a testosterona livre (TL) ou ambos. O multicêntrico European Male Aging Study (EMAS) realizou um estudo com 3.219 homens maiores de 40 anos e estabeleceu critérios padronizados para o diagnóstico do hipogonadismo de início tardio, incluindo: a presença de pelo menos 3 sintomas sexuais, juntamente com TT < 317 ng/dL e TL < 6,34 ng/dL (MUSHANNEN et al, 2019). Na síndrome de MOSH, a obesidade corrobora com o hipogonadismo para dar origem à níveis

reduzidos de testosterona. Isso leva a uma infinidade de sintomas, como o prejuízo da fertilidade e da função sexual, mineralização óssea deficiente, alterações do metabolismo da gordura, deterioração da massa muscular, dentre outros (NOCE et al, 2020; DE LORENZO et al, 2018).

O objetivo do presente estudo é fazer uma revisão bibliográfica acerca do MOSH, abordando seus aspectos fisiopatológicos, diagnósticos, bem como suas opções terapêuticas disponíveis na atualidade.

2 METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa de literatura, realizada através da busca de artigos científicos das bases de dados National Library of Medicine (MEDLINE) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Na estratégia de busca, foram utilizados os descritores "Male obesity" e "Hypogonadism", intercalados com o operador booleano "AND". Após isso, foram utilizados critérios de inclusão, os quais envolveram: textos completos gratuitos, artigos originais e revisões publicadas em periódicos científicos, disponíveis em língua portuguesa e inglesa, publicados entre os anos 2014-2024, pesquisas na espécie humana, obtendo-se um total de 263 artigos.

Após isso, foram excluídos trabalhos duplicados e títulos não correspondentes com a temática a ser abordada, finalizando a busca com 20 artigos a serem revisados.

3 RESULTADOS

Belloc et al (2014) realizou a análise de 10.665 amostras de sêmen, observando que em indivíduos com IMC maior que 40kg/m² existiu uma redução da concentração e do volume do sêmen, redução da contagem de espermatozóides e de sua motilidade.

Da mesma forma, o estudo observacional transversal de Shende et al (2024) envolveu 80 participantes do sexo masculino com IMC maior que 25kg/m², os quais foram submetidos a exames clínicos e investigações laboratoriais, incluindo: a circunferência da cintura (CC) e a relação cintura-quadril (RCQ), dosagem do marcador inflamatório proteína-c reativa (PCR), dosagem de TT. O estudo encontrou fortes correlações positivas entre IMC, RCQ e PCR e correlações negativas entre essas medidas antropométricas e a TT. Sendo mais forte ainda, a correlação negativa entre PCR e TT.

Vários estudos demonstraram benefícios relacionados à função reprodutiva do homem com MOSH após perda significativa e sustentada do peso corporal. O EMAS realizou um estudo onde foi demonstrado que alterações do peso corporal total maiores ou iguais a 15% estão correlacionadas com alterações na testosterona (LENART-LIPINSKA et al, 2023)

O estudo de Al-Tahami et al (2017) dividiu aleatoriamente 76 indivíduos em dois grupos distintos. O primeiro grupo foi tratado com doses diárias de 120mg de orlistate e o outro grupo com 10mg ou 15mg de sibutramina, ambos por 9 meses. As aferições do IMC, CC, PCR, RCQ,

sensibilidade à insulina (HOMA%S), resistência à insulina (HOMA-IR), glicemia de jejum foram feitas no início, durante e no término do tratamento. Ao fim dos 9 meses, 24 indivíduos finalizaram o tratamento e foram verificados redução nos parâmetros aferidos, sem diferenças significativas entre ambos os grupos.

Huijben et al (2021) analisou 19 estudos distintos, incluindo 4 ensaios clínicos randomizados e 15 estudos observacionais, com um total de 1672 pacientes que faziam tratamento para hipogonadismo com o citrato de clomifeno. A duração do tratamento nos estudos lidos variou entre 1 mês e 52 meses. Os autores observaram um aumento da TT após o término do tratamento. Os efeitos colaterais foram observados em menos de 10% dos indivíduos e nenhum efeito adverso sério foi relatado.

4 DISCUSSÃO

4.1 REPERCUSSÕES DO MOSH

Para avaliar um paciente com suspeita de MOSH, a anamnese detalhada juntamente com um exame físico minucioso é essencial. Essa patologia é caracterizada por diversos sinais e sintomas, sendo a baixa libido e a diminuição da frequência das ereções as principais manifestações do hipogonadismo secundário. Para a confirmação diagnóstica, a avaliação laboratorial é necessária. As anormalidades hormonais que caracterizam MOSH são representadas pela diminuição dos níveis plasmáticos de TT e TL juntamente com a diminuição da SHBG e aumento dos níveis de estradiol, achados esses encontrados no paciente índice, dessa forma, confirmando o diagnóstico de MOSH. Em muitos casos, os níveis de TT podem estar falsamente reduzidos devido à diminuição da SHBG, para isso, é essencial a avaliação da TL, juntamente com a dosagem do FSH e LH, que estarão normais ou reduzidos (DI VINCENZO et al, 2018; OLIVEIRA et al, 2022).

A função erétil saudável depende de fatores como tecido erétil, sistema nervoso central e periférico e de vários fatores endócrinos e psicológicos. O estímulo sexual ativa fibras nervosas colinérgicas, não adrenérgicas, não colinérgicas e parassimpáticas, o que leva à liberação do óxido nítrico e acetilcolina. Com isso, ocorre o aumento do monofosfato de guanosina cíclico (GMP) e a redução do cálcio intracelular, como consequência, ocorre o relaxamento dos músculos lisos e a vasodilatação, aumentando o fluxo sanguíneo para o corpo cavernoso e ocluindo as vênulas subtônicas. Qualquer distúrbio em um ou mais desses mecanismos podem contribuir ou levar á disfunção erétil (DE) (SULTAN et al, 2020). Além de afetar os níveis dos hormônios sexuais, a obesidade também pode gerar um impacto negativo na função sexual global. Além dos níveis baixos de testosterona, anormalidades microvasculares e vasculares estão correlacionadas à expansão do tecido adiposo visceral e à inflamação crônica sistêmica, o que pode representar outra possível ligação entre a obesidade e a DE (DI VINCENZO et al, 2018). O hipogonadismo está relacionado a muitos defeitos

além do sistema reprodutivo, já que a obesidade não está apenas associada à baixa de testosterona, mas também ao alto estrogênio, à insulina alta, à resistência à leptina, dentre outras anormalidades hormonais. Outros sintomas incluem: Fadiga, depressão, diminuição da densidade mineral óssea, além de distúrbios do sono, como no caso clínico. Ao exame de polissonografia, foi visualizada uma apneia grave (MUSHANNEN et al, 2019).

4.2 FISIOPATOLOGIA

A síntese da testosterona (T) é controlada pelo eixo hipotálamo-hipófise-testículos (HHT), sendo modulada pelo feedback negativo direto de T. As kisspeptinas regulam a liberação do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), o qual é secretado de forma pulsátil e estimula a liberação do LH e FSH. Nos testículos, o LH age nas células de Leydig, estimulando a secreção de T. O FSH, por sua vez, vai agir nas células de Sertoli, induzindo a espermatogênese (BARBAGALLO et al, 2021; WITTERT & GROSSMANN, 2023).

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na MOSH são altamente complexos, a obesidade gera um aumento nos níveis de leptina, insulina, citocinas pró-inflamatórias e estrogênio, o que pode causar o hipogonadismo hipogonadotrófico. (FERNANDEZ et al, 2019; WITTERT & GROSSMANN, 2023). Além disso, o hipogonadismo está relacionado ao acúmulo de gordura, levando a um ciclo que se autoperpetua (GENCHI et al, 2022).

Vários mecanismos podem favorecer o hipogonadismo, o impacto e a contribuição destes ainda não estão totalmente elucidados (GENCHI et al, 2022).

1. Efeitos diretos do tecido adiposo: Aromatase é uma enzima do citocromo P450 presente no tecido adiposo (TA), responsável por converter andrógenos (MUSHANNEN et al, 2019). Uma circunferência de cintura elevada reflete a expansão do TA visceral, que pode resultar no aumento da atividade da aromatase (DI VINCENZO et al, 2018). Esse aumento, gera uma maior conversão de androstenediona e testosterona em estrona e estradiol, respectivamente. O aumento do estrogênio formado a partir desse processo provoca um feedback negativo ao nível do hipotálamo-hipófise, diminuindo ainda mais os níveis de T e causando hipertrofia dos adipócitos (FERNANDEZ et al, 2019).
2. Efeitos da inflamação: Evidências acumuladas indicam que a produção exacerbada de mediadores inflamatórios, além de gerar complicações metabólicas, está associado à redução dos níveis de testosterona (GENCHI et al, 2022). O comprometimento metabólico gerado pelo aumento da gordura visceral está relacionado ao aumento de citocinas pró-inflamatórias, como o Fator de Necrose Tumoral-α, TNF-α, interleucinas 1 e 6 (IL-1,IL-6), leptina, os quais influenciam a função hipotalâmica, em particular a diminuição da sinalização da kisspeptina. Tal diminuição também gera redução nos níveis de GnRH, LH,

FSH e T (NOCE et al, 2020). A leptina atua no hipotálamo, sendo responsável por regular o equilíbrio energético, através da supressão do apetite (LENART-LIPINSKA et al, 2023). Seus níveis circulantes estão positivamente associados à porcentagem de gordura corporal e ao tamanho dos adipócitos (BARBAGALLO et al, 2021). Em situações fisiológicas normais, essa adipocitocina atua através dos neurônios da kisspeptina para estimular o GnRH e, portanto, a secreção de LH. Na obesidade, ocorre o aumento da liberação de leptina dos adipócitos, o que gera uma resistência central á leptina no nível hipotálamo-hipófise. Isso diminui a expressão do gene hipotalâmico kisspeptina, o que consequentemente diminui a secreção de GnRH e LH e causa prejuízos aos níveis de testosterona no organismo (FERNANDEZ et al, 2019). Outros prejuízos incluem a alimentação excessiva e o ganho de peso (LENART-LIPINSKA et al, 2023).

3. Resistência à insulina: A resistência à insulina na deficiência de T ocorre pelos efeitos da composição corporal, incluindo o aumento da diferenciação de adipócitos (obesidade visceral) e efeitos independentes da composição corporal, como o aumento da inflamação e liberação dos mediadores inflamatórios (FERNANDEZ et al, 2019). A obesidade visceral aumenta a chegada de ácidos graxos livres ao fígado, o que resulta numa diminuição da depuração hepática de insulina, aumentando os seus níveis sanguíneos. As citocinas inflamatórias, por sua vez, apresentam uma influência significativa na sinalização da insulina nos tecidos responsivos, promovendo resistência sistêmica à insulina e hiperinsulinemia. Além disso, nos pacientes obesos, o aumento dessa substância está associado a uma diminuição nos níveis de SHBG pelo fígado, o que aumente a atividade biológica do estrogênio (BARBAGALLO et al, 2021). A hiperinsulinemia age nos neurônios da kisspeptina diminuindo a sua sinalização, que por sua vez reduz a liberação do GnRH e, portanto, a secreção do LH (FERNANDEZ et al, 2019).
4. Efeito do estresse oxidativo: Vários estímulos estressogênicos ocorrem na obesidade, incluindo a hiperglicemia, hiperleptinemia e insuficiência mitocondrial, os quais contribuem para o aumento da geração de espécies reativas de oxigênio (ERO) e da disfunção do tecido adiposo. O estresse oxidativo intenso pode afetar a cascata esteroidogênica nas células de Leydig, levando, em alguns casos, à diminuição da produção da testosterona. Além disso, a produção excessiva das ERO pode participar do processo de hipogonadismo de forma indireta, através do aumento da liberação de cortisol, que afeta a secreção de LH pela hipófise, reduzindo, da mesma forma, a produção do hormônio sexual masculino (GENCHI et al, 2022).
5. Efeito da diminuição do SHBG: É uma glicoproteína produzida pelo fígado. Na circulação, cerca de 98% da testosterona está ligada à albumina e ao SHBG. Baixos níveis de SHBG

podem ser responsáveis pela exacerbação da testosterona através de efeitos pró-inflamatórios e aumento da deposição de lipídeos nos macrófagos e nos adipócitos. Isso vai exacerbar o estado inflamatório da existente na obesidade (SULTAN et al, 2020).

4.3 TRATAMENTO DO EMAGRECIMENTO

O emagrecimento necessita de mudanças de hábitos comportamentais, incluindo mudanças de estilo de vida e cognitivas. Parte-se do pressuposto que os pacientes obesos apresentam comportamentos disfuncionais com relação á alimentação, reagindo com sentimentos de ansiedade, preocupação, culpa, tristeza. O encaminhamento à psicologia é um ponto fundamental para o sucesso do tratamento, buscando auxiliar na identificação dos pensamentos disfuncionais e na persistência dos hábitos saudáveis (SULTAN et al, 2020).

O manejo atual da obesidade envolve a relação do paciente com os serviços de atenção secundária e terciária, que permitem o acesso a uma equipe multidisciplinar responsável por auxiliar na perda e na manutenção do peso. Modificações no estilo de vida, como dietas com déficit calórico e a realização de atividades físicas constituem a base do tratamento não cirúrgico (SULTAN et al, 2020). O déficit calórico individual recomendado deve levar a uma redução do peso corporal em 5-10% dentro de 3 a 6 meses após o início da terapia, sendo, geralmente, a primeira linha do tratamento. Entretanto, mesmo com numerosos estudos documentados mostrando os efeitos benéficos dessa restrição calórica, a terapia nutricional médica por si só está associada a uma eficácia limitada. Com relação à atividade física, exercícios aeróbicos de 30 a 60 minutos com intensidade moderada está recomendado para os pacientes obesos pelo menos 4 vezes por semana, visando a perda de peso, redução do tecido adiposo visceral e melhora dos fatores cardiometabólicos para melhor qualidade de vida (LENART-LIPINSKA et al, 2023; FERNANDEZ et al, 2019). O estudo de coorte prospectivo transversal de Bacon et al, demonstrou que a atividade física também está associada a uma diminuição de 30% do risco de disfunção erétil, uma das consequências relacionadas à MOSH (SULTAN et al, 2020).

A Food And Drug Administration (FDA) dos EUA e a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) aprovaram a farmacoterapia com efeitos comprovados de redução do peso significativo como terapia adjuvante à modificação no estilo de vida, esta recomendada para os pacientes com IMC IMC ≥ 30 kg/m 2 ou ≥ 27 kg/m 2 com comorbidades relacionadas à obesidade, o que aumenta o risco cardiovascular. Atualmente os medicamentos aprovados para essa terapia incluem: Orlistate, Naltrexona/Bupropiona, Sibutramina, Liraglutida, Semaglutida, e Sibutramina (LENART-LIPINSKA et al, 2023).

1. Liraglutida e Semaglutida: Essas medicações são agonistas dos receptores do peptídeo 1 (GLP-1), que consiste em uma classe de medicamentos antidiabéticos os quais atuam como

miméticos da incretina, representam uma das abordagens farmacológicas para o tratamento da obesidade (GENCHI et al, 2022).

2. Naltrexona/Bupropiona: Consiste em uma medicação combinada, sendo a bupropiona um inibidor da recaptação de dopamina e norepinefrina e um antagonista do receptor nicotínico e a naltrexona um antagonista opioide. No tratamento da obesidade, a bupropiona inibe a ingestão alimentar através da ativação do neuropeptídeo proopioomelanocortina (POMC), responsável por reduzir o apetite e causar a ativação da dopamina, a qual está patologicamente reduzida nos indivíduos obesos. Por outro lado, a Naltrexona inibe o efeito de aumento do apetite promovido pelas beta-endorfinas (LENART-LIPINSKA et al, 2023).
3. Orlistate: É um medicamento que age inibindo as lipases da mucosa gástrica, do intestino delgado e do pâncreas, o que limita a degradação dos triglicerídeos em ácidos graxos livres, consequentemente diminuindo sua absorção no intestino. Também pode promover efeitos benéficos na resistência à insulina, glicemia de jejum, colesterol de lipoproteína de baixa densidade (GENCHI et al, 2022; LENART-LIPINSKA et al, 2023). No entanto, não foi comprovado que o tratamento com Orlistate induza efeitos substanciais nos níveis de testosterona, portanto, a recuperação do hipogonadismo na obesidade é apenas uma especulação (GENCHI et al, 2022).
4. Sibutramina: Foi sintetizada na década de 80 inicialmente para agir com ação inibidora da recaptação de noradrenalina e serotonina com o objetivo de ser usada com ação antidepressiva, porém o fármaco demonstrou ação para redução de apetite, podendo ser utilizada, em conjunto com as mudanças comportamentais para manejo da MOSH. É classificada como fármaco anorexígeno, com ação no SNC impedindo a recaptação de serotonina e noradrenalina, causando sensação de saciedade e termogênese (AL-TAHAMI et al, 2017)

Apesar dos resultados promissores da intervenção dietética, um subconjunto dos pacientes com obesidade necessitará de intervenção cirúrgica na forma de cirurgia bariátrica, a qual representa a melhor escolha de tratamento para obesidade mórbida atualmente. É globalmente aceito que o procedimento pode ser uma opção apropriada para os indivíduos com IMC > 40 kg/m2 ou aqueles com o IMC de 35-40 kg/m2 com comorbidades. Existem técnicas distintas, mas todas parecem estar associadas à bons resultados nesses pacientes (SULTAN et al, 2020; FERNANDEZ et al, 2019).

A melhora das concentrações de testosterona após a cirurgia bariátrica parece estar relacionada com os efeitos benéficos em alguns parâmetros como o peso corporal, IMC, leptina, adipocitonas), independente da técnica cirúrgica (GENCHI et al, 2022). Além disso, a cirurgia bariátrica parece melhorar a saúde sexual dos homens obesos em termos de aumento do desejo sexual, função erétil e

ejaculatória, proporcionalmente à perda de peso, conduzindo a um perfil metabólico mais saudável (SULTAN et al, 2020; GENCHI et al, 2022). Com a manutenção da perda de peso, os efeitos dessa terapêutica nos níveis dos hormônios sexuais masculinos podem ser observados por níveis mais prolongados. No entanto, nem sempre a cirurgia bariátrica garante uma normalização completa da função erétil, o que pode estar relacionado ao reganho de peso ou à persistência de anormalidades metabólicas (DI VINCENZO et al, 2018).

4.4 CLOMIFENO E REPRODUÇÃO MASCULINA

Na atualidade, o tratamento para o hipogonadismo secundário envolve o uso da testosterona exógena, a qual atua no HHT gerando um feedback negativo, com isso ocorre uma redução da produção do FSH, associada a atrofia testicular e infertilidade (VEIGA et al, 2023). Outras desvantagens do tratamento incluem ginecomastia, eritrocitose e acne, sendo contraindicada para pacientes com histórico de câncer de mama, trombofilia, apneia obstrutiva grave do sono não tratada, insuficiência cardíaca não controlada, dentre outras condições (IDE et al, 2021).

Os moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (SERMs), atualmente consistem em uma estratégia farmacológica off-label para o estímulo da produção endógena de testosterona. O citrato de Clomifeno é o SERM mais comum para o tratamento do hipogonadismo secundário. (RODRIGUEZ et al, 2016). Inicialmente, esse medicamento foi desenvolvido para o tratamento de distúrbios ovulatórios femininos na década de 1960, porém, atualmente tem sido utilizado no tratamento da infertilidade masculina. Vantagens desse medicamento incluem a administração oral, manutenção da fertilidade e o risco diminuído de eritrocitose. A dose habitual utilizada consiste de 25-50mg diários, elevando a T geralmente após 4 semanas de tratamento (DA ROS et al, 2022; IDE et al, 2021).

Seu mecanismo de ação consiste na ocupação dos receptores de estrogênio no hipotálamo e na hipófise, levando ao aumento da secreção do LH e FSH, dessa forma, aumentando a produção testicular de testosterona e conservando a espermatogênese, fato muito importante especialmente para homens jovens que apresentam desejo reprodutivo (VEIGA et al, 2023; HUIJBEN et al, 2022).

Com relação aos efeitos colaterais desse fármaco, como são utilizados off-label para o sexo masculino, a maior parte dos dados sobre efeitos colaterais são provenientes do sexo feminino. Entretanto, alguns pequenos estudos sobre os efeitos em homens estão disponíveis, mostrando que sua utilização nessa população parece ser segura para utilização no hipogonadismo secundário, mostrando apenas alguns possíveis efeitos colaterais leves como cefaleia, fadiga, tontura e ondas de calor (IDE et al,2021; DA ROS et al, 2022).

5 CONCLUSÃO

A obesidade gera um estado de inflamação crônica no indivíduo e repercute negativamente nos hormônios sexuais masculinos, gerando queixas de disfunção erétil e perda da libido. Na atualidade, várias opções terapêuticas estão disponíveis no mercado, incluindo desde mudanças no estilo de vida à prescrição de farmacoterapia e abordagem cirúrgica, realizando a escolha do tratamento de acordo com as preferências e o perfil de cada paciente. Diferentes estudos publicados mostram a correlação da perda de peso com o aumento dos níveis dos esteroides sexuais masculinos e na melhora da função sexual. Para o sucesso do tratamento, a aderência do paciente é imprescindível. Para isso, além da abordagem física, é importante a análise psicológica desse paciente, no intuito de melhorar hábitos disfuncionais e garantir o cuidado integral.

REFERÊNCIAS

AL-TAHAMI, B.A.M. et al. Metabolic and Inflammatory Changes with Orlistat and Sibutramine Treatment in Obese Malaysian Subjects. Journal of Nippon Medical School, v.84, n.3, p125-132, 2017.

BARBAGALLO, F. et al. Molecular Mechanisms Underlying the Relationship between Obesity and Male Infertility. *Metabolites*, v.11, n.12, p.840, 2021.

BELLOC, S. et al. High body mass index has a deleterious effect on sêmen parameters except morphology: results from a large cohort study. *Fertility and Sterility*, v.102, n.5, p1268-1273,2014.

DA ROS, C.T. et al. The role of clomiphene citrate in late onset male hypogonadism. *Int Braz J Urol,* v.48, n.5, p.850-856, 2022.

DE LORENZO, A. et al. MOSH Syndrome (Male Obesity Secondary Hypogonadism): Clinical Assessment and Possible Therapeutic Approaches. *Nutrients,* v.10, n.4, 2018.

DI VINCENZO, A. et al. Obesity, Male Reproductive Function and Bariatric Surgery. *Front Endocrinol*, v. 9, p.769, 2018.

FERNANDEZ, C.J. et al. Male Obesity-related Secondary Hypogonadism - Pathophysiology, Clinical Implications and Management. European Endocrinology, v. 15, n.2, p 83-90, 2019.

GENCHI, V.A.et al. Angelo. Adipose Tissue Dysfunction and Obesity-Related Male Hypogonadism.*International Journal Of Molecular Sciences*, v.23, n.15, p8194, 2022.

HUIJBEN, M. et al. Clomiphene citrate for men with hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Andrology*, v.10, n.3, p 451-469, 2021.

IDE, V. et al. Treatment of Men with Central Hypogonadism: Alternatives for Testosterone Replacement Therapy. Int J Mol Sci, v.22, n.1,2021.

LENART-LIPINSKA, M. et al. Clinical and Therapeutic Implications of Male Obesity. Journal of clinical medicine, v.12, n.16, p.5354, 2023.

MOLINA-VEGA, M. et al. Secondary male hypogonadism: a prevalente but overlooked comorbidity of obesity. *Asian J Andrology*, v.20, n.6, p 531-538, 2018.

MUSHANNEN, T. et al. Obesity and Hypogonadism-A Narrative Review Highlighting the Need for High-Quality Data in Adolescents. Children, v.6, n.5, p.63, 2019.

OLIVEIRA, V.H.M. et al. Relevância da obesidade como etiologia de hipogonadismo secundário: uma revisão integrativa. Research, Society and Development, v. 11, n.14, 2022

RODRIGUEZ, K.M. et al. Enclomiphene citrate for the treatment of secondary male hypogonadism. Expert Opinion On Pharmacotherapy, v. 17, n. 11, p. 1561-1567, 2016.

SHENDE, P. et al. Association of Obesity, Inflammation, and Hypogonadism: A Cross-Sectional Study in Males Under 60 Years of Age. Cureus, v.16, n.9, 2024.

SILVA, V. P. O uso de sibutramina no tratamento de pacientes obesos. FAEMA, 2011.

SULTAN, S. et al. Male Obesity Associated Gonadal Dysfunction and the Role of Bariatric Surgery. *Front Endocrinol*, v. 11, p. 408, 2020.

VEIGA, A.C.B. et al. Uso de citrato de clomifeno e hCG no tratamento de hipogonadismo secundário: uma revisão integrativa. *Brazilian Journal of Development*, v.9, n.5, p. 17432-17445, 2023.

WITTERT, G. & GROSSMANN, M. Obesity, type 2 diabetes, and testosterone in ageing men. *Rev Endocr Metabolic Disorder*, v.23, n.6, p. 1233-1242, 2022.