

Análise do metabólito de Clomifeno por CGAR-EM-MIS no contexto do controle de dopagem no esporte

Monica Costa Padilha (PG) e Francisco Radler de Aquino Neto (PQ)* e-mail:radler@iq.ufrj.br

LADETEC – Laboratório de Apoio ao Desenvolvimento Tecnológico – Departamento de Química Orgânica – Instituto de Química – UFRJ.

Palavras Chave: CG-EM-MIS, Metabólito de Clomifeno, Controle de dopagem

Introdução

Desde janeiro de 2000 o anti-estrogênico clomifeno foi adicionado a lista de substâncias proibidas do Comitê Olímpico Internacional. Clomifeno estimula a secreção dos hormônios gonadotróficos hipofisários e é usado principalmente no tratamento da infertilidade. Em homens este composto pode aumentar a produção endógena de androgênios. Nesse sentido, atletas tem sido encorajados a tratar efeitos adversos do uso abusivo de esteróides anabólicos androgênicos (supressão de androgênios, ginecomastia) através da utilização de fármacos anti-estrogênicos [1].

O objetivo deste estudo é caracterizar e monitorar o metabólito do clomifeno em urina, além de sua inclusão na triagem de esteróides anabólicos androgênicos, para controle de dopagem no esporte.

Resultados e Discussão

Uma única dose de citrato de clomifeno (equivalente a 50mg) foi administrada oralmente a um voluntário. A urina foi coletada antes da administração do fármaco e 12 h após. A amostra de urina foi preparada e analisada de acordo com o procedimento padrão para análise de esteróides anabolizantes, que consiste basicamente na hidrólise enzimática com β -glicuronidase de *E. coli* (10U/ μ L), seguida de extração líquido-líquido e derivatização do resíduo seco com 100 μ L de MSTFA/ NH_4I /2-mercaptoetanol 1000:2:6 (v:m:v), aquecimento por 20 min à 60°C.

A análise foi realizada em cromatógrafo à gás acoplado a espectrômetro de massas marca Agilent (CG 6890 – EM 5973). Foi utilizada uma coluna capilar de sílica fundida (17m x 0,20mm de diâmetro) com filme de fase estacionária metil silicone (ULTRA-1, espessura de filme 0,11 μ m).

Utilizou-se Hélio (99,995%) como gás carreador (0,8 mL/min, split 1:10) e a seguinte programação temperatura: 140°C? 40°C/min? 180°C? 3°C/min? 230°C? 40°C/min? 300°C, por 2min.

Hidroxi-clomifeno foi identificado como o principal metabólito do clomifeno (figura 1). O principal metabólito do derivado mono-OTMS tem íon

molecular igual a m/z 493, pico base m/z 86 e fragmento diagnóstico m/z 100.

Foi verificado que é possível a observação de hidroxiclomifeno, mesmo após quatro dias a contar do momento da administração do medicamento e que o mesmo não provoca qualquer alteração no perfil esteroidal endógeno. Tendo sido observado estabilidade para os parâmetros androsterona/etiocolanona (A/E), testosterona/epitestosterona (T/Epit) e 5 α -androstan-3 α ,17 β -diol/5 β -androstan-3 α ,17 β -diol (Adiol/Bdiol).

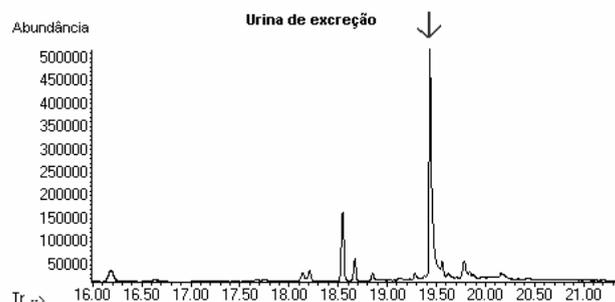


Figura1: Urina de excreção contendo metabólito do clomifeno.

Conclusões

A metodologia empregada foi capaz de detectar o principal metabólito do antiestrogênico clomifeno. Três íons diagnósticos foram utilizados para garantir uma identificação inequívoca da presença de clomifeno.

Agradecimentos

CAPES, CNPQ, FUJB (Fundação Universitária José Bonifácio), FAPERJ pelo apoio financeiro e pela bolsa concedida.

¹ Lien, E. A.; Solhem, E.; Lea, O. A.; Lundgren, S. e Kvinnsland, S. *Cancer Res.* **1989**, 49, 2175.