

DAPOXETINA CLORIDRATO

NOVO AGENTE CONTRA EJACULAÇÃO PRECOCE

“A ejaculação precoce (EP) permanente não se tornou um sintoma extinto, embora as pesquisas científicas nessa área pareçam ter cessado” (Renshaw, 2005). EP é a forma mais comum e subestimada de disfunção sexual em adultos masculinos (18 a 59 anos) com taxas de prevalência entre 21,0% e 32,5%. Setenta por cento dos homens sofreram ou sofrerão de EP em algum momento da vida, e, se a desordem persistir, o perfil psicológico do acometido pode ser afetado de tal forma que ele apresente também disfunção erétil seguida pela perda do desejo sexual (se o casal permanecer junto por tempo suficiente) (www.news-medical.net/?id=1455)^{1,2,3}.

Não existe nenhuma medicação aprovada para a EP. A farmacoterapia corrente trata 60% a 70% dos casos e consiste principalmente do uso de antidepressivos inibidores seletivos da reabsorção de serotonina (SSRI*). Dados recentes indicam que a serotonina é um neurotransmissor envolvido na resposta ejaculatória, e a ejaculação atrasada é um conhecido efeito colateral sexual dos SSRIs. Fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram e escitalopram são os agentes normalmente recomendados para tratar a EP. Desenvolvidos para uso crônico no tratamento da depressão, essas substâncias foram projetadas para terem perfis farmacocinéticos que os permitam atingir concentrações sistêmicas constantes após administração prolongada – podem requerer dias ou semanas para alcançarem concentrações de equilíbrio máximas, e exibem significativa acumulação quando administradas diariamente (www.viagracures.com/articles/miscellaneous/dapoxetine_premature_ejaculation.html)^{1,2,4}.

*SSRI: *Selective serotonin reabsorption inhibitor.*

Conforme ocorre com os antidepressivos SSRIs, outras drogas inibidoras da reabsorção de serotonina também são aplicadas no tratamento da EP. Somado ao efeito colateral potencialmente desejado de atrasar a ejaculação, o regime de dose para SSRIs de longa duração está associado com efeitos colaterais sexuais indesejados, tais como libido reduzida e disfunção erétil¹.

O ideal para tratar a EP seria um agente farmacológico que atrasasse efetivamente a ejaculação pouco tempo depois da sua ingestão para evitar os efeitos colaterais associados à administração crônica, e que atingisse seu efeito farmacológico com a primeira dose. Tal composto de ação imediata requereria, em geral, um perfil farmacocinético com três atributos: rápida absorção para permitir efeitos farmacodinâmicos rápidos, biodisponibilidade adequada para estabelecer sua exposição terapêutica no sítio de ação e rápida eliminação para reduzir a exposição total da droga e minimizar a incidência de efeitos colaterais¹.

Dapoxetina HCl



vendas@farmacam.com.br



whatsapp (21) 98493-7033



Facebook.com.br/farmacam



Instagram.com.br/farmacam

Novo Agente Contra EP

Dapoxetina HCl é um inibidor do transporte da serotonina de ação imediata desenvolvido especificamente para o tratamento oral da EP (vide figura 1). Dados coletados de estudos recentes patrocinados por uma multinacional interessada no lançamento mundial da droga demonstram que os homens que fizeram uso da Dapoxetina HCl apresentaram melhoras significativas na função sexual, incluindo o controle da ejaculação, satisfação do homem e de sua parceira durante o coito e aumento no tempo de latência ejaculatória intravaginal (IELT**).

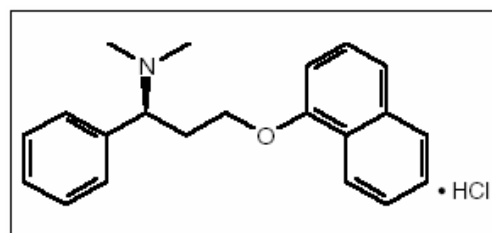
(www.answers.com/topic/dapoxetine; www.medicalnewstoday.com/medicalnews.php?newsid=25103)¹.

**IELT: *Intravaginal ejaculatory latency time.*

Segundo o Dr. Hellstrom MD, professor de urologia e chefe da seção de andrologia da *Tulane University Health Sciences Center* (Nova Orleans, Estados Unidos), um dos membros consultivos da dita multinacional: "Assim como os SSRIs, Dapoxetina prolonga o tempo para a ejaculação por meio de um efeito central sobre o sistema serotoninérgico". É uma droga de curta ação; menos de 4% de Dapoxetina ou seus metabólitos ainda estão presentes no organismo 24 horas depois da sua administração oral. "E tem um perfil de segurança muito mais favorável", afirma o Dr. Hellstrom ao comparar a Dapoxetina com outras drogas comumente utilizadas no tratamento da EP (www.urologytimes.com/urologytimes/article/articleDetail.jsp?id=147443).

Um estudo do perfil farmacocinético de duas concentrações da Dapoxetina HCl (equivalentes a 30mg e 60mg de Dapoxetina base) revelou rápida absorção após a administração oral, atingindo seus picos plasmáticos em aproximadamente 1 hora. Vinte e quatro horas depois da ingestão da droga, as concentrações plasmáticas haviam reduzido em aproximadamente 5% em relação aos respectivos picos máximos. A eliminação da Dapoxetina HCl também foi rápida, e com perfil bifásico: a meia-vida inicial foi de aproximadamente 1,4 horas e a terminal foi de aproximadamente 20 horas. Trinta miligramas e 60mg da Dapoxetina base exibiram farmacocinéticas proporcionais às doses e invariáveis em relação ao tempo.

Figura 1: A estrutura molecular da Dapoxetina é similar àquela da fluoxetina



Fonte: Modi, N. B. et al. *J Clin Pharmacol*, 46: 301-309, 2006.



vendas@farmacam.com.br



whatsapp (21) 98493-7033



Facebook.com.br/farmacam



Instagram.com.br/farmacam

As farmacocinéticas de ambas as concentrações não foram afetadas pelo regime de dose múltipla; o estado de equilíbrio foi alcançado após a ingestão de 4 doses por dia com modesta acumulação após cada administração diária (aproximadamente 1,5 vezes) (vide figuras 2 e 3)¹.

Dapoxetina HCl é extensamente metabolizada por múltiplas enzimas (por exemplo, as isoformas do citocromo P450 e FMO1*) e é excretada principalmente pela urina sob a forma metabolizada. O principal metabólito na circulação é o óxido-N-dapoxetina, o qual tem demonstrado fraca ligação com os receptores *in vitro* e fraca inibição do transporte de serotonina (250 vezes menor do que a Dapoxetina), não contribuindo para a eficácia clínica. Outros metabólitos de primeira passagem que podem estar presentes no plasma incluem desmetildapoxetina e didesmetildapoxetina, os quais têm potências farmacológicas similares à Dapoxetina *in vitro*, mas correspondem a 3% das espécies circulantes. Desmetildapoxetina e óxido-N-dapoxetina exibem farmacocinéticas similares para os regimes de dose única e múltipla¹.

**FMO1 consiste de uma flavina contendo monooxigenase-1. Microsomas que contêm FMOs catalizam o metabolismo oxidativo dependente de NADPH de xenobióticos.*

A metabolização da Dapoxetina em desmetildapoxetina e óxido-N-dapoxetina não é alterada pela dosagem múltipla. Isto indica que não há acumulação ou redução desproporcional dos seus metabólitos com o regime de dose múltipla, o qual teria o potencial de afetar a eficácia da droga no tratamento da EP por meio da redução ou do aumento da concentração de Dapoxetina (principal espécie farmacologicamente ativa)¹.

Dapoxetina HCl é bem tolerada e melhora a EP de acordo com o ensaio de fase II multicêntrico, duplo-cego, randomizado, placebo controlado e com 3 fases de cruzamento apresentado no 11º Congresso Mundial da Sociedade Internacional para Pesquisas Sexuais e de Impotência em Buenos Aires, Argentina (www.medscape.com/viewarticle/491718).

Dapoxetina HCl pode ser uma alternativa segura e mais bem tolerada do que os SSRIs correntemente utilizados no tratamento da EP. Diante dos resultados promissores e do fato da EP atingir uma percentagem maior de homens quando comparada com a disfunção erétil (10% a 12%), estima-se que a Dapoxetina possa provocar impacto mercadológico ainda maior do que aquele observado para o sildenafil.

(www.urologytimes.com/urologytimes/article/articleDetail.jsp?id=147443;
www.viagracures.com/articles/miscellaneous/dapoxetine_premature_ejaculation.html)².

Figura 2: Perfis da concentração plasmática após dose única e múltipla de Dapoxetina HCl (equivalente a 30mg da base).



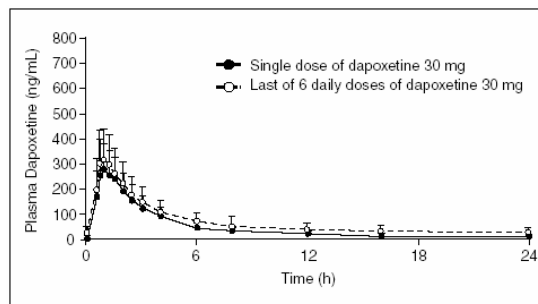
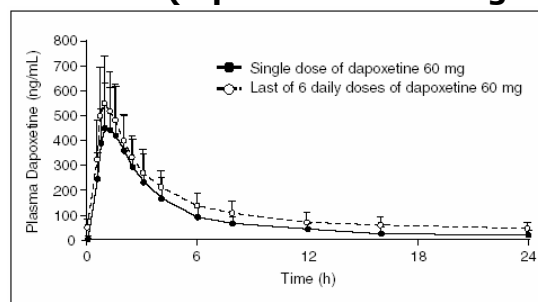


Figura 3: Perfis da concentração plasmática após dose única e múltipla de Dapoxetina HCl (equivalente a 60mg da base).



Fonte: Modi, N. B. et al. *J Clin Pharmacol*, 46: 301-309, 2006.

Comprovação Científica

Um estudo de fase III patrocinado por uma multinacional foi conduzido pelo Dr. Jon Pryor, professor e presidente do departamento de cirurgia urológica da *University of Minnesota*, Estados Unidos, para investigar a eficácia da Dapoxetina HCl. Dito estudo randomizou 2.614 homens com EP para receber o equivalente a 30mg ou 60mg de Dapoxetina base durante 12 semanas em dois ensaios multicêntricos duplo-cego placebo-controlado idênticos. Os pacientes foram orientados para tomarem seus respectivos medicamentos 1 a 3 horas antes do intercursos. O IELT dos sujeitos era de 2 minutos ou menos em 75% das relações sexuais praticadas nas duas semanas anteriores ao tratamento. O ponto final de eficácia foi o ajuste efetivo no IELT em relação ao valor inicial, o qual foi medido por um cronômetro controlado pela parceira. Os grupos que administraram Dapoxetina HCl (equivalente a 30mg e 60mg da Dapoxetina base) apresentaram um aumento expressivo e significativo dos respectivos IELTs (3 a 4 vezes maiores), quando comparados com o grupo placebo. Foi interessante notar que os IELTs aumentaram significativamente com a primeira dose da droga, e esses aumentos foram mantidos ao longo das 12 semanas de tratamento. Dentre os sujeitos escalados para administrar 30mg de Dapoxetina base, 2,5% pontuaram o controle sobre a ejaculação como "bom" a "muito bom" antes do tratamento; após o tratamento, esta mesma avaliação foi sustentada por 51,8% dos participantes. Similarmente, somente 3,3% dos homens escolhidos para tomar 60mg da base taxaram como "bom" a "muito



vendas@farmacam.com.br



whatsapp (21) 98493-7033



[Facebook.com.br/farmacam](https://www.facebook.com/farmacam)



[Instagram.com.br/farmacam](https://www.instagram.com/farmacam)

bom" o seu controle sobre a ejaculação antes do tratamento; isto aumentou para 58,4% após o tratamento. No grupo placebo coorte, a percentagem de homens que controlavam "bem" a "muito bem" a ejaculação aumentou de 3,5% antes do tratamento para 26,4% depois do tratamento. A percentagem de homens que pontuaram a satisfação sexual como "boa" a "muito boa" quase dobrou após o tratamento com ambas as doses, em contraste com o grupo placebo (vide tabela a seguir). Resultados impressionantes também foram notados em relação à satisfação sexual das parceiras. A percentagem de parceiras que relataram satisfação sexual entre "boa" a "muito boa" quase dobrou com ambas as doses de Dapoxetina comparada àquela do grupo placebo. Em geral, a Dapoxetina HCl foi bem tolerada. Os efeitos colaterais mais comuns relacionados ao tratamento foram náusea e dor de cabeça (dapoxetine.blogspot.com/2005/07/dapoxetine-hydrochloride-significantly.html).

Tabela: Percentagem de homens com satisfação sexual "boa" a "muito boa" antes e depois do tratamento com Dapoxetina HCl

Grupos	Antes	Depois
Dapoxetina 30mg	20,2%	38,7%
Dapoxetina 60mg	22,3%	46,5%
Placebo	21,6%	24,6%

Fonte: dapoxetine.blogspot.com/2005/07/dapoxetine-hydrochloride-significantly.html

Concentração Usual e Indicações

As concentrações utilizadas com sucesso nos estudos clínicos foram 30mg e 60mg de Dapoxetina base, recomendadas numa única dose ou até seis vezes ao dia. Será necessário fazer conversão, pois a substância se encontra sob a forma de cloridrato ($F_{Eq} = 1,12$).

Dapoxetina base = $C_{12}H_{23}NO$
Dapoxetina HCl = $C_{12}H_{23}NO.HCl$
$PM_{C_{12}H_{23}NO} = 305,413 \text{ g/mol}$
$PM_{C_{12}H_{23}NO.HCl} = 341,913 \text{ g/mol}$
$F_{Eq} = 1,12$

Efeitos Colaterais

Os maiores efeitos colaterais observados com o regime de dose única ou múltipla de Dapoxetina HCl (30mg e 60mg equivalentes à Dapoxetina base) foram suaves a moderados, e nenhum foi classificado como sério. Os sinais vitais, eletrocardiogramas e exames de laboratório (exame de sangue e de urina) não foram afetados pela administração de uma ou múltiplas doses da Dapoxetina HCl (30mg e 60mg equivalente à Dapoxetina base)¹.



No estudo de Modi *et al* (2006), a incidência total de efeitos colaterais no regime de dose múltipla incluiu eventos que ocorreram durante os 5 dias de administração contínua, e foram, em geral, comparáveis àqueles relatados durante o regime de dose única. Vinte e seis por cento do grupo que tomou a dose única de 30mg de Dapoxetina base apresentou efeitos colaterais, em contraste com 40% do grupo da dose única de 60mg. Adicionalmente, 45% e 40% dos pacientes que seguiram o regime de dose múltipla de 30mg e 60mg, respectivamente, apresentaram efeitos colaterais¹.

Pode ocorrer náusea (8,7% com a menor dose e 20,1% com a maior dose), dor de cabeça (5,9% com a menor dose e 6,8% com a maior dose), diarreia (6,8% com a maior dose) e tontura (6,2% com a maior dose) (www.foxnews.com/story/0,2933,157399,00.html).

Informações Complementares

Dapoxetina não provocou interações farmacocinéticas com o sildenafil citrato nem com o tadalafil num estudo aberto randomizado cruzado. Por sua vez, tadalafil não alterou a farmacocinética da Dapoxetina. Já o sildenafil citrato provocou alterações na farmacocinética da Dapoxetina, mas as conseqüências não tiveram importância clínica. Embora tivesse havido relatos de efeitos colaterais com essas combinações, eles foram considerados suaves e os autores do estudo concluíram que as associações são bem toleradas⁵.

Referência Bibliográfica

1. Modi, N. B. *et al*. **J Clin Pharmacol**, 46: 301-309, 2006.
2. Renshaw, D. C. **The Family Journal**, 13 (2): 150-152, 2005.
3. Feret, B. **Formulary**, 40: 227-230, 2005.
4. Moreland, A. J. **Ann Pharmacother**, 39 (7): 1296-1301, 2005.
5. Dresser, M. J. *et al*. **Int J Imp Res**, 18: 104-110, 2005.
6. www.answers.com/topic/dapoxetine
7. www.viagracures.com/articles/miscellaneous/dapoxetine_premature_ejaculation.html
8. dapoxetine.blogspot.com/2005/07/dapoxetine-hydrochloride-significantly.html
9. www.foxnews.com/story/0,2933,157399,00.html
10. www.foxnews.com/story/0,2933,157399,00.html
11. www.news-medical.net/?id=1455
12. www.urologytimes.com/urologytimes/article/articleDetail.jsp?id=147443
13. www.medscape.com/viewarticle/491718
14. www.medicalnewstoday.com/medicalnews.php?newsid=25103