



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# Teorias Fisiopatológicas da Ejaculação Prematura e Novas Perspetivas Terapêuticas

Joana Costa Simões do Paço

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Doutor Bruno Jorge Pereira

Covilhã, maio de 2015



## **Dedicatória**

Dedico este trabalho a todos os que dele possam beneficiar, em particular a todos os estudantes do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde.



## Agradecimentos

À minha mãe e ao meu pai, que me enchem sempre de otimismo, dizendo que tudo vai correr bem, mesmo quando já não há esperança.

À minha irmã Sara, que tem sempre uma música para me animar e, quem sabe, para me acordar a meio da noite.

Ao Simão, pela dedicação e paciência e por encarar a vida sempre com um sorriso no rosto.

Aos meus amigos de longa data, Pedro e Mica, porque sem eles este percurso era, sem dúvida, mais aborrecido.

Ao meu orientador, pelo excelente exemplo do que é ser um bom médico, estando sempre disposto a transmitir os seus conhecimentos, apesar da distância.

À minha faculdade, pela preparação teórica e prática, da qual agora usufruo.



## Resumo

A ejaculação prematura, no âmbito das disfunções sexuais, é a mais prevalente, estimando-se que afete cerca de 23% da população masculina. É um distúrbio universal, independente da idade, estatuto social ou marital. Homens com ejaculação prematura referem geralmente outras comorbilidades associadas e verifica-se uma interferência significativa da doença na qualidade de vida do próprio indivíduo, da(o) cónjuge e do relacionamento íntimo e social. Apesar de comum e de ser tratável na maior parte dos casos, os fármacos atualmente disponíveis podem interferir com a espontaneidade sexual e o custo dos mesmos pode revelar-se um obstáculo à resolução dos sintomas.

Esta dissertação pretende abordar extensamente as teorias fisiopatológicas, principalmente no que diz respeito aos aspetos biológicos que possam estar na génese deste distúrbio. Intentar-se-á também uma análise profunda das terapêuticas atualmente disponíveis tendo em conta os pontos positivos e negativos de cada uma delas. Não obstante, o principal objetivo desta dissertação debruçar-se-á sobre os alvos terapêuticos em perspetiva e sobre as moléculas com potencial benefício na ejaculação prematura, de acordo com os estudos translacionais disponíveis.

## Palavras-chave

Ejaculação prematura, terapêutica, disfunção sexual, fisiopatologia, novas terapêuticas.



## **Abstract**

Premature ejaculation (PE) is the most prevalent sexual dysfunction, as it is estimated to affect about 23% of the male population. It is a universal disorder: it is independent of age, social or marital status. Men with PE typically refer other associated comorbidities and report a significant impact of the disorder not only on their quality of life but also on the satisfaction of the partner and affection of their intimate and social relationships. Although common and treatable in most cases, the drugs currently available can affect sexual spontaneity and the cost can prove to be a hindrance to the resolution of symptoms.

This dissertation aims to address the pathophysiological theories extensively, especially regarding the biological aspects that could be in the genesis of this disorder. It will also bring a deep-analysis of the newest therapeutic targets and molecules with potential benefit in PE, according to the translational studies available at the moment

## **Keywords**

Premature ejaculation, therapy, sexual dysfunction, pathophysiology, new therapies.



# Índice

<b>Capítulo 1 - Metodologia .....</b>	<b>1</b>
<b>Capítulo 2 - Ejaculação Prematura.....</b>	<b>3</b>
2.1 História .....	4
2.2 Definição .....	4
2.3 Epidemiologia.....	7
2.4 Classificação .....	10
2.4.1 Ejaculação prematura primária.....	10
2.4.2 Ejaculação Prematura Adquirida .....	12
2.4.3 Variável Natural de Ejaculação Prematura .....	12
2.4.4 Ejaculação Prematura Subjetiva .....	13
2.5 Consequências na qualidade de vida .....	14
2.5.1 Impacto da EP no homem.....	14
2.5.2 Impacto da EP na mulher .....	15
2.5.3 Impacto da EP no casal.....	15
2.6 Teorias fisiopatológicas e fatores de risco envolvidos na ejaculação prematura .....	15
2.6.1 O fator psicológico: .....	16
2.6.2 O fator relacional .....	17
2.6.3 O fator urológico .....	17
2.6.4 O fator genético .....	18
2.6.5 O fator neurobiológico .....	18
2.6.6 O fator farmacológico .....	19
2.7 Diagnóstico.....	19
2.7.1 <i>Intravaginal Ejaculatory Latency Time</i> (IELT) .....	20
2.7.2 Questionários de avaliação da EP .....	20
2.7.3 Exame físico e investigação .....	20
<b>Capítulo 3 - Terapêutica Atual na EP .....</b>	<b>21</b>
3.1 Terapia cognitivo-comportamental.....	22
3.1.1 Psicoterapia .....	22
3.1.2 Terapia comportamental .....	22
3.2 Terapêutica dirigida.....	24
3.2.1 Correção de condições médicas subjacentes.....	24

3.3	Terapia <i>online</i> .....	25
3.4	Terapia farmacológica .....	25
3.4.1	Anestésicos Locais Tópicos .....	25
3.4.2	Inibidores da fosfodiesterase .....	26
3.4.3	Analgésicos opióides de ação central.....	27
3.4.4	Antidepressivos .....	27
a.	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina .....	27
b.	Antidepressivos Tricíclicos.....	28
c.	Dapoxetina.....	29
3.4.5	Injeção intracavernosa para a EP .....	30
3.5	Terapêuticas minimamente invasivas .....	30
3.5.1	Crioablação e Neuromodulação do nervo dorsal do pênis .....	30
3.5.2	Frenuloplastia .....	31
3.5.3	Circuncisão .....	31
3.5.4	Acupuntura.....	31
<b>Capítulo 4 - Potenciais alvos terapêuticos futuros .....</b>		<b>33</b>
4.1	Agentes de ação central.....	33
4.1.1	Recetores de Oxitocina .....	34
4.1.2	Recetores de Dopamina .....	34
4.1.3	Transportadores de serotonina .....	35
4.1.4	Recetores 5-HT <sub>1A</sub> .....	36
4.1.5	Recetores 5-HT <sub>1B</sub> .....	38
4.1.6	Suplementação com ácido fólico .....	38
4.1.7	Satureja montana .....	39
4.2	Agentes de Ação Periférica .....	40
4.2.1	Nervos sensoriais penianos .....	40
4.2.2	Recetores Adrenérgicos $\alpha_1$ (RAs $\alpha_1$ ) .....	41
4.2.3	Rho-cinases.....	42
4.2.4	Purinorecetores .....	43
4.2.5	Toxina botulínica A .....	44
4.2.6	Resiniferatoxina .....	44
<b>Capítulo 5 - Conclusão .....</b>		<b>47</b>
<b>Bibliografia .....</b>		<b>51</b>

## Lista de Figuras

*Figura 1 - Tempo de latência ejaculatória intravaginal mediano global de uma população não selecionada de 500 casais heterossexuais (determinado por cronómetro) [10]. .....5*

*Figura 2 - Duração média da latência ejaculatória (em minutos) e estado de ejaculação prematura percebido numa população masculina [12]. .....8*



## Lista de tabelas

<i>Tabela 1 - Critérios da DSM-V relativos à definição de EP.</i> .....	5
<i>Tabela 2 - Critérios da ISSM para o diagnóstico de EP.</i> .....	6



## Lista de Acrónimos

5-HT	Serotonina
5-HTP	5-Hidroxitriptofano
5-MTHF	5-Metiltetrahidrofolato
ADT	Antidepressivo Tricíclico
AIPE	<i>Arabic Index Of Premature Ejaculation</i>
AL	Anestésicos Locais Tópicos
ARA $\alpha$ 1	Antagonistas Dos RA A1
CD	Canal Deferente
CML	Células Musculares Lisas
DA	Dopamina
DE	Disfunção Erétil
DETP	Disfunção Ejaculatória Do Tipo Prematura
DSM-V	<i>Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders 5</i>
EP	Ejaculação Prematura
EPA	Ejaculação Prematura Adquirida
EPP	Ejaculação Prematura Primária
EPS	Ejaculação Prematura Subjetiva
EUA	Estados Unidos Da América
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
GEE	Gerador De Ejaculação Espinhal
GMPC	Guanosina-Monofosfato Cíclico
HBP-LUTS	Hiperplasia Benigna da Próstata e <i>Lower Urinary Tract Symptoms</i>
IELT	Tempo De Latência Ejaculatória Intravaginal
IFSEP	Índice De Função Sexual Para a Ejaculação Prematura
iPDE5	Inibidores Da Fosfodiesterase Tipo 5
ISRS	Inibidores Seletivos Da Recaptação Da Serotonina
ISSM	<i>International Society For Sexual Medicine</i>
NA	Noradrenalina
OSA	Órgãos Sexuais Acessórios
PC	Prostatite Crónica
PEDT	<i>Premature Ejaculation Diagnostic Tool</i>
PEP	Perfil Ejaculatório Prematuro
PRO	<i>Patient Reported Outcomes</i>

QdV	Qualidade De Vida
RAs $\alpha$ 1	Recetores Adrenérgicos $\alpha$ 1
RAs $\alpha$ 1A	Recetores Adrenérgicos $\alpha$ 1 do tipo A
RTX	Resiniferatoxina
SAM	S-Adenosilmetionina
SDCP	Síndrome de Dor Crónica Pélvica
SERT	Proteínas Transportadoras De Serotonina
SNC	Sistema Nervoso Central
SNS	Sistema Nervoso Simpático
TDA	Transportador De DA
TDA 1	Expressão Do Gene Do TDA
VNEP	Variável Natural De Ejaculação Prematura
VS	Vesículas Seminais

# Capítulo 1 - Metodologia

Uma ampla revisão de literatura foi realizada, recorrendo principalmente à *PubMed*, *Medline*, *ScienceDirect*, *Scielo* e, em particular, às revistas *Journal of Sexual Medicine* e *Urology*. Esta vasta pesquisa permitiu identificar os artigos mais relevantes publicados no âmbito da medicina e urologia, até abril de 2015. Uma pesquisa de atualização foi feita no momento da finalização da dissertação, em maio de 2015.

A pesquisa foi conduzida na língua inglesa, utilizando um protocolo de texto livre e incluiu principalmente os seguintes termos: “premature ejaculation”, “therapy”, “sexual dysfunction”, “pathophysiology” e “new therapies”. Foi feita uma análise minuciosa das referências dos próprios artigos utilizados, de forma a garantir que outras publicações pertinentes fossem facilmente encontradas e eventualmente incluídas na dissertação. Dada a quantidade limitada de dados, estudos provenientes da mesma instituição, mas abordando diferentes questões específicas, foram igualmente incluídos.



## Capítulo 2 - Ejaculação Prematura

A resposta sexual masculina faz parte de um conjunto de fases interativas: excitação, *plateau*, orgasmo, resolução e detumescência, seguidas de um período refratário variável de indivíduo para indivíduo. A ejaculação pertence à fase orgásmica e compreende duas etapas sucessivas: a emissão - secreção dos vários componentes do esperma na uretra prostática - e a expulsão - propulsão anterógrada do esperma, através da contração dos músculos perineais estriados, da uretra prostática para o meato uretral [1].

Apesar da ejaculação prematura (EP) ser a disfunção sexual que mais afeta os homens, a sua fisiopatologia está ainda por esclarecer em determinados aspetos [2]. Nos últimos 20 anos, a investigação científica 'in vivo' em animais e humanos a nível neurobiológico, genético e farmacológico contribuiu para um melhor conhecimento do papel do sistema nervoso central e periférico na ejaculação [3]. Contudo, a sua etiologia multifatorial contribuiu para que, em parte, esta seja uma disfunção cuja compreensão permaneça ainda em constante mutação [2].

Para além da grande prevalência de EP junto da população masculina, sabe-se que esta disfunção está frequentemente associada a outras comorbilidades, não só físicas mas também sexuais e psicológicas. Apesar do impacto negativo que acarreta para o doente, a verdade é que a maioria dos homens que padecem de EP não procura tratamento e, quando o fazem, ficam desiludidos com os resultados, por acharem que a terapêutica não se ajusta [4].

A história da ejaculação prematura está repleta não só de hipóteses contrastantes, de debates controversos entre especialistas, médicos e psicólogos, como também de pacientes ignorantes ou embaraçados com a sua situação. No entanto, esta história é também construída pelo conhecimento adquirido através de anos pelos cientistas, clínicos pioneiros e neurocientistas que, em conjunto, contribuíram para uma melhor compreensão desta síndrome que, por tantos anos, foi negligenciada [5].

## 2.1 História

O fenómeno da EP não é recente, coexistindo talvez desde o início da humanidade. O tabu associado à questão fez com que fosse descurada pela medicina até à atualidade, onde finalmente o seu estudo permitiu uma melhor compreensão e, conseqüentemente, uma melhor terapêutica. É impressionante saber que na Grécia antiga já se fazia menção a este tipo de distúrbios sexuais, mas foi apenas durante o século XIX que a EP foi finalmente descrita na literatura médica e concebida como um distúrbio.

Em 1887, Gross foi o responsável por descrever aquele que deve ser o primeiro caso de ejaculação prematura descrito na literatura médica. Depois de Bernard Schapiro (1943) e William Masters e Virginia Johnson (1970) foi a vez de Marcel Waldinger, durante o século passado, legar o seu contributo distinguindo os quatro tipos de ejaculação prematura (ver Secção 2.4) e descrevendo três abordagens contrastantes: a somática (urológica ou fisiológica); a psicológica (psicanalítica ou comportamental) e, por fim, a neurobiológica (genética) [5].

## 2.2 Definição

A disfunção sexual masculina pode ser classificada de um modo geral em duas grandes categorias: disfunção erétil e problemas ejaculatórios. Dentro dos distúrbios ejaculatórios, e por ordem de prevalência, enquadrámos a ejaculação prematura, a ejaculação retardada, a ejaculação retrógrada e, por fim, a anejaculação [6].

Desde os anos oitenta que as definições de EP têm sofrido alterações com base nos novos avanços que são feitos na compreensão deste distúrbio [7]. O facto de existir escassa evidência médica, falta de critérios operacionais específicos bem como grande imprecisão e subjetividade no diagnóstico fez com que, através dos anos, muitas tenham sido as tentativas de definir concretamente esta síndrome. Apesar de tudo, três critérios comuns marcam a maioria das definições, baseando-se no *Timing*, *Controlo* e *Satisfação* [8]:

- A. Curto período de latência ejaculatória.
- B. Falta de controlo percebida ou incapacidade para retardar a ejaculação, ambos relacionados com o termo autoeficácia percebida.
- C. Dificuldade interpessoal para o indivíduo ou parceiro.

A utilização de várias definições e uma falta de consenso nos critérios diagnósticos fez com que fosse difícil compreender a real epidemiologia e prevalência deste distúrbio, levando a alguma controvérsia neste aspeto [9].

Em 2008, a *International Society for Sexual Medicine (ISSM)* definiu a EP como uma disfunção sexual masculina que se caracteriza por uma ejaculação que ocorre sempre ou quase sempre antes ou até 1 minuto após a penetração vaginal - tempo de latência ejaculatória intravaginal (IELT) mínimo que sugere anormalidade; uma incapacidade de retardar a ejaculação em todas ou quase todas as penetrações vaginais e resulta em consequências pessoais negativas tais como angústia, incómodo, frustração ou evicção de intimidade sexual. É importante ter em conta que o *cut-off* de 1 minuto de IELT não é absoluto mas sim meramente indicativo e deve ser interpretado tendo em conta todo o contexto do doente, nomeadamente: duração da fase de excitação, idade, parceiro sexual recente e frequência da atividade sexual [4].

Pela análise da Figura 1, este estudo feito por Waldinger, demonstra que o IELT mediano da população masculina ronda aproximadamente os 5,4 minutos.

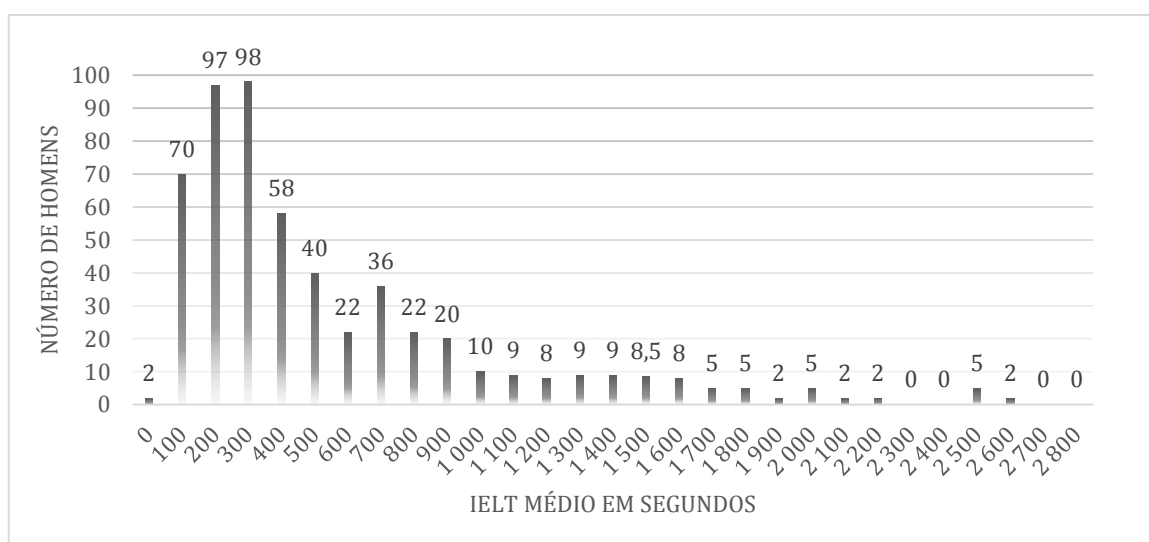


Figura 1 - Tempo de latência ejaculatória intravaginal mediano global de uma população não selecionada de 500 casais heterossexuais (determinado por cronómetro) [10].

Em 2013, a *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5 (DSM-V)* reformulou a definição de EP, obedecendo aos critérios da seguinte tabela [11]:

Tabela 1 - Critérios da DSM-V relativos à definição de EP.

A	A ejaculação prematura deve estar presente há pelo menos seis meses e deve ocorrer em todos ou quase todos (cerca de 75-100%) os encontros sexuais.
B	A ejaculação prematura causa angústia clinicamente significativa no indivíduo.
C	A disfunção sexual não se deve a qualquer outro distúrbio mental não-sexual nem a dificuldades no relacionamento ou a outras causas de <i>stress</i> e não é atribuível a efeitos de uma substância, medicação ou qualquer outra condição médica

Em 2014, a ISSM redefiniu a EP primária de acordo com a tabela seguinte [4]:

**Tabela 2 - Critérios da ISSM para o diagnóstico de EP.**

A	Disfunção sexual masculina caracterizada por ejaculação que sempre ou quase sempre ocorre em menos de um minuto, durante a penetração vaginal.
B	Incapacidade de retardar ejaculação em todas ou quase todas as penetrações vaginais.
C	Impacto negativo no indivíduo: <i>stress</i> , preocupação, frustração e/ou evicção de intimidade sexual.

Apesar destas definições serem cada vez mais abrangentes e detalhadas, permanecem ainda incompletas uma vez que não contemplam atividades sexuais não vaginais, não tendo sido estabelecidos critérios de duração específicos para esse tipo de atividades.

Em 1989, Godpodinoff dividiu a EP em 2 classes: a primária e a adquirida [7]. Dados recentes sugerem que homens com EP Adquirida têm IELTs e níveis de *stress* e controlo ejaculatório semelhantes à EP Primária, sugerindo assim a possibilidade de uma definição unificada de EP. Hoje sabe-se que existem quatro síndromes usadas na classificação de homens com queixas de ejaculação prematura [4]:

- EP Primária (EPP)
- EP Adquirida (EPA)
- Variável Natural de EP (VNEP)
- Disfunção Ejaculatória do Tipo Prematura (DETP) ou Ejaculação Prematura Subjetiva (EPS)

A EP Primária distingue-se das restantes como aquela em que os homens relatam uma ejaculação que acontece demasiado cedo e com quase todas as parceiras sexuais desde o primeiro encontro sexual. É também descrita como tendo um IELT curto (inferior a 2 minutos), sendo que na maioria dos casos a ejaculação dá-se nos primeiros 30 a 60 segundos após a penetração [7].

A EP Adquirida diferencia-se da primária na medida em que surge em determinado momento da vida do homem, tendo este já experienciado uma ejaculação normal prévia. O seu início pode ser abrupto ou gradual e pode resultar de um distúrbio subjacente (disfunção urológica, psicológica ou problemas de relacionamento). Neste caso o IELT pode ser curto ou até mesmo normal [7].

Relativamente à Variável Natural ou Situacional de EP, sobressai mais uma impressão de reduzido controlo ejaculatório em que o homem pode sentir que a sua habilidade para retardar a ejaculação está diminuída ou até ausente. Nestes casos, a ejaculação prematura é irregular e inconsistente e há grande benefício através de uma abordagem psicoterapêutica primária [7].

Na EP Subjetiva, o IELT pode mesmo ser mais longo que o normal e, tal como o nome indica, existe acima de tudo uma perceção subjetiva de uma ejaculação rápida inconsistente. A EP pode estar a ser concebida pelo doente. No entanto, a capacidade de retardar ou controlar a ejaculação pode estar realmente diminuída ou ausente. Estes casos só devem ser considerados quando a preocupação não é melhor explicada por outro transtorno mental [7].

Muitas são as definições de EP operacionais existentes na literatura médica. Cada uma destas definições baseia-se nas dimensões mais aceites universalmente para caracterizar os homens com esta condição [5]. Muitos aspetos relacionados com a fisiopatologia da EP ainda não estão inteiramente compreendidos e as definições têm sido constantemente reformuladas de acordo com as críticas que lhes são dirigidas: falta de critérios operacionais específicos, falha nas evidências clínicas, demasiada imprecisão e dependência de um julgamento subjetivo por parte do médico responsável pelo diagnóstico [9].

## 2.3 Epidemiologia

A EP é a disfunção sexual mais prevalente e universal. A prevalência de EP mantém-se relativamente constante e transversal nas demais categorias demográficas, não variando substancialmente com a idade, raça, cultura, estatuto social ou marital ou país de origem das populações estudadas [4].

Devido à inconstância nas definições utilizadas, muitos estudos levados a cabo no passado apontam para resultados divergentes, especialmente nos cuidados de saúde primários, com prevalências que podem variar entre os 2 e os 31%. As demais estimativas de prevalência da população têm taxas relatadas de 4 a 39%, embora a maioria das estimativas mais atuais ronde os 22 a 38% [7].

No que diz respeito à EP, a maioria dos doentes não procura tratamento médico e, quando o fazem, relatam insatisfação com os resultados [4]. O problema pode, portanto, ser ainda mais prevalente que o estimado. É importante ter em conta que nos cuidados de saúde primários, a maioria dos pacientes com queixas de EP sofre de EP Primária ou EP Adquirida e que o número de pacientes que recorrem a estes cuidados é muito inferior à prevalência relatada nos estudos [7]. Um dado também interessante aventa que, de todo o universo masculino com queixas de EP ou que não estão satisfeitos com o seu IELT, a percentagem de homens com

VNEP ou DETP é duas vezes superior à percentagem de homens que sofrem de EP Primária ou Adquirida [3].

Na Figura 2 conseguimos ter a perceção de que a maioria dos homens que participou no estudo BEACH (*Bettering the Evaluation and Care of Health*) considera que uma latência ejaculatória inferior a 1 minuto é sinónimo de EP. Por outro lado, há ainda uma percentagem considerável de indivíduos que consideram um IELT entre 2 a 5 minutos como anormal [12].

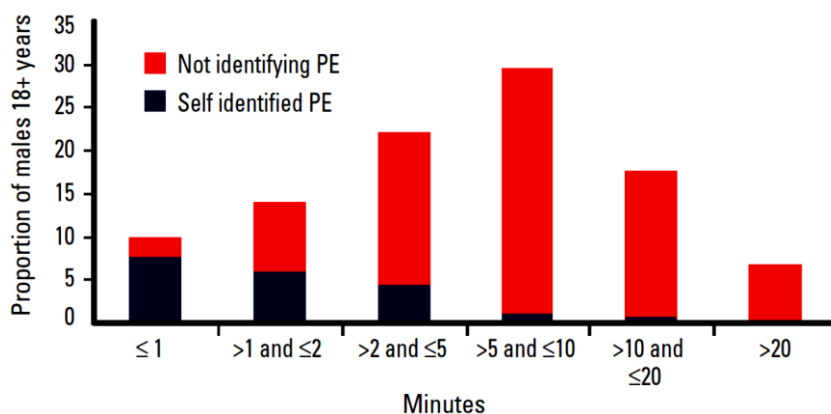


Figura 2 - Duração média da latência ejaculatória (em minutos) e estado de ejaculação prematura percebido numa população masculina [12].

Segundo o estudo, *The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) Survey*, conduzido via internet em três países: Estados Unidos da América, Itália e Alemanha, publicado no ano de 2006, apurou-se que a prevalência média de EP era aproximadamente 23%. Este estudo baseou-se na definição da DSM-IV, classificando como EP a ausência ou baixo controlo na ejaculação que resultasse em angústia para o homem ou a sua parceira(o). De realçar que esta prevalência foi semelhante nos 3 países estudados e independente da idade do homem. Foi também possível concluir que homens afetados pela EP estão mais predispostos a relatar outro tipo de disfunções sexuais (anorgasmia, falta de libido ou disfunção erétil) ou queixas do foro psicológico (depressão, ansiedade ou stress). Sabe-se que, apesar da maioria dos homens estar informado das mais variadas opções terapêuticas para a EP, poucos foram os que recorreram à terapêutica farmacológica, optando mais por estratégias do tipo comportamental. Verificou-se também que cerca de 90% dos inquiridos com EP relatou nunca ter recorrido à ajuda de um profissional de saúde. A razão aparentemente reside no facto de que a maioria dos homens que sofrem de EP se sente desconfortável ao discutir este tipo de assuntos com o seu médico. Outros motivos apontados foram: vergonha de falar sobre o problema, o doente não saber onde nem como procurar ajuda, más experiências terapêuticas anteriores, desconhecimento de terapêutica eficaz ou medo de se tornarem dependentes da mesma e, por fim, a própria resignação: 37% dos homens com EP referiu ter aprendido a lidar com a disfunção. Dos 9% que decidiram procurar

ajuda médica a verdade é que a maioria (91,5%) referiu obter pouca ou nenhuma melhoria. Porém, é importante mencionar que este estudo chegou à conclusão que os homens se sentem mais motivados a procurar ajuda para o seu problema, se virem que isso afeta a sua relação com a parceira. Deste modo, é importante envolver o casal na discussão da saúde sexual, perguntando à parceira sobre a sua satisfação sexual. Isto encorajará o homem a buscar tratamento para o seu problema [4].

Um outro estudo, *The Global Online Sexuality Survey (GOSS): The United States of America in 2011*, também *online*, abrangeu diversas regiões do globo, baseando-se em 3 definições diferentes. De acordo com a definição mais atualizada da ISSM, os resultados foram bastante diferentes de outros estudos semelhantes, com uma prevalência nos E.U.A. a rondar apenas os 6%. A aplicação de um questionário subjetivo e auto-avaliativo para averiguar a prevalência desta disfunção sexual relatou uma percentagem um pouco mais alta, cerca de 13%. Em contraste, através da aplicação da ferramenta de diagnóstico de EP *Premature Ejaculation Diagnostic Tool* (PEDT), o número significativamente mais elevado, sendo que a prevalência estimada foi de aproximadamente 50%. Não houve variância estatística significativa observada nos diferentes grupos etários, quer pela definição da ISSM, quer pela aplicação da PEDT. Conquanto, dependendo da definição utilizada, houve de facto diferenças estatísticas na prevalência por grupo etário [9].

Estes estudos refletem como a prevalência pode variar de acordo com o tipo de estudo, definição ou ferramenta aplicada [13]. É expectável que variáveis como religião, cultura, política e etnia possam também ser responsáveis pela variação nas taxas de prevalência entre diferentes países. Se for considerado um IELT de aproximadamente um minuto, de acordo com a ISSM, apenas 1 a 3% dos homens seriam elegíveis para o diagnóstico, o que explica a prevalência tão baixa (6%) nos E.U.A. ao aplicar este tipo de definição. De acordo com os dados recolhidos, concluiu-se que homens que sofrem de disfunção erétil, coito irregular ou preocupação com o tamanho dos genitais estavam mais predispostos a sofrer de EP. Por outro lado, este estudo demonstrou que as práticas masturbatórias, redução da libido, circuncisão, disúria, depressão, uso de tabaco, álcool ou estupefacientes não constituem fatores de risco diretos para o desenvolvimento de EP. Este estudo apurou também que os homens que sofrem de EP e recorrem a tratamento farmacológico optam mais frequentemente por antidepressivos (ISRS) do que por anestésicos locais, referindo melhores resultados com a primeira opção [9].

## 2.4 Classificação

O tempo de ejaculação varia de homem para homem e, é também normal, que essa variação ocorra de forma natural ao longo da vida sexual do indivíduo. Essa variabilidade fisiológica pode dever-se ao *stress*, a um novo parceiro ou a abstinência sexual prolongada, entre outras. Uma “simples” queixa de EP necessita, portanto, de ser cuidadosamente averiguada de forma a perceber se a origem do sintoma se deve a mudanças no meio envolvente do indivíduo ou se realmente pode ser atribuída a uma causa biológica [14].

Em 1943, Bernard Schapiro terá sido o primeiro a classificar a EP como síndrome em dois tipos distintos. Ele terá dividido a EP em “tipo A” também designado por “tipo hipotónico” e em “tipo B” ou também chamado “tipo sexualmente hipertónico ou hipererótico”. Décadas mais tarde, em 1989, Godpodinoff adaptou a classificação de Schapiro, nomeando o tipo A e B como EP Adquirida e EP Primária, respetivamente [5].

Com o aumento do conhecimento acerca da duração do IELT em homens com EPP e EPA, e com os estudos epidemiológicos em torno do IELT médio da população masculina em geral, tornou-se impossível classificar a EP em apenas dois subtipos [3]. De forma a facilitar a distinção dos diferentes subtipos de EP, Marcel Waldinger e Dave Schweitzer propuseram a adição de outros dois subtipos de EP: a VNEP e a DETP [14]. É importante reforçar que estes quatro subtipos de EP terão origem etiológica e patogénese distintas. Do mesmo modo, também variam de acordo com o parâmetro IELT: experiência cognitiva e subjetiva do IELT, a sua duração e variação ao longo da vida sexual do homem e a frequência com que os IELTs reduzidos ocorrem [3].

### 2.4.1 Ejaculação prematura primária

Depois de muitos estudos, chegou-se à conclusão que a EPP deve ser entendida como uma síndrome, uma vez que representa um conjunto de sintomas objetivos e consistentes. Assim sendo, estes são os tópicos que definem a síndrome em si [15]:

- A. Os homens têm um tempo de ejaculação aparentemente reduzido e isso acontece de forma consistentemente anormal em 90% das relações sexuais;
- B. O problema existe desde os primeiros encontros sexuais, quer seja na puberdade ou adolescência;
- C. A ejaculação prematura é universal e ocorre com todas as parceiras sexuais;
- D. Em 70% dos casos a rapidez ejaculatória mantém-se constante durante toda a vida. Nos restantes 30% o IELT pode tornar-se ainda mais rápido;
- E. No total, 80% apresentam um IELT de 30 segundos (medição cronometrada), 10% de 40-60 segundos, e restantes 10%, 1-2 minutos;

- F. No início, as ejaculações podem ocorrer tanto durante os preliminares como imediatamente após o contacto peniano-vaginal;
- G. Devido à frustração a EP pode acarretar problemas entre os parceiros;
- H. Os doentes podem reagir com baixa autoestima e sentimentos depressivos;
- I. As queixas podem levar a problemas sexuais secundários, como ansiedade de desempenho, evicção do coito ou diminuição do desejo sexual.

Existe uma prevalência mais elevada de IELT inferiores a um minuto em homens da mesma geração numa mesma família, o que sugere uma predisposição genética [14]. À medida que se vai conhecendo mais um pouco acerca deste distúrbio sexual, a hipótese de uma causa neurobiológica subjacente torna-se mais nítida e consistente. Desta forma, torna-se importante especular até que ponto será benéfico tratar os homens que sofrem de EPP com psico ou farmacoterapia [3]. A utilização terapêutica com resultados satisfatórios de fármacos como a clomipramina e o ISRS abona em prol da teoria de que se trata realmente de um distúrbio neurobiológico [5].

Recentemente Waldinger aprofundou mais o estudo da EPP, enumerando quatro fenómenos clínicos que estão associados a esta síndrome e que nunca haviam sido mencionados antes. Os pacientes que apresentam EPP podem ter concomitantemente uma ereção que acontece “demasiado cedo” durante o desempenho sexual, denominando-se ereção prematura ou “erectio praecox”. Este é então um dos fenótipos que pode caracterizar a EPP. Sabe-se, presentemente, que a ereção prematura está diretamente associada ao “tipo hipertónico” (atribuído por Schapiro), ou seja à EP Primária, enquanto o oposto, a disfunção ejaculatória, está mais associado ao “tipo hipotónico” ou EP Adquirida. Foi também proposto um segundo fenótipo, o “estado hipererótico”. Este fenótipo apenas se manifesta temporariamente no homem e está intrinsecamente relacionado com a EPP, uma vez quem sofre deste distúrbio, quando inicia uma relação sexual tem maior facilidade em experimentar um desejo sexual súbito e intenso que culmina numa ereção mais rápida e, obviamente, numa ejaculação prematura. Outro termo considerado por Waldinger refere-se à detumescência precoce ou “detumescentia praecox” como um estado praticamente imediato à ejaculação em que o pénis sofre uma detumescência demasiado rápida. O autor presume que esta condição possa advir dos fatores neurobiológicos ainda desconhecidos, mas inerentes à EPP. Este fenómeno pode ser responsável por uma maior dificuldade em obter uma segunda ereção, nos homens que sofrem de EPP [3].

## 2.4.2 Ejaculação Prematura Adquirida

As queixas de homens com EP adquirida dependem da patologia subjacente, tenha ela origem num problema psicológico ou somático [5]. Os homens com EPA são caracterizados por apresentarem problemas ejaculatórios consistentes que ocorrem súbita ou gradualmente em determinada parte da sua vida, depois de já terem experimentado relações sexuais normais e sem queixas [14]. Esta síndrome pode dever-se a muitas causas. As causas ditas psicológicas mais frequentes englobam a ansiedade com o desempenho sexual, problemas psicológicos e problemas relacionais. Quanto às causas somáticas, sabe-se que a prostatite, o hipertiroidismo e a suspensão de fármacos opióides pode provocar este tipo de distúrbio [5]. O tratamento da EPA é individualizado e direcionado, dependendo da sua causa subjacente. Se a EPA estiver a ser provocada por problemas relacionais, quer seja com a parceira ou interrelacionais no próprio indivíduo, o mais indicado será fazer aconselhamento ou psicoterapia. Por outro lado, se a causa médica subjacente for orgânica, como a prostatite, o tratamento terá de ser ponderado em conjunto com um urologista. É importante assinalar que, contrariamente à EP Primária, o tratamento dos distúrbios somáticos ou psicológicos responsáveis pela EP Adquirida, pode levar à sua cura definitiva [14].

## 2.4.3 Variável Natural de Ejaculação Prematura

É normal que muitas situações que envolvam o indivíduo possam desencadear um desejo sexual inapropriado. A abstinência sexual prolongada, o facto de se estar particularmente excitado sexualmente ou ter uma relação sexual com um parceiro novo, com um parceiro errado ou com um parceiro que não é sexualmente atraente podem levar a mudanças no indivíduo que podem resultar num desempenho sexual diferente do normal. É natural que neste tipo de situações o tempo de ejaculação seja mais rápido que o normal, mas não faz disso um facto consistente e permanente na vida do homem. É apenas uma alteração meramente situacional. É por isso importante esclarecer que este tipo de EP não deve ser considerado um sintoma ou uma manifestação de uma patologia verdadeira, porque constitui uma variação perfeitamente natural do desempenho sexual do homem [14]. Esta síndrome é caracterizada pelos seguintes sintomas [5]:

- A. As latências ejaculatórias curtas são inconsistentes e ocorrem de forma irregular;
- B. A capacidade de retardar ou controlar a ejaculação iminente pode estar diminuída ou ausente;
- C. A experiência de reduzido controlo sobre a ejaculação pode estar associada a um IELT normal (superior a 1,5 minutos) ou reduzido (inferior a 1,5 minutos).

Homens com VNEP normalmente lidam bastante bem com este tipo de “situações anormais” mas em caso de procurarem ajuda médica, a psicoterapia desempenha um papel importante uma vez que a pedra basilar do tratamento é fazer com que o homem volte a reconquistar a

sua própria confiança [14]. Faz parte do tratamento explicar a estes doentes que não sofrem de uma patologia, e que se trata simplesmente de um problema situacional provocado por fatores facilmente reversíveis, e que habitualmente não é necessária farmacoterapia [5]. É importante que os terapeutas sejam cautelosos, não estigmatizando nem atribuindo qualquer tipo de patologia desnecessária a estes homens [14].

#### 2.4.4 Ejaculação Prematura Subjetiva

Os homens classificados com este quarto tipo de ejaculação prematura na verdade apresentam um tempo de latência ejaculatória considerado normal (que ronda os 2 a 6 minutos), contudo queixam-se de EP. Por vezes, este tipo de homens apresentam IELT muito superiores ao normal (entre os 5 e os 25 minutos) contudo acreditam experienciar um fenómeno de ejaculação rápida [16]. Assim sendo, a EPS não deve ser considerada como um problema de causa médica ou neurobiológica, apesar de poder estar relacionada com uma desordem de origem psicológica e/ou problemas relacionais [5].

Esta síndrome pode ser caracterizada de acordo com os sintomas que se seguem [5]:

- A. Perceção subjetiva de curta latência ejaculatória, consistente ou inconsistente, durante a relação sexual;
- B. Preocupação com uma ejaculação rápida imaginária ou a perda de controlo da ejaculação;
- C. O IELT é normal ou superior ao normal;
- D. A capacidade de retardar a ejaculação pode estar diminuída ou ausente.

É importante referir que, uma vez que a duração da latência ejaculatória é normal, estes sintomas não são atribuídos a uma condição médica ou a um distúrbio neurobiológico [16]. Por outro lado, a razão implícita nestas queixas pode advir de uma má perceção da sua própria latência ejaculatória ou eventualmente de uma parceira cujo tempo ejaculatório é demasiado diminuto para que consiga atingir o orgasmo [5].

As queixas destes homens podem ser tratadas com recurso a vários tipos de psicoterapia. O uso de fármacos neste tipo de pacientes deve ser evitado ou postergado para um tratamento de segunda linha [5].

Num estudo feito numa população de homens sexualmente ativos com queixas de ejaculação prematura, a maioria foi diagnosticada com EPP (cerca de 63%), enquanto apenas 16% foram classificados como tendo EPA e outros 15% como tendo VNEP. Por fim, somente uma pequena percentagem, 7%, foram diagnosticadas como sofrendo de EPS. Foram também estes homens que auto-relataram o IELT mais longo, enquanto os homens com EPP relataram o IELT mais reduzido do grupo [5].

De uma forma breve e simples, podemos definir estes quatro subtipos de EP. Os homens que sofrem de EPP apresentam IELT inferiores a um minuto constantemente e desde a puberdade ou adolescência. Presume-se que a EPP esteja associada a fatores genéticos ou neurobiológicos. Por outro lado, EPA normalmente está relacionada com um problema médico, um distúrbio subjacente, como uma disfunção erétil, desordens da tiroide, prostatite ou até mesmo problemas relacionais. Na VNEP verifica-se que o IELT do homem é normal, apresentando somente algumas variações em que é mais reduzido. Por fim, na DEPT ou também considerada por alguns autores como EP subjetiva, verifica-se que o IELT masculino é normal ou até superior à média, contudo o homem sente ou acredita que sofre de EP. Deste modo, crê-se que este subtipo de EP esteja mais relacionado com fatores culturais ou psicológicos, do que propriamente com um distúrbio médico [3].

## 2.5 Consequências na qualidade de vida

A ejaculação prematura está associada a uma variedade de consequências negativas, não só para o homem, que possui a disfunção, mas também para a parceira, no caso do homem estar numa relação. Essas consequências negativas que afetam o homem podem ser psicológicas, sociais ou interpessoais e, por sua vez, podem afetar a qualidade de vida ou a relação com o(a) parceiro(a), a sua autoestima, autoconfiança e podem mesmo tornar-se um obstáculo para a procura de um(a) novo(a) parceiro(a) [17].

A EP acarreta uma grande carga física e emocional para o paciente. O peso desta disfunção manifesta-se sob a forma de ansiedade, sentimentos de vergonha e de inferioridade e, existem até alguns estudos que associam a depressão à EP. A relação paciente-parceiro também é significativamente afetada e a literatura indica que são as mulheres que mais sofrem com este tipo de distúrbio sexual, relacionando uma maior prevalência de disfunção sexual feminina associada à EP [18].

É muito importante perceber como o paciente é afetado pela EP de forma a desenvolver novas terapias que tratem esta condição da melhor forma. Nem sempre é fácil entender como o paciente se vê a si e como lida com a sua disfunção ejaculatória. Desta forma, compreender a perspetiva do paciente face ao seu distúrbio mostra-se crucial para entender todo o problema e encontrar novas soluções [19].

### 2.5.1 Impacto da EP no homem

Vários estudos demonstraram que homens que sofrem de EP apresentam consequências psicossociais negativas [17]. Estes homens exibem reduções significativas não só no nível do controlo ejaculatório e do funcionamento sexual, mas também em termos de satisfação e qualidade de vida no geral. Por outro lado, os níveis de ansiedade, angústia e dificuldades

interpessoais são mais elevados que nos homens que não sofrem de EP [19]. Adicionalmente, estes doentes tendem a ter mais dificuldade em assumir o problema e a procurar ajuda médica [18].

### 2.5.2 Impacto da EP na mulher

As parceiras de homens com EP, para além de terem mais resultados negativos que parceiras de homens sem EP, relatam consequências mais significativas do que os próprios parceiros. Estudos demonstraram que estas mulheres apresentam consideráveis problemas de carácter sexual, com satisfação sexual reduzida e elevados níveis de angústia e dificuldade interpessoal. Nestas mulheres a resposta sexual está comprometida em todas as suas vertentes: o desejo, a excitação, a lubrificação e o orgasmo. O principal transtorno apontado por estas mulheres refere-se à perda abrupta de intimidade ou prazer sexual experienciada aquando da ejaculação demasiado rápida do parceiro. Ao contrário das parceiras de homens com disfunção erétil, as parceiras dos homens com EP tendem a culpa-los, considerando que se trata de uma atitude egoísta [19].

### 2.5.3 Impacto da EP no casal

Quer para o homem que sofre de EP, quer para a sua parceira, a perda de controlo da ejaculação leva a uma insatisfação, um sentimento de algo em falta na sua relação e pode mesmo conduzir à perda de intimidade entre o casal. Neste tipo de casais, a comunicação acerca da intimidade sexual pode ser o maior problema. O diagnóstico precoce e o tratamento dirigido são fulcrais para facilitar uma intervenção terapêutica e evitar um agravamento da situação do casal. Por vezes, o homem recorre a terapias alternativas, que não envolvem um diálogo com a parceira. Esta atitude, para além de não melhorar a disfunção ejaculatória do homem, pode ainda vir agravar os problemas entre o casal [19].

Nestes casos, a EP deve ser abordada de uma forma prática, para que se chegue a um diagnóstico correto. Na prática clínica, o tratamento desta disfunção deve incluir o casal, e idealmente envolve uma combinação de terapêutica comportamental, sexual, psicossocial e farmacológica [19].

## 2.6 Teorias fisiopatológicas e fatores de risco envolvidos na ejaculação prematura

Historicamente foi discutida toda uma variedade de causas psicológicas e biológicas possíveis implicadas na origem da EP. A maioria das causas não é baseada em evidências clínicas, o que lhes atribui um teor meramente especulativo. Os fatores de risco e teorias fisiopatológicas implicados na EP são, sem dúvida, diversos e complexos. Inicialmente os autores invocaram os

fatores psicológicos e condicionantes incluindo conflitos inconscientes sem solução, problemas interpessoais, condicionamento inadequado por experiências prévias e baixa frequência de relações sexuais. O papel da ansiedade tem sido enfatizado com o consequente aumento do tônus simpático que poderá agravar qualquer tipo de EP. Fatores biológicos, como a adaptação genética, a hipersensibilidade da glândula e predisposição neurobiológica também têm sido sugeridos. Na verdade, a EP é provavelmente um problema multifatorial [20].

### 2.6.1 O fator psicológico:

A palavra “psicológico” é muito ambígua e como tal, abarca tudo o que compõe o estado de espírito de um indivíduo, isto é, as suas atitudes, crenças, valores, ambições, pensamentos, comportamentos e emoções. Como seria de esperar, estes fatores não só variam de homem para homem, como dependem também do ambiente sociocultural, da religião e da cultura do país onde o indivíduo está inserido. Para além disso, estes mesmos fatores podem ser estanques, representativos da personalidade do indivíduo, ou serem transitórios, sugerindo uma fase ou resposta a uma crise ou situação específica. Um facto importante é o de que estes processos psicológicos podem ser transitórios ou tornarem-se clinicamente significativos quando o homem não está a conseguir lidar com a situação. Isto acontece quando os problemas começam a afetar o seu ambiente envolvente - o seu relacionamento, o seu trabalho ou a sua sensação de bem-estar [5].

Ainda muito pouco se percebe acerca da relação de todos estes fatores psicológicos com a ejaculação prematura. No entanto, sabe-se que, de algum modo, estes processos psicológicos contribuem para uma resposta disfuncional, neste caso a incapacidade de retardar a ejaculação. Assim, estes fatores de risco podem contribuir para a etiologia da disfunção, ou podem mantê-la ou até agravá-la [20].

De um modo geral, existem dados que sugerem que homens com EP têm características psicológicas que os distinguem de homens sem EP. Os principais fatores responsáveis por esta diferença compreendem a ansiedade e as emoções negativas, bem como a alexitimia e a ansiedade social que estão mais presentes na população masculina afetada pelo distúrbio. É sabido que estes distúrbios de ansiedade produzem uma hiperexcitabilidade que poderá ser responsável pela reduzida latência ejaculatória. Por outro lado, a própria forma como o homem lida com os processos psicológicos pode ditar o surgimento ou agravamento da EP ou, pelo contrário, permitir uma melhor adaptação ao problema. Os padrões de comportamento cognitivo-afetivo e a própria autoeficácia estão relacionados com a génese da EP e são muito importantes como forma de abordagem do problema [5].

Todos estes fatores estão etiológica e clinicamente relacionados com o desenvolvimento, exacerbação e melhoria dos sintomas em homens com ejaculação prematura primária. Estas variáveis psicológicas são responsáveis por aumentar a vulnerabilidade do homem aos sintomas de EP mas podem também ser usadas como para influenciar o processo terapêutico de forma positiva [5].

### 2.6.2 O fator relacional

Do ponto de vista relacional, a EP afeta distintamente homens solteiros e homens com relacionamento ativos. Os primeiros evitam, na generalidade, novos relacionamentos enquanto os segundos veem a sua relação conjugal deteriorada. Assim sendo o plano de tratamento deve ser projetado para atender às preocupações exclusivas do homem, companheira(o) e suas características relacionais [5].

### 2.6.3 O fator urológico

Atualmente sabe-se que muitos fatores de risco urológicos podem predispor ao surgimento de EP Adquirida. Os mais conhecidos englobam a disfunção erétil (DE), doenças prostáticas, síndrome da dor crónica pélvica (SDCP), varicocele, enurese monossintomática e, por fim, a circuncisão [8].

No que respeita à DE ainda não está claro se a DE provoca a EP ou se é simplesmente um resultado da EP, até porque as consequências pessoais negativas devidas à EP podem estar na génese de uma DE secundária [20]. Contudo, o facto é que metade dos pacientes que relatam DE também experienciam EP, sendo que se pensa que a severidade da EP pode relacionar-se com a severidade da DE [5].

Estudos epidemiológicos relataram também uma conexão existente entre a Prostatite Crónica (PC), SDCP e EP [20]. Um fator inflamatório urológico subjacente pode predispor indivíduos a disfunções sexuais, especialmente a EPA. A PC pode ser uma causa comum de EPA e, por isso, deve ser cautelosamente descartada especialmente em homens com sintomas de SDCP associados [5]. Evidências na literatura relatam que o diagnóstico e tratamento da PC com antibióticos pode melhorar o quadro sintomático de pacientes com EP e *lower urinary tract symptoms* (LUTS) [20].

Por outro lado, relativamente ao varicocele, enurese e circuncisão, apesar de se acreditar que podem predispor ao surgimento de EP, ainda não existe evidência clínica que ateste a validade destas hipóteses [5].

#### 2.6.4 O fator genético

Tendo em conta a etiologia da EPP, sabe-se que os fatores genéticos podem ter um papel relevante na sua ocorrência. Já em 1943 se constatou que elementos da mesma família tinham maior tendência a sofrer de EP. Apesar da ejaculação prematura ser mais elevada em familiares em primeiro grau, atualmente não há evidência suficiente que confirme a validade desta hipótese [5].

#### 2.6.5 O fator neurobiológico

Acredita-se que existem vários fatores neurobiológicos potencialmente responsáveis pelo surgimento da EP [5].

A existência de um componente genético na EP é congruente com a atual hipótese neurobiológica para o surgimento de EPP - ineficiência das vias serotoninérgicas inibitórias no controlo da ejaculação [20]. A serotonina (5-HT) é considerada o neurotransmissor chave envolvido no processo ejaculatório. Calcula-se que a 5-HT desempenhe um papel inibitório no controlo neuronal do comportamento sexual masculino. Existem vários recetores da 5-HT no hipotálamo, tronco cerebral e espinal medula. Acredita-se que a disfunção destes recetores serotoninérgicos, causando a hipossensibilidade dos recetores 5-HT<sub>2C</sub> ou a hipersensibilidade dos recetores 5-HT<sub>1A</sub>, bem como o aumento da expressão do transportador de serotonina - que remove a 5-HT da fenda sináptica - sejam os responsáveis pelo surgimento de uma latência ejaculatória reduzida no homem, ao limitar os efeitos inibitórios deste mesmo neurotransmissor [21]. A tão bem documentada eficácia dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), como a dapoxetina e paroxetina, aumentando o IELT em homens com EP comprova o papel da deficiência inibitória serotoninérgica no controlo do processo ejaculatório [20].

É possível que patologias neurológicas possam conduzir a disfunção ejaculatória, não só através do aumento direto dos mecanismos normais neurofisiológicos como produzindo mudanças a nível metabólico, endócrino ou psicológico que poderão despoletar o surgimento de EP [5]. Supõe-se que algumas comorbidades, como a diabetes mellitus e o hipertiroidismo, podem levar a distúrbios neurológicos que, por sua vez, estão envolvidos na patogénese da EP [20]. A variedade de subtipos de EP sugere que a sua patogénese deve ser também distinta. A hipótese de hipersensibilidade peniana, por atingimento do limiar ejaculatório mais rapidamente ou por limiar ejaculatório mais reduzido (freio curto) nos homens que sofrem de EP, ainda se encontra em debate pois não existem dados suficientes que comprovem a validade dessa mesma conjectura. Do mesmo modo, a hipótese de maior representação cortical do estímulo associado à área genital, produzindo um reflexo ejaculatório hiperexcitável - por fase de emissão ou de expulsão mais rápidas ou um reflexo

bulbocarvernosos mais lento, encontra-se igualmente em fase de investigação. Doenças neurológicas, como a esclerose múltipla, doenças cerebrais ou lesões da espinal medula, continuam a ser importantes fatores de risco na EP [5].

### 2.6.6 O fator farmacológico

Os opióides endógenos participam na inibição do estímulo gerador da ejaculação em ratos e, é sabido que o Tramadol - como fármaco opióide de ação central - prolongou significativamente o IELT de homens com EP em vários estudos experimentais [20].

## 2.7 Diagnóstico

Embora universalmente prevalente, a EP é frequentemente negligenciada na prática clínica e muitas vezes, subdiagnosticada. Na maioria dos casos este facto deve-se a barreiras inerentes não só ao paciente, como também ao próprio clínico. Os doentes podem ser relutantes em abordar questões que envolvam a sua sexualidade, devido ao estigma e vergonha associados. Por outro lado, o médico tende a não perguntar acerca da EP, frequentemente por desconhecer que se trata de uma disfunção sexual genuína, muito comum e com tratamento possível [5].

O diagnóstico da EP deve basear-se na história médica e sexual do paciente. Através da história, o clínico deverá ser capaz de classificar a EP [22].

É importante fazer a distinção entre DE e EP, tendo em conta a duração da latência ejaculatória, o grau de estímulo sexual, o impacto na atividade sexual e qualidade de vida e o eventual uso ou abuso de fármacos. Esta distinção torna-se difícil de fazer uma vez os dois distúrbios podem coexistir. É normal que em alguns casos, pacientes que sofram de DE desenvolvam secundariamente EP devido à ansiedade provocada pela dificuldade em manter uma ereção. Adicionalmente, alguns pacientes ignoram que a perda de ereção depois da ejaculação é normal e podem, erroneamente, atribuir a queixa à DE quando o verdadeiro problema é a EP [8].

Assim, para que seja feita uma correta abordagem do problema é importante que o clínico inquiria o doente relativamente ao início e a duração dos sintomas e se há alguma condição médica associada, entre elas, a DE. É essencial perceber o grau de sofrimento do doente e da respetiva parceira. Fundamentar a queixa apresentada, averiguar o grau de controlo ejaculatório percebido e determinar o IELT estimado pelo paciente fazem também parte de uma correta avaliação inicial [21].

### 2.7.1 *Intravaginal Ejaculatory Latency Time* (IELT)

O uso isolado do IELT como ferramenta diagnóstica não é suficiente para definir a EP na medida em que há uma sobreposição significativa destes valores entre homens com e sem EP. Adicionalmente, o IELT tem um efeito direto significativo no controlo percebido da ejaculação mas não avalia a angústia provocada ou satisfação sexual obtida pelo homem [8].

Apesar de tudo, na prática clínica diária o IELT subjetivo é suficiente. A especificidade do diagnóstico pode beneficiar se, adicionalmente ao valor do IELT, for feita uma avaliação das queixas relatadas pelo paciente através de questionários - *Patient Reported Outcomes* (PRO) - caracterizando assim o grau de controlo sobre a ejaculação, o nível de angústia, e dificuldades interpessoais e a satisfação sexual do paciente [22].

### 2.7.2 Questionários de avaliação da EP

A necessidade de avaliar a EP objetivamente levou ao desenvolvimento de vários questionários baseados no uso de PRO. Apenas dois questionários - *Premature Ejaculation Diagnostic Tool* (PEDT) e *Arabic Index of Premature Ejaculation* (AIPE) - conseguem efetivamente distinguir os homens que sofrem de EP daqueles que não sofrem. O mais universalmente utilizado é o PEDT, apesar de estudos recentes mencionarem uma baixa correlação diagnóstica (apesar da elevada sensibilidade, estes questionários revelam escassa especificidade). Por estes motivos, apesar de simplificarem o processo diagnóstico, os questionários não estão aptos a substituir uma história clínica pormenorizada [5].

### 2.7.3 Exame físico e investigação

O exame físico pode fazer parte da avaliação inicial dos homens com EP. Deve incluir um breve exame dos sistemas endócrino e neurológico para identificar condições médicas subjacentes, ou outras disfunções sexuais, tais como endocrinopatias, doença de Peyronie, uretrites ou prostatites. Os exames laboratoriais devem ser racionalmente utilizados, de acordo com achados específicos da história ou exame físico e não são recomendados por rotina [5].

## Capítulo 3 - Terapêutica Atual na EP

Nos homens nos quais a EP causa pouco ou nenhum transtorno, o tratamento é limitado a aconselhamento psicosssexual e terapia educacional. Antes de iniciar qualquer tratamento, é essencial que sejam discutidas as expectativas do paciente [22]. Além disso, é essencial descartar em primeiro lugar eventuais patologias a nível urológico, endócrino, ou neurológico, que possam estar na origem da disfunção sexual [7].

Algumas técnicas comportamentais parecem ter um efeito positivo no tratamento de EP e são especialmente indicadas em doentes que não pretendem terapia farmacológica. No caso de se tratar de EPP, as técnicas comportamentais não são recomendadas como terapêutica de primeira linha. Neste subtipo de EP o tratamento é demorado, exige o apoio do cônjuge e pode ser difícil de executar [22].

O tratamento da EP deve ser adequado ao subtipo de EP, às suas características e modo de desenvolvimento. A EPA e a VNEP sugerem ambas uma origem psicológica e, como tal, quer a terapia cognitivo-comportamental, quer o aconselhamento conjugal, constituem o tratamento inicial mais apropriado. Por outro lado, a abordagem da EPP requer um tratamento farmacológico de forma a colmatar a sua provável etiologia biológica [21].

A farmacoterapia é a base do tratamento da EPP. O único fármaco aprovado em alguns países para este fim é a Dapoxetina. Todos os outros medicamentos usados na EP são *off-label* [22].

Os antidepressivos, como os ISRS e a Clomipramina, bem como agentes anestésicos tópicos têm-se mostrado consistentemente efetivos no tratamento da EP, porém, a longo prazo, os resultados são ainda incertos [22].

Atualmente a abordagem terapêutica da EP sugere uma combinação de terapia cognitivo-comportamental juntamente com psicoterapia de curto-prazo focada no controlo da ejaculação [23].

## 3.1 Terapia cognitivo-comportamental

### 3.1.1 Psicoterapia

A psicoterapia, quer do homem, quer do casal, tem dois objetivos comuns. A abordagem psicológica - o primeiro objetivo - tem como finalidade ajudar o homem a desenvolver as aptidões sexuais necessárias que o ajudam a retardar a ejaculação, ao mesmo tempo que aumenta a sua autoconfiança e diminui substancialmente a ansiedade de desempenho. O segundo objetivo baseia-se em resolver os problemas psicológicos e interpessoais que podem ser responsáveis por precipitar, manter ou ser consequência dos sintomas de EP no doente ou no casal [8]. Este tipo de terapias deve ser considerado como um tratamento de primeira linha no caso de pacientes diagnosticados com VNEP e EPS [24].

Os fatores psicológicos não devem ser esquecidos no que diz respeito à abordagem do tratamento da EP. Na maioria dos casos, o fator limitativo é a ansiedade, mas questões relacionais podem também estar na origem do problema. Os escassos estudos disponíveis sugerem quer a terapia comportamental, quer a terapia de funcionamento sexual podem levar a visíveis melhorias na satisfação e duração da relação sexual [22].

A psicoterapia desenvolvida para tratar os casos de EP engloba uma abordagem psicodinâmica, comportamental e cognitiva. O tratamento deve ser providenciado num formato individual ou de casal [22].

### 3.1.2 Terapia comportamental

As estratégias comportamentais incluem primordialmente a técnica *stop-start* desenvolvida por Seamans e sua modificação e a técnica de *squeeze*, proposta por Masters e Johnson [22]. Ambas as terapias foram concebidas para ajudar os homens a reconhecer o seu nível de excitação [8]. Na técnica *stop-start*, a parceira estimula o pénis até que o paciente sinta o desejo de ejacular. Neste ponto, o homem deve alertar a sua parceira para parar, aguardar e, em seguida, a estimulação deve ser retomada. A técnica de *squeeze* é semelhante, mas aqui a parceira aplica pressão manual na glande, pouco antes da ejaculação, até que o paciente perca a sua vontade [22]. Existem muitas outras técnicas semelhantes resultantes de pequenas variações nestas técnicas já mencionadas [5].

Ambos os procedimentos devem ser caracteristicamente aplicados para que só se prossiga para o orgasmo após um ciclo de três pausas. As estratégias comportamentais são baseadas na hipótese de que a EP ocorre porque o homem não consegue apreciar em pleno as sensações de maior excitação e reconhecer as sensações do impulso ejaculatório. A reaprendizagem pode ajudar a atenuar as conexões estímulo-resposta, uma vez que, de forma gradual, o

paciente é exposto a uma estimulação cada vez mais intensa e prolongada, mantendo a intensidade e duração do estímulo logo abaixo do limiar de desencadeamento da resposta [22].

A masturbação pré-coital é uma técnica utilizada principalmente por homens mais jovens. Após a masturbação, o pénis fica menos sensível, o que resulta numa maior latência ejaculatória, até que o período refratário tenha terminado. Neste tipo de abordagem, o homem aprende a reconhecer os sinais de aumento da excitação sexual e como manter seu nível de excitação sexual abaixo da intensidade que provoca o reflexo ejaculatório. A eficácia é semelhante à técnica de *start-stop* [22].

Uma outra técnica, a “Técnica Contínua de Excitação Cognitiva”, baseia-se numa abstração sensorial e redirecionamento do pensamento através da qual o homem observa e distingue as características que definem o seu padrão de excitação individual. Deste modo, durante a relação sexual, o homem será capaz de gerir o seu próprio nível de excitação sexual através de uma concentração criteriosa nos fatores que o excitam mais em relação aos outros, abstraindo-se dos primeiros [5].

Existem também técnicas que ajudam o paciente a relaxar. Estas “Técnicas de Relaxamento Fisiológico” recomendam que o homem se concentre tranquilamente na sua respiração, durante vinte minutos de forma a encorajar o relaxamento muscular e concentrar nas sensações físicas de forma a libertar a tensão do corpo. Isto ajuda o homem a ter um desempenho sexual mais satisfatório [5].

A “Técnica do controlo dos músculos pubococcígeos” é uma variação da técnica de Kegel para as mulheres e baseia-se no relaxamento daquela área muscular durante a excitação sexual. Deste modo, o efeito natural inibitório associado ao relaxamento destes músculos, aquando do impulso ejaculatório é acentuado [5].

O “Treino de Reabilitação do Pavimento Pélvico” consiste num conjunto de técnicas de cinesioterapia, estimulação elétrica e *biofeedback* que coadjuvam o aperfeiçoamento da contração dos músculos pélvicos e controlo do esfíncter uretral [5].

Existem alguns tipos de terapias que podem ser experimentados pelo casal, até como uma forma de incentivo à intimidade de ambos e beneficiando a sua relação [5].

É difícil avaliar os resultados deste tipo de abordagens, pois é necessário um maior tempo de acompanhamento bem como o recurso a instrumentos de avaliação válidos [22]. A eficácia destas terapias comportamentais tem sido atribuída a uma maior consciência masculina das suas sensações sexuais, o foco no prazer, redução da ansiedade, e a uma diminuição no ênfase ou foco na relação sexual [5]. Contudo, a experiência clínica sugere que as melhorias conseguidas com estas técnicas não são geralmente mantidas a longo prazo [22]. A redução na

motivação, os problemas sexuais adicionais ou mudanças na atração entre parceiros podem ser os responsáveis por esta perda do controlo ejaculatório [5].

A terapia comportamental pode ser mais eficaz quando usada em conjunto com outras intervenções médicas [22]. Diversos estudos demonstraram, que as terapêuticas farmacológicas associadas a terapias cognitivo-comportamentais beneficiam em muito o sucesso do paciente. Isto é particularmente evidente em casos de homens que sofrem de EPA, principalmente quando há um fator psicossocial precipitante. Do mesmo modo, uma combinação terapêutica pode ser usada em homens com EP e DE concomitante, de forma a atenuar o *stress* e angústia provocados pela disfunção sexual [24]. Homens com VNEP beneficiam de uma terapia baseada na educação e aumento da autoconfiança. Já homens com EPS podem necessitar de psicoterapia [8].

## 3.2 Terapêutica dirigida

### 3.2.1 Correção de condições médicas subjacentes

É importante identificar os eventuais fatores de risco que possam causar, contribuir ou ser uma comorbilidade da EP. Todas as etiologias crónicas ou fatores de riscos presentes num paciente com EPA podem também estar presentes num paciente com EPP. Devido ao extenso número de agentes causadores de EP, incluindo orgânicos (fatores genéticos, neurobiológicos, urológicos, hormonais ou farmacológicos) e não-orgânicos ou idiopáticos (educação, fatores psicossociais, relacionais ou psicosexuais) é importante descartar estas causas como etiologia subjacente primária da disfunção ejaculatória. Assim sendo, na presença de um destes fatores, há que tratar em primeiro lugar a causa subjacente antes de corrigir a EP [5].

Evidências recentes demonstram a possibilidade de hormonas gonádicas, tiroideias e pituitárias (oxitocina e prolactina) poderem estar envolvidas no controlo do processo ejaculatório. Estudos epidemiológicos e experimentais documentaram uma associação entre a ejaculação prematura e o hipertiroidismo [5]. Um relatório sugeriu que, numa população selecionada, depois de ser normalizada a função tiroideia em homens com hipertiroidismo a prevalência de EPA caiu de 50% para apenas 15% [8]. No entanto, os estudos para estes casos são ainda limitados e, portanto, é necessária mais investigação para que se compreenda integralmente o papel da patologia endócrina na etiologia da EP [5].

Os conhecimentos nesta área são ainda incertos, e por isso não se pode afirmar que haja uma relação causal documentada entre a hipoprolactinemia ou níveis elevados de testosterona e a EPA. Os autores defendem que, provavelmente, estas alterações hormonais serão mais comumente uma consequência da disfunção ejaculatória e não a sua causa [8].

A prostatite crónica é também um importante causador de EPA em homens. A inflamação prostática e a prostatite bacteriana crónica têm sido um achado comum em homens com EPA, estimando-se que entre 26 e 77% dos homens com prostatite se queixam de ejaculação rápida. A terapêutica antibiótica nestes casos demonstrou melhoria do desempenho ejaculatório [8].

Para além destas comorbilidades é preciso estar atento a fatores de risco que poderão estar a interferir com o processo de ejaculação. O doente obeso deve ser aconselhado a perder peso e a fazer exercício físico. Por outro lado, se houver abuso de álcool, a abstinência etílica deve ser sugerida. No caso de o paciente sofrer de diabetes mellitus, é importante explicar-lhe que um descontrolo glicémico poderá eventualmente ser responsável pelo surgimento ou agravamento de EP [8].

### 3.3 Terapia *online*

Apesar de atualmente ainda não existir uma terapia *online* direcionada para a EP, a verdade é que estudos demonstraram uma grande taxa de sucesso através da terapia online feita com homens que sofrem de DE. Assim, a terapia *online* mostra-se promissora na EP, em alternativa às terapias “cara-a-cara” existentes e, que por vezes, podem deixar o paciente mais constrangido para expressar os seus verdadeiros medos e preocupações [8].

### 3.4 Terapia farmacológica

O uso de AL tópicos, como a lidocaína, prilocaína ou benzocaína - isoladamente ou em associação - para diminuir a sensibilidade da glândula do pénis são dos tratamentos mais antigos no que toca à EP. A introdução dos ISRS - paroxetina, sertralina, fluoxetina, citalopram - e do antidepressivo tricíclico (ADT) clomipramina veio revolucionar o tratamento deste distúrbio sexual. Estes fármacos são responsáveis pelo bloqueio axonal da recaptação da serotonina da fenda sináptica.

#### 3.4.1 Anestésicos Locais Tópicos

O uso deste tipo AL em formato creme, gel ou *spray* está bem documentado e apresenta uma taxa de eficácia moderada a retardar a ejaculação [8], com ensaios a demonstrar uma taxa de sucesso de 80% [23]. Os estudos sugerem que ao diminuir a sensibilidade da glândula do pénis, os AL inibem o arco reflexo espinal responsável pela ejaculação [8].

Os principais inconvenientes da utilização dos AL, que devem ser aplicados entre 10 a 20 minutos antes do ato sexual, estão relacionados com o doseamento -*overdose*, provocando dormência da glândula e que pode resultar em DE, e subdosagem, o que pode ser responsável

pela perda de eficácia relatada pelos homens. Para além disso, se o medicamento não for retirado previamente ao coito pode causar uma significativa dormência vaginal na parceira [24]. Relativamente a efeitos colaterais, foram relatados numa minoria de pacientes, (cerca de 15%), a hipoestesia peniana e a absorção transvaginal [23]. O preservativo pode ser usado conjuntamente com o AL tópico, aumentando a sua efetividade e reduzindo os efeitos secundários na parceira [7]. Em suma, esta terapêutica é considerada segura, eficaz, económica e apenas com efeitos secundários locais [23].

Atualmente, está a ser desenvolvida uma combinação de lidocaína com prilocaína em *spray*. *Este aerossol*, que tem revelado uma taxa de sucesso muito satisfatória e efetiva em 88% dos pacientes, permite um aumento do IELT até seis vezes [7]. Informação mais detalhada acerca desta terapia promissora encontra-se na secção 4.2.1. do documento.

### 3.4.2 Inibidores da fosfodiesterase

O mecanismo de ação dos iPDE5 baseia-se num aumento da guanosina-monofosfato cíclico (GMPc), através da inibição seletiva da Fosfodiesterase tipo 5, responsável pela degradação do GMPc no corpo cavernoso do pénis. Este aumento da GMPc vai permitir uma maior vasodilatação e, conseqüente, um maior influxo de sangue no pénis que provocará uma ereção mais sustentada.

Os iPDE5, como o sildenafil, vardenafil, tadalafil e avanafil foram inicialmente utilizados no tratamento da DE. Contudo, um estudo recente demonstrou que o sildenafil, utilizado numa população de homens com EP, aumentou a confiança, a perceção do controlo ejaculatório e a satisfação sexual em geral, bem como reduziu o tempo refratário para obter uma segunda ejaculação [22]. Estes fármacos são especialmente úteis quando existe DE concomitante, sendo considerados tratamento de primeira linha nesses casos [25].

Um estudo comparativo entre a paroxetina, a técnica de “squeeze” e o sildenafil, demonstrou que este último teve uma melhoria estatisticamente significativa em todos os parâmetros avaliados - nomeadamente o grau de EP, o IELT, o número de relações sexuais e o índice de satisfação do homem e da parceira [25]. Apesar destes bons resultados, existem alguns estudos com sildenafil que não demonstraram uma melhoria do IELT nos doentes com EP [24].

No geral, o sildenafil é considerado um fármaco muito seguro, com efeitos adversos toleráveis que tendem a desaparecer com a toma continuada. Os principais efeitos colaterais relatados foram: cefaleia leve ou moderada, náuseas, congestão nasal e rubor [25].

Apesar da eficácia deste tipo de fármacos na EP ainda não estar ainda comprovada acredita-se que sejam seguros e eficazes na EPP [8]. Num estudo comparativo entre os demais iPDE5, o vardenafil mostrou-se mais eficaz. Estudos recentes revelaram um efeito positivo geral com o

uso de iPDE5 em monoterapia ou em associação com outros medicamentos no tratamento da EP [24].

### 3.4.3 Analgésicos opióides de ação central

O tramadol é um agente analgésico de ação central, que para além de ser agonista do recetor opióide, também exhibe propriedades antagonistas sobre os transportadores de noradrenalina (NA) e 5-HT [22].

Um estudo controlado com placebo concluiu que o tramadol aumentou significativamente o IELT comparativamente ao uso de um placebo [22]. Noutro estudo controlado com placebo, foi demonstrado um aumento da satisfação sexual e controlo ejaculatório, bem como um aumento de duas a quatro vezes no valor do IELT com o uso deste opióide de ação central [24].

De um modo geral, o tramadol tem revelado um resultado positivo, com uma eficácia equivalente à da dapoxetine. De acordo com alguns estudos, poderá incrementar o IELT até sete vezes numa população de homens com EP [22].

Os principais efeitos colaterais do tramadol envolvem dispepsia, sonolência, obstipação, sedação e xerostomia e, em casos mais raros, poderá causar dependência e dispneia [22]. Devido às suas fortes propriedades analgésicas e sedativas, o tramadol poderá provocar um grande impacto no estado vígil do doente e comporta um risco de dependência, principalmente se a toma for crónica [23]. O tramadol nunca deve ser tomado em combinação com ISRS devido à potenciação do risco do “síndrome serotoninérgico”, que poderá ser fatal para o doente [8].

Devido a todos estes inconvenientes, que não devem ser descurados, a toma de tramadol deve ser considerada em casos excecionais de EP [23]. A eficácia, tolerabilidade e dependência do tramadol têm de ser confirmadas em doentes e para isso são necessários estudos realizados a longo prazo [8]. O perfil de segurança deste fármaco continua ainda em estudo. Uma recente investigação internacional cessou precocemente devido aos efeitos secundários do fármaco [23].

### 3.4.4 Antidepressivos

#### a. Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina

O processo ejaculatório obedece a um controlo gerado através de um reflexo medular, sob influências excitatórias ou inibitórias a partir do sistema nervoso central e periférico. A 5-HT está envolvida no controle da ejaculação, produzindo um atraso ejaculatório que se atribui à

ativação de recetores 5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>2C</sub>. Contrariamente, a estimulação de recetores 5-HT<sub>1A</sub> precipita ejaculação [22]. Foi descoberto recentemente que pacientes com EP apresentam mudanças significativas da função serotoninérgica a nível cortical, quando comparados a homens sem EP [24].

Os ISRS e os ADT são ambos utilizados para tratar transtornos de humor, porém revelaram-se úteis a retardar a ejaculação e são, portanto, amplamente utilizados, embora *off-label*, para o tratamento da EP. Estes antidepressivos devem ser tomados durante uma a duas semanas para que atinjam o seu efeito máximo [22].

Os ISRS mais utilizados são o paroxetina, sertralina, citalopram, fluoxetina e fluvoxamina, todos com um mecanismo de ação semelhante [8].

Diversos estudos duplamente cegos e controlados por placebo foram levados a cabo para comprovar o efeito terapêutico dos ISRS em toma diária. O resultado foi positivo, mostrando uma melhora significativa do IELT na maioria dos homens [24]. Uma meta-análise, que comparou os diferentes ISRS, atribuiu à paroxetina o efeito mais acentuado no retardamento da ejaculação [21].

O clínico deve informar o paciente acerca dos efeitos colaterais a curto e a longo prazo. A fadiga, as náuseas, a diarreia ou a hipersudorese podem ocorrer a curto prazo e, geralmente, desaparecem de modo gradual no prazo de 2 semanas. Curiosamente a diminuição da libido e a DE, efeitos colaterais comuns nos pacientes deprimidos, são menos frequentes nos homens com EP. Relativamente a efeitos secundários mais raros, existe a possibilidade remota de hemorragia e priapismo [5].

É importante que o doente seja informado acerca do “síndrome de descontinuação brusca dos ISRS” que é caracterizado por sintomas como tremor, náuseas, sensações de choque ao lateralizar a cabeça e tonturas [5].

O tratamento diário com ISRS demonstra um aumento significativo do IELT em apenas uma ou duas semanas de toma contínua. Já a sua toma irregular - *on demand* - como seria de esperar, tem um efeito menos pronunciado no retardamento da ejaculação mas também tem menos efeitos colaterais. Ambas as estratégias terapêuticas ainda não foram oficialmente aprovadas, contudo são recomendadas como opções terapêuticas para a EP de acordo com a *ISSM Guidelines for the Treatment of Premature Ejaculation* [5].

## b. Antidepressivos Tricíclicos

Os ADT inibem principalmente a recaptção de serotonina na fenda sináptica, exercendo ainda um efeito inibitório na recaptção de norepinefrina. Estes fármacos inibem também os

recetores adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos. Dentro da gama de ADT, o mais utilizado é a clomipramina [23].

Estudos demonstraram um incremento de seis vezes no valor do IELT quando a toma de clomipramina é diária, comparado com um aumento de quatro vezes com a toma *on-demand* (4 a 6 horas antes da relação sexual) [23].

Os efeitos colaterais associados ao uso deste ADT em homens com EP, por ordem de frequência, incluem: náuseas, sonolência, xerostomia, DE e tonturas. Adicionalmente, devido aos seus efeitos nos recetores adrenérgicos podem aumentar o efeito das catecolaminas no organismo e gerar alterações cardíacas [23].

### c. Dapoxetina

O cloridrato de dapoxetina foi o primeiro composto aprovado para o tratamento da EP. É um ISRS de curta duração, com um perfil farmacocinético adequado ao tratamento *on-demand* da EP, devido à sua rápida ação e reduzida semivida [22]. Este antidepressivo está atualmente certificado para o tratamento da EP em mais de 50 países por todo o mundo [8].

De acordo com estudos publicados, a administração de dapoxetina mostrou um aumento de 2 a 3 vezes no IELT, mostrando-se eficaz desde a primeira toma. A dapoxetina revelou ainda benefícios a nível do controlo ejaculatório, da diminuição do *stress* e de uma maior satisfação sexual. Foi demonstrada uma eficácia semelhante entre homens com EPP e EPA. [22]

Os efeitos secundários relacionados com o tratamento foram pouco frequentes, dose-dependentes e incluíram: náuseas, diarreia, cefaleias e tonturas. Aproximadamente 14% dos homens descontinuaram o tratamento, durante o estudo, devido aos efeitos colaterais. Não se constatou maior risco de ideação suicida ou tentativa de suicídio e a cessação abrupta do medicamento não gerou síndrome de abstinência [22].

A dapoxetina não deve ser tomada juntamente com outros antidepressivos (ADT ou ISRS). A toma concomitante de alfa-bloqueantes poderá incrementar o risco de hipotensão ortostática, devido a interação farmacológica. A toma deste medicamento é contraindicada em caso de hepatopatia moderada ou grave, medicação com cetoconazol ou ritonavir, insuficiência cardíaca, isquemia cardíaca e em portadores de *pacemaker* [26].

Uma vez que a dapoxetina é, atualmente, o medicamento com a maior eficácia, segurança e tolerabilidade é considerada um tratamento de primeira linha na EPP e EPA [27] [5].

### 3.4.5 Injeção intracavernosa para a EP

Atualmente, não existem evidências científicas suficientes que comprovem a eficácia da injeção intracavernosa de fármacos vasoativos, como tratamento da EP [8].

Num estudo de 8 homens diagnosticados com EP, foi injetada uma mistura de fentolamina e papaverina. Apesar de todos os homens no estudo terem mencionado um aumento considerável na satisfação sexual, a medição da latência ejaculatória não foi feita de forma objetiva [8]. Esta técnica não é recomendada no tratamento da EP [8].

## 3.5 Terapêuticas minimamente invasivas

Uma outra forma de abordagem da EP, menos convencional, é a cirurgia. Muitos autores já relataram hipoestesia peniana, induzida por cirurgia, com recurso a neurotomia seletiva do nervo dorsal ou a um aumento da glândula do pênis com gel de ácido hialurônico. As terapêuticas mais invasivas foram tentadas em pacientes com EPP refratária à terapia cognitivo-comportamental e/ou medicamentosa. Um estudo recente, envolvendo a remoção do prepúcio remanescente em doentes previamente submetidos a circuncisão conseguiu um aumento do IELT de 64 segundos, pré-cirúrgico, para um IELT de 731 segundos, pós-cirúrgico. Apesar de tudo, o papel da cirurgia no tratamento da EP ainda permanece pouco compreendido e deve ser reservado para situações refratárias até que mais investigações comprovem a sua eficácia e segurança [23].

### 3.5.1 Crioablação e Neuromodulação do nervo dorsal do pênis

O nervo dorsal do pênis é a principal via aferente somatossensorial do pênis e, como tal, a sua ablação ou modelação têm sido sugeridas como tratamento efetivo da EP. David Prologo *et al*, através de uma crioablação percutânea do nervo dorsal do pênis, atingiu resultados tão significativos que a maioria dos homens afirmaram que se submeteriam ao procedimento novamente. Num outro estudo, Basal *et al* investigou a utilidade clínica da ablação bilateral dos nervos penianos dorsais através de pulsos de radiofrequência, em homens com EPP. O autor descreveu um aumento significativo do valor do IELT, cerca de 3 semanas após o procedimento, bem como uma melhoria das medidas nos questionários “PRO”. Apesar dos resultados alcançados, são necessários estudos clínicos mais abrangentes que atestem a validade destas técnicas para que possam ser recomendadas no tratamento da EP [8].

A neuromodulação do nervo dorsal do pênis é um procedimento invasivo e irreversível, que está associado a um aumento do valor médio do IELT. No entanto, tal como nas técnicas de

crioablação, mais estudos serão necessários para que a sua segurança seja determinada antes da sua recomendação no tratamento de pacientes com EP [8].

### 3.5.2 Frenuloplastia

Gallo *et al.* sugeriram a hipótese de que a presença de um freio peniano curto estaria associado a uma EPP e que, conseqüentemente, o tratamento dessa condição poderia aumentar o tempo de latência ejaculatória. Num estudo de coorte, verificou-se que, dos 157 pacientes com diagnóstico de EPP, cerca de 43% apresentavam um freio peniano curto. A maioria destes pacientes foram submetidos a frenuloplastia. Após o procedimento, verificou-se um aumento médio de 2,5 minutos no valor do IELT, com um *follow-up* de 7 meses. No entanto, limitações como a falta de um grupo de controlo, o curto período de *follow-up* e a definição vaga do que é considerado um freio curto fizeram com que este estudo fosse pouco acreditado [8].

É importante que haja bom senso na utilização deste tipo de técnicas minimamente invasivas, porque não deixam de ser intervenções cirúrgicas e que podem representar riscos significativos para o paciente com EP [8].

### 3.5.3 Circuncisão

O papel do prepúcio na sensibilidade e satisfação sexual do homem continua a ser alvo de grande controvérsia e debate, apesar da incerteza do seu papel no prazer sexual ou na latência ejaculatória. Quer a remoção, quer a restauração do prepúcio e freio têm sido apontadas como soluções para os distúrbios ejaculatórios. Segundo um estudo conduzido por Waldinger em vários países, concluiu-se que, contrariamente ao que a maioria das pessoas pensa, são afinal os homens mais velhos quem mais sofre de problemas de ordem ejaculatória. Neste estudo concluiu-se também que a presença ou ausência de prepúcio não influencia substancialmente a latência ejaculatória [8].

### 3.5.4 Acupunctura

Num estudo de 90 pacientes com EP, controlado por placebo, foi comparada a eficácia do tratamento com acupunctura (duas vezes por semana) com a administração da paroxetina. Os resultados mostraram que, apesar da acupunctura ser menos eficaz que o tratamento farmacológico, esta terapia alternativa teve um efeito significativamente mais pronunciado no retardamento da ejaculação do que o placebo. Do mesmo modo, as medidas “PRO” tiveram uma melhoria importante em ambos os grupos - acupunctura e paroxetina [8].

Apesar de tudo, existem ainda dados insuficientes que apoiem a eficácia terapêutica da acupunctura na EP [8].



## Capítulo 4 - Potenciais alvos terapêuticos futuros

Estudos realizados em animais demonstraram a importância de certos neurotransmissores como a 5-HT, dopamina (DA) e oxitocina no controlo da EP, que podem assim assumir um papel importante como futuros alvos terapêuticos. Por outro lado, as vias sensoriais aferentes, necessárias para que o reflexo tenha início, podem também vir a ser usadas como novas estratégias terapêuticas através da manipulação dos nervos aferentes periféricos. É também expectável que a interferência com as vias eferentes que medeiam a contração dos músculos envolvidos na emissão atrase a expulsão de sémen. Contudo, muitos destes alvos têm também o seu papel na ereção peniana e em outras ações, o que pode criar problemas relativamente a efeitos adversos [13].

De forma a facilitar a classificação podemos agrupar os possíveis alvos terapêuticos de acordo o âmbito da sua ação, central ou periférica [13].

### 4.1 Agentes de ação central

A nível central, os principais alvos identificados incluem: a neurotransmissão serotoninérgica, os mecanismos dopaminérgicos e oxitocinérgicos, os recetores opióides e os mecanismos envolvidos no controlo do centro ejaculatório espinal [13].

A dopamina e oxitocina aparentam ter um efeito estimulador sobre a ejaculação. De acordo com estudos experimentais, a oxitocina quando administrada nos ventrículos cerebrais de ratos do sexo masculino, abreviou a latência ejaculatória, bem como o período refratário pós-ejaculatório. O mesmo foi demonstrado quando a oxitocina é administrada de forma sistémica [28]. De forma a melhor entender o papel potencial dos medicamentos anti-oxitocina no tratamento da EP, vários estudos demonstraram que a administração central de antagonistas seletivos do recetor de oxitocina é capaz de inibir o comportamento sexual, incluindo a ejaculação, em ratos do sexo masculino. Um estudo recente demonstrou que um antagonista de oxitocina altamente seletivo, não-peptídeo, pode inibir a ejaculação quando administrado periférica ou centralmente. Estes dados colocam os antagonistas da oxitocina entre as alternativas promissoras no tratamento da EP. No entanto, são necessários testes experimentais em humanos para que se possa assegurar que os recetores de oxitocina são de facto alvos futuros no que diz respeito à terapêutica da EP [13].

#### 4.1.1 Recetores de Oxitocina

A oxitocina é um oligopéptido, sintetizado no núcleo paraventricular e supraóptico do hipotálamo, secretado pela glândula pituitária posterior. Apesar de ser maioritariamente conhecida pelo seu papel estimulador da lactação, sabe-se que pode também ter influência no comportamento sexual masculino [29].

O papel da oxitocina na função sexual masculina está bem documentado na literatura. Para além da sua função no controlo da ereção peniana, recentes estudos documentaram também o seu envolvimento ao nível da ejaculação [28].

A oxitocina, bem como a sua proteína de síntese associada (neurofina 1), é produzida nas células epiteliais do epidídimo [30]. Alguns estudos tem confirmado a eficiência de determinados antagonistas dos recetores de oxitocina na inibição da ejaculação em ratos do sexo masculino [31].

Apesar do sucesso conseguido em ratos, um recente estudo com epelsiban - um antagonista seletivo do recetor de oxitocina periférico - não demonstrou resultados favoráveis [8]. O estudo duplamente cego, controlado por placebo, não evidenciou diferenças clínicas ou estatisticamente significativas relativamente ao uso de epelsiban em homens com EP. O IELT nos dois grupos, placebo e epelsiban, foi bastante semelhante [32]. Para além disso, existem muitos obstáculos à utilização deste tipo de antagonistas, sobretudo devido aos seus efeitos colaterais. Eventuais problemas poderão prender-se com a penetrância no sistema nervoso central e a seletividade para os mecanismos da ejaculação (uma vez que poderá também interferir com a capacidade erétil) [13]. Concluiu-se com este estudo que os recetores de oxitocina periféricos são alvos pouco prováveis para o tratamento da EP [8]. No entanto, apesar do insucesso obtido, prevê-se que os resultados possam ser diferentes quando o epelsiban é administrado de outras formas, como a intra-tecal ou intra-cerebroventricular, como é sugerido através de um estudo efetuado em ratos masculinos [32]. O estudo foi baseado na capacidade do epelsiban retardar a ejaculação dependendo de diferentes formas de administração. Surpreendentemente, quando o fármaco atravessa a barreira hematoencefálica os resultados no desempenho sexual são satisfatórios. Assim sendo, o bloqueio dos recetores de oxitocina centrais aparenta ser o alvo terapêutico mais eficaz [33].

#### 4.1.2 Recetores de Dopamina

A dopamina, um metabolito do aminoácido tirosina, é um neurotransmissor catecolaminérgico [34]. Esta substância está envolvida em várias funções do organismo, nomeadamente na aprendizagem, nas emoções, nos processos cognitivos, na memória e no controlo de

movimentos. Por essa razão, uma desregulação deste neurotransmissor poderá traduzir-se em múltiplos distúrbios [35].

Ao contrário da serotonina, que tem uma função inibitória, a dopamina estimula a ejaculação e antagoniza, adicionalmente, o sistema serotoninérgico [34]. Kitrey *et al.* injetou um antagonista do recetor de DA em ratos e descobriu que o fármaco provocava uma resposta ejaculatória [13]. Assim, homens com elevadas concentrações de DA podem estar geneticamente predispostos a desenvolver EP. O transportador de DA (TDA) é responsável pelo término na transmissão dopaminérgica, ao remover esta catecolamina da fenda sináptica. Um estudo, levado a cabo por Safarinejad no Irão, concluiu que variações genéticas ao nível de SLC6A3 poderiam alterar a expressão do gene do TDA (TDA 1). De acordo com os polimorfismos deste gene, podemos ter uma maior ou menor expressão do TDA 1 e, como tal, uma maior ou menor propensão para desenvolver EP. Foi observada uma associação estatisticamente significativa entre a presença de 9 ou 10 repetições do alelo em causa e uma maior suscetibilidade à EP. Por outro lado, a presença de 7 repetições do alelo tem um efeito protetor contra a EP, ao aumentar a expressão do TDA 1 [34].

Um outro estudo realizado por Santtila *et al.* chegou a conclusões similares, ao indicar que havia uma correlação positiva entre indivíduos com 10 repetições do alelo do gene TDA 1 e indicadores de EP. Assim, existe um risco aumentado para desenvolver EP em pacientes homozigóticos para este polimorfismo. Apesar dos resultados favoráveis os autores defendem que são necessários mais estudos para comprovar a robustez desta hipótese [36].

### 4.1.3 Transportadores de serotonina

As proteínas transportadoras de serotonina (SERT) estão presentes no corpo celular e dendrites dos neurónios 5-HT, facilitando a recaptação do neurotransmissor após a sua libertação na fenda sináptica. A inibição das SERT pode melhorar a neurotransmissão serotoninérgica, ao aumentar os níveis de 5-HT na fenda sináptica. A toma crónica de ISRS retarda a ejaculação em homens com EP, prolongando o IELT. Contudo, a administração aguda ISRS está associado apenas a um leve aumento na libertação de 5-HT no terminal sináptico. Nem todos os ISRS aumentam a latência ejaculatória de igual forma, e esta variação é explicada por alterações adaptativas diferenciais nos recetores 5-HT [13].

Um novo químico, um derivado do isobenzofurano (DA-8031), está atualmente em ensaio de fase 2 para testar a sua potencial funcionalidade no tratamento da EP. Este fármaco é conhecido pela sua elevada especificidade e seletividade SERT, comparada a outros transportadores de monoaminas e recetores envolvidos na neurotransmissão, tais como a norepinefrina e dopamina. Tal como outros ISRS, a DA-8031 liga-se ao SERT e inibe a recaptação neuronal da 5-HT, aumentando a sua concentração na fenda sináptica e,

consequentemente, estimulando a função serotoninérgica do Sistema Nervoso Central (SNC) [37].

Este fármaco, com um perfil farmacológico de um potente ISRS, revela pouca afinidade para outros recetores, o que lhe atribui escassos efeitos colaterais, ao contrário de outros ISRS, como a dapoxetina, globalmente utilizados no tratamento da EP, mas que provocam tonturas e náuseas [38].

Através de um estudo *in vitro* com o DA-8031, Jeon *et al.* concluiu que este é um composto otimizado para inibir a recaptção de 5-HT. No estudo de absorção de serotonina das plaquetas, o DA-8031 exibiu uma inibição significativa, dependente da dose, em doses orais de 10 e 30 mg/Kg. No estudo de resposta sexual, ambas as vias de administração, oral e endovenosa, produziram resultados satisfatórios no que diz respeito à inibição da ejaculação em ratos, o que faz deste um potencial fármaco no tratamento da EP [39].

Um outro estudo, desenvolvido também em ratos e levado a cabo por Kang *et al.* concluiu que o DA-8031 contribui para uma inibição eficaz e coordenada da fase de expulsão ejaculatória - ao modelar a atividade dos músculos bulboesponjosos - e da fase de emissão - ao bloquear o aumento de pressão nas vesículas seminais (VS). Com base nos resultados obtidos, concluiu-se que este fármaco exerce uma ação putativa na região lombossagrada, onde se situa o gerador de ejaculação espinal (GEE), responsável por mediar ambas as fases da ejaculação: emissão e expulsão. Crê-se que o aumento dos níveis de 5-HT na medula espinal lombossagrada, provocado pela DA-8031, seja também responsável pela atenuação da resposta ejaculatória induzida pelo GEE. O DA-8031 mostrou-se capaz de atuar ao nível do SNC, compreendendo o cérebro e a medula espinal [37].

Prevê-se que a eficácia comprovada nestes modelos pré-clínicos venha acelerar o desenvolvimento de DA-8031 em estudos clínicos humanos [37].

#### 4.1.4 Recetores 5-HT<sub>1A</sub>

Atualmente sabe-se que o sistema serotoninérgico central permanece o alvo mais importante e efetivo no que concerne ao aumento da latência ejaculatória em homens com EP. O efeito clinicamente significativo no atraso da ejaculação com a toma diária de ISRS, bem como o respetivo efeito menos pronunciado quando a toma é feita apenas *on-demand*, está de acordo com o conhecimento da neurotransmissão de 5-HT ao nível do SNC [5].

Até ao momento é sabido que pelo menos três subtipos de recetores 5-HT desempenham um papel na ejaculação: os recetores 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>2C</sub>. A maioria destes recetores encontram-se localizados no canal deferente (CD), vesículas seminais (VS) e também a nível toracolombossagrado [40].

Apesar de todos os transportadores de 5-HT serem bloqueados após uma administração *on-demand* de ISRS, aumentando os níveis de serotonina na fenda sináptica, isso não é suficiente para que se observe um atraso clinicamente significativo na ejaculação do indivíduo. Por outro lado, quando a toma é diária, os recetores pós-sinápticos de 5-HT são expressivamente estimulados, conduzindo a um aumento significativo do IELT em estudos feitos com humanos. Porém, estudos recentes em animais demonstraram que um efeito mais significativo no atraso da ejaculação pode ser alcançado, apenas com toma *on-demand*, se for feita uma associação entre um ISRS e um antagonista do recetor de 5-HT<sub>1A</sub> [5].

Uma das características básicas da neurotransmissão serotoninérgica rege-se pelo aumento a curto prazo da libertação de 5-HT para a sinapse, imediatamente seguido pela ativação dos auto-recetores 5-HT<sub>1A</sub> pré-sinápticos sobre os corpos celulares dos neurónios serotoninérgicos. A ativação destes auto-recetores 5-HT<sub>1A</sub>, através de um mecanismo de *feedback* negativo, diminui a libertação de serotonina a partir do neurónio pré-sináptico para a fenda sináptica. Este mecanismo de *feedback* negativo pode ser reduzido por um antagonista seletivo do 5-HT<sub>1A</sub>, por exemplo, WAY-100635 [13].

Um estudo em ratos machos, desenvolvido por Jong *et al.*, concluiu que a toma *on-demand* de citalopram (ISRS) juntamente com WAY-100635 (antagonista do recetor 5-HT<sub>1A</sub>) levou a um imediato e importante protelamento da ejaculação - dentro de uma hora após a toma. Deste modo, a dessensibilização dos recetores com o uso crónico de ISRS pode ser conseguida no tratamento agudo se for coadministrado um antagonista do recetor 5-HT<sub>1A</sub> associado a um ISRS [41].

Embora as atuais evidências científicas sejam ainda insuficientes para considerar os recetores de 5-HT<sub>1A</sub> um novo alvo medicamentoso no que toca à terapêutica da EP, sabe-se que os antagonistas destes recetores podem desfavorecer a ligação entre a aferência somática e o centro autónomo da emissão e da ansiedade. Desta forma, estes fármacos podem, de facto, aumentar a latência ejaculatória e diminuir a ansiedade, em homens com e sem EP [13].

Para compreender se o tratamento produz o mesmo resultado em humanos e não acarreta efeitos colaterais preocupantes ainda são necessários mais estudos. Uma maior pesquisa neste âmbito poderá revelar um importante alvo terapêutico a ser usado futuramente no tratamento deste distúrbio.

#### 4.1.5 Recetores 5-HT<sub>1B</sub>

Os recetores 5-HT<sub>1B</sub> estão localizados nos terminais de axónios pré e pós-sinápticos, em múltiplas áreas do cérebro, e acredita-se que sejam alvos cruciais para os ISRS [42]. Estes recetores desempenham um papel complexo, ao funcionar como auto-recetores - controlando a libertação de 5-HT na fenda sináptica - e como hetero-recetores - através da inibição da libertação de vários neurotransmissores que facilitam a ejaculação, tais como a acetilcolina, o ácido gama-aminobutírico (GABA), a DA, o glutamato e, talvez, a galanina. Adicionalmente podem mediar a inibição da ejaculação induzida pela 5-HT, possivelmente através de uma ação pós-sináptica [13]. Assim, e contrariamente aos recetores 5-HT<sub>1A</sub>, pensa-se que este tipo de recetores iniba a ejaculação quando estimulados. Vários estudos demonstraram que a administração subcutânea de agonistas do recetor 5-HT<sub>1B</sub> (anpirtoline, TFMPP) inibiu a ejaculação em ratos. Outras investigações relataram que a inibição da ejaculação pelo 5-hidroxitriptofano (5-HTP) em ratos foi antagonizada através do co-tratamento com um antagonista do recetor 5-HT<sub>1B</sub>, isomoltane [42]. O mesmo mecanismo parece ser verdadeiro para EP: o agonista do recetor 5-HT<sub>1B</sub>, anpirtoline, aumenta a latência ejaculatória em ratos, enquanto o antagonista do recetor 5-HT<sub>1B</sub>, isomoltane, bloqueia o atraso ejaculatório produzidos pelo 5-HTP [43]. Apesar de tudo, ainda não está totalmente compreendido se os recetores do cérebro ou da medula 5-HT<sub>1B</sub> estão de facto envolvidos na inibição do processo ejaculatório [42].

Embora teoricamente interessantes, os recetores 5-HT<sub>1B</sub> ainda não se mostraram como alvos razoáveis no tratamento dirigido da EP [13].

#### 4.1.6 Suplementação com ácido fólico

Considerando que os ISRSs têm sido extensamente utilizados no tratamento da EP, especulou-se acerca do papel do ácido fólico no processo ejaculatório, uma vez que este é responsável pela síntese de 5-HT [40].

O ácido fólico, ou vitamina B9, é responsável por fornecer o grupo metilo na conversão de metionina em S-adenosilmetionina (SAM) o que, por sua vez, influencia o metabolismo de 5-HT. O metabolito ativo do folato, 5-metiltetrahydrofolato (5-MTHF), tem um papel crucial na síntese de tetrahydrobiopterina, o fator limitante da síntese de DA, NA e 5-HT. Estudos revelaram que a suplementação com ácido fólico está associada a um efeito antidepressivo, evidenciando assim uma interação entre o sistema serotoninérgico e noradrenérgico e o ácido fólico. Paralelamente, concluiu-se que a deficiência de folato leva a uma diminuição da atividade de 5-HT [40].

Sem a participação de 5-MTHF neste processo, os níveis de SAM e dos neurotransmissores supracitados diminuem consideravelmente no líquido cefalorraquidiano, o que contribui para a patogénese da ejaculação prematura [40].

Um estudo retrospectivo conduzido por Tai-Lang Yin, et al. relatou uma correlação positiva entre a concentração de ácido fólico e o IELT, mostrando que esta vitamina exerce de facto um papel significativo na patogénese da ejaculação prematura. É, portanto, razoável supor que a administração de ácido fólico pode prevenir a ejaculação precoce. Além disso, o ácido fólico pode também ser útil nos casos em que o paciente apresenta níveis baixos de folato e, consequentemente, baixa resposta aos ISRSs [40].

O ácido fólico pode ser uma alternativa mais aceitável do que os ISRSs convencionais no tratamento de ejaculação prematura. Esta é uma opção natural, económica e eficaz e, acima de tudo, segura. No entanto, é necessária mais informação no que diz respeito à dosagem e populações que se adequam mais à terapia. É importante que esta hipótese seja avaliada em estudos multicêntricos, randomizados e controlados por placebo, para que se consiga averiguar não só os efeitos a médio e longo prazo mas também eventuais efeitos colaterais bem como a dosagem recomendada [40].

#### 4.1.7 Satureja montana

A Satureja montana L., é uma planta aromática e culinária, pertencente à família Lamiaceae. Investigações fitoquímicas demonstraram a presença de diversos componentes biologicamente ativos nesta planta, que não só apresenta atividade bactericida e fungicida, como também é utilizada na medicina tradicional para tratar problemas do foro digestivo, carminativo e afrodisíaco. Recentemente, uma patente internacional foi registada a respeito do uso de extratos de Satureja montana no tratamento da ejaculação prematura [44].

Zavatti *et al.* examinaram o efeito de um extrato hidroalcoólico obtido a partir das partes aéreas da Satureja montana no comportamento sexual de ratos machos. Os resultados demonstraram que a administração aguda do extrato de Satureja montana foi capaz de aumentar significativamente o IELT e reduzir o número de intromissões antes da ejaculação, sem, contudo, causar anejaculação ou efeitos sedativos. Outra conclusão foi a de que não há nenhum benefício na administração crónica, comparando os resultados com a toma *on-demand*. Além disso, este estudo demonstrou que a Satureja montana é capaz de aumentar expressivamente o nível de testosterona plasmática, quando administrada de forma aguda na dose de 50 mg/kg, o que pode, adicionalmente, otimizar o desempenho sexual [44].

Tendo em conta estes resultados, conclui-se que o extrato de Satureja montana pode ser considerado uma alternativa interessante aos ISRS. Mais estudos são ainda necessários para

investigar o mecanismo de ação da Satureja montana e determinar o papel dos diferentes compostos encontrados na parte aérea da planta, tais como o ácido rosmarínico [44].

## 4.2 Agentes de Ação Periférica

Teoricamente, ao intervirmos no transporte do sémen, diminuindo as contrações sequenciais de epidídimo, CD, VS, próstata e colo da bexiga, na melhor das hipóteses, conseguiríamos um atraso da ejaculação. No entanto, tal intervenção pode também acarretar riscos como a ejaculação retrógrada e / ou anejaculação, o que poderá minorar a atratividade deste tipo de abordagem no tratamento da EP [45].

### 4.2.1 Nervos sensoriais penianos

Como já foi abordado na secção 3.4.1., a terapia anestésica da EP é uma das mais antigas e baseia-se na redução da sensibilidade da glândula peniana, como forma de aumentar o IELT do homem, não interferindo com as sensações associadas ao orgasmo e ejaculação [46] [47].

O PSD-502, também conhecido por TEMPE, é um novo *spray* aerossol que está a ser desenvolvido para o tratamento da EP [47]. Este medicamento associa a lidocaína à prilocaína, dissolvidas num solvente propulsor isento de clorofluorcarbonetos, o que torna a mistura eutética [46].

Carson e Wyllie, demonstraram o perfil clínico deste fármaco através de um alargado estudo de fase III, duplamente cego e controlado por placebo. Nesse estudo, concluiu-se que a aplicação deste *spray* 5 minutos antes da penetração sexual não só aumentou significativamente a latência e o controlo ejaculatório, como também incrementou a satisfação do homem e da respetiva parceira sexual. De uma maneira geral, mostrou ser bem tolerado, apresentando apenas efeitos secundários ligeiros. Ao contrário da maioria dos agentes anestésicos, o PSD-502, graças à sua formulação não aquosa, consegue penetrar na mucosa da glândula do pénis mas não na pele queratinizada do corpo do pénis. Isto resulta num efeito anestésico muito mais localizado. O fármaco produziu resultados altamente significativos, a nível clínico e estatístico, mostrando um benefício óbvio das dimensões que caracterizam a EP. Após 3 meses de tratamento foi conseguido um aumento aproximado de quase 5 vezes o valor inicial do IELT. O nível de bem-estar e confiança dos pacientes e respetivos parceiros foram também avaliados através de questionários validados. A sensação de controlo percebido e a satisfação sexual foram os aspetos que mais se demarcaram positivamente, seguidos por uma redução satisfatória ao nível da angústia no homem e na parceira [46].

Um estudo similar foi desenvolvido por Dinsmore e Wyllie e, como seria de prever, demonstrou resultados semelhantes. A eficácia do PSD-502 foi comprovada e 66% dos pacientes classificaram-no como “bom” e “muito bom” após 12 semanas de uso [47].

Para além do sucesso do PSD-502, uma característica que o torna um fármaco aliciante para o tratamento futuro desta disfunção sexual, são os seus reduzidos efeitos secundários. No estudo supracitado, não foram relatados efeitos sistémicos e apenas 3% dos pacientes relataram hipoestesia. Para além disso, e ao contrário do que se julgava, a experiência orgásmica não foi afetada e, na verdade, a maioria descreveu uma melhoria no orgasmo [46].

Através destes resultados, concluímos que o PSD-502 aparenta ser significativamente mais vantajoso em relação a outras terapias em desenvolvimento para o tratamento da EP e, por isso, será provavelmente o produto mais próximo da disponibilidade comercial futura [47].

#### 4.2.2 Recetores Adrenérgicos $\alpha_1$ (RAs $\alpha_1$ )

O sistema nervoso simpático (SNS) cumpre um papel crucial na fase de emissão do reflexo ejaculatório, através da modulação da contratilidade de órgãos como o canal deferente, vesícula seminal e próstata [13]. No CD e VS, as células de músculo liso contraem em resposta à ativação predominante de RAs  $\alpha_1$  do tipo A (RAs  $\alpha_1A$ ) pela NA, a principal responsável pela contração [48]. Supõe-se que a inibição destes recetores induza ao relaxamento das células musculares lisas destes órgãos, conduzindo a uma ejaculação retardada. Todavia, estes fármacos têm uma ação tão potente que poderão mesmo originar uma disfunção ejaculatória reversível [13].

A silodosina é um recente antagonista altamente seletivo do RA  $\alpha_1A$  (ARA  $\alpha_1$ ), e a sua ação retardadora da ejaculação foi descoberta como efeito colateral, aquando da sua utilização no tratamento de HBP-LUTS. A supressão da emissão seminal pode levar a uma latência ejaculatória aumentada, uma vez que a silodosina inibe esta primeira etapa da ejaculação. Estes efeitos foram mais tarde confirmados, através de estudos feitos com voluntários [49].

De acordo com um estudo desenvolvido por Sato *et al.* foi demonstrado o potencial papel da silodosina como uma nova opção terapêutica para EP. Neste estudo, a toma *on-demand* - 2 a 3 horas antes da relação sexual - mostrou-se vantajosa. Os indivíduos revelaram uma redução dos sintomas de EP, apresentando uma melhoria significativa do IELT bem como do perfil ejaculatório prematuro (PEP). A angústia e *stress* associados à EP foram também significativamente reduzidos. Os principais problemas associados à toma deste fármaco prendem-se com a anejaculação, a diminuição do volume do sémen e algum desconforto aquando o orgasmo. No presente estudo, a grande maioria (87,5%) dos pacientes experimentaram desconforto durante o orgasmo, 37,5% verificaram um volume reduzido de sémen e 25% dos pacientes sofreram anejaculação. Apesar destes significativos efeitos

secundários, os autores do estudo especulam que o aumento da latência ejaculatória compensará a longo prazo todos estes inconvenientes. Contudo, são necessários mais estudos relacionados com a qualidade de vida (QdV) para compreender o impacto deste fármaco nos doentes com EP. Por outro lado, a silodosina mostrou-se bastante razoável quanto ao seu perfil de segurança, não provocando efeitos adversos sistémicos neste estudo. A segurança a longo prazo foi também assegurada em estudos anteriores, mesmo em doentes mais idosos. Isto deve-se principalmente ao seu perfil altamente seletivo para RA  $\alpha$ 1A, não interferindo com o RA  $\alpha$ 1B, implicado no controlo da tensão arterial. Esta evidência sugere que a segurança do tratamento com silodosina mostrou-se semelhante à do tratamento *off-label* com ISRSs ou dapoxetina [49].

Akin *et al.* desenvolveu um ensaio clínico piloto, similar ao de Sato *et al.*, para averiguar as potencialidades de diferentes antagonistas dos RA  $\alpha$ 1 no tratamento da EP. Neste estudo, porém, a toma do ARA  $\alpha$ 1 foi feita de modo contínuo, ao longo de duas semanas. Notavelmente, a silodosina mostrou-se mais eficiente relativamente a outros ARA  $\alpha$ 1, nomeadamente: tansulosina, alfuzosina, terazosina e mesilato de doxazosina. Isto talvez se deva ao seu perfil altamente seletivo. Para além de ter revelado melhores resultados em termos de IELT, PEP e QdV, a silodosina mostrou-se também mais segura em termos de efeitos secundários sistémicos. Apesar de um quarto dos pacientes tratados com este fármaco experimentarem anejaculação, nenhum deles alegou desconforto com o sucedido. Neste estudo, nenhum dos grupos continha casos de EPP e, como tal, os autores especulam que estes resultados apenas sejam aplicáveis aos restantes subtipos de EP [50].

De uma maneira geral, estes ARA  $\alpha$ 1 parecem ser uma proposta promissora no que diz respeito ao tratamento da EP no futuro, com menos efeitos colaterais e mais satisfação por parte dos doentes.

### 4.2.3 Rho-cinases

Os atuais avanços da ciência básica, levaram a uma melhor compreensão dos eventos moleculares que regulam o ciclo de contração e relaxamento das células musculares lisas (CMLs) dos órgãos sexuais acessórios (OSAs). Apesar das CMLs serem o alvo de inúmeros medicamentos utilizados, de forma eficaz, no tratamento da DE, o tratamento de EP usando este tipo de fármacos continua ainda por explorar [45].

As Rho-cinases são a forma ativa da proteína Rho. Membros da família Rho são proteínas G que variam entre uma forma ligada ao GDP (inativa) e uma forma ativa ligada ao GTP. A Rho ativada conecta-se a proteínas alvo regulando diversas funções celulares, incluindo morfologia, secreção, função do citoesqueleto e contração das CMLs. Mais recentemente, tem sido relatada a presença de proteínas Rho-cinases nas CMLs do canal deferente e próstata do

rato e também na próstata humana. Adicionalmente, especula-se que a via da Rho-cinase seja um dos mecanismos responsáveis pela indução da contração das CMLs no CD e próstata do rato, através de uma maior sensibilização ao cálcio, sem necessariamente alterar os níveis deste ião. Além disso, inibidores específicos da Rho-cinases têm mostrados relaxar as CMLs do CD e próstata de rato, possivelmente através da inibição do mecanismo sensível ao  $Ca^{2+}$  [13].

Amobi *et al.* demonstrou que a sensibilização ao cálcio, mediada pela Rho-cinase, está envolvida na contração do CD do epidídimo do rato, sendo que inibidores da Rho-cinase (Y-27632 e HA 1077) podem reduzir sua contratilidade. No entanto, este tipo de proteínas encontra-se amplamente distribuído por todo o corpo humano, o que poderá ser um problema no que diz respeito à questão da seletividade. A ausência de experiências clínicas dos inibidores da Rho-cinase na EP faz com que a utilização deste medicamento sejam unicamente uma especulação face ao tratamento deste problema no futuro [13].

#### 4.2.4 Purinorecetores

Estudos imuno-histoquímicos demonstraram a presença de subtipos do recetor purinérgico, P2X1 e P2X2, nas VS e CD, que sofrem peristaltismo através de um mecanismo de ATP, permitindo a ejaculação [45]. Assim, pode supor-se que as CMLs do CD do homem podem contrair através de agonistas purinérgicos, mesmo sendo o sistema adrenérgico funcionalmente dominante [51]. Considerando isto, tem-se especulado que os agonistas ou antagonistas deste tipo de recetores possam vir a ter efeitos farmacológicos benéficos no tratamento dos distúrbios ejaculatórios [45].

Por conseguinte, estímulos elétricos que induzem contrações nas CMLs do CD do homem, foram significativamente reduzidos para 40% da contração inicial, na presença de um antagonista purinérgico não seletivo [13].

Assim, as evidências sugerem que a sinalização ATP via recetores P2X1 contribui para o controle eferente da excitabilidade das CMLs do CD e da próstata. No entanto, ainda não se sabe se esta função está intensificada nos pacientes que sofrem de EP. Constatou-se que a ausência de recetores P2X2/3 em ratos, necessários para regular a função aferente da bexiga, provocou um aumento da capacidade vesical. Isto tem suscitado interesse para novas investigações, no âmbito de testar antagonistas de P2X2/3 em modelos de ejaculação animais [13].

As vias purinérgicas podem ser novos alvos no tratamento farmacológico da EP e, como tal, é importante testar antagonistas dos recetores P2X2/3 e verificar a respetiva ação na atividade aferente e eferente da resposta ejaculatória [13].

#### 4.2.5 Toxina botulínica A

A ejaculação é um reflexo da medula espinal, que compreende uma fase de emissão e expulsão. Durante a expulsão, as contrações rítmicas dos músculos bulboesponjoso e isquiocavernoso impulsionam o sémen, em sentido anterógrado, através da uretra bulbar e peniana [52]. A toxina botulínica A é um bloqueador seletivo da liberação de acetilcolina nas terminações nervosas e inibe a neurotransmissão quando injetada no músculo [53].

Um estudo feito por Serefoglu et al. examinou o efeito de uma injeção de toxina botulínica no músculo bulboesponjoso sobre a latência ejaculatória de ratos machos sexualmente ativos. Apesar da injeção bilateral não ter produzido um impacto significativo na latência ejaculatória, os ratos tratados com 0,5 ou 1 unidade de toxina botulínica A exibiram IELTs significativamente mais longos, comparando com o desempenho no pré-tratamento. De acordo com o estudo, a latência ejaculatória atingiu o seu pico 11 dias após a injeção e diminuiu acentuadamente 14 dias após a injeção, em ambas as doses [53].

A longa duração do bloqueio neural, observado com injeção da toxina botulínica A, pode permitir que os doentes com EP desfrutem de uma atividade sexual espontânea, sem a necessidade de recorrer a comprimidos ou à aplicação de cremes antes da relação sexual. Além disso, as injeções de toxina botulínica A no músculo bulboesponjoso apresentam a vantagem de não causarem quaisquer efeitos colaterais sistêmicos, contrariamente ao que acontece aquando terapêutica com ISRS, nem mesmo efeitos colaterais locais em ambos os parceiros, tal como acontece no uso de cremes tópicos [53].

Em resumo, os resultados obtidos com este estudo afirmam que esta é uma forma segura e eficaz para prolongar a latência ejaculatória sem afetar outros aspetos do comportamento sexual. Outros estudos em seres humanos são essenciais para avaliar e confirmar o benefício terapêutico do injeção de toxina botulínica A no músculo bulboesponjoso no tratamento da EP [53].

#### 4.2.6 Resiniferatoxina

Alguns estudos sugerem que a hipersensibilidade peniana ou um aumento da excitabilidade do nervo sensorial peniano podem estar na origem da EP. Como tal, a terapia local torna-se uma opção muito atraente no que diz respeito ao tratamento deste problema. A grande maioria dos nervos sensoriais da glândula do pénis são fibras nervosas amielínicas do tipo C. A resiniferatoxina (RTX) é um análogo da capsaicina e potente agonista dos recetores vanilóides, encontrados nas fibras sensoriais do tipo C. Estudos em animais mostraram que a RTX pode agir sobre estas terminações nervosas sensoriais periféricas, de forma a bloquear

temporariamente o nervo sensorial peniano e, teoricamente, reduzir a sensibilidade da glândula, aumentando o limiar de ejaculação para homens com EP [54].

Um estudo controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança da terapia com RTX na EP, foi realizada por Shi *et al.* e revelou uma taxa de resposta global de 42,9% em todo o coorte. Além disso, pacientes com EP e prepúcio redundante obtiveram melhores resultados, 63,6% de melhoria, tendo em conta o valor do IELT e o Índice de Função Sexual para a Ejaculação Prematura (IFSEP) apurados. Curiosamente, a RTX parece ser mais eficaz em pacientes que apresentam prepúcio redundante [54].

Ainda é necessária uma investigação mais aprofundada, a fim de compreender a concentração ideal para este tipo de tratamento, no entanto, a dose de 100 nmol/L é considerado como a concentração ideal para obter os melhores resultados, tendo em conta os menores efeitos adversos, de acordo com estudos feitos em animais e em pacientes [54].

Não houve nenhum paciente a abandonar o estudo. Em geral, os pacientes relataram apenas uma sensação de queimadura tolerável na glândula e disúria aquando da aplicação do fármaco. Além disso, a maioria das sensações desconfortáveis desapareceu dentro de 1-2 h após o tratamento, e nenhum evento vaginal adverso foi relatado pelos parceiros sexuais dos pacientes. Nem os pacientes nem seus parceiros relataram efeitos adversos sistémicos [54].

Apesar dos bons resultados obtidos, este estudo teve algumas limitações, como o curto período de estudo, a reduzida amostra e a falta de uma escala de concentração de doses de fármacos. No entanto, este é um dos primeiros estudos que mostra um método potencialmente eficaz para o tratamento da EP, utilizando a RTX, particularmente em pacientes que apresentam um prepúcio redundante [54].



## Capítulo 5 - Conclusão

Hoje em dia, a transmissão serotoninérgica é considerada o alvo mais atrativo na terapêutica da EP e, portanto, os ISRSs são os medicamentos mais amplamente prescritos (*off-label*, com a exceção da dapoxetina). Uma vez que a EP não se trata de uma condição *life-saving*, é importante garantir sempre a segurança no tratamento deste distúrbio. Uma vez que o uso crónico de ISRSs acarreta inúmeros efeitos colaterais, a busca por novos alvos terapêuticos tem sido uma prioridade.

Em relação aos agentes de ação central, o bloqueio dos recetores de oxitocina centrais com novas moléculas, tais como epelsiban, demonstrou resultados favoráveis, tornando-o num alvo terapêutico promissor no que respeita ao tratamento da EP. Por outro lado, a utilização de antagonistas de DA pode ser uma alternativa também viável, uma vez que esta catecolamina estimula o processo ejaculatório. São, contudo, necessários mais estudos para comprovar a robustez desta hipótese.

Os transportadores de serotonina são outro alvo importante que tem sido desenvolvido nos últimos anos. Este tipo de medicamentos são promissores, visto que apresentam um perfil farmacocinético de um ISRSs potente mas revelam pouca afinidade para outros recetores, o que contribui para os efeitos secundários reduzidos, contrariamente a outros ISRS. Além disso, a DA-8031 não só atenua a resposta ejaculatória, através da modelagem da fase de emissão e expulsão, como também parece aumentar os níveis de 5-HT na medula espinal lombossagrada. A junção destas características fazem destes transportadores potenciais terapêuticas que seguramente deverão ser desenvolvidas nos próximos anos e que poderão revolucionar o tratamento da EP.

A utilização de recetores 5-HT<sub>1A/1B</sub> como um alvo permanece ainda mal compreendida e investigação adicional é necessária a fim de compreender integralmente o papel destes recetores na resposta ejaculatória. É importante analisar eventuais questões de seletividade de forma a desenvolver agonistas ou antagonistas potente mas seletivos.

A hipótese da suplementação com ácido fólico surge do seu envolvimento na transmissão serotoninérgica e noradrenérgica. Pode ser uma alternativa mais aceitável do que os ISRSs convencionais, devido à sua segurança e eficácia. Além disso, é uma opção barata e natural, sem efeitos secundários conhecidos. No entanto, e de forma a sabermos mais acerca do potencial deste fármaco, a hipótese deve ser avaliada de acordo com estudos multicêntricos, randomizados e controlados por placebo. Assim como o ácido fólico, o extrato *Satureja montana* mostra potencial terapêutico no futuro. Este extrato não só aumentou o IELT em ratos do sexo masculino, como também demonstrou melhorar a função sexual global, através

de aumento concomitante dos níveis de testosterona. Desta forma, é uma opção que não deve ser desvalorizada.

O uso de alvos periféricos é uma escolha considerada mais segura, ao tentar retardar a ejaculação. O mecanismo atua principalmente através da intervenção no transporte do sémen, diminuindo as contrações sequenciais de epidídimo, CD, VS, próstata e colo da bexiga.

A modelação dos nervos sensoriais penianos com o mais recente PSD-502 parece ser um auspicioso tratamento no futuro da EP. Significativamente vantajoso em relação a outras terapias em desenvolvimento, com efeitos colaterais mínimos e uma satisfação global nos ensaios clínicos humanos, este pode ser o tratamento mais próximo da disponibilidade comercial futura. Apesar de atraente, por evitar os efeitos colaterais sistêmicos típicos da farmacoterapia oral, existem ainda limitações práticas associadas a este tipo de abordagem: resultados clínicos concludentes são ainda escassos.

A silodosina é um novo antagonista altamente seletivo dos RA  $\alpha$ 1A. Testes em humanos mostraram uma redução global de sintomas de EP, com uma melhoria considerável no IELT e PEP. A ansiedade e *stress* associados à EP foram também reduzidos de forma significativa. Apesar de efeitos colaterais como anejaculação, diminuição no volume do sémen e algum desconforto durante o orgasmo, esta é uma alternativa viável em relação ao tratamento da EP no futuro. Este fármaco foi considerado uma opção muito razoável devido ao seu ótimo perfil de segurança (não provocou quaisquer efeitos adversos sistêmicos no estudo). Em geral, estes ARA  $\alpha$ 1 parecem ser uma abordagem promissora, com menos efeitos colaterais e maior satisfação global do paciente.

Os inibidores da Rho-cinase podem ser alvos terapêuticos menos prováveis devido aos problemas de seletividade. Além disso, ainda não existem experiências clínicas com inibidores da Rho-cinase em homens com EP, o que faz com que o uso deste fármaco seja apenas uma especulação no tratamento futuro deste distúrbio. Antes da inclusão dos recetores purinérgicos entre novos potenciais alvos para a terapêutica da EP, são necessárias pesquisas adicionais, de modo a elucidar o papel destes recetores no controle da excitabilidade do músculo liso do CD e próstata e nas funções nervosas aferentes.

O benefício terapêutico de injeção de toxina botulínica A no músculo bulboesponjoso, para o tratamento da EP, aparenta ser satisfatório. Os resultados obtidos em ratos demonstraram que esta é uma forma segura e eficaz de prolongar a latência ejaculatória sem afetar outros aspetos do comportamento sexual. Mesmo assim, mais estudos em humanos são essenciais para avaliar e corroborar esta hipótese.

Apesar dos bons resultados alcançados com a RTX, é importante fazer um estudo com uma população maior. Os efeitos colaterais relatados foram toleráveis e o IELT, bem como a satisfação sexual global foram satisfatórios. Este método terapêutico mostrou-se

potencialmente eficaz em particular, nos pacientes com EP que apresentam prepúcio redundante.

Os fármacos disponíveis atualmente apenas permitem retardar a ejaculação nos homens com EP. Ainda não são completamente compreendidas todas as características clínicas da EPP, e isso explica o porquê de ainda não haver cura para este distúrbio. Talvez permaneça desconhecido um elo essencial entre outras vias centrais ou sistemas de neurotransmissão. Por isso, a pesquisa do "fenótipo" da EPP é importante. A investigação futura não deve apenas cingir-se a encontrar características detalhadas de EPP, mas também deve concentrar-se nas diferenças clínicas entre os quatro subtipos de EP. É ainda importante que a procura de novos alvos terapêuticos não se restrinja apenas às estratégias farmacológicas que retardam a ejaculação. Estratégias não farmacológicas, que efetivamente retardar a ejaculação, devem ser investigadas de forma a descobrir os mecanismos neurobiológicos que estão por detrás do processo ejaculatório [5].



## Bibliografia

- [1] F. Giuliano, “Neurophysiology of Erection and Ejaculation,” *Journal of Sexual Medicine*, vol. 8, nº 4, pp. 310-315, 2011.
- [2] C. F. Donatucci, “Etiology of Ejaculation and Pathophysiology of Premature Ejaculation,” *Journal of Sexual Medicine*, vol. 3, nº 4, pp. 303-308, 2006.
- [3] M. D. Waldinger, “Ejaculatio praecox, erectio praecox, and detumescentia praecox as symptoms of a hypertonic state in lifelong premature ejaculation: A new hypothesis,” *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, vol. 121, pp. 189-194, 2014.
- [4] H. Porst, F. Montorsi e R. C. e. a. Rosen, “The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) Survey: Prevalence, Comorbidities, and Professional Help-Seeking,” *European Association of Urology - Sexual Medicine*, vol. 51, nº 3, pp. 816-824, 2007.
- [5] W. MD, *Premature ejaculation: from etiology to diagnosis and treatment.*, Itália: Springer-Verlag, 2013.
- [6] E. A. Jannini, M. Maggi e A. Lenzi, “Evaluation of Premature Ejaculation,” *Journal of Sexual Medicine*, vol. 8, nº 4, pp. 328-334, 2011.
- [7] M. Kirby, “Premature ejaculation: definition, epidemiology and treatment,” *Trends in Urology & Men's Health*, pp. 23-28, Julho / Agosto 2014.
- [8] S. E. Althof, C. G. McMahon e M. D. Waldinger, “An Update of the International Society of Sexual Medicine’s Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Premature Ejaculation (PE),” *Journal of Sexual Medicine*, vol. 11, pp. 1392-1422, 2014.
- [9] O. Shaeer, “The Global Online Sexuality Survey (GOSS): The United States of America in 2011,” *Journal of Sexual Medicine*, vol. 10, nº 7, pp. 1882-1888, 2013.
- [10] M. D. Waldinger, P. Quinn, M. Dilleen, R. Mundayat, D. H. Schweitzer e M. Boolell, “A Multi-national population survey of intravaginal ejaculation latency time.,” *Journal of Sexual Medicine*, vol. 2, nº 4, p. 492-497, Julho 2005.
- [11] W. W. IsHak e G. Tobia, “DSM-5 Changes in Diagnostic Criteria of Sexual Dysfunctions,” *Reproductive System & Sexual Disorders*, vol. 2, nº 2, 2013.
- [12] C. Harrison, C. Bayram e H. Britt, “Premature ejaculation,” *Australian Family Physician*, vol. 42, nº 5, p. 265, Maio 2013.
- [13] K.-E. Andersson e I. A. Abdel-Hamid, “Therapeutic targets for premature ejaculation,” *Maturitas*, vol. 70, nº 1, pp. 26-33, 20 Junho 2011.
- [14] M. D. Waldinger e D. H. Schweitzer, “Changing Paradigms from a Historical DSM-III and DSM-IV View Toward an Evidence-Based Definition of Premature Ejaculation. Part II—Proposals for DSM-V and ICD-11,” *Journal of Sexual Medicine*, vol. 3, nº 4, pp. 693-705, 2006.
- [15] R. C. A. S. Levine S.B., *Handbook of clinical sexuality for mental health professionals.*,

New York: Brunner-Routledge, 2003, pp. 257-274.

- [16] W. M. D. e S. D. H., "The use of old and recent DSM definitions of premature ejaculation in observational studies: a contribution to the present debate for a new classification of PE in the DSM-V.," *Journal of Sexual Medicine*, vol. 5, nº 5, pp. 1079-1087, 2008.
- [17] R. C. Raymond e A. Stanley, "Impact of Premature Ejaculation: The Psychological, Quality of Life and Sexual Relationship Consequences.," *Journal of Sexual Medicine*, vol. 5, nº 6, pp. 1296-1307, Junho 2008.
- [18] M. Sotomayor, "The Burden of Premature Ejaculation: The Patient's Perspective," *Journal of Sexual Medicine*, vol. 2, nº 2, pp. 110-114, Maio 2005.
- [19] A. Graziottin e S. Althof, "What does premature ejaculation mean to the man, the woman and the couple?," *Journal of Sexual Medicine*, vol. 8, nº 4, pp. 304-309, Outubro 2011.
- [20] J. Buvat, "Pathophysiology of Premature Ejaculation," *Journal of Sexual Medicine*, vol. 8, nº 4, pp. 316-327, 2011.
- [21] C. McMahon, D. Rowland, C. Abdo, J. Chen, E. Jannini, M. D. Waldinger e T. Ahn, "Disorders of orgasm and ejaculation in men.," *Journal of Sexual Medicine*, vol. 1, nº 1, pp. 58-65, 2004.
- [22] K. Hatzimouraditis, I. Eardley, F. Giuliano, D. Hatzichristou, I. Moncada, A. Salonia, Y. Vardi e E. Wespes, "Erectile dysfunction and premature ejaculation.," *European Association of Urology*, 2013, pp. 38-48.
- [23] H. Porst, "An overview of pharmacotherapy in premature ejaculation.," *The Journal of Sexual Medicine*, vol. 8, nº 4, pp. 335-341, 2011.
- [24] E. C. Serefoglu e T. R. Saitz, "New insights on premature ejaculation: a review of definition, classification, prevalence and treatment.," *Asian Journal of Andrology*, vol. 14, nº 6, pp. 822-829, Novembro 2012.
- [25] W.-F. Wang, Y. Wang, S. Minhas e D. J. Ralph, "Can sildenafil treat primary premature ejaculation? A prospective clinical study.," *International Journal of Urology*, vol. 14, nº 4, pp. 331-335, 2007.
- [26] V. Mirone, D. Arcaniolo, D. Rivas, S. Bull e J. W. Aquilina, "Results from a prospective observational study of men with premature ejaculation treated with dapoxetine or alternative care: the pause study.," *European Urology*, vol. 65, nº 4, pp. 733-739, Abril 2014.
- [27] C. G. McMahon, "Dapoxetine: A New Option in the Medical Management of Premature Ejaculation," *Medscape*, 2012. [Online]. Available: [http://www.medscape.com/viewarticle/770962\\_3](http://www.medscape.com/viewarticle/770962_3). [Acedido em 12 12 2014].
- [28] P. Clément, M. Peeters, J. Bernabé, P. Denys, L. Alexandre e F. Giuliano, "Brain oxytocin receptors mediate ejaculatory elicited by 7-hydroxy-2-(di-N-propylamino) tetralin (7-OH-DPAT) in anaesthetized rats," *British Journal of Pharmacology*, vol. 154, nº 5, pp. 1150-1159, 12 Maio 2008.
- [29] A. Sansone, F. Romanelli, E. A. Jannini e A. Lenzi, "Hormonal correlations of premature

- ejaculation.,” *International Journal of Basic and Clinical Endocrinology*, 1 Janeiro 2015.
- [30] Z.-C. Xin, Y.-C. Zhu, Y.-M. Yuan, W.-S. Cui, Z. Jin, W.-R. Li e T. Liu, “Current therapeutic strategies for premature ejaculation and future perspectives,” *Asian Journal of Andrology*, vol. 13, nº 4, pp. 550-557, Maio 2011.
- [31] S. Çayan e E. C. Şerefoğlu, “Advances in treating premature ejaculation,” *F1000Prime Reports 2014*, vol. 6, nº 55, 8 Julho 2014.
- [32] R. Shinghal, A. Barnes, K. M. Mahar, B. Stier, L. Giancaterino, L. D. Condreay, L. Black e S. W. McCallum, “Safety and efficacy of Eplsebiban in the treatment of men with premature ejaculation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study.,” *Journal of Sexual Medicine*, vol. 10, nº 10, pp. 2506-2517, 2013.
- [33] P. Clément, J. Bernabé, S. Compagnie, L. Alexandre, S. McCallum e F. Giuliano, “Inhibition of ejaculation by the non-peptide oxytocin receptor antagonist GSK557296 a multi-level site of action.,” *British Journal of Pharmacology*, vol. 169, nº 7, pp. 1477-1485, 2013.
- [34] M. R. Safarinejad, “Relationship between premature ejaculation and genetic polymorphisms of the dopamine transporter gene (SLC6A3),” *BJU International*, vol. 108, nº 2, pp. 292-296, Julho 2011.
- [35] J.-M. Beaulieu e R. R. Gainetdinov, “The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors,” *Pharmacological Reviews*, vol. 63, nº 1, pp. 182-217, 2011.
- [36] P. Santtila, P. Jern, L. Westberg, H. Walum, C. T. Pedersen, E. Eriksson e N. K. Sandnabba, “The Dopamine Transporter Gene (DAT1) Polymorphism is Associated with Premature Ejaculation,” *Journal of Sexual Medicine*, vol. 7, nº 4, pp. 1538-1546, 2010.
- [37] K. K. Kang, G. J. Ahn, J. H. Sung, S. H. Kim, H. Kim e S. Lee, “Ejaculatory Responses are Inhibited by a New Chemical Entity, DA-8031, in Preclinical Rodent Models of Ejaculation,” *Urology*, vol. 81, nº 4, pp. 920.e13 - 920.e18, Abril 2013.
- [38] “Avarx,” 14 Outubro 2014. [Online]. Available: <http://www.avarx.com/AvaRx/SubDomains/bucket573791fb45658b6db25478a6c5bc/Listings/bucket6ca357de4f1ebfc611748b5d7dc3/Public.Listing.display.html>. [Acedido em 25 Janeiro 2015].
- [39] H.-J. Jeon, H.-S. Kim, C.-H. Lee e Y.-G. e. a. Lee, “Candidate Molecule for Premature Ejaculation, DA-8031: In Vivo and In Vitro Characterization of DA-8031.,” *Urology*, vol. 77, nº 4, pp. 17-21, 2011.
- [40] T. L. Yin, J. Yang, B. Zhang, W. J. Yan, W. M. Xu, W. Li, L. Yu, S. J. Li e G. X. Wu, “Folic acid supplementation as adjunctive treatment premature ejaculation.,” *Medical Hypotheses*, vol. 76, nº 3, p. 414-416, 2011.
- [41] T. R. Jong, T. Pattij, J. G. Veening, P. J. Dederen, M. D. Waldinger, A. R. Cools e B. Olivier, “Citalopram combined with WAY 100635 inhibits ejaculation and ejaculation-related Fos immunoreactivity.,” *European Journal of Pharmacology*, vol. 509, nº 1, pp. 49-59, 10 Fevereiro 2005.
- [42] F. Giuliano e P. Clément, “Serotonin and premature ejaculation: From physiology to patient management.,” *European Urology*, vol. 50, nº 3, pp. 454-466, 19 Junho 2006.

- [43] F. Giuliano, "5-hydroxytryptamine in premature ejaculation: opportunities for therapeutic intervention," *Trends in Neurosciences*, vol. 30, nº 2, pp. 79-84, 13 Dezembro 2006.
- [44] M. Zavatti, P. Zanolli, A. Benelli, M. Rivasi, C. Baraldi e M. Baraldi, "Experimental study on Satureja montana as a treatment for premature ejaculation.," *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 133, nº 2, p. 629-633, 2011.
- [45] P. Birowo, S. Uckert, G. T. Kedia, J. E. Sonnenberg, W. F. Thon, D. Rahardjo e M. A. Kuczyk, "Characterization of the effects of various drugs likely to affect smooth muscle tension on isolated human seminal vesicle tissue.," *Urology*, vol. 75, nº 4, pp. 974-978, 2010.
- [46] C. Carson e M. Wyllie, "Improved ejaculatory latency, control and sexual satisfaction when PSD502 is applied topically in men with premature ejaculation: Results of a phase III, double-blind, placebo-controlled study.," *Journal of Sexual Medicine*, vol. 7, nº 9, pp. 3179-3189, Setembro 2010.
- [47] W. W. Dinsmore e M. G. Wyllie, "PSD502 improves ejaculatory latency, control and sexual satisfaction when applied topically 5 min before intercourse in men with premature ejaculation: results of a phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled study.," *BJU International*, vol. 103, nº 7, pp. 940-949, Abril 2009.
- [48] J. S. Dixon e J. A. Gosling, "The distribution of autonomic nerves in the musculature of the rat vas deferens. A light and electron microscope investigation.," *Journal of Comparative Neurology*, vol. 146, nº 2, pp. 175-188, 14 Outubro 1972.
- [49] Y. Sato, H. Tanda, H. Nakajima, T. Nitta, K. Akagashi, T. Hanzawa, M. Tobe, K. Haga, K. Uchida e I. Honma, "Silodosin and its potential for treating premature ejaculation: A preliminary report," *International Journal of Urology*, vol. 19, nº 5, pp. 268-272, 2012.
- [50] Y. Akin, H. Gulmez, M. Ates, A. Bozkurt e B. Nuhoglu, "Comparison of Alpha Blockers in Treatment of Premature Ejaculation: A Pilot Clinical Trial," *Iranian Red Crescent Medical Journal*, vol. 15, nº 10, p. e13805, 5 Outubro 2013.
- [51] I. A. Abdel-Hamid, "Can smooth muscle represent a useful target for the treatment of rapid ejaculation?," *Drugs Discovery Today*, vol. 10, nº 21, pp. 1459-1466, 2005.
- [52] E. c. Serefoglu e M. S. Silay, "Botulinum toxin-A injection may be beneficial in the treatment of life-long premature ejaculation.," *Medical Hypotheses*, vol. 74, nº 1, pp. 83-84, 2010.
- [53] E. C. Serefoglu, W. R. Hawley, G. F. Lasker, E. M. Grissom, S. H. Mandava, S. C. Sikka, G. P. Dohanich e W. Hellstrom, "Effect of Botulinum-A Toxin injection into bulbospongiosus muscle on ejaculation latency in male rats.," *Journal of Sexual Medicine*, vol. 11, nº 7, p. 1657-1663, 2014.
- [54] B. Shi, X. Li, J. Chen, B. Su, X. Li, S. Yang, Z. Guan e R. Wang, "Resiniferatoxin for treatment of lifelong premature ejaculation: a preliminary study.," *International Journal of Urology*, vol. 21, nº 9, p. 923-926, 2014.