

COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA ENTRE O TRATAMENTO COM DAPOXETINA E OUTROS ISRSS/CLOMIPRAMINA EM INDIVÍDUOS COM EJACULAÇÃO PREMATURA

COMPARISON OF EFFICACY AND SAFETY BETWEEN TREATMENT WITH DAPOXETINE AND OTHER SSRIS/CLOMIPRAMINE IN INDIVIDUALS WITH PREMATURE EJACULATION

Autores:

Melani Morais Noro¹, Ana Isabel Vasques², Beatriz Pereira³, Cláudia G. Silva¹, Daniel Santos Silva⁴

RESUMO

Introdução: A ejaculação prematura (EP) é a disfunção sexual masculina mais comum, afetando cerca de 21-39% dos homens em idade ativa, mundialmente. A dapoxetina é o único fármaco oral aprovado para o tratamento da EP. Todos os restantes fármacos são usados *off-label*. O objetivo deste trabalho consiste em comparar a eficácia e segurança do uso de fármacos *off-label* (outros inibidores seletivos da recaptção serotonina e clomipramina) com a dapoxetina, no tratamento de indivíduos com EP.

Métodos: Pesquisa bibliográfica de artigos utilizando a associação de termos ((("selective serotonin reuptake inhibitors [MeSH]) OR "clomipramine" [MeSH]) AND "premature ejaculation"[MeSH]) AND "dapoxetine" [Supplementary Concept]. A escala *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT) foi aplicada para avaliação dos níveis de evidência (NE) e da força de recomendação.

Resultados: Dos 71 artigos obtidos, foram incluídos quatro artigos: dois ensaios clínicos randomizados, um ensaio clínico e um estudo de coorte. Quanto ao NE de cada estudo, dois foram considerados como NE 1 e os outros dois com NE 2. Os estudos não demonstraram diferença estatisticamente significativa da eficácia entre a dapoxetina 30 mg e os tratamentos *off-label*, sendo que um estudo mostrou superioridade da dapoxetina 60 mg em relação aos restantes. Relativamente à segurança, apenas um estudo mostrou haver uma incidência superior de efeitos adversos com os tratamentos *off-label*.

Discussão: A maioria dos estudos mostrou não existir uma superioridade de nenhum tratamento, à exceção da dapoxetina 60 mg. No entanto, os estudos apresentam significativa heterogeneidade e algumas limitações nos métodos utilizados e, por conseguinte, pouca robustez na evidência apresentada e na comparação entre os dois tratamentos.

Conclusão: São necessários mais ensaios, de maiores dimensões e metodologia rigorosa para inferir sobre tratamentos alternativos na EP, atribuindo-se, assim, uma força de recomendação grau B.

Palavras-chave: ejaculação prematura; dapoxetina; inibidores seletivos da recaptção da serotonina; clomipramina.

ABSTRACT

Introduction: Premature ejaculation (PE) is the most common male sexual dysfunction, affecting approximately 21-39% of men in their active age worldwide. Dapoxetine is the only oral drug approved for the treatment of PE, with all the other drugs being used off-label. The aim of this study is to compare the efficacy and safety of off-label drugs (other selective serotonin reuptake inhibitors and clomipramine) with dapoxetine in the treatment of individuals with PE.

Methods: A literature research was conducted using the combination of the terms: ((("selective serotonin reuptake inhibitors [MeSH]) OR "clomipramine" [MeSH]) AND "premature ejaculation" [MeSH]) AND "dapoxetine" [Supplementary Concept]. The *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT) scale was applied to assign the levels of evidence (LOE) and the strength of recommendation.

Results: Out of the 71 articles found, four articles were included: two randomized clinical trials, one clinical trial and one cohort study. Regarding the LOE of each study, two were classified as LOE 1, and the other two as LOE 2. The studies did not demonstrate a statistically significant difference in efficacy between dapoxetine 30 mg and off-label treatments, except for one study that showed superiority of dapoxetine 60 mg compared to others. As for safety, only one study presented a higher incidence of adverse effects with off-label treatments.

Discussion: Most studies showed no superiority of any treatment, except for dapoxetine 60 mg. However, the studies exhibit significant heterogeneity and some limitations in the methods used, resulting in limited robustness in the presented evidence and in the comparison between the two treatments.

Conclusion: More extensive and rigorously designed trials are needed to draw conclusions about alternative treatments for PE. A grade B strength of recommendation was assigned.

Keywords: premature ejaculation; dapoxetine; selective serotonin reuptake inhibitors; clomipramine.

1. Médica Interna de Formação Especializada em Medicina Geral e Familiar, USF Carolina Beatriz Ângelo, ULS Guarda

2. Médica Interna de Formação Especializada em Medicina Geral e Familiar, UCSP Guarda, ULS Guarda

3. Médica Interna de Formação Especializada em Medicina Geral e Familiar, USF Escariz, ULS Entre Douro e Vouga

4. Médico indiferenciado, ULS Guarda

INTRODUÇÃO

A ejaculação prematura (EP) é a disfunção sexual masculina mais comum, afetando 21-39% dos homens em idade ativa a nível mundial. Muitas vezes, os doentes não procuram ajuda médica, ou por dificuldade em aceitar o diagnóstico, ou pela crença de que não há tratamento disponível.^{1,2}

A Sociedade Internacional de Medicina Sexual definiu EP como uma tríade de sintomas: (i) a ejaculação ocorre sempre ou quase sempre antes, ou até um minuto, após a penetração vaginal, ou um período de latência ejaculatório inferior a três minutos; (ii) incapacidade de protelar a ejaculação em todas ou quase todas as penetrações vaginais; e (iii) um impacto negativo no homem (mal-estar psicológico, aborrecimento, frustração e evicção de relações sexuais).²⁻⁴

A EP pode ser classificada em EP primária ou secundária. A EP primária tem início na primeira relação sexual, mantendo-se durante toda a vida, e está associada a fatores genéticos. A EP secundária surge após uma vivência sexual prévia normal e está relacionada com fatores endócrinos, urológicos e neurológicos, bem como, mal-estar psicológico.¹ A etiologia da EP não está devidamente estabelecida, sendo aceites várias hipóteses como perturbação de ansiedade, hipersensibilidade peniana e disfunção dos recetores da 5-hidroxitriptamina (5-HT).⁴ A serotonina está envolvida no controlo ejaculatório, inibindo a ejaculação ao atuar nos recetores 5-HT1b e 5-HT2c do sistema nervoso central.^{2,4}

O tempo de latência ejaculatório intravaginal (TLEI) define-se como o período desde a penetração vaginal até à ejaculação intravaginal. Este é, muitas vezes, usado como método quantitativo da resposta ao tratamento, bem como, forma de comparar a eficácia dos mesmos nos diversos ensaios clínicos.^{2,4}

De acordo com a Associação Europeia de Urologia, o tratamento farmacológico deve ser o tratamento de primeira linha, após exclusão de causas secundárias que possam causar EP.⁴ Várias terapias comportamentais podem ser benéficas no tratamento de EP mais ligeira ou transitória. A psicoterapia também deve ser considerada numa fase inicial ou como tratamento adjuvante.⁴ A dapoxetina (30 e 60 mg), potente inibidor seletivo da recaptção da serotonina (ISRS), foi o primeiro fármaco oral a ser aprovado para o tratamento da EP em 66 países, incluindo Portugal.⁵ Os anestésicos tópicos (lidocaína e prilocaína) foram também aprovados na União Europeia. Todas as restantes medicações são usadas *off-label*, como outros ISRSs; a clomipramina, antidepressivo tricíclico com elevada ação serotoninérgica; tramadol; inibidores da fosfodiesterase tipo 5, entre outros.^{4,6} Os efeitos adversos dos ISRSs de longa duração são uma preocupação na prescrição destes fármacos a longo

prazo.⁷ Os principais efeitos adversos são diminuição da libido, disfunção erétil, desconforto gastrointestinal, cefaleias, tonturas, náuseas, fadiga, xerostomia, oscitação e elevada probabilidade de interação com outros fármacos.^{3,7} A terapêutica on-demand (OD) é preferível na EP, uma vez que, diminui a prevalência destes efeitos adversos, como resultado da baixa dose cumulativa dos ISRSs.⁷

A dapoxetina é um ISRS de curta duração de ação, atinge o pico de concentração plasmática após 1-3 horas, o tempo de semivida é de 1,3-1,5 horas e é eliminada na totalidade ao fim de 15-19 horas.¹⁸ Estas condições são ideais para uma terapêutica OD no tratamento de EP.^{2,6} Vários ensaios clínicos demonstraram a eficácia da dapoxetina no tratamento da EP, bem como, o seu perfil de segurança.

Face ao exposto e com base na evidência científica disponível, o objetivo deste trabalho consiste em comparar a eficácia e segurança do uso de fármacos *off-label* (outros ISRSs e clomipramina) com a dapoxetina, no tratamento de indivíduos com EP.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica de todos os artigos publicados até cinco de setembro de 2023 que correspondem à associação de termos ((("selective serotonin reuptake inhibitors [MeSH]) OR "clomipramine" [MeSH]) AND "premature ejaculation" [MeSH]) AND "dapoxetine" [Supplementary Concept]). Pesquisaram-se meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e normas de orientação clínica. As bases de dados utilizadas foram a *The Cochrane Library*, *MEDLINE/PubMed*, *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* (DARE), *Canadian Medical Association Practice Guidelines InfoBase*, *National Guideline Clearinghouse* (NGC) e *Guidelines Finder da National Electronic Library for Health* do NHS Britânico.

Esta pesquisa foi realizada pelos autores, tendo sido feita uma divisão dos artigos pelos mesmos e, posteriormente, realizada uma revisão interpares.

Foram incluídos artigos publicados nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, que respeitassem os seguintes critérios de elegibilidade - população: homens com diagnóstico de EP; intervenção: utilização de tratamentos *off-label* (outros ISRSs e clomipramina); comparação: utilização de dapoxetina; *outcome*: eficácia (TLEI) e segurança (incidência de efeitos adversos).

Foram definidos como critérios de exclusão: estudos que não cumprissem os critérios de inclusão definidos, artigos duplicados, inacessíveis, artigos sem metodologia explícita e estudos redigidos em outras línguas para além das definidas. Excluíram-se igualmente estudos já incluídos em revisões sistemáticas ou nas meta-análises.

A escala *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT) foi aplicada para avaliação do nível de evidência (NE) e da força de recomendação.

RESULTADOS

Da pesquisa inicial, obteve-se um total de 71 artigos (55 na *PubMed*, 16 na *The Cochrane Library* e zero nas restantes bases de dados pesquisadas). Destes, 15 foram excluídos por serem duplicados e oito por se encontrarem escritos noutros idiomas. Após a leitura do título, foram excluídos 33 artigos. Com a leitura do *abstract*, foram excluídos mais oito artigos. Por último, após a leitura integral, foram excluídos três artigos. Desta forma, foram selecionados quatro artigos para análise: dois ensaios clínicos randomizados, um ensaio clínico e um estudo observacional/coorte. O processo de seleção dos estudos incluídos está representado no fluxograma da figura 1.

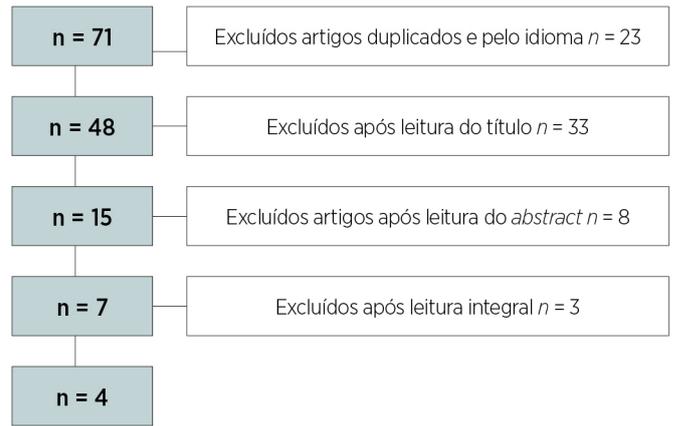


Figura 1. Fluxograma do processo de pesquisa bibliográfica.

A descrição resumida dos artigos científicos selecionados, bem como as suas principais conclusões, encontram-se resumidas no quadro I.

Quadro I. Descrição e avaliação dos estudos selecionados.

Referência	População	Metodologia	Intervenção	Resultados	NE
Sahan A. et al (2020)	Homens dos 24-50 anos com EP (n = 120).	Ensaio clínico randomizado.	Estudo inclui quatro grupos: sertralina 50 mg OD; sertralina 100 mg OD; dapoxetina 30 mg OD; sertralina 50 mg toma diária. Duração: oito semanas.	TLEI: melhoria em todos os grupos (p < 0,05). A sertralina 50 mg toma diária e a sertralina 100 mg OD tiveram efeitos semelhantes entre si, tendo sido mais eficazes do que a sertralina 50 mg OD e a dapoxetina 30 mg (mas sem diferenças estatisticamente significativas). As diferenças entre o grupo da sertralina 50 mg OD e da dapoxetina 30 mg OD não foram estatisticamente significativas (p > 0,05). EA: EA mais frequentes foram gastrointestinais (náuseas e diarreia) e do sistema nervoso central (tonturas, cefaleias). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em termos de efeitos adversos leves e moderados (p > 0,05). Os abandonos do estudo verificaram-se em todos os grupos: sertralina 50 mg OD (náuseas, n = 1); sertralina 100 mg OD (problemas de sono, n = 1; oscitação, n = 1); dapoxetina 30 mg OD (náuseas, n = 1); sertralina 50 mg diária (problemas de sono, n = 1; fadiga, n = 1).	1
Rad H. et al (2021)	Homens dos 20-50 anos com EP (n = 120).	Ensaio clínico randomizado.	Estudo inclui quatro grupos, dos quais: dapoxetina 30 mg OD; paroxetina 20 mg toma diária. Duração: quatro semanas.	TLEI: sem diferença estatisticamente significativa entre dapoxetina 30 mg e paroxetina 20 mg (204,4 ± 82 vs 208,8 ± 65,1), em qualquer idade. EA: dapoxetina 30 mg - cefaleias, distúrbios de sono, náuseas, vertigem e fadiga; paroxetina 20 mg - cefaleias, distúrbios de sono, náuseas e vômitos. Sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.	1
Simsek A. et al (2014)	Homens dos 30-36 anos com EP (n = 150).	Ensaio clínico.	Estudo inclui três grupos: dapoxetina 30 mg OD; dapoxetina 60 mg OD; paroxetina 20 mg toma diária. Duração: quatro semanas.	TLEI: em relação ao valor basal, aumento estatisticamente significativo em todos os grupos, semelhante com dapoxetina 30 mg e paroxetina 20 mg (117%; p < 0,01) e maior com dapoxetina 60 mg (170%, p < 0,01); diferença estatisticamente significativa entre o grupo tratado com dapoxetina 60 mg e os grupos tratados com paroxetina 20 mg (p < 0,01) e dapoxetina 30 mg (p < 0,05). EA: paroxetina 20 mg - oscitação, acatisia e sonolência (n = 17); dapoxetina 30 mg - cefaleia, náuseas e oscitação (n = 7); dapoxetina 60 mg - tonturas, cefaleias, náuseas e oscitação (n = 18). No grupo da paroxetina, 14% (n = 7) dos participantes abandonaram o estudo por alterações de humor e sonolência.	2

Referência	População	Metodologia	Intervenção	Resultados	NE
Verze P. et al. (2016)	Homens dos 17-81 anos com EP e que tenham recebido terapêutica oral para essa condição ($n = 7545$).	Estudo de coorte.	Estudo inclui dois grupos: dapoxetina 30-60 mg; TOA. Duração: 16 semanas.	EA: incidência de EA superior no grupo com TOA nas seguintes categorias: - neurocognitivos: tonturas, fadiga e sonolência (dapoxetina 1,9% vs TOA 4,7%; $p < 0,001$); - relacionados com o humor: (dapoxetina 0,4% vs TOA 1,1%; $p < 0,001$); - urogenitais e relacionados com a função sexual (dapoxetina 0,4% vs TOA 0,8%; $p = 0,04$). Nas restantes categorias não houve diferença estatisticamente significativa: - cardiovasculares: tonturas, taquicardia, hipotensão (dapoxetina 1,6% vs TOA 1,3%; $p = 0,34$); - lesão acidental (0,1% para ambos; $p = 0,95$).	2

Legenda: NE – nível de evidência; EP – ejaculação prematura; OD – *on-demand*; TLEI – tempo de latência ejaculatório intravaginal; EA – efeitos adversos; TOA – tratamento oral alternativo; VS – *versus*.

Sahan A. et al.

O ensaio clínico randomizado (ECR) *Comparison of the safety and efficacy of the on-demand use of sertraline, dapoxetine, and daily use of sertraline in the treatment of patients with lifelong premature ejaculation: A prospective randomised study*, realizado em 2020, incluiu 120 homens com idades compreendidas entre os 24 e 50 anos já diagnosticados com EP. O estudo, com a duração de oito semanas, teve como objetivo estabelecer uma comparação da eficácia e do perfil de segurança entre a dapoxetina e a sertralina OD, bem como do uso diário de sertralina. O estudo dividiu os participantes em quatro grupos de 30 pessoas, sendo que o primeiro grupo foi tratado com 50 mg de sertralina OD; o segundo grupo com 100 mg de sertralina tomada OD; o terceiro grupo recebeu 30 mg de dapoxetina OD, e, por fim, o quarto grupo recebeu 50 mg de sertralina toma diária. Todos os pacientes foram informados da necessidade de ter relações sexuais pelo menos duas vezes por semana durante a duração do estudo.

Este estudo observou que, após o tratamento, todos os grupos registaram um aumento estatisticamente significativo do TLEI ($p < 0,05$). De acordo com os resultados, a sertralina 50 mg diária e a toma de sertralina 100 mg OD tiveram efeitos semelhantes entre si ($196,7 \pm 115,5$ vs $173,3 \pm 97,0$), sendo ambas opções mais eficazes do que a dapoxetina 30 mg e a sertralina 50 mg OD ($93,7 \pm 53,5$ vs $100,5 \pm 54,4$), embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Além disso, as diferenças entre o grupo da sertralina 50 mg OD e da dapoxetina 30 mg OD também não foram estatisticamente significativas ($p > 0,05$).

No que diz respeito aos efeitos adversos, os mais comuns foram os gastrointestinais, nomeadamente náuseas e diarreia, bem como sintomas do sistema nervoso central (fadiga, problemas de sono, tonturas

e cefaleias), sendo que o estudo concluiu não existirem diferenças estatisticamente significativas entre os diferentes grupos ($p > 0,05$). Outro resultado importante diz respeito aos abandonos devido a efeitos adversos severos, que surgiram em todos os grupos - sertralina 50 mg OD (náusea, $n = 1$); sertralina 100 mg OD (problemas de sono, $n = 1$; oscitação, $n = 1$); dapoxetina 30 mg OD (náuseas, $n = 1$) e sertralina 50 mg diária (problemas de sono, $n = 1$; fadiga, $n = 1$) - num total de seis abandonos no estudo.

Os autores da presente revisão atribuíram a este ECR um NE 1.

Rad HM. et al.

O ECR, *Comparison of Dapoxetine /Tadalafil and Paroxetine/Tadalafil Combination Therapies for the Treatment of the Premature Ejaculation: A Randomized Clinical Trial*, realizado em 2021, comparou a eficácia da dapoxetina e da paroxetina em monoterapia no tratamento da EP. Além disso, os autores estudaram o perfil de segurança e efeitos adversos destes tratamentos. Um dos grupos foi tratado com 30 mg de dapoxetina OD e outro com 20 mg paroxetina de toma diária. Este estudo tinha ainda dois outros grupos cujo tratamento incluiu o tadalafil e que, por isso, ficaram fora do âmbito deste artigo.

Relativamente ao TLEI, não houve uma diferença estatisticamente significativa entre dapoxetina 30 mg e paroxetina 20 mg ($204,4 \pm 82$ vs $208,8 \pm 65,1$) após quatro semanas de *follow-up*, para qualquer idade.

No que diz respeito a efeitos adversos, também não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. Ambos os grupos apresentaram cefaleias, distúrbios do sono e náuseas; o grupo da paroxetina relatou ainda vômitos e no da dapoxetina houve registo de vertigem e fadiga.

A este ECR, os autores atribuíram um NE 1.

Simsek A. et al.

O ensaio clínico *Comparison of paroxetine and dapoxetine, a novel selective serotonin reuptake inhibitor in the treatment of premature ejaculation*, realizado em 2014, incluiu 150 homens com idades compreendidas entre os 30 e os 36 anos, com o diagnóstico de EP. Pretendeu comparar o efeito da dapoxetina e da paroxetina no TLEI, bem como, os respetivos perfis de segurança. Neste estudo, os participantes foram divididos em três grupos de 50 indivíduos cada e seguidos durante um mês após o início do tratamento. O primeiro grupo foi tratado com 30 mg de dapoxetina OD, o segundo grupo com 60 mg de dapoxetina OD e o terceiro grupo recebeu 20 mg de paroxetina de toma diária.

Comparando o valor basal do TLEI com o seu valor pós-tratamento, verificou-se um aumento estatisticamente significativo em todos os grupos, tendo este sido semelhante com a dapoxetina 30 mg e a paroxetina 20 mg (117%; $p < 0,01$) e maior com dapoxetina 60 mg (170%; $p < 0,01$). A melhoria do TLEI não se revelou estatisticamente significativa entre os grupos da dapoxetina 30 mg e da paroxetina 20 mg ($p > 0,05$), havendo, contudo, uma diferença estatisticamente significativa entre estes dois grupos e o da dapoxetina 60 mg ($p < 0,05$ e $p < 0,01$, respetivamente).

No que diz respeito ao perfil de segurança, o grupo da dapoxetina 30 mg relatou cefaleia, náuseas e oscitação ($n = 7$); o grupo da dapoxetina 60 mg indicou tonturas, cefaleias, náuseas e oscitação ($n = 18$) e o grupo tratado com paroxetina 20 mg referiu oscitação, acatisia e sonolência ($n = 17$). Neste último, 14% ($n = 7$) dos participantes abandonaram o estudo por alterações de humor e sonolência.

Os autores desta revisão atribuíram a este estudo um NE 2.

Verze P. et al.

O estudo de coorte *Comparison of Treatment of Emergent Adverse Events in Men With Premature Ejaculation Treated With Dapoxetine and Alternate Oral Treatments: Results From a Large Multinational Observational Trial*, realizado em 2016, pretendeu comparar o perfil de efeitos adversos da dapoxetina com o de outros tratamentos orais alternativos (TOA), nos quais se incluíam outros ISRSs, clomipramina, tramadol e inibidores da fosfodiesterase tipo 5. Para isso, recorreram a uma coorte de doentes que tomaram pelo menos uma dose de dapoxetina ($n = 6128$) e outra que estava sob um outro TOA ($n = 1417$). Ambas as coortes foram obtidas de uma população de homens com idades entre os 17 e os 81 anos, a quem tinha sido instituído um tratamento oral para a EP.

Os resultados deste estudo revelaram uma diferença estatisticamente significativa na incidência de efeitos adversos neurocognitivos como sonolência, tonturas e fadiga de 1,9% no grupo da dapoxetina e 4,7% no grupo do TOA ($p < 0,001$). O mesmo se verificou na categoria de efeitos adversos urogenitais e relacionados com a função sexual (dapoxetina 0,4% vs TOA 0,8%; $p = 0,04$) e nos efeitos adversos relacionados com o humor (dapoxetina 0,4% vs TOA 1,1%; $p < 0,001$). Nas restantes categorias, como sintomas cardiovasculares (tonturas, taquicardia e hipotensão) e lesões acidentais não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p = 0,34$ e $p = 0,95$, respetivamente).

Os autores atribuíram a este estudo observacional um NE 2.

DISCUSSÃO

Embora seja uma condição não letal, a EP acarreta um impacto negativo significativo na vida do homem, pelo que, o tratamento farmacológico deve ser considerado como primeira linha na EP primária.

Face à informação recolhida com os diferentes estudos apresentados, não se verificaram, em relação à eficácia, diferenças estatisticamente significativas entre o tratamento com dapoxetina 30 mg e os tratamentos *off-label* (outros ISRSs e clomipramina).

Contudo, no ensaio clínico de *Sahan A.*, os autores concluíram que apesar de não ter havido diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, a sertralina 100 mg OD e a sertralina 50 mg de toma diária foram os tratamentos sugeridos, porque se traduziram numa maior satisfação por parte dos doentes. Por outro lado, o ensaio clínico de *Simsek A.* mostrou um aumento do TLEI nos doentes que foram tratados com dapoxetina 60 mg e que este aumento foi estatisticamente significativo quando comparado com os outros dois grupos (dapoxetina 30 mg e paroxetina 20 mg).

No que diz respeito aos efeitos adversos, verificou-se heterogeneidade nos resultados apresentados. Os estudos de *Sahan A.*, de *Rad A.* e de *Simsek A.* concluíram que o perfil de segurança dos diferentes fármacos utilizados (e respetivas posologias) foi sobreponível, uma vez que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. No entanto, *Simsek A.* e os seus colaboradores concluíram que a dapoxetina apresentou um menor perfil de efeitos adversos, propondo a dose de 60 mg para os casos severos de EP. Contraditoriamente, o estudo de coorte de *Verze P.* foi o único que mostrou diferenças estatisticamente significativas entre os diferentes tratamentos, embora apenas em algumas categorias (neurocognitivos, relacionados com o

humor e urogenitais/da função sexual). No entanto, este estudo apresentava como principais limitações o facto de as coortes terem tamanhos amostrais diferentes e de a população escolhida ser heterogénea. A distribuição etária tão abrangente condiciona a variabilidade da resposta à terapêutica e o surgimento de efeitos adversos. Além disso, o TOA é heterogéneo, uma vez que incluiu não só outros ISRSs, mas também outros fármacos, como a clomipramina, o tramadol e inibidores da fosfodiesterase tipo 5.

No entanto, é importante salientar que os artigos utilizados apresentam limitações, nomeadamente o facto de em alguns deles os grupos controlo não estarem corretamente desenhados, ou de os tempos de *follow-up* serem diferentes (entre quatro e 16 semanas), o que poderá condicionar resultados díspares. Além disso, verificou-se uma grande heterogeneidade na seleção dos participantes, nomeadamente no que diz respeito à idade e comorbilidades presentes. Outras limitações incluem o baixo número de participantes por estudo e a não-avaliação da satisfação por parte do doente e/ou do casal com a melhoria do controlo da EP. Acresce a estas limitações o facto de os artigos utilizados apresentarem como critérios de diagnóstico de EP a classificação do Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (DSM-5), aplicando o limite temporal de um a três minutos de TLEI como critério diagnóstico de EP. Esta classificação tem sido discutida pela sua reduzida inclusividade, não englobando, por exemplo, a EP subjetiva. Mais recentemente, a Classificação Internacional de Doenças (CID-11), define a EP como ejaculação que ocorre antes ou num tempo muito curto após a penetração vaginal ou outra estimulação relevante, com pouco ou nenhum controlo do indivíduo. No entanto, a inexistência de um limite temporal dificulta a comparação entre os estudos que se baseiam nesta classificação.¹⁰ Todos estes fatores limitam a robustez da evidência apresentada e a comparação entre os dois tratamentos.

CONCLUSÃO

A EP é uma patologia altamente prevalente e com um elevado impacto clínico e social, nomeadamente na saúde mental do doente e no relacionamento do casal. Tendo por base os resultados dos artigos incluídos nesta revisão, parece não existir uma superioridade de nenhum tratamento, à exceção da dapoxetine 60 mg OD.

Os autores consideram que são necessários mais estudos, de maiores dimensões, com um maior tempo de seguimento e metodologia rigorosa, para inferir sobre tratamentos alternativos na EP. Adicionalmente, salientam a importância dos estudos

futuros contemplarem avaliações psicológicas rigorosas que incluam também a satisfação na melhoria do controlo da EP por parte do doente e/ou do casal.

Desta forma, os autores atribuem ao estudo uma força de recomendação B.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Liu G, Yin Y, Zhang L, He D, Yang L. Efficacy of Dapoxetine in the Treatment of Patients With Lifelong Premature Ejaculation as an Alternative to Sertraline Therapy. *Sex Med.* 2022;10(1):100473.
- 2- Simsek A, Kirecci SL, Kucuktopcu O, Ozgor F, Akbulut MF, Sarilar O, et al. Comparison of paroxetine and dapoxetine, a novel selective serotonin reuptake inhibitor in the treatment of premature ejaculation. *Asian J Androl.* 2014;16(5):725-7.
- 3- Lee HY, Pyun JH, Shim SR, Kim JH. Efficacy of Various Treatment in Premature Ejaculation: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *World J Mens Health.* 2023.
- 4- Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC, et al. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-2021 Update: Male Sexual Dysfunction. *Eur Urol.* 2021;80(3):333-57.
- 5- Mirone V, Arcaniolo D, Rivas D, Bull S, Aquilina JW, Verze P, et al. Results from a prospective observational study of men with premature ejaculation treated with dapoxetine or alternative care: the PAUSE study. *Eur Urol.* 2014;65(4):733-9.
- 6- Verze P, Cai T, Magno C, Sabella F, Cucchiara V, Palmieri A, et al. Comparison of Treatment Emergent Adverse Events in Men With Premature Ejaculation Treated With Dapoxetine and Alternate Oral Treatments: Results From a Large Multinational Observational Trial. *J Sex Med.* 2016;13(2):194-9.
- 7- Sahan A, Cubuk A, Ozkaptan O, Toprak T, Ozcan T, Ertas K, et al. Comparison of the safety and efficacy of the *on-demand* use of sertraline, dapoxetine, and daily use of sertraline in the treatment of patients with lifelong premature ejaculation: A prospective randomised study. *Andrologia.* 2020;52(11):e13854.
- 8- Vieira RR, Favorito LA. Dapoxetine and premature ejaculation. *Int Braz J Urol.* 2023;49(4):511-4.
- 9- Mohseni Rad H, Zahirian Moghadam T, Hosseinkhani A, Nima Soluki N, Amani F. Comparison of Dapoxetine /Tadalafil and Paroxetine/Tadalafil Combination Therapies for the Treatment of the Premature Ejaculation: A Randomized Clinical Trial. *Urol J.* 2021;19(2):138-43.
- 10- Waldinger MD, Schweitzer DH. Differences between ICD-11 MMS and DSM-5 definition of premature ejaculation: a continuation of historical inadequacies and a source of serious misinterpretation by some European Regulatory Agencies (PART 2). *Int J Impot Res.* 2019;31(5):310-8.

CONFLITOS DE INTERESSE E FINANCIAMENTO:

Não reportam quaisquer conflitos de interesse. Não existiram fontes de financiamento, públicas ou privadas.

CORRESPONDÊNCIA:

Melani Morais Noro
melani.noro@hotmail.com

CONTRIBUIÇÃO AUTORAL:

MMN: Desenho do estudo; Redação e revisão do artigo.
AIVS: Redação e revisão do artigo.
BP: Desenho do estudo; Recolha de dados; Redação do artigo.
CFGS: Recolha de dados; Redação do artigo.
DSS: Redação e revisão do artigo.

RECEBIDO: 6 de novembro de 2023 | ACEITE: 23 de abril de 2024