

## Artigo Comentado

João Cláudio Cote



# Manejo farmacológico da ejaculação precoce

DR. EDUARDO BERTERO

*Urologista do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. Fellow em Medicina Sexual pela Universidade de Boston, EUA. Mestre em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP. Investigador do Estudo Clínico Envolvendo Dapoxetina no Tratamento de Ejaculação Precoce. CRM-SP 57666.*

Neste artigo de revisão os autores discutem inicialmente a dificuldade em encontrar uma ferramenta objetiva, prática e fidedigna para mensurar a presença de Ejaculação Precoce (EP). A maioria dos estudos clínicos mais modernos tem usado a medida do tempo de latência ejaculatória intravaginal (IELT) através de cronômetros acionados pelo próprio paciente ou até pela parceira. A crítica a este método é que o IELT não é capaz de mensurar parâmetros subjetivos desta entidade multidimensional, como por exemplo o controle sobre a ejaculação e o grau de sofrimento que a EP pode trazer ao casal. É praticamente consensual que a EP deve ser avaliada com o IELT associado a um questionário validado para medir o grau de desconforto e sofrimento do descontrole ejaculatório. A seguir, o artigo traz uma breve explicação da família de medicamentos utilizados no tratamento farmacológico de EP.

### CLOMIPRAMINA

A clomipramina é um antidepressivo tricíclico que inibe a captação da noradrenalina e 5-HT (serotonina) por neurônios 5-HT e adrenérgicos. Alguns estudos mostram que a clomipramina usada diariamente aumenta o IELT significativamente quando comparada com placebo. No entanto, a maioria

dos estudos é realizada em um único centro e de número insuficiente. A sua utilização na demanda (25 mg, 12-24 horas antes do coito) já foi estudada e mostrou ser superior ao placebo, aumentando o IELT em até quatro vezes. O problema é que quase nenhum estudo clínico utilizou um método mais objetivo para medir o IELT, como o cronômetro. Outros estudos concluíram que a clomipramina pouco beneficiará homens que possuem o IELT mais reduzido. Finalmente, o uso da clomipramina pode ser limitado pelo seu perfil de efeitos adversos associados. O uso na demanda parece não diminuir o risco de sonolência, bocejamento e enjoo. Além do mais, os inibidores da recaptção da serotonina apresentam um perfil de tolerabilidade superior quando comparados com a clomipramina.

### INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA (ISRS)

Baseados na neurofisiologia da EP, os ISRS como paroxetina, fluoxetina e sertralina, que aumentam a concentração sináptica de 5-HT via bloqueio dos 5-HT transportadores, têm mostrado um benefício significativo no manejo de homens com EP (tabela 1). Embora até hoje nenhum destes fármacos tenha uma indicação para EP oficial, muitas sociedades, entre as quais a Associação Americana de Urologia

**Tabela 1.** Resumo dos principais ISRS no manejo de EP

Droga	Uso, mg	Participantes*	Medidas					IELT†, min		Desenho	
			CE	ROS	IELT	MSS	FSS	Antes	Depois	RPCDB	SW
Fluoxetina	20 diário	40	-	-	+	-	-	1,2 (1,0)	6,6 (7,7)	+	-
Sertralina	50 diário	37	-	-	+	-	-	0,3	3,2	+	-
Sertralina	50/100 diário depois sob demanda	24	-	-	+	+	+	0,4 (0,3)	4,5 (2,7)	-	-
Paroxetina	20 diário	130	-	+	+	+	+	1,5 (0,7)	7,7 (4,0)	-	-
Paroxetina	20 diário depois	61	-	+	+	-	-	0,4	5,5	-	-
	20 sob demanda	33						0,4	1,5		
Paroxetina	20 diário depois sob demanda	26	-	-	+	-	-	0,5	5,8 e 6,1 3,2 e 3,5	-	-
	20 sob demanda	42						0,3			
Citalopram	20-60	30	-	-	+	-	-	0,6 (0,3)	4,1 (1,9)	-	-
Citalopram	20 diário por 3 meses	58	-	-	+	-	-	0,5	3,5	+	+
	20 diário por 6 meses	58						0,5	3,3		
Dapoxetina	30 sob demanda	2614	+	-	+	+	+	0,9	2,8	+	+
	60 sob demanda							0,9	3,3		

Legenda: CE: habilidade de controlar a ejaculação; ROS: escala de orgasmo (feminino); MSS: taxa de satisfação sexual masculina; FSS: taxa de satisfação sexual feminina; RPCDB: estudo randomizado, duplo-cego controlado; SW: cronômetro; +: usado em ensaio clínico; -: não usado em ensaio clínico; \*: número de pacientes no estudo; †: média (desvio padrão). Adaptado de Giuliano F, Hellstrom WJ. The pharmacological treatment of premature ejaculation. *BJU Int* 2008;102(6):668-75.

(AUA), aprovam o seu uso *off-label*. Uma metanálise foi conduzida e focou em oito estudos randomizados, duplos-cegos com agentes ISRS e antidepressivos tricíclicos que incluíram um cronômetro para avaliação do IELT. O aumento do IELT foi mais significativo com o uso da paroxetina, seguindo-se em ordem decrescente sertralina, clomipramina e placebo. De interessante, o efeito adverso mais comum observado em todos os estudos clínicos foi disfunção sexual, que incluía distúrbios do desejo sexual e excitação, ejaculação retardada ou anejaculação, ausência ou orgasmo retardado e disfunção erétil. De fato, os efeitos colaterais associados ao uso crônico de ISRS têm sido um grande obstáculo à sua utilização. Estes efeitos adversos incluem: consequências neurológicas e psiquiátricas, reações dermatológicas, efeitos colaterais anticolinérgicos, alterações no peso corporal, disfunção cognitiva, além dos já mencionados efeitos colaterais relacionados à função sexual. Outra limitação do uso continuado destas substâncias tem sido a "síndrome da descontinuação do ISRS", mais frequente com o uso da paroxetina. O conjunto de reações somáticas e psicológicas características da

síndrome inclui: tontura, náusea e vômitos, cefaleia, letargia, agitação, ansiedade e insônia. Os sintomas usualmente iniciam-se um a três dias após a descontinuação e têm duração média de mais de uma semana, podendo ser revertidos com a reintrodução do medicamento.

### ADMINISTRAÇÃO DE ISRS NO MANEJO DE EP: CONTÍNUO VERSUS NA DEMANDA

Considerando os problemas com o uso crônico de ISRS no manejo de EP, seria uma excelente alternativa utilizar os mesmos benefícios em aumentar o IELT que estas substâncias têm, porém utilizando um medicamento de ação rápida ou que tivesse uma meia-vida curta. É possível que uma droga de ação rápida e curta possa produzir um aumento sináptico de 5-HT suficiente para prolongar o IELT e resultar em uma melhora clínica significativa. Além do mais, uma droga de ação curta, ou seja, que fosse depurada do organismo da maneira mais rápida, evitaria os efeitos da impregnação crônica observada em pacientes que fazem o uso diário dos ISRS.

### Dapoxetina

A dapoxetina, um ISRS de ação curta, vem sendo estudada em alguns ensaios clínicos e apresenta um pico de concentração máxima de 1,29 hora e rápida eliminação, tendo uma meia-vida de 1,49 hora. Estas propriedades favorecem a sua utilização como um medicamento no manuseio de EP com seu uso na demanda. Em dosagens de 30 ou 60 mg e administrada por via oral de 1 a 3 horas antes do coito mostrou aumento do IELT em até 3,6 vezes, estatisticamente superior ao placebo ( $p < 0,001$ ). Importante fato relatado pelos autores desta revisão foi que nestes estudos clínicos utilizando a dapoxetina observou-se também melhora do índice de satisfação com a relação sexual e da melhora da percepção do controle sobre a ejaculação. Os efeitos adversos mais relatados em estudos de 12 semanas nas doses de 30 e 60 mg foram: náusea (8,7% e 20,1%, respectivamente *versus* 1,9% com placebo), diarreia (3,9% e 6,8%, respectivamente *versus* 1,4% com placebo), cefaleia (5,9% e 6,8%, respectivamente *versus* 4,0% com placebo) e tontura (3,0% e 6,2%, respectivamente *versus* 0,8% com placebo), sendo que a taxa de descontinuação devida a efeitos colaterais foi de 5%.

### Inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (iPDE5)

Vários estudos têm sido publicados utilizando iPDE5 como monoterapia ou em associação com ISRS no tratamento farmacológico de EP. Os resultados destes trabalhos são muito conflitantes e controversos. Isto se explica pela total falta de ação neurofisiológica desta família de medicamentos, tanto na via central ou periférica no controle da ejaculação. Os revisores declaram que os iPDE5 podem, de fato, diminuir o período refratário pós-coital, melhorar a satisfação com a relação sexual, mas não melhorar significativamente a EP. Finalizam dizendo que os iPDE5 só trarão benefícios em homens que sofrem de EP e DE associadas.

### Tramadol

Estudos recentes abordam a utilização de tramadol, um opióide sintético analgésico no tratamento de EP. Embora a sua ação na EP não esteja clara, os auto-

res argumentam que o seu mecanismo de ação pode estar baseado no fato de ter propriedades inibitórias sobre a noradrenalina e a recaptção da serotonina. Além disso, apresenta uma farmacocinética adequada semelhante à dapoxetina, isto é, rápida absorção e eliminação. Aguardamos mais estudos controlados para melhor avaliar seu emprego na prática diária.

### Agentes tópicos

Formulações tópicas da combinação de lidocaína e prilocaína podem causar dessensitização e aumentar o IELT e vários estudos comprovam a sua superioridade quando comparadas com placebo. O efeito adverso mais comum e que limita o seu uso é anestesia ou adormecimento local, que pode estar presente em até 40% dos casos. Um dos cremes mais estudados é o SS (*Severence Secret*), que apresenta resultados satisfatórios, com aumento significativo do IELT e melhora da satisfação sexual em comparação com placebo. O seu efeito colateral mais comum foi queimação local.

## CONCLUSÃO

Nesta revisão, observamos que a terapia farmacológica atualmente disponível envolve o uso *off-label* de ISRS e iPDE5, assim como de agentes locais anestésicos, cada qual apresentando na literatura médica vários graus de tolerabilidade e eficácia. Novos medicamentos estão surgindo, como dapoxetina de ação na demanda, o que minimizaria os efeitos indesejáveis característicos do uso crônico de ISRS. Com respeito à dapoxetina, que já está aprovada e sendo comercializada em alguns países na Europa, acredito ser uma droga promissora, pois os estudos clínicos mostram resultados satisfatórios e boa tolerabilidade. Sem contar que será o primeiro produto a receber uma bula com indicação exclusiva para o tratamento de EP. Certamente a pesquisa e o desenvolvimento de novos fármacos para tratamento de EP não param por aqui, pois o aprendizado da fisiopatologia da EP continua com a pesquisa do real papel dos neurotransmissores das áreas central e psicológica.●