

Diagnóstico clínico e tratamento medicamentoso em ejaculação precoce

Gustavo Marquesine Paul^I, Eduardo Medici^{II}, Carmita Helena Najjar Abdo^{III}

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba (PR), Brasil

RESUMO

A ejaculação precoce é um dos transtornos sexuais mais prevalentes na população masculina com prevalência média de cerca de 30%. Possui diversas classificações de entidades médicas e classificações internacionais de doenças, todas elas tendo em comum um reduzido tempo de latência intravaginal, incapacidade de controle ejaculatório e consequências psicológicas negativas para o indivíduo e/ou para o casal. Dentre as causas da patologia, destacam-se alterações nas vias de neurotransmissão serotoninérgica, hipersensibilidade genital e causas genéticas nas patologias primárias. Na ejaculação precoce secundária devem-se pesquisar distúrbios psicogênicos, hormonais, sintomas de trato urinário inferior e disfunção erétil. O correto diagnóstico é importante para indicação e planejamento do tratamento adequado. Em casos de ejaculação precoce primária, o tratamento preferencial é o medicamentoso. Os tratamentos medicamentosos disponíveis podem ser por via oral ou de aplicação tópica. Dentre os tratamentos orais, destacam-se os antidepressivos com ação serotoninérgica que devem ser utilizados de modo contínuo. Outras classes de medicações utilizadas são os inibidores da fosfodiesterase do tipo 5 e os opioides como tramadol. Como opção às medicações orais, as medicações de aplicação tópica peniana são aplicadas sob demanda na glândula um período antes do encontro sexual, cujo tempo varia conforme o medicamento escolhido, e que podem ter apresentação no formato gel ou spray, contendo primariamente uma mistura de lidocaína e prilocaína ou compostos de naturais como o SS-Cream (Severance Secret Cream).

PALAVRAS-CHAVE: Ejaculação, quimioterapia combinada, antidepressivos, coito, anestésicos

INTRODUÇÃO

A ejaculação precoce é um transtorno caracterizado pela ejaculação que ocorre antes do tempo desejado. Possui elevada prevalência, atingindo todas as faixas etárias, podendo trazer insatisfação sexual e sofrimento para o indivíduo e/ou casal, além de elevar as chances de depressão quando ocorre

por mais de um ano.¹ Para o tratamento da condição, é fundamental um correto diagnóstico.²

OBJETIVO

O objetivo desta revisão é a atualização dos critérios diagnósticos e terapia farmacológica da ejaculação precoce.

^IMestre em Clínica Cirúrgica e Urologista do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba (PR), Brasil.

^{II}Psiquiatra, pós-graduado em Sexualidade Humana pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico psiquiatra e psicoterapeuta em Curitiba (PR), Brasil.

^{III}Psiquiatra, livre-docente e professora associada do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo (SP), Brasil. Fundadora e coordenadora do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP, São Paulo (SP), Brasil.

Editor responsável por esta seção:

Carmita Helena Najjar Abdo. Psiquiatra, livre-docente e professora associada do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Fundadora e coordenadora do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Endereço para correspondência:

Gustavo Marquesine Paul

Hospital de Clínicas, Disciplina de Urologia

R. General Carneiro, 181 — Prédio Central — 9º andar — Alto da Glória — Curitiba (PR) — CEP 80060-900

Tel. (41) 99926-6289 — E-mail: gustavompaul@gmail.com

Fonte de fomento: nenhuma declarada. Conflito de interesse: nenhum.

Entrada: 5 de outubro de 2020. Última modificação: 8 de outubro de 2020. Aceite: 29 de outubro de 2020.

DIAGNÓSTICO DA EJACULAÇÃO PRECOCE

O Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM V) classifica a ejaculação precoce como ejaculação que ocorre num tempo de latência intravaginal menor de um minuto, de ocorrência mínima de seis meses, em 75% e 100% das atividades sexuais e causando sofrimento clinicamente significativo para o indivíduo.³ Estima-se que a mediana do tempo de latência para a satisfação sexual seja de cerca de 5,4 minutos.⁴

Pela Sociedade Internacional de Medicina Sexual (ISSM), o diagnóstico é feito no indivíduo com ejaculação em tempo de latência intravaginal inferior a um minuto quando a ejaculação precoce é primária, e quando acontece em menos de três minutos na ejaculação precoce secundária. O diagnóstico também necessita de incapacidade de retardar a ejaculação e trazer consequências negativas para o indivíduo e/ou casal. Foi definida ejaculação precoce variável como aquela de ocorrência infrequente e irregular, uma variação da performance sexual normal e, também, a ejaculação precoce subjetiva em que o mais importante é a percepção subjetiva do indivíduo da impossibilidade de controle sob sua ejaculação, não o tempo de latência.⁵

Essa definição sofreu críticas por contemplar apenas o tempo de latência intravaginal como padrão. Sabe-se que esse tipo de classificação não contempla outras práticas sexuais, como as não penetrativas ou com penetração anal.⁶

Para uniformizar a definição e corrigir as falhas dos conceitos anteriores, em 2018 a Classificação Internacional de Doenças-11ª edição (CID-11) lançou a definição: "A ejaculação precoce masculina é caracterizada pela ejaculação que ocorre antes ou dentro de uma duração muito curta do início da penetração vaginal ou outra estimulação sexual relevante, com pouco ou nenhum controle percebido sobre a ejaculação. O padrão de ejaculação ocorreu episódica ou persistentemente durante um período de pelo menos vários meses e está associado a um sofrimento clinicamente significativo".⁷

Diante de queixa de ejaculação precoce, deve-se levar em consideração os seguintes fatores: redução do tempo de latência, subjetivo ou objetivo, falta de controle sob a ejaculação e ocorrência de insatisfação, sofrimento ou frustração.

A classificação da ejaculação precoce inclui ejaculação precoce primária, em que o indivíduo apresenta a queixa desde o início de seus relacionamentos sexuais, e a ejaculação precoce secundária, naqueles casos em que ocorre após ter tido um período de pleno controle ejaculatório.^{3,5}

Alterações nas vias serotoninérgicas, hipersensibilidade peniana, fatores genéticos e epigenéticos podem ser as causas de ejaculação precoce primária. Já nos indivíduos com

ejaculação precoce secundária, as principais causas são fatores psicológicos e psiquiátricos, como transtornos de ansiedade e/ou ansiedade de performance e desempenho, fatores associados ao relacionamento e uso ou abstinência de drogas.^{3,8} Dados também sugerem haver associação de ejaculação precoce com sintomas do trato urinário inferior, síndrome de dor pélvica crônica, hipersensibilidade tátil e perturbações hormonais, como hipertireoidismo ou níveis alterados da testosterona.⁹

Indivíduos com ejaculação precoce primária são 2,3% da população, os com ejaculação secundária 8,5% da população. Já os com ejaculação precoce subjetiva 5,1% e os com ejaculação precoce variável 8,5%.

Em questionário subjetivo que levou em consideração a faixa etária, 30% dos indivíduos entre 18 e 29 anos se intitulavam como ejaculadores precoces. Na faixa etária entre 30 e 39 anos eram 32%, entre 40 e 49 anos eram 28%. A faixa etária que mais relatou ejaculação precoce foram homens entre 50 e 59 anos, com prevalência de 55%.⁵ A prevalência de ejaculação precoce é de 15,8% da população masculina brasileira.¹⁰

Muito importante, diante de queixa de ejaculação precoce, é inquerir a respeito de disfunção erétil. Existem casos em que as queixas são confundidas entre si e, também, a ejaculação precoce pode ser a causa ou consequência da disfunção erétil.¹¹

Em contraponto, existem publicações que questionam a existência da patologia ejaculação precoce e a real necessidade de tratamento. Isso ocorre porque a ejaculação precoce é um sintoma, e não uma doença, estando os mecanismos fisiológicos relacionados à ejaculação, emissão e expulsão do sêmen, normais e preservados. O estímulo e prazer sexual da parceria poderiam ocorrer por métodos não penetrativos, que podem ser utilizados em caso de uma ejaculação rápida.²

Acredita-se que para uma parcela dos homens com ejaculação precoce primária, a etiologia possa ser decorrente da desregulação serotoninérgica. Uma das hipóteses é de que exista hipossensibilidade dos receptores serotoninérgicos 5-HT1A. Considerando que a serotonina geralmente apresenta papel de retardar a ejaculação, homens com menor neurotransmissão serotoninérgica e/ou hipossensibilidade dos receptores 5-HTC2 podem apresentar limiar ejaculatório mais baixo. Embora menos estudados na ejaculação precoce, a dopamina e a ocitocina também parecem desempenhar papel importante no processo ejaculatório.^{5,13}

TRATAMENTO DA EJACULAÇÃO PRECOCE

No manejo da ejaculação precoce, são duas as principais ferramentas: farmacoterapia e psicoterapia. A ejaculação precoce primária tem seu manejo preferencial pela

farmacoterapia. Já a ejaculação precoce secundária tem seu manejo preferencial na correção do fator de base, seja ele orgânico ou psicológico.¹⁴

A associação do tratamento farmacológico e psicoterapia comportamental é a abordagem padrão para o tratamento. Isso porque apesar das medicações terem boa resposta inicial, existe o risco de taquiflaxia, assim como o retorno dos sintomas quando as medicações são suspensas.¹⁵

A terapia farmacológica conta com inibidores seletivos da recaptação de serotonina, antidepressivos tricíclicos, tramadol, inibidores de 5-fosfodiesterase e anestésicos locais.¹⁶

Inibidores seletivos de recaptação de serotonina

Por meio do bloqueio da receptação axonal da serotonina, estimulação dos receptores de serotonina nas membranas pós sinápticas e consequente aumento da neurotransmissão serotoninérgica, esses fármacos revolucionaram o tratamento da ejaculação precoce.^{5,17}

Dentro da classe dos medicamentos inibidores seletivos de receptação de serotonina, a dapoxetine é o único fármaco aprovado para o uso na ejaculação precoce, sendo indicado sob demanda, principalmente pelas características de início de ação rápida e meia vida curta. Prescrita na dose de 30-60 mg e administração entre uma a duas horas antes do encontro sexual, elevando o tempo de latência intravaginal na ordem de 2,5 a 3 vezes.⁵ Os efeitos colaterais mais comuns são náuseas, diarreia, cefaleia, sonolência e fadiga, acometendo cerca de 17%, 9%, 8%, 4%, e 4% respectivamente.^{16,18,19} São raros os efeitos sobre os outros aspectos da função sexual e do humor, sendo a droga de uso preferencial em jovens menores de 18 anos ou com alterações psiquiátricas como ideação suicida, pelo menor risco de induzir ao fato.⁴

Outros fármacos da classe também utilizados para o tratamento, mas que não possuem indicação em bula, considerado uso "off-label" são: paroxetina, sertralina, fluoxetina, citalopram e dapoxetine. São consideradas as drogas padrão ouro no tratamento e devem ser usadas em regime de uso contínuo. As doses terapêuticas das drogas geralmente variam entre: Paroxetina 10-40 mg; Sertralina 50-200 mg; Fluoxetina 20-40 mg e Citalopram 20-40 mg.^{20,21}

Todas essas drogas possuem metabolismo hepático e meia vida de cerca de 20 horas, exceto a fluoxetina, que tem meia vida entre 7 e 9 dias. Entre os possíveis efeitos colaterais estão náusea, cefaleia, tonturas, ansiedade, mal-estar, insônia e disfunção sexual, parte deles ocorrendo principalmente no início do tratamento. Essas drogas reduzem a atividade do citocromo P-450 e assim afetam o metabolismo de antidepressivos tricíclicos e varfarina.¹⁵

Estudo iraniano comparou a resposta clínica de 480 pacientes, utilizando sertralina 50 mg, fluoxetina 20 mg, paroxetina

20 mg, e citalopram 20 mg ao longo de quatro e oito semanas. O estudo mostrou que todos os antidepressivos foram efetivos no aumento do tempo de latência intravaginal.²² Esse aumento foi de três a cinco vezes o tempo de latência basal e não se alterou significativamente ao longo de quatro ou oito semanas. Não houve diferença estatística de eficácia das drogas entre si. Os efeitos colaterais não foram estatisticamente significantes, embora a fluoxetina tenha apresentado mais efeitos colaterais (20,8%), em comparação com a sertralina (15%), paroxetina (12,5%) e citalopram (10%).¹⁵

Antidepressivos tricíclicos

A clomipramina é o antidepressivo tricíclico com maior ação serotoninérgica e teve sua primeira descrição de uso para o tratamento da ejaculação precoce em 1977. Tem inibição mista de recaptação de serotonina e norepinefrina, demonstrando efetividade e aumento do tempo de latência que varia de 4-6 vezes, devendo ser utilizada de modo diário, nas doses de 12,5 mg a 50 mg. Os efeitos colaterais mais comuns são náuseas e tonturas, acometendo 15,7% e 4,9% dos homens, respectivamente.²³

Tramadol

O tramadol é agente opioide de ação central que inibe a recaptação de serotonina e noradrenalina e tem meia vida curta de cinco a sete horas. As doses estudadas de tramadol demonstraram efetividade e segurança com 62 mg a 89 mg, havendo melhora de 2,4 e 2,5 vezes no tempo de latência intravaginal basal, respectivamente. Efeitos colaterais estudados foram de constipação, sedação e xerostomia. Tramadol parece ser um medicamento eficaz, entretanto devido às suas propriedades opiáceas, alguns especialistas expressam preocupação de adição à droga.²⁴

Estudo com 150 pacientes, comparando o uso sob demanda de tramadol, sildenafil, paroxetina, gel de lidocaína e placebo, encontrou no grupo tramadol maiores tempos finais de latência intravaginal entre todos os grupos.²⁵

Inibidores de Fosfodiesterase do tipo 5

Essa classe de medicação é utilizada principalmente no tratamento da disfunção erétil. Também, de modo off-label na ejaculação precoce, desempenhando papel na redução da ansiedade de desempenho e aumentando a confiança e a percepção de controle na performance sexual de homens, embora não melhore o tempo de latência intravaginal quando usados em monoterapia.¹¹ Essa classe de drogas também reduz o tempo refratário para alcançar uma segunda ereção, após a ejaculação. Vários estudos mostraram que o uso de inibidores de fosfodiesterase do tipo 5 associados a inibidores de recaptação de serotonina, melhoram o tempo de latência

intravaginal e, também, a satisfação sexual, quando comparados com a monoterapia.²⁶

Agentes tópicos

Os agentes tópicos representam a forma farmacológica mais antiga de tratamento da ejaculação precoce, tratamento esse que remonta à década de 1940 e tem o objetivo de reduzir a sensibilidade da glândula. Homens com ejaculação precoce parecem ter resposta sensorial aumentada à estimulação peniana, com limiar de vibração significativamente menor do que o de homens saudáveis.²⁷

Até recentemente, o principal anestésico tópico disponível para o tratamento da ejaculação precoce era a combinação lidocaína 2,5% e prilocaína 2,5% em gel (EMLA) que é usada de forma *off-label* nas doses de 2,5 g por aplicação.²⁸ Têm taxas de sucesso de até 80% e suas principais desvantagens são a necessidade de aplicação 10 a 20 minutos antes da relação sexual. Outra desvantagem é a falta de padronização da dosagem. Dosagens elevadas podem causar parestesia e hipossensibilidade peniana e consequente disfunção erétil. Em contrapartida, subdosagens podem ser inefetivas.^{29,30} Estudos randomizados placebo controlados relataram a melhora significativa do tempo de latência intravaginal de até seis vezes com o uso do creme. Apesar de os efeitos colaterais da medicação serem leves, existe a chance de alergia à medicação. Assim, é contraindicada quando existe história de alergia aos compostos. Para evitar a transferência da medicação, orienta-se aplicar o gel em conjunto com um preservativo ou, então, após a aplicação, realizar a lavagem do pênis e a retirada de resíduos. Por conta dos efeitos citotóxicos dos produtos químicos presentes nessas medicações, casais que desejam gestação não devem usá-las.³¹

O spray eutético de lidocaína com prilocaína contém lidocaína a 150 mg/ml e prilocaína 50 mg/ml e foi originalmente desenvolvido para pacientes com ejaculação precoce primária e aprovado para o uso em ejaculação precoce pela agência europeia de saúde em 2013.³⁰ Tem a vantagem de depositar a droga como um filme na glândula, maximizando o bloqueio neural e minimizando a dormência. A dose recomendada são três borrifadas sobre a glândula, ao menos cinco minutos antes do relacionamento sexual. O aumento médio do tempo de latência intravaginal é de 6,3 vezes. Efeitos colaterais são baixos, hipostesia genital em 4% dos homens e cerca de 1% de suas parcerias.³²

O Severance Secrete Cream (SS-Cream) é um agente tópico composto por nove produtos naturais, com ação anestésica tópica e vasoativa que reduz a sensibilidade da glândula. O creme deve ser aplicado no pênis uma hora antes do encontro sexual. A aplicação de 0,2 g do creme tem eficácia de 80% no tratamento da ejaculação precoce, aumentando em 3,5 vezes o tempo de latência intravaginal em comparação com placebo. Efeitos colaterais leves (dor e queimação) foram relatados por 18% dos pacientes. O creme parece ter efeito potencializador sobre a função erétil.^{30,33,34}

CONCLUSÃO

A ejaculação precoce é frequente na população masculina. Possui diversas definições, mas em todas há a necessidade da ocorrência da ejaculação em tempo reduzido, redução ou falta do controle voluntário ejaculatório e consequências psicológicas e sociais negativas. Apesar de haver várias causas, sua etiologia ainda suscita pesquisa. O tratamento medicamentoso, indicado na maioria dos casos, com medicamentos orais ou tópicos, por muitas vezes associado à psicoterapia, é eficaz.

REFERÊNCIAS

1. Abdo CH. The impact of ejaculatory dysfunction upon the sufferer and his partner. *Transl Androl Urol.* 2016;5(4):460-9. PMID: 27652218; <https://doi.org/10.21037/tau.2016.05.08>.
2. Kempeneers P, Andrienne R, Bauwens S, et al. Functional and psychological characteristics of belgian men with premature ejaculation and their partners. *Arch Sex Behav.* 2013;42(1):51-66. PMID: 22695640; <https://doi.org/10.1007/s10508-012-9958-y>.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>.
4. Althof SE, Abdo CHN, Dean J et al. International Society for Sexual Medicine's Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Premature Ejaculation. *J Sex Med.* 2010;7(9):2947-69. PMID: 21050394; <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.01975.x>.
5. Althof SE, McMahon CG, Waldinger MD, et al. An Update of the International Society of Sexual Medicine's Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Premature Ejaculation (PE). *Sex Med.* 2014;2(2):60-90. PMID: 25356302; <https://doi.org/10.1002/sm2.28>.
6. Patrick DL, Rowland D, Rothman M. Interrelationships among measures of premature ejaculation: the central role of perceived control. *J Sex Med.* 2007;4(3):780-8. PMID: 17419817; <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2007.00464.x>.
7. 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. PMID: 30659291; <https://doi.org/10.1038/s41443-018-0108-5>.

8. Martin-Tuite P, Shindel AW. Management Options for Premature Ejaculation and Delayed Ejaculation in Men. *Sex Med Rev.* 2020;8(3):473-85. PMID: 31668585; <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2019.09.002>.
9. McMahon CG, Jannini EA, Serefoglu EC, Hellstrom WJG. The pathophysiology of acquired premature ejaculation. *Transl Androl Urol.* 2016;5(4):434-49. PMID: 27652216; <https://doi.org/10.21037/tau.2016.07.06>.
10. Abdo CHN, Oliveira Jr WM, Moreira Junior ED, Fittipaldi JAS. Perfil sexual da população brasileira: resultados do Estudo do Comportamento Sexual (ECOS) do brasileiro. *Rev Bras Med.* 2002;59(4):250-7.
11. Asimakopoulos AD, Miano R, Agrò EF, Vespasiani G, Spera E. Does current scientific and clinical evidence support the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of premature ejaculation? a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med.* 2012;9(9):2404-16. PMID: 22248110; <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02628.x>.
12. Puppo V, Sharif H. Premature ejaculation is not a disease. *Int J Urol.* 2017;24(8):641. PMID: 28556270; <https://doi.org/10.1111/iju.13384>.
13. Giuliano F. Neurophysiology of erection and ejaculation. *J Sex Med.* 2011;8:310-5. PMID: 21967393; <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02450.x>.
14. Pavone C, Abbadessa D, Gambino G, Scaduto G, Vella M. Premature ejaculation: Pharmacotherapy vs group psychotherapy alone or in combination. *Arch Ital Urol E Androl.* 2017;89(2):114-9. PMID: 28679182; <https://doi.org/10.4081/aiua.2017.2.114>.
15. Siroosbakht S, Rezakhaniha S, Rezakhaniha B. Which of available selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) is more effective in treatment of premature ejaculation? A randomized clinical trial. *Int Braz J Urol.* 2019;45(6):1209-15. PMID: 31808410; <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0121>.
16. Waldinger MD. Drug treatment options for premature ejaculation. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(10):1077-85. PMID: 30028639; <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1494725>.
17. Salem AM, Kamel II, Rashed LA, GamalEl Din SF. Effects of paroxetine on intravaginal ejaculatory latency time in Egyptian patients with lifelong premature ejaculation as a function of serotonin transporter polymorphism. *Int J Impot Res.* 2017;29(1):7-11. PMID: 27679962; <https://doi.org/10.1038/ijir.2016.36>.
18. McMahon C, Kim SW, Park NC, et al. Treatment of premature ejaculation in the Asia-Pacific region: results from a phase iii double-blind, parallel-group study of dapoxetine. *J Sex Med.* 2010;7(1 Pt 1):256-68. PMID: 19878447; <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01560.x>.
19. Buvat J, Tesfaye F, Rothman M, Rivas DA, Giuliano F. Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in 22 countries. *Eur Urol.* 2009;55(4):957-67. PMID: 19195772; <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.01.025>.
20. Balon R. Burden of Sexual Dysfunction. *J Sex Marital Ther.* 2017;43(1):49-55. PMID: 26683616; <https://doi.org/10.1080/0092623X.2015.1113597>.
21. Hisasue S. The drug treatment of premature ejaculation. *Transl Androl Urol.* 2016;5(4):482-6. PMID: 2765222; <https://doi.org/10.21037/tau.2016.06.10>.
22. Saitz TR, Serefoglu EC. Advances in understanding and treating premature ejaculation. *Nat Rev Urol.* 2015;12(11):629-40. PMID: 26502991; <https://doi.org/10.1038/nrurol.2015.252>.
23. Choi JB, Kang SH, Lee DH, et al. Efficacy and Safety of On Demand Clomipramine for the Treatment of Premature Ejaculation: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase III Clinical Trial. *J Urol.* 2019;201(1):147-52. PMID: 30086277; doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.07.089>.
24. Bar-Or D, Salottolo KM, Orlando A, Winkler JV; Tramadol ODT Study Group. A randomized double-blind, placebo-controlled multicenter study to evaluate the efficacy and safety of two doses of the tramadol orally disintegrating tablet for the treatment of premature ejaculation within less than 2 minutes. *Eur Urol.* 2012;61(4):736-43. PMID: 21889833; <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.08.039>.
25. Gameel T, Tawfeek A, Abou Farha M, et al. 184 On-demand use of Tramadol, Sildenafil, Paroxetine and Local Anaesthetics for the Management of Premature Ejaculation: A Randomized Placebo-controlled Clinical Trial. *J Sex Med.* 2018;15(2 Suppl 1):S57. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.11.143>.
26. Martyn-St James M, Cooper K, Ren S, et al. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for Premature Ejaculation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus.* 2017;3(1):119-29. PMID: 28720356; <https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.02.001>.
27. Morales A, Barada J, Wyllie MG. A review of the current status of topical treatments for premature ejaculation. *BJU Int.* 2007;100(3):493-501. PMID: 17608824; <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.07051.x>.
28. Busato W, Galindo CC. Topical anaesthetic use for treating premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BJU Int.* 2004;93(7):1018-21. PMID: 15142155; <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2003.04773.x>.
29. Xia JD, Han YF, Zhou LH, Chen Y, Dai YT. Efficacy and safety of local anaesthetics for premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl.* 2013;15(4):497-502. PMID: 23708465; <https://doi.org/10.1038/aja.2012.174>.
30. Porst H, Burri A. Novel Treatment for Premature Ejaculation in the Light of Currently Used Therapies: A Review. *Sex Med Rev.* 2019;7(1):129-40. PMID: 30057136; <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.05.001>.
31. Sutton M, Hunn C, Summers-Colquitt RB, et al. Promescent Has a Cytotoxic Impact on Fresh Human Sperm In Vitro. *Urology.* 2018;114:95-8. PMID: 29307732; <https://doi.org/10.1016/j.urology.2017.12.027>.
32. Porst H, Burri A. Fortacin™ Spray for the Treatment of Premature Ejaculation. *Urologia.* 2017;84(2_suppl):1-10. PMID: 30047847; <https://doi.org/10.5301/uj.5000275>.
33. Xin ZC, Choi YD, Lee WH, et al. Penile vibratory threshold changes with various doses of SS-cream in patients with primary premature ejaculation. *Yonsei Med J.* 2000;41(1):29-33. PMID: 10731916; <https://doi.org/10.3349/ymj.2000.41.1.29>.
34. Butcher MJ, Zubert T, Christiansen K, et al. Topical Agents for Premature Ejaculation: A Review. *Sex Med Rev.* 2020;8(1):92-9. PMID: 30987933; <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2019.03.003>.