

Meta-análise sobre os Correlatos Cerebrais na Disfunção Erétil Psicogénica e Ejaculação Precoce

Jéssica Cláudia Amaro Monteiro

M

2020



Universidade do Porto
Faculdade de Psicologia e Ciências da Educação

**META-ANÁLISE SOBRE OS CORRELATOS CEREBRAIS NA
DISFUNÇÃO ERÉTIL PSICOGÉNICA E EJACULAÇÃO PRECOCE**

Jéssica Cláudia Amaro Monteiro

novembro, 2020

Dissertação apresentada à Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação da Universidade do Porto, para obtenção do grau de Mestre em Psicologia Clínica e da Saúde sob orientação da Doutora Nicoletta Cera, investigadora da FPCEUP.

AVISOS LEGAIS

O conteúdo desta dissertação reflete as perspectivas, o trabalho e as interpretações do autor no momento da sua entrega. Esta dissertação poder conter incorreções, tanto conceptuais como metodológicas que podem ter sido identificadas em momento posterior ao da sua entrega. Por conseguinte, qualquer utilização dos seus conteúdos deve ser exercida com cautela.

Ao entregar esta dissertação, o autor declara que a mesma é resultante do seu próprio trabalho, contém contributos originais e são reconhecidas todas as fontes utilizadas, encontrando-se tais fontes devidamente citadas no corpo do textos e identificadas na secção das referências. O autor, declara, ainda, que não divulga na presente dissertação quaisquer conteúdos cuja a reprodução esteja vedada por direitos de autor ou de propriedade industrial.

Agradecimentos

Estes cinco anos de percurso académico proporcionaram-me ferramentas essenciais não só ao nível profissional como também a nível pessoal. Por tal, agradeço à Psicologia que facultou-me um olhar para a realidade mais compreensivo, coerente e sem dúvida, com mais compaixão pelos demais.

Ao longo deste tempo, um enorme sentimento de gratidão predomina. Agradeço à minha leal família, à minha mãe, ao meu pai, ao meu irmão Mateus, à minha tia Aida, avós e avô e ao meu primo Luís por motivarem a busca deste curso, por suportarem todos os momentos de ansiedade resultantes desta escolha e por sempre acreditarem em mim e no meu potencial.

Este percurso também permitiu conhecer pessoas extraordinárias, cuja a sua presença tornou este caminho ainda mais prazeroso. Agradeço à minha melhor amiga, Cristiana, que conheci no meu primeiro ano de faculdade e tornou-se uma irmã para mim. Obrigado, por todos os momentos em que mostraste o quanto eu sou capaz, por acalmares as minhas dores, pelos risos incontáveis e por estares sempre presente desde o dia em que nos conhecemos. Obrigado a ti Rui, por seres o meu melhor amigo, desde as conversas mais profundas até às músicas que cantavas durante as tardes solarengas no pátio da faculdade.

Agradeço também à Lídia, por ajudar-me com a minha vida académica e pessoal. Um grande obrigado também à Inês e à Estrelinha por serem duas amigas com A, pelo carinho e a amizade que deram-me muita força no final deste ciclo. Agradeço muito à Vânia, por ser um pilar de força, superação e amizade, por me defender com unhas e dentes, por ser uma irmã mais velha para mim! Um grande obrigado ao Jorge, Pedro e à Filipa por todo o apoio e aos meus colegas da Primark pelas noites de alegria! Um obrigado ao David por toda a solidariedade que demonstrou ao longo deste ano.

Um enorme obrigada às minhas orientadoras, à Doutora Nicoletta Cera, por possibilitar esta experiência e por todo o conhecimento relativo às neurociências que me passou! Pela sua disponibilidade e motivação que sempre cultivou em mim. Agradeço também à Doutora Joana Soares, por sempre acreditar nas minhas capacidades, pelo conhecimento que ofereceu-me acerca da saúde mental e pela sua flexibilidade.

Em suma, podemos inferir que toda esta caminhada deixou um rasto de agradecimento a todos aqueles que fizeram parte dela e deixa a esperança que o novo ciclo seja melhor ainda.

Resumo

A disfunção erétil psicogénica (pED) e a ejaculação prematura (EJP) são, epidemiologicamente, as perturbações mais comuns do comportamento sexual masculino. Tais disfunções exibem uma resposta sexual anómala e antitética num contexto sexual. O estudo dos correlatos psicofisiológicos e cerebrais permitem um avanço no conhecimento e prática terapêutica das mesmas. Durante as últimas duas décadas, através de técnicas de imagiologia funcional como a ressonância magnética funcional (fMRI), vários estudos são publicados sobre os correlatos cerebrais das duas disfunções, evidenciando múltiplas regiões cerebrais durante diferentes tarefas experimentais. A tal propósito, foi realizada uma meta-análise. Começando por uma busca exaustiva nas principais bases de dados de estudos previamente publicados sobre os correlatos cerebrais, mediante o fMRI, em pacientes com disfunção erétil psicogénica e ejaculação prematura. Seguindo os critérios sugeridos pelo método PRISMA, foram obtidos 2570 artigos (pED) e 752 (EJP) e após a remoção dos duplicados e aplicação dos critérios de exclusão, 8 estudos pED e 7 estudos EJP foram considerados elegíveis associados a um k de Cohen de 0.849 e 0.901. Posteriormente, foram calculados os tamanhos de efeitos dos estudos que avaliaram os testes psicométricos por meio do *software* prometa3. Foram também extraídas as áreas cerebrais destes estudos e inseridas no *Anisotropic effect-size Seed-based d mapping* (AES-SDM). Os resultados dos testes psicométricos revelaram que os pacientes dos estudos demonstraram mais sintomas depressivos e de ansiedade, já os resultados do AES-SDM revelaram um maior envolvimento do giro superior ($p < 0.000$) e inferior frontal ($p < 0.000$) e na ínsula bilateral ($p < 0.000$). Tal, poderá sugerir a presença de uma rede neuronal característica nestas duas disfunções.

Palavras-chave: fMRI, resposta genital; disfunção erétil de origem psicogénica; ejaculação prematura.

Abstract

Epidemiologically, psychogenic erectile dysfunction (pED) and premature ejaculation (EJP) are the most common perturbations of men's sexual behavior. Therefore, they exhibit anomalous and opposite genital response, required in a sexual context. The study of psychophysiological and cerebral correlates enable an advance in terms of knowledge and clinical practice of these dysfunctions. During the last two decades, several studies investigated the psychophysiological correlates of these two dysfunctions through functional imaging techniques like functional magnetic resonance imaging (fMRI). Using different experimental tasks, these studies found several brain regions involved in the above-mentioned dysfunctions. In this way, a meta-analysis was performed in order to assess the homogeneity in the pattern of observed regions. A systematic search was performed in the principal databases of the studies that assessed psychophysiological correlates of psychogenic erectile dysfunction and premature ejaculation using fMRI. Following the criteria indicated in the PRISMA method and checklist, 2570 papers for pED, and 752 for EJP were obtained. After duplicates removal and the application of pre-exclusion criteria, 8 PED and 7 EJP studies have been considered eligible and the retrieved articles were included in the present meta-analysis with a Cohen's k of 0.849 and 0.901, based on the 2 reviewers assessment. After that, the effect-sizes of the psychological/urological dimensions, as assessed by psychometric tests described in the included studies, were calculated by mean of prometa3 software. The cerebral regions, indicated in the main text of the retrieved articles, were also extracted and analyzed by means of *Anisotropic effect-size Seed-based d mapping* (AES-SDM). The results of the psychometric tests revealed that the patients, described in the retrieved studies, showed a greater anxiety and depressive symptoms in comparison with the controls. The results of the AES-SDM showed a large involvement in superior ($p < 0.000$) and inferior frontal gyrus ($p < 0.000$) and in bilateral insula ($p < 0.000$). Plausibly, this result may suggest the presence of a homogeneous brain network underlying the above-mentioned sexual dysfunctions.

Keywords: fMRI, genital response; psychogenic erectile dysfunction; premature ejaculation.

Resumé

La dysfonction érectile psychogène (pED) et l'éjaculation précoce (EJP) sont épidémiologiquement font partie des troubles les plus courants du comportement sexuel masculin. Ces dysfonctionnements présentent une réponse sexuelle anormale et antithétique dans un contexte sexuel. L'étude des corrélats psychophysiologiques et cérébraux permet de faire avancer les connaissances et la pratique thérapeutique. Au cours des deux dernières décennies, plusieurs études ont été publiées sur les corrélats cérébraux des deux troubles, en utilisant des techniques d'imagerie fonctionnelle telles que l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (fMRI), montrant l'augmentation de nombreuses régions du cerveau au cours de différentes tâches expérimentales. A cet égard, une méta-analyse a été réalisée, commençant par une recherche exhaustive des principales bases de données d'études publiées antérieurement sur les corrélats du cerveau, au moyen de l'fMRI, chez des patients atteints de dysfonction érectile psychogène et d'éjaculation précoce. Suivant les critères suggérés par la méthode PRISMA, 2570 articles (pED) et 752 (EJP) ont été obtenus. Après élimination des doublons et application des critères d'exclusion, 8 études PED et 7 études EJP ont été considérées comme éligibles, associées à un Cohen k de 0,849 et 0,901, respectivement. Puis ont été calculés les tailles d'effet de études évaluant des tests psychométriques à l'aide du logiciel prometa3. Les zones cérébrales de ces études ont également été extraites et insérées dans le Anisotropic effect-size Seed-based d mapping (AES-SDM). Les résultats des tests psychométriques ont révélé que les patients des études présentaient une plus grande anxiété et des symptômes dépressifs, tandis que les résultats de l'AES-SDM ont révélé une plus grande implication du gyrus frontal supérieur ($p < 0.000$) et inférieur ($p < 0.000$) et de l'insula bilatérale ($p < 0.000$). Cela peut suggérer la présence d'un réseau neuronal caractéristique dans ces deux troubles.

Mots clés: fMRI, réponse génitale; dysfonction érectile d'origine psychogène; éjaculation prématurée

Índice

Introdução.....	p.11
Método.....	p.17
1.Processo subjacente à recolha dos artigos	p.17
2. Método para a extração das ativações cerebrais.....	p.23
Resultados.....	p.25
1. Características dos estudos incluídos.....	p.25
2. Resultados sociodemográficos e psicométricos.....	p.33
3. Resultados dos mapas de homogeneidade.....	p.45
Discussão.....	p.50
Conclusão.....	p.54
Referências bibliográficas.....	p.55
ANEXOS	p.71
1. Cobidas <i>report</i> pED.....	p.71
2. Cobidas <i>report</i> EJP	p.78
3. PRISMA <i>checklist</i>	p.86

Lista de acrónimos e abreviaturas

VSS	Estimulação sexual visual.
fMRI	Ressonância magnética funcional
pED	Disfunção erétil psicogénica
EJP	Ejaculação precoce
RS	<i>Resting-state</i>
SST	<i>Stop Signal Task</i>
NOS	<i>Newcastle-Ottawa quality assessment scale</i>
IIEF	<i>International Index of Erectile Function</i>
IELT	<i>Intravaginal ejaculatory latency time</i>
PEDT	<i>Premature ejaculation diagnostic tool</i>
SAS	<i>Self-Rating Anxiety Scale</i>
SDS	<i>Self-Rating Depression Scale</i>
MNI	<i>Montreal Neurological Institute template</i>
HAM-A/D	<i>Hamilton Anxiety/Depression Scales;</i>
SCL-90 R	<i>Symptom Checklist-90-Revised</i>
QEQ	<i>Quality of Erection Questionnaire</i>
SEAR	<i>The self-esteem and relationship questionnaire</i>
SD	Desvio-padrão
EHS	<i>Erection Hardness Score</i>
CIPE-5	<i>Chinese Index of Premature Ejaculation</i>
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
SAI	<i>Sexual Arousability Inventory</i>
STAI	<i>State Trait Anxiety Inventory</i>

Índice de tabelas

Tabela 1. Classificação dos estudos por intermédio da *Newcastle-Ottawa quality assessment scale case control studies*

Tabela 2. Critérios de inclusão e exclusão para a seleção dos estudos para a meta-análise.

Tabela 3. Características dos estudos de disfunção erétil incluídos.

Tabela 4. Características dos estudos de ejaculação precoce incluídos.

Tabela 5. Resultados psicométricos individuais para cada estudo.

Tabela 6. Resultados dos tamanhos de efeito e da análise da sensibilidade das variáveis idade, educação, SAS e SDS.

Tabela 7. Resultados dos tamanhos de efeito e da análise da sensibilidade das variáveis IIEF, IELT e PEDT.

Tabela 8. Tamanhos de efeito dos resultados dos mapas de homogeneidade global, task e *resting-state* aplicados às coordenadas extraídas dos estudos incluídos na presente meta-análise.

Tabela 9. Tamanhos de efeitos dos resultados dos mapas de homogeneidade PED e EJP aplicados às coordenadas extraídas dos estudos incluídos na presente meta-análise.

Tabela 10. Análise das homogeneidades de todos os mapas das coordenadas extraídas dos estudos incluídos na presente meta-análise.

Índice de figuras

Figura 1. Diagrama de fluxo para identificar os estudos de disfunção erétil psicogénica na meta-análise.

Figura 2. Diagrama de fluxo para identificar os estudos de ejaculação prematura na meta-análise.

Figura 3. *Funnel plot* do viés de publicação sobre as variáveis: Idade (A), Educação (B), SAS (C), SDS (D), IIEF (E), IELT (F).

Figura 4. *Funnel plot* do viés de publicação sobre a variável PEDT (A). *Forest plot* dos tamanhos de efeitos sobre a variável idade (B). *Forest plot* da sensibilidade sobre a variável idade (C). *Forest plot* dos tamanhos de efeitos sobre a variável educação (D).

Figura 5. *Forest plot* da sensibilidade sobre a variável educação (A). *Forest plot* dos tamanhos de efeitos sobre a variável SAS (B). *Forest plot* da sensibilidade sobre a variável SAS (C). *Forest plot* dos tamanhos de efeitos sobre a variável SDS (D).

Figura 6. *Forest plot* da sensibilidade sobre a variável SDS (A). *Forest plot* dos *effects-sizes* sobre a variável IIEF (B). *Forest plot* da sensibilidade sobre a variável IIEF (C). *Forest plot* dos tamanhos de efeitos sobre a variável IELT (D).

Figura 7. *Forest plot* da sensibilidade sobre a variável IELT (A). *Forest plot* dos tamanhos de efeitos sobre a variável PEDT (B). *Forest plot* da sensibilidade sobre a variável PEDT (C).

Figura 8. Mapas de homogeneidade sobrepostos ao *template* MNI, em convenção radiológica. Mapa *thresholded* com $p=0.005$, não-corrigido. A figura demonstra os mapa global, mapa pED, mapa EJP, mapa Resting-state e mapa Task, respetivamente.

Introdução

Nos últimos anos a disfunção erétil psicogénica e ejaculação precoce receberam muita atenção da neurociência.

Segundo DSM-V (2013), o diagnóstico de disfunção erétil psicogénica caracteriza-se por uma dificuldade em alcançar e manter uma ereção adequada para o intercuro vaginal, bem como pela diminuição considerável da rigidez do pénis. Tais sintomas devem manifestar-se maioritariamente ou consecutivamente em todos os atos sexuais durante pelo menos três meses, provocando sofrimento clinicamente significativo nos sujeitos. A sua origem não é devida a outra perturbação mental não sexual, fatores situacionais stressantes, de relacionamento, de substância medicamentosa ou doença orgânica (DSM-V, 2013). Por tal, a disfunção erétil adquire diferentes subtipos como a disfunção erétil psicogénica induzida por fatores psicológicos, situacionais ou relacionais (Shamloul & Ghanem, 2013; Rosen, 2001), disfunção erétil neurogénica (Nehra & Moreland, 2001), disfunção erétil induzida por drogas (Muneer et al., 2014; Eardley, 2002), disfunção erétil endocrinológica (Maseroli et al., 2015; Krassas et al., 2008) e disfunção erétil vasculogénica (Nunes et al., 2012; Mulhall et al., 2009).

Epidemiologicamente, a disfunção erétil tem vindo a ser estudada em todo o mundo. Particularmente, na Índia estima-se que a disfunção erétil representa 15.77% das disfunções sexuais na população (Rao et al., 2015), enquanto que na África do Sul calcula-se que retrata 64.9% (Lockhat et al., 2013). Segundo Shaeer e colaboradores (2003) a prevalência da disfunção erétil apresentou um valor de 63.6% no Egipto, de 57.4% na Nigéria e de 80.8% no Paquistão. Já na China, está presente em 49.69% da população masculina (Wang et al., 2017). Por sua vez, na Alemanha, 19.2% dos sujeitos já experienciaram sintomas desta disfunção e 48.9% de indivíduos com nacionalidade espanhola reportaram dificuldades ao nível da disfunção erétil (Braun et al., 2000). Em Portugal, a prevalência desta última adquiriu um valor de 48.1% (Teles et al., 2008).

Por seu turno, a ejaculação prematura é diagnosticada como um padrão de ejaculação insistente que dura aproximadamente um minuto à posteriori do intercuro vaginal e antes do tempo satisfatório para o sujeito, com uma duração de pelo menos, 6 meses (DSM-V, 2013). Esta sintomatologia deve causar sofrimento clinicamente significativo para o sujeito e a sua emergência não deve ser consequência de outra perturbação mental não sexual, fatores situacionais stressantes, de relacionamento, de substâncias ou medicamentos, assim

como de doença orgânica (DSM-V, 2013). Clinicamente, é possível observar-se diferentes subtipos de ejaculação precoce como a ejaculação prematura permanente, ejaculação prematura adquirida, ejaculação prematura de variável natural e pontual ou disfunção ejaculatória semelhante à prematura (Waldinger, 2007). A prevalência desta anomalia tem sido igualmente estudada, nomeadamente, no Sudoeste asiático, 31% dos homens demonstraram dificuldades ejaculatórias a este nível (Laumann et al., 2005) e na Coreia, 26.9% da população relatou a presença de ejaculação prematura (Lee et al., 2013). Na Grécia 17.7% da população revelou a presença desta disfunção (Serefoglu & Saitz, 2012), similarmente, em Portugal 23% dos sujeitos enfrentam problemas deste cariz (Quintas-Gomes & Nobre, 2014). Em Itália, a prevalência de ejaculação prematura obteve um valor de 14.4% (De Rose et al., 2019).

Tendo em conta estas incidências, a resposta genital masculina tem sido amplamente estudada tendo como finalidade compreender os padrões neurofisiológicos que a possibilitam. Barlow (1986) afirma que a resposta sexual está dependente da atribuição de afeto positivo ao estímulo sexual que motiva o aumento do foco atencional ao mesmo, estimulando uma maior ativação fisiológica. Segundo Masters & Johnson (1966) a resposta genital normativa espelha 4 fases distintas: excitação, *plateau*, orgasmo e resolução. A fase de excitação ocorre quando qualquer *input* somático ou psicológico provoca tensão sexual e estimula o aumento da intensidade da ereção peniana. Em seguida, a fase de *plateau* emerge quando a estimulação é contínua e atinge o pico máximo de prazer, correspondendo ao momento de transição entre a excitação e o orgasmo. Posteriormente, o sujeito atinge o orgasmo. Por último, a fase da resolução diz respeito ao período refratário cujo o nível de excitação é mais baixo ou ausente e está associado à detumescência peniana. Ao longo destas fases, o processo fisiológico inicia-se através de vasocongestão alargada do aumento voluntário e involuntário de contrações musculares bem como da hiperventilação, taquicardia e pressão sanguínea.

Inicialmente, a tumescência peniana configurava-se como o único método de avaliação da resposta sexual, contudo com a evolução da investigação científica, ficou evidente que este teste é insuficiente, dado que não examina a componente emocional. Bailey (2009) afirma que o *sexual arousal* é uma emoção que não reside apenas na ereção. Por conseguinte, as técnicas modernas da imagiologia funcional possibilitam abordar estas respostas de acordo com a sua multidimensionalidade, como também, são um recurso para

investigar *in vivo* os correlatos cerebrais das funções cognitivas, emocionais e neurofisiológicas nos seres humanos (Stoléru & Mouras, 2007). As técnicas como o fMRI detêm uma invasividade reduzida que permitem verificar as componentes que são predominantes no *sexual arousal* ou na inibição sexual e preservar a integridade física dos indivíduos (Stoléru & Mouras, 2007; Sumich et al., 2003), ao passo que, detêm uma alta resolução espacial (Park et al., 2001).

Nos últimos 20 anos vários modelos foram elaborados para explicar os resultados de estudos de neuroimagem na resposta genital masculina e na excitação sexual. Stoléru et al. (1999; 2012) explicitaram que a resposta genital masculina integra a componente cognitiva, emocional, motivacional e neuroendócrina que interagem de forma coordenada entre si. Especificamente, a componente cognitiva envolve um processo de avaliação através do qual os estímulos são categorizados, aumentando a atenção do sujeito e o *motor imagery* em relação ao estímulo sexual. Este processo avaliativo ocorre mediante a atividade do córtex orbitofrontal lateral que está envolvido na apreciação da atração (O'Doherty et al., 2003; Ishai, 2007) e com o aumento da ereção (Moulier et al., 2006). Similarmente, a atividade do córtex temporal inferior é responsável pela avaliação dos estímulos visuais (Conway, 2018). Por sua vez, o córtex parietal superior, inferior e a área pré-motora ventral tem um forte papel no *motor imagery* (Moulier et al., 2006; Mouras et al., 2008). A componente emocional é encarregue pelo julgamento da qualidade do prazer e da excitação sexual (Stoléru et al., 1999; 2012). Esta componente abrange áreas como a amígdala envolvida primordialmente na atribuição emocional (Janak & Tye, 2015), a ínsula posterior predominante no reconhecimento das sensações corporais (Karnath et al., 2005) e o córtex somatossensorial primário que elabora os *inputs* advindos do pênis (Kell et al., 2005), cuja informação do mesmo é agregada mediante a atividade do córtex somatossensorial secundário (Georgiadis & Holstege, 2005). Por outro lado, a componente motivacional inclui os processos que direcionam o comportamento para o objetivo sexual, a percebida volição para experiê-los e igualmente a emergência do desejo erótico (Stoléru et al., 1999; 2012). Assim, é associada a regiões como o córtex parietal posterior, o estriado ventral e o córtex do cíngulo anterior (Stoléru et al., 1999; 2012). Por seu turno, o hipotálamo é maioritariamente envolvido no impacto do estímulo sexual (Walter et al., 2008), e no sucessivo incremento da rigidez peniana (Georgiadis & Holstege, 2005), sugerindo que esta área é bastante responsiva à transitoriedade do *arousal*, ao passo que, interage com diferentes hormonas importantes para o comportamento sexual como a

dopamina (Arnow et al., 2002), a ocitocina (Crespi, 2015) e a *kisspeptine* (Comninou et al., 2017). Outras estruturas integradas nesta componente são o cláustro e a substância negra predominantes no processamento da informação tátil (Arnow et al., 2002; Holstege et al., 2003). Por fim, a componente neuroendócrina e autonômica compreende várias respostas como a genital, cardiovascular, respiratória e as mudanças nos níveis de plasma hormonal (Stoléru et al., 1999; 2012). O córtex do cíngulo anterior, hipotálamo, putamen e ínsula anterior são o núcleo de áreas definido para esta componente (Stoléru et al., 1999; 2012). A ínsula anterior é referenciada como um centro de integração dos *inputs* sensoriais, está envolvida na consciência dos estados corporais e emocionais (Craig, 2009; Namkung et al., 2017). Já, o putamen tem sido observado, primordialmente, no processamento da tumescência peniana (Arnow et al., 2002; Holstege et al., 2003).

O modelo de Georgiadis & Kringelbach (2012) oferece uma perspectiva mais temporal da resposta sexual, ou seja, permite estimar o tempo de latência da resposta genital associado às regiões cerebrais específicas. O modelo é composto por três fases, sendo estas, a fase da expectativa, da consumação sexual ou clímax, e finalmente, a fase da satisfação (Georgiadis & Kringelbach, 2012). Na primeira fase, a expectativa, inclui o desejo por reprodução ou prazer, por meio de “*triggers*” sensoriais e de *cues* internas (Georgiadis & Kringelbach, 2012). Desta forma, envolve uma rede de áreas cerebrais que compreende o córtex orbitofrontal, córtex do cíngulo anterior pregenual, lobo parietal superior, hipotálamo, ínsula anterior, estriado ventral, nomeadamente, o núcleo accumbens, e amígdala (Georgiadis & Kringelbach, 2012). Estas duas últimas áreas estão presentes nos circuitos de dopamina, recompensa e na resposta a estímulos salientes no ambiente, por consequência detém um papel importante na escolha dos comportamentos sexuais (Holloway et al., 2019; Oei et al., 2012; Voon et al., 2014). O córtex do cíngulo anterior pregenual é relevante nos processos de reconhecimento dos estados fisiológicos (Sturm et al., 2013). Na fase de consumação ou clímax, ocorre o intercuro vaginal, no qual compreende a excitação, a estimulação dos órgãos genitais e o orgasmo (Georgiadis & Kringelbach, 2012). A estimulação do pênis é processada mediante a ativação das áreas do córtex do cíngulo anterior médio, ínsula-cláustro posterior, opérculo anterior, córtex interparietal e córtex occipitotemporal (Georgiadis & Kringelbach, 2012). O córtex do cíngulo anterior médio está particularmente relacionado com o planeamento do comportamento motor (Vogt, 2005). Por seu turno, o cláustro conjuntamente com o putamen é também responsável pela a consciência da mudança dos estados corporais

(Georgiadis et al., 2009; Redouté et al., 2000). De igual a modo, a conexão da claustro-ínsula posterior tem vindo a ser observada, particularmente, na estimulação do pénis (Holstege et al., 2003; Georgiadis & Holstege, 2005). Finalmente, as ativações do córtex occipitotemporal, principalmente, na área corporal extra-estriada e área fusiforme do corpo dão primazia ao processamento de estímulos corporais (Downing & Peelen, 2016; Orlov et al., 2010). Outras estruturas importantes na ereção são o hipotálamo lateral e o pálido ventral. O hipotálamo lateral, devido às projeções que mantém com a serotonina e a dopamina, pode inibir ou prolongar a ereção nos ratos (Lorrain et al., 1999). Relativamente ao núcleo do pálido ventral, diversos estudos associaram esta estrutura com um papel que incentiva ou suprime a busca dos estímulos apetitivos (Smith et al., 2009). Da mesma forma, mantém múltiplas projeções com diferentes neurotransmissores de ácido γ -aminobutírico (GABA), dopaminérgicos, glutaminérgicos e serotoninérgicos que permitem a esta estrutura, a modulação de comportamentos distintos, como o comportamento motor (Root et al., 2015; Faget et al., 2018).

Por fim, a fase da satisfação corresponde à fase da detumescência peniana, cuja as principais áreas cerebrais ativadas são o córtex pré-frontal ventromedial, córtex do cíngulo anterior pregenual, hipotálamo anterior, amígdala e giro parahipocampal (Georgiadis & Kringelbach, 2012). Por sua vez, a amígdala mantém diversas projeções com outras estruturas cerebrais como hipotálamo, com as áreas pré-frontais e com os gânglios basais (Janak & Tye, 2015; Wood et al., 2005). O giro parahipocampal tem uma função de suporte no processamento dos estímulos, seja ao nível da descodificação (Ward et al., 2014) ou na agregação de informação proveniente dos mesmos (Luck et al., 2010).

No estudo de Ferretti e colaboradores (2005) é possível inferir um padrão dinâmico da ativação cerebral durante a resposta erétil semelhante ao proposto por Georgiadis & Kringelbach (2012). Nomeadamente, os autores compararam as três fases principais da resposta genital (Ferretti et al., 2005). Na primeira fase (não ereção) comparativamente à fase da ereção foi observado um aumento da ativação do córtex do cíngulo anterior, hipotálamo, a ínsula e no córtex somatossensorial secundário, enquanto que, a comparação com a ereção prolongada demonstrou um incremento da ativação no cíngulo anterior, córtex somatossensorial secundário e na ínsula (Ferretti et al., 2005). Por seu turno, a comparação da fase ereção sustentada com a fase da ereção revelou uma ativação alargada no córtex somatossensorial secundário, na ínsula e uma deativação do hipotálamo (Ferretti et al., 2005).

Atualmente, o paradigma mais utilizado para explorar a resposta genital masculina na sexologia experimental é o VSS (*Visual Sexual Stimulation - Estimulação Sexual Visual*), uma vez que, os vídeos sexuais são estímulos mais excitantes (Julien & Over, 1988; Chivers et al., 2007). Assim, o VSS consiste na alternância entre a apresentação de vídeos de conteúdo sexual e neutro com uma duração média de 3 minutos. Com recurso a este paradigma, diversos estudos têm estudado a resposta genital masculina por intermédio da técnica fMRI. Resumidamente, os resultados apontam como principais áreas responsivas ao conteúdo sexual o córtex orbitofrontal, núcleo caudado, córtex do cíngulo anterior, ínsula (Kim et al., 2006; Stoléro et al., 1999; Bearegard et al., 2001), tálamo e hipotálamo (Karama et al., 2002; Sundaram et al., 2010), gânglios basais e córtex pré-frontal, amígdala e hipocampo (Rupp & wallen, 2008), córtex somatossensorial primário (Mouras et al., 2008), área motora suplementar, giro fusiforme, giro inferior frontal, giro superior occipital (Sundaram et al., 2010; Bearegard et al., 2001), cerebelo e lobo superior parietal (Bearegard et al., 2001).

Posto isto, o objetivo deste trabalho é compreender que padrões de atividade cerebral estão associados com a disfunção erétil e com a ejaculação prematura, e simultaneamente, que áreas cerebrais recrutadas são semelhantes ou discrepantes nas duas disfunções sexuais. Deste modo, a primeira hipótese (H1) elaborada sugere que há um maior envolvimento das áreas frontais e límbicas relacionadas com a avaliação dos estímulos e consciência dos estados corporais nas duas disfunções sexuais. Por conseguinte, a segunda hipótese (H2) formulada enfatiza que há uma prevalência de atividade no lobo frontal, parietal, regiões límbicas, paralímbicas nas duas disfunções sexuais. Por fim, a terceira hipótese (H3) remete para maior envolvimento nas áreas límbicas nas duas disfunções.

Em suma, a presente tese vai assumir o carácter de meta-análise que permitirá verificar se as leituras da literatura científica sobre estes fenómenos são coincidentes ou dissimilares, clarificar quais áreas cerebrais estão presentes e que circuitos neuroanatômicos são recrutados para ambas as disfunções. Seguidamente, são apresentados os métodos que contém os critérios de inclusão e exclusão e o modo como as análises estatísticas foram desempenhadas, bem como a justificação dos testes estatísticos escolhidos. Posteriormente, são apresentados os resultados obtidos e explanados na discussão.

Método

1. Processo subjacente à recolha dos artigos

A presente meta-análise foi conduzida de acordo com o método do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*- ANEXO) que consiste numa *checklist* de 27 itens e um diagrama de fluxo de 4 fases (Moher et al., 2010). Já a questão de pesquisa obedeceu aos critérios PICO (integrado no método do PRISMA), no qual a sigla refere-se à *population* (P), *intervention* (I), *comparison* (C) e *outcome* (O) (Moher et al., 2010). Por conseguinte, a questão de pesquisa integra os termos PICO na medida em que engloba a (P) população masculina (C) comparada com os pacientes que padecem de disfunção erétil e ejaculação precoce com recurso à intervenção fMRI (I), no qual os resultados expectáveis são as ativações das áreas cerebrais (O). Posto isto, os estudos fMRI que foram incluídos na meta-análise foram obtidos nas bases de dados online como *Google Scholar*, *Pubmed*, *Scopus* e *Web of Science*, sob os termos de pesquisa como “fMRI” AND “Psychogenic Erectil Dysfunction” OR “Psychogenic ED” OR “Neuroimaging” e “fMRI AND premature ejaculation”, utilizando os operadores booleanos de pesquisa “AND” e “OR”.

Tendo em vista avaliar a elegibilidade dos resultados da pesquisa foram definidos critérios de inclusão e exclusão no que respeita ao *design*, à população, à intervenção e aos tópicos dos estudos (Tabela 1).

Tabela 1*Critérios de inclusão e exclusão para a seleção dos estudos para a meta-análise.*

Critérios de inclusão	Critérios de Exclusão
• <i>Design:</i> ☒ Estudos experimentais; • População: ☒ Homens; • Intervenção: ☒ <i>BOLD fMRI</i>; ☒ Estímulo erótico; • Tópicos: ☒ Comportamento sexual; ☒ Disfunção sexual; ☒ Áreas de ativação cerebral;	• <i>Design:</i> ☐ Comparações com outra população; ☐ Outras disfunções sexuais; ☐ Outras Doenças neurológicas; ☐ Apenas imagens T1; • População: ☐ Animais; ☐ Idosos, crianças, adolescentes, mulheres; ☐ Transsexuais; ☐ Doença neurológica ou psicológicas que afetam a resposta sexual; • Intervenção: ☐ Outras técnicas neuroimagiológicas; • Tópicos: ☐ Comportamentos sexuais compulsivos; ☐ Parafilias;

O presente estudo é dividido em três fases distintas. Numa primeira fase, com o fim de determinar a elegibilidade dos estudos, os resultados das pesquisas foram inspecionados. Em seguida, foram removidos os duplicados e examinados os títulos e os resumos em concordância com os critérios citados anteriormente. Todavia, quando os títulos e os resumos dos estudos suscitaram dúvidas quanto à sua elegibilidade, a versão completa do estudo era revista e posteriormente, comparada com os critérios definidos. Subsequentemente, os estudos considerados elegíveis foram lidos na íntegra, submetidos à avaliação do potencial risco de viés e as áreas cerebrais extraídas. Os restantes estudos que parcialmente completavam os requisitos dos critérios de inclusão foram eliminados. Todo este processo foi realizado de forma independente pela orientanda e pela orientadora com a finalidade de verificar a qualidade metodológica da seleção dos estudos. No final foram debatidas as escolhas de ambas de modo a cessar dúvidas sobre estas e atingir o

consenso sobre os estudos. Na completude, foram aceites 15 estudos, dos quais 8 enfatizando o tema da disfunção erétil e 7 alusivos à ejaculação prematura (Figura 1 e 2).

Figura 1

Diagrama de fluxo para identificar os estudos de disfunção erétil psicogénica na meta-análise.

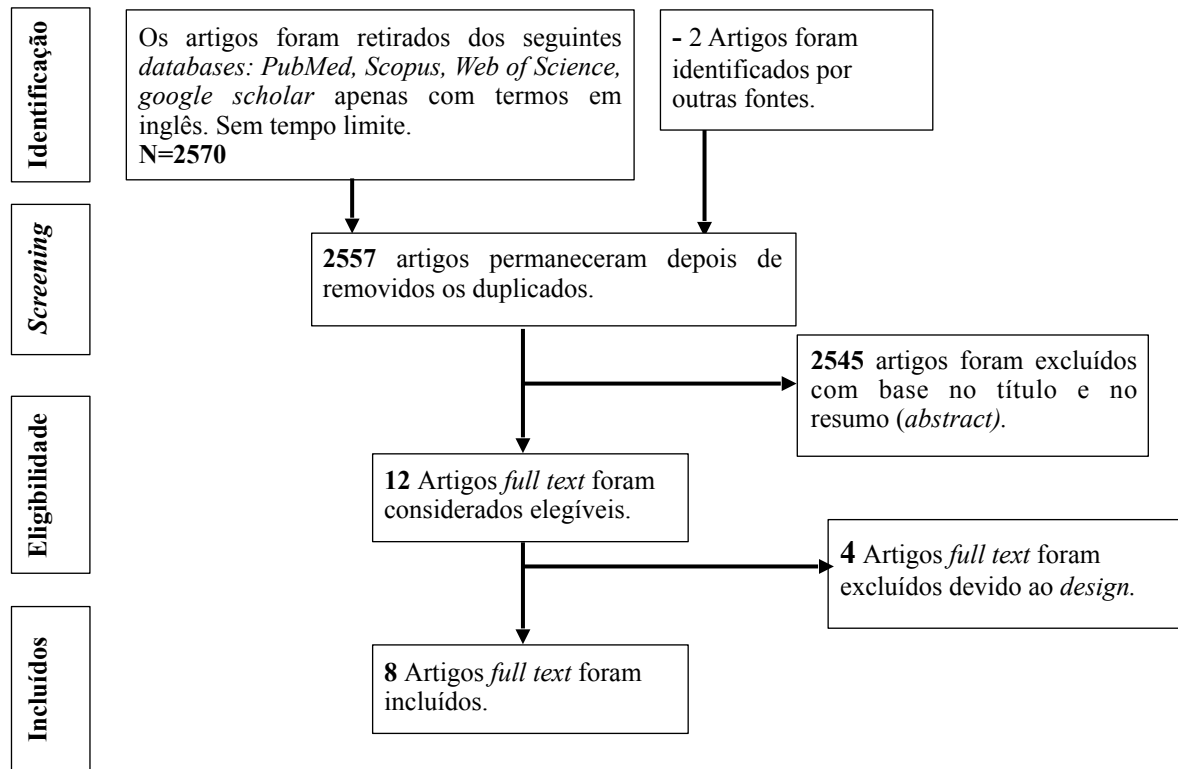
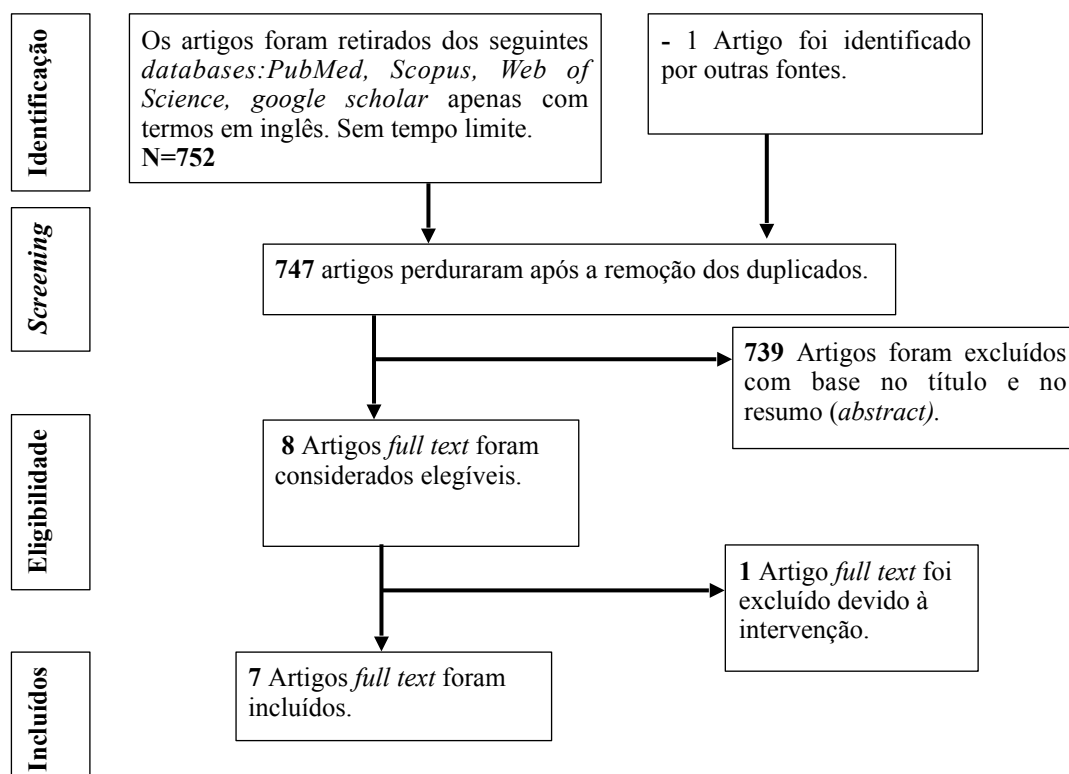


Figura 2

Diagrama de fluxo para identificar os estudos de ejaculação prematura na meta-análise.



A qualidade global dos estudos foi avaliada por intermédio do *Newcastle-Ottawa quality assessment scale case control studies* (NOS-Wells et al., 2014). Esta escala apresenta duas versões, para estudos baseados em caso-controlo e para estudos de *coorte*, estando disponível de forma gratuita no *website* do instituto de pesquisa do Hospital de Ottawa (http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp). A NOS é constituída por três domínios: seleção, comparabilidade e exposição. Por tal, classifica estes domínios em conformidade com um sistema que concede uma estrela se os itens desta escala forem cumpridos, oferecendo um limite máximo de nove estrelas para cada estudo (Wells et al., 2014).

O domínio da seleção é composto por quatro itens. Nomeadamente, o primeiro item avalia se o caso está definido adequadamente. No caso desta meta-análise, foi atribuída uma estrela aos artigos que providenciaram informação clara e explícita sobre o tipo de disfunção erétil e origem de ejaculação precoce. O segundo item que compõem este domínio avalia a representatividade dos casos ou a presença de viés na seleção dos participantes, sendo desta forma, conferida uma estrela ao estudo, cuja as variáveis sociodemográficas apresentavam similitudes a respeito da média da população-alvo. Por sua vez, o terceiro item avalia a origem do grupo de controlos. Assim, os artigos que receberam uma estrela, favoreceram os sujeitos da comunidade. Por último, no quarto item foi imposta uma estrela aos estudos, em que os participantes elegidos para o grupo de controlo não reportaram um historial de doença que promova a disfunção sexual. Sucintamente, este domínio oferece uma quantidade máxima de quatro estrelas a cada estudo.

O segundo domínio, a comparabilidade, compreende um item que averigua a presença de diversos fatores que possam criar erros na comparação entre casos e controlos. Deste modo, uma estrela foi conferida aos estudos que avaliaram um fator e outra estrela foi atribuída aos estudos que analisaram um fator adicional. Nos estudos incluídos, foi concedida uma primeira estrela aos estudos que examinaram as variáveis sociodemográficas e uma segunda estrela foi atribuída aos estudos que avaliaram outras dimensões, por meio dos testes psicométricos.

No primeiro item do terceiro domínio ou exposição, uma estrela foi obtida pelos estudos que recorreram ao uso do fMRI para obter ativações das áreas cerebrais, visto que este item analisa a aplicação de um protocolo universalmente usado, validado e bem descrito para calcular o resultado. O segundo item examina se o protocolo aplicado é

idêntico entre o grupo de controlo e os participantes, sendo concedida uma estrela aos estudos que implementaram o mesmo protocolo para os dois grupos. Por fim, no terceiro item, uma estrela foi conquistada pelos estudos que reportaram a exclusão de participantes ao longo da sessão experimental (tabela 2).

Tabela 2

Classificação dos estudos por intermédio da Newcastle-Ottawa quality assessment scale case control studies.

Estudos	Seleção	Comparabilidade	Exposição
Estudos de disfunção erétil psicogénica			
Cera et al., 2012	****	**	**
Cera et al., 2014	****	**	**
Chen et al., 2017	****	**	*
Jin et al., 2018	****	**	**
Liu et al., 2015	****	**	**
Montorsi et al., 2003a	***	--	*
Montorsi et al., 2003b	***	--	*
Wang et al., 2017	****	**	**
Estudos de ejaculação Precoce			
Gao et al., 2020a	***	**	***
Gao et al., 2020b	***	**	**
Lu et al., 2018	***	**	***
Xu et al., 2019	***	**	***
Yang et al., 2018	***	**	***
Zhang et al., 2017	***	**	**
Zhang et al., 2020	****	**	**

Na segunda fase da meta-análise elaborada procedeu-se à análise da homogeneidade dos resultados sociodemográficos dos estudos escolhidos. A tal propósito, a mesma metodologia foi aplicada aos resultados dos testes psicométricos utilizados para averiguar as dimensões psicológicas e as funções sexuais dos participantes que completaram a amostra dos estudos. Por tal, as dimensões psicológicas foram avaliadas de acordo com os resultados dos testes psicométricos como o *Self-Rating Anxiety Scale* (SAS) e o *Self Rating Depression Scale* (SDS). Já, a função sexual foi medida em conformidade com o

International Index of Erectile Function (IIEF), *Intravaginal Ejaculatory Latency Time (IELT)* e o *Premature ejaculation diagnostic tool (PEDT)*.

A SAS é uma escala de autorrelato que auxilia no diagnóstico de ansiedade e queixas somáticas composta por 20 itens, distribuídos uniformemente com asserções positivas e negativas sobre a presença de sintomatologia (Zung, 1971). Os participantes devem responder entre 0 e 4 e estes valores são traduzidos da seguinte forma: nenhum ou pouco tempo, alguma parte do tempo, boa parte do tempo e maior parte ou todo o tempo. Assim, os resultados mais baixos nesta escala implicam que o indivíduo transpõe baixa sintomatologia ansiogénica, por contraste, resultados mais altos simbolizam uma constelação de sintomas de ansiedade mais graves (Zung, 1971). Já, o SDS é uma escala de autorrelato que avalia por excelência a depressão. É caracterizada por 20 itens, sendo que 10 itens são formulados com conteúdo positivo e outros 10 com teor negativo sobre a presença desta sintomatologia. Posto isto, os sujeitos devem responder consoante 4 valores semelhantes aos do SAS (Zung, 1965). Subsequentemente, os indivíduos que exibem um resultado mais pobre expõem uma fraca sintomatologia depressiva, por oposição, resultados mais elevados assinalam a presença vinculada de sintomas depressivos (Zung, 1965)

O IIEF é um questionário psicométrico de autorrelato com a finalidade de avaliar a função erétil, contendo 15 itens agrupados em 5 domínios de resposta, nomeadamente, a função erétil, função orgásmica, desejo sexual, satisfação no intercurso e satisfação no geral (Rosen et al., 1997). Posteriormente, dada a dificuldade em avaliar validamente a disfunção erétil, este questionário foi abreviado para uma versão de 5 itens de modo a facilitar o diagnóstico desta condição (Rosen et al., 1999). De acordo com este teste, o ponto de corte selecionado para classificar o sujeito com disfunção erétil é um resultado inferior a 21, de modo inverso, um resultado superior a 21, significa que o indivíduo não exibe sintomas de disfunção erétil (Rosen et al., 1999). Por sua vez, o IELT é implementado com o objetivo de avaliar o tempo de latência em que os sujeitos atingem a ejaculação através de um cronómetro, tornando-se portanto, um teste para determinar com maior precisão a presença de ejaculação precoce segundo o estudo de Waldinger e colaboradores (1998). Estes autores demonstraram que em média os homens ejaculam com tempo superior a 1 minuto, implicando que uma ejaculação inferior a esse tempo, indica dificuldades de controlo ejaculatório.

O PEDT é um questionário desenvolvido com o fim de medir o controlo, a frequência, estimulação sexual mínima, *distress* e dificuldades interpessoais (Symonds et al., 2007), cujo o resultado de 8 salienta a não presença de ejaculação prematura, entre 9 e 10 assinala a probabilidade de ejaculação precoce e um resultado de 11 demarca um diagnóstico de ejaculação precoce (Symonds et al., 2007). Consequentemente, por meio do *software* Prometa (versão 3.0; <https://idostatistics.com/prometa3>) foram calculados os tamanhos de efeitos e os valores de *g* Hedges para os resultados dos testes referidos anteriormente.

2. Método para a extração das ativações cerebrais

Posto isto, na terceira fase da meta-análise foi executada a mesma metodologia de análise de segundo nível para os dados fMRI observados e recolhidos dos estudos incluídos. As análises das áreas extraídas foram desenvolvidas em concordância com o *Anisotropic effect-size Seed-based d mapping* (AES-SDM) (Albajes-Eizaguirre et al., 2019), sendo definido como um método adequado para realizar inferências sobre os estudos de neuroimagem (Radua & Mataix-cols, 2012). O *software* SDM-PSI (versão 6.21; <https://www.sdmproject.com>) integra a versão o tamanho de efeito (ESSDM) que recria os mapas de ativação mediante os picos de coordenadas e os seus valores estatísticos (Radua & Mataix-cols, 2012; Radua et al., 2012), permitindo a apresentação de uma imagem 3D do tamanho do efeito de cada estudo.

Seguindo as indicações fornecidas por Albajes-Eizaguirre e colaboradores (2019), primeiramente são extraídos os picos de coordenadas dos estudos, bem como, os seus valores *t*. Posteriormente, estes últimos são convertidos nos tamanhos de efeitos submetidos ao pré-processamento, que permite a estimação dos limites potenciais maiores e menores dos vóxeis (correspondem ao *threshold* positivo e negativo).

Para este fim, a versão AES-SDM desformata virtualmente as distâncias entre os vóxeis que são próximos na imagem estrutural, aproximando os vóxeis que exibem uma correlação mais forte e afastando os vóxeis que não se correlacionam (Radua et al., 2014). Depois, aplica um *kernel Gaussiano* de modo a reconverter os vóxeis para o espaço original, sendo possível observar os tamanhos de efeito consoante a intensidade da correlação entre os mesmos (Radua et al., 2014). Assim, permite um valor imputado a cada *voxel* e uma análise univariada das áreas cerebrais extraídas proporcionada pelo método MetaNSUE (Albajes-Eizaguirre et al., 2019) que estima o tamanho de efeito mais

provável (MLE) e o *standard error*. Em seguida, com o fim de prosseguir às múltiplas imputações, as imagens do estudo devem corresponder aos requisitos do PSI para que sejam adaptadas ao SDM. Para tal, os tamanhos de efeitos imputados devem seguir uma distribuição normal truncada, as estimativas MLE dos limites transformadas em parâmetros e os tamanhos dos efeitos dos vóxeis adjacentes estarem associados positivamente entre si (Albajes-Eizagirre et al., 2019). Este processo decorre a partir da imposição de um valor entre 0 a 1 distribuído uniformemente a cada *voxel* destas imagens imputadas, e separadamente para cada *voxel* aplica um *threshold*, uma suavização espacial, uma escala que garante que o *voxel* detém um valor esperado, assim como uma variância da distribuição normal truncada (Albajes-Eizagirre et al., 2019). Para obtenção deste valor expectável, o *voxel* deve manter correlações fortes com os vóxeis vizinhos que após a suavização, o *threshold* aplicado é submetido aos limites da distribuição normal truncada (Albajes-Eizagirre et al., 2019). Similarmente, é imposto aos valores da variância de cada *voxel* uma suavização anisotrópica *kernel* que segue uma covariância espacial do *voxel* e aproxima este valor à distribuição normal truncada (Albajes-Eizagirre et al., 2019). Seguidamente, são imputadas as imagens dos sujeitos. À posteriori, em conjunto com as permutações dos sujeitos dão origem à análise do grupo para cada estudo e à imputação desta análise (Albajes-Eizagirre et al., 2019). Posteriormente, estes resultados obtidos dizem respeito ao tamanho de efeito corrigido por o teste g de Hedge e aos testes estatísticos como o maior valor de Z, o valor máximo do *cluster* e o *Threshold-free cluster enhancement* máximo (Albajes-Eizagirre et al., 2019).

Na decorrente meta-análise foram respeitados todos estes passos. Radua & Mataix-cols (2012) aconselham a privilegiar o cálculo de valores de *p* não-corrigidos e corrigidos na apresentação dos resultados por forma a evitar um resultado demasiado liberal ou conservador, no entanto, não foi possível calcular o valor de *p* corrigido devido ao baixo número de estudos que integram a amostra da meta-análise. Todavia, estes autores também recomendam um valor de *p* de 0.005 não-corrigido como um *threshold* razoável, sendo então definido como o *threshold* principal para as análises dos dados exibidos nesta meta-análise. Com a finalidade de avaliar a robustez dos resultados entre os grupos foram implementadas as análises de sensibilidade *Jackknife* e as análises da heterogeneidade foram conseguidas mediante a estatística Q (Radua et al., 2012). O cálculo do potencial viés de publicação advindo dos resultados da comparação entre os grupos foi conseguido por meio do teste de *Egger* proporcionado pela função *bias test* no AES-SDM.

Resultados

1. Características dos estudos incluídos

Os estudos selecionados foram publicados de 2012 a 2020 e conduzidos na China (73%, n=11) e na Itália (27%, n=4). Relativamente aos *designs* dos estudos, quatro estudos tinham na base *block-design* (27%), nomeadamente, sob o paradigma do *visual sexual stimulation* (20%, n=3) e um estudo de *Stop-signal task* (3%). Nove estudos foram desenvolvidos com o *design* de *Resting-state* (60%) e 2 estudos assumiram um *mixed-design* (13%) em que foi utilizado *block-design* e *resting-state*. Na totalidade, registou-se 721 participantes, com 309 resultantes dos estudos de disfunção erétil psicogénica e 412 provenientes dos estudos de ejaculação precoce. Foram extraídas 110 ativações cerebrais, 66 advindas das experiências de disfunção erétil e 44 de experiências de ejaculação prematura. Foi calculado o *k* de Cohen para os estudos separadamente de acordo com a sua temática. Desta forma, para os estudos da categoria da disfunção erétil o valor de *k* foi de 0.849 com uma percentagem de concordância de 94% entre os avaliadores, já o resultado do valor de *k* para os estudos que abordam a ejaculação precoce foi de 0.901 e uma percentagem de concordância de 95% entre os avaliadores. Ambas as percentagens indicam uma concordância quase perfeita segundo Landis & Koch (1977).

Doze estudos (80%) identificaram o local onde procederam à seleção dos pacientes. No que se refere ao diagnóstico de disfunção erétil, todos os estudos fizeram o diagnóstico com base nas seguintes linhas orientadoras: A disfunção erétil não ser de carácter vasculagénico, neurogénico, hormonal, ou induzida por drogas. Avaliação da função erétil espontânea conseguida mediante o *color Doppler Sonography* e *RigiScanH device*. Também foi recolhida a história de psicossocial, médica, uso de drogas e de distúrbios cirúrgicos. Contudo, 2 estudos (25%) aplicaram também o *Mini International Neuropsychiatric Interview* e DSM-IV. Outros 2 estudos (25%) solicitaram aos participantes exames físicos, enquanto que apenas 3 estudos (37,5%) avaliaram cumulativamente o estado hormonal dos participantes. Todos estes resultados podem ser observados na (tabela 3).

Por seu turno, 3 estudos (43%) efetuaram o diagnóstico de ejaculação prematura de acordo com ISSM, com o resultado do IELT dentro de 1 minuto e o resultado do PEDT superior a 11. Identicamente, foi recolhida a história psicossocial, bem como, o autorrelato de falta de controlo da ejaculação. Um estudo (14%) adicionou o diagnóstico

em conformidade com o DSM-V. Outro estudo (14%) avaliou esses requisitos, porém não refere que o diagnóstico foi em concordância com o ISSM. Por comparação, outro estudo (14%) aplicou os mesmos requisitos com a exclusão do resultado do PEDT. Finalmente, um estudo (14%) cumpriu os requisitos anteriores com exceção da avaliação por meio do PEDT e com base no ISSM (tabela 4). Na totalidade dos estudos, 2 (13,3%) excluíram participantes devido aos movimentos da cabeça na fase do pré-processamento.

Por último, todos estudos incluídos foram submetidos à escala do COBIDAS (*Committee on Best Practice in Data Analysis and Sharing*), cuja a finalidade é promover maior clareza e diretrizes universais para relatar o *design*, pré-processamento, análises estatísticas e os resultados dos estudos de MRI (Nichols et al., 2017). Desta forma, a aplicação da escala pode ser analisada nos ANEXOS.

Tabela 3

Características dos estudos de disfunção erétil psicogénica incluídos.

Referência	País	Nº de Participantes	Gr. controlo	Idade	CrITÉRIOS diagnÓsticos	Entrevista Clínica	Testes Psicométricos	Avaliação andrológica ou urológica	Tarefa
Cera et al., 2012	Itália	Pacientes: 17 Grupo controlo: 19	53%	<u>Grupo pED:</u> • Média: 34,3 • SD: 11 <u>Grupo controlo</u> • Média: 33,6 • SD: 11,5	- A Disfunção erétil não ser de carácter vasculagénico, neurogénico, hormonal, anatómica ou induzida por drogas. - Avaliação da função erétil de acordo com <i>color Doppler Sonography</i> (também visto nos controlos) e com o <i>RigiScan device</i> durante 3 noites consecutivas (também visto nos controlos);	Mini-International Neuropsychiatric Interview;	IIEF SAI; SCL-90-R; STAI BIS/ BAS scale	Sim	VSS
Cera et al., 2014	Itália	Pacientes: 16 Grupo controlo: 19	54%	<u>Grupo pED:</u> • Média: 33,4 • SD: 10,7 <u>Grupo controlo</u> • Média: 33,5 • SD: 11,4	- A Disfunção erétil não ser de carácter vasculagénico, neurogénico, hormonal, anatómica ou induzida por drogas. - Avaliação da função erétil de acordo com <i>color Doppler Sonography</i> (também visto nos controlos) e com o <i>RigiScan device</i> durante 3 noites consecutivas (também visto nos controlos);	Mini-International Neuropsychiatric Interview;	IIEF SAI-E; SCL-90-R; STAI BIS/ BAS scale	Sim	VSS
Chen et al., 2017	China	Pacientes: 24 Grupo controlo: 26	52%	<u>Grupo pED:</u> • Média: 29,08 • SD: 4,62 <u>Grupo controlo</u> • Média: 32,81 • SD: 8,38	- A Disfunção erétil não ser de carácter vasculagénico, neurogénico, hormonal, anatómica ou induzida por drogas. - Avaliação da função erétil de acordo com <i>color Doppler Sonography</i> (também visto nos controlos) e com o <i>RigiScan device</i> durante 3 noites consecutivas (também visto nos controlos);	História de psicossocial, médica, uso de drogas e de distúrbios cirúrgicos;	IIEF HAM A-14 HAM D-17	Sim	<i>Resting-state</i>

Jin et al., 2018	China	Pacientes: 26 Grupo controle: 26	50%	<u>Grupo pED:</u> • Média: 13,6 • SD: 1,8 <u>Grupo controle:</u> • Média: 14,4 • SD: 2,1	• Examos físicos para excluir fatores vasculagénicos ou orgânicos, neurológicos e endocrinológicos; • Avaliação da função erétil de acordo com <i>color Doppler Sonography</i> e com o <i>RigiScan device</i> durante 3 noites consecutivas; • Os participantes não demonstraram doenças hormonais ou metabólicas;	História de psicossocial, médica, uso de drogas e de distúrbios cirúrgicos;	IIEF SAS SDS	Sim	<i>Restin g-state</i>
Liu et al., 2015	China	Pacientes: 27 Grupo controle: 27	50%	<u>Grupo pED:</u> • Média: 33,22 • SD: 5,92 <u>Grupo controle:</u> • Média: 31,41 • SD: 5,82	• Exame físico; • Testes laboratoriais de urologia e andrologia, ultrasonografia <i>doppler penile duplex</i>; <i>RigiScan device</i> • Exames de rotina ao sangue, nível de hormonas estimulantes da tireóide, próstata antígeno específico e estado do sêrum da hormona sexual; • Avaliação do estado psicofisiológico por dois psicólogos em separado;	História de psicossocial, médica, uso de drogas e de distúrbios cirúrgicos;	IIEF EHS QEQ SEAR	Sim	<i>Restin g-state</i>
Wang et al., 2017	China	Pacientes: 27 Grupo controle: 27	50%	<u>Grupo pED:</u> • Média: 26.58 • SD: 4.89 <u>Grupo controle:</u> • Média: 28.39 • SD: 3.53	• Examos físicos, eletrocardiograma para excluir fatores vasculagénicos ou orgânicos, neurológicos e endocrinológicos; • Avaliação da função erétil de acordo com <i>color Doppler Sonography</i> e com o <i>RigiScan device</i> durante 3 noites consecutivas; • Testes neuropsiquiátricos para verificar que os participantes não cumpriram critérios para perturbação descrita no DSM-V.	História de psicossocial, relações sexuais, médica, uso de drogas e de distúrbios cirúrgicos;	IIEF SAS SDS	Sim	<i>Restin g-state</i>

Montorsi et al., 2003	Itália	Pacientes: 8 Grupo controlo: 4	33%	<u>Grupo pED:</u> • Média: 43 <u>Grupo controlo:</u> • Média: 25	• Não revelar fatores de risco ou comorbilidades orgânicas para a disfunção erétil; • Avaliação da função erétil de acordo com <i>color Doppler Sonography</i> e com o <i>RigiScan device</i> durante 3 noites consecutivas; • Todos os pacientes previamente fizeram um ensaio em casa com <i>aphomorfine</i> 514mg e responderam à droga.	Menciona que o grupos dos controlos não tem história de doenças neurológicas, psiquiátrica e física.	Não	Sim	Duas condições: neutral vs erótica com <i>Block design</i>
Montorsi et al., 2003	Itália	Pacientes: 10 Grupo controlo: 6	37.5%	<u>Grupo pED:</u> • Média: 49 <u>Grupo controlo:</u> • Média: 25	• Não revelar fatores de risco ou comorbilidades orgânicas para a disfunção erétil; • Avaliação da função erétil de acordo com <i>color Doppler Sonography</i> e com o <i>RigiScan device</i> durante 3 noites consecutivas; • Todos os pacientes previamente fizeram um ensaio em casa com <i>aphomorfine</i> 514mg e responderam à droga.	Menciona que o grupos dos controlos não tem história de doenças neurológicas, psiquiátrica e física.	Não	Sim	Duas condições: neutral vs erótica com <i>Block design</i>

Notas: Abreviaturas: IIEF: *International Index of Erectile Function*; SAI: *Sexual Arousalability Inventory*; STAI: *State Trait Anxiety Inventory*; BIS/BAS: *Behavioral Inhibition/Activation*; HAM-A/D: *Hamilton Anxiety/Depression Scales*; SCL-90 R: *Symptom Checklist-90-Revised*; QEQ: *Quality of Erection Questionnaire*; SEAR: *The self-esteem and relationship questionnaire*; SD: Desvio-padrão; EHS: *Erection Hardness Score*; VSS: *Visual Sexual Stimulation*.

Tabela 4

Características dos estudos de ejaculação precoce incluídos.

Referência	País	Nº de Participantes	Gr. controle	Idade	Crítérios diagnósticos	Entrevista Clínica	Testes Psicométricos	Avaliação andrológica ou urológica	Tarefa
Gao et al., 2020(a)	China	Pacientes: 47 Grupo controle: 30	39%	<u>Grupo EJP:</u> • Média: 31,30 • SD: 4,83 <u>Grupo controle</u> • Média: 31,10 • SD: 2,88	<u>Para ambos os grupos:</u> • Exame físico. • Preencher os instrumentos clínicos. <u>Para o grupo da ejaculação prematura:</u> • O resultado do PEDT superior a 11. • Média do IELT inferior a 1 minuto • O resultado do IIEF-5 superior a 21. <u>Para o grupo dos sujeitos saudáveis:</u> • O resultado do PEDT inferior a 5. • Da mesma idade que os pacientes. • A mão dominante e orientação sexual coincidente com os pacientes. • O resultado do IIEF-5 superior a 21.	Sim	IIEF-5 IELT PEDT SAS SDS	Não	<i>Resting-state</i>
Gao et al., 2020(b)	China	Pacientes: 45 Grupo controle: 37	39%	<u>Grupo EJP:</u> • Média: 30,90 • SD: 5,31 <u>Grupo controle</u> • Média: 30,84 • SD: 3,23	<u>Para o grupo da ejaculação prematura</u> • Em concordância com o ISSM; • O resultado do PEDT superior a 11; • Média do IELT inferior a 1 minuto; • O resultado do IIEF-5 superior a 21; • Não consumo de drogas e medicação; • Autorrelato de abstinência de controle da ejaculação pelos participantes; • Pacientes congruentes em termos de dominância da mão e idade; <u>Para o grupo dos sujeitos saudáveis:</u> • O resultado do PEDT inferior a 5. • Da mesma idade que os pacientes; • A mão dominante e orientação sexual coincidente com os pacientes; • O resultado do IIEF-5 superior a 21.	Sim	IIEF-5 IELT PEDT SAS SDS	Não	<i>Resting-state</i>

Lu et al., 2018	China	Pacientes: 20 Grupo controle: 15	43%	<u>Grupo EJP:</u> • Média: 27,95 • SD: 4,52 <u>Grupo controle</u> • Média: 27,87 • SD: 3,78	<u>Para ambos os grupos:</u> • Preencher o questionário IIEF-5. • Preencher o questionário CIPE-5. <u>Para o grupo da ejaculação prematura permanente:</u> • Incapacidade para adiar a ejaculação em todas ou quase todas as penetrações vaginais. • Consequências pessoais negativas como <i>distress</i>, frustração, incômodo e evitamento de intimidade sexual. • Média do IELT inferior a 1 minuto. • Foram diagnosticados de acordo com ISSM. <u>Para o grupo dos sujeitos saudáveis:</u> • IELT superior a 3 minutos (avaliado durante 4 semanas, foi pedido tantos ao grupo de sujeitos saudáveis e pacientes para ter relações sexuais no mínimo 4 vezes).	Sim	IIEF-5 IELT CIPE-5	Não	<i>Restin g- state</i>
Xu et al., 2019	China	Pacientes: 39 Grupo controle: 30	43%	<u>Grupo EJP:</u> • Média: 30,52 • SD: 5,06 <u>Grupo controle</u> • Média: 31,33 • SD: 2,77	<u>Para ambos os grupos:</u> • Exame físico. • Preencher os instrumentos clínicos. • Recolha da história psicossocial. <u>Para o grupo da ejaculação prematura permanente:</u> • O resultado do PEDT superior a 11. • Média do IELT inferior a 1 minuto. • O resultado do IIEF-5 igual a 21. • Foram diagnosticados de acordo com ISSM <u>Para o grupo dos sujeitos saudáveis:</u> • O resultado do PEDT inferior a 5. • O resultado do IIEF-5 igual a 21.	Sim	IIEF-5 IELT PEDT	Não	<i>Restin g- state</i>
Yang et al., 2018	China	Pacientes: 38 Grupo controle: 30	44%	<u>Grupo EJP:</u> • Média: 30,53 • SD: 5,06 <u>Grupo controle</u> • Média: 31,33 • SD: 2,77	<u>Para ambos os grupos:</u> • Exame físico. • História psicossocial. • Preencher o IIEF-5 <u>Para o grupo de pacientes EP:</u> • Média do IELT dentro de 1 minuto. • O resultado do PEDT superior a 11. • Foram diagnosticados de acordo com DSM-V e ISSM. <u>Para o grupo dos sujeitos saudáveis:</u> • O resultado do PEDT inferior a 5.	Sim	IIEF-5 IELT PEDT	Não	<i>Restig -state e tarefa “go/ no go”</i>

Zang et al., 2017	China	Pacientes: 20 Grupo controlo: 15	43%	<u>Grupo EJP:</u> - Média: 27,95 - SD: 4,52 <u>Grupo controlo</u> - Média: 27,87 - SD: 3,78	<u>Para ambos os grupos:</u> - Preencher o questionário IIEF-5. - Preencher o questionário CIPE-5. <u>Para o grupo da ejaculação prematura permanente:</u> - Ejaculação que sempre ou quase sempre ocorre em cerca de 1 minuto da penetração vaginal. - Incapacidade de adiar a ejaculação em toda ou quase toda as penetrações vaginais. - Consequências pessoais negativas como <i>distress</i>, frustração, incômodo e evitamento de intimidade sexual. <u>Para o grupo dos sujeitos saudáveis:</u> - IELT superior a 3 minutos (avaliado durante 4 semanas, foi pedido tantos ao grupo de sujeitos saudáveis e pacientes para ter relações sexuais no mínimo 4 vezes).	História psicossocial, médica e avaliação hormonal	IIEF-5 IELT CIPE-5	Sim	VSS e <i>Resting-state</i>
Zhang et al., 2020	China	Pacientes: 25 Grupo controlo: 21	46%	<u>Grupo EJP:</u> - Média: 30,44 - SD: 5,59 <u>Grupo controlo</u> - Média: 32,29 - SD: 6,60	<u>Para o grupo dos pacientes:</u> - Foram diagnosticados de acordo com definição de ISSM. <u>Para determinar o subtipo de ejaculação prematura:</u> - Queixas de ejaculação prematura desde o primeiro ou próximo á primeira relação.	Sim	PEDT BDI	Não	<i>Resting-state</i>

Notas: Abreviaturas: CIPE-5: *Chinese Index of Premature Ejaculation*; BDI: *Beck Depression Inventory*.

2. Resultados sociodemográficos e psicométricos

As principais variáveis sociodemográficas avaliadas foram a idade e a educação, em anos de escolaridade. A tal propósito, ambas as amostras dos estudos incluídos integraram dois grupos nas análises, ou seja, o grupo dos pacientes abarcou os pacientes das duas disfunções (53,95%; n=389) e, igualmente, o grupo dos controlos contemplou o grupo dos sujeitos saudáveis de todos estudos (46,05%; n=332). Posto isto, a média de idades do grupo dos pacientes assumiu um valor de 31, com um desvio-padrão de 7,45, comparativamente, a média de idades do grupo de controlo ostentou um valor de 29, com um desvio-padrão de 4,75. Podem ser observados os resultados individuais na tabela 5.

No que se refere à variável idade, os resultados obtidos da comparação entre os pacientes e os controlos demonstraram que não existe diferenças significativas ao nível da análise da heterogeneidade ($Q_{(12)}= 9.24$; $p= 0.683$; $I^2= 0.00$), do tamanho de efeito no geral ($g_{(13)}= -0.12$; $p=0.116$) e da análise da sensibilidade para cada estudo (tabela 6). No que concerne ao viés de publicação, o teste de Egger ($Egger_{(13)}= 0.01$; $p=0.989$) e *funnel plot* (Figura 3A, 4B, 4C) revelaram que não existe viés de publicação nesta variável. Por sua vez, os resultados da comparação entre os pacientes e controlos referente à variável da educação evidenciaram que os dois grupos são homogêneos entre si ($Q_{(5)}=6.68$; $p=0,245$; $I^2=25.16$), contudo existem diferenças significativas na análise do tamanho de efeito no total ($g_{(6)}=-0.43$; $p=0.002$), ou seja, é possível afirmar que as disfunções sexuais podem ocorrer independentemente do nível de escolaridade (tabela 6). No que se refere, ao viés de publicação, o resultado do teste de Egger ($Egger_{(6)}=2.07$; $p=0.107$), salienta que não existe viés de publicação (figura 3B, 4D e 5A).

A maioria dos estudos incluídos avaliaram algumas dimensões psicométricas, como o SAS (26,66%; n=4), o SDS (26,66%; n=4) e a função sexual por meio do IIEF (80%; n=12), IELT (40%; n=6), PEDT (33,33%; n=5). Tal, pode ser analisado com maior detalhe na tabela 5. Por consequência, um total de 13 estudos (87%) foram contemplados para averiguar o tamanho de efeito e o viés de publicação em termos dos testes psicométricos e da função sexual.

A respeito dos resultados do SAS, a análise deste teste contemplou o grupo dos pacientes no geral e o grupo de controlos. A análise do tamanho de efeito total demonstrou que os grupos são diferentes entre si e o efeito é muito amplo ($g_{(4)}=1.57$; $p=0.001$), já os resultados do teste de heterogeneidade ($Q_{(3)}=32.72$; $p= 0.000$; $I^2=90.83$) indica que os dois grupos não são homogêneos. Outro resultado descoberto foi o viés de

publicação nulo ($Egger_{(4)}=1.93$; $p=0.193$ - figura 3C, 5B, 5C e tabela 6). No que se refere ao SDS, foi possível observar mediante a análise do tamanho de efeito no global ($g_{(4)}=2.31$; $p=0.000$ -tabela 6), e do teste de heterogeneidade ($Q_{(3)}=50.13$; $p=0.000$; $I^2=94.02$) que os dois grupos apresentam diferenças significativas. No que toca ao viés de publicação, o teste de Egger ($Egger_{(4)}=9.03$; $p=0.012$) e *funnel plot* (figura 3D) não indica a presença de viés. Foram desenvolvidos *forest plot* para os tamanhos de efeito (figura 5D) e para a análise da sensibilidade (Figura 6A).

Na presente meta-análise, o resultado do tamanho de efeito do IIEF no total ($g_{(12)}=-1.38$; $p=0.005$) destaca que existe diferenças significativas entre os grupos dos pacientes (disfunção erétil e ejaculação prematura) e o grupo dos controlos. Quanto ao resultado da análise da heterogeneidade ($Q_{(11)}=291.78$; $p=0.000$; $I^2=96.23$) sugere que os dois grupos são heterogêneos (tabela 7). Por sua vez, o teste de Egger ($Egger_{(12)}=-1.72$; $p=0.117$) indica a inexistência de viés de publicação (figura 3E 6B, 6C). Na globalidade, o IELT obteve um tamanho de efeito ($g_{(6)}=-2.60$; $p=0.000$), apontando que existe diferenças significativas entre o grupo dos pacientes com EJP e o grupo dos controlos. Por seu turno, a análise da heterogeneidade ($Q_{(5)}=5.85$; $p=0.321$; $I^2=14.48$) salienta que a amostra é homogênea. Os valores dos tamanhos dos efeitos estão revelados na tabela 7, sendo também possível afirmar que a probabilidade de existir um viés de publicação é nulo de acordo com o teste Egger ($Egger_{(6)}=1.70$ com $p=0.165$ - figura 3F, 6D, 7A). Na leitura global dos resultados do PEDT, é possível afirmar que existem diferenças significativas entre o grupo EJP e controlos dado que os resultados do tamanho de efeito no geral é de ($g_{(5)}=9.02$; $p=0.000$) (tabela 7, figura 7B, 7C) e do teste ($Q_{(4)}=30.81$; $p=0.000$; $I^2=87.02$). Por seu turno, os resultados do teste Egger ($Egger_{(5)}=5.26$; $p=0.013$) destaca a inexistência de viés de publicação conforme o *funnel plot* (figura 4A). Por fim, foi verificado que dois estudos de disfunção erétil psicogénica averiguaram o *sexual arousal* subjetivo (13%).

Nas análises não foram incluídos todos os resultados dos estudos. Na variável idade, não foi incluído o resultado de Montorsi e colaboradores (2003 a,b) devido à descrição da média e não do desvio-padrão. Por seu turno, na variável educação, os estudos que não foram incluídos, não avaliaram esta variável ou calcularam apenas as percentagens. No que concerne aos testes psicométricos, os estudos que não contemplaram estes últimos, foram excluídos da análise. Desta forma, apesar dos 15 artigos considerados elegíveis, apenas 13 foram submetidos à análise mediante o Prometa3.

Tabela 5

Resultados psicométricos individuais para cada estudo.

Referência	Disfunção associada	Nº de Participantes	Testes Psicométricos	Resultados do IIEF/-5	Resultados do SAS	Resultados do SDS	Resultados do IIELT (min)	Resultados do PEDT
Cera et al., 2012	pED	Pacientes: 17 Grupo controle: 19	IIEF SAI; SCL-90-R; STAI BIS/BAS	<u>Grupo pED:</u> • Média: 14,4 • SD: 5,4 <u>Grupo controle:</u> • Média: 24 • SD: 0,93	N/A	N/A	N/A	N/A
Cera et al., 2014	pED	Pacientes: 16 Grupo controle: 19	IIEF SAI-E; SCL-90-R; STAI BIS/BAS	<u>Grupo pED:</u> • Média: 14,5 • SD: 5,5 <u>Grupo controle:</u> • Média: 24 • SD: 0,93	N/A	N/A	N/A	N/A
Chen et al., 2017	pED	Pacientes: 24 Grupo controle: 26	IIEF HAMA-14 HAM-D-17	<u>Grupo pED:</u> • Média: 9,08 • SD: 5,25 <u>Grupo controle:</u> • Média: 24,35 • SD: 0,75	N/A	N/A	N/A	N/A
Jin et al., 2018	pED	Pacientes: 26 Grupo controle: 26	IIEF SAS SDS	<u>Grupo pED:</u> • Média: 30,9 • SD: 8,7 <u>Grupo controle:</u> • Média: 64,1 • SD: 5,1	<u>Grupo pED:</u> • Média: 45,3 • SD: 7,0 <u>Grupo controle:</u> • Média: 39 • SD: 7,9	<u>Grupo pED:</u> • Média: 49,3 • SD: 8,3 <u>Grupo controle:</u> • Média: 39 • SD: 8,1	N/A	N/A

Liu et al., 2015	pED	Pacientes: 27 Grupo controlo: 27	IIEF EHS QEQ SEAR	<u>Grupo pED:</u> • Média: 13,56 • SD: 3,61 <u>Grupo controlo</u> • Média: 22,26 • SD: 0,95	N/A	N/A	N/A	N/A
Wang et al., 2017	pED	Pacientes: 27 Grupo controlo: 27	IIEF SAS SDS	<u>Grupo pED:</u> • Média: 31,38 • SD: 4,89 <u>Grupo controlo:</u> • Média: 64,71 • SD: 5,49	<u>Grupo pED:</u> • Média: 45,31 • SD: 7,01 <u>Grupo controlo:</u> • Média: 39,71 • SD: 9,01	<u>Grupo pED:</u> • Média: 49,81 • SD: 9,53 <u>Grupo controlo:</u> • Média: 39,38 • SD: 9,06	N/A	N/A
Gao et al., 2020	EJP	Pacientes: 47 Grupo controlo: 30	IIEF-5 IELT PEDT SAS SDS	<u>Grupo EJP:</u> • Média: 24,04 • SD: 0,69 <u>Grupo controlo:</u> • Média: 24,20 • SD: 0,89	<u>Grupo EJP:</u> • Média: 39,32 • SD: 4,45 <u>Grupo controlo:</u> • Média: 30,47 • SD: 1,68	<u>Grupo EJP:</u> • Média: 40,72 • SD: 3,33 <u>Grupo controlo:</u> • Média: 30,50 • SD: 2,13	<u>Grupo EJP:</u> • Média: 0,58 • SD: 0,26 <u>Grupo controlo:</u> • Média: 11,06 • SD: 5,47	<u>Grupo EJP:</u> • Média: 17,52 • SD: 1,60 <u>Grupo controlo:</u> • Média: 0,67 • SD: 1,24
Lu et al., 2018	EJP	Pacientes: 20 Grupo controlo: 15	IIEF-5 IELT CIPE-5	<u>Grupo EJP:</u> • Média: 23,75 • SD: 1,25 <u>Grupo controlo:</u> • Média: 24,13 • SD: 0,74	N/A	N/A	<u>Grupo EJP:</u> • Média: 0,86 • SD: 0,41 <u>Grupo controlo:</u> • Média: 10,69 • SD: 6,84	N/A

Xu et al., 2019	EJP	Pacientes: 39 Grupo controle: 30	IIEF-5 IELT PEDT	<u>Grupo EJP:</u> • Média: 24,29 • SD: 0,47 <u>Grupo controle:</u> • Média: 24,5 • SD: 0,63	N/A	N/A	<u>Grupo EJP:</u> • Média: 37,02 • SD: 16,75 <u>Grupo controle:</u> • Média: 644,00 • SD: 366,47	<u>Grupo EJP:</u> • Média: 17,50 • SD: 1,96 <u>Grupo controle:</u> • Média: 0,80 • SD: 1,40
Yang et al., 2018	EJP	Pacientes: 38 Grupo controle: 30	IIEF-5 IELT PEDT	<u>Grupo EJP:</u> • Média: 23,87 • SD: 0,93 <u>Grupo controle:</u> • Média: 24,23 • SD: 0,89	N/A	N/A	<u>Grupo EJP:</u> • Média: 0,62 • SD: 0,28 <u>Grupo controle:</u> • Média: 10,73 • SD: 6,10	<u>Grupo EJP:</u> • Média: 17,50 • SD: 1,96 <u>Grupo controle:</u> • Média: 0,80 • SD: 1,40
Zang et al., 2017	EJP	Pacientes: 20 Grupo controle: 15	IIEF-5 IELT CIPE-5	<u>Grupo EJP:</u> • Média: 23,75 • SD: 1,25 <u>Grupo controle:</u> • Média: 24,13 • SD: 0,74	N/A	N/A	<u>Grupo EJP:</u> • Média: 0,86 • SD: 0,41 <u>Grupo controle:</u> • Média: 10,69 • SD: 6,84	N/A
Zhang et al., 2020	EJP	Pacientes: 25 Grupo controle: 21	PEDT BDI	N/A	N/A	N/A	N/A	<u>Grupo EJP:</u> • Média: 15,40 • SD: 2,68 <u>Grupo controle:</u> • Média: 2,19 • SD: 1,69

Notas: Abreviaturas: N/A- Não avalia.

Tabela 6

Resultados dos tamanhos de efeitos e da análise da sensibilidade das variáveis idade, educação, SAS e SDS.

Estudos	Idade				Educação				SAS				SDS			
	ES		Sensibilidade		ES		Sensibilidade		ES		Sensibilidade		ES		Sensibilidade	
	Hedge s'g	P	Hedge s'g	P	Hedge s'g	P	Hedge s'g	P	Hedge s'g	P	Hedge s'g	P	Hedge s'g	P	Hedge s'g	P
Cera et al., 2012	0.08	0.797	-0.13	0.093	0.04	0.909	-0.52	0.000	—	—	—	—	—	—	—	—
Cera et al., 2014	0.03	0.938	-0.13	0.102	0.00	1.000	-0.51	0.000	—	—	—	—	—	—	—	—
Chen et al., 2017	-0.54	0.059	-0.09	0.267	-0.52	0.065	-0.41	0.018	—	—	—	—	—	—	—	—
Gao et al., 2020a	0.05	0.838	-0.14	0.083	—	—	—	—	2.41	0.000	1.30	0.016	3.46	0.000	1.93	0.008
Gao et al., 2020b	0.02	0.936	-0.14	0.088	—	—	—	—	2.39	0.000	1.30	0.016	3.49	0.000	1.92	0.007
Jin et al., 2018	-0.40	0.148	-0.10	0.221	-0.40	0.144	-0.43	0.013	0.83	0.004	1.82	0.002	1.24	0.000	2.68	0.001
Liu et al., 2015	0.30	0.260	-0.16	0.049	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Lu et al., 2018	0.02	0.956	-0.13	0.103	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Wang et al., 2017	-0.42	0.123	-0.09	0.234	-0.76	0.006	-0.36	0.018	0.68	0.013	1.87	0.000	1.11	0.000	2.72	0.001
Xu et al., 2019	-0.19	0.431	-0.11	0.163	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Yang et al., 2018	-0.19	0.438	-0.11	0.161	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Zhang et al., 2017	0.02	0.956	-0.13	0.103	-0.79	0.009	-0.37	0.015	—	—	—	—	—	—	—	—
Zhang et al., 2020	-0.30	0.306	-0.11	0.176	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Média total	-0.12	0.116	—	—	-0.43	0.002	—	—	1.57	0.001	—	—	2.31	0.000	—	—

Notas: Abreviaturas: ES- *Effect-size*

Tabela 7

Resultados dos tamanhos de efeitos e da análise da sensibilidade das variáveis IIEF, IELT e PEDT.

Estudos	IIEF				IELT				PEDT			
	ES		Sensibilidade		ES		Sensibilidade		ES		Sensibilidade	
	Hedges 'g	P	Hedges 'g	P	Hedges 'g	P	Hedges 'g	P	Hedges 'g	P	Hedges 'g	P
Cera et al., 2012	-2.49	0.000	-1.28	0.012	—	—	—	—	—	—	—	—
Cera et al., 2014	-2.46	0.000	-1.28	0.011	—	—	—	—	—	—	—	—
Chen et al., 2017	-4.09	0.000	-1.13	0.017	—	—	—	—	—	—	—	—
Gao et al., 2020a	-0.20	0.377	-1.50	0.006	-3.04	0.000	-2.51	0.000	11.20	0.000	8.50	0.000
Gao et al., 2020b	-0.35	0.111	-1.49	0.008	-3.00	0.000	-2.51	0.000	9.47	0.000	8.92	0.000
Jin et al., 2018	3.38	0.000	-1.78	0.000	—	—	—	—	—	—	—	—
Liu et al., 2015	-3.25	0.000	-1.21	0.014	—	—	—	—	—	—	—	—
Lu et al., 2018	-0.35	0.299	-1.48	0.005	-2.15	0.000	-2.66	0.000	—	—	—	—
Wang et al., 2017	-6.32	0.000	-0.97	0.030	—	—	—	—	—	—	—	—
Xu et al., 2019	-0.38	0.116	-1.48	0.007	-2.49	0.000	-2.62	0.000	9.49	0.000	8.92	0.000
Yang et al., 2018	-0.39	0.110	-1.48	0.007	-2.47	0.000	-2.62	0.000	9.51	0.000	8.91	0.000
Zhang et al., 2017	-0.35	0.299	-1.48	0.005	-2.15	0.000	-2.66	0.000	—	—	—	—
Zhang et al., 2020	—	—	—	—	—	—	—	—	5.68	0.000	9.84	0.000
Média total	-1.38	0.005	—	—	-2.60	0.000	—	—	9.02	0.000	—	—

Figura 3

Funnel plot do viés de publicação sobre as variáveis: Idade (A), Educação (B), SAS (C), SDS (D), IIEF (E), IELT (F).

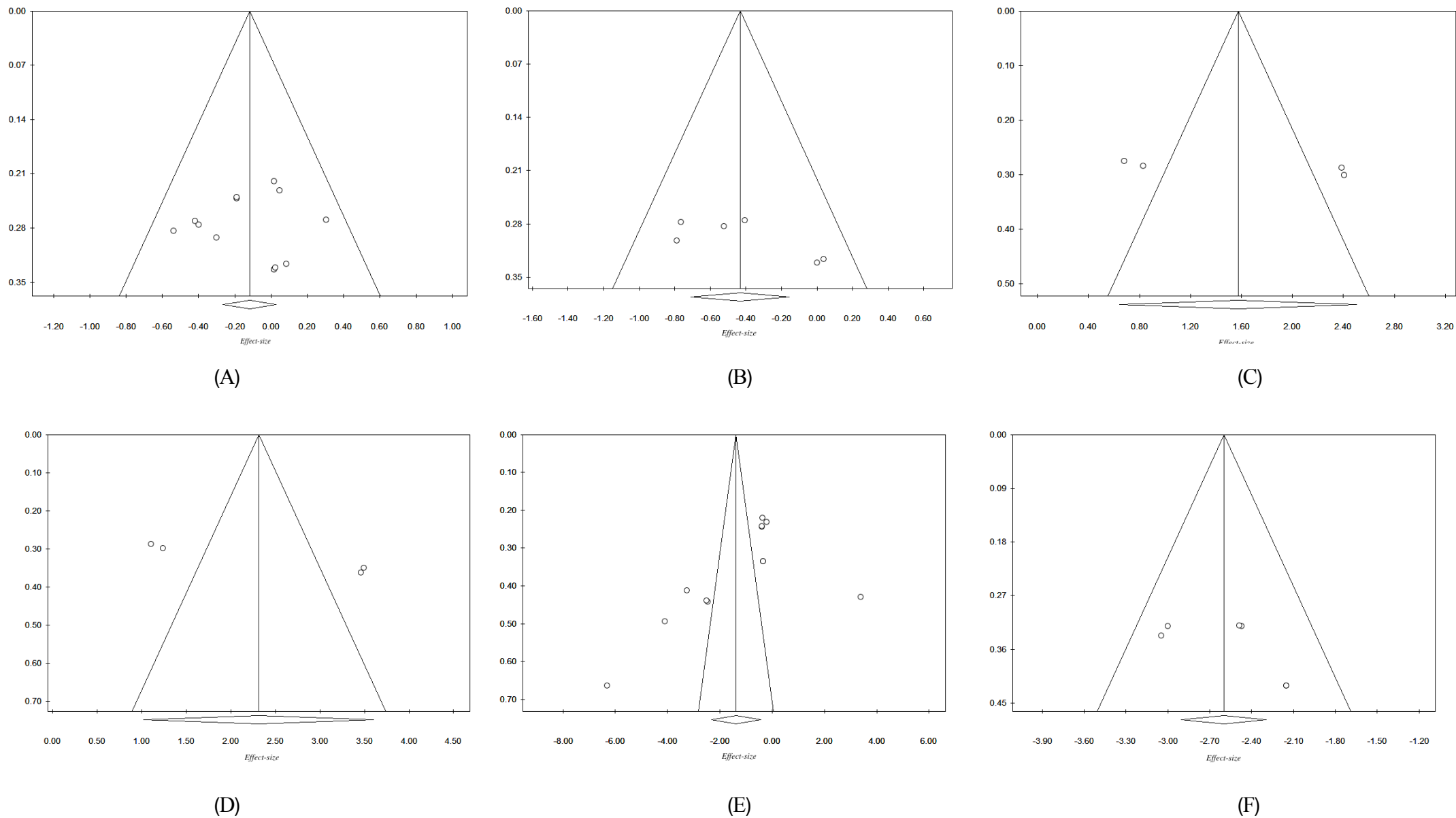
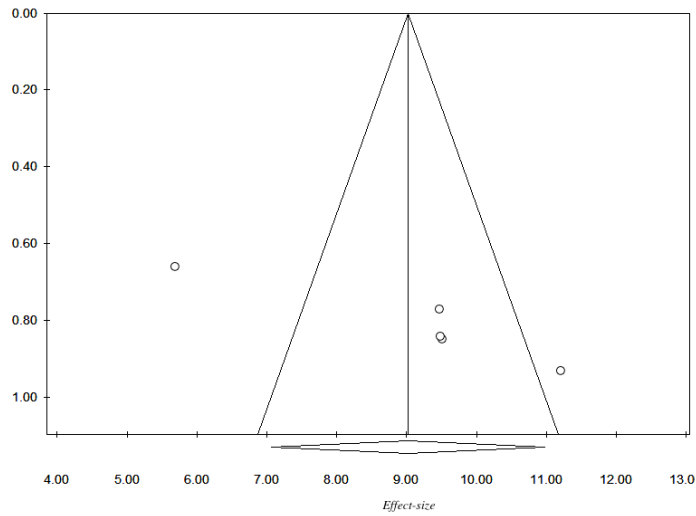
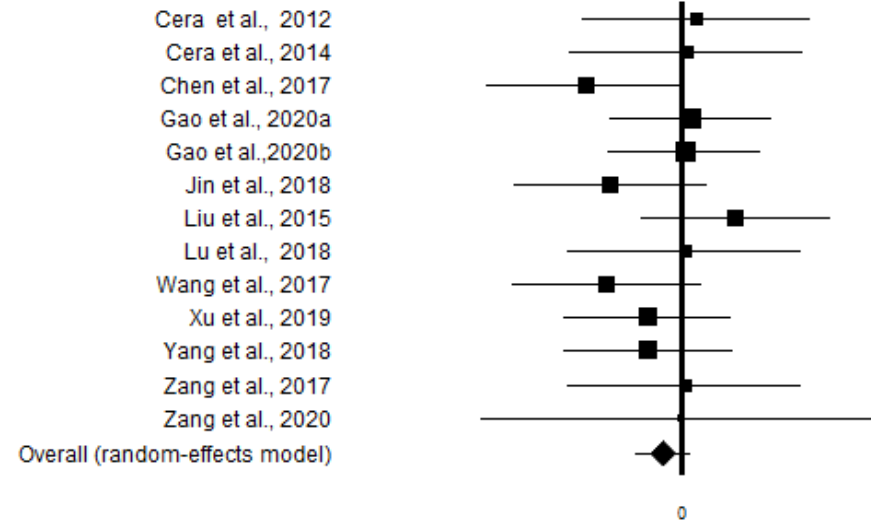


Figura 4

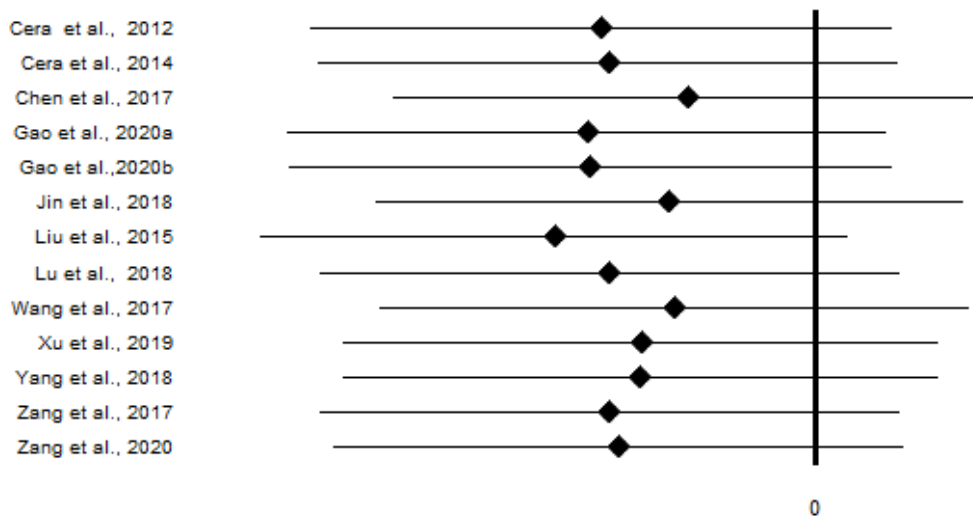
Funnel plot do viés de publicação sobre a variável PEDT (A). Forest plot dos tamanhos de efeitos sobre a variável idade (B). Forest plot da sensibilidade sobre a variável idade (C). Forest plot dos tamanhos de efeitos sobre a variável educação (D).



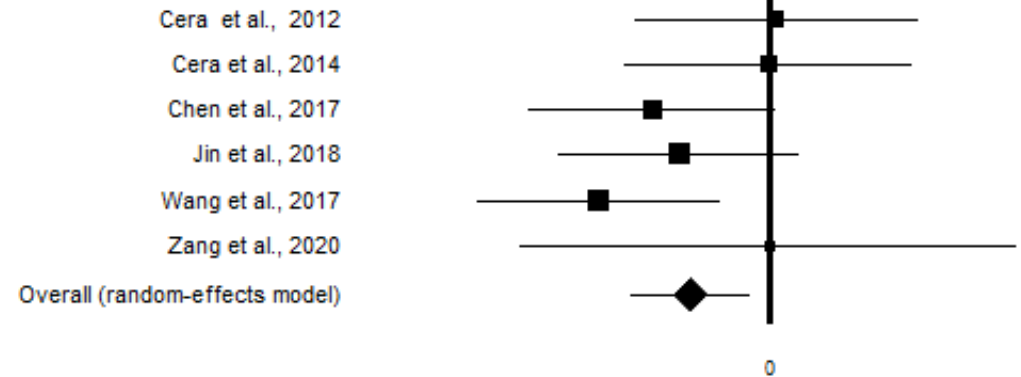
(A)



(B)



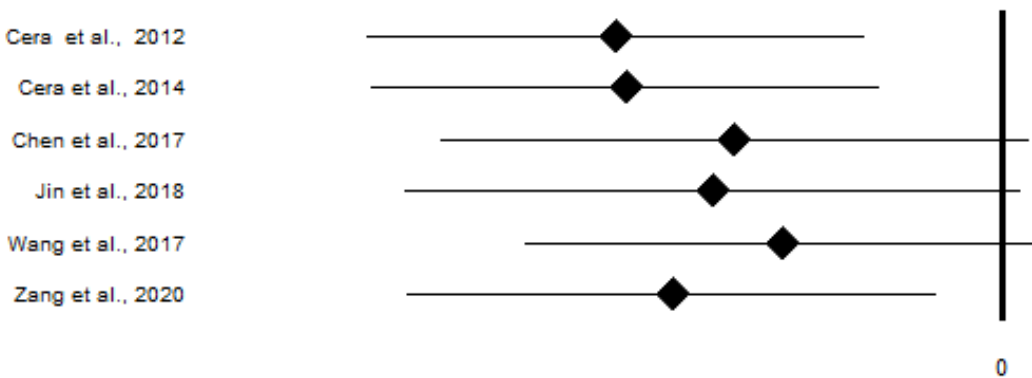
(C)



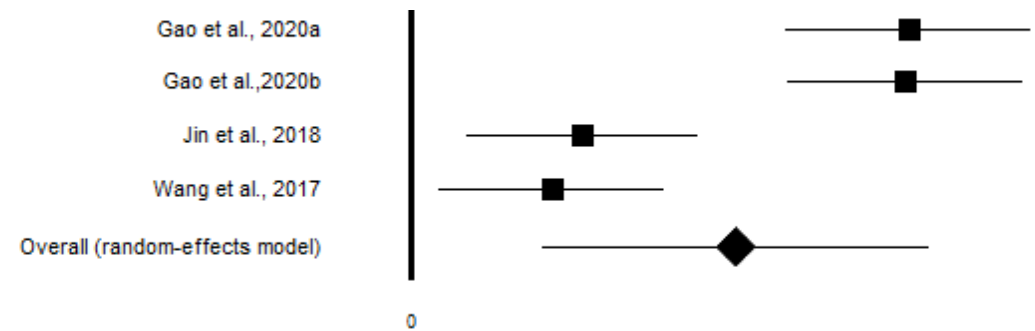
(D)

Figura 5

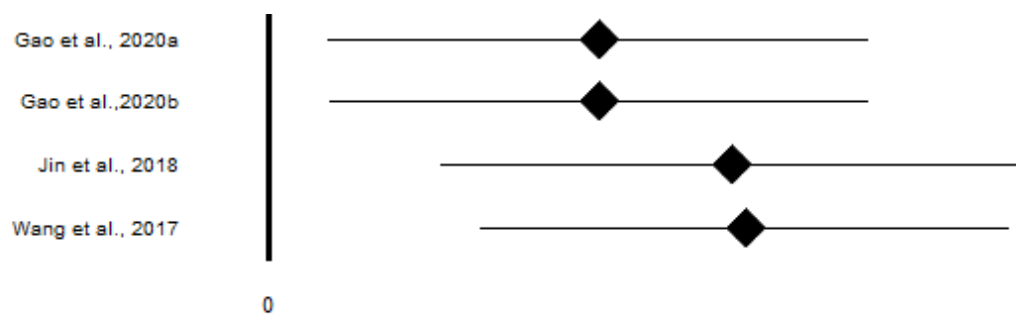
Forest plot da sensibilidade sobre a variável educação (A). Forest plot dos tamanhos de efeitos sobre a variável SAS (B). Forest plot da sensibilidade sobre a variável SAS (C). Forest plot dos tamanhos de efeitos sobre a variável SDS (D).



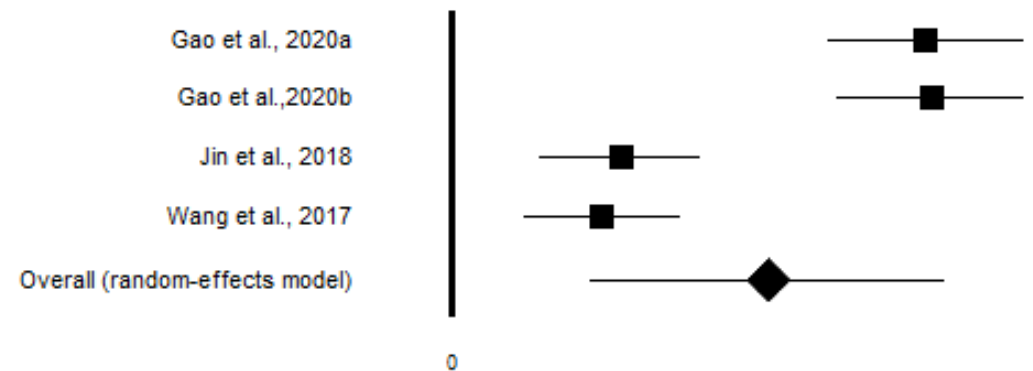
(A)



(B)



(C)



(D)

Figura 6

Forest plot da sensibilidade sobre a variável SDS (A). Forest plot dos tamanhos de efeitos sobre a variável IIEF (B). Forest plot da sensibilidade sobre a variável IIEF (C). Forest plot dos tamanhos de efeitos sobre a variável IELT (D).

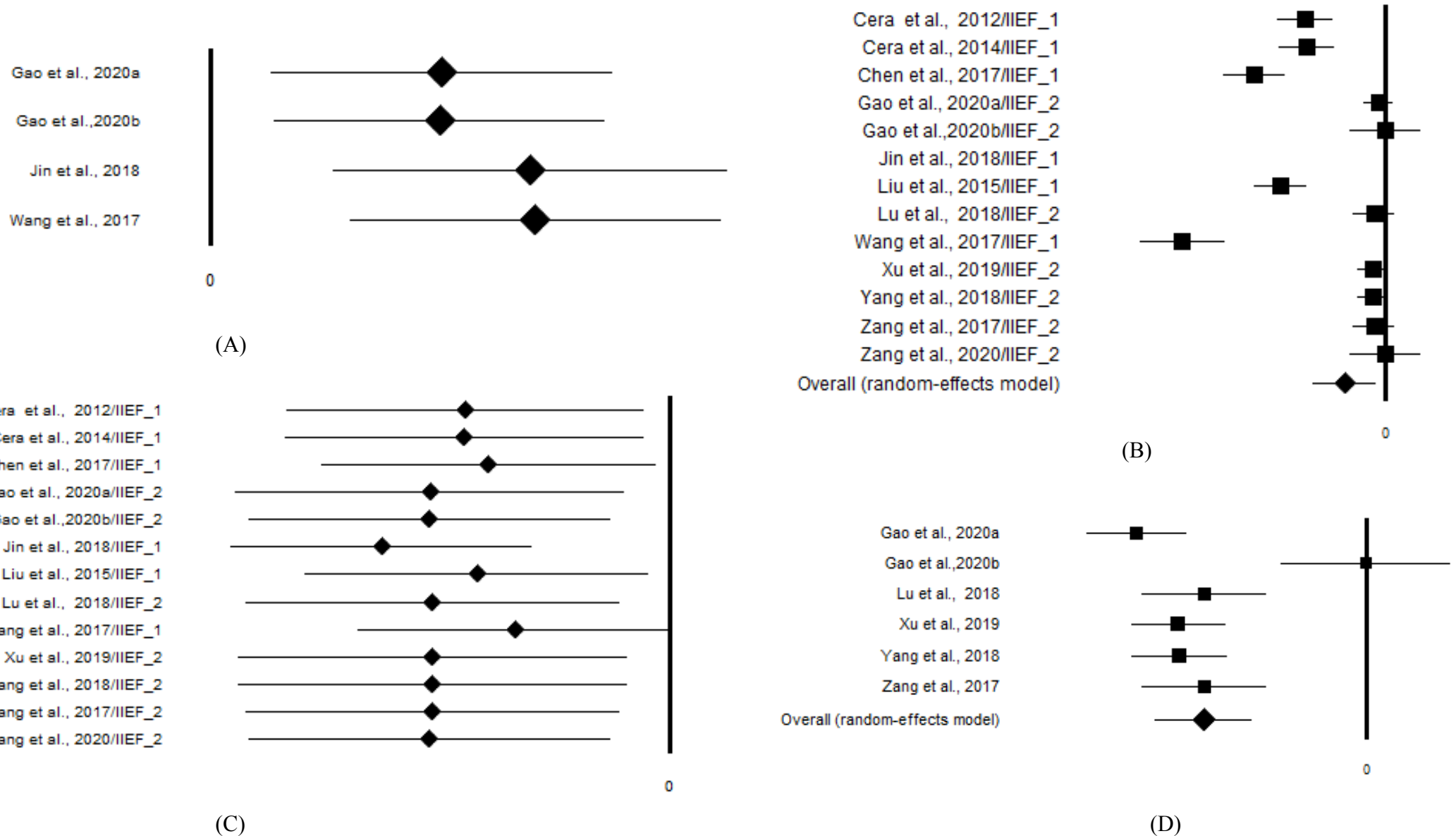
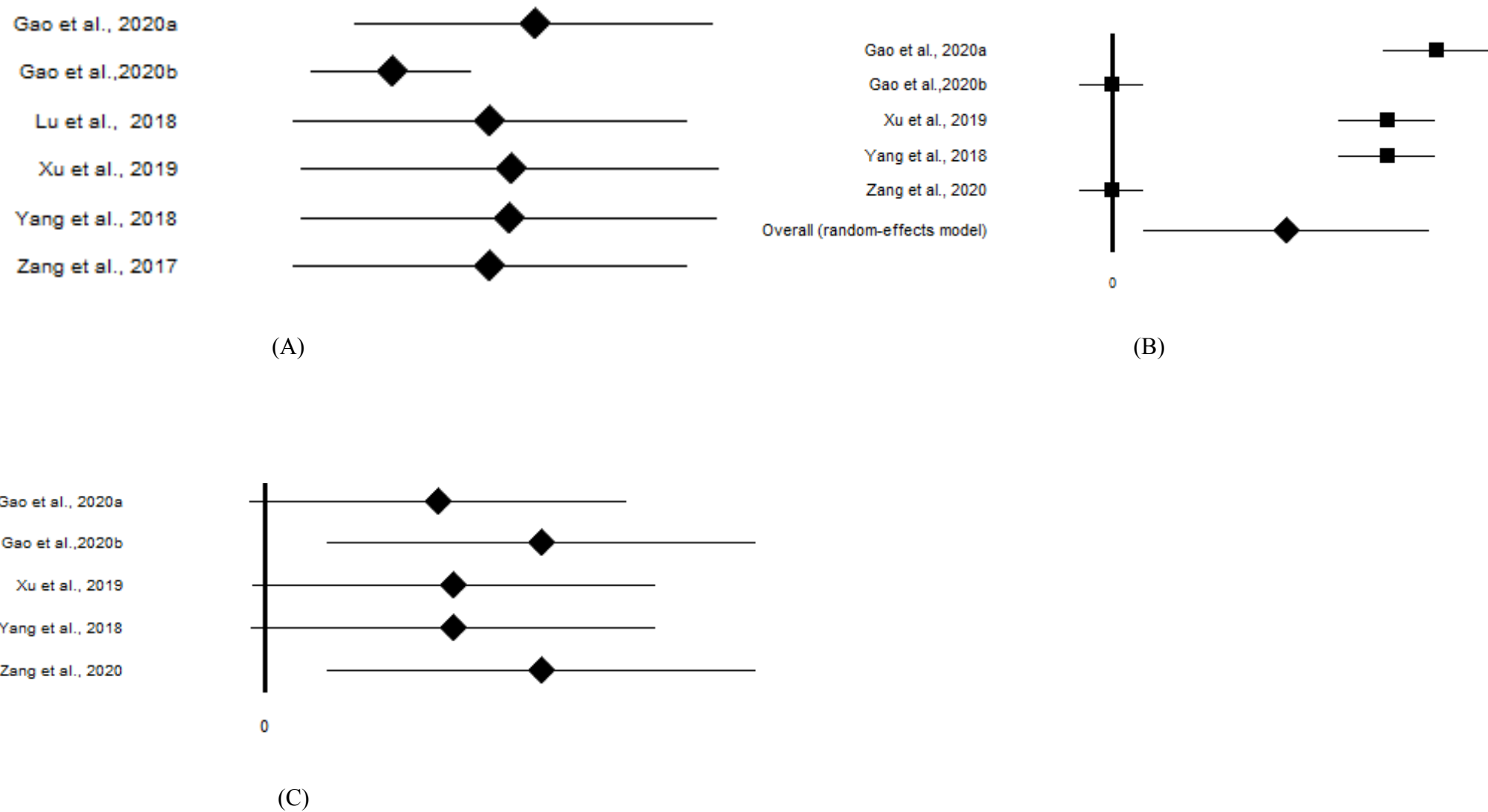


Figura 7

Forest plot da sensibilidade sobre a variável IELT (A). Forest plot dos tamanhos de efeitos sobre a variável PEDT (B). Forest plot da sensibilidade sobre a variável PEDT (C).



3. Resultados dos mapas de homogeneidade

Foram inspecionadas as tabelas coordenadas de todos os artigos incluídos com o fim de extrair as áreas de ativação e respectivos valores estatísticos, nomeadamente, os *clusters*. Devido aos diferentes *designs* dos estudos foram criados 5 mapas, especificamente, o mapa global de estudos de pED e EJP (66,66%; n=10), mapa do *task* (20%; n=3), mapa do *resting-state* (46,67%; n=7), mapa de pED (33,33%; n=5) e mapa de EJP (33,33%; n=5).

A análise de heterogeneidade dos resultados gerais do mapa global (estudos de pED + EJP), revela que não existe diferenças significativas entre os estudos ($Q_{(9)} = 6.187$; $p = 0.721$; $t = 0.000$ - tabela 8). Podemos confirmar que existe uma homogeneidade positiva no *cluster* do giro frontal superior esquerdo medial e orbital, no giro do cíngulo posterior esquerdo e uma homogeneidade negativa nos *clusters* da ínsula média esquerda, giro frontal inferior direito, opercular e no giro do cíngulo dorsal. Por sua vez, o mapa *task* é composto por um estudo de índole de EJP (33%) e 2 estudos de pED (67%). Detalhadamente, a análise da heterogeneidade assinalou a inexistência de discrepâncias entre estes estudos ($Q_{(2)} = 0.009$; $p = 0.995$; $t = 0.000$ - tabela 8) e foi encontrado um *cluster* no giro frontal superior medial esquerdo. Por seu turno, o mapa resultante dos estudos que aplicaram o *resting-state*, formado por 5 estudos EJP (71,4%) e 2 estudo pED (28,57%), obteve um resultado da análise de heterogeneidade de ($Q_{(6)} = 5.862$; $p = 0.438$; $t = 0.000$). Logo, destaca que os estudos são similares, enquanto que os resultados individuais de cada estudo deste mapa estão presentes na tabela 8. Foi observada uma homogeneidade negativa na ínsula anterior direita, posterior esquerda e no pólo temporal esquerdo.

A análise do mapa pED ($Q_{(4)} = 5.017$; $p = 0.285$; $t = 0.030$), indica que estes estudos não apresentam diferenças significativas (tabela 9). Foi demonstrado uma homogeneidade positiva dos *clusters* no giro frontal superior esquerdo medial e orbital, ínsula anterior esquerda e córtex orbitofrontal ventromedial subgenual. Em contrapartida, os resultados obtidos da análise global da heterogeneidade do mapa EJP foi de ($Q_{(4)} = 1.007$; $p = 0.908$; $t = 0.000$) apontando que estes estudos não apresentam diferenças significativas (tabela 9). Já a análise da heterogeneidade, para cada estudo evidenciou os resultados presentes na tabela 9. Foi verificado um *cluster* negativo na ínsula anterior direita e posterior esquerda, no giro frontal inferior esquerdo orbital e triangular. Todas as análises de homogeneidades de todos os *clusters* estão representadas na tabela 10.

Tabela 8

Tamanhos de efeitos dos resultados dos mapas de homogeneidade global, task e resting-state aplicados às coordenadas extraídas dos estudos.

Estudos	<i>Effect-size</i>											
	Global				Task				Resting-state			
	<i>d</i>	SE	Z	P	<i>d</i>	SE	Z	P	<i>d</i>	SE	Z	P
Cera et al., 2012	0.061	0.334	0.182	0.855	0.061	0.334	0.182	0.855	—	—	—	—
Cera et al., 2014	0.026	0.339	0.076	0.939	0.026	0.339	0.076	0.939	—	—	—	—
Chen et al., 2017	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Gao et al., 2020a	0.047	0.234	0.202	0.839	—	—	—	—	0.047	0.234	0.202	0.839
Gao et al., 2020b	0.013	0.222	0.060	0.952	—	—	—	—	0.013	0.222	0.060	0.952
Jin et al., 2018	-0.399	0.280	-1.423	0.154	—	—	—	—	-0.399	0.280	-1.423	0.154
Liu et al., 2015	0.304	0.274	1.110	0.267	—	—	—	—	0.304	0.274	1.110	0.267
Lu et al., 2018	0.019	0.342	0.054	0.956	—	—	—	—	0.019	0.342	0.054	0.957
Wang et al., 2017	-0.418	0.275	-1.519	0.128	—	—	—	—	-0.418	0.275	-1.519	0.129
Xu et al., 2019	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Yang et al., 2018	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Zhang et al., 2017	0.019	0.342	0.054	0.956	0.019	0.342	0.054	0.956	—	—	—	—
Zhang et al., 2020	-0.300	0.298	-1.006	0.314	—	—	—	—	-0.300	0.298	-1.006	0.315
Média total	-0.062	0.090	-0.691	0.489	0.035	0.195	0.181	0.856	-0.088	0.101	-0.873	0.328

Tabela 9

Tamanhos de efeitos dos resultados dos mapas de homogeneidade pED e EJP aplicados às coordenadas extraídas dos estudos incluídos na presente meta-análise.

<i>Effect-size</i>								
Estudos	pED				EJP			
	<i>d</i>	SE	Z	P	<i>d</i>	SE	Z	P
Cera et al., 2012	0.061	0.334	0.182	0.857	—	—	—	—
Cera et al., 2014	0.026	0.339	0.076	0.939	—	—	—	—
Chen et al., 2017	—	—	—	—	—	—	—	—
Gao et al., 2020a	—	—	—	—	0.047	0.234	0.202	0.840
Gao et al., 2020b	—	—	—	—	0.013	0.222	0.060	0.952
Jin et al., 2018	-0.399	0.280	-1.423	0.154	—	—	—	—
Liu et al., 2015	0.304	0.274	1.110	0.267	—	—	—	—
Lu et al., 2018	—	—	—	—	0.019	0.342	0.054	0.957
Wang et al., 2017	-0.418	0.275	-1.519	0.129	—	—	—	—
Xu et al., 2019	—	—	—	—	—	—	—	—
Yang et al., 2018	—	—	—	—	—	—	—	—
Zhang et al., 2017	—	—	—	—	0.019	0.342	0.054	0.957
Zhang et al., 2020	—	—	—	—	-0.300	0.298	-1.006	0.314
Média total	-0.098	0.154	-0.636	0.525	-0.029	0.122	-0.235	0.814

Notas: Abreviaturas: ES- *Effect-size*

Tabela 10

Análise das homogeneidades de todos os mapas das coordenadas extraídas dos estudos incluídos na presente meta-análise.

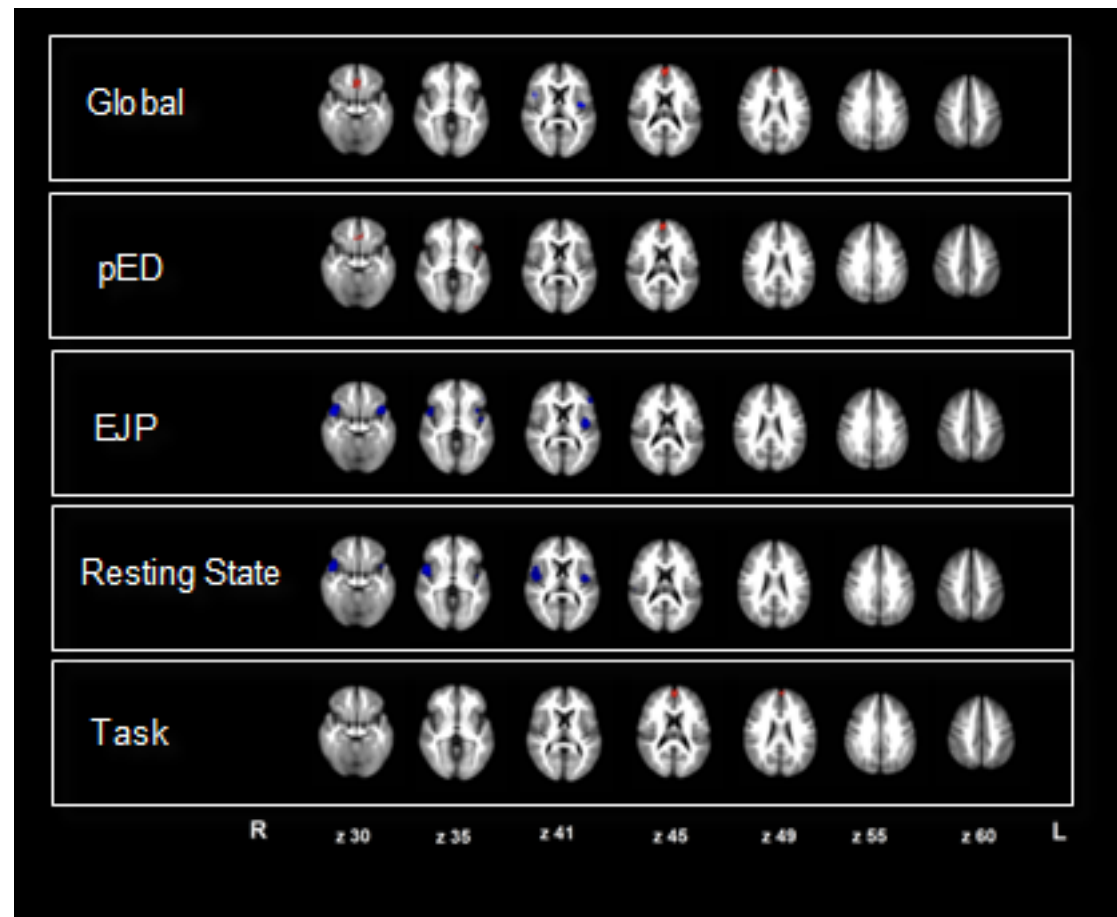
Homogeneidade	Orientação	Coordenadas MNI (x,y,z)	SDM-Z	Significância (p)	Voxel	Áreas de Brodmann
<u>Mapa global PED e EJP: Blobs ≥ 1 voxel com todos voxels SDM-Z ≥ 2.576 e todos os picos SDM-Z ≥ 2.596.</u>						
Giro frontal superior medial	Esquerda	0,56,16	3.590	0.000	218	10
Giro frontal superior medial orbital	Esquerda	-4,32,-14	3.175	0.000	213	11
Giro do cíngulo posterior	Esquerda	0,-50,30	2.596	0.004	1	23
<u>Blobs ≥ 3 voxels com todos voxels SDM-Z ≤ -2.577 e todos os picos SDM-Z ≤ -2.711.</u>						
Ínsula média	Esquerda	-38,-4,8	-3.290	0.000	129	13
Circunvolução frontal inferior	Direita	40,10,10	-2.813	0.002	6	44
Córtex do cíngulo dorsal	Direita	6,0,40	-2.711	0.003	3	24
<u>Mapa task: Blobs ≥ 215 voxels com todos voxels SDM-Z ≥ 2.577 e todos os picos SDM-Z ≥ 3.611.</u>						
Giro frontal superior medial	Esquerda	-2,56,20	3.611	0.000	215	10
<u>Mapa resting-state: Blobs ≥ 73 voxels com todos voxels SDM-Z ≤ -2.576 e todos os picos SDM-Z ≤ -3.332.</u>						
Ínsula anterior	Direita	48,10,-10	-5.376	0.000	1457	13
Ínsula posterior	Esquerda	-42,-8,8	-4.002	0.000	344	13
Pólo temporal	Esquerda	-44,18,-18	-3.332	0.000	73	38
<u>Mapa PED: Blobs ≥ 1 voxel com todos voxels SDM-Z ≥ 2.578 e todos os picos SDM-Z ≥ 2.599.</u>						
Giro frontal superior medial	Esquerda	-2,56,16	3.253	0.000	122	10
Giro frontal superior medial orbital	Esquerda	-6,32,-14	2.909	0.001	39	11
Ínsula anterior	Esquerda	-42,16,-2	2.864	0.002	22	13
Giro frontal superior medial	Esquerda	-2,58,26	2.643	0.004	2	10
Córtex orbitofrontal ventromedial subgenua	Esquerda	-8,24,-12	2.599	0.004	2	25

Mapa EJP: Blobs ≥ 195 voxels com todos voxels $\text{SDM-Z} \leq -2.577$ e todos os picos $\text{SDM-Z} \leq -3.528$.

Ínsula anterior	Direita	48,12,-10	-5.176	0.000	753	13
Ínsula posterior	Esquerda	-42,-2,4	-4.587	0.000	509	13
Giro frontal inferior, parte orbital	Esquerda	-40,18,-14	-4.575	0.000	410	47
Giro frontal inferior, parte triangular	Esquerda	-50,30,4	-3.528	0.000	195	47

Figura 8

Mapas de homogeneidade sobrepostos ao template MNI, em convenção radiológica. Mapa thresholded com $p=0.005$, não-corrigido. A figura demonstra os mapa global, mapa pED, mapa EJP, mapa Resting-state e mapa Task, respetivamente.



Alguns estudos dadas as suas características metodológicas não fizeram parte da análise, como foi o caso de Xu e colaboradores (2019) e Montorsi e colaboradores (2003 a;b). Outro estudo como de Yang e colaboradores (2018), o *software* SDM-PSI não reportou os tamanhos de efeitos, tal poderá dever-se ao facto de que este *software* cancela os tamanhos de efeitos que são contraditórios (Albajes-Eizagirre et al., 2019).

Discussão

O objetivo da meta-análise aqui descrita prende-se com a clarificação dos padrões de atividade cerebral associados com a disfunção erétil psicogénica e com a ejaculação prematura. A partir dos resultados dos mapas exibidos anteriormente, é possível inferir que existe um padrão cerebral nas duas tipologias de estudo que investigaram as duas disfunções. Detalhadamente, este resultado demonstrou uma atividade em regiões específicas envolvidas nos processos subjacentes às duas condições, realçando um comportamento de resposta genital antitético entre ambas.

Independentemente dos estudos incluídos não recorrem à mesma técnica de estimulação e de análise dos dados, foram destacados determinados *clusters* envolvidos nos vários estudos encontrados. Em particular, no mapa global decorrente dos estudos de pED e EJP, foi contabilizado um envolvimento alargado em áreas que vão desde o giro frontal superior, inferior, ínsula média até ao giro do cingulado dorsal posterior. Neste mapa global, é notório um papel de destaque da ínsula média esquerda nas duas disfunções.

Particularmente, a homogeneidade no *cluster* da ínsula esquerda foi um resultado constante nos quatro mapas. Nelson e colaboradores (2010) afirmam que a ínsula anterior é predominante na monitorização da performance e no direcionamento da atenção, especialmente a estímulos de carácter negativo que podem provocar ansiedade (Rajkumar & Kumaran, 2014; Mourikis et al., 2015). Desta forma, é bastante reativa ao elemento emocional dos estímulos, lateralizando o processamento dos estados afetivos positivos na ínsula esquerda e os estados afetivos negativos na ínsula direita (Duerden et al., 2013). A ínsula anterior direita é mais responsiva ao processamento da saliência emocional contribuindo para a monitorização e representação emocional do ambiente circundante (Gray et al., 2007; Cauda et al., 2012). A ínsula anterior esquerda quando associada com o córtex do cingulado médio permite antecipar estímulos de cariz doloroso (Wiech et al., 2010), assim como o processamento facial das emoções (Stein et al., 2007).

O giro frontal superior compõem uma rede frontal predominante na motivação ou na avaliação da recompensa a estímulos apetitivos como os alimentos (Killgore et al., 2003; Hare et al., 2009). Esta região cerebral desempenha um papel duplo e contrastante, se por um lado é envolvido na inibição da abordagem a estímulos apetitivos como a comida (McCaffery et al., 2009; DelParigi et al., 2006). Por outro lado, é ativado em resposta a estímulos apetitivos quando os participantes estão em jejum (Burger & Stice, 2011; Malik et al., 2011). Portanto, esta área funciona como um *trigger* que intervém nos processos cognitivos de inibição e desinibição (Cutini et al., 2008; Rushworth et al., 2002). Especificamente, a área de brodmann 11 é determinante na antecipação das consequências de determinado objetivo (Ernst et al., 2004). Já, Li e colaboradores (2013) evidenciaram a ênfase do giro frontal medial no processamento da informação autorreferenciada. Deste modo, colabora na gestão da atenção entre os estímulos externos e os pensamentos (Gilbert et al., 2006). Cumulativamente, esta área corresponde à parte mais rostral do córtex pré-frontal envolvido preferencialmente na função da mentalização a estímulos que despoletam uma emoção (Gilbert et al., 2006). Em síntese, podemos hipotetizar que o giro frontal superior desenvolve esta função dupla nas duas disfunções. No qual, os pacientes conseguem reconhecer a mudança de estados corporais provocada por uma estimulação externa como a VSS, contudo exibem respostas comportamentais distintas dado os efeitos de inibição e desinibição advindos do giro frontal superior. A presente hipótese tem um valor especulativo, sendo que não foi possível comparar diretamente as duas tipologias de estudo, visto que apenas 10 de estudos fizeram parte da análise dos resultados.

Para avaliar o contributo das áreas presentes no mapa global relativamente aos estímulos usados foram calculados os mapas dos estudos que utilizaram *task* e estudos que utilizaram o *resting-state*. O *task* ou tarefa usada, pode ser por blocos (*blocked-design*), no qual são apresentados em série, e *event-related*, cujo os estímulos têm uma duração mais curta e são intercalados de forma aleatória, ou também pode incluir *blocked* e *event-related* (Lindquist, 2008). Por outro lado, o *resting-state* processa-se por meio do sujeito permanecer dentro do *scanner* MRI num estado de repouso.

Conforme a técnica usada, os resultados foram distintos nas duas disfunções. No mapa relativo ao *task*, surgiu um único *cluster* no giro frontal médio superior esquerdo. No mapa relativo ao *resting-state*, os *clusters* encontrados estão situados na ínsula direita anterior, posterior e no polo temporal esquerdo. Denote-se que a possibilidade do giro frontal superior estar mais implicado na inibição é fortalecida, uma vez que a maioria dos estudos

incluídos para análise do *task* é referente à temática do pED. Por tal, esta região pode proporcionar a emergência de processos cognitivos que mudam o foco no prazer sexual para a própria resposta genital. Isto é, D'Argembeau e colaboradores (2007) demonstraram que o córtex pré-frontal ventromedial estava mais ativo no julgamento sobre o *self* em comparação com outros estímulos. Identicamente, o processamento autorreferenciado pode começar sem estimulação, sugerindo, a presença de processos antecipatórios (Qin & Northoff, 2011; Greicius et al., 2009).

No que diz respeito ao mapa do *resting-state*, a atividade considerável da ínsula anterior e posterior e do polo temporal aparenta ser fundamental quando os pacientes permanecem no estado de repouso, uma vez que, os sujeitos focam-se mais nos estados corporais. Esta hipótese é apoiada em diversos estudos sobre a teoria da mente e metacognição, no qual o polo temporal desenvolve um papel de referência (Gallagher & Frith, 2003; Völlm et al., 2006). Semelhantemente, estão presentes no desenvolvimento da empatia face aos outros e segundo Frith & Frith (2003) estão envolvidos na origem do contexto emocional proveniente das experiências anteriores, estabelecendo uma conectividade funcional com a amígdala e córtex da ínsula (Moll et al., 2002).

Foram analisadas as homogeneidades dos mapas de cada disfunção. Os resultados dos estudos do mapa pED demonstraram uma heterogeneidade maior, em virtude, dos *clusters* possuírem um número de véxeis inferiores aos encontrados no mapa resultante dos estudos da outra disfunção. Na pED, encontrou-se prevalentemente uma rede insulo-frontal, simbolizando um possível efeito de inibição do giro frontal superior conjuntamente com a ínsula anterior esquerda, envolvida na atenção e nos estados corporais face a estímulos de carácter positivos, como a VSS. Na ejaculação prematura, o mapa resultante indicou um envolvimento mais complexo das ínsulas bilaterais anterior e posterior e do giro frontal inferior.

A ínsula posterior intervém nos processos autorreflexivos em simultâneo com o córtex pré-frontal medial e córtex do cingulado anterior (Modinos et al., 2009). O estudo de Terasawa e colaboradores (2013) revelou que esta área é influente no processo de reflexão sobre os estados mentais próprios e dos outros, do mesmo modo, Tops & Boksem (2011) afirmam que as conexões entre o giro inferior frontal e a ínsula são preponderantes na consciência de *inputs* límbicos ou somatossensoriais. Pode emergir a hipótese que os pacientes com pED e EJP partilham uma perturbação emocional acompanhada de uma constante hipervigilância sobre a flutuação dos estados corporais.

No caso do mapa de EJP, a ativação bilateral das ínsulas assemelha-se ao padrão encontrado por Seidel e colaboradores (2015) no momento em que a antecipação era incerta face às situações. Neste caso, os pacientes não conseguem inferir sobre quanto tempo irá durar a ereção, dado que o tempo de latência da resposta genital é menor e variável em comparação com os sujeitos de controlo ou com diagnóstico de disfunção erétil. Da mesma forma, indivíduos propensos à ansiedade demonstram o mesmo padrão das ínsulas durante os processos antecipatórios (Simmons et al., 2006; Alvarez et al., 2015). Igualmente, os sujeitos mais impulsivos tendem a responder a estímulos de carácter punitivo ou a estímulos mais incertos através de uma rede neuronal que integra a ativação nas ínsulas bilateral em conjunto com o córtex frontal (BA 47), giro angular e lobo parietal inferior (Lee et al., 2008). Em concordância com estes resultados e, juntamente, com os maiores tamanhos de efeitos dos resultados psicométricos do SAS e SDS, surge a hipótese que os pacientes com ejaculação prematura poderão conter ansiedade de traço ou demonstrar níveis de impulsividade superiores ao grupo de sujeitos de controlo e até mesmo aos indivíduos com pED. No geral, estas assunções poderão reforçar a importância dos efeitos da ansiedade a longo-prazo no comportamento sexual, na medida em que, há um estado permanente de hipervigilância que impede os sujeitos de ficarem mais excitados face a atos sexuais.

Posto isto, de acordo com o modelo de Stoléro e colaboradores (1999; 2012), a ínsula anterior faz parte da componente neuroendocrónica, e a ínsula posterior da componente emocional. Ao nível hormonal, a dopamina, a ocitocina, a testosterona e a serotonina são prevalentes na resposta sexual. Particularmente, a ínsula integra diferentes informações das modalidades sensoriais, e está envolvida com regiões do sistema dopaminérgico e ocitocinérgico que podem inibir ou favorecer a tomada de ação e a motivação para os comportamentos sexuais (Graziottin, 2004; Hull et al., 1999; Baskerville & Douglas, 2008; Crespi, 2015). Posto isto, é possível que a ínsula posterior exerça um papel primário na consciência da alteração visceral e no reconhecimento do próprio *arousal*. Desta forma, uma alteração funcional na ínsula posterior poderia ser uma das causas da ausência de *sexual arousal* nos pacientes pED. O giro frontal superior e inferior medial não fazem parte das quatro componentes, contudo os autores atribuem um carácter inibitório às funções desempenhadas pelo córtex orbitofrontal medial e lateral esquerdo.

Por outro lado, o modelo de Georgiadis & Kringelbach (2012) indica que a ínsula anterior está presente na fase da expectativa, ao passo que, a ínsula posterior está incluída

na fase da consumação. De facto, a ínsula anterior é predominante na descodificação do elemento emocional do estímulo (Duerden et al., 2013). Deste modo, assim que o estímulo despoleta a atenção dos indivíduos, a ínsula classifica a sua importância face ao ambiente externo com a finalidade de proporcionar *inputs* às restantes áreas sobre o comportamento adequado a executar. Em contrapartida, a integração da ínsula posterior na fase da consumação por parte dos autores, aparenta sintonizar-se com o incremento da resposta peniana. A respeito do giro frontal medial, os autores não tecem comentários específicos acerca desta área.

Os resultados obtidos na presente meta-análise permitem agregar informação sobre os resultados obtidos nos estudos fMRI das duas disfunções, possibilitando uma visão mais unitária do padrão cerebral subjacente. O presente estudo de meta-análise foca-se sobre os correlatos cerebrais elicitados na comparação entre os pacientes e controlos, dado a temática dos estudos incluídos. Por isso, não é possível conhecer quais *clusters* são mais relevantes para o grupo de controlos e de pacientes, representando uma limitação que poderá ser ultrapassada no futuro. O teste para avaliar o viés de publicação foi o teste de Egger (Egger et al., 1997), que ao longo dos anos sofreu algumas alterações, no qual é necessário uma maior numerosidade dos estudos considerados para uma meta-análise para obter resultados razoáveis em conformidade com Moreno e colaboradores (2009).

Em suma, esta meta-análise proporciona um ponto de partida para estudos futuros centrarem-se na análise parcelar da ínsula anterior e do córtex pré-frontal rostral por meio de novas técnicas de análises dos dados de modo a avaliar as respostas destas áreas conforme cada região, como também avaliar a diferença destas face a uma tarefa emocional ou no *resting-state*. Outra sugestão prende-se com o incremento de estudos sobre os processos autorreferenciados sem conotação sexual *versus* com conotação sexual com o fim de diferenciar a atividade das regiões conforme a estimulação. Também é importante avaliar estas questões consoante o subtipo de ejaculação prematura.

Conclusão

A finalidade desta meta-análise entrelaçou-se com a clarificação das bases neuroanatómicas na disfunção erétil psicogénica e ejaculação prematura.

Consequentemente, é exposto um *cluster* de homogeneidade nas ínsulas bilaterais, no giro frontal superior medial e inferior, sugerindo uma rede específica na resposta sexual destas duas disfunções. Sendo associada à ínsula anterior um papel saliente na antecipação

e decodificação dos estímulos emocionais, enquanto que a ínsula posterior detém uma função de agregação da informação interoceptiva. O giro frontal superior medial é prevalente no efeito inibitório face à estimulação externa e o giro frontal inferior predominante na consciência do estado emocional do sujeito face ao estímulo. Apesar dos estudos, aqui analisados investigarem as duas condições (pED e EJP) usando diferentes tipos de tarefas e técnicas de análises de dados, podemos indicar que estudos de neuroimagem multimodal, que juntam o VSS e RS e medidas psicofisiológicas (como movimentos oculares, condutância cutânea e tumescência do pénis), irão fornecer mais dados para termos novos *insigh* sobre os correlatos cerebrais de pED e EJP

Referências bibliográficas:

Albajes-Eizagirre, A., Solanes, A., Vieta, E., & Radua, J. (2019). Voxel-based meta-analysis via permutation of subject images (PSI): Theory and implementation for SDM. *Neuroimage*, 186, 174-184. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.10.077>.

Alvarez, R. P., Kirlic, N., Misaki, M., Bodurka, J., Rhudy, J. L., Paulus, M. P., & Drevets, W. C. (2015). Increased anterior insula activity in anxious individuals is linked to diminished perceived control. *Translational psychiatry*, 5(6), 1-9. Doi: <https://doi.org/10.1038/tp.2015.84>.

American Psychiatric Association [APA] (2013). DSM-5 – Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais, Quinta Edição. Lisboa: Climepsi Editores.

Arnow, B. A., Desmond, J. E., Banner, L. L., Glover, G. H., Solomon, A., Polan, M. L., Lue, T. F., Atlas, S. W. (2002). Brain activation and sexual arousal in healthy, heterosexual males. *Brain*, 125, 1014-1023. Doi: 10.1093/brain/awf108.

Bailey, J. M. (2009). What is sexual orientation and do women have one?. In *Contemporary perspectives on lesbian, gay, and bisexual identities* (pp. 43-63). Springer, New York, NY.

Barlow, D. H. (1986). Causes of sexual dysfunction: The role of anxiety and cognitive interference. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 54, 140-148.

Baskerville, T. A., & Douglas, A. J. (2008). Interactions between dopamine and oxytocin in the control of sexual behaviour. *Progress in brain research*, 170, 277-290. Doi: 10.1016/S0079-6123(08)00423-8.

Beauregard, M., Lévesque, J., & Bourgouin, P. (2001). Neural Correlates of Conscious Self-Regulation of Emotion. *The Journal of Neuroscience*, 21(18), 1-6. Doi:10.1523/jneurosci.21-18-j0001.2001.

Braun, M., Wassmer, G., Klotz, T., Reifenrath, B., Mathers, M., & Engelmann, U. (2000). Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *International journal of impotence research*, 12(6), 305-311. Doi: 10.1038/sj.ijir.3901250.

Burger, K.S. & Stice, E. (2011) Relation of dietary restraint scores to activation of reward-related brain regions in response to food intake, anticipated intake, and food pictures. *NeuroImage*, 55, 233–239. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.12.009>

Cauda, F., Costa, T., Torta, D. M., Sacco, K., D'Agata, F., Duca, S., Geminiani, G., Fox, P. T., & Vercelli, A. (2012). Meta-analytic clustering of the insular cortex: characterizing the meta-analytic connectivity of the insula when involved in active tasks. *Neuroimage*, 62(1), 343-355. Doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.04.012.

Cera, N., Di Pierro, E. D., Sepede, G., Gambi, F., Perrucci, M. G., Merla, A., Tartaro, A., Gratta, C. D., Paradiso, G. G., Vicentini, C., Romani, G. L. , & Ferretti, A. (2012). The role of left superior parietal lobe in male sexual behavior: dynamics of distinct components revealed by FMRI. *The journal of sexual medicine*, 9(6), 1602-1612. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02719.x>.

Cera, N., Di Pierro, E. D., Ferretti, A., Tartaro, A., Romani, G. L., & Perrucci, M. G. (2014). Brain networks during free viewing of complex erotic movie: new insights on psychogenic erectile dysfunction. *PloS one*, 9(8), e105336. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105336>.

Chen, J., Chen, Y., Chen, G., Dai, Y., Yao, Z., & Lu, Q. (2017). Altered brain networks in psychogenic erectile dysfunction: a resting-state fMRI study. *Andrology*, 5(6), 1073-1081. Doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12411>.

Chivers, M. L., Seto, M. C., & Blanchard, R. (2007). Gender and sexual orientation differences in sexual response to sexual activities versus gender of actors in sexual films. *Journal of Personality and Social Psychology*, 93(6), 1108–112. Doi: <https://doi.org/10.1037/0022-3514.93.6.1108>

Comninos, A. N., Wall, M. B., Demetriou, L., Shah, A. J., Clarke, S. A., Narayanaswamy, S., Nesbitt, A., Engbeaya, C. I., Prague, J. K., Abbara, A., Ratnasabapathy, R., Salem, V., Nijher, G. M., Jayasena, C. N., Tanner, M., Bassett, P., Mehta, A., Rabiner, E. A., Hönigsperger, C., Silva, R. M., Brandtzaeg, O. K., Lundanes, E., Wilson, S. R., Brown, R. C., Thomas, S. A., Bloom, S. R., & Dhillon, W. S. (2017).

Kisspeptin modulates sexual and emotional brain processing in humans. *The Journal of clinical investigation*, 127(2), 709-719. Doi: <https://doi.org/10.1172/JCI89519>.

Conway, B. R. (2018). The organization and operation of inferior temporal cortex. *Annual review of vision science*, 4, 381-402. Doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-vision-091517-034202>.

Craig, A. D. (2009). How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nature reviews neuroscience*, 10(1), 59-70. Doi: 10.1038/nrn2555.

Crespi, B. J. (2015). Oxytocin, testosterone, and human social cognition. *Biological Reviews*, 91(2), 390-408. Doi: <https://doi.org/10.1111/brv.12175>.

Cutini, S., Scatturin, P., Menon, E., Bisiacchi, P. S., Gamberini, L., Zorzi, M., & Dell'Acqua, R. (2008). Selective activation of the superior frontal gyrus in task-switching: an event-related fNIRS study. *Neuroimage*, 42(2), 945-955. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.05.013>.

D'Argembeau, A., Ruby, P., Collette, F., Degueldre, C., Baeteau, E., Luxen, A., Maquet, P., & Salmon, E. (2007). Distinct regions of the medial prefrontal cortex are associated with self-referential processing and perspective taking. *Journal of cognitive neuroscience*, 19(6), 935-944. Doi: <https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.6.935>.

De Rose, A. F., Gallo, F., Bini, P. M., Gattuccio, I., Chiriaco, V., & Terrone, C. (2019). Epidemiology of sexual disorders in general medical practice: an Italian survey. *Urologia Journal*, 86(2), 79-85. Doi: <https://doi.org/10.1177/0391560319842955>.

DelParigi, A., Chen, K., Salbe, A.D., Hill, J.O., Wing, R.R., Reiman, E.M. & Tataranni, P.A. (2006) Successful dieters have increased neural activity in cortical areas involved in the control of behavior. *Int. J. Obesity*, 31, 440-448. Doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803431>.

Downing, P. E., & Peelen, M. V. (2016). Body selectivity in occipitotemporal cortex: Causal evidence. *Neuropsychologia*, 83, 138-148. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.05.033>.

Duerden, E. G., Arsalidou, M., Lee, M., & Taylor, M. J. (2013). Lateralization of affective processing in the insula. *Neuroimage*, 78, 159-175. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.014>.

Eardley, I. (2002). Pathophysiology of erectile dysfunction. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 2(4), 272-276. Doi: <https://doi.org/10.1177/14746514020020040701>.

Egger, M., Smith, G. D., Schneider, M., Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*, 315(7109), 629-634.

Ernst, M., Nelson, E. E., McClure, E. B., Monk, C. S., Munson, S., Eshel, N., Zarah, E., Leibenluft, E., Zametkin, A., Towbin, K., Blair, J., Charney, D., & Pine, D. S. (2004). Choice selection and reward anticipation: an fMRI study. *Neuropsychologia*, 42(12), 1585-1597. Doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2004.05.011.

Faget, L., Zell, V., Souter, E., McPherson, A., Ressler, R., Gutierrez-Reed, N., Yoo, J. H., Dulcis, D., & Hnasko, T. S. (2018). Opponent control of behavioral reinforcement by inhibitory and excitatory projections from the ventral pallidum. *Nature communications*, 9(1), 1-14. Doi: 10.1038/s41467-018-03125-y.

Ferretti, A., Caulo, M., Del Gratta, C., Di Matteo, R., Merla, A., Montorsi, F., Pizzella, V., Pompa, P., Rigatti, P., Rossini, P. M., Salonia, A., Tartaro, A., Romani, G. L. (2005). Dynamics of male sexual arousal: Distinct components of brain activation revealed by fMRI. *NeuroImage*, 26, 1806-1096. Doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.03.025.

Frith, U., & Frith, C. D. (2003). Development and neurophysiology of mentalizing. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 358(1431), 459-473. Doi: <https://doi.org/10.1098/rstb.2002.1218>.

Gallagher, H. L., & Frith, C. D. (2003). Functional imaging of 'theory of mind'. *Trends in cognitive sciences*, 7(2), 77-83. Doi: [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(02\)00025-6](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(02)00025-6).

Gao, M., Feng, N., Guo, B., Wu, J., Sun, J., Zhang, L., Zeng, X., Guo, J., Yan, J., Liu, P., & Liu, P. (2020a). Striatum-related Intrinsic Connectivity Deficits in Lifelong Premature Ejaculation Patients. *Urology*, 1-6. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.06.001>.

Gao, M., Feng, N., Liu, X., Sun, J., Hou, G., Zhang, L., Yin, H., Guo, B., Wu, J., Huang, M., Yuan, J., Guo, J., & Liu, P. (2020b). Abnormal degree centrality in lifelong premature ejaculation patients: an fMRI study. *Brain Imaging and Behavior*, 1-8. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11682-020-00340-4>.

Georgiadis, J. R., & Holstege, G. (2005). Human brain activation during sexual stimulation of the penis. *Journal of Comparative Neurology*, 493(1), 33-38. Doi: <https://doi.org/10.1002/cne.20735>.

Georgiadis, J. R., Reinders, A. S., Paans, A. M., Renken, R., & Kortekaas, R. (2009). Men versus women on sexual brain function: prominent differences during tactile genital

stimulation, but not during orgasm. *Human brain mapping*, 30(10), 3089-3101. Doi: <https://doi.org/10.1002/hbm.20733>.

Georgiadis, J. R., Kringelbach, M. L. (2012). The human sexual response cycle: Brain imaging evidence linking sex to other pleasures. *Progress in Neurobiology*, 98(1), 49-81. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2012.05.004>.

Gilbert, S. J., Spengler, S., Simons, J. S., Steele, J. D., Lawrie, S. M., Frith, C. D., & Burgess, P. W. (2006). Functional specialization within rostral prefrontal cortex (area 10): a meta-analysis. *Journal of cognitive neuroscience*, 18(6), 932-948. Doi: <https://doi.org/10.1162/jocn.2006.18.6.932>.

Gilbert, S. J., Spengler, S., Simons, J. S., Frith, C. D., & Burgess, P. W. (2006). Differential functions of lateral and medial rostral prefrontal cortex (area 10) revealed by brain-behavior associations. *Cerebral cortex*, 16(12), 1783-1789. Doi: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj113>.

Gray, M. A., Harrison, N. A., Wiens, S., & Critchley, H. D. (2007). Modulation of emotional appraisal by false physiological feedback during fMRI. *PLoS one*, 2(6), e546. Doi: [10.1371/journal.pone.0000546](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000546).

Graziottin, A. (2004). Sexual arousal: similarities and differences between men and women. *The Journal of Men's Health & Gender*, 1(2-3), 215-223. Doi: [10.1016/j.jmhg.2004.07.026](https://doi.org/10.1016/j.jmhg.2004.07.026).

Greicius, M. D., Supekar, K., Menon, V., & Dougherty, R. F. (2009). Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cerebral cortex*, 19(1), 72-78. Doi: [10.1093/cercor/bhn059](https://doi.org/10.1093/cercor/bhn059).

Hare, T. A., Camerer, C. F. & Rangel, A. (2009) Self-control in decision-making involves modulation of the vmPFC valuation system. *Science*, 324, 646-648. Doi: <https://doi.org/10.1126/science.1168450>.

Holloway, Z. R., Freels, T. G., Comstock, J. F., Nolen, H. G., Sable, H. J., & Lester, D. B. (2019). Comparing phasic dopamine dynamics in the striatum, nucleus accumbens, amygdala, and medial prefrontal cortex. *Synapse*, 73(2), 1-15. Doi: <https://doi.org/10.1002/syn.22074>.

Holstege, G., Georgiadis, J. R., Paans, A. M., Meiners, L. C., van der Graaf, F. H., & Reinders, A. S. (2003). Brain activation during human male ejaculation. *Journal of Neuroscience*, 23(27), 9185-9193. Doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-27-09185.2003>.

Hull, E. M., Lorrain, D. S., Du, J., Matuszewich, L., Lumley, L. A., Putnam, S. K., & Moses, J. (1999). Hormone-neurotransmitter interactions in the control of sexual behavior. *Behavioural Brain Research*, 105(1), 105–116. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(99\)00086-8](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(99)00086-8).

Ishai, A. (2007). Sex, beauty and the orbitofrontal cortex. *International journal of Psychophysiology*, 63(2), 181-185. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2006.03.010>

Janak, P. H., & Tye, K. M. (2015). From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature*, 517(7534), 284-292. Doi: 10.1038/nature14188.

Jin, C., Guan, M., Dong, M., Wu, J., He, Z., Chen, X., Shi, D., Ren,, J., Shi, G., & Zhang, X. (2018). Aberrant baseline brain activity in psychogenic erectile dysfunction patients: a resting state fMRI study. *Brain imaging and behavior*, 12(5), 1393-1404. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11682-017-9805-9>.

Julien, E., & Over, R. (1988). Male sexual arousal across five modes of erotic stimulation. *Archives of Sexual Behavior*, 17(2), 131-143. Doi: <https://doi.org/10.1007/BF01542663>.

Karama, S., Lecours, A. R., Leroux, J.-M., Bourgouin, P., Beaudoin, G., Joubert, S., Beaugregard, M. (2002). Areas of brain activation in males and females during viewing of erotic film excerpts. *Human Brain Mapping*, 16(1), 1-13. Doi: 10.1002/hbm.10014.

Karnath, H. O., Baier, B., & Nägele, T. (2005). Awareness of the functioning of one's own limbs mediated by the insular cortex?. *Journal of Neuroscience*, 25(31), 7134-7138. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.1590-05.2005.

Kell, C. A., Kriegstein, K. V., Rösler, A., Kleinschmidt, A., & Laufs, H. (2005). The sensory cortical representation of the human penis: revisiting somatotopy in the male homunculus. *Journal of Neuroscience*, 25(25), 5984-5987. Doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0712-05.2005>.

Killgore, W. D. S., Young, A. D., Femia, L. A., Bogorodzki, P., Rogowska, J. & Yurgelun-Todd, D.A. (2003) Cortical and limbic activation during viewing of high-versus low-calorie foods. *NeuroImage*, 19, 1381–1394. Doi: [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00191-5](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00191-5).

Kim, S. W., Sohn, D.W., Cho, Y H., Lee, K U., Juh, R., Ahn, K J., Chung, Y A., Han, S I., Lee, K. H., Lee, C.U., Chae, J-H. (2006). Brain activation by visual erotic stimuli in

healthy middle aged males. *International Journal of Impotence Research*, 18, 452-457. Doi: 0955-9930/06.

Krassas, G. E., Tziomalos, K., Papadopoulou, F., Pontikides, N., & Perros, P. (2008). Erectile dysfunction in patients with hyper-and hypothyroidism: how common and should we treat?. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(5), 1815-1819. Doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2259>.

Landis, J. R., & Koch, G. G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 33, 159-174. Doi: <https://www.jstor.org/stable/2529310>.

Laumann, E. O., Nicolosi, A., Glasser, D. B., Paik, A., Gingell, C., Moreira, E., & Wang, T. (2005). Sexual problems among women and men aged 40–80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *International journal of impotence research*, 17(1), 39-57. Doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3901250>.

Lee, S. W., Lee, J. H., Sung, H. H., Park, H. J., Park, J. K., Choi, S. K., & Kam, S. C. (2013). The prevalence of premature ejaculation and its clinical characteristics in Korean men according to different definitions. *International journal of impotence research*, 25(1), 12-17. Doi: 10.1038/ijir.2012.27.

Lee, T. M., Chan, C. C., Han, S. H., Leung, A. W., Fox, P. T., & Gao, J. H. (2008). An event-related fMRI study on risk taking by healthy individuals of high or low impulsiveness. *Neuroscience Letters*, 438(2), 138-141. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.04.061>.

Li, W., Qin, W., Liu, H., Fan, L., Wang, J., Jiang, T., & Yu, C. (2013). Subregions of the human superior frontal gyrus and their connections. *Neuroimage*, 78, 46-58. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.011>.

Lindquist, M. A. (2008). The statistical analysis of fMRI data. *Statistical science*, 23(4), 439-464. Doi: 10.1214/09-STS282.

Liu, Q., Zhang, P., Pan, J., Li, Z., Liu, J., Li, G., Qin, W., You, Y., Sun, J., Dong, M., Gong, Q., Guo, J., & Dong, M. (2015). Cerebral activity changes in different traditional Chinese medicine patterns of psychogenic erectile dysfunction patients. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2015, 1-9 Doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/503536>.

Lockhat, Y., Ross, A., Ramlachan, P., & Rangiah, C. (2013). The prevalence of erectile dysfunction at a primary healthcare clinic in Durban, KwaZulu-Natal. *South African Family Practice*, 55(3), 289-293. Doi: <https://doi.org/10.1080/20786204.2013.10874352>

Lorrain, D. S., Riolo, J. V., Matuszewich, L., & Hull, E. M. (1999). Lateral hypothalamic serotonin inhibits nucleus accumbens dopamine: implications for sexual satiety. *Journal of Neuroscience*, 19(17), 7648-7652. Doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-17-07648>.

Lu, J., Zhang, X., Wang, H., Qing, Z., Han, P., Li, M., Xia, J., Chen, F., Yang, B., Zhu, B., Dai, Y., & Zhang, B. (2018). Short-and long-range synergism disorders in lifelong premature ejaculation evaluated using the functional connectivity density and network property. *NeuroImage: Clinical*, 19, 607-615. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.05.025>.

Luck, D., Danion, J. M., Marrer, C., Pham, B. T., Gounot, D., & Foucher, J. (2010). The right parahippocampal gyrus contributes to the formation and maintenance of bound information in working memory. *Brain and cognition*, 72(2), 255-263. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.09.009>.

Malik, S., McGlone, F. & Dagher, A. (2011) State of expectancy modulates the neural response to visual food stimuli in humans. *Appetite*, 56, 302–309. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2011.01.005>.

Maseroli, E., Corona, G., Rastrelli, G., Lotti, F., Cipriani, S., Forti, G., Mannucci, E., & Maggi, M. (2015). Prevalence of endocrine and metabolic disorders in subjects with erectile dysfunction: a comparative study. *The journal of sexual medicine*, 12(4), 956-965. Doi: <https://doi.org/10.1111/jsm.12832>.

Masters, W. H., & Johnson, V. E. (1966). *Human sexual response*. Boston: Little Brown.

McCaffery, J.M., Haley, A.P., Sweet, L.H., Phelan, S., Raynor, H.A., Del Parigi, A., Cohen, R. & Wing, R.R. (2009) Differential functional magnetic resonance imaging response to food pictures in successful weight-loss maintainers relative to normal-weight and obese controls. *Am. J. Clin. Nutr.*, 90, 928–934. Doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27924>

Modinos, G., Ormel, J., & Aleman, A. (2009). Activation of anterior insula during self-reflection. *PloS one*, 4(2), e4618. Doi: [10.1371/journal.pone.0004618](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004618)

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2010). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*, 8(5), 336-341. Doi: [10.1016/j.ijsu.2010.02.007](https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2010.02.007)

Moll, J., de Oliveira-Souza, R., Eslinger, P. J., Bramati, I. E., Mourão-Miranda, J., Andreiuolo, P. A., & Pessoa, L. (2002). The neural correlates of moral sensitivity: a

functional magnetic resonance imaging investigation of basic and moral emotions. *Journal of neuroscience*, 22(7), 2730-2736. Doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-07-02730.2002>

Montorsi, F., Perani, D., Anchisi, D., Salonia, A., Scifo, P., Rigioli, P., Zanoni, M., Heaton, J. P. W., Rigatti, P., & Fazio, F. (2003a). Apomorphine-induced brain modulation during sexual stimulation: a new look at central phenomena related to erectile dysfunction. *International Journal of Impotence Research*, 15(3), 203-209. Doi: 10.1038/sj.ijir.3900999.

Montorsi, F., Perani, D., Anchisi, D., Salonia, A., Scifo, P., Rigioli, P., Deho, F., Vito, M. L. D., Heaton, J., Rigatti, P., & Fazio, F. (2003b). Brain activation patterns during video sexual stimulation following the administration of apomorphine: results of a placebo-controlled study. *European urology*, 43(4), 405-411. Doi: 10.1016/S0302-2838(03)00053-8.

Moulier, V., Mouras, H., Péligrini-Issac, M., Glutron, D., Rouxel, R., Grandjean, B., Bittoun, J. & Stoléru, S. (2006). Neuroanatomical correlates of penile erection evoked by photographic stimuli in human males. *Neuroimage*, 33(2), 689-699. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.06.037>.

Mouras, H., Stoléru, S., Moulier, V., Péligrini-Issac, M., Rouxel, R., Grandjean, B., Glutron, D. & Bittoun, J. (2008). Activation of mirror-neuron system by erotic video clips predicts degree of induced erection: an fMRI study. *Neuroimage*, 42(3), 1142-1150. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.05.051>.

Mourikis, I., Antoniou, M., Matsouka, E., Voursora, E., Tzavara, C., Ekizoglou, C., Papadimitriou, G. N., Vaidakis, N., & Zervas, I. M. (2015). Anxiety and depression among Greek men with primary erectile dysfunction and premature ejaculation. *Annals of general psychiatry*, 14(1), 1-8. Doi: 10.1186/s12991-015-0074-y.

Moreno, S. G., Sutton, A. J., Ades, A. E., Stanley, T. D., Abrams, K. R., Peters, J. L., & Cooper, N. J. (2009). Assessment of regression-based methods to adjust for publication bias through a comprehensive simulation study. *BMC medical research methodology*, 9(1), 2. Doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-9-2>.

Muneer, A., Kalsi, J., Nazareth, I., & Arya, M. (2014). Erectile dysfunction. *BMJ*, 348, 1-9. Doi: 10.1136/bmj.g129.

Mulhall, J., Teloken, P., & Barnas, J. (2009). Vasculogenic erectile dysfunction is a predictor of abnormal stress echocardiography. *The Journal of Sexual Medicine*, 6(3), 820-825. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2008.01087.x>.

Namkung, H., Kim, S. H., & Sawa, A. (2017). The insula: an underestimated brain area in clinical neuroscience, psychiatry, and neurology. *Trends in neurosciences*, 40(4), 200-207. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2017.02.002>.

Nehra, A., & Moreland, R. B. (2001). Neurologic erectile dysfunction. *Urologic Clinics of North America*, 28(2), 289-308. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0094-0143\(05\)70139-7](https://doi.org/10.1016/S0094-0143(05)70139-7).

Nelson, S. M., Dosenbach, N. U., Cohen, A. L., Wheeler, M. E., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2010). Role of the anterior insula in task-level control and focal attention. *Brain structure and function*, 214(5-6), 669-680. Doi: 10.1007/s00429-010-0260-2.

Nichols, T. E., Das, S., Eickhoff, S. B., Evans, A. C., Glatard, T., Hanke, M., Kriegeskorte, N., Milham, M. P., Poldrack, R. A., Poline, J. B., Proal, E., Thirion, B., Essen, D. C. V., White, T. & Yeo, B. T. T. (2017). Best practices in data analysis and sharing in neuroimaging using MRI. *Nature neuroscience*, 20(3), 299-303. Doi: <https://doi.org/10.1038/nn.4500>.

Nunes, K. P., Labazi, H., & Webb, R. C. (2012). New insights into hypertension-associated erectile dysfunction. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 21(2), 1-12. Doi: 10.1097/MNH.0b013e32835021bd.

O'Doherty, J., Winston, J., Critchley, H., Perrett, D., Burt, D. M., & Dolan, R. J. (2003). Beauty in a smile: the role of medial orbitofrontal cortex in facial attractiveness. *Neuropsychologia*, 41(2), 147-155. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(02\)00145-8](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(02)00145-8).

Oei, N. Y., Rombouts, S. A., Soeter, R. P., Van Gerven, J. M., & Both, S. (2012). Dopamine modulates reward system activity during subconscious processing of sexual stimuli. *Neuropsychopharmacology*, 37(7), 1729-1737. Doi: 10.1038/npp.2012.19.

Orlov, T., Makin, T. R., & Zohary, E. (2010). Topographic representation of the human body in the occipitotemporal cortex. *Neuron*, 68(3), 586-600. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.09.032>.

Park, K., Kang, K. H., Seo, J. J., Kim, H. J., Ryu, S. B., Jeong, G. W. (2001). Blood-oxygenation-level-dependent functional magnetic resonance imaging for evaluating cerebral regions of female sexual arousal response. *Urology*, 57(6), 1189-1194. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(01\)00992-X](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(01)00992-X).

Qin, P., & Northoff, G. (2011). How is our self related to midline regions and the default-mode network?. *Neuroimage*, 57(3), 1221-1233. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.028>.

Quintas-Gomes, A. L., & Nobre, P. J. (2014). Prevalence of sexual problems in Portugal: Results of a population-based study using a stratified sample of men aged 18 to 70 years. *Journal of Sex Research*, 51(1), 13-21. Doi: <https://doi.org/10.1080/00224499.2012.744953>.

Radua, J., & Mataix-Cols, D. (2012). Meta-analytic methods for neuroimaging data explained. *Biology of mood & anxiety disorders*, 2(1), 6. Doi: <http://www.biolmoodanxietydisord.com/content/2/1/6>.

Radua, J., Mataix-Cols, D., Phillips, M. L., El-Hage, W., Kronhaus, D. M., Cardoner, N., & Surguladze, S. (2012). A new meta-analytic method for neuroimaging studies that combines reported peak coordinates and statistical parametric maps. *European psychiatry*, 27(8), 605-611. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.04.001>.

Radua, J., Rubia, K., Canales-Rodríguez, E. J., Pomarol-Clotet, E., Fusar-Poli, P., & Mataix-Cols, D. (2014). Anisotropic kernels for coordinate-based meta-analyses of neuroimaging studies. *Frontiers in psychiatry*, 5(13), 1-8. Doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00013>.

Rajkumar, R. P., & Kumaran, A. K. (2014). The association of anxiety with the subtypes of premature ejaculation: a chart review. *The primary care companion for CNS disorders*, 16(4), 1-11. Doi: 10.4088/PCC.14m01630.

Rao, T. S., Darshan, M. S., & Tandon, A. (2015). An epidemiological study of sexual disorders in south Indian rural population. *Indian journal of psychiatry*, 57(2), 1-22. Doi: 10.4103/0019-5545.158143.

Redouté, J., Stoléru, S., Grégoire, M. C., Costes, N., Cinotti, L., Lavenne, F., Le Bars, D., Forest, M. G. & Pujol, J. F. (2000). Brain processing of visual sexual stimuli in human males. *Human brain mapping*, 11(3), 162-177. Doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0193\(200011\)11:3<162::AID-HBM30>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/1097-0193(200011)11:3<162::AID-HBM30>3.0.CO;2-A).

Root, D. H., Melendez, R. I., Zaborszky, L., & Napier, T. C. (2015). The ventral pallidum: Subregion-specific functional anatomy and roles in motivated behaviors. *Progress in neurobiology*, 130, 29-70. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.03.005>.

Rosen, R. C., Riley, A., Wagner, G., Osterloh, I. H., Kirkpatrick, J., & Mishra, A. (1997). The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*, 49(6), 822-830. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(97\)00238-0](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(97)00238-0).

Rosen, R. C., Cappelleri, J. C., Smith, M. D., Lipsky, J., & Pena, B. M. (1999). Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *International journal of impotence research*, 11(6), 319-326. Doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3900472>.

Rosen, R. C. (2001). Psychogenic erectile dysfunction: classification and management. *Urologic Clinics of North America*, 28(2), 269-278. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0094-0143\(05\)70137-3](https://doi.org/10.1016/S0094-0143(05)70137-3).

Rupp, H. A., & Wallen, K. (2008). Sex differences in response to visual sexual stimuli: A review. *Archives of sexual behavior*, 37(2), 206-218. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10508-007-9217-9>.

Rushworth, M. F., Passingham, R. E., & Nobre, A. C. (2002). Components of switching intentional set. *Journal of cognitive neuroscience*, 14(8), 1139-1150. Doi: <https://doi.org/10.1162/089892902760807159>.

Seidel, E. M., Pfabigan, D. M., Hahn, A., Sladky, R., Grahl, A., Paul, K., Kraus, C., Kublbock, M., Kranz, G. S., Hummer, A., Lanzenberger, R., Windischberger, C., & Lamm, C. (2015). Uncertainty during pain anticipation: the adaptive value of preparatory processes. *Human Brain Mapping*, 36(2), 744-755. Doi: <https://doi.org/10.1002/hbm.22661>.

Serefoglu, E. C., & Saitz, T. R. (2012). New insights on premature ejaculation: a review of definition, classification, prevalence and treatment. *Asian journal of andrology*, 14(6), 822-829. Doi: 10.1038/aja.2012.108.

Shaeer, K. Z. M., Osegbe, D. N., Siddiqui, S. H., Razzaque, A., Glasser, D. B., & Jaguste, V. (2003). Prevalence of erectile dysfunction and its correlates among men attending primary care clinics in three countries: Pakistan, Egypt, and Nigeria. *International journal of impotence research*, 15(1), S8-S14. Doi: 10.1038/sj.ijir.3900971.

Shamloul, R., & Ghanem, H. (2013). Erectile dysfunction. *The Lancet*, 381, 153-165. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60520-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60520-0).

Simmons, A., Strigo, I., Matthews, S. C., Paulus, M. P., & Stein, M. B. (2006). Anticipation of aversive visual stimuli is associated with increased insula activation in

anxiety-prone subjects. *Biological psychiatry*, 60(4), 402-409. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.04.038>.

Smith, K. S., Tindell, A. J., Aldridge, J. W., & Berridge, K. C. (2009). Ventral pallidum roles in reward and motivation. *Behavioural brain research*, 196(2), 155-167. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.09.038>.

Stein, M. B., Simmons, A. N., Feinstein, J. S., & Paulus, M. P. (2007). Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects. *American Journal of Psychiatry*, 164(2), 318-327. Doi: [doi/full/10.1176/ajp.2007.164.2.318](https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.2.318).

Stoléro, S., Grégoire, M. C., Gérard, D., Decety, J., Lafarge, E., Cinotti, L., Lavenne, F., Le Bars, D., Vernet-Maury, E., Rada, H., Collet, C., Mazoyer, B., Forest, M. G., Magnin, F., Spira, A., Comar, D. (1999). Neuroanatomical Correlates of Visually Evoked Sexual Arousal in Human Males. *Archives of Sexual Behavior*, 28(1), 1-21. Doi: [0004-0002/99/0200-0001\\$](https://doi.org/10.1004-0002/99/0200-0001$).

Stoléro, S. & Mouras, H. (2007). Brain Functional Imaging Studies of Sexual Desire and Arousal in Human Males. In E. Janssen, *The Psychophysiology of sex* (pp. 3-34). Bloomington, The Kinsey Institute for Research in Sex, Gender, and Reproduction, Inc.

Stoléro, S., Fonteille, V., Cornélis, C., Joyal, C., Moulrier, V. (2012). Functional neuroimaging studies of sexual arousal and orgasm in healthy men and women: A review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(6), 1481–1509. Doi: [10.1016/j.neubiorev.2012.03.006](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.03.006).

Sturm, V. E., Sollberger, M., Seeley, W. W., Rankin, K. P., Ascher, E. A., Rosen, H. J., Miller, B. L., & Levenson, R. W. (2013). Role of right pregenual anterior cingulate cortex in self-conscious emotional reactivity. *Social cognitive and affective neuroscience*, 8(4), 468-474. Doi: <https://doi.org/10.1093/scan/nss023>.

Sumich, A., Kumari, V., & Sharma, T. (2003). Neuroimaging of sexual arousal: research and clinical utility. *Hospital Medicine*, 64(1), 28–33. Doi: [10.12968/hosp.2003.64.1.2378](https://doi.org/10.12968/hosp.2003.64.1.2378).

Sundaram, T., Jeong, G. W., Kim, T. H., Kim, G. W., Baek, H. S., & Kang, H. K. (2010). Time-course analysis of the neuroanatomical correlates of sexual arousal evoked by erotic video stimuli in healthy males. *Korean Journal of Radiology*, 11(3), 278-285. Doi: [10.3348/kjr.2010.11.3.278](https://doi.org/10.3348/kjr.2010.11.3.278).

Symonds, T., Perelman, M. A., Althof, S., Giuliano, F., Martin, M., May, K., Abraham, L., Crossland, A., & Morris, M. (2007). Development and validation of a premature ejaculation diagnostic tool. *European urology*, 52(2), 565-573. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.01.028>.

Teles, A. G., Carreira, M., Alarcão, V., Sociol, D., Aragüés, J. M., Lopes, L., Mascarenhas, M., & e Costa, J. G. (2008). Prevalence, severity, and risk factors for erectile dysfunction in a representative sample of 3,548 portuguese men aged 40 to 69 years attending primary healthcare centers: results of the Portuguese erectile dysfunction study. *The journal of sexual medicine*, 5(6), 1317-1324. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2007.00745.x>.

Terasawa, Y., Fukushima, H., & Umeda, S. (2013). How does interoceptive awareness interact with the subjective experience of emotion? An fMRI study. *Human brain mapping*, 34(3), 598-612. Doi: [10.1002/hbm.21458](https://doi.org/10.1002/hbm.21458).

Tops, M., & Boksem, M. A. (2011). A potential role of the inferior frontal gyrus and anterior insula in cognitive control, brain rhythms, and event-related potentials. *Frontiers in psychology*, 2(330), 1-14. Doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00330>.

Vogt, B. A. (2005). Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(7), 533-544. Doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0737-15>.

Völlm, B. A., Taylor, A. N., Richardson, P., Corcoran, R., Stirling, J., McKie, S., Deakin, J. F. W. & Elliott, R. (2006). Neuronal correlates of theory of mind and empathy: a functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *Neuroimage*, 29(1), 90-98. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.07.022>.

Voon, V., Mole, T. B., Banca, P., Porter, L., Morris, L., Mitchell, S., Lapa, T. R., Karr, J., Harrison, N. A., Potenza, M. N., & Irvine, M. (2014). Neural correlates of sexual cue reactivity in individuals with and without compulsive sexual behaviours. *PloS one*, 9(7), e102419. Doi: [10.1371/journal.pone.0102419](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102419).

Waldinger, M. D., Hengeveld, M. W., Zwinderman, A. H., & Olivier, B. (1998). An empirical operationalization study of DSM-IV diagnostic criteria for premature ejaculation. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 2(4), 287-293. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102419>.

Waldinger, M. D. (2007). Premature ejaculation: state of the art. *Urologic Clinics of North America*, 34(4), 591-599. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2007.08.011>.

Walter, M., Bermpohl, F., Mouras, H., Schiltz, K., Tempelmann, C., Rotte, M., Heinze, H., J., Bogerts, B. & Northoff, G. (2008). Distinguishing specific sexual and general emotional effects in fMRI—Subcortical and cortical arousal during erotic picture viewing. *Neuroimage*, 40(4), 1482-1494. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.01.040>.

Wang, W., Fan, J., Huang, G., Zhu, X., Tian, Y., Tan, H., & Su, L. (2017). Meta-analysis of prevalence of erectile dysfunction in mainland China: Evidence based on epidemiological surveys. *Sexual medicine*, 5(1), e19-e30. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2016.10.001>.

Wang, Y., Dong, M., Guan, M., Wu, J., He, Z., Zou, Z., Chen, X., Shi, D., Liang, J., & Zhang, X. (2017). Aberrant insula-centered functional connectivity in psychogenic erectile dysfunction patients: a resting-state fMRI study. *Frontiers in human neuroscience*, 11, 1-8. Doi: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00221>.

Ward, A. M., Schultz, A. P., Huijbers, W., Van Dijk, K. R., Hedden, T., & Sperling, R. A. (2014). The parahippocampal gyrus links the default-mode cortical network with the medial temporal lobe memory system. *Human brain mapping*, 35(3), 1061-1073. Doi: <https://doi.org/10.1002/hbm.22234>.

Wells, G., Shea, B., O'Connell, D., Peterson, J., Welch, V., Losos, M., & Tugwell, P. (2014). Newcastle-Ottawa quality assessment scale cohort studies. Retirado a 22 de Setembro de 2020. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

Wiech, K., Lin, C. S., Brodersen, K. H., Bingel, U., Ploner, M., & Tracey, I. (2010). Anterior insula integrates information about salience into perceptual decisions about pain. *Journal of Neuroscience*, 30(48), 16324-16331. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.2087-10.2010.

Wood, J. N., Romero, S. G., Knutson, K. M., & Grafman, J. (2005). Representation of attitudinal knowledge: role of prefrontal cortex, amygdala and parahippocampal gyrus. *Neuropsychologia*, 43(2), 249-259. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.11.011>.

Xu, Z., Yang, X., Gao, M., Liu, L., Sun, J., Liu, P., & Qin, W. (2019). Abnormal resting-state functional connectivity in the whole brain in lifelong premature ejaculation patients based on machine learning approach. *Frontiers in neuroscience*, 13, 1-7. Doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00448>.

Yang, X., Gao, M., Zhang, L., Liu, L., Liu, P., Sun, J., Xi, Y., Yin, H., & Qin, W. (2018). Central neural correlates during inhibitory control in lifelong premature ejaculation patients. *Frontiers in human neuroscience*, 12, 1-9. Doi: 10.3389/fnhum.2018.00206.

Zhang, B., Lu, J., Xia, J., Wang, F., Li, W., Chen, F., Han, Y., Chen, Y., Zhu, B., Qing, Z., Zhang, X., & Zhang, X. (2017). Functional insights into aberrant brain responses and integration in patients with lifelong premature ejaculation. *Scientific reports*, 7(1), 1-11. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00421-3>.

Zhang, T., Tang, D., Cai, H., Zhang, B., Yang, Y., Zhang, C., Zhao, W., Zhu, J., Zhang, X., & Yu, Y. (2020). Selective Functional Hyperconnectivity in the Middle Temporal Gyrus Subregions in Lifelong Premature Ejaculation. *The Journal of Sexual Medicine*, 17(8), 1457-1466. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.05.006>.

Zung, W. W. (1965). A self-rating depression scale. *Archives of General Psychiatry*, 12(1), 63-70. Doi: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1965.01720310065008>

Zung, W. W. (1971). A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics: Journal of Consultation and Liaison Psychiatry*, 12(6), 371-379. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(71\)71479-0](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(71)71479-0).

ANEXOS

Tabela 10

COBIDAS report: Design experimental dos estudos de disfunção erétil.

	Cera e col. (2012)	Cera e col. (2014)	Chen e col. (2017)	Jin e col. (2018)	Liu e col. (2015)	Montorsi e col. (2003a)	Montorsi e col. (2003b)	Wang e col. (2017)
Número de sujeitos								
1. Sujeitos que participaram e foram analisados	S	S	S	S	S	S	S	S
Critérios de inclusão e estatísticas descritivas								
1. Idade	S	S	S	S	S	S	S	S
2. Sexo	S	S	S	S	S	S	S	S
3. Etnia	S	S	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
4. Educação	S	S	S	S	N/A	N/A	N/A	S
5.. Lateralidade da mão	S	S	S	S	S	N/A	N/A	S
6. Critérios de exclusão	S	S	S	S	S	N/A	N/A	S
7. Critérios clínicos	S	S	S	S	S	S	S	S
8. Instrumentos clínicos	S	S	S	S	S	N/A	N/A	S
9. Estratégia para a integração	S	S	S	S	S	N/A	N/A	S
10. População e estratégia de recrutamento	S	S	N/A	S	S	S	N/A	S
11. Ordem do <i>scanning</i> dos participantes	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
12. Medidas neurocognitivas	S	S	S	S	S	S	S	S
Considerações éticas								
1. Aprovação ética	S	S	S	S	S	S	S	S

2. Consentimento informado	S	S	N/A	S	S	S	S	S
Especificidades de <i>design</i>								
1. Tipo de <i>design</i>	S	S	S	S	S	S	S	S
2. Condição e estímulo	S	S	S	S	S	S	S	S
3. Número de blocos, ensaios e unidades experimentais	S	N/A	N	S	S	S	S	N/A
4. Tempo e duração	S	S	N/A	N/A	N/A	S	S	N/A
5. Duração da sessão experimental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	S	S	N/A
6. Otimização do <i>design</i>	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
7. Apresentação do <i>Software</i>	S	S	S	S	S	S	S	S
Especificação do tarefa								
1. Condição	S	S	N/A	S	S	S	S	S
2. Instruções	S	S	N/A	S	S	S	S	S
3. Estímulo	S	S	N/A	N/A	N/A	S	S	N/A
4. Randomização	S	N/A	N/A	N/A	N/A	S	S	N/A
5. Ordem dos <i>Run's</i>	S	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Análise de Poder								
1. Resultados	S	S	S	S	S	S	S	S
2. Parâmetros de poder	S	S	S	S	S	S	S	S
Performance comportamental								
1. Variáveis gravadas	S	S	S	S	S	N/A	N/A	S
2. Sumário estatísticos	S	S	S	S	S	N/A	N/A	S

Tabela 11

COBIDAS report: Tabela de aquisição do MRI sobre os estudos de disfunção erétil.

	Cera e col. (2012)	Cera e col. (2014)	Chen e col. (2017)	Jin e col. (2018)	Liu e col. (2015)	Montorsi e col. (2003a)	Montorsi e col. (2003b)	Wang e col. (2017)
Preparação dos sujeitos								
1. <i>Mock Scanning</i>	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
2. Acomodações especiais	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
3. Contacto com os experimentadores	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Descrição do sistema de MRI								
1. <i>Scanner</i>	S	S	S	S	S	S	S	S
2. <i>Coil</i>	S	S	S	S	S	S	S	S
3. Modificações significativas de <i>hardware</i>	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
4. Versão de <i>Software</i>	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Aquisição de MRI								
1. Tipo de <i>Pulse sequence</i>	S	N/A	S	S	S	S	S	S
2. Tipo de <i>imaging</i>	S	S	S	S	S	S	S	S
3. Sequência essencial e Pâmetros de <i>Imaging</i>	S	S	S	S	S	S	S	S
4. Codificação de fase	S	S	N/A	N/A	S	N/A	N/A	N/A
5. Método <i>imaging</i> paralelo e pâmetros	S	S	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
6. Supressão de gordura	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
7. <i>Shimming</i>	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
8. Ordem das fatias e <i>timing</i>	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

9. <i>Brain coverage</i>	S	S	S	S	S	S	S	S
10. <i>Scanner-side preprocessing</i>	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
11. Estabilização do T1	N/A	S	S	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
12. Perusão: <i>Arterial spin Labelling MRI</i>	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
13. Perusão: Dinâmicas de contraste susceptibilidade MRI	N/A	S	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Qualidade de controlo preliminar								
1. Monitorização do movimento	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
6. Otimização do <i>design</i>	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Tabela 12

COBIDAS *report*: Tabela de pré-processamento dos dados sobre os estudos de disfunção erétil.

	Cera e col. (2012)	Cera e col. (2014)	Chen e col. (2017)	Jin e col. (2018)	Liu e col. (2015)	Montorsi e col. (2003a)	Montorsi e col. (2003b)	Wang e col. (2017)
1. <i>Software</i>	S	S	N	S	S	S	S	S
2. Estabilização T1	N/A	N/A	N/A	S	S	N/A	N/A	S
3. Extração	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
4. Segmentação	N/A	S	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
5. <i>Slice scan-time correction</i>	S	S	S	S	N/A	N/A	N/A	S
6. Correção do movimento	N/A	S	S	S	S	N/A	S	S
7. Correção da distorção do gradiente	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
8. <i>Diffusion MRI Eddy</i> corrente correção	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

9. Estimação da difusão	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
10. Processamento da difusão	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
11. Difusão de Tratografia	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
12. Perfusão: <i>Arterial Spin Labeling</i>	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
13. Perfusão: susceptibilidade dinâmica contraste do MRI	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
14. Função-estrutura (intra-sujeito) corregistração	N	S	S	S	N/A	S	S	S
15. Correção distorção	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
16. Registração intersujeito	S	S	S	S	S	S	S	S
17. Correção de intensidade	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
18. Remoção dos artefactos e do barulho	S	N/A	S	S	S	S	S	S
19. <i>Volume Censoring</i>	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
20. Características do <i>resting-state</i> fMRI	N/A	N/A	S	S	S	N/A	N/A	S
21. Suavização espacial	N/A	N/A	S	S	S	N/A	N/A	S
22. Qualidade do controlo da apresentação	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Tabela 13

COBIDAS report: Tabela do modelo estatístico dos dados dos estudos de disfunção erétil.

	Cera e col. (2012)	Cera e col. (2014)	Chen e col. (2017)	Jin e col. (2018)	Liu e col. (2015)	Montorsi e col. (2003a)	Montorsi e col. (2003b)	Wang e col. (2017)
1. Variável dependente: Dados submetidos ao <i>modeling</i> estatístico	S	S	S	S	S	S	S	S

2. Variável dependente: Região espacial modelada	S	S	S	S	S	S	S	S
3. Variáveis independentes	S	S	S	S	S	S	S	S
4. Tipo de modelo	S	S	S	S	S	S	S	S
5. <i>Settings</i> do modelo	S	S	S	S	S	S	S	S
6. Inferência: contraste/efeito	S	N/A	S	S	S	S	S	S
7. Inferência: procura de região	S	S	S	S	N/A	S	S	S
8. Inferência: Tipo de estatística	S	S	S	S	S	S	S	S
9. Inferência: computação p-value	S	S	S	S	S	S	S	S
10. Inferência: múltipla correção de testagem	S	S	S	S	S	N/A	N/A	S
Conetividade funcional								
1. <i>Confound adjustment & filtering</i>	N/A	N/A	S	S	S	N/A	N/A	S
2. Método multivariado: <i>Independent component analysis</i>	N/A	S	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
3. Definição das variáveis dependentes	S	S	S	S	N/A	S	S	S
4. Modelo/medida de conectividade funcional	N/A	S	S	S	S	N/A	N/A	S
5. Efetividade de conetividade	N/A	N/A	S	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
6. Análise de gráfico	N/A	N/A	S	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Modelo multivariado e análise preditiva								
7. Variáveis independentes	S	S	S	S	S	S	S	S
8. Caractrísticas de extração e dimensão de redução	N/A	S	N/A	N/A	S	N/A	N/A	N/A
9. Modelo	S	S	S	S	S	S	S	S
10. Método de aprendizagem	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

11. Procedimentos de treino	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
12. Métricas de avaliação: Resposta discreta	N/A	N/A	N/A	N/A	S	N/A	N/A	S
13. Métricas de avaliação: Resposta contínua	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
14. Métricas de avaliação: análise de similaridade representacional	S	S	N/A	S	S	S	S	S
15. Métricas de avaliação: Significância	S	S	S	S	S	S	S	S
16. <i>Fit interpretation</i>	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Tabela 14

COBIDAS report: Tabela de apresentação dos resultados dos dados sobre os estudos de disfunção erétil.

	Cera e col. (2012)	Cera e col. (2014)	Chen e col. (2017)	Jin e col. (2018)	Liu e col. (2015)	Montorsi e col. (2003a)	Montorsi e col. (2003b)	Wang e col. (2017)
1. Efeitos testados	S	S	S	S	S	S	S	S
2. Dados extraídos	S	S	S	S	S	S	S	S
3. Tabelas de coordenadas	S	S	S	S	S	S	S	S
4. <i>Unthresholded maps</i>	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
5. <i>Extracted data</i>	N/A	S	S	N/A	N/A	S	S	S
6. Características espaciais	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Conetividade funcional								
1. Análise ICA	N/A	S	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
2. Análise de Gráfico: hipótese nula	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Modelo multivariado e análise preditiva

1. Avaliação métrica otimizada	N/A	S	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
--------------------------------	-----	---	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Tabela 15

COBIDAS report: Design experimental dos estudos de ejaculação precoce.

	Gao e col. (2020a)	Gao e col. (2020b)	Lu e col. (2018)	Xu e col. (2019)	Yang e col. (2018)	Zhang e col. (2017)	Zhang e col. (2020)
Número dos sujeitos							
1. Sujeitos que participaram e foram analisados	S	S	S	S	S	S	S
Critérios de inclusão e estatísticas descritivas							
1. Idade	S	S	S	S	S	S	S
2. Sexo	S	S	S	S	S	S	S
3. Etnia	N/A	S	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
4. Educação	N/A	N/A	S	N/A	N/A	S	S
5. Lateralidade da mão	S	S	S	S	S	S	S
6. Critérios de exclusão	S	S	S	S	S	S	S
7. Critérios clínicos	S	S	S	S	S	S	S
8. Instrumentos clínicos	S	S	S	S	S	S	S
9. Estratégia para a integração	S	S	S	S	S	S	S
10. População e estratégia de recrutamento	S	N/A	S	S	S	S	S
11. Ordem do <i>scanning</i> dos participantes	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
12. Medidas neurocognitivas	S	S	S	S	S	S	S

Considerações Éticas							
1. Aprovação ética	S	N/A	S	S	S	S	S
2. Consentimento informado	S	S	S	S	S	S	S
Especificidade de <i>design</i>							
1. Tipo de <i>design</i>	S	S	S	S	S	S	S
2. Condição e estímulo	S	S	S	S	S	S	S
3. Número de blocos, ensaios e unidades experimentais	N/A	N/A	N/A	N/A	S	N/A	S
4. Tempo e duração	N/A	N/A	N/A	N/A	S	S	N/A
5. Duração da sessão experimental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
6. Otimização do <i>design</i>	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
7. Apresentação do <i>Software</i>	S	S	S	S	S	S	S
Especificação do <i>task</i>							
3. Número de blocos, ensaios e unidades experimentais	N/A	N/A	N/A	N/A	S	N/A	S
4. Tempo e duração	N/A	N/A	N/A	N/A	S	S	N/A
5. Duração da sessão experimental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
6. Otimização do <i>design</i>	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
7. Apresentação do <i>Software</i>	S	S	S	S	S	S	S
Especificação do <i>task</i>							
1. Condição	S	S	S	S	S	S	S
2. Instruções	S	S	S	S	S	S	S

3. Estímulo	N/A	N/A	N/A	N/A	S	N/A	N/A
4. Randomização	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
5. Ordem dos <i>Run's</i>	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Análise de Poder							
1. Resultados	S	S	S	S	S	S	S
2. Pâmetros de poder	S	S	S	S	S	S	S
Performance comportamental							
1. Variáveis gravadas	S	S	S	S	S	S	S
2. Sumário estatísticos	S	S	S	S	S	S	S

Tabela 16

COBIDAS report: Tabela de aquisição do MRI sobre os estudos de ejaculação prematura.

	Gao e col. (2020a)	Gao e col. (2020b)	Lu e col. (2018)	Xu e col. (2019)	Yang e col. (2018)	Zhang e col. (2017)	Zhang e col. (2020)
Preparação dos sujeitos							
1. <i>Mock Scanning</i>	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
2. Acomodações especiais	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
3. Contacto com os experimentadores	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Descrição do sistema de MRI							
1. <i>Scanner</i>	S	S	S	S	S	S	S
2. <i>Coil</i>	N/A	S	N/A	S	S	N/A	S
3. Modificações significativas de <i>hardware</i>	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

4. Versão de <i>Software</i>	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Aquisição de MRI							
1. Tipo de <i>Pulse sequence</i>	S	N/A	S	S	N/A	S	S
2. Tipo de <i>imaging</i>	N/A	S	S	S	S	S	S
3. Sequência essencial e Parâmetros de <i>Imaging</i>	S	S	S	S	S	S	S
4. Codificação de fase	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	S
5. Método <i>imaging</i> paralelo e parâmetros	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
6. Supressão de gordura	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
7. <i>Shimming</i>	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
8. Ordem das fatias e <i>timing</i>	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	S
9. <i>Brain coverage</i>	S	S	S	S	S	S	S
10. <i>Scanner-side preprocessing</i>	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
11. Estabilização do T1	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
12. Perfusão: <i>Arterial spin Labeling MRI</i>	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
13. Perfusão: Dinâmicas de contraste susceptibilidade MRI	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Qualidade de controlo preliminar							
1. Monitorização do movimento	N/A	N/A	N/A	N/A	S	N/A	N/A
2. Descobertas acidentais	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Tabela 17

COBIDAS report: Tabela de pré-processamento dos dados sobre os estudos de ejaculação prematura.

	Gao e col. (2020a)	Gao e col. (2020b)	Lu e col. (2018)	Xu e col. (2019)	Yang e col. (2018)	Zhang e col. (2017)	Zhang e col. (2020)
1. <i>Software</i>	S	S	S	S	S	S	S
2. Estabilização T1	S	T	N/A	N/A	S	S	N/A
3. Extração	N/A	N/A	N/A	N/A	S	N/A	N/A
4. Segmentação	S	S	S	N/A	S	N/A	N/A
5. <i>Slice scan-time correction</i>	S	S	S	S	S	N/A	S
6. Correção do movimento	S	S	S	S	S	N/A	S
7. Correção da distorção do gradiente	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
8. <i>Diffusion MRI Eddy</i> corrente correção	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
9. Estimação da difusão	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
10. Processamento da difusão	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
11. Difusão de Tratografia	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
12. Perfusão: <i>Arterial Spin Labeling</i>	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
13. Perfusão: susceptibilidade dinâmica contraste do MRI	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
14. Função-estrutura (intra-sujeito) corregistração	S	S	S	S	S	N/A	S
15. Correção distorção	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
16. Registração intersujeito	S	S	S	S	S	S	S
17. Correção de intensidade	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

18. Remoção dos artefactos e do barulho	S	S	S	S	S	S	S
19. <i>Volume Censoring</i>	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
20. Características do <i>resting-state</i> fMRI	S	S	S	S	S	N/A	S
21. Suavização espacial	S	S	S	S	S	S	S
22. Qualidade do controlo da apresentação	S	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Tabela 18

COBIDAS report: Tabela do modelo estatístico dos dados dos estudos de ejaculação prematura.

	Gao e col. (2020a)	Gao e col. (2020b)	Lu e col. (2018)	Xu e col. (2019)	Yang e col. (2018)	Zhang e col. (2017)	Zhang e col. (2020)
1. Variável dependente: Dados submetidos ao <i>modeling</i> estatístico	S	S	S	S	S	S	S
2. Variável dependente: Região espacial modelada	S	S	S	S	S	S	S
3. Variáveis independentes	S	S	S	S	S	S	S
4. Tipo de modelo	S	S	S	S	S	S	S
5. <i>Settings</i> do modelo	S	S	S	S	S	S	S
6. Inferência: contraste/efeito	S	N/A	S	S	S	S	S
7. Inferência: procura de região	S	S	S	S	S	S	S
8. Inferência: Tipo de estatística	S	S	N/A	S	S	S	S
9. Inferência: computação p-value	S	S	S	S	S	S	S

10. Inferência: múltipla correção de testagem	S	S	N/A	S	S	S	S
Conetividade funcional							
1. <i>Confound adjustment & filtering</i>	S	S	S	S	S	N/A	S
2. Método multivariado: <i>Independent component analysis</i>	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
3. Definição das variáveis dependentes	S	S	S	S	S	S	S
4. Modelo/medida de conectividade funcional	S	S	S	S	S	N/A	S
5. Efetividade de conetividade	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
6. Análise de gráfico	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Modelo multivariado e análise preditiva							
7. Variáveis independentes	S	S	S	S	S	S	S
8. Características de extração e dimensão de redução	N/A	N/A	N/A	N/A	S	N/A	N/A
9. Modelo	S	S	S	S	S	S	S
10. Método de aprendizagem	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
11. Procedimentos de treino	N/A	N/A	N/A	N/A	S	N/A	N/A
12. Métricas de avaliação: Resposta discreta	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
13. Métricas de avaliação: Resposta contínua	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
14. Métricas de avaliação: análise de similaridade representacional	S	S	N/A	N/A	N/A	S	S
15. Métricas de avaliação: Significância	S	S	S	S	S	S	S
16. <i>Fit interpretation</i>	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Tabela 19

COBIDAS report: Tabela de apresentação dos resultados dos dados sobre os estudos de ejaculação precoce.

	Gao e col. (2020a)	Gao e col. (2020b)	Lu e col. (2018)	Xu e col. (2019)	Yang e col. (2018)	Zhang e col. (2017)	Zhang e col. (2020)
1. Efeitos testados	S	S	S	S	S	S	S
2. Dados extraídos	S	S	S	S	S	S	S
3. Tabelas de coordenadas	S	S	S	S	N/A	N/A	S
4. <i>Unthresholded maps</i>	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
5. Dados extraídos	S	S	S	S	N/A	N/A	S
6. Características espaciais	S	S	S	S	S	N/A	S
Conetividade funcional							
1. Análise ICA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
2. Análise de Gráfico: hipótese nula	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Modelo multivariado e análise preditiva							
1. Avaliação métrica otimizada	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	4-6
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	11-17
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	16
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	N/A
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	17-18
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	17-18
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	17-20
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	19-20
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	23-26
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	17
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	23-26
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	22-26
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	22-26



PRISMA 2009 Checklist

Page 1 of 2

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	22-26
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	22-26
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	19-20
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	26-27
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	33-34/42-43
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	33-34/42-43
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	35-41/44-47
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	33-34/42-43
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	33-34/42-43
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	48-51
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	52
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	53
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	N/A



PRISMA 2009 Checklist

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.