Capítulo 32

Efeitos do Uso Prolongado de Tadalafila: Evidências sobre Disfunção Erétil, Sintomas do Trato Urinário Inferior, Eixo Hormonal, Fertilidade, Função Renal e Segurança

Effects of Long-Term Tadalafil Use: Evidence on Erectile Dysfunction, Lower Urinary Tract Symptoms, the Hormonal Axis, Fertility, Renal Function, and Safety

Gabriel Marcos Botelho Ferraz Mendes
Thomaz Baptista Marquez
Wilson Alves Ferreira Júnior
Carlos Alberto da Silva
Andrea Alves Cardoso

Resumo: A tadalafila é um inibidor seletivo da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), utilizado no tratamento da disfunção erétil (DE), dos sintomas do trato urinário inferior (LUTS) associados à hiperplasia prostática benigna e da hipertensão arterial pulmonar (HAP). Sua meia-vida de aproximadamente 17,5 horas proporciona ação prolongada, com eficácia para DE por até 36 horas. Este trabalho revisa criticamente as evidências sobre seu uso prolongado, considerando eficácia clínica, efeitos urogenitais, repercussões hormonais e reprodutivas, função renal, segurança cardiovascular e eventos adversos. A análise baseou-se na literatura do manuscrito original, complementada por diretrizes e estudos recentes. Foram inicialmente selecionados 58 estudos, dos quais 36 foram incluídos. Devido à ausência de protocolo prospectivo, estratégia completa de busca e avaliação formal do risco de viés, o trabalho caracteriza-se como revisão narrativa estruturada. As evidências sustentam a eficácia da tadalafila no tratamento da DE e dos LUTS, inclusive em regimes diários, com manutenção dos benefícios durante seguimentos prolongados. Entretanto, os estudos sobre efeitos hormonais e fertilidade masculina apresentam resultados heterogêneos, insuficientes para estabelecer repercussões clínicas ou recomendar o medicamento para infertilidade. Os efeitos renais favoráveis foram observados principalmente em modelos animais, sem comprovação de benefício renoprotetor em humanos. Os principais eventos adversos incluem cefaleia, dispepsia, dor lombar e mialgia. A associação com nitratos e estimuladores da guanilato ciclase é contraindicada pelo risco de hipotensão grave. Conclui-se que a tadalafila apresenta eficácia estabelecida para indicações específicas, enquanto seus possíveis efeitos hormonais, reprodutivos e renais requerem investigações adicionais.

Palavras-chave: tadalafila; inibidores da fosfodiesterase tipo 5; disfunção erétil; sintomas do trato urinário inferior; fertilidade masculina; função renal; segurança farmacológica.

Abstract: Tadalafil is a selective phosphodiesterase type 5 inhibitor used to treat erectile dysfunction (ED), lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia, and pulmonary arterial hypertension (PAH). Its plasma half-life of approximately 17.5 hours provides a prolonged therapeutic window, with efficacy for ED lasting up to 36 hours. This study critically reviews evidence on long-term tadalafil use, focusing on clinical efficacy, urogenital effects, endocrine and reproductive outcomes, renal function, cardiovascular safety,

DOI: 10.47573/aya.5379.3.46.32

and adverse events. Based on the original manuscript and updated literature, it constitutes a structured narrative review because no prospective protocol, reproducible search strategy, or formal risk-of-bias assessment was available. Current evidence supports tadalafil efficacy for ED and LUTS, including once-daily administration, with studies reporting sustained benefits for up to two years. However, findings concerning endocrine function and male fertility remain heterogeneous and insufficient to establish clinically significant hormonal effects or support tadalafil use as a fertility treatment. Similarly, renoprotective effects observed in animal models have not been confirmed in humans. Common adverse events include headache, dyspepsia, back pain, and myalgia, generally of mild to moderate severity. Concomitant use with nitrates or guanylate cyclase stimulators is contraindicated because of the risk of severe hypotension. In conclusion, tadalafil has established clinical efficacy for specific urological and vascular indications. Nevertheless, its potential endocrine, reproductive, and renal effects require further investigation through well-designed clinical studies with long-term follow-up.

Keywords: tadalafil; phosphodiesterase type 5 inhibitors; erectile dysfunction; lower urinary tract symptoms; male fertility; renal function; drug safety.

INTRODUÇÃO

A tadalafila é um inibidor seletivo da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), enzima responsável pela degradação do monofosfato cíclico de guanosina (cGMP). Ao inibir a hidrólise dessa molécula, o fármaco prolonga a sinalização intracelular mediada pelo óxido nítrico (NO), favorecendo o relaxamento da musculatura lisa. No corpo cavernoso, esse mecanismo promove o aumento do fluxo sanguíneo peniano durante a estimulação sexual, constituindo a base farmacológica de sua utilização no tratamento da disfunção erétil (Saikia; Hazarika; Mishra, 2022; European Association of Urology, 2026a). A mesma via de sinalização participa da regulação do tônus vascular pulmonar, fundamentando a utilização da tadalafila em pacientes com hipertensão arterial pulmonar (Udeoji; Schwarz, 2013).

Uma característica farmacocinética relevante da tadalafila é sua meia-vida de eliminação de aproximadamente 17,5 horas, superior à observada com sildenafil e vardenafil. Essa propriedade proporciona uma janela de resposta prolongada e permite sua administração sob demanda ou em regime diário, conforme a indicação clínica e as características individuais do paciente. As diretrizes da *European Association of Urology* (EAU) recomendam os inibidores da PDE5 como tratamento farmacológico de primeira linha para a disfunção erétil, ressaltando que a escolha do medicamento deve considerar eficácia, tolerabilidade, comorbidades, frequência da atividade sexual e preferência do paciente (European Association of Urology, 2026a; Kloner; Mitchell; Emmick, 2003).

Além da disfunção erétil, a tadalafila na dose de 5 mg uma vez ao dia é utilizada no tratamento dos sintomas do trato urinário inferior (lower urinary tract symptoms — LUTS) em homens, particularmente quando esses sintomas coexistem com disfunção erétil. Os inibidores da PDE5 podem proporcionar melhora dos sintomas urinários e da qualidade de vida, embora seus efeitos sobre o fluxo urinário máximo e a progressão da hiperplasia prostática benigna sejam menos

consistentes. Dessa forma, a melhora sintomática não deve ser interpretada como demonstração de redução da obstrução prostática ou de prevenção da progressão da doença (European Association of Urology, 2026b).

A ampliação das investigações sobre a tadalafila tem estimulado estudos acerca de possíveis efeitos adicionais, incluindo alterações hormonais, parâmetros seminais, função renal, microcirculação retiniana e desfechos cardiovasculares. Entretanto, esses campos apresentam níveis distintos de evidência. Estudos celulares e modelos animais contribuem para a compreensão dos mecanismos biológicos e para a formulação de hipóteses, mas não permitem, isoladamente, estabelecer benefícios ou riscos clínicos em seres humanos (Aversa *et al.,* 2016; Khalaf; Abbas; El-Fakahany, 2012; Tomita *et al.,* 2020).

A avaliação do uso prolongado da tadalafila é clinicamente relevante, considerando que a administração diária pode ocorrer durante meses ou anos em pacientes com disfunção erétil ou LUTS, enquanto a hipertensão arterial pulmonar requer esquemas terapêuticos específicos. A análise da eficácia deve ser acompanhada da avaliação da segurança, das interações medicamentosas e das condições cardiovasculares, renais e hepáticas. Embora existam estudos clínicos e experimentais sobre diferentes aspectos da exposição ao medicamento, seus resultados devem ser interpretados conforme o delineamento, a população estudada e a qualidade metodológica. Nesse contexto, o objetivo deste trabalho foi revisar criticamente as evidências científicas sobre o uso prolongado da tadalafila, abordando seu mecanismo de ação, eficácia clínica na disfunção erétil, nos LUTS e na hipertensão arterial pulmonar, possíveis repercussões hormonais e reprodutivas, efeitos experimentais sobre a função renal, segurança cardiovascular, eventos adversos, contraindicações e limitações do conhecimento atual.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão narrativa estruturada da literatura, com base no manuscrito original, que descrevia buscas nas bases PubMed, Scopus e Web of Science por meio de termos relacionados à tadalafila, aos inibidores da PDE5, aos efeitos hormonais, aos sintomas do trato urinário inferior, à fertilidade masculina, à função renal e à segurança farmacológica. O manuscrito original informou a triagem de 58 estudos e a inclusão final de 36 artigos. Como não foram disponibilizados registros completos da estratégia de busca, das combinações de descritores e do processo de seleção, esses números foram considerados informações do manuscrito de origem, e não resultados de uma busca sistemática independentemente reproduzida.

Para a atualização crítica, foram consideradas diretrizes da *European Association of Urology*, informações regulatórias sobre a tadalafila e publicações científicas relacionadas às indicações terapêuticas e aos possíveis efeitos decorrentes de seu uso prolongado. Foi dada preferência a ensaios clínicos, estudos de seguimento, revisões sistemáticas, metanálises e estudos experimentais relevantes, considerando publicações disponíveis até 2026.

Os estudos foram analisados de acordo com sua natureza metodológica, distinguindo-se evidências clínicas obtidas em seres humanos, estudos observacionais, modelos experimentais animais e investigações in vitro. Os principais eixos temáticos foram: (a) eficácia e segurança no uso prolongado; (b) efeitos urológicos e urinários; (c) repercussões endócrinas e reprodutivas; (d) efeitos renais; (e) segurança cardiovascular; (f) eventos adversos musculoesqueléticos, gastrointestinais, visuais, auditivos e geniturinários; e (g) contraindicações e interações medicamentosas.

Não foram realizadas metanálise ou síntese estatística própria. Também não foi conduzida avaliação formal do risco de viés por instrumentos validados. Consequentemente, os resultados devem ser interpretados como uma síntese narrativa crítica, sem pretensão de estimar quantitativamente um efeito combinado ou de estabelecer uma classificação formal da certeza da evidência.

BASE FARMACOLÓGICA E MECANISMO DE AÇÃO

A ereção peniana depende, entre outros fatores, da ativação da via de sinalização NO–guanilato ciclase–cGMP. Durante a estimulação sexual, o óxido nítrico liberado pelas terminações nervosas e pelas células endoteliais ativa a guanilato ciclase solúvel, promovendo o aumento da concentração intracelular de cGMP. Essa molécula ativa mecanismos dependentes da proteína quinase G, reduzindo a disponibilidade de cálcio intracelular e favorecendo o relaxamento da musculatura lisa trabecular e a dilatação das artérias penianas. A PDE5 limita essa resposta ao promover a degradação do cGMP, enquanto a tadalafila inibe essa enzima e prolonga a sinalização vasodilatadora (Saikia; Hazarika; Mishra, 2022).

A tadalafila não induz diretamente uma ereção independente da estimulação sexual. Seu efeito consiste em potencializar a resposta hemodinâmica fisiológica desencadeada pela ativação da via NO–cGMP. Essa característica explica por que a eficácia clínica depende da integridade relativa dos mecanismos neurovasculares envolvidos na ereção e da ocorrência de estimulação sexual (European Association of Urology, 2026a).

A seletividade relativa da tadalafila pela PDE5 também contribui para seu perfil farmacológico. A inibição de outras isoformas de fosfodiesterase pode produzir efeitos adicionais; a PDE6, por exemplo, participa da fototransdução retiniana, e sua inibição está associada a alterações visuais descritas com alguns fármacos dessa classe. Embora a tadalafila apresente maior seletividade pela PDE5 do que pela PDE6, eventos oftalmológicos continuam sendo relevantes na avaliação de segurança (Kloner; Mitchell; Emmick, 2003; United States, s. d.).

A meia-vida de eliminação de aproximadamente 17,5 horas contribui para a duração prolongada da ação farmacológica. Na administração sob demanda, a tadalafila pode manter eficácia por até 36 horas, sem que isso signifique uma ereção contínua durante esse período. O regime diário de 5 mg constitui uma alternativa para pacientes selecionados, particularmente aqueles que desejam

reduzir a necessidade de programar a administração em relação à atividade sexual ou que apresentam concomitantemente LUTS (European Association of Urology, 2026a, 2026b).

EFICÁCIA CLÍNICA NO USO PROLONGADO

Disfunção Erétil

Os inibidores da PDE5 são considerados tratamento farmacológico de primeira linha para a disfunção erétil. A tadalafila apresenta eficácia demonstrada em diferentes populações, e a administração diária de 5 mg permite manter a exposição farmacológica sem a necessidade de sincronizar cada dose com a atividade sexual. Essa característica pode ser relevante para pacientes que valorizam maior espontaneidade ou apresentam atividade sexual frequente (European Association of Urology, 2026a; Porst *et al.,* 2012).

Em estudo multicêntrico de seguimento de dois anos, Jiang *et al.* (2024) avaliaram a eficácia e a segurança da tadalafila diária em homens chineses com disfunção erétil. Inicialmente, 635 participantes foram distribuídos aleatoriamente para receber 2,5 mg ou 5 mg diariamente durante três meses; posteriormente, 580 participantes continuaram com 5 mg ao dia durante a fase de extensão. A melhora do domínio de função erétil do *International Index of Erectile Function* (IIEF-EF) foi mantida ao longo do acompanhamento. Entre os participantes avaliados, a proporção que atingiu escore compatível com função erétil normal foi de 43,7% no mês 12 e 48,0% no mês 24. Os resultados indicaram manutenção da eficácia e perfil de segurança favorável durante o seguimento, embora o delineamento aberto e a ausência de um grupo de controle mantido durante todo o período limitem a inferência comparativa (Jiang *et al.,* 2024).

Esses achados são compatíveis com estudos anteriores que avaliaram a administração diária de tadalafila durante períodos prolongados e descreveram manutenção da resposta clínica e tolerabilidade aceitável (Kloner *et al.,* 2008). Entretanto, resultados de estudos abertos e de farmacovigilância devem ser interpretados considerando possíveis vieses de seleção, expectativa terapêutica, perdas de seguimento e ausência de comparação controlada. Portanto, a manutenção da eficácia observada durante dois anos não deve ser generalizada automaticamente para todas as populações ou condições clínicas.

Sintomas do Trato Urinário Inferior

A tadalafila na dose de 5 mg uma vez ao dia é utilizada para o tratamento farmacológico dos LUTS masculinos, inclusive em pacientes com disfunção erétil concomitante. Os benefícios clínicos incluem redução da intensidade dos sintomas urinários e melhora da função erétil em indivíduos que apresentam ambas as condições. As diretrizes urológicas reconhecem a eficácia dos inibidores da PDE5

na melhora dos escores de sintomas, embora os efeitos sobre o fluxo urinário máximo sejam menos consistentes (European Association of Urology, 2026b).

A interpretação desses resultados exige distinguir o controle sintomático da modificação da história natural da doença. A melhora do International Prostate Symptom Score (IPSS) não demonstra, por si só, redução da obstrução prostática, prevenção da retenção urinária ou diminuição da necessidade futura de intervenção cirúrgica. Assim, a evidência disponível não justifica caracterizar a tadalafila como tratamento comprovadamente modificador da progressão da hiperplasia prostática benigna (European Association of Urology, 2026b).

Hipertensão Arterial Pulmonar

Na hipertensão arterial pulmonar (HAP), a tadalafila inibe a PDE5 na circulação pulmonar, potencializando a via NO–cGMP e favorecendo a redução da resistência vascular pulmonar. Ensaios clínicos e estudos de seguimento sustentam sua utilização nessa indicação, especialmente no contexto de estratégias terapêuticas específicas para a doença (Udeoji; Schwarz, 2013; Yamazaki *et al.,* 2017).

Dados recentes sobre a combinação de macitentan e tadalafila também fornecem informações sobre a exposição prolongada em pacientes com HAP. No estudo A DUE e em sua extensão aberta, a combinação em dose fixa de macitentan 10 mg e tadalafila 40 mg foi avaliada durante acompanhamento de até aproximadamente dois anos. Os resultados da extensão indicaram manutenção de parâmetros funcionais e de biomarcadores em pacientes que permaneceram em tratamento, sem identificação de novos sinais de segurança relevantes. Esses achados se referem a uma população com HAP e a um esquema terapêutico específico, não devendo ser extrapolados diretamente para os regimes de menor dose utilizados na disfunção erétil ou nos LUTS (Long-Term Treatment With Single-Tablet Combination Of Macitentan And Tadalafil In Pulmonary Arterial Hypertension, 2026).

EIXO HORMONAL E FERTILIDADE MASCULINA

A possibilidade de a inibição da PDE5 influenciar a esteroidogênese ou a ação dos hormônios sexuais tem sido investigada em estudos experimentais. Aversa *et al.* (2016) observaram que a exposição de osteoblastos humanos à tadalafila alterou a expressão da aromatase e do receptor de andrógeno em um modelo in vitro. Embora esses resultados forneçam hipóteses sobre possíveis interações entre a via PDE5 e a sinalização hormonal, o modelo celular empregado não permite concluir que a administração terapêutica produza alterações endócrinas sistêmicas clinicamente relevantes em homens.

Da mesma forma, eventuais mudanças na razão testosterona/estradiol devem ser interpretadas de acordo com o desenho do estudo, as características da população e a magnitude das alterações observadas. A demonstração de um efeito laboratorial isolado não comprova aumento clinicamente significativo da

ação androgênica. A investigação dessa hipótese exige estudos controlados e longitudinais que avaliem, de maneira integrada, testosterona total e livre, globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH), estradiol e desfechos clínicos pertinentes. Com base nas evidências consideradas, não é adequado classificar a tadalafila como modulador hormonal clinicamente estabelecido ou recomendar seu uso com a finalidade de aumentar a testosterona ou corrigir a relação testosterona/estradiol (Aversa *et al.,* 2016).

Fertilidade e Parâmetros Seminais

A relação entre os inibidores da PDE5 e a fertilidade masculina permanece objeto de investigação. A revisão sistemática e metanálise de Tan *et al.* (2017) examinou os efeitos dos inibidores orais da PDE5 sobre parâmetros espermáticos, enquanto revisões posteriores destacaram a heterogeneidade dos resultados obtidos em estudos clínicos e experimentais. Embora alguns trabalhos indiquem possíveis efeitos favoráveis sobre a motilidade espermática, os achados referentes à concentração, à morfologia e a outros parâmetros seminais não são uniformes (Tan *et al.,* 2017; Oral Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors and Male Reproductive PotentiaL, 2023).

Estudos específicos com tadalafila também apresentam resultados divergentes. Corvasce *et al.* (2015) relataram melhora de determinados parâmetros do espermograma em pacientes férteis submetidos à administração diária do fármaco. Em contrapartida, Khalaf, Abbas e El-Fakahany (2012), utilizando ratos albinos idosos, investigaram alterações testiculares e espermáticas associadas à exposição crônica. A comparação entre esses estudos exige cautela, pois diferenças entre espécies, doses, duração da exposição, condições basais e métodos de avaliação limitam a extrapolação direta dos resultados experimentais para a prática clínica.

Diante dessas limitações, não há evidência suficiente para afirmar que o uso prolongado da tadalafila aumente ou reduza de maneira previsível a fertilidade masculina na população geral. Em homens que desejam preservar a fertilidade, a decisão terapêutica deve considerar a indicação clínica do medicamento e, quando pertinente, a avaliação andrológica e a análise seminal. A tadalafila não deve ser apresentada como tratamento primário da infertilidade masculina (Tan *et al.,* 2017; Oral Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors and Male Reproductive PotentiaL, 2023).

SISTEMA URINÁRIO E FUNÇÃO RENAL

Além dos benefícios sintomáticos observados em pacientes com LUTS, estudos experimentais sugerem que a via PDE5–cGMP pode influenciar a contratilidade do músculo detrusor e a função vascular do trato urinário inferior. Em modelo animal de obstrução parcial da saída vesical, Shinkai *et al.* (2020) investigaram a administração prolongada de tadalafila e observaram resultados

compatíveis com atenuação de alterações funcionais e estruturais da bexiga. Esses achados contribuem para a compreensão dos possíveis mecanismos de ação do fármaco, mas não demonstram prevenção de dano vesical em seres humanos.

A literatura experimental também descreve possíveis efeitos renais associados à modulação da via PDE5–cGMP. Tomita *et al.* (2020), em modelo de doença renal crônica em ratos, observaram efeitos favoráveis em parâmetros relacionados à função renal e aos processos de fibrose. Mora *et al.* (2022), por sua vez, investigaram a tadalafila em ratos com insuficiência cardíaca e relataram alterações favoráveis em desfechos cardíacos, renais e do trato urinário inferior. Embora esses resultados sustentem hipóteses relacionadas à função vascular, ao estresse oxidativo e ao remodelamento tecidual, não permitem afirmar que a tadalafila seja renoprotetora em pacientes com doença renal crônica.

A função renal também é relevante para a segurança farmacológica, uma vez que o comprometimento renal pode modificar a exposição sistêmica à tadalafila e restringir as opções de dose ou frequência de administração. A escolha do regime terapêutico deve considerar a gravidade da insuficiência renal, a indicação clínica e as informações regulatórias vigentes (United States, s. d.). Portanto, o termo “renoprotetor” deve ser reservado à descrição dos resultados experimentais ou de hipóteses mecanísticas, não sendo apropriado apresentá-lo como benefício clínico estabelecido.

SEGURANÇA CARDIOVASCULAR

A inibição da PDE5 pode produzir redução da pressão arterial por meio da vasodilatação. Em pacientes adequadamente selecionados, os efeitos hemodinâmicos da tadalafila são geralmente modestos; contudo, sua relevância depende das condições cardiovasculares preexistentes e dos medicamentos utilizados concomitantemente. Estudos clínicos e análises agregadas de segurança não identificaram um aumento consistente dos eventos cardiovasculares atribuível à tadalafila nas populações avaliadas, embora a interpretação dependa dos critérios de seleção e do delineamento de cada estudo (Kloner; Mitchell; Emmick, 2003; Kloner *et al.,* 2006).

Estudos observacionais também investigaram possíveis associações entre a utilização de inibidores da PDE5 e desfechos cardiovasculares favoráveis. Goberdhan *et al.* (2022), por exemplo, examinaram a associação entre a exposição a tadalafila e a ocorrência de eventos cardiovasculares adversos maiores ou tromboembolismo venoso em homens com LUTS. Entretanto, resultados observacionais estão sujeitos a confundimento residual, viés de seleção e diferenças entre os pacientes tratados e não tratados. Assim, essas associações não comprovam um efeito cardioprotetor causal e não justificam a prescrição da tadalafila para prevenir infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou mortalidade cardiovascular.

A avaliação cardiovascular permanece essencial antes do início do tratamento, sobretudo em pacientes nos quais a atividade sexual pode representar

risco hemodinâmico. As recomendações clínicas e as informações regulatórias destacam a necessidade de considerar a estabilidade da doença cardiovascular, a pressão arterial e as contraindicações específicas antes da prescrição de inibidores da PDE5 (European Association of Urology, 2026a; United States, s. d.).

EVENTOS ADVERSOS ASSOCIADOS AO USO PROLONGADO

Cefaleia, Rubor e Efeitos Vasculares

Os eventos adversos mais frequentemente associados aos inibidores da PDE5 incluem cefaleia, rubor facial, congestão nasal, dispepsia e tontura. Esses efeitos são compatíveis com a ação vasodilatadora da classe e variam conforme a dose, a população estudada e o regime de administração. Estudos clínicos de segurança da tadalafila indicam que a maioria desses eventos é leve ou moderada, embora a intensidade e a persistência dos sintomas possam exigir reavaliação terapêutica (Seftel *et al.,* 2005; Kloner *et al.,* 2006; United States, s. d.).

Dor Lombar e Mialgia

A dor lombar e a mialgia constituem eventos adversos característicos da tadalafila. Ensaios clínicos e avaliações de segurança identificaram maior ocorrência desses sintomas em comparação com placebo, embora a descontinuação do tratamento por esse motivo não seja frequente. A explicação fisiopatológica desses efeitos não está completamente estabelecida, e sua ocorrência não demonstra, por si só, lesão muscular estrutural (Seftel *et al.,* 2005; United States, s. d.).

Efeitos Visuais e Oftalmológicos

Alterações visuais podem ocorrer durante o uso de inibidores da PDE5. Embora muitos sintomas descritos em ensaios clínicos sejam transitórios, a perda visual súbita exige avaliação médica imediata, considerando a possibilidade de eventos oftalmológicos graves, incluindo neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica. Informações regulatórias também descrevem relatos de alterações auditivas e visuais no período pós-comercialização, sem que todos os casos permitam estabelecer causalidade definitiva (United States, s. d.).

Capece *et al.* (2021) investigaram alterações vasculares retinianas e do disco óptico em usuários de tadalafila em tratamento prolongado por meio de um estudo prospectivo não randomizado com grupos pareados. Estudos dessa natureza podem identificar sinais exploratórios relevantes, mas seus resultados devem ser interpretados considerando o tamanho da amostra, a ausência de randomização e a possibilidade de fatores de confusão. Portanto, alterações em parâmetros de imagem ocular não demonstram, isoladamente, toxicidade retiniana clinicamente estabelecida ou dano visual permanente causado pelo medicamento.

Audição e Priapismo

Casos de perda auditiva súbita e zumbido foram relatados após o uso de inibidores da PDE5. Embora raros, sintomas auditivos de início súbito requerem avaliação médica imediata. Da mesma forma, uma ereção prolongada, especialmente quando dolorosa ou com duração igual ou superior a quatro horas, pode caracterizar priapismo e exige atendimento de urgência para reduzir o risco de lesão tecidual permanente (United States, s. d.).

Eventos Gastrointestinais

Dispepsia e desconforto gastrointestinal podem ocorrer durante o tratamento com tadalafila. Em geral, esses eventos são leves e transitórios, mas sua frequência pode variar de acordo com a dose, a população estudada e a indicação terapêutica. Sintomas persistentes ou intensos devem motivar avaliação clínica para verificar a necessidade de ajuste do tratamento e investigar possíveis causas não relacionadas ao medicamento (Seftel *et al.,* 2005; United States, s. d.).

CONTRAINDICAÇÕES, INTERAÇÕES E POPULAÇÕES ESPECIAIS

Nitratos e Doadores de Óxido Nítrico

A associação entre tadalafila e nitratos constitui contraindicação devido ao risco de hipotensão acentuada. Como os dois agentes potencializam a sinalização mediada pelo cGMP, sua utilização concomitante pode produzir vasodilatação excessiva e comprometimento hemodinâmico. O paciente deve informar o uso de tadalafila aos profissionais de saúde antes de receber nitratos, inclusive em situações de emergência cardiovascular (United States, s. d.).

Estimuladores da Guanilato Ciclase

A administração concomitante de tadalafila e estimuladores da guanilato ciclase, como o riociguat, é contraindicada devido ao potencial de intensificação da sinalização pelo cGMP e ao consequente risco de hipotensão sintomática (United States, s. d.).

Alfa-bloqueadores e Anti-hipertensivos

A associação da tadalafila com anti-hipertensivos pode produzir redução adicional da pressão arterial. O uso concomitante com alfa-bloqueadores exige avaliação individualizada, sobretudo em pacientes suscetíveis à hipotensão postural. Em homens com LUTS, a combinação pode ser considerada em situações selecionadas, conforme as recomendações clínicas, as características do paciente e o risco de interações hemodinâmicas (European Association of Urology, 2026b; United States, s. d.).

Função Renal e Hepática

A função renal deve ser considerada na escolha da dose e da frequência de administração, uma vez que o comprometimento renal pode alterar a exposição sistêmica à tadalafila. Pacientes com insuficiência renal grave podem necessitar de restrições específicas, especialmente nos regimes de administração diária. A insuficiência hepática também exige avaliação individualizada. As decisões terapêuticas devem seguir as informações regulatórias vigentes para o produto e para a indicação clínica em questão (United States, s. d.).

Interações Mediadas pelo CYP3A4

A tadalafila é metabolizada predominantemente pela isoenzima CYP3A4. Inibidores potentes dessa enzima podem aumentar sua exposição sistêmica, enquanto indutores podem reduzir suas concentrações plasmáticas e potencialmente comprometer a eficácia. A avaliação da prescrição concomitante é particularmente importante em pacientes que utilizam múltiplos medicamentos, devendo ser observadas as recomendações específicas de interação e ajuste de dose constantes nas informações regulatórias do produto (United States, s. d.).

DISCUSSÃO

A análise das evidências demonstra que a sustentação científica dos efeitos atribuídos à tadalafila varia conforme a indicação clínica e o desfecho investigado. Na disfunção erétil, a experiência clínica acumulada e os estudos de seguimento sustentam a eficácia do medicamento, inclusive em regime diário. O estudo de Jiang *et al.* (2024) demonstrou manutenção da melhora da função erétil durante dois anos, embora suas características metodológicas limitem a generalização dos resultados para todas as populações. Nos LUTS, as diretrizes reconhecem o benefício sintomático, mas não estabelecem que a tadalafila modifique a progressão da doença (European Association of Urology, 2026a, 2026b).

Em contraste, os possíveis efeitos sobre o eixo hormonal, a fertilidade masculina e a função renal permanecem áreas de investigação. As alterações na expressão da aromatase e do receptor de andrógeno descritas por Aversa *et al.* (2016) derivam de um modelo celular e não demonstram benefício hormonal sistêmico. Da mesma forma, os resultados referentes aos parâmetros seminais são heterogêneos, não permitindo concluir que a tadalafila melhore ou prejudique universalmente a fertilidade masculina (Tan *et al.,* 2017; Oral Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors And Male Reproductive Potential, 2023). Os resultados renais favoráveis observados em modelos animais também devem ser classificados como evidência pré-clínica, sem extrapolação direta para pacientes com doença renal crônica (Tomita *et al.,* 2020; Mora *et al.,* 2022).

Essa diferenciação entre níveis de evidência é fundamental para a consistência científica do trabalho. Expressões como “propriedades renoprotetoras”

ou “aumento da ação androgênica” precisam ser acompanhadas de qualificação metodológica quando derivadas de estudos experimentais. A linguagem científica deve distinguir resultados observados, hipóteses fisiopatológicas e benefícios clínicos demonstrados, evitando inferências causais que não sejam sustentadas pelo delineamento dos estudos.

Outro aspecto relevante é a comparação entre a tadalafila e outros inibidores da PDE5. Sua meia-vida mais longa constitui uma diferença farmacocinética objetiva e explica a duração prolongada de sua ação. Entretanto, essa característica não comprova superioridade clínica global ou menor incidência de eventos adversos em relação aos demais agentes. A escolha deve considerar o perfil de tolerabilidade, as comorbidades, as interações medicamentosas, a frequência da atividade sexual e a preferência do paciente (Kloner; Mitchell; Emmick, 2003; European Association of Urology, 2026a).

No contexto cardiovascular, estudos observacionais e análises agregadas sugerem possíveis associações entre a utilização dos inibidores da PDE5 e determinados desfechos favoráveis. Contudo, essas associações podem refletir diferenças basais entre os grupos avaliados e outros fatores de confusão. Por esse motivo, a tadalafila não deve ser apresentada como intervenção estabelecida para prevenção cardiovascular. Seus benefícios devem ser interpretados no contexto das indicações aprovadas e das populações efetivamente estudadas (Goberdhan *et al.,* 2022; Kloner *et al.,* 2006).

Quanto aos possíveis efeitos oculares, estudos de imagem da retina e do disco óptico contribuem para identificar alterações que merecem investigação adicional. Entretanto, amostras pequenas e delineamentos não randomizados limitam a inferência causal e não permitem concluir que a exposição prolongada provoque toxicidade ocular permanente (Capece *et al.,* 2021). Na prática clínica, a identificação de sintomas visuais súbitos e a orientação para avaliação imediata permanecem aspectos essenciais da segurança terapêutica.

Por fim, a interpretação dos dados de longo prazo deve considerar que a ausência de novos sinais de segurança em determinado estudo não equivale à exclusão de eventos raros ou de efeitos que demandem períodos maiores de observação. A heterogeneidade das populações, das doses e das indicações também impede que os resultados de um regime terapêutico sejam automaticamente aplicados a outro. Estudos controlados, com seguimento prolongado e avaliação de desfechos clínicos objetivos, são necessários para esclarecer as questões ainda não resolvidas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A tadalafila apresenta mecanismo farmacológico bem estabelecido como inibidor da PDE5 e evidência clínica consistente para o tratamento da disfunção erétil. A administração diária de 5 mg pode proporcionar resposta sustentada e maior flexibilidade na atividade sexual. Estudos de seguimento, incluindo a investigação

de Jiang *et al.* (2024), demonstram manutenção da eficácia e perfil de segurança favorável durante até dois anos na população estudada. O medicamento também apresenta benefício sintomático em homens com LUTS, particularmente quando há coexistência de disfunção erétil, embora não esteja demonstrado que modifique a progressão da hiperplasia prostática benigna (European Association of Urology, 2026a, 2026b).

Na hipertensão arterial pulmonar, a tadalafila possui indicação terapêutica específica e evidências de benefício funcional em esquemas próprios para essa condição. Os resultados obtidos nessa população não devem ser extrapolados diretamente para pacientes tratados por disfunção erétil ou LUTS, considerando as diferenças de dose, contexto clínico e estratégias terapêuticas (Udeoji; Schwarz, 2013; Yamazaki *et al.,* 2017).

As evidências sobre os efeitos hormonais, a fertilidade masculina e a função renal exigem interpretação cautelosa. Alterações na expressão da aromatase e do receptor de andrógeno foram observadas em modelos celulares, enquanto os estudos sobre parâmetros seminais apresentam resultados heterogêneos. Da mesma forma, os efeitos renais favoráveis descritos em modelos animais não constituem benefício clínico comprovado em pacientes com doença renal crônica (Aversa *et al.,* 2016; Tan *et al.,* 2017; Tomita *et al.,* 2020).

O perfil de segurança da tadalafila é geralmente favorável quando o medicamento é utilizado conforme a indicação e em pacientes adequadamente selecionados. Entretanto, cefaleia, dispepsia, dor lombar, mialgia, tontura e hipotensão devem ser reconhecidas, assim como a possibilidade de eventos raros, porém graves, envolvendo a visão, a audição ou a função geniturinária. A associação com nitratos e estimuladores da guanilato ciclase permanece contraindicada, e a avaliação cardiovascular, renal, hepática e das interações medicamentosas deve integrar o acompanhamento clínico (Kloner *et al.,* 2006; United States, s. d.).

Em síntese, as evidências disponíveis sustentam a tadalafila como tratamento eficaz para indicações clínicas específicas, mas não justificam extrapolar seus efeitos farmacológicos para benefícios hormonais, renais ou reprodutivos ainda não comprovados. Estudos clínicos controlados, com seguimento prolongado, amostras representativas e avaliação de desfechos objetivos, permanecem necessários para esclarecer essas questões e estabelecer com maior precisão os efeitos associados à exposição crônica ao medicamento.

REFERÊNCIAS

AVERSA, A. *et al.* Tadalafil modulates aromatase activity and androgen receptor expression in a human osteoblastic cell in vitro model. **Journal of Endocrinological Investigation,** v. 39, n. 2, p. 199–205, 2016. DOI: https://doi.org/10.1007/s40618-015-0344-1.

CAPECE, M. *et al.* **Retinal and optic disc vascular changes in patients using long-term tadalafil: a prospective non-randomized matched-pair**

study. Diagnostics, v. 11, n. 5, art. 802, 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/diagnostics11050802.

CORVASCE, A. *et al.* **Once-a-day tadalafil administration improves the spermogram parameters in fertile patients.** Archivio Italiano di Urologia e Andrologia, v. 87, n. 3, p. 210, 2015.

EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY. **EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health: Management of Erectile Dysfunction**. Arnhem: EAU Guidelines Office, 2026a. Disponível em: https://uroweb.org/guidelines/sexual-and-reproductive-health/chapter/management-of-erectile-dysfunction. Acesso em: 2 out. 2026.

EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY. **EAU Guidelines on the Management of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms**. Arnhem: EAU Guidelines Office, 2026b. Disponível em: https://uroweb.org/guidelines/management-of-non-neurogenic-male-luts. Acesso em: 2 out. 2026.

GOBERDHAN, S. *et al.* Is tadalafil associated with decreased risk of major adverse cardiac events or venous thromboembolism in men with lower urinary tract symptoms? **World Journal of Urology**, v. 40, p. 1799–1803, 2022.

JIANG, H. *et al.* Long-term tadalafil once daily in Chinese men with erectile dysfunction: a 2-year final analysis of a post-marketing, multicenter, randomized, open-label trial. **Asian Journal of Andrology**, v. 26, n. 3, p. 282–287, 2024. DOI: https://doi.org/10.4103/aja202370.

KHALAF, M. A. M.; ABBAS, M. F.; EL-FAKAHANY, H. M. **Effects of chronic tadalafil use on the testes and sperm parameters of old albino rats.** Andrologia, v. 44, p. 370–375, 2012.

KLONER, R. A.; MITCHELL, M.; EMMICK, J. T. Cardiovascular effects of tadalafil. **The American Journal of Cardiology,** v. 92, n. 9, p. 37–46, 2003.

KLONER, R. A. *et al.* Cardiovascular safety update of tadalafil: retrospective analysis of data from placebo-controlled and open-label clinical trials of tadalafil with as-needed, three-times-per-week, or once-a-day dosing. **The American Journal of Cardiology,** v. 97, n. 12, p. 1778–1784, 2006.

KLONER, R. A. *et al.* **Long-term safety and efficacy of tadalafil 5 mg dosed once daily in men with erectile dysfunction**. European Urology, v. 53, n. 5, p. 1058–1065, 2008.

MORA, A. G. *et al.* **Tadalafil treatment improves cardiac, renal and lower urinary tract dysfunctions in rats with heart failure**. Life Sciences, v. 289, art. 120237, 2022.

ORAL PHOSPHODIESTERASE TYPE 5 INHIBITORS AND MALE REPRODUCTIVE POTENTIAL: an overview. **Sexual Medicine Reviews**, 2023. PMID: 36990971.

PORST, H. *et al.* Effects of once-daily tadalafil on treatment satisfaction, psychosocial outcomes, spontaneous erections, and measures of endothelial function in men with erectile dysfunction but naive to PDE5 inhibitors. **Journal of Andrology**, v. 33, n. 6, p. 1305–1322, 2012. DOI: https://doi.org/10.2164/jandrol.111.015289.

SAIKIA, Q.; HAZARIKA, A.; MISHRA, R. A review on the pharmacological importance of PDE5 and its inhibition to manage biomedical conditions. **Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics**, v. 13, n. 3, p. 246–257, 2022. DOI: https://doi.org/10.1177/0976500X221129008.

SEFTEL, A. *et al.* A review of tadalafil safety and tolerability in men with erectile dysfunction. **International Journal of Impotence Research,** 2005.

SHINKAI, N. *et al.* Long-term tadalafil administration can prevent functional and structural changes of the urinary bladder in male rats with partial bladder outlet obstruction. **Neurourology and Urodynamics**, v. 39, n. 5, p. 1330–1337, 2020.

TAN, P. *et al.* **The effect of oral phosphodiesterase-5 inhibitors on sperm parameters: a meta-analysis and systematic review**. Urology, v. 105, p. 54–61, 2017. DOI: https://doi.org/10.1016/j.urology.2017.02.032.

TOMITA, N. *et al.* The phosphodiesterase 5 inhibitor tadalafil has renoprotective effects in a rat model of chronic kidney disease. **Physiological Reports,** v. 8, n. 17, art. e14556, 2020. DOI: https://doi.org/10.14814/phy2.14556.

UDEOJI, D. U.; SCHWARZ, E. R. Tadalafil as monotherapy and in combination regimens for the treatment of pulmonary arterial hypertension. **Therapeutic Advances in Respiratory Disease**, v. 7, n. 1, p. 39–49, 2013.

UNITED STATES. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION**. Cialis (tadalafil): prescribing information.** Silver Spring: FDA, s. d.. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/. Acesso em: 2 out. 2026.

YAMAZAKI, H. *et al.* **Safety and effectiveness of tadalafil in patients with pulmonary arterial hypertension: Japanese post-marketing surveillance data**. Current Medical Research and Opinion, v. 33, n. 5, p. 963–971, 2017. DOI: https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1297931.