



UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL

ÁREA DO CONHECIMENTO DE CIÊNCIAS DA VIDA

CURSO DE FARMÁCIA

SOFIA MORAES DA CONCEIÇÃO

**ASPECTOS FARMACOLÓGICOS E TOXICOLÓGICOS DO USO
OFF-LABEL DA TADALAFILA NA ATIVIDADE FÍSICA**

**CAXIAS DO SUL
2025**

SOFIA MORAES DA CONCEIÇÃO

**ASPECTOS FARMACOLÓGICOS E TOXICOLÓGICOS DO USO *OFF-LABEL*
DA TADALAFILA NA ATIVIDADE FÍSICA**

Trabalho de Conclusão de Curso II
apresentado como requisito parcial à obtenção
do título de Bacharel em Farmácia da
Universidade de Caxias do Sul.

Orientadora: Prof^ª. Jotele F Agostini Berteli

CAXIAS DO SUL

2025

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS E TOXICOLÓGICOS DO USO *OFF-LABEL* DA TADALAFILA NA ATIVIDADE FÍSICA

*Sofia Moraes da Conceição*¹, *Jotele F Agostini Berteli*²

Curso de Farmácia, Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil.

RESUMO

A tadalafila é um inibidor seletivo da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), indicada para o tratamento da disfunção erétil e da hipertensão arterial pulmonar. Devido à sua ação vasodilatadora, tem despertado interesse no meio esportivo pelo possível efeito ergogênico. No entanto, há escassez na literatura sobre os mecanismos fisiológicos envolvidos no uso dessa substância e seu impacto no desempenho físico. Este estudo, por meio de revisão de literatura, analisou os aspectos farmacológicos e toxicológicos dessa associação. A busca bibliográfica foi realizada na base de dados *United States National Library of Medicine (PubMed)*, utilizando *Mesh Terms* como booleanos na língua inglesa: “*(Tadalafil) AND (physical activity OR exercise OR sports performance)*”. Após a aplicação dos critérios de exclusão, foram selecionados nove artigos. Os resultados indicaram que, em indivíduos saudáveis e atletas, a tadalafila não promoveu melhorias significativas no consumo de oxigênio, resistência muscular ou desempenho físico. Observou-se que o fármaco pode modular respostas endócrinas ao exercício, reduzindo o aumento agudo da di-hidrotestosterona (DHT) e alterando a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). Além disso, foram relatados aumentos em marcadores de estresse oxidativo e dano muscular. Assim, embora apresente potencial fisiológico, não há evidências robustas que sustentem seu uso ergogênico, e seu consumo sem indicação médica pode representar riscos metabólicos e hormonais.

Palavras-chave: Tadalafila. Inibidores da enzima fosfodiesterase tipo 5. Exercícios Físicos. Performance.

ABSTRACT

Tadalafil is a selective phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitor indicated for the treatment of erectile dysfunction and pulmonary arterial hypertension. Due to its vasodilatory action, it has attracted interest in the sports field for its possible ergogenic effect. However, there is a scarcity of literature on the physiological mechanisms involved in the use of this substance and its impact on physical performance. This study, through a literature review,

analyzed the pharmacological and toxicological aspects of this combination. The bibliographic search was conducted in the United States National Library of Medicine (PubMed) database, using Mesh Terms as Boolean terms in English: "(Tadalafil) AND (physical activity OR exercise OR sports performance)". After applying the exclusion criteria, nine articles were selected. The results indicated that, in healthy individuals and athletes, tadalafil did not promote significant improvements in oxygen consumption, muscle endurance, or physical performance. It has been observed that the drug can modulate endocrine responses to exercise, reducing the acute increase in dihydrotestosterone (DHT) and altering the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. Furthermore, increases in markers of oxidative stress and muscle damage have been reported. Thus, although it presents physiological potential, there is no robust evidence to support its ergogenic use, and its consumption without medical indication may represent metabolic and hormonal risks.

Keywords: Tadalafil. Phosphodiesterase type 5 enzyme inhibitors. Physical Exercise. Sports performance.

INTRODUÇÃO

A tadalafila é um fármaco potente que inibe seletivamente a enzima fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), com indicações terapêuticas bem estabelecidas para o tratamento da disfunção erétil (DE) e da hipertensão arterial pulmonar (HAP)¹. A PDE5 é a principal enzima responsável pela degradação da guanosina monofosfato cíclico (GMPc), que é um segundo mensageiro intracelular crucial na sinalização celular de processos como a vasodilatação, fototransdução, homeostase do cálcio e neurotransmissão^{1,2}. Ao impedir a quebra do GMPc, a tadalafila promove o acúmulo dessa molécula, resultando no prolongamento do relaxamento do músculo liso e na subsequente vasodilatação^{3,1}.

A ação vasodilatadora da tadalafila tem transcrito o contexto clínico, despertando significativo interesse no cenário atlético e de atividade física. A otimização do fluxo sanguíneo e, por conseguinte, da oxigenação tecidual, teoricamente, poderia conferir vantagens ergogênicas, impulsionando seu consumo fora das indicações aprovadas pelas organizações de saúde⁴. A prática regular de atividade física, que abrange desde movimentos cotidianos até o exercício de alto rendimento⁵, demanda a ativação de vias metabólicas específicas: tanto em atividades aeróbicas, que exigem elevado consumo de oxigênio, quanto em exercícios de resistência, que promovem adaptações musculares e hormonais⁶⁻⁸.

Nos últimos anos, a comunidade científica e esportiva tem observado um crescente e preocupante aumento no uso *off-label* da tadalafila por indivíduos fisicamente ativos. Essa prática é impulsionada pela busca por benefícios como melhora da oxigenação tecidual, aceleração da recuperação pós-exercício e aumento da resistência muscular^{9,10}. No entanto, esse uso carece de acompanhamento médico adequado e, mais criticamente, de respaldo científico consistente.

Adicionalmente, a tadalafila também tem sido administrada para fins recreativos, muitas vezes em combinação com álcool e outras substâncias, visando aprimorar experiências sexuais ou mitigar a ansiedade de desempenho¹¹. Tais padrões de uso são alarmantes, pois podem mascarar condições médicas subjacentes, potencializar interações medicamentosas perigosas e precipitar eventos adversos graves, como priapismo, hipotensão e complicações cardiovasculares¹². O agravamento desse cenário é facilitado pelo fácil acesso ao medicamento através de canais não regulamentados, ampliando os riscos toxicológicos e clínicos do consumo inadequado¹³.

Apesar dessa crescente popularização no uso ergogênico e recreativo, persiste uma significativa lacuna de conhecimento devido à escassez de evidências clínicas robustas que

comprovem a eficácia e, crucialmente, a segurança da tadalafila para essas finalidades. Essa disparidade entre uso e ciência levanta questões críticas de saúde pública, toxicologia e ética esportiva.

Diante da urgência em compreender as implicações desse consumo não regulamentado, torna-se imprescindível uma análise crítica e fundamentada que sintetize o conhecimento atual. Assim, o objetivo deste estudo foi analisar, por meio de revisão de literatura, os aspectos farmacológicos e toxicológicos do uso da tadalafila em indivíduos praticantes de atividade física, investigando seus potenciais benefícios e riscos à saúde, bem como as implicações para o desempenho atlético.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa com abordagem qualitativa descritiva, baseada na análise de publicações científicas. A busca bibliográfica foi realizada na base de dados *United States National Library of Medicine (PubMed)*. Devido à escassez de estudos sobre o tema, não houve restrição de ano na seleção dos artigos. Para a busca, foram utilizados os seguintes *Mesh Terms* com operadores booleanos na língua inglesa: “*(Tadalafil) AND (physical activity OR exercise OR sports performance)*”. Os critérios de inclusão compreenderam estudos clínicos e pré-clínicos. Foram excluídos: revisões sistemáticas, revisões narrativas, dissertações, teses, artigos duplicados com conteúdo sobreposto e trabalhos incompletos que não apresentassem informações relevantes. O processo de seleção ocorreu em duas etapas: triagem por títulos e resumos, seguida de leitura completa.

RESULTADOS

Ao realizar a busca dos materiais, foram encontradas inicialmente 34 publicações, que, após a aplicação dos filtros de inclusão e exclusão, reduziram-se a 13. Em seguida, foi feita a leitura dos títulos, resumos, resultando na seleção final de 9 artigos que compuseram o presente trabalho, estes artigos estão apresentados na Tabela 1.

A análise dos artigos evidenciou que a tadalafila tem sido investigada em diferentes populações, incluindo pacientes com condições clínicas diversas, indivíduos saudáveis e atletas. De modo geral, os estudos avaliaram seus efeitos sobre o desempenho físico, parâmetros cardiovasculares e respostas hormonais e bioquímicas associadas ao exercício,

além de aspectos relacionados à segurança e tolerabilidade do fármaco. Com base nesses achados, torna-se possível discutir os principais efeitos observados da tadalafila sobre os sistemas fisiológico, metabólico e hormonal.

Tabela 1. Artigos encontrados na base de dados PubMed.

Autor/Ano	Título do Estudo	Metodologia	Conclusão
Di Luigi <i>et al.</i> , 2008	<i>The Long-Acting Phosphodiesterase Inhibitor Tadalafil does not Influence Athletes VO₂ max, Aerobic, and Anaerobic Thresholds in Normoxia</i>	Estudo cruzado, duplo-cego, com 14 atletas saudáveis do sexo masculino. Cada participante realizou dois testes em cicloergômetro após administração de placebo ou tadalafila (20 mg). Foram avaliados consumo de oxigênio, lactato, razão de troca respiratória, esforço percebido, pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e pulso de oxigênio antes do exercício.	Não houve efeitos significativos na aptidão física, tolerância ou respostas cardiopulmonares em normóxia.
Di Luigi <i>et al.</i> , 2008	<i>The Type 5 Phosphodiesterase Inhibitor Tadalafil Influences Salivary Cortisol, Testosterone, and Dehydroepiandrosterone Sulphate Responses to Maximal Exercise in Healthy Men</i>	Estudo cruzado duplo-cego com nove atletas saudáveis. Cada um realizou teste de esforço máximo após receber tadalafila ou placebo, com <i>washout</i> de duas semanas entre as fases. Amostras de saliva foram coletadas antes, após e 30 minutos após o exercício para dosagem de cortisol, sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) e testosterona.	A tadalafila aumentou as respostas salivares de cortisol e testosterona ao estresse do exercício máximo.

Autor/Ano	Título do Estudo	Metodologia	Conclusão
Guidetti <i>et al.</i> , 2008	<i>Effect of tadalafil on anaerobic performance indices in healthy athletes</i>	O estudo foi feito em 12 indivíduos bem treinados, que ocorreu em dois momentos, com um intervalo de uma semana, para realizar um teste anaerobico em uma bicicleta ergométrica. Um dia antes os indivíduos foram submetidos a um duplo-cego, para receber tadalafila (20 mg) ou placebo. Valores de lactato sanguíneo em repouso e 1, 3, 6 e 10 minutos da fase de recuperação, potência média, potência de pico, tempo para pico de potência e índice de fadiga foram avaliados.	A tadalafila não alterou a potência média ou máxima, mas reduziu o tempo até o pico de potência, um efeito possivelmente relevante apenas em esportes de curta duração.
Fischler <i>et al.</i> , 2009	<i>Dexamethasone But Not Tadalafil Improves Exercise Capacity in Adults Prone to High-Altitude Pulmonary Edema</i>	Estudo duplo-cego e randomizado com 23 indivíduos com histórico de edema pulmonar de altitude. Os participantes receberam dexametasona (8 mg), tadalafila (10 mg) ou placebo duas vezes ao dia, iniciando antes da ascensão. Testes cardiopulmonares e ecocardiografia avaliaram a pressão pulmonar sistólica.	A dexametasona melhorou o desempenho em hipóxia em grandes altitudes, enquanto a tadalafila não apresentou esse efeito.
Di Luigi <i>et al.</i> , 2012	<i>The phosphodiesterase type 5 inhibitor tadalafil reduces the activation of the hypothalamus-pitu</i>	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, cruzado e controlado por placebo, com 14 homens saudáveis e ativos. Os voluntários	A tadalafila reduziu a ativação do eixo HHA durante o exercício máximo, possivelmente

Autor/Ano	Título do Estudo	Metodologia	Conclusão
	<i>itary-adrenal axis in men during cycle ergometric exercise</i>	receberam tadalafila (20 mg) ou placebo, com 14 dias de <i>washout</i> entre as fases. Realizou-se teste máximo em cicloergômetro e coleta de sangue para dosagem hormonal e parâmetros fisiológicos.	por meio das vias do óxido nítrico e GMPc no sistema nervoso central, sem afetar o desempenho ou os parâmetros cardiorrespiratórios.
Di Luigi et al., 2014	<i>Acute effects of physical exercise and phosphodiesterase's type 5 inhibition on serum 11β-hydroxysteroid dehydrogenases related glucocorticoids metabolites: a pilot study</i>	Estudo duplo-cego, cruzado, com 11 homens saudáveis. Os voluntários receberam tadalafila (20 mg/dia por 2 dias) ou placebo e realizaram teste máximo em cicloergômetro, com crossover após 2 semanas de <i>washout</i> . Amostras de sangue foram coletadas antes e após o exercício para dosagem de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), corticosterona, cortisol, cortisona e metabólitos relacionados.	Os resultados indicam que o exercício agudo e a tadalafila podem modular o eixo HHA e o metabolismo dos glicocorticoides, possivelmente via regulação das enzimas 11 β -HSDs.

Autor/Ano	Título do Estudo	Metodologia	Conclusão
Ceci <i>et al.</i> , 2015	<i>Effects of tadalafil administration on plasma markers of exercise-induced muscle damage, IL6 and antioxidant status capacity</i>	Em estudo cruzado com duas semanas de washout, 13 voluntários saudáveis, treinados e não fumantes receberam placebo ou tadalafila (20 mg/dia) 36 horas antes de exercícios exaustivos. Foram coletadas amostras de sangue para avaliar o estado antioxidante total, a homeostase da glutatona (GSH/GSSG), o malondialdeído (MDA), as proteínas carbonilas, a creatina quinase (CK), a lactato desidrogenase (LDH) e a interleucina 6 (IL-6).	A exposição prolongada aumenta o estresse oxidativo e os danos musculares em repouso, tornando os indivíduos mais vulneráveis ao estresse oxidativo causado por exercício exaustivo.
Sgrò <i>et al.</i> , 2020	<i>Dihydrotestosterone (DHT) rapidly increase after maximal aerobic exercise in healthy males: the lowering effect of phosphodiesterase's type 5 inhibitors on DHT response to exercise-related stress</i>	Estudo duplo-cego, cruzado e controlado por placebo, com 12 homens saudáveis treinados. Os participantes receberam tadalafila (20 mg) ou placebo e realizaram testes de exercício submáximo e máximo em cicloergômetro. Foram coletadas amostras de sangue para dosagem de di-hidrotestosterona (DHT), testosterona total, sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) e hormônio luteinizante (LH) antes e após o exercício.	O DHT sérico aumentou após o exercício com placebo, mas a tadalafila reduziu significativamente esse aumento, mantendo níveis próximos ao basal durante a recuperação

Autor/Ano	Título do Estudo	Metodologia	Conclusão
Duranti <i>et al.</i> , 2021	<i>Effect of Tadalafil Administration on Redox Homeostasis and Polyamine Levels in Healthy Men with High Level of Physical Activity</i>	Foram analisadas amostras de sangue de 12 homens saudáveis e fisicamente ativos. Os participantes eram não fumantes e não faziam uso de medicamentos, anabolizantes, suplementos ou vitaminas.	Uma única dose de tadalafila eleva os marcadores plasmáticos de dano muscular, sem alterar os indicadores do estado antioxidante em homens fisicamente ativos.

Fonte: Elaborado pelo autor

DISCUSSÃO

A tadalafila é um inibidor da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), utilizado terapeuticamente no tratamento da disfunção erétil. Sua ação se dá pelo aumento dos níveis de GMPc no músculo vascular, essencial para a vasodilatação^{1,2}. Em resposta à estimulação sexual, o ON liberado pelas terminações nervosas e células endoteliais ativa a guanilato ciclase, que converte GTP em GMPc^{1,2,3}. O acúmulo de GMPc no músculo liso cavernoso peniano ativa a proteína quinase G (PKG), promovendo o relaxamento muscular e aumento do fluxo sanguíneo, resultando na ereção¹⁴.

Embora a principal utilização da tadalafila seja no tratamento da disfunção erétil, sua alta seletividade pela enzima PDE5 e a longa meia-vida permitem que exerça efeitos em outros sistemas fisiológicos além do geniturinário. No sistema cardiovascular, por exemplo, a tadalafila pode provocar uma discreta redução da pressão arterial, geralmente sem relevância clínica, em função de sua ação vasodilatadora sistêmica³⁸. Outra aplicação importante da tadalafila é no manejo da hipertensão arterial pulmonar (HAP)¹. Nessa condição, a enzima PDE5 está presente em grande quantidade nas células musculares lisas das artérias pulmonares, onde é responsável pela degradação do GMPc. Ao inibir essa enzima, a tadalafila aumenta os níveis de GMPc, o que resulta em vasodilatação pulmonar, diminuição da resistência vascular e melhora do fluxo e da dinâmica sanguínea nos pulmões¹.

Apesar de seu uso terapêutico estabelecido, o consumo de tadalafila sem a orientação de um profissional de saúde tem crescido de forma preocupante. Segundo o Conselho Federal

de Farmácia (CFF), o uso da substância cresceu mais de 2.000% em nove anos e vem sendo empregado de maneira inadequada, especialmente com o objetivo de potencializar o desempenho físico, tornando-se uma tendência alarmante para fins não indicados ¹⁵. Em uma publicação recente, o CFF alertou sobre os riscos dessa prática, citando o caso de um jovem de 23 anos, em Feira de Santana (BA), que ingeriu o medicamento antes de jogar futebol e que apresentou fortes dores de cabeça e piora clínica, evoluindo para uma parada cardíaca e óbito ¹⁶. Além disso, a tadalafila vem ganhando fama como um suposto pré-treino, prometendo melhor desempenho durante a atividade física. Esse uso indevido levou ao surgimento de novas apresentações, como as “*gummies*”, balas à base de tadalafila, cuja comercialização foi proibida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em maio de 2025 ¹⁷.

A prática de atividade física aumenta a demanda energética do organismo, sustentada pela conversão de nutrientes em ATP, essencial para a contração muscular ⁵. Em exercícios moderados, a via aeróbica garante a ressíntese de ATP, enquanto treinos de resistência induzem estresse mecânico e metabólico, ativando vias como Akt/mTOR, que estimulam síntese proteica, crescimento e regeneração muscular por células satélites ⁶. O treinamento de força eleva hormônios anabólicos como IGF-1, testosterona e GH, promovendo hipertrofia e regeneração das fibras ¹⁸. Além disso, o acúmulo de lactato, íons H⁺ e radicais livres, aliado a adaptações mitocondriais e aumento da vascularização, amplifica os estímulos anabólicos e melhora o condicionamento físico ^{7,8}. Neste cenário, a ação vasodilatadora da tadalafila é associada com uma possível melhora no desempenho físico pelo aumento da oxigenação tecidual. Porém, os mecanismos moleculares da tadalafila no metabolismo energético, estresse oxidativo, desempenho cardiorrespiratório e modulação hormonal precisam ser compreendidos.

Tadalafila e metabolismo energético

Os inibidores da PDE5, como a tadalafila, têm demonstrado influência significativa sobre o metabolismo energético por modular vias relacionadas à ação da insulina. Estudo conduzido por Antinozzi e colaboradores (2020) indicam que os inibidores estimulam a captação e o reaproveitamento de glicose em tecidos sensíveis à insulina, como músculo esquelético, tecido adiposo e o fígado atuando de forma semelhante à insulina¹⁹. Essa ação ocorre principalmente pela ativação da via do ON e do GMPc, responsáveis pela fosforilação de proteínas como AKT e IRS-1 e a translocação do transportador GLUT4 para membrana celular¹⁹. Com isso, há maior entrada de glicose na célula, favorecendo a síntese de glicogênio e a oxigenação de ácidos graxos. A ativação de proteínas AMPK e SIRT1 reforça esse efeito

contribuindo para o equilíbrio energético, geração de ATP e eficiência metabólica¹⁹.

Além disso, um estudo conduzido por Di Luigi (2012) mostrou que a tadalafila pode modificar parâmetros metabólicos, como níveis de lactato sanguíneo, demonstrando que a tadalafila pode influenciar o metabolismo aeróbico e anaeróbico. Dessa forma, a atuação dos inibidores da PDE5 vai além do sistema cardiovascular, estendendo-se à regulação do metabolismo energético e a uma possível melhora do desempenho físico²⁰. A inibição da PDE5 eleva a disponibilidade de GMPc e potencializa os efeitos do ON, que regula o fluxo sanguíneo e o consumo de substratos energéticos pelos músculos²⁰. Essa interação entre ON e GMPc favorece a utilização de glicose e ácidos graxos como fonte de energia, otimizando a função mitocondrial e a produção de ATP²⁰.

Assim, a tadalafila, ao modular as vias relacionadas ao ON/GMPc, demonstra potencial para otimizar o metabolismo energético e a eficiência mitocondrial, refletindo em melhor aproveitamento dos substratos energéticos durante a atividade física. Esses efeitos, aliados ao aumento do fluxo sanguíneo e à melhora na utilização de glicose e ácidos graxos, indicam que os inibidores da PDE5 podem contribuir para o aprimoramento do desempenho físico.

Tadalafila e estresse oxidativo

O estresse oxidativo induzido pelo exercício físico é um fenômeno complexo, caracterizado por um desequilíbrio entre a produção de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), também conhecidas como radicais livres, e a capacidade do sistema de defesa antioxidante do organismo de neutralizá-las²¹. Embora o exercício agudo de alta intensidade gere EROs, o treinamento físico regular induz adaptações que, a longo prazo, fortalecem a defesa antioxidante celular, conferindo benefícios à saúde²¹.

Durante o exercício, o músculo gera uma alta demanda de energia (ATP), levando a um aumento significativo do consumo de oxigênio. A maior parte desse oxigênio é utilizada na cadeia transportadora de elétrons na mitocôndria²¹. Em condições de alta demanda metabólica, uma pequena fração do oxigênio consumido sofre uma redução incompleta, resultando na formação do superóxido, um subproduto inevitável do metabolismo aeróbico intenso^{21,22}.

Embora o estresse oxidativo agudo possa causar dano celular como, oxidação de lipídios de membranas, proteínas e DNA, o estresse oxidativo leve e repetido, induzido pelo treinamento físico regular, é considerado um sinalizador importante para as adaptações

celulares. A produção controlada de EROs, durante o exercício físico, ativa as vias de sinalização celular que levam à super-regulação de enzimas antioxidantes endógenas como superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutationa peroxidase (GPx)^{21,22,23}. O treinamento regular aumenta a capacidade antioxidante, tornando a célula mais resistente a estressores futuros e ao dano oxidativo, o que está associado à melhoria da saúde cardiovascular e metabólica²³.

Do ponto de vista metabólico, um estudo realizado em homens fisicamente ativos demonstrou que a administração de tadalafila pode aumentar os níveis plasmáticos de marcadores de dano muscular, como creatina quinase (CK) e lactato desidrogenase (LDH), especialmente após o exercício físico²⁴. Além disso, observou-se que o uso repetido do fármaco, antes da prática de exercício exaustivo, elevou indicadores de estresse oxidativo, como malondialdeído (MDA) e carbonilas proteicas, bem como reduziu a razão glutationa reduzida/oxidada (GSH/GSSG), sugerindo diminuição da capacidade antioxidante endógena²⁴. Esses achados sugerem que os efeitos da tadalafila sobre o equilíbrio redox podem variar conforme a duração da exposição: enquanto o uso prolongado parece intensificar o estresse oxidativo, uma dose única não alterou significativamente os marcadores de oxidação, embora tenha aumentado levemente os indicadores de dano muscular.

Em contrapartida, outro estudo conduzido por Ceci e colaboradores (2014) observou que uma dose única de tadalafila foi capaz de aumentar os níveis de CK e LDH sem alterar significativamente os marcadores de estresse oxidativo ou a atividade das enzimas antioxidantes²⁵. Assim, os efeitos da tadalafila sobre o estresse oxidativo parecem depender da duração e do protocolo de uso. Ainda que a IL-6 tenha sido analisada, não houve diferença significativa entre os grupos, o que indica que a resposta inflamatória pode não ser diretamente modulada pelo fármaco nesses contextos experimentais²⁵.

Com isso, o uso de tadalafila por indivíduos saudáveis e ativos não oferece vantagem antioxidante e pode, dependendo do regime de uso, aumentar a susceptibilidade ao dano oxidativo e inflamatório. Esse cenário reforça a importância de cautela no uso não terapêutico de inibidores PDE5, especialmente em contextos esportivos, onde o equilíbrio entre sinalização redox, desempenho e recuperação muscular é essencial.

Tadalafila e desempenho cardiorrespiratório

O exercício físico regular exerce papel fundamental na manutenção da saúde cardiovascular, sendo considerado uma intervenção não farmacológica de grande eficácia na

prevenção e no controle de doenças cardíacas²¹. Sua prática contínua promove uma série de adaptações fisiológicas que fortalecem o sistema cardiovascular, como a melhora da função endotelial, o aumento da produção de óxido nítrico e a redução da resistência vascular periférica, o que contribui para o controle da pressão arterial²¹. Além disso, o treinamento físico otimiza a sensibilidade à insulina, o metabolismo lipídico e a função autonômica, fatores diretamente relacionados à saúde do coração²¹.

Nos ensaios clínicos conduzidos por Di Luigi *et al.* (2008) e Guidetti *et al.* (2008), realizados com atletas e indivíduos saudáveis, não foram observadas alterações significativas no consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx), nos limiares aeróbico e anaeróbico, nem na tolerância ao exercício sob condições de normóxia^{26,27}. Esses achados indicam que, em doses únicas de 20 mg, a inibição da PDE5 não promove ganhos mensuráveis de performance cardiorrespiratória. O estudo de Fischler *et al.* (2009) reforça essas evidências, demonstrando que em indivíduos suscetíveis ao edema pulmonar de altitude, a tadalafila não foi capaz de melhorar a capacidade de exercício em hipóxia, ao contrário da dexametasona, que apresentou efeito positivo²⁸.

Embora em indivíduos saudáveis os resultados não apontem benefícios significativos sobre o desempenho físico, os efeitos da inibição da PDE5 sobre o sistema cardiovascular e pulmonar têm demonstrado impacto relevante em condições patológicas. Em pacientes com insuficiência cardíaca ou hipertensão arterial pulmonar, o uso da tadalafila mostrou melhora da capacidade funcional, da tolerância ao esforço e do consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx), refletindo uma otimização da interação entre o sistema cardiovascular e respiratório. Esses achados sugerem que, embora não exerçam efeito ergogênico em indivíduos normais, os inibidores da PDE5 podem contribuir para um melhor condicionamento cardiorrespiratório em contextos clínicos de comprometimento hemodinâmico²⁹.

Esses resultados demonstram que o potencial fisiológico da tadalafila está intimamente relacionado ao estado funcional do organismo. Assim, enquanto indivíduos saudáveis não apresentam ganhos de performance cardiorrespiratória com a inibição da PDE5, pacientes com disfunções cardiovasculares podem se beneficiar dessa modulação, especialmente pela melhora da perfusão e do equilíbrio entre oxigenação e demanda metabólica.

Tadalafila e modulação hormonal

O exercício físico estabelece uma comunicação cruzada entre o músculo e o sistema endócrino, onde as alterações agudas nos níveis hormonais desencadeiam adaptações moleculares crônicas que levam à melhoria do metabolismo energético, ao aumento da massa muscular e a efeitos sistêmicos como a modulação imune e a neuroproteção³⁰.

Em relação à testosterona, o exercício de resistência, particularmente com protocolos de alto volume e intensidade moderada a alta, pode aumentar agudamente os níveis de testosterona^{30,31}. A testosterona (em sua forma livre) entra nas células-alvo e se liga aos receptores androgênicos. O complexo hormônio-receptor migra para o núcleo, onde atua como um fator de transcrição, regulando a expressão de genes ligados à síntese proteica e ao crescimento muscular, promovendo o anabolismo e a hipertrofia muscular³¹.

O exercício físico, percebido como um estressor pelo corpo, ativa o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e o sistema nervoso simpático³². As catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) e o cortisol são liberados. As catecolaminas ligam-se a receptores adrenérgicos (alfa e beta), ativando vias de sinalização que resultam na glicogenólise (quebra de glicogênio) e lipólise (quebra de gordura), mobilizando substratos energéticos (glicose e ácidos graxos livres) para o músculo em atividade. O cortisol, por sua vez, ativa vias catabólicas (quebra de proteínas para fornecer aminoácidos para a gliconeogênese hepática) e modula a resposta inflamatória. Logo, o efeito da ativação deste eixo leva à mobilização de energia e regulação do estresse³³.

Os estudos disponíveis indicam que a tadalafila pode alternar de uma forma significativa as respostas hormonais que são desencadeadas pelo exercício físico. A administração da tadalafila potencializou as concentrações salivares de cortisol e testosterona após exercício máximo em homens saudáveis, indicando uma intensificação na resposta hormonal quando estimulados ao estresse físico. Esse efeito pode estar relacionado ao efeito da inibição da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), mediada pela via do ON e da GMPc. Que modula a sinalização do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). Isso faz com que o eixo se torne mais sensível ao estímulo do exercício, resultando em uma secreção aguda mais intensa do cortisol e testosterona livre, possivelmente mediada pelo ON em algumas regiões hipotalâmicas que são envolvidas no controle do estresse³⁴⁻³⁷.

Foi observado uma redução significativa no aumento da di-hidrotestosterona (DHT) após o exercício aeróbico máximo em homens saudáveis³⁵. Essa modulação sugere que a tadalafila pode interferir nas respostas androgênicas associadas ao estresse físico, levando a alguns questionamentos sobre as alterações em processos de adaptação e recuperação

muscular. O aumento da DHT resulta da conversão periférica de testosterona pela enzima 5α -redutase em tecidos metabólicos ativos. Dessa forma, essa redução da conversão na presença da tadalafila pode indicar que a intensificação da via ON/GMPc exercia uma influência direta ou indiretamente sobre a atividade da enzima, limitando a produção local de andrógenos³⁵.

A tadalafila também pode estar associada na redução do eixo HHA, que reduz durante a ativação do exercício máximo, influenciando o metabolismo periférico de glicocorticoides por via das modulações das enzimas 11β -hidroxiesteroides desidrogenases (11β -HSDs)³⁷. A diminuição significativa nas respostas de ACTH, cortisol e corticosterona, sugerem uma menor ativação do eixo HHA³⁶. Também foram observadas alterações metabólicas de glicocorticoides como o tetrahydrocortisol e tetra-hidrocortisona, novamente, reforçando que a tadalafila pode interferir nas atividades da 11β -HSDs, que são responsáveis pela conversão entre cortisol e a cortisona³⁷. Isso sugere que, mesmo que a tadalafila não melhore diretamente o desempenho físico, ela pode impactar de forma sutil o equilíbrio endócrino e a resposta ao estresse.

Essa análise indica que a tadalafila exerce uma função complexa sobre o sistema endócrino durante o exercício. Em curto prazo, pode intensificar respostas hormonais imediatas, quando o uso crônico parece reduzir a ativação do eixo HHA e modificar o metabolismo periférico dos glicocorticoides e androgênio.

CONCLUSÃO

O presente estudo apresentou a farmacologia da tadalafila, um inibidor da PDE5, com uso terapêutico estabelecido na disfunção erétil e hipertensão arterial pulmonar, contrastando-o com o crescente uso indevido da substância por indivíduos saudáveis em busca de potencialização do desempenho físico.

Embora o mecanismo de ação da tadalafila demonstra potencial para modular o metabolismo energético — promovendo a captação de glicose e otimização mitocondrial — e influenciar a modulação hormonal, as evidências não corroboram seu efeito ergogênico em indivíduos saudáveis. O desempenho cardiorrespiratório avaliados em estudos em indivíduos saudáveis e atletas não registraram melhorias significativas no consumo máximo de oxigênio ou na tolerância ao exercício em condições de normóxia, indicando que a vasodilatação sistêmica não se traduz em ganhos mensuráveis de performance. Os benefícios

cardiorrespiratórios parecem restritos a contextos clínicos.

O contraste entre o potencial teórico e a falta de resultados reforça a importância de compreender o fármaco além da percepção comum. Além disso, vale destacar que o uso indiscriminado pode trazer efeitos adversos como cefaléia, rubor facial e riscos mais graves, embora raros, incluem priapismo (ereção prolongada e dolorosa), queda acentuada da pressão arterial (especialmente ao interagir com nitratos) e complicações cardiovasculares em pessoas com condições preexistentes. Por isso, a automedicação com a tadalafila em academias ou em ambientes esportivos não é apenas ineficaz, mas também arriscada.

É importante a divulgação de informações claras e baseadas em evidências que ajudam a desconstruir narrativas equivocadas e também a redução pela busca por substâncias que prometem um maior desempenho físico. Essa discussão também abre espaço para ser refletido sobre a influência de redes sociais e a pressão por uma performance maior ou até mesmo um corpo “*aesthetic*” que hoje as pessoas estão buscando, sendo necessário uma tomada de decisão mais consciente protegendo a saúde.

Neste cenário, o profissional farmacêutico é fundamental na promoção da educação em saúde e no uso racional do fármaco, fornecendo informações baseadas em evidências e reforçando que o uso da tadalafila deve ser limitado a indicações terapêuticas sob a estrita orientação de um profissional de saúde. A atuação farmacêutica, portanto, não se resume a alertar sobre os riscos, mas também a contextualizar o medicamento dentro de suas reais aplicações, combatendo alguns mitos, orientando a população e contribuindo para práticas de saúde mais seguras e responsáveis.

REFERÊNCIAS

- ¹Bruton LL, Hilal-Dandan R. *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman*. 13th ed. Porto Alegre: Grupo A; 2018.
- ²Medeiros PMA, Oliveira LC, Silva HGC, Conceição GR, Carvalho CCR, Menezes EA, et al. Efeitos da automedicação com substâncias vasodilatadoras para prática de atividade física. *Rev Bras Desenv*. 2022;10:68895–907. doi:10.34117/bjdv8n10-257.
- ³Rezende PM, Coimbra MVS. Indicação de uso indiscriminado de sildenafil e tadalafil por jovens. *Rev JRG Estud Acadêm*. 2021;5(9):66–77.
- ⁴Horvatic G. Uso indiscriminado da tadalafila como parte da rotina de treino [Internet]. Brasília (DF): Conselho Federal de Farmácia; 2024 [cited 2025 Sep 8]. Available from: <https://site.cff.org.br/noticia/noticias-do-cff/23/01/2024/uso-indiscriminado-da-tadalafila-como-parte-da-rotina-de-treino>.
- ⁵João GA, Junior AF. Os primeiros passos em fisiologia do exercício: bioenergética, cardiorrespiratório e gasto energético [Internet]. São Paulo: Conselho Regional de Educação Física da 4ª Região – CREF4/SP; 2019 [cited 2025 Sep 10]. Available from: <https://www.crefsp.gov.br/storage/app/arquivos/e585d5da3a47c10cc8e741cc4770ceea.pdf>.
- ⁶Lima WP. Mecanismos moleculares associados à hipertrofia e hipotrofia muscular: relação com a prática do exercício físico. *Rev Bras Fisiol Exerc* [Internet]. 2020;16(2):42–53 [cited 2025 Sep 10]. Available from: <https://convergenceseditorial.com.br/index.php/revistafisiologia/article/view/972>.
- ⁷Fiocchi G, Abdalla PP, Ramos NC, Carvalho AS, Garcia Júnior JR. Influência do estresse metabólico na hipertrofia muscular: uma revisão sistemática da literatura. *Rev Bras Prescr Fisiol Exerc* [Internet]. 2023;16(102):163–72 [cited 2025 Sep 10]. Available from: <https://www.rbpfex.com.br/index.php/rbpfex/article/view/2539>.
- ⁸Abreu P, Leal-Cardoso JH, Ceccatto VM. Adaptação do músculo esquelético ao exercício físico: considerações moleculares e energéticas. *Rev Bras Med Esporte*. 2017;23(1):60–5. doi:10.1590/1517-869220172301167371.
- ⁹Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(12):1268–77. doi:10.1001/jama.2013.2024.
- ¹⁰Duranti G, Ceci R, Di Luigi L, Antinozzi C, Dimauro I, Sabatini S, et al. Effect of Tadalafil administration on redox homeostasis and polyamine levels in healthy men with high level of physical activity. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(19):9962. doi:10.3390/ijerph18199962.
- ¹¹Roset-Altadill A, Wat D, Radike M. Cardiovascular and pulmonary complications of recreational drugs: a pictorial review. *Eur J Radiol*. 2024;178:111648. doi:10.1016/j.ejrad.2024.111648.
- ¹²Alsharif NS, Clifford T, Alhebshi A, Rowland SN, Bailey SJ, et al. Effects of dietary nitrate supplementation on performance during single and repeated bouts of short-duration high-intensity exercise: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.

Antioxidants (Basel). 2023;12(6):1194. doi:10.3390/antiox12061194.

¹³Lo AT, Yeung JWK, Tam CHL. Substance abuse and public health: a multilevel perspective and multiple responses. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(7):2610. doi:10.3390/ijerph17072610.

¹⁴ELHADY, A. K.; EL-GAMIL, D. S.; ABDEL-HALIM, M.; ABADI, A. H. Advancements in phosphodiesterase 5 inhibitors: unveiling present and future perspectives. *Pharmaceuticals*, [S.l.], v. 16, n. 9, p. 1266, 2023. doi: <https://doi.org/10.3390/ph16091266>.

¹⁵Conselho Federal de Farmácia (CFF). Moda nas redes sociais: consumo de tadalafila dispara 2.000% no Brasil em 9 anos [Internet]. Brasília: CFF; 2025 may 19 [cited 2025 Nov 2]. Available from: <https://site.cff.org.br/noticia/Noticias-gerais/19/05/2025/moda-nas-redes-sociais-consumo-de-tadalafila-dispara-2-000-no-brasil-em-9-anos>.

¹⁶Conselho Federal de Farmácia (CFF). Farmacêuticos reforçam importância de orientação profissional após morte de jovem no futebol [Internet]. Brasília: CFF; 2025 Oct 27 [cited 2025 Nov 12]. Available from: <https://site.cff.org.br/noticia/Noticias-gerais/27/10/2025/farmacuticos-reforcaram-importancia-de-orientacao-profissional-apos-morte-de-jovem-no-futebol>.

¹⁷Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Anvisa proíbe gummy de tadalafila “Metbala” [Internet]. Brasília: ANVISA; 2025 May 14 [cited 2025 Nov 12]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2025/anvisa-proibe-gummy-de-tadalafila-201cmetbala201d>.

¹⁸CAHUE, F.; PINHEIRO FRANKENFELD, S.; YAMASHITA, A.; VIANA GOMES, D. Mecanismos Intracelulares da Hipertrofia Muscular: Por que o Músculo Aumenta de Tamanho quando Realizamos Exercícios com Pesos? Uma Revisão de Literatura. *Jornal de Investigação Médica (JIM)*[Internet]. 020;1(1):14–25. [cited 2025 Nov 12]. Available from:<https://revistas.ponteditora.org/index.php/jim/article/view/208>.

¹⁹Antinozzi C, Sgrò P, Di Luigi L. Advantages of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors in the Management of Glucose Metabolism Disorders: A Clinical and Translational Issue. *Int J Endocrinol*. 2020;2020:7078108. doi:10.1155/2020/7078108.

²⁰Di Luigi L, Sgrò P, Baldari C, Emerenziani GP, Gallotta MC, Guidetti L, et al. The phosphodiesterase type 5 inhibitor tadalafil reduces the activation of the hypothalamus–pituitary–adrenal axis in men during cycle ergometric exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;302(8):E972–8. doi:10.1152/ajpendo.00573.2011.

²¹El Assar M, Álvarez-Bustos A, Sosa P, Angulo J, Rodríguez-Mañas L. Effect of physical activity/exercise on oxidative stress and inflammation in muscle and vascular aging. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8713. doi:10.3390/ijms23158713.

²²Tofas T, Draganidis D, Deli CK, Georgakouli K, Fatouros IG, Jamurtas AZ. Exercise-Induced Regulation of Redox Status in Cardiovascular Diseases: The Role of Exercise Training and Detraining. *Antioxidants (Basel)*. 2019;9(1):13.. doi:10.3390/antiox9010013

- ²³Canals-Garzón C, Guisado-Barrilao R, Martínez-García D, Chiroso-Ríos IJ, Jerez-Mayorga D, Guisado-Requena IM. Effect of antioxidant supplementation on markers of oxidative stress and muscle damage after strength exercise: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(3):1803. doi:10.3390/ijerph19031803.
- ²⁴Duranti G, Ceci R, Di Luigi L, Antinozzi C, Dimauro I, Sabatini S, et al. Effect of tadalafil administration on redox homeostasis and polyamine levels in healthy men with high level of physical activity. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(19):9962. doi:10.3390/ijerph18199962.
- ²⁵Ceci R, Duranti G, Sgrò P, Sansone M, Guidetti L, Baldari C, et al. Effects of tadalafil administration on plasma markers of exercise-induced muscle damage, IL6 and antioxidant status capacity. *Eur J Appl Physiol*. 2015;115(3):531–9. doi:10.1007/s00421-014-3040-5.
- ²⁶Di Luigi L, Baldari C, Pigozzi F, et al. The long-acting phosphodiesterase inhibitor tadalafil does not influence athletes' VO₂max, aerobic, and anaerobic thresholds in normoxia. *Int J Sports Med*. 2008;29(2):110-115. doi:10.1055/s-2007-965131.
- ²⁷Guidetti L, Emerenziani GP, Gallotta MC, Pigozzi F, Di Luigi L, Baldari C. Effect of tadalafil on anaerobic performance indices in healthy athletes. *Br J Sports Med*. 2008;42(2):130-133. doi:10.1136/bjism.2007.037630.
- ²⁸Fischler M, Maggiorini M, Dorschner L, et al. Dexamethasone but not tadalafil improves exercise capacity in adults prone to high-altitude pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(4):346-352. doi:10.1164/rccm.200808-1348OC.
- ²⁹Corinaldesi, C., Di Luigi, L., Lenzi, A. et al. Inibidores da fosfodiesterase tipo 5: avanços e retrocessos nas indicações cardíacas. *J Endocrinol Invest*. 2016;39:143–51 . doi:10.1007/s40618-015-0340-5.
- ³⁰Perreault B, Hammond N, Thanos PK. Effects of exercise on testosterone and implications of drug abuse: a review. *Clin Neuropharmacol*. 2023;46(3):112–22. doi:10.1097/WNF.0000000000000546.
- ³¹Midttun M, Overgaard K, Zerahn B, Pedersen M, Rashid A, Østergren PB, et al. Beneficial effects of exercise, testosterone, vitamin D, calcium and protein in older men: a randomized clinical trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2024;15(4):1451-1462. doi:10.1002/jcsm.
- ³²Athanasίου N, Bogdanis GC, Mastorakos G. Endocrine responses of the stress system to different types of exercise. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023;24(2):251–66. doi:10.1007/s11154-022-09758-1.
- ³³Caplin A, Chen FS, Beauchamp MR, Puterman E. The effects of exercise intensity on the cortisol response to a subsequent acute psychosocial stressor. *Psychoneuroendocrinology*. 2021;131:105336. doi:10.1016/j.psyneuen.2021.105336.
- ³⁴Di Luigi L, Baldari C, Sgrò P, Gallotta MC, Emerenziani GP, Romanelli F, et al. The type 5 phosphodiesterase inhibitor tadalafil influences salivary cortisol, testosterone, and dehydroepiandrosterone sulphate responses to maximal exercise in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3510–4. doi:10.1210/jc.2008-0847.

³⁵Sgrò P, Minganti C, Lista M, Di Luigi L, et al. Dihydrotestosterone (DHT) rapidly increases after maximal aerobic exercise in healthy males: the lowering effect of phosphodiesterase type 5 inhibitors on DHT response to exercise-related stress. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(6):1219–28. doi:10.1007/s40618-020-01409-z.

³⁶Di Luigi L, Sgrò P, Baldari C, Emerenziani GP, Gallotta MC, Guidetti L, et al. The phosphodiesterase type 5 inhibitor tadalafil reduces the activation of the hypothalamus–pituitary–adrenal axis in men during cycle ergometric exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;302(8):E972–8. doi:10.1152/ajpendo.00573.2011.

³⁷Di Luigi L, Botrè F, Sabatini S, Baldari C, Sgrò P, et al. Acute effects of physical exercise and phosphodiesterase type 5 inhibition on serum 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-related glucocorticoid metabolites: a pilot study. *Endocrine*. 2014;47(3):952–8. doi:10.1007/s12020-014-0185-2.

³⁸Kloner RA, Goldstein I, Kirby MG, et al. Segurança cardiovascular dos inibidores da fosfodiesterase tipo 5 após quase duas décadas no mercado. *Sex Med Rev*. 2018;6:583–594. doi: 10.1016/j.sxmr.2018.03.008.

DECLARAÇÃO DE USO DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL (IA)

Eu, Sofia Moraes da Conceição, declaro o uso de ferramentas de IA, especificamente ChatGPT (OpenAI) e Gemini (Google), limitando às etapas de revisão ortográfica, gramatical, organização da estrutura do texto e tradução para língua inglesa, atuando como suporte à edição e formatação final do manuscrito. Todo o conteúdo intelectual, ideias, hipóteses, discussões e conclusões são de minha responsabilidade.