

Artigo de revisão

O uso de hidroclorotiazida e a disfunção erétil*The use of hydrochlorothiazide and erectile dysfunction***Carlos Henrique da Silva Martins¹, Leonardo Parreira Silva Nascimento²**¹ Acadêmico no Curso de Graduação em Medicina, Universidade de Ribeirão Preto, Guarujá, SP, Brazil.² Professor do Curso de Medicina, Universidade de Ribeirão Preto, Guarujá, SP, Brazil.

Autor correspondente: Carlos Henrique da Silva Martins

Contato: masternestel@hotmail.com

RESUMO

Disfunção erétil (DE) é definida como a incapacidade de atingir ou manter o pênis com ereção suficiente para que ocorra o ato sexual. O fato do desenvolvimento da DE ser multifatorial dificulta a identificação da causa do problema, mas o uso de medicamentos utilizados rotineiramente para o tratamento da hipertensão, como os diuréticos tiazídicos, pode ser um possível responsável pelo desenvolvimento da DE sobretudo entre os hipertensos. Este é um estudo descritivo baseado em revisão bibliográfica, estabelecendo uma busca ativa no banco de dados PubMed, Scielo e Google Acadêmico pelos termos 'hydrochlorothiazide' e 'erectile dysfunction'. O objetivo deste estudo é levantar possíveis mecanismos que expliquem o efeito do uso da hidroclorotiazida no surgimento da disfunção erétil. As hipóteses estabelecem que a hidroclorotiazida pode estar relacionada ao desenvolvimento da disfunção erétil pela calcificação arterial, redução nos níveis de testosterona e aumento da contratilidade do corpo cavernoso resultantes da alteração dos níveis intracelulares de cálcio. Além disso, a diminuição nos níveis de zinco decorrentes do uso do medicamento pode favorecer o estresse oxidativo, levando à redução de testosterona e da disponibilidade de óxido nítrico, essenciais para o processo de ereção.

ABSTRACT

Erectile dysfunction (ED) is defined as the inability to achieve or maintain the penis with an erection sufficient for sexual intercourse to occur. The fact that the development of ED is multifactorial makes it difficult to identify the cause of the problem, but the use of medications routinely used to treat hypertension, such as thiazide diuretics, may be possibly responsible for the development of ED, especially among hypertensive patients. This is a descriptive study based on a bibliographic review, establishing an active search in the PubMed and Google Acadêmico databases for the terms 'hydrochlorothiazide' and 'erectile dysfunction'. The objective of this study is to identify possible mechanisms that explain the effect of using hydrochlorothiazide on the emergence of erectile dysfunction. The hypotheses of this study establish that hydrochlorothiazide may be related to the development of erectile dysfunction due to arterial calcification, reduction in testosterone levels and increased contractility of the corpus cavernosum resulting from changes in intracellular calcium levels. Furthermore, the decrease in zinc levels resulting from the use of the medication can promote oxidative stress, leading to a reduction in testosterone and the availability of nitric oxide, essential for the erection process.



Esta obra está licenciada sob uma Licença Creative Commons. Os usuários têm permissão para copiar redistribuir os trabalhos por qualquer meio ou formato, e também para, tendo como base o seu conteúdo, reutilizar, transformar ou criar, com, propósitos legais, até comerciais, desde que citada a fonte.

INTRODUÇÃO

A disfunção erétil (DE) é definida como a incapacidade de atingir ou manter o pênis com ereção suficiente para uma performance sexual satisfatória¹. Essa é a disfunção masculina mais comum e acomete principalmente homens após os 40 anos, sendo estimado mais de 100 milhões de homens no mundo com algum grau de DE².

Embora o diagnóstico clínico seja bem definido, encontrar a sua causa pode ser muito desafiador devido à sua etiologia multifatorial. Fatores como idade, condições psicológicas, hábitos de vida (alimentação, nível de atividade física), comorbidades (diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensão arterial, hiperplasia prostática benigna) e medicamentos (como os diuréticos, beta bloqueadores, antiandrógenos e drogas psicotrópicas) podem estar associados à manifestação da DE e requerem uma investigação minuciosa³.

A fisiologia da ereção começa com estímulo do sistema nervoso central - por meio da visão, do tato e dos pensamentos eróticos - e continua com a transmissão via nervos parassimpáticos pré-ganglionares, resultando na secreção local de óxido nítrico no pênis, o que causa vasodilatação e preenchimento das artérias do corpo cavernoso⁴.

A síntese de óxido nítrico pelo endotélio das artérias penianas, o corpo cavernoso e os nervos não adrenérgicos/não colinérgicos são cruciais para se obter a sustentação da ereção¹. Resumidamente, uma ereção normal depende do relaxamento do músculo liso do corpo cavernoso, do aumento do fluxo arterial peniano e da restrição do fluxo venoso de saída².

No estado flácido, há a atuação do sistema nervoso simpático na contração do músculo liso do corpo cavernoso, impossibilitando o maior aporte de sangue arterial naquele local². Diferentemente, no estado ereto ocorre a participação do sistema parassimpático e do sistema não-adrenérgico não-colinérgico, que juntos provocam a dilatação arterial e relaxamento do músculo liso do corpo cavernoso⁵.

O relaxamento da musculatura lisa e vasodilatação do corpo cavernoso estão a influência do sistema parassimpático e atuação do óxido nítrico (NO)^{6,7}. A ligação do NO à guanilato ciclase solúvel (sGC) acelera a conversão de GTP em cGMP, ativando a proteína G e diminuindo o cálcio citosólico. A redução dos níveis de cálcio citosólico proporciona o relaxamento da musculatura lisa do corpo cavernoso, resultando na ereção^{8,9}.

O processo inverso, que torna o pênis flácido, está baseado na resposta do músculo liso do corpo cavernoso à noradrenalina (estímulo simpático), sendo o aumento do cálcio intracelular o principal desencadeador^{6,7}. O aumento de cálcio intracelular e da sua ligação à proteína calmodulina leva à fosforilação da miosina, responsável por uma contração maior do que a quantidade proporcional de cálcio seria capaz de fornecer. Esse processo é conhecido como sensibilização ao cálcio.

A ativação da via de sensibilização ao cálcio é regulada pelo RhoA, uma proteína G do gene Rho, que é ativada pela ligação ao GTP. Merece destaque o papel da ativação da RhoA no funcionamento da Rho-cinase, que desencadeia a desfosforilação da miosina e favorece a permanência da contração do músculo liso, impedindo a ereção peniana^{6,7}.

A hidroclorotiazida, um dos medicamentos amplamente utilizados no controle da hipertensão arterial, surgiu na década de 1950 e constituiu um dos primeiros anti-hipertensivos usados em larga escala. Pertencente à classe dos diuréticos tiazídicos - assim como a clortalina e indapamida - a hidroclorotiazida atua no túbulo proximal distal renal bloqueando o mecanismo de simporte sódio/cloreto na membrana luminal das células tubulares, tendo como principal resultado a diminuição da volemia por meio do aumento da diurese¹⁰.

Por outro lado, associado à sua propriedade diurética, a hidroclorotiazida, se usada em altas doses e sem prescrição médica, pode estar relacionada a inúmeros efeitos colaterais no organismo humano, como hipocalemia, hipomagne-

semia, elevação do ácido úrico, aumento dos níveis de triglicerídos e a própria disfunção erétil¹¹.

Considerando esses mecanismos, é possível evidenciar fatores de risco para a DE que tenham correlações fisiopatológicas entre si. Por exemplo, algumas condições relacionadas a alterações cardiovasculares como hipertensão arterial, hipercolesterolemia e diabetes, e que essas condições estão fortemente associadas ao desenvolvimento da DE, uma vez que estimulam alterações na vasculatura peniana de forma a prejudicar o aporte sanguíneo adequado para a manutenção de uma ereção satisfatória¹². Por outro lado, alguns medicamentos utilizados rotineiramente para o tratamento de algumas dessas comorbidades podem estar correlacionados com o desenvolvimento da DE ou até mesmo o seu agravo, como os diuréticos tiazídicos prescritos no controle da hipertensão arterial, sendo a hidroclorotiazida o principal representante desse grupo¹².

Os efeitos dos anti-hipertensivos diuréticos tiazídicos são comumente associados com a DE, visto que essa classe de medicamentos potencializa a resposta contrátil do corpo cavernoso¹². Sendo assim, a hidroclorotiazida e similares podem causar disfunções sexuais, especialmente com altas doses de diuréticos, já que contribuem para a potencialização do sistema nervoso simpático por meio do aumento de indutores agonistas de vasoconstricção, como a fenilefrina. Todavia, não foi detectado um aumento da atividade da Rho-cinase, que levaria a uma exacerbação da via de sensibilização do cálcio e aumento da contratilidade¹³.

Esta revisão bibliográfica visa a explorar possíveis mecanismos que associam o uso da hidroclorotiazida com o desenvolvimento da DE, pois existem poucos estudos experimentais diretamente dedicados a essa correlação.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este é um estudo descritivo baseado em revisão bibliográfica, para o qual foi estabelecido uma busca ativa no banco de dados PubMed,

Scielo e Google Acadêmico. No Pubmed, foram pesquisados os termos 'hydrochlorothiazide' e 'erectile dysfunction' a partir do ano 2000 e que ambos os descritores estivessem presentes no título ou fossem exclusivos na análise do trabalho. Foram encontrados dez artigos, com texto completo e em inglês, dos quais dois foram utilizados. No Google Acadêmico, foram usados os mesmos descritores e critérios de inclusão e exclusão com textos em inglês e texto completo disponível. Nessa plataforma, foi encontrado um artigo completo que se encaixa nos critérios pré-estabelecidos. Não foram encontrados artigos com os mesmos critérios de inclusão e exclusão na plataforma Scielo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O presente estudo elencou os principais autores que correlacionam, de forma direta ou indireta, o uso da hidroclorotiazida e outros diuréticos tiazídicos no desenvolvimento da disfunção erétil.

A Tabela 1 lista os principais autores, os anos de publicação dos artigos e os principais achados sobre a associação entre hidroclorotiazida e disfunção erétil. Vale destacar a escassez de estudos que apresentem essa associação e seus efeitos em humanos a longo prazo.

Os diuréticos tiazídicos, têm sido utilizados no tratamento da hipertensão arterial há mais de 40 anos e permanecem como uma das cinco classes de medicamentos anti-hipertensivos de primeira linha, tanto em monoterapia quanto em associação¹¹.

Seu mecanismo é inibir a ação do íon transportador Na⁺Cl⁻ no túbulo distal renal, tendo como resultado o aumento da eliminação de Na⁺, Cl⁻, K⁺ e água. Diante disso, essa classe de diurético promove a diurese através do aumento da concentração de íons no lúmen renal, proporcionando um meio luminal mais concentrado, ideal para a eliminação de água pelo mecanismo de osmose (**Figura 1**).

Mesmo tendo como resultado a redução

Tabela 1. Dados sobre os principais artigos utilizados neste presente estudo publicados a partir do ano 2000

Autor e ano	Hidroclorotiazida e disfunção erétil
Thiago Gagliano-Jucá <i>et al</i> (2016)	A hidroclorotiazida potencializa a contração do músculo cavernoso em ratos. Esses achados podem explicar a razão pela qual os diuréticos, como a hidroclorotiazida, são comumente associados à disfunção erétil.
Joel Handler (2011)	Acredita-se que os diuréticos tiazídicos predispõe desproporcionalmente à disfunção erétil e à disfunção sexual em comparação com outros agentes antihipertensivos, mas uma revisão das evidências sugere que pode não ser o caso.
M. Fall <i>et al</i> (2016)	Tratamento com valdartana, bem como a adição de dose baixa de hidroclorotiazida à valsartana não levaram à deterioração da função erétil em pacientes com hipertensão leve e moderada.

da pressão arterial através da diminuição do débito cardíaco e da resistência vascular periférica por meio do relaxamento do músculo liso arteriolar, os diuréticos tiazídicos (principalmente se usados de forma indevida e em altas doses) possuem efeitos colaterais, como hipomagnesemia, diminuição da excreção urinária de cálcio e hipocalêmia¹⁴.

É discutido na literatura que a calcificação patológica nas artérias coronárias, uma característica comum da aterosclerose, esteja presente mesmo nas fases subclínicas iniciais da formação da placa aterosclerótica. Cabe salientar que a avaliação da Calcificação da Artéria Coronária (CAC) pela Tomografia Computadorizada Multidetectores (TCMD) é uma medida da placa aterosclerótica calcificada.

Valores de scores de CAC mais altos estão associados a uma maior probabilidade de doença coronariana obstrutiva e, consequentemente, problemas cardiovasculares futuros¹⁵. Ainda no mesmo trabalho, os pesquisadores observaram pontuações CAC muito mais altas associadas positivamente com disfunção erétil grave, ou seja, o valor de CAC aumenta em paralelo ao aumento do grau de disfunção erétil. Inclusive, é citado que os sintomas de disfunção erétil surgem antes dos sintomas de doença coronariana (DC) em mais de

67% dos pacientes com diagnóstico de DC¹⁵.

Pacientes hipertensos podem apresentar riscos maiores dessa calcificação e isso pode estar associado ao tratamento farmacológico. A hidroclorotiazida é conhecida por diminuir a excreção urinária de cálcio e, portanto, também pode contribuir para a hipercalcemia¹⁶. Essa informação corrobora com um relato de caso de dor abdominal e estado mental alterado causado por hipercalcemia grave induzida por hidroclorotiazida¹⁷.

Uma explicação possível sobre o papel da hidroclorotiazida no processo de calcificação das artérias coronárias seria devido à sua ação anti-calcíurica. Dessa forma, o produto cálcio x fosfato seria aumentado e, inevitavelmente, aumentaria a calcificação coronariana¹⁸. Essa relação não é nova, pois, há alguns anos, a ênfase na provável etiologia da disfunção erétil mudou de causas psicogênicas para as de origem vascular¹⁵.

Reforçando ainda mais essa possível via, tem-se demonstrado que a testosterona aumenta a excreção urinária de cálcio e inibe a expressão de proteínas de transporte renal de cálcio. Ora, se este hormônio aumenta a excreção e observa-se aumento do cálcio circulante, existe a possibilidade dos níveis de testosterona estarem baixos¹⁹. Outra pesquisa também confirmou o fato após observar uma associação significativa entre o uso de diuré-

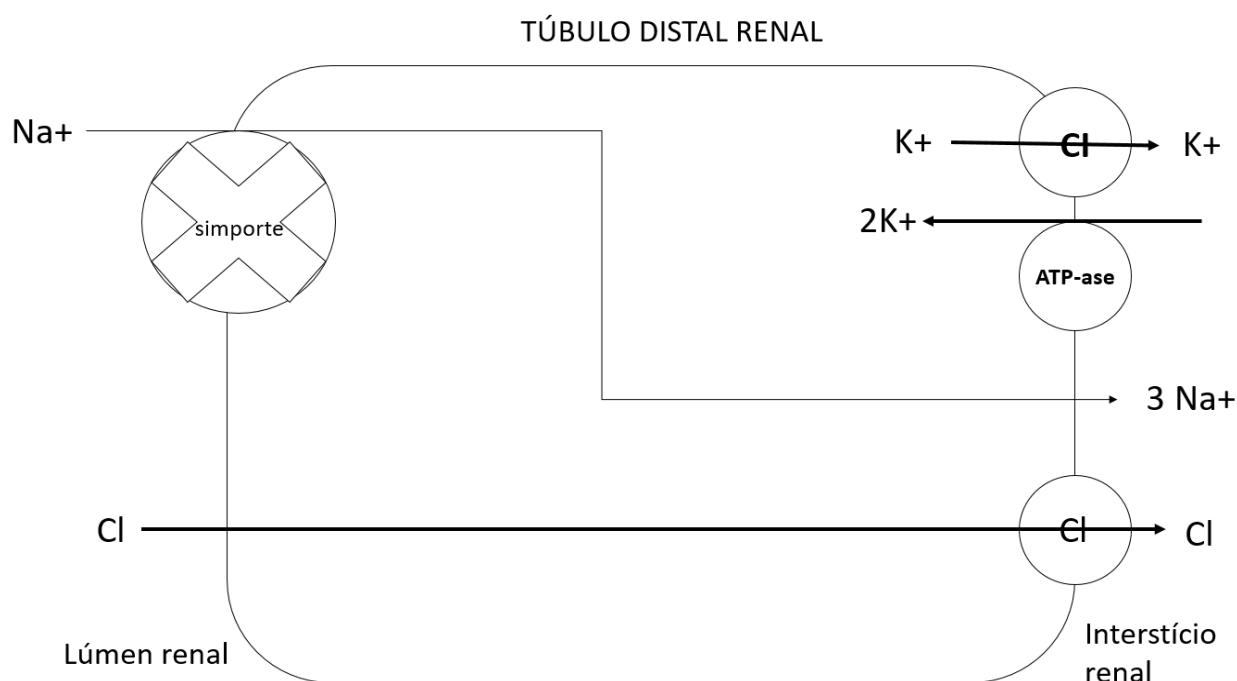


Figura 1. Mecanismo de ação dos diuréticos tiazídicos no túbulo distal renal. CI: canal iônico. ATP-ase: adenosinatrifosfatase. K: potássio. Cl: cloreto. Na+: sódio. O 'X' em vermelho na imagem representa a ação da hidroclorotiazida no simporte Na^+/Cl^- e a consequente inibição da absorção de Na^+ , Cl^- e água.

ticos e baixas concentrações de testosterona²⁰.

Além disso, há indícios de que o uso de tiazídicos possa estar associado à diminuição da testosterona biodisponível²¹. Foi observado que quarenta e sete homens que tomaram o tiazídico por cinco anos apresentaram em média, um PSA 26% menor do que os homens que não estavam tomando²². O mecanismo, segundo os pesquisadores, não é totalmente compreendido e esses achados podem ser alterados por outros fatores, embora seu uso tenha se mostrado associado a níveis mais baixos de testosterona biodisponível.

Portanto, o uso de hidroclorotiazida parece aumentar os níveis de cálcio, os quais estão associados a alterações nas artérias coronárias e, em último caso, à disfunção erétil. Além disso, a testosterona, que poderia auxiliar na excreção do cálcio, encontra-se reduzida em pacientes tratados com a droga.

A literatura mostra que os diuréticos que atuam em locais tubulares distais, como as tiazidas, podem aumentar a excreção urinária de zinco. Em pesquisa a combinação de hidrocloro-

tiazida e amilorida resultou na excreção urinária excessiva de zinco²³. Foi demonstrado também que o uso de diuréticos há mais de 18 meses levou a uma zincoúria excessiva persistente. Os pesquisadores demonstraram que o conteúdo de zinco intracelular do fígado era anormalmente baixo em pacientes que estavam tomando tiazidas por mais de 6 meses.

Corroborando com os dados citados, um ensaio clínico que realizou o tratamento com losartana resultou em depleção de zinco, mediada por um aumento na excreção urinária desse mineral²⁴. Porém, o tratamento combinado de losartana com hidroclorotiazida teve um efeito aditivo nas perdas urinárias de zinco. Esses efeitos são provavelmente causados pelo bloqueio da absorção tubular distal de Zn²⁴.

O zinco é fundamental em diversos processos, como nas atividades hormonais. Sabe-se que o zinco afeta particularmente a conversão da testosterona em dihidrotestosterona, uma vez que a enzima 5 α -redutase, responsável por essa conversão, é dependente de zinco. Em consideração a

essas relações, o zinco é aceito para desempenhar papéis críticos no sistema endócrino. Isso pode os efeitos da suplementação de zinco e testosterona nos níveis plasmáticos de leptina de ratos castrados²⁵. Os pesquisadores relataram que a suplementação de zinco foi capaz de aumentar os níveis plasmáticos de leptina e LH de ratos castrados.

É bem aceito que o zinco está presente em quase todos os sistemas enzimáticos e tem um papel crítico no sistema reprodutivo masculino^{26,27}. Sabe-se que o zinco fornece integridade de membrana, aumento de motilidade e movimento helezônico da cauda do espermatozoide²⁸. A próstata é o órgão que possui a maior concentração de zinco no corpo e o tecido testicular também contém altas concentrações desse micronutriente²⁹. Considerando que esse mineral está intimamente relacionado aos hormônios reprodutivos masculinos, ele pode tanto interferir diretamente no tecido testicular quanto influenciar o sistema reprodutor masculino por meio dos hormônios gonadotrópicos^{25,30,31}.

A relação dos níveis baixos de testosterona na disfunção erétil é bem estabelecida na literatura. Além disso, a disfunção erétil, os baixos níveis de testosterona e doenças metabólicas e cardíacas estão reconhecidamente interligados e essa associação pode ter um impacto relevante na morbidade e mortalidade dos pacientes. As alterações nos níveis de testosterona podem afetar todas as três dimensões da disfunção erétil: orgânica, intrapsíquica e de relacionamento³². A testosterona é importante não apenas no controle do processo mecânico da ereção peniana, mas também no comportamento e nas atitudes sexuais masculinas. Um exemplo dessa relação está na terapia de reposição de testosterona que, segundo a literatura, deve ser considerada o tratamento de primeira linha em pacientes hipogonádicos com disfunção erétil³².

O papel da testosterona no mecanismo da ereção ocorre através da norepinefrina ligada ao seu receptor $\alpha 1$ gerando IF3, que leva ao aumento intracelular de cálcio e ativa as células musculares do corpo cavernoso (CCSC) com a consequente

despolarização da membrana (com a difusão do estímulo despolarizante para as células vizinhas, há a abertura de COP (canais operados por voltagem). O aumento de cálcio intracelular promove, por meio da calmodulina, ativação da QCLM (quinase de cadeia leve de miosina) e contração celular. Além disso, a contração celular também é obtida pela alteração da sensibilidade ao cálcio intracelular por meio da ativação induzida pela norepinefrina no caminho MFGHR/RBEQ (rho-associado, espiral enrolada contendo proteína quinase), que aumenta (através de uma série de ativação de quinases) a sensibilidade da CLM (cadeia leve de miosina) ao cálcio³². Todo esse mecanismo consta na **Figura 2**.

Conforme abordado, o zinco desempenha um papel fundamental nos níveis plasmáticos de testosterona e isso pode explicar a disfunção erétil em pacientes com uso da hidroclorotiazida. No entanto, outra explicação é extremamente válida. Como já é conhecido, o zinco é um cofator da enzima antioxidante superóxido dismutase (SOD). Foi observado que os níveis de zinco e do marcador antioxidante SOD foram reduzidos em indivíduos obesos, mostrando uma relação direta entre os níveis de zinco e a atividade antioxidante³³. A família das superóxido dismutases (SODs) inclui enzimas contendo cobre, zinco, manganês, ferro ou níquel em seus sítios ativos. Essas enzimas fornecem uma defesa contra o estresse oxidativo, catalisando a dismutação de $O_2^- + O_2^- + H_2^+$ em H_2O_2 e O_2 ³⁴⁻³⁶. Dados iniciais de estudos *in vitro* e *in vivo* mostraram uma associação significativa entre a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio e disfunção erétil, especialmente em modelos animais diabéticos³⁷.

Sendo assim, a redução de zinco pode gerar um aumento do estresse oxidativo e levar a uma diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO)²⁴. O endotélio é a fonte primária de NO³⁸. A fisiopatologia da disfunção endotelial é multifatorial, e o principal resultado dessa disfunção é a liberação prejudicada de NO, que leva à disfunção erétil³⁷. Sabe-se que o aumento da produção de EROS (superóxido e peroxinitrito) reduz

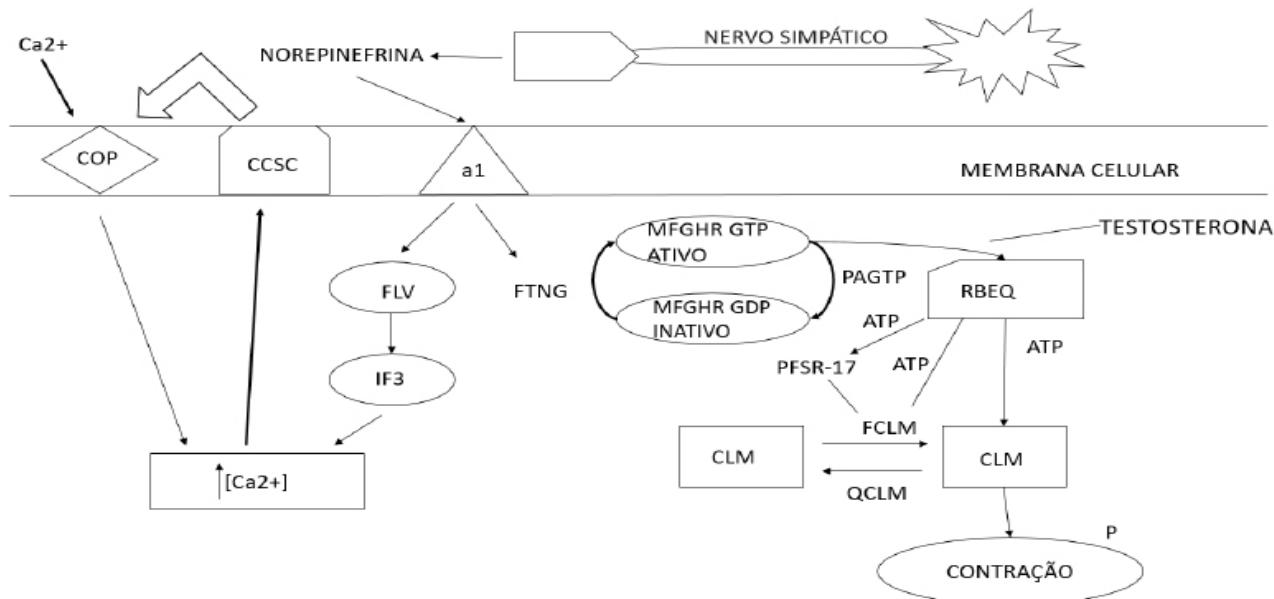


Figura 2. Papéis da norepinefrina e cálcio no mecanismo de contração do corpo cavernoso. Papéis da norepinefrina e cálcio no mecanismo de contração do corpo cavernoso. IF3: Inositol 1,4,5-trifosfato; CCSC: Canal de Cloro Sensível a Cálcio; COP: Canais Operados por Voltagem; QCLM: Cadeia Leve de Miosina Quinase; MFGHR: Membro da Família do Gene Homólogo Ras; RBEQ: Rho Associado a Bobina Enrolada contendo Quinase; CLM: Cadeia Leve de Miosina; FLC: Fosfolipase C; FTNG: Fator de Troca do Nucleotídeo Guanina; GTP: Guanosina Trifosfato; GDP: Guanosina Difosfato; PAGTP: Proteína Ativadora de GTPase; ATP: Adenosina Trifosfato; PFSR-17: Proteína Fosfatase de Subunidade Reguladora; FCLM: Cadeia Leve de Miosina Fosfatase; P: Fósforo;

a concentração efetiva de óxido nítrico disponível para o relaxamento do músculo cavernoso. A disponibilidade reduzida de NO em situações agudas e danos endoteliais a longo prazo são as duas causas mais importantes da disfunção erétil³⁷.

Além disso, o risco de desenvolver disfunção erétil também é maior em pacientes com hipercolesterolemia³⁹, provavelmente por aumentam o risco de aterosclerose. A aterosclerose está associada com a diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico, que tem sido amplamente aceito como uma das causas mais importantes de doenças cardíacas. Pacientes com fatores de risco como hipertensão, diabetes, hipercolesterolemia e hiper-homocisteinemia parecem ter uma disponibilidade diminuída de óxido nítrico devido ao aumento da geração de espécies reativas de oxigênio³⁷.

Um outro estudo mostrou um padrão típico de estresse oxidativo em pacientes com disfunção erétil arteriogênica⁴⁰. Foi evidenciado pelos pesquisadores um aumento significativo dos níveis plasmáticos de metabólitos reativos de oxi-

gênio e uma diminuição significativa simultânea da concentração plasmática do status antioxidante total em indivíduos com DE arteriogênicos em comparação com indivíduos controles saudáveis sem DE.

O presente estudo mostrou que a hidroclorotiazida pode estar relacionada ao desenvolvimento da disfunção erétil pela calcificação arterial, redução nos níveis de testosterona e aumento da contratilidade do corpo cavernoso resultantes da alteração dos níveis intracelulares de cálcio. Além disso, a diminuição nos níveis de zinco decorrentes do uso do medicamento pode favorecer o estresse oxidativo, levando à redução de testosterona e da disponibilidade de óxido nítrico, essenciais para o processo de ereção.

REFERÊNCIAS

1. Baumhakel M, Schlimmer N, Bohm M, Investigators D-I. Effect of irbesartan on erectile function in patients with hypertension and metabolic syndrome. *Int J Impot Res.* 2008;20(5):493-500.
2. Sarris AB, Nakamura MC, Fernandes LGR, Staichak

- RL, Pupulim AF, Sobreiro BP. Fisiopatologia, avaliação e tratamento da disfunção erétil: artigo de revisão. *Revista de Medicina*. 2016;95(1):18-29.
3. Valladares-Restrepo LF, Machado-Alba JE. Pharmacological treatment and inappropriate prescriptions for patients with erectile dysfunction. *Int J Clin Pharm*. 2021;43(4):900-8.
 4. Handler J. Managing erectile dysfunction in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(6):450-4.
 5. Carneiro FS, Giachini FRC, Carneiro ZN, Lima VV, Ergul A, Passaglia RdCAT, et al. Increased cavernosal relaxation in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *Faseb Journal*. 2008;22.
 6. Carneiro FS, Carneiro ZN, Giachini FR, Lima VV, Nogueira E, Rainey WE, et al. Murine and rat cavernosal responses to endothelin-1 and urotensin-II. *Vasoactive Peptide Symposium*. *J Am Soc Hypertens*. 2008;2(6):439-47.
 7. Giachini FR, Carneiro FS, Lima VV, Carneiro ZN, Carvalho MH, Fortes ZB, et al. Pyk2 mediates increased adrenergic contractile responses in arteries from DOCA-salt mice - VASOACTIVE PEPTIDE SYMPOSIUM. *J Am Soc Hypertens*. 2008;2(6):431-8.
 8. Carneiro FS, Passaglia RdCAT. Efeito da vitamina E sobre a reatividade vascular e o comportamento leucocitário em ratos hipertensos DOCA-sal. 2006.
 9. Callera GE, Tostes RC, Yogi A, Montezano AC, Touyz RM. Endothelin-1-induced oxidative stress in DOCA-salt hypertension involves NADPH-oxidase-independent mechanisms. *Clin Sci (Lond)*. 2006;110(2):243-53.
 10. Moser M, Feig PU. Fifty years of thiazide diuretic therapy for hypertension. *Arch Intern Med*. 2009;169(20):1851-6.
 11. Batlouni M. Diuréticos. *Rev Bras Hipertens*. 2009;16(4):211-4.
 12. Campos R, Claudino MA, de Oliveira MG, Franco-Penteado CF, Del Grossi Ferraz Carvalho F, Zaminelli T, et al. Amiloride Relaxes Rat Corpus Cavernosum Relaxation In Vitro and Increases Intracavernous Pressure In Vivo. *J Sex Med*. 2019;16(4):500-11.
 13. Gagliano-Juca T, Napolitano M, Del Grossi Ferraz Carvalho F, Campos R, Monica FZ, Claudino MA, et al. Hydrochlorothiazide Potentiates Contractile Activity of Mouse Cavernosal Smooth Muscle. *Sex Med*. 2016;4(2):e113-23.
 14. Akbari P, Khorasani-Zadeh A. Thiazide Diuretics. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Arshia Khorasani-Zadeh declares no relevant financial relationships with ineligible companies. 2023.
 15. Yaman O, Gulpinar O, Hasan T, Ozdol C, Ertas FS, Ozgenci E. Erectile dysfunction may predict coronary artery disease: relationship between coronary artery calcium scoring and erectile dysfunction severity. *Int Urol Nephrol*. 2008;40(1):117-23.
 16. Varghese RT, Khasawneh K, Desikan RK, Subramiam A, Weaver T, Nair GKV. Vitamin A and Hydrochlorothiazide Causing Severe Hypercalcemia in a Patient With Primary Hyperparathyroidism. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2019;7:2324709618823805.
 17. Desai HV, Gandhi K, Sharma M, Jennine M, Singh P, Brogan M. Thiazide-induced severe hypercalcemia: a case report and review of literature. *Am J Ther*. 2010;17(6):e234-6.
 18. Bursztyn M, Motro M, Grossman E, Shemesh J. Accelerated coronary artery calcification in mildly reduced renal function of high-risk hypertensives: a 3-year prospective observation. *J Hypertens*. 2003;21(10):1953-9.
 19. Hsu YJ, Dimke H, Schoeber JP, Hsu SC, Lin SH, Chu P, et al. Testosterone increases urinary calcium excretion and inhibits expression of renal calcium transport proteins. *Kidney Int*. 2010;77(7):601-8.
 20. Kaiser FE, Viosca SP, Morley JE, Mooradian AD, Davis SS, Korenman SG. Impotence and aging: clinical and hormonal factors. *J Am Geriatr Soc*. 1988;36(6):511-9.
 21. Perry HM, 3rd, Jensen J, Kaiser FE, Horowitz M, Perry HM, Jr., Morley JE. The effects of thiazide diuretics on calcium metabolism in the aged. *J Am Geriatr Soc*. 1993;41(8):818-22.
 22. Wignall D, Sawant R, Gkentzis A, Lee L. An unusual presentation of synchronous bladder metastases from an oesophageal adenocarcinoma. *Ann R Coll Surg Engl*. 2021;103(7):e227-e30.
 23. Golik A, Modai D, Weissgarten J, Cohen N, Averbukh Z, Sigler E, et al. Hydrochlorothiazide-amiloride causes excessive urinary zinc excretion. *Clin Pharmacol Ther*. 1987;42(1):42-4.
 24. Koren-Michowitz M, Dishy V, Zaidenstein R, Yona O, Berman S, Weissgarten J, et al. The effect of losartan and losartan/hydrochlorothiazide fixed-combination on magnesium, zinc, and nitric oxide metabolism in hypertensive patients: a prospective open-label study. *Am J Hypertens*.

- 2005;18(3):358-63.
25. Baltaci AK, Mogulkoc R, Ozturk A. Testosterone and zinc supplementation in castrated rats: Effects on plasma leptin levels and relation with LH, FSH and testosterone. *Life Sci.* 2006;78(7):746-52.
 26. Stallard L, Reeves PG. Zinc deficiency in adult rats reduces the relative abundance of testis-specific angiotensin-converting enzyme mRNA. *J Nutr.* 1997;127(1):25-9.
 27. Vallee BL, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev.* 1993;73(1):79-118.
 28. Omu AE, Al-Azemi MK, Al-Maghrebi M, Mathew CT, Omu FE, Kehinde EO, et al. Molecular basis for the effects of zinc deficiency on spermatogenesis: An experimental study in the Sprague-dawley rat model. *Indian J Urol.* 2015;31(1):57-64.
 29. Bedwal RS, Bahuguna A. Zinc, copper and selenium in reproduction. *Experientia.* 1994;50(7):626-40.
 30. Ozturk A, Baltaci AK, Mogulkoc R, Oztekin E, Kul A. The effects of zinc deficiency and testosterone supplementation on leptin levels in castrated rats and their relation with LH, FSH and testosterone. *Neuro Endocrinol Lett.* 2005;26(5):548-54.
 31. Baltaci AK, Mogulkoc R, Baltaci SB. Review: The role of zinc in the endocrine system. *Pak J Pharm Sci.* 2019;32(1):231-9.
 32. Corona G, Maggi M. The role of testosterone in erectile dysfunction. *Nat Rev Urol.* 2010;7(1):46-56.
 33. Torkanlou K, Bibak B, Abbaspour A, Abdi H, Saleh Moghaddam M, Tayefi M, et al. Reduced Serum Levels of Zinc and Superoxide Dismutase in Obese Individuals. *Ann Nutr Metab.* 2016;69(3-4):232-6.
 34. McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein). *J Biol Chem.* 1969;244(22):6049-55.
 35. Yost FJ, Jr., Fridovich I. An iron-containing superoxide dismutase from *Escherichia coli*. *J Biol Chem.* 1973;248(14):4905-8.
 36. Liochev SI, Fridovich I. Copper- and zinc-containing superoxide dismutase can act as a superoxide reductase and a superoxide oxidase. *J Biol Chem.* 2000;275(49):38482-5.
 37. Agarwal A, Nandipati KC, Sharma RK, Zippe CD, Raina R. Role of oxidative stress in the pathophysiological mechanism of erectile dysfunction. *J Androl.* 2006;27(3):335-47.
 38. Burnett AL. Nitric oxide in the penis: physiology and pathology. *J Urol.* 1997;157(1):320-4.
 39. Wei M, Macera CA, Davis DR, Hornung CA, Nankin HR, Blair SN. Total cholesterol and high density lipoprotein cholesterol as important predictors of erectile dysfunction. *Am J Epidemiol.* 1994;140(10):930-7.
 40. Barassi A, Colpi GM, Piediferro G, Dogliotti G, D'Erl GV, Corsi MM. Oxidative stress and antioxidant status in patients with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2009;6(10):2820-5.