



ARTIGO DE REVISÃO

Terapêutica com hidroclorotiazida e risco de cancro cutâneo não melanoma: revisão da literatura



Pedro Miguel Garrido^{a,*}, João Borges-Costa^{a,b,c}

^a *Clinica Universitária de Dermatologia de Lisboa, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte (CHULN), EPE (CHLN), Lisboa, Portugal*

^b *Unidade de Investigação em Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (FMUL), Lisboa, Portugal*

^c *Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal*

PALAVRAS-CHAVE

Carcinoma, célula basal;
Carcinoma, célula escamosa;
Hidroclorotiazida;
Hipertensão arterial;
Neoplasias cutâneas

Resumo O cancro cutâneo não melanoma é a neoplasia mais prevalente na população caucasiana e a sua incidência está a crescer. Nos últimos anos, um conjunto de estudos sugeriu que a terapêutica anti-hipertensora poderá aumentar o risco destes tumores, salientando-se a hidroclorotiazida, pelas suas propriedades fotossensibilizadoras. A crescente evidência disponível levou a Infarmed (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde) a realizar um alerta dirigido aos profissionais de saúde para o risco de cancro cutâneo não melanoma com a exposição dos doentes a doses cumulativas deste fármaco. Contudo, os resultados dos estudos têm-se revelado heterogêneos e, por vezes, contraditórios. A elevada incidência de cancro cutâneo não melanoma e o grande número de indivíduos a cumprir terapêutica crónica com hidroclorotiazida poderão ter importantes repercussões em termos de saúde pública. Neste artigo, os autores propuseram-se a reunir e analisar a evidência científica disponível, tendo concluído uma possível associação entre a toma de hidroclorotiazida e o risco de cancro cutâneo não melanoma, não esquecendo, no entanto, algumas limitações dos trabalhos existentes na literatura. O reforço de medidas educacionais para a adoção de estratégias preventivas face à exposição solar, a monitorização regular da pele e avaliação individual do benefício da terapêutica com hidroclorotiazida são importantes, em particular na presença de antecedentes pessoais de tumores de pele.

© 2020 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Carcinoma, basal cell;
Carcinoma, squamous cell;
Hydrochlorothiazide;
Hypertension;
Skin neoplasms

Hydrochlorothiazide treatment and risk of non-melanoma skin cancer: Review of the literature

Abstract Non-melanoma skin cancer is the most prevalent malignancy in fair-skinned people and its incidence is increasing. Recently, studies have suggested that antihypertensive drugs may increase the risk of these tumors, particularly hydrochlorothiazide, due to its photosensitizing properties. The Portuguese National Authority for Medicines and Health Products, INFARMED,

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: pedro.mi.garrido@gmail.com (P.M. Garrido).

has issued an alert to healthcare professionals concerning the increased risk of non-melanoma skin cancer in patients exposed to cumulative doses of this drug. However, study results have been heterogeneous and sometimes conflicting. The high incidence of non-melanoma skin cancer and the large number of patients under chronic hydrochlorothiazide therapy may thus have important public health consequences. In this article, the authors review the published evidence and conclude that there may be an association between hydrochlorothiazide use and the risk of non-melanoma skin cancer, but also point out some limitations of the studies in the literature. It is important to promote preventive strategies against sun exposure, regular skin examinations, and individual assessment of the benefits of hydrochlorothiazide use, particularly in patients with previous skin cancer.

© 2020 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

O cancro cutâneo não melanoma (CCNM) corresponde ao grupo de neoplasias malignas da pele compreendido pelo carcinoma basocelular (CBC) e o carcinoma espinocelular (CEC). O CCNM é a neoplasia mais prevalente na população caucasiana e a sua incidência na Europa e na América do Norte está a crescer¹⁻³. Portugal não é exceção, observando-se um crescimento do número de CCNM diagnosticados^{4,5}.

O CBC e o CEC são neoplasias malignas da pele localmente invasivas, que com frequência atingem áreas nobres da face, como as pálpebras, exigindo terapêuticas complexas e altamente diferenciadas. Apesar do seu baixo potencial metastático, o CCNM está associado a morbilidade significativa, nomeadamente pela elevada taxa de recorrência de cancro cutâneo⁶.

A crescente incidência do CCNM impõe desafios importantes aos sistemas de saúde, com necessidade de adaptar os orçamentos ao significativo aumento da demanda pelos recursos destinados ao diagnóstico, terapêutica e seguimento destas neoplasias⁷.

O CBC e o CEC são entidades clínicas distintas, mas que compartilham um conjunto de fatores de risco, nos quais se salienta a exposição à radiação ultravioleta (UV), tendencialmente crónica e cumulativa no CEC e intensa e periódica no BCC, um fototipo baixo (Fitzpatrick I-II), atividades laborais e/ou de lazer ao ar livre, exposição à luz UV artificial, com finalidade cosmética ou terapêutica, e terapêutica com fármacos imunossuppressores, conforme demonstrado pela elevada incidência destes tumores em doentes com transplante de órgão sólido^{8,9}.

Na última década, os esforços para identificar fatores de risco adicionais colocaram em evidência um conjunto de fármacos com propriedades fotossensibilizadoras, entre os quais anti-hipertensores. Contudo, os estudos realizados geraram um conjunto de resultados heterogêneos e, por vezes contraditórios, limitando a generalização das conclusões obtidas.

Recentemente, um conjunto de trabalhos sugeriu uma forte associação entre a terapêutica com hidroclorotiazida (HCTZ) e o risco de CCNM^{10,11}. A evidência disponível levou a Infarmed (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos

de Saúde) a realizar um alerta para o risco de CCNM com a exposição dos doentes a doses cumulativas deste fármaco¹².

Neste artigo, os autores procuraram reunir e analisar a evidência científica disponível que relaciona a terapêutica com HCTZ e o risco de CCNM.

Terapêutica com hidroclorotiazida e o risco de cancro cutâneo não melanoma

Em Portugal, estima-se que a prevalência da hipertensão arterial (HTA) na população adulta seja de 42,2%. Se considerada apenas a população idosa (com idade igual ou superior a 65 anos), os valores de prevalência são significativamente superiores, estimados em 74,9%¹³.

As *guidelines* de 2018 da Sociedade Europeia de Cardiologia para o tratamento da HTA indicam os diuréticos tiazídicos como uma das cinco classes farmacológicas adequadas para o início da terapêutica, salientando a sua eficácia na redução da tensão arterial e, consequentemente, dos eventos cardiovasculares e da mortalidade¹⁴.

Recentemente, Pinto et al. identificaram os diuréticos tiazídicos, maioritariamente representados pela HCTZ, como a segunda classe de fármacos anti-hipertensores mais escolhida para a terapêutica inicial da HTA nos cuidados de saúde primários, apenas superada pelos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA)¹⁵. De forma semelhante, o estudo VALSIM havia já demonstrado que a terapêutica diurética era a classe farmacológica mais utilizada neste nível de cuidados¹⁶.

O diagnóstico de HTA e o início da terapêutica faz-se maioritariamente em indivíduos adultos de meia-idade e assume com frequência um carácter prolongado, por vezes crónico. O aumento da esperança média de vida observado nas últimas décadas põe em evidência o elevado número de doentes expostos, que tomam HCTZ durante um extenso número de anos.

A HCTZ tem propriedades fotossensibilizadoras demonstradas e poderá ter um papel sinérgico com a radiação UV no processo de carcinogénese cutânea¹⁷. A fotossensibilidade pode ser definida como uma resposta anormal ou exagerada da pele à exposição à radiação UV ou à luz visível¹⁸.

A HCTZ parece comportar-se como um cromóforo que, após absorver radiação UVA, transfere energia para nucleótidos pirimidínicos adjacentes, induzindo a formação de dímeros potencialmente mutagénicos¹⁷.

Na última década foi desenvolvido um conjunto de trabalhos que avaliaram a associação entre a terapêutica com HCTZ e o risco de CCNM. Na [Tabela 1](#) são apresentados alguns dos seus elementos metodológicos e os seus principais resultados.

A crescente evidência reunida levou a Infarmed, em articulação com a Agência Europeia do Medicamento (EMA), a efetuar uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde, datada de 10 de outubro, de 2018, na qual recomenda aos médicos que informem os doentes tratados com HCTZ:

1. Do risco potencial de cancro da pele;
2. Da necessidade de uma vigilância regular da sua pele;
3. Da necessidade de evitarem a exposição à luz solar e à radiação ultravioleta e, em caso de exposição, usarem proteção adequada para minimizar o risco;
4. Em doentes com antecedentes de cancro da pele, refere a comunicação, poderá ser necessário o médico reconsiderar cuidadosamente a utilização de HCTZ¹².

Nesta comunicação são salientados dois estudos farmacoepidemiológicos realizados na Dinamarca e publicados no último ano, que evidenciam uma associação dose-dependente, cumulativa, entre a HCTZ e o CCNM^{10,11}. Estes estudos basearam-se em bases de dados nacionais (incluindo o *Danish Cancer Registry* e o *National Prescription Registry*) e destacam-se pelo rigor metodológico e pela dimensão da amostra.

O trabalho de Pedersen et al. incluiu uma população constituída por 80.162 indivíduos com o primeiro diagnóstico de CCNM (71.533 de CBC e 8.629 de CEC), emparelhada com um conjunto de casos-controlo. Os indivíduos que cumpriam terapêutica com doses elevadas de HCTZ, isto é, cumulativamente superiores a 50.000 mg, tinham uma taxa de probabilidade (OR – *odds ratio*) ajustada de 1,29 [intervalo de confiança (IC): 95%; 1,23-1,35] para CBC e 3,98 (IC 95%; 3,68-4,31) para CEC. Na presença de doses cumulativas muito elevadas de HCTZ (superiores a 200.000 mg), verificou-se uma taxa de probabilidade ajustada ainda maior, estimada em 1,54 (IC 95%; 1,38-1,71) para o CBC e 7,38 para o CEC (IC 95%; 6,32-8,60)¹⁰.

Num estudo publicado em 2017, Pottegård et al. avaliaram a relação entre a terapêutica com HCTZ e o risco de CEC do lábio. Para tal, emparelharam 633 indivíduos com o diagnóstico histológico desta neoplasia com uma amostra formada por 63.607 casos controlo. Foi observada uma associação significativa para utilizadores de doses elevadas do fármaco, superiores a 25.000 mg, com taxa de probabilidade de 3,9 (IC 95%; 3,0-4,9). Verificou-se ainda um claro incremento de risco com o aumento da dose cumulativa, estimado em 1,7 (IC 95%; 1,5-1,9) por cada 25.000 mg adicionalmente tomados¹¹.

Também na Dinamarca, outros estudos que avaliaram a relação entre a terapêutica anti-hipertensiva e o risco de CCNM apresentaram resultados divergentes¹⁹⁻²¹. Nestes trabalhos, a associação entre a utilização de diuréticos tiazídicos e o aumento do risco de CCNM foi menos robusta

e apenas se verificou em terapêuticas conjuntas com diuréticos antagonistas do recetor de mineralocorticoides (ARM). Em simultâneo, foram identificados outros fármacos anti-hipertensores que se associaram a um risco aumentado de CCNM, nomeadamente a furosemida, que no estudo de Kaae et al. esteve significativamente associada ao risco de CEC¹⁹.

Na Europa, com exceção dos estudos realizados na Dinamarca, poucos trabalhos avaliaram a associação entre a terapêutica com HCTZ e o risco de CCNM^{8,22}. Num estudo *cohort* realizado na Holanda, apenas se verificou uma relação estatisticamente significativa entre a terapêutica com diuréticos de ansa em doses cumulativamente elevadas e o risco de CBC²². Em contraste, num outro estudo caso-controlo multicêntrico, que envolveu múltiplos países europeus, foi identificada uma associação entre a terapêutica com diuréticos tiazídicos e o risco de CEC⁸.

Os estudos realizados nos Estados Unidos da América parecem demonstrar uma associação entre a terapêutica com diuréticos tiazídicos e o risco de CCNM, embora os seus resultados sejam heterogêneos e, por vezes, contraditórios²³⁻²⁶. McDonald E et al. e Nardone B et al. identificaram um aumento do risco de CBC, restrito aos indivíduos com excesso de peso no caso do primeiro^{23,24}. Por seu turno, Nardone B et al., Su KA et al. e Robinson S et al. reportaram uma associação entre estes fármacos e o risco de CEC²⁴⁻²⁶. À semelhança dos estudos realizados em território europeu, foram também identificadas associações com outros anti-hipertensores. No trabalho de Su et al., as terapêuticas que bloqueiam o eixo renina-angiotensina-aldosterona, quer os IECA, quer os antagonistas do recetor da aldosterona (ARA), estiveram associadas a um aumento do risco de ambos os tipos histológicos de CCNM²⁵.

Recentemente, foram publicadas duas meta-análises, cujo objetivo foi avaliar uma possível associação entre a terapêutica anti-hipertensiva e o risco de cancro cutâneo^{27,28}. Numa meta-análise de 19 estudos independentes, Gandini et al. não encontraram evidência de associação entre o uso de diuréticos tiazídicos e o CCNM. Diferentemente, esta associação foi encontrada com os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), em que se verificou um risco aumentado de cancro cutâneo, sem diferenciação de subtipo (OR 1,14; IC 95%; 1,07-1,21) e com os beta-bloqueadores, neste caso limitada ao melanoma maligno (MM) (OR 1,21; IC 95%; 1,05-1,40)²⁷. Contrastando com os resultados anteriormente apresentados, Tang et al., numa meta-análise que avaliou 10 estudos independentes, identificaram uma associação estatisticamente significativa entre a terapêutica diurética e o risco de CCNM, com maior taxa de probabilidade para o CEC (OR 1,40; IC 95%; 1,19-1,66) do que para o CBC (OR 1,10; IC 95%; 1,01-1,20). Verificou-se também que o risco de CBC esteve associado à toma de BCC (OR 1,15; IC 95%; 1,09-1,21) e de beta-bloqueantes (OR 1,09; IC 95%; 1,04-1,15)²⁸.

Recentemente, Pottegård et al. realizaram um trabalho com o objetivo de identificar uma associação entre a terapêutica com HCTZ e o risco de MM, tendo-se verificado uma taxa de probabilidade liminarmente elevada (OR 1,22; IC 95%; 1,09-1,36), sem incremento com doses cumulativas crescentes do fármaco²⁹. De forma semelhante, Nardone B et al. demonstraram uma relação estatisticamente significativa entre a terapêutica com diuréticos tiazídicos e esta neoplasia (OR 1,82; IC 95%; 1,01-3,82)²⁴.

Tabela 1 Estudos que avaliaram a associação da terapêutica com HCTZ e o risco de cancro de pele: principais resultados

Estudo	Tipo de estudo	População em estudo	CBC	OR	CEC	OR	Outros anti-hipertensores	OR
Pedersen SA et al. ¹⁰	Estudo caso-controlo	71.533 CBC; 8.629 CEC; 1.603.345 controlos	Associação dose-dependente Doses cumulativas > 50.000 mg > 200.000 mg	- 1,29 (1,23-1,35) 1,54 (1,38-1,71)	Associação dose-dependente Doses cumulativas > 50.000 mg > 200.000 mg	- 3,98 (3,68-4,31) 7,38 (6,32-8,60)	Não associados	-
Pottegård A et al. ¹¹	Estudo caso-controlo	633 CEC do lábio; 63.067 controlos	Não avaliado	-	Associação dose-dependente, de forma cumulativa Doses cumulativas > 25.000 mg Não avaliado	Aumento do risco de 1,7 (1,5-1,9) por cada 25.000 mg 3,9 (3,0-4,9)	Não associados	-
Kaae J et al. ²⁰	Estudo cohort	Todos os indivíduos nascidos e/ ou residentes na Dinamarca entre 1995-2006 (4.761.749)	Não avaliado	-	Em associação a ARM	2,68 (2,24-3,21)	Furosemida associada a CEC	1,4 (1,3-1,4)
Schmidt S et al. ²¹	Estudo caso-controlo	17.242 CBC; 2.282 CEC; 3.660 MM; 231.743 controlos	Não associado	-	Em associação a amilorida	1,79 (1,45-2,21)	ARM associados a CEC	1,4 (1,09-1,80)
Jensen AØ et al. ²²	Estudo caso-controlo	5.964 CBC; 1.129 CEC; 1.010 MM; 32.412 controlos	Não associado	-			Não associados	-

Tabela 1 (Continued)

Estudo	Tipo de estudo	População em estudo	CBC	OR	CEC	OR	Outros anti-hipertensores	OR
Ruiter R et al. ²³	Estudo cohort	10.692 Indivíduos	Não associado	-	Não avaliado	-	Diuréticos de ansa em doses cumulativa-mente elevadas associados a CBC	1,62 (1,09-2,42)
de Vries E et al. ⁸	Estudo caso-controlo	602 CBC; 409 CEC; 360 MM; 1.550 controlos	Não associado	-	Associado	1,66 (1,16-2,37)	Não associados	-
McDonald E et al. ²⁴	Estudo cohort	58.213 Indivíduos, técnicos radiologistas	Associação restrita a indivíduos com excesso de peso	1,22 (1,07-1,38)	Não avaliado	-	Não avaliados	-
Nardone B et al. ²⁵	Estudo cohort	27.134 Indivíduos sob terapêutica com IECA; 13.818 com ARA; 15.166 com diuréticos tiazídicos	Associado	2,11 (1,60-2,79)	Associado	4,11 (2,66-6,35)	IECA associados a CBC IECA associados a CEC ARA associados a CBC ARA associados a CEC	2,23 (1,78-2,81) 1,94 (1,37-2,76) 2,86 (2,13-3,83) 2,22 (1,37-3,61)
Su KA et al. ²⁶	Estudo cohort	28.357 Indivíduos hipertensos	Não avaliado	-	Em associação a diuréticos, de ansa ou ARM	1,32 (1,19-1,46)	Não associados	-
Robinson S et al. ²⁷	Estudo caso-controlo	1.567 CBC; 1.599 CEC; 1.906 controlos	Não associado	-	Associado	1,3 (0,7-2,4)	Não associados	-

ARA: antagonista do recetor da angiotensina II; ARM: antagonista do recetor de mineralocorticoides; CBC: carcinoma basocelular; CCNM: cancro cutâneo não melanoma; CEC: carcinoma espinocelular; HCTZ: hidroclorotiazida; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; OR: *odds ratio*.

Previamente, Schmidt et al. e Jensen et al. haviam reportado um aumento do risco de MM com os ARA (OR 1,44; IC 95%; 0,56-3,69) e a indapamida (OR 3,30; IC 95%; 1,34-8,10), respetivamente^{20,21}.

Discussão

Na última década, assistimos a um interesse crescente pelo potencial papel da terapêutica anti-hipertensora, em particular dos fármacos diuréticos, no risco de CCNM. Na sequência do recente alerta emitido pelo Infarmed procurámos reunir a evidência científica disponível que relaciona a toma de HCTZ ao risco aumentado destas neoplasias cutâneas.

Na análise dos resultados dos estudos realizados, verificámos existir um conjunto de dados que sugerem uma associação entre a terapêutica com HCTZ e o risco de CEC e, em menor grau, de CBC. Os trabalhos farmacoepidemiológicos realizados na Dinamarca e recentemente publicados demonstraram que esta relação parece ser dose-dependente, de forma cumulativa^{10,11}. A evidência da associação entre este fármaco e o risco de CCNM havia já sido sugerida em outros trabalhos realizados na Europa e nos Estados Unidos da América, sendo de forma transversal mais sólida a associação com o CEC do que com o CBC. Contudo, importa salientar alguma heterogeneidade entre os resultados obtidos, que poderá em parte ser explicada por diferenças metodológicas e nas características da população em estudo. Na pesquisa que efetuámos, encontramos referências a um potencial papel de outras classes farmacológicas de anti-hipertensores, nomeadamente diuréticos não tiazídicos, BCC, beta-bloqueantes e inibidores do eixo renina-angiotensina-aldosterona. Contudo, é importante salientar que em muitos países, entre os quais a Dinamarca, a HCTZ é comercializada quase exclusivamente em associação a outros anti-hipertensores, entre os quais os diuréticos ARM¹¹. Simultaneamente, sabe-se que apenas é possível controlar de forma eficaz os valores de tensão arterial com recurso a monoterapia numa fração reduzida de doentes, pelo que a avaliação do papel individual de cada fármaco é muitas vezes difícil¹⁴. A evidência sobre a implicação de outros anti-hipertensores no risco de CCNM tem-se revelado bastante heterogénea e dificilmente generalizável. O elevado número de indivíduos que cumpre terapêutica com estes fármacos releva a necessidade de estudos adicionais para clarificar, de forma rigorosa, eventuais associações e a magnitude das mesmas.

Apesar de não ser o objetivo primário deste trabalho, deparámo-nos com um conjunto de dados que sugerem uma potencial associação entre a terapêutica anti-hipertensora e o risco de MM. Assistimos com particular interesse aos resultados do trabalho de Pottegård et al., que colocou em evidência a pertinência de eventuais investigações futuras com o objetivo de esclarecer o papel de terapêuticas fotossensibilizadoras como a HCTZ no seu processo de carcinogénese²⁹.

Os desenhos metodológicos dos diversos estudos que avaliaram uma possível associação entre a terapêutica com HCTZ e o risco de CCNM apresentam algumas limitações. Em alguns trabalhos não é possível excluir com segurança a influência de alguns fatores confundidores, não controlados, nos seus resultados.

O papel da radiação UV na promoção da fotocarcinogénese e a influência do fototipo do indivíduo no risco de neoplasia cutânea estão bem documentados⁸. Numa fração importante dos estudos, nomeadamente nos realizados em território dinamarquês, não foi possível avaliar os hábitos de exposição solar, a existência de atividades laborais ou de lazer ao ar livre e a história progressiva de queimadura solar^{10,11,19-21,24,26}. Simultaneamente, a avaliação do fototipo e de outras características fenotípicas apenas foi efetuada num pequeno número dos estudos apresentados^{8,22,23}. A evidência que relaciona a terapêutica com HCTZ e o risco de CCNM tem origem, maioritariamente, em estudos realizados em países com baixos índices de radiação UV, como a Dinamarca, não existindo qualquer estudo em regiões com elevados índices de radiação UV.

Uma significativa porção dos trabalhos referidos neste artigo recorreu à consulta de bases de dados para a obtenção de informação sobre as características demográficas, as comorbilidades e os diagnósticos de cancro cutâneo. A robustez metodológica e o elevado grau de evidência obtido nos estudos realizados na Dinamarca resultam, também, da qualidade dos seus sistemas de registo de dados, que permitem a inclusão de um elevado número de doentes, com informação fidedigna. A divergência entre os resultados dos trabalhos realizados na Dinamarca e em outros países, nomeadamente os Estados Unidos da América, poderá ter origem na diferente forma de obtenção dos dados. Contudo, não é possível excluir outros elementos, nomeadamente a influência do património genético e de fatores ambientais distintos, como os hábitos de exposição solar, não avaliados em grande parte dos estudos²⁴.

Os dados relativos à terapêutica anti-hipertensora foram na maioria dos estudos obtidos a partir da consulta de registos informáticos de prescrição e de dispensa dos fármacos ou com recurso a questionários. O recurso a dados eletrónicos é uma potencial fonte de viés, na medida em que é impossível garantir a adesão terapêutica.

A HCTZ parece contribuir para o processo de carcinogénese cutânea através do seu papel fotossensibilizador, sendo expectável que a sua influência no aumento da incidência de CCNM se manifeste após um período de latência variável^{17,22}. A avaliação da posologia e da duração da terapêutica com HCTZ é fundamental para clarificar a sua associação ao CCNM, ma em alguns estudos referidos neste artigo não foi possível obter as referidas informações e em outros a qualidade dos dados limitou a obtenção de conclusões sobre a influência da dose^{8,21,24}. Salientamos ainda que a duração do seguimento poderá ter subestimado a incidência de CCNM em alguns trabalhos, dado o elevado tempo de latência entre o início da terapêutica com HCTZ e o desenvolvimento de neoplasia cutânea em alguns indivíduos.

O risco de CCNM está aumentado num conjunto de patologias, entre as quais a diabetes *mellitus*, a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana, após uma neoplasia e após transplante de órgão sólido³⁰⁻³². Em alguns dos trabalhos referidos não foi possível excluir a influência destas comorbilidades nos resultados obtidos^{8,19,22,23,25,26}.

A HCTZ parece ter um impacto mais significativo no risco de CEC, sugerindo que a sua influência ocorre em associação com um dano para pele tendencialmente cumulativo e crónico^{10,11}. É expectável que estes indivíduos desenvolvam previamente dermatoses pré-malignas, nomeadamente

queratose actínica, mas este elemento não foi avaliado na maioria dos estudos realizados.

O seguimento regular pelo seu médico nos indivíduos com o diagnóstico de HTA, em particular nos cuidados de saúde primários, poderá justificar uma vigilância mais rigorosa, aumentando a probabilidade de diagnóstico de CCNM.²⁸ Contudo, este fator de viés parece menos plausível, dada a heterogeneidade entre as associações das diferentes terapêuticas anti-hipertensoras e o risco de neoplasia cutânea.

A elevada prevalência da utilização de HCTZ contribuiu para a redução da mortalidade atribuível a patologia do foro cardiovascular a que temos assistido nas últimas décadas^{33,34}. Os alertas dirigidos à prescrição deste fármaco devem ser cautelosos, considerando potenciais riscos resultantes de um alarme junto dos profissionais de saúde e, inevitavelmente, dos doentes, com prejuízo na adesão à terapêutica e no controlo tensional.

Em doentes com elevado risco de cancro de pele, em particular indivíduos com antecedentes de neoplasia cutânea, é importante considerar potenciais alternativas terapêuticas no tratamento da HTA.

Conclusão

A elevada incidência de CCNM e o grande número de indivíduos a cumprir terapêutica crónica com HCTZ poderá ter importantes repercussões em termos de saúde pública. O reportado aumento do risco desta neoplasia, mesmo que modesto, pode traduzir-se num elevado número de doentes diagnosticados, com significativas implicações clínicas e económicas.

O alerta emitido pela Infarmed reconhece a necessidade de avaliar individualmente o benefício da terapêutica com HCTZ, em particular na presença de antecedentes de cancro de pele. O reforço de medidas educacionais, como a evicção da exposição à luz solar entre as 11h e as 16h e a promoção de estratégias preventivas como a utilização de vestuário adequado, chapéu e de protetor solar, tem nestes doentes particular relevo. No seguimento dos indivíduos que cumprem terapêutica com HCTZ é muito importante a monitorização regular, com avaliação de potenciais lesões cutâneas suspeitas e referenciação precoce à especialidade de dermatologia.

Este artigo confirma uma possível associação entre a toma de HCTZ e o risco de CCNM, mas também algumas limitações dos trabalhos existentes na literatura. Parece-nos serem necessários mais estudos com um desenho metodológico robusto, prospetivos e que controlem potenciais fatores de risco, como a exposição solar e o fototipo, de forma a identificar a verdadeira magnitude das relações entre a terapêutica anti-hipertensora e o cancro cutâneo.

Conflitos de interesse

Os autores não têm qualquer conflito de interesse.

Referências

1. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, et al., Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, regional, and national cancer incidence mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: A systematic analysis for the global burden of disease stud. *JAMA Oncol.* 2017;3:524–48.
2. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2012;166:1069–80.
3. Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, et al. Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the US Population, 2012. *JAMA Dermatol.* 2015;151:1081–6.
4. Andrade P, Brites MM, Vieira R, et al. Cancro cutâneo não melanoma no serviço de dermatologia dos HUC – Revisão de 5 Anos. *Revista SPDV.* 2011;69:421–9.
5. Campos MA, Massa A, Varela P, et al. Tendências do Carcinoma Espinocelular Cutâneo no Hospital de Gaia (2004-2013). *Revista SPDV.* 2018;76:279–86.
6. Wehner MR, Linos E, Parvataneni R, et al. Timing of Subsequent New Tumors in Patients Who Present With Basal Cell Carcinoma or Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol.* 2015;151:382–8.
7. Gordon LG, Rowell D. Health system costs of skin cancer and cost-effectiveness of skin cancer prevention and screening: a systematic review. *Eur J Cancer Prev.* 2015;24:141–9.
8. de Vries E, Trakatelli M, Kalabalikis D, et al. Known and potential new risk factors for skin cancer in European populations: a multicentre case-control study. *Br J Dermatol.* 2012;167 Suppl 2:1–13.
9. Wheless L, Jacks S, Mooneyham Potter KA, et al. Skin cancer in organ transplant recipients: more than the immune system. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:359–65.
10. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, et al. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:673–81, e9.
11. Pottegård A, Hallas J, Olesen M, et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med.* 2017;282:322–31.
12. Infarmed. Comunicação dirigida aos profissionais de saúde. Hidroclorotiazida – risco de cancro da pele não melanoma (carcinoma basocelular ou basalioma, carcinoma espinocelular ou pavimentocelular). 2018.
13. Polónia J, Martins L, Pinto F, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and salt intake in Portugal: changes over a decade. The PHYSA study. *J Hypertens.* 2014;32:1211–21.
14. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36:1953–2041.
15. Pinto D, Rodrigues AP, Nunes B. Initial therapeutic choices for hypertension in the Portuguese Sentinel Practice Network. *Rev Port Cardiol.* 2018;37:657–63.
16. Cortez-Dias N, Martins S, Belo A, et al. Prevalence and management of hypertension in primary care in Portugal Insights from the VALSIM study. *Rev Port Cardiol.* 2009;28:499–523.
17. Kunisada M, Masaki T, Ono R, et al. Hydrochlorothiazide enhances UVA-induced DNA damage. *Photochem Photobiol.* 2013;89:649–54.
18. O’Gorman SM, Murphy GM. Photosensitizing medications and photocarcinogenesis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2014;30:8–14.
19. Kaae J, Boyd HA, Hansen AV, et al. Photosensitizing medication use and risk of skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19:2942–9.
20. Schmidt S, Schmidt M, Mehnert F, et al. Use of antihypertensive drugs and risk of skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:1545–54.

21. Jensen AØ, Thomsen HF, Engebjerg MC, et al. Use of photosensitizing diuretics and risk of skin cancer: a population-based case-control study. *Br J Cancer*. 2008;99:1522–8.
22. Ruiter R, Visser LE, Eijgelsheim M, et al. High-ceiling diuretics are associated with an increased risk of basal cell carcinoma in a population-based follow-up study. *Eur J Cancer*. 2010;46:2467–72.
23. McDonald E, Freedman DM, Alexander BH, et al. Prescription diuretic use and risk of basal cell carcinoma in the nationwide U.S. radiologic technologists cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23:1539–45.
24. Nardone B, Majewski S, Kim AS, et al. Melanoma and Non-Melanoma Skin Cancer Associated with Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors Angiotensin-Receptor Blockers and Thiazides: A Matched Cohort Study. *Drug Saf*. 2017;40:249–55.
25. Su KA, Habel LA, Achacoso NS, et al. Photosensitizing antihypertensive drug use and risk of cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2018;179:1088–94.
26. Robinson SN, Zens MS, Perry AE, et al. Photosensitizing agents and the risk of non-melanoma skin cancer: a population-based case-control study. *J Invest Dermatol*. 2013;133:1950–5.
27. Gandini S, Palli D, Spadola G, et al. Anti-hypertensive drugs and skin cancer risk: a review of the literature and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;122:1–9.
28. Tang H, Fu S, Zhai S, et al. Use of antihypertensive drugs and risk of keratinocyte carcinoma: A meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27:279–88.
29. Pottegård A, Pedersen SA, Schmidt SAJ, et al. Association of Hydrochlorothiazide Use and Risk of Malignant Melanoma. *JAMA Intern Med*. 2018;178:1120–2.
30. Tessari G, Girolomoni G. Nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients: update on epidemiology, risk factors, and management. *Dermatol Surg*. 2012;38:1622–30.
31. Crum-Cianflone N, Hullsiek KH, Satter E, et al. Cutaneous malignancies among HIV-infected persons. *Arch Intern Med*. 2009;169:1130–8.
32. Tseng HW, Shiue YL, Tsai KW, et al. Risk of skin cancer in patients with diabetes mellitus: A nationwide retrospective cohort study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e4070.
33. Brunström M, Carlberg B. Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178:28–36.
34. Wright JT Jr, Williamson JD, et al., SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103–16.