

DIURÉTICOS TIAZÍDICOS E CANCRO DE PELE – UM RISCO REAL?

THIAZIDE DIURETICS AND SKIN CANCER – A REAL RISK?

Rita Lourenço¹, Victoria Radamovschi¹, Luís Pinto¹

¹USF CelaSaúde, Coimbra, Portugal

Contacto: rita.dmlourenco@gmail.com

Resumo

Introdução: Os diuréticos tiazídicos são fármacos de primeira linha no tratamento da hipertensão arterial. Pelas suas propriedades fotossensibilizantes, permanece por esclarecer se o seu uso prolongado aumenta o risco de cancro de pele.

Objetivo: avaliar a possível associação entre o uso de diuréticos tiazídicos e o diagnóstico de cancro de pele.

Metodologia: Pesquisa bibliográfica nas principais bases de dados médicas online, com os termos MeSH “thiazide diuretics” AND “skin cancer”, sem restrições à população exceto medicação com diuréticos tiazídicos. O comparador foi a ausência de tiazida/administração de placebo/outro anti-hipertensor e o outcome cancro de pele.

Resultados: Foram incluídos 13 artigos – 3 cohort retrospectivas, 1 cohort prospetiva, 6 estudos caso-controlo e 3 meta-análises. 9 estudos reportam associação entre o uso de tiazidas e o desenvolvimento de cancro de pele, nomeadamente melanoma, carcinoma espinho-celular e carcinoma basocelular. Vários autores reportam uma evidente relação dose-resposta entre a utilização de hidroclorotiazida e a incidência de carcinoma baso e espinhocelular. Os restantes estudos não corroboram esta relação, permanecendo um tema controverso.

Conclusão: A interpretação destes resultados deve ser cautelosa, já que, apesar de existir uma relação estatisticamente significativa de risco de desenvolver cancro de pele com o uso diário de diuréticos tiazídicos, este risco é baixo, não devendo estes fármacos deixar de ser utilizados quando o seu benefício anti-hipertensivo é evidente e superior ao potencial risco.

Abstract

Introduction: Thiazide diuretics are first-line drugs in the treatment of arterial hypertension. Due to its photosensitizing properties, it remains unclear whether its prolonged use increases the risk of skin cancer.

Aim: To evaluate the possible association between the use of thiazide diuretics and the diagnosis of skin cancer.

Methodology: Research in major online medical databases, with MeSH terms “thiazide diuretics” AND “skin cancer”, with no population restrictions except medication with thiazide diuretics. The comparator was the absence of thiazide/administration of placebo/other antihypertensive and the outcome was of skin cancer.

Results: 13 articles were included – 3 retrospective cohorts, 1 prospective cohort, 6 case-control studies and 3 meta-analyses. 9 studies reported an association between the use of thiazides and the development of skin cancer, namely melanoma, squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma. Several authors report a clear dose-response relationship between the use of hydrochlorothiazide and the incidence of basal and squamous cell carcinoma. The remaining studies do not support this relationship remaining a controversial issue.

Conclusion: These results should be analyzed carefully, since, although there is a statistically significant relationship between the risk of developing skin cancer and the administration of thiazide diuretics, this risk is low, so these drugs should not be discontinued when their antihypertensive benefit is evident and greater than the potential risk.

Introdução

A hipertensão arterial (HTA) é o principal fator de risco associado às doenças cérebro-cardiovasculares, contribuindo em 13% para a mortalidade mundial.¹ Em Portugal, a prevalência de HTA na população com idade igual ou superior a 15 anos estima-se em 33%,² semelhante à prevalência mundial - 33.4% - para a

população adulta com mais de 18 anos.³ As guidelines da Sociedade Europeia de Cardiologia endossam os diuréticos tiazídicos como fármacos de primeira linha no tratamento da hipertensão arterial.⁴ No entanto, estes fármacos têm propriedades fotossensibilizantes, induzindo reações fototóxicas a nível molecular, permanecendo por esclarecer se estas alterações têm



impacto na carcinogénese e se o uso prolongado desta classe farmacológica aumenta o risco de cancro de pele.⁵⁻¹²

O objetivo desta revisão da literatura foi avaliar a possível associação entre o uso de diuréticos tiazídicos e o diagnóstico de cancro de pele.

Métodos

Pesquisa bibliográfica nas bases de dados MEDLINE, Embase, Cochrane Library e Google Scholar, com os termos MeSH “thiazide diuretics” AND “skin cancer”, sem limite de publicação, em português e inglês. Os artigos alvo de análise não tiveram restrições à população exceto estar medicada com diuréticos tiazídicos, o comparador foi a ausência de tiazida/administração de placebo/outro anti-hipertensor e o *outcome* cancro de pele,

nomeadamente carcinoma basocelular (CB), carcinoma espinhocelular (CE) e melanoma (M); foram excluídas as publicações não relacionadas com o tema, repetidas ou que constituíam comentários a outros artigos.

Resultados

Das 49 referências identificadas, foram selecionadas 30 através da leitura de título e/ou *abstract*, excluindo-se as restantes por irrelevância ou por duplicação de artigos. 25 dos artigos foram lidos na íntegra, sendo incluídos na revisão 13 – 3 cohort retrospectivas (CR), 1 cohort prospetiva (CP), 6 estudos caso-controlo (ECC) e 3 meta-análises (MA). 5 estudos incluíram diversos fármacos tiazídicos, 3 apenas hidroclorotiazida (HCTZ) e 2 bendroflumetiazida.

A tabela seguinte resume as principais características dos

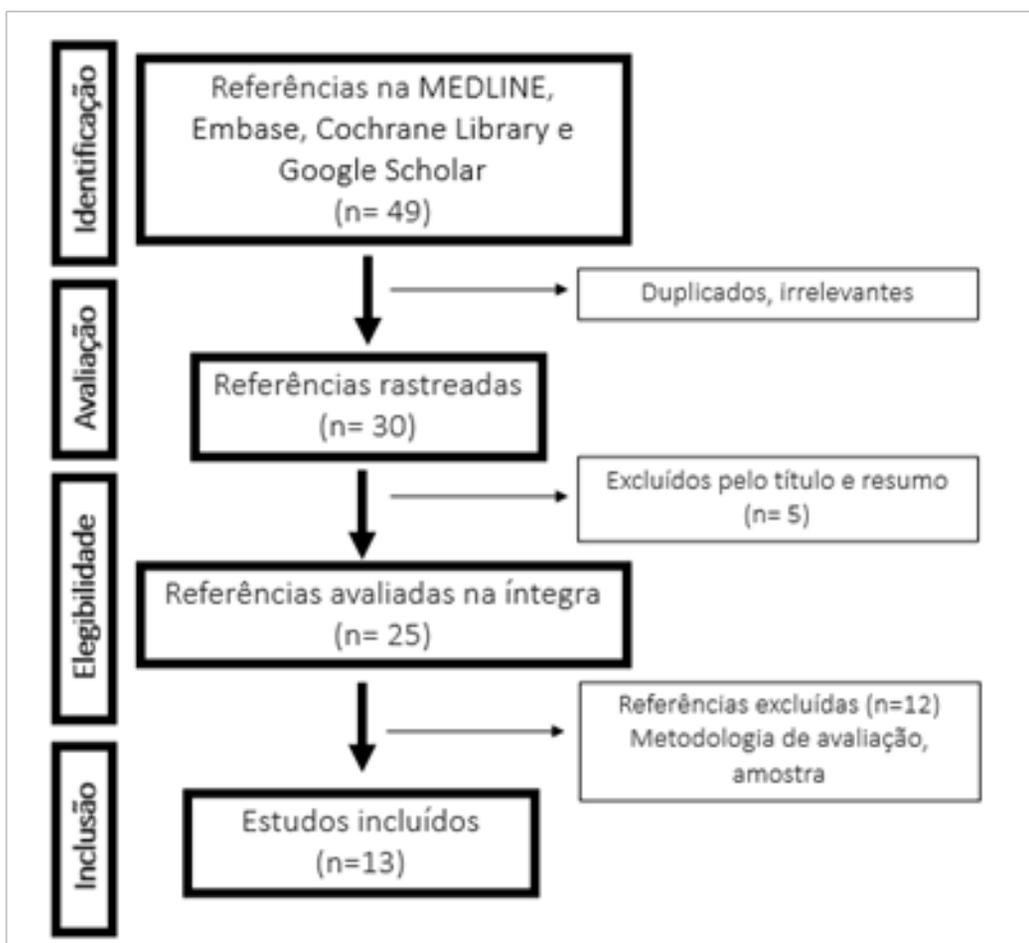


Figura 1 – *Flowchart* da pesquisa e seleção de estudos

artigos selecionados:

Autor	Ano	Tipo de estudo	Nacionalidade da População e Metodologia
Westerdahl J, et al. ¹³	1996	ECC	Suécia; 400 casos de melanoma <i>vs</i> 640 controlos.
De Vries E, et al. ¹⁰	2012	ECC	Estudo multicêntrico em 8 países europeus – Finlândia, Alemanha, Grécia, Itália, Malta, Polónia, Escócia e Espanha; 409 CE, 602 CB, 360 melanoma <i>vs</i> 1550 controlos; Questionários, regressão logística;
Schmidt SAJ, et al. ⁹	2015	ECC	Dinamarca; Danish Cancer Registry - CE (n = 2282), CB (n = 17 242) e melanoma (n = 3660) <i>vs</i> 231.743 controlos (outros anti-hipertensores, ou sem fármacos), 1991–2010; Regressão logística condicional;
Pedersen SA, et al. ⁸	2017	ECC	Dinamarca; Danish Cancer Registry, 2004–2012 – doentes com cancro de pele não-melanoma, <i>vs</i> controlos; Danish Prescription Registry, 1995–2012- Prescrição cumulativa de HCTZ; Regressão logística condicional, ORs;
Pottegard A, et al. ¹²	2017	ECC	Dinamarca; Danish Cancer Registry, 2004–2012 - 633 CE do lábio <i>vs</i> 63 067 controlos. Danish Prescription Registry, 1995–2012- Registos de prescrição de HCTZ, uso cumulativo. Regressão logística, ORs;
Pottegard A, et al. ¹⁴	2018	ECC	Dinamarca; Casos de melanoma, Jan 2004 a Dez 2015 <i>vs</i> população sem cancro. Dose cumulativa de HCTZ <i>vs</i> outros anti-hipertensores; Regressão logística, OR;
Kaae J, et al. ¹¹	2010	CR	Dinamarqueses >15 anos, 1995–2006, n = 4.761.749
Ruiter R, et al. ¹⁵	2010	CR	Holanda; Prescrição de diuréticos na farmácia, diagnóstico de CB por MF; n=10.692, Modelo de Cox;
Nardone B, et al. ⁶	2016	CR	Northwestern Medicine Enterprise Data Warehouse, EUA; TZ sem história prévia de cancro de pele <i>vs</i> controlos; Regressão logística.
Su K, et al. ¹⁶	2018	CP	Hipertensos de raça branca, não-hispânicos, norte da Califórnia, n=28.357, prescrições eletrónicas de TZ, desenvolvimento de carcinomas da pele durante <i>follow-up</i> ; Modelo de Cox, estimativa de aHR.
Gandini S, et al. ⁵	2018	RS+MA	19 estudos - 7 CP, 6 ECC, 6 CR; n=82.082
Shin D, et al. ⁷	2019	MA	9 estudos - 7 ECC, 2 CR; n=395.789
Sousa JP, et al. ¹⁷	2019	MA	10 estudos - 6 ECC, 4 CR; n=7.079.530

Legenda: aHZ – adjusted hazard ratio; CB – carcinoma basocelular; CE – carcinoma espinhocelular; CP – cohort prospetiva; CR – cohort retrospectiva; ECC – estudos caso-controlo; HCTZ – hidroclorotiazida; MA – metanálise; MF – médico de família; OR – odds-ratio; RS – revisão sistemática; TZ – tiazidas;



Westerdahl et al.,¹³ num estudo caso-controlo realizado na Suécia, em 1996, reporta associação entre o uso de tiazidas e melanoma (OR 1,4, IC 95%). Estudos recentes corroboram esta associação – em 2016, Nardone et al.⁶ relata uma associação significativa para melanoma (OR 1.82, IC 95%, 1.01–3.82) e CB (OR 2.11, IC 95%, 1.60–2.79), e Pottegard,¹⁴ em 2018, publica os resultados de um estudo caso-controlo desenvolvido na Dinamarca, verificando que uma dose cumulativa ≥ 50000 mg de hidroclorotiazida (HCTZ) também se associava a desenvolvimento de melanoma (aOR 1.22, IC 95%, 1.09–1.36). Estes resultados coincidem com os obtidos na meta-análise de Sousa JP et al.,¹⁷ objetivando-se risco de melanoma em 6 estudos (RR=1.17, IC 95%, 1.11–1.23, $p < 0.00001$, $i^2 = 0\%$). Na mesma meta-análise, as tiazidas associaram-se ainda a aumento do risco de CB (6 estudos, RR=1.05, IC 95%, 1.01–1.10, $p = 0.02$, $i^2 = 62\%$) e CE (7 estudos, RR=1.35, IC 95%, 1.05–1.74, $p = 0.02$, $i^2 = 92\%$). Relativamente a estes dois tipos de carcinoma, vários estudos corroboram os resultados obtidos por este autor. DeVries¹⁰ identifica um aumento de risco para ambos – CE (OR 1.66) e CB (OR 2.04), bem como Pedersen,⁸ que identificou uma evidente relação dose-resposta entre HCTZ e a incidência de CB e CE, especialmente CE – uma dose cumulativa de HCTZ 50000mg associou-se a aumento de risco de CB (OR 1.29, IC 95%, 1.23–1.35) e CE (OR 3.98, IC 95%, 3.68–4.31), e para a dose cumulativa máxima $>200,000$ mg de HCTZ verificou-se ORs 1.54 (95% CI, 1.38–1.71) para CB e 7.38 (95% CI, 6.32–8.60) para CE, sendo que a utilização de outros diuréticos e anti-hipertensores não se associou a aumento de risco. Uma meta-análise de 2019⁷ confirmou estes achados – as tiazidas associaram-se a aumento do risco de CE (aOR 1.86, IC 95%, 1.23 – 2.80), e a um aumento marginal do risco de CB (aOR 1.19, IC 95%, 1.02 – 1.38), bem como de melanoma (aOR 1.14; IC 95%, 1.01 – 1.29). Na mesma meta-análise, na análise por subgrupos, a HCTZ ou a HCTZ em combinação com outros anti-hipertensores associou-se significativamente a CE, sem heterogeneidade significativa entre os estudos (aOR 2.04, IC 95%, 1.79 – 2.33; Higgin's I2 value = 0.0 %; Q-statistics = 2.7, P value = 0.445). A HCTZ associou-se em particular a CE do lábio¹² (aOR 2.1, 95% CI 1.7–2.6), aumentando o aOR para 3.9 (95%CI 3.0–4.9) se doses cumulativas ≥ 25000 mg, havendo um claro

efeito dose-resposta ($P < 0.001$) para a dose cumulativa máxima de HCTZ ($\geq 100\,000$ mg, OR 7.7, IC 95%, 5.7–10.5). Não se verificou associação de carcinoma do lábio com bendroflumetiazida, outros diuréticos ou anti-hipertensores. Assumindo causalidade, estimou-se que 11% dos CE do lábio possam ser atribuídos ao uso de HCTZ. No estudo já referido de Nardone,⁶ verificou-se igualmente uma associação significativa para CE (OR 4.11, IC 95%, 2.66–6.35). Su K et al.,¹⁶ numa cohort prospetiva de hipertensos de raça branca, não-hispânicos, do norte da Califórnia ($n = 28357$) diagnosticou, durante o follow-up, 3010 casos de CE em utilizadores de TZ, estimando-se um risco aumentado de CE (aHR=1.17, IC 95%, 1.07–1.28), vs não utlizadores (aHR=0.99, IC 95%, 0.91–1.07). 4 estudos não encontraram associação entre a toma de diuréticos tiazídicos e carcinomas de pele; Schmidt et al.,⁹ em 2015, não encontrou esta associação num estudo caso-controlo desenvolvido numa população Dinamarquesa. Igualmente com dinamarqueses,¹¹ e relativamente ao uso diário de bendroflumetiazida durante um período superior a 5 anos, verificou-se uma baixa evidência de risco aumentado de carcinoma da pele para utilizadores a longo prazo, tendo sido inconclusivo para utilizadores a curto prazo – 444 CB (0.9, IRR IC 95%), 93 CE (1.5, IRR IC 95%), 89 melanoma (1.3, IRR IC 95%). Resultados equivalentes foram avançados, relativamente ao CB, por Ruitter et al.,¹⁵ em 2010. Uma revisão sistemática com meta-análise de Gandini et al.,⁵ em 2018, que incluiu 19 estudos, também não identificou qualquer associação entre o uso de tiazidas e o risco de cancro de pele.

Discussão

Vários estudos são consensuais em evidenciar uma relação estatisticamente significativa de risco de desenvolver cancro de pele com o uso de diuréticos tiazídicos, nomeadamente CE, CB e melanoma. No entanto, os estudos são também consensuais em ressaltar que o risco é baixo, não devendo estes fármacos deixar de ser utilizados quando o seu benefício anti-hipertensivo é superior a este risco. De salientar que a maioria dos estudos foram realizados em países do Norte da Europa, incluindo uma população com fotótipo baixo, e outros fatores de risco, tanto para melanoma como para cancro de pele não melanoma, não foram avaliados, sendo fulcral

a sua consideração, nomeadamente comorbilidades, imunossupressão, exposição solar e a toma de outros fármacos com propriedades fotossensibilizantes.

Pela segurança e benefício comprovados dos diuréticos tiazídicos no tratamento da hipertensão, estes não devem ser postos em causa perante a ansiedade de eventos adversos extremamente raros. Ainda assim, aquando da introdução destes fármacos, o doente e o médico devem conhecer este efeito secundário potencial, devendo a sua utilização ser ponderada tendo em conta o seu fotótipo, os antecedentes pessoais e familiares de cancro de pele e a utilização concomitante de outros fármacos fotossensibilizantes, devendo ser recomendada a utilização diária de protetor solar.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Bibliografia

1 – WHO World Health Day 2013 - Hypertension. *A Glob Br Hypertens*. 2013;9.
2- Pereira JAR. Hypertension Prevalence in Portugal: systematic review and meta-analysis of population-based Studies on 21st Century. 2018;
3- Beaney T, Burrell LM, Castillo RR, Charchar FJ, Cro S, et al. May Measurement Month 2018: a pragmatic global screening campaign to raise awareness of blood pressure by the International Society of Hypertension. *Eur Heart J*. 2019;1–12.
4 - 2018 ESC/ESH Clinical Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension, *European Heart Journal*:34;2159–2219
5 - Gandini S, Palli D, Spadola G, et al. Anti-hypertensive drugs and skin cancer risk: a review of the literature and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology / Hematology* 122. 2018; 1–9
6- Nardone B, Majewski, Kim A, et al. Melanoma and Non-Melanoma Skin Cancer Associated with Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors, Angiotensin- Receptor Blockers and Thiazides: A Matched Cohort Study. *Drug Safety*. 2016; doi:10.1007/s40264-016-0487-9
7- Shin D, Lee ES, Kim J, Guerra L, Naik D, Prida X. Association Between the Use of Thiazide Diuretics

and the Risk of Skin Cancers: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Med Res*. 2019;11(4):247–255

8- Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Pottegard A. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J AM ACAD DERMATOL*. 2018; 673–681

9- Schmidt SAJ, Schmidt M, Mehnert F, Lemeshow S, Sørensen HT. Use of antihypertensive drugs and risk of skin cancer. *JEADV*. 2015; 29, 1545–1554

10- De Vries E, M. Trakatelli, D. Kalabalikis, et al. Known and potential new risk factors for skin cancer in European populations: a multicentre case-control study. *British Journal of Dermatology*. 2012; 167 (Suppl. 2), pp1–13

11- Kaae J, Boyd HA, Hansen AV, Wulf HC, Wohlfahrt J, Melbye M. Photosensitizing Medication Use and Risk of Skin Cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2010; 2942:2950

12- Pottegard A, Hallas J, Olesen M, et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *Journal of Internal Medicine*, 2017, 282; 322–331

13- Westerdahl J, Olsson H, Masback A, Ingvar C, Jonsson N. Risk of malignant melanoma in relation to drug intake, alcohol, smoking and hormonal factors. *British Journal of Cancer* (1996) 73, 1126–1131

14- Pottegard A. Association of Hydrochlorothiazide Use and Risk of Malignant Melanoma - RESEARCH LETTER. *JAMA Internal Medicine*. 2018; Vol 178, Number 8

15- 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. *European Journal of Cancer*. 2010; 46:2467–2472

16- Su K, Habel LA, Achacoso NS, Friedman GD, Asgari MM. Photosensitizing Antihypertensive Drug Use and Risk of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. doi: 10.1111/bjd.16713

17- Sousa JP, Puga L, Lopes J, Saleiro C, Lourenço C, Gonçalves L. Thiazides and skin cancer risk: should we be worried?. *European Heart Journal*. Vol 40, Issue Supplement ehz748.0349. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz748.0349>