

Relação do uso prolongado de hidroclorotiazida com o melanoma: uma revisão de literatura

Relationship of the extended use of hydrochlorothiazide with melanoma: a literature review

Relación del uso extendido de hidroclorotiazida con melanoma: revisión de la literatura

Recebido: 04/09/2020 | Revisado: 13/09/2020 | Aceito: 13/09/2020 | Publicado: 14/09/2020

André Chaves Calabria

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6033-422X>

Universidade do Planalto Catarinense, Brasil

E-mail: andre.calabria@hotmail.com

Claudia Spaniol

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3792-295X>

Universidade do Planalto Catarinense, Brasil

E-mail: claudiaspaniol@uniplaclages.edu.br

Graziela Társis Araujo Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9273-7023>

Universidade do Planalto Catarinense, Brasil

E-mail: grazielatarsis@gmail.com

Luana Limas de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7884-1545>

Universidade do Planalto Catarinense, Brasil

E-mail: luanalimas@uniplaclages.edu.br

Resumo

Estudos recentes apontam forte relação entre o uso da hidroclorotiazida (droga diurética e anti-hipertensiva) com o risco de desenvolver melanoma devido a sua característica fotossensibilizadora sobre a pele. O objetivo desse trabalho é evidenciar a associação entre o uso de hidroclorotiazida e o aumento do risco de aparecimento do melanoma. A metodologia foi um levantamento bibliográfico com artigos publicados no período de 2016 a 2019 nas bases de dados eletrônicos de confiabilidade científica PubMed, Medline, Science Direct e revistas especializados no assunto. Foram encontrados 4 estudos pertinentes sobre o tema,

onde identificou-se que a hidroclorotiazida é classificada como um medicamento carcinogênico pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer. À medida que a exposição à luz ultravioleta aumenta os danos das células da pele, a administração concomitante a longo prazo da hidroclorotiazida conduz a um aumento da probabilidade de malignidade cutânea, incluindo o desenvolvimento de melanoma. A população total do estudo foi de 19.273 casos e 192.730 controles; entre esses, 413 casos (2,1%) e 3.406 controles (1,8%) foram classificados como usuários de altas doses cumulativas de hidroclorotiazida (≥ 50.000 mg), resultando em odds ratio (OR) ajustado de 1,22 para melanoma. Portanto, sugere-se que o uso de hidroclorotiazida está associado ao aparecimento de melanoma. Mais estudos de grandes proporções, principalmente nacionais, são necessários para confirmar os achados. Portanto, a indicação de que o uso de hidroclorotiazida aumenta o risco de melanoma pode ter relevância clínica relacionada à escolha medicamentosa, particularmente para pacientes com fatores de risco para melanoma.

Palavras-chave: Melanoma; Hidroclorotiazida; Associação; Risco.

Abstract

Recent studies show a strong relationship between the use of hydrochlorothiazide (diuretic and antihypertensive drug) and the risk of developing melanoma due to its photosensitizing feature on the skin. The aim of this paper is to show the association between the use of hydrochlorothiazide and the increased risk of melanoma onset. The methodology was a bibliographic survey with articles published from 2016 to 2019 in the electronic databases of scientific reliability PubMed, Medline, Science Direct and journals specialized in the subject. Four pertinent studies were found on the subject, which identified that hydrochlorothiazide is classified as a carcinogenic drug by the International Agency for Research on Cancer. As exposure to ultraviolet light increases skin cell damage, long-term concomitant administration of hydrochlorothiazide leads to an increased likelihood of skin malignancy, including the development of melanoma. A meta-analysis was performed involving melanoma patients in Denmark. The total study population was 19,273 cases and 192,730 controls; Among these, 413 cases (2.1%) and 3,406 controls (1.8%) were classified as users of high cumulative doses of hydrochlorothiazide ($\geq 50,000$ mg), resulting in an adjusted odds ratio (OR) of 1.22 for melanoma. Therefore, it is suggested that the use of hydrochlorothiazide is associated with the onset of melanoma. More large studies, mainly national, are needed to confirm the findings. Therefore, the indication that hydrochlorothiazide use increases the risk of melanoma may

have clinical relevance related to drug choice, particularly for patients with melanoma risk factors.

Keywords: Melanoma; Hydrochlorothiazide; Association; Risk.

Resumen

Estudios recientes indican una fuerte relación entre el uso de hidroclorotiazida (fármaco diurético y antihipertensivo) con el riesgo de desarrollar melanoma debido a su característica fotosensibilizante en la piel. El objetivo de este estudio es mostrar la asociación entre el uso de hidroclorotiazida y el aumento del riesgo de melanoma. La metodología fue una encuesta bibliográfica con artículos publicados en el período de 2016 a 2019 en las bases de datos electrónicas de confiabilidad científica PubMed, Medline, Science Direct y revistas especializadas en el tema. Se encontraron cuatro estudios pertinentes sobre el tema, donde se identificó que la hidroclorotiazida está clasificada como un fármaco cancerígeno por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer. Como la exposición a la luz ultravioleta aumenta el daño de las células de la piel, la administración concomitante a largo plazo de hidroclorotiazida aumenta la probabilidad de malignidad de la piel, incluido el desarrollo de melanoma. La población total del estudio fue de 19 273 casos y 192 730 controles; entre estos, 413 casos (2,1%) y 3,406 controles (1,8%) se clasificaron como usuarios de dosis acumuladas altas de hidroclorotiazida ($\geq 50\ 000$ mg), lo que resultó en una razón de posibilidades (OR) ajustada de 1,22 para el melanoma. Por tanto, se sugiere que el uso de hidroclorotiazida se asocia con la aparición de melanoma. Se necesitan estudios más amplios, principalmente nacionales, para confirmar los hallazgos. Por lo tanto, la indicación de que el uso de hidroclorotiazida aumenta el riesgo de melanoma puede tener relevancia clínica relacionada con la elección del fármaco, particularmente para pacientes con factores de riesgo de melanoma.

Palabras clave: Melanoma; Hidroclorotiazida; Asociación; Riesgo.

1. Introdução

A hidroclorotiazida é uma droga diurética e anti-hipertensiva amplamente utilizada conhecida por possuir propriedades fotossensibilizadoras (Rogers, Weinstock, Feldman, Coldiron, 2015; Schmidt et al., 2015). 3 Metanálises recentes associaram o uso de hidroclorotiazida com aumento dos riscos de câncer de lábio, câncer de pele não melanoma

(carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas) e melanoma (Shin et al., 2019; Sica, 2012; Stern, 2010).

Devido ao amplo uso do diurético tiazídico pelos profissionais da saúde, sobretudo da área clínica e cardiológica, o conhecimento é essencial para reduzir o risco aumentado de aparecimento de melanoma.

O principal objetivo deste trabalho será evidenciar a associação entre o uso de hidroclorotiazida e o aumento do risco de aparecimento do melanoma, além de outras possíveis malignidades associadas ao longo prazo de administração via oral do medicamento em questão. O objetivo secundário será listar e descrever os malefícios para a saúde cutânea causadas pelos diuréticos tiazídicos.

2. Metodologia

Para atender aos objetivos do trabalho, realizou-se uma revisão integrativa quantitativa e qualitativa da literatura, onde seguiram-se as etapas: definição do tema e elaboração da questão de pesquisa; elaboração dos critérios de elegibilidade, inclusão e exclusão dos estudos; definição dos descritores, busca na literatura e coleta de dados; análise crítica dos estudos incluídos e discussão dos resultados; e apresentação da síntese da revisão (Pereira et al., 2018).

As bases de dados bibliográficas pesquisadas foram PubMed, Medline, Science Direct, Bireme, LILACS, livros e revistas especializados no assunto. Utilizou-se os seguintes indexadores: melanoma, hidroclorotiazida, risco, causa. Os critérios para inclusão de artigos foram: artigos que tratam da relação entre o uso prolongado de diuréticos tiazídicos e melanoma; artigos que tratam da prevalência dos cânceres de pele; artigos em português, espanhol, inglês e francês. Os critérios para a não inclusão de artigos foram: artigos escritos em um idioma que não seja português, espanhol, inglês ou francês e artigos pagos. Os critérios de exclusão após seleção e leitura dos artigos são: artigos cujo resumo é em português, espanhol, inglês ou francês, mas cujo texto integral está escrito em outro idioma; artigos que não tratam do melanoma relacionado ao uso de algum medicamento que não seja pertencente à classe dos diuréticos tiazídicos.

3. Resultados e Discussão

Com a busca nas diversas bases de dados, baseada nas diferentes palavras-chave supracitadas, encontrou-se 25 artigos pertinentes que são referentes ao tema. O artigo mais antigo foi publicado em 2011 e o mais recente em 2019. Identificou-se que a hidroclorotiazida é classificada como um possível medicamento carcinogênico pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (Archier, Devaux, Castela 2012; Zuba, Koronowska, Osmola-Mankowska 2016). A hipótese é que a exposição prolongada à hidroclorotiazida tem efeitos deletérios sobre os mecanismos de reparo das células da pele. À medida que a exposição aumentada à luz UV aumenta os danos no ADN das células da pele, a exposição concomitante a longo prazo à hidroclorotiazida conduz a um aumento da probabilidade de malignidade cutânea, incluindo melanoma, o carcinoma de células de Merkel e os tumores de pele malignos dos anexos (Friedman, Asgari, Warton, 2012). No condado de North Jutland, Dinamarca, foi investigado se o uso de diuréticos fotossensibilizantes estava associado a um risco aumentado de desenvolvimento de Carcinoma Basocelular (CBC), Carcinoma Espinocelular (CEC) e Melanoma Maligno - MM (Cognetta, Wolfe, Heinrichs, 2016). A partir do registro de câncer, identificou-se casos primários de CBC, CEC e MM durante o período de 1989 a 2003. Selecionaram quatro controles populacionais para cada caso do Sistema de Registro Civil Dinamarquês, correspondentes a idade e sexo. Prescrições para diuréticos fotossensibilizantes antes do diagnóstico de câncer foram averiguadas na Base de Dados de Prescrição do condado (De vries, Trakatelli, Kalabalikis, 2012). Foi usado a regressão logística condicional para calcular a taxa de incidência (TIR), controlando as condições médicas crônicas e o uso prévio de glicocorticóides orais, encontrando um risco aumentado de CEC e MM entre os pacientes usuários de terapia com hidroclorotiazida (Gandini, Palli, Spadola, Bendinelli, 2018). Assim, os resultados fornecem evidências de que o uso de alguns diuréticos fotossensibilizantes está associado a um aumento do risco de carcinoma espinocelular e melanoma maligno. Em outro estudo realizado entre janeiro de 2010 e fevereiro de 2015, um total de 635.687 indivíduos com idade, raça e gênero documentados foram detectados (Gomez-Bernal, Alvarez-Perez, Rodriguez-Pazos, 2018). De 5772 pacientes com exposição prévia a um Bloqueador do Receptor de Angiotensina (BRA): 23 melanomas malignos, 45 carcinomas basocelulares e 18 carcinomas espinocelulares foram detectados (Gu, Burt, Dillon, Yoon 2012). Dos 13.617 pacientes com exposição prévia a um Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA): 28 melanomas malignos, 94 carcinomas basocelulares e 35 carcinomas espinocelulares foram detectados. Dos 3400

pacientes expostos a um TZ: 9 melanomas malignos, 18 carcinomas basocelulares e 13 carcinomas espinocelulares foram detectados (Guy, 2018 e Hartling, 2012). Após o ajuste para idade, sexo e raça, um aumento significativo do risco de melanoma foi determinado para os BRA (OR: 2,21; IC95% 1,45-3,36) e TZ (OR: 2,03; IC95%: 1,04-3,92) (James et al., 2014; Pedersen, 2018). Na Dinamarca, realizou-se uma meta-análise envolvendo pacientes com melanoma. A população total do estudo foi de 19.273 casos e 192.730 controles; entre esses, 413 casos (2,1%) e 3.406 controles (1,8%) foram classificados como usuários de altas doses cumulativas de hidroclorotiazida (≥ 50.000 mg), resultando em odds ratio (OR) ajustado de 1,22 para melanoma (Kunisada, Masaki, Ono 2013; Mills, Bundy, Kelly, 2016).

4. Considerações Finais

Sugere-se que o uso de hidroclorotiazida está associado ao aparecimento de melanoma. Mais estudos de grandes proporções, principalmente nacionais, são necessários para confirmar os achados. Portanto, a indicação de que o uso de hidroclorotiazida aumenta o risco de melanoma pode ter relevância clínica relacionada à escolha medicamentosa, particularmente para pacientes com fatores de risco para melanoma (Nardone, Majewski, Ashley, 2016 e Pottegard, Hallas, Olesen, 2018). Dessa forma, dada a responsabilidade dos profissionais da área da saúde, é sensato considerar a expansão do atual conhecimento através da publicação do presente artigo e divulgação do conteúdo no meio científico, a fim de reduzir as várias patologias resultantes da fotoexposição associada ao uso prolongado de diuréticos tiazídicos.

Referências

Archier, E., Devaux, S., & Castela, E. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26(Suppl 3), 22-31.

Cognetta, A. B., Wolfe, A. M., & Heinrichs, E. Hydrochlorothiazide Use and Skin Cancer: A Mohs Surgeon's Concern. *Dermatol Surg*. 2016; 42(9):1107-1109.

De vries, E., Trakatelli, M., & Kalabalikis, D. 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.

Friedman, G. D., Asgari, M. M., & Warton, E. M. Antihypertensive drugs and lip cancer in non-Hispanic whites. *Arch Intern Med.* 2012; 172(16):1246-1251.

Gandini, S., Palli, D., Spadola, G., & Bendinelli, B.. Antihypertensive drugs and skin cancer risk: a review of the literature and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018; 122:1-9.

Gomez-Bernal, S., Alvarez-Perez, A., & Rodriguez-Pazos, L. Photosensitivity due to thiazides. *Actas Dermosifiliogr.* 2014; 105(4):359-366.

Gu, Q., Burt, V. L., Dillon, C. F., & Yoon, S. Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among United States adults with hypertension: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2001 to 2010. *Circulation.* 2012; 126(17):2105-2114.

Guy, G. P., Machlin, S. R., Ekwueme, D. U. Prevalence and costs of skin cancer treatment in the U.S., 2002-2006 and 2007-2011. *Am J Prev Med.* 2015; 48(2):183-187.

Hartling, L., Hamm, M., Milne, A., et al. Validity and Inter-Rater Reliability Testing of Quality Assessment Instruments. *Rockville (MD)*, 2012.

James, P. A., Oparil, S., Carter, B. L., et al. Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014; 311(5),507-520.

Kunisada, M., Masaki, T., Ono, R. Hydrochlorothiazide enhances UVA-induced DNA damage. *Photochem Photo-biol.* 2013; 89(3), 649-654.

Mills, K. T., Bundy, J. D., & Kelly, T. N. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation.* 2016; 134(6),441-450.

Nardone, B., Majewski, S., & Ashley, S. Association of melanoma and nonmelanoma skin cancer with antihypertensive drugs: A report from the Research on Adverse Drug events And Reports project. *J am acad dermatol*. Maio, 2016.

Nardone, B., Majewski, S., Kim, A. S., et al. Melanoma and non-melanoma skin cancer associated with angioten- sin-converting-enzyme inhibitors, angiotensin-receptor blockers and thiazides: a matched cohort study. *Drug Saf*. 2017; 40(3), 249-255.

Pedersen, E. Hydrochlorothiazide use and risk for Merkel cell carcinoma and malignant adnexal skin tumors: A nationwide case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2018. 80(2).

Pereira, A. S., et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. [e-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM. Recuperado de https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1.

Pottegard, A., Hallas, J., & Olesen, M. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med*. 2017; 282(4), 322-331.

Pottegård, A., Pedersen, S. A., Johannesdottir Schmidt, S. A. J., et al. Association of Hydrochlorothiazide Use and Risk of Malignant Melanoma. *JAMA Internal Medicine*. Agosto, 2018. 178(8).

Rogers, H. W., Weinstock, M. A., Feldman, S. R., & Coldiron, B. M. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the U.S. population, 2012. *JAMA Dermatol*. 2015; 151(10), 1081-1086.

Schmidt, S. A., Schmidt, M., Mehnert, F., Lemeshow, S., et al. Use of antihypertensive drugs and risk of skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29(8), 1545- 1554.

Shin, D., Lee, E. S., Kim, J., Guerra, L., Naik, D., et al. 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. doi:10.14740/jocmr3744

Sica, D. A. Diuretic therapy in cardiovascular disease. In: Black HR, Elliott WJ, eds. Hypertension: A companion to Braunwald's Heart Disease. (2a ed.), Philadelphia: Saunders, 2012. 169-170.

Stern, R. S. Prevalence of a history of skin cancer in 2007: results of an incidence-based model. *Arch Dermatol*. 2010; 146(3), 279-282.

Stern, R. S., Study, P. F. U. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 66(4), 553-562.

Zuba, E. B, Koronowska S, Osmola-Mankowska A. Drug-induced photosensitivity. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2016; 24(1),55-64.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

André Chaves Calabria – 40%

Claudia Spaniol – 20%

Graziela Társis Araujo Carvalho – 20%

Luana Limas de Souza – 20%