

Ocorrência de carcinoma espinocelular labial não melanocítico em usuários crônicos de hidroclorotiazida

*Occurrence of non-melanoma labial squamous cell carcinoma in chronic users of
hydrochlorothiazide*

Ana Luisa Rocha Floriano ¹
Amanda Marota de Oliveira ²
Jeniffer da Silva Gomes ³
Rodolfo Gonçalves Lima ⁴
Josemar Parreira Guimarães ⁵

Resumo

Diversos autores desenvolveram estudos acerca da potencial associação entre a etiocarcinogênese do carcinoma espinocelular não melanocítico (CECNM) labial e o uso crônico da hidroclorotiazida (HCTZ).

Objetivo: A atual revisão objetivou investigar a relação do diurético HCTZ e o risco de CECNM labial. **Métodos:** Realizou-se uma revisão de literatura nas bases de dados LILACS, PUBMED/MEDLINE e Periódico CAPES, em que foram incluídos artigos em inglês, português e francês, publicados no período de 2017 a 2022. Foram propostos 60 documentos e, dentre esses, 30 foram selecionados para compor a amostra no estudo.

Resultados: Foi evidenciada uma relação entre o uso da HCTZ e a ocorrência de CENM com relação dose cumulativa devido às alterações provocadas pelo fármaco, no entanto, em virtude da heterogeneidade de desenhos metodológicos e concentração dos estudos em populações semelhantes, existem limitações quanto à confiabilidade dessas informações. **Conclusão:** Identificou-se uma desproporção entre a ocorrência e relevância do CENM e a produção científica vigente, demonstrando a necessidade de estudos com metodologias padronizadas que abranjam diferentes especificidades socioeconômicas e demográficas.

Palavras-chave: Agentes fotossensibilizantes. Hidroclorotiazida. Câncer de Boca. Carcinoma Espinocelular.

<http://dx.doi.org/10.5335/rfo.v27i1.14222>

¹ Graduanda da Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Juiz de Fora — FO/UFJF.

² Graduanda da Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Juiz de Fora — FO/UFJF.

³ Graduanda da Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Juiz de Fora — FO/UFJF.

⁴ Graduando da Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Juiz de Fora — FO/UFJF.

⁵ Doutor em Ortodontia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) — Prof. Titular da Universidade Federal de Juiz de Fora.

Introdução

No que concerne ao desenvolvimento do carcinoma espinocelular não melanocítico (CECNM), descrito como o segundo câncer cutâneo mais incidente no mundo, é sugerida uma potencial associação entre o aparecimento dessa patologia e o uso crônico da Hidroclorotiazida (HCTZ) e reações de fotossensibilidade¹⁻²⁻³⁻⁴. O carcinoma cutâneo pode ser dividido em melanocítico cutâneo (MM) e não melanocítico (NM)⁵.

No Brasil, o CECNM representa 30% do total de casos de câncer registrados nacionalmente⁶. A prevalência de um perfil demográfico composto majoritariamente por idosos, tornam os fármacos diuréticos com potencial fotossensibilizante amplamente prescritos e utilizados na rotina de pacientes com aumento da pressão arterial⁷⁻⁸.

Dado o grande potencial de efeitos fotossensibilizantes entre os diuréticos tiazídicos (TZ), em especial a HCTZ, surge uma preocupação de que esses fármacos estejam associados ao aumento de CECNM⁹ e, em menor grau, de carcinoma basocelular (CBC)². Ademais, fatores limitantes, como o uso de tabaco, exposição solar e o fato desses fármacos raramente serem utilizados de forma isolada, também podem interferir nos resultados¹⁰.

Devido à pouca disponibilidade de literatura científica em relação ao tema e da escassez de estudos encontrados, o presente estudo teve como objetivo analisar a correlação entre o uso crônico de HCTZ e o desenvolvimento de CECNM labial.

Materiais e método

Realizou-se uma revisão de literatura dos últimos cinco anos nas bases de dados LILACS, PUBMED/MEDLINE e Periódico CAPES, utilizando os descritores “Photosensitizing Agents”, “Hydrochlorothiazide”, “Carcinoma, Squamous Cell”, “Polypharmacy”, “Drug Interactions”, “Antihypertensive Agents”.

A princípio foram levantados 60 artigos e, dentre esses, 30 foram selecionados para compor a amostra do estudo. A seleção de estudos teve como critérios de inclusão: artigos com texto completo disponíveis, nos idiomas inglês, português e francês, publicados nos últimos cinco anos e que apresentaram no título ou no resumo as implicações da fotossensibilidade induzida por hidroclorotiazida e o risco de CECNM.

Os critérios de exclusão consistiram em: artigos que não versavam sobre a temática e duplicatas.

Inicialmente foi feita uma leitura objetiva, de forma a verificar se a obra em questão seria interessante para o estudo. Posteriormente, realizou-se uma leitura mais detalhada e a extração de dados importantes, como metodologia, resultado e conclusão. Por fim, realizou-se a interpretação dos dados e a estruturação do artigo.

Resultados

A descrição qualitativa dos principais estudos incluídos na presente revisão está inserida no Tabela 1.

Tabela 1 – Síntese qualitativa e representativa dos estudos incluídos.

Autor/Ano	Objetivo	N amostral	Resultados	Conclusão
Pottegard et al, (2017) ²⁷	Estudar a associação entre o uso de HCTZ e CEC de lábio.	633 pacientes com CEC de lábio e 63.067 controles populacionais.	O uso do diurético foi associado a um risco substancialmente aumentado de CEC de lábio, principalmente em doses cumulativas. Sendo assim, 11% dos casos de CEC labial podem estar associados ao uso de HCTZ.	Houve uma forte associação entre o uso de HCTZ e CEC de lábio, o que sustenta a plausibilidade do mecanismo de fotossensibilidade do fármaco.
Morales et al, (2019) ²⁸	Quantificar o risco de CEC, CBC e câncer de lábio em pacientes usuários de HCTZ a partir do seu efeito fotossensibilizante.	112.056 pacientes com CEC, CBC, carcinoma melanocítico, câncer de lábio, câncer de cavidade oral e 2.297.434 controles.	Ocorrência relativa de CEC significativamente elevada com o uso crônico de HCTZ, principalmente para doses cumulativas, sendo também associada ao risco de câncer de lábio. Ademais, o ajuste para tabagismo e índice de massa corporal (IMC) não alterou a significância dessas associações. Não foi encontrado risco aumentado de carcinoma melanocítico ou câncer de cavidade oral.	Foi evidenciado a associação positiva entre exposição à HCTZ e risco aumentado de CEC, CBC e câncer de lábio.
Lee et al, (2020) ⁸	Investigaram a associação entre HCTZ e câncer de pele melanocítico e não-melanocítico na população asiática.	667.348 pacientes com histórico de tratamento com HCTZ.	Encontrou-se uma associação entre altas doses cumulativas de HCTZ e câncer de pele não melanocítico, por outro lado, o uso de baixas ou médias doses cumulativas demonstraram associação negativa.	O padrão dose-resposta demonstrou ter associações não significativas com estimativas de aumento na dose cumulativa de HCTZ.

Park, Lee e Jue (2020) ²⁹	Examinar a associação entre o uso de HCTZ e o risco de CEC em uma coorte de hipertensos.	3.565.952 pacientes hipertensos com prescrição de qualquer medicamento anti-hipertensivo.	Menor risco de CECNM em usuários de HCTZ, considerando o uso cumulativo desse fármaco como um quimiopreventivo no CECNM.	O uso cumulativo de HCTZ pode ter efeito quimiopreventivo no CECNM.
Eworuke et al, (2021) ²⁶	Analisar associação entre uso de HCTZ e riscos de CBC e CEC em comparação a enzima conversora de angiotensina (ECA) em uma população dos EUA.	5,2 milhões de usuários de HCTZ e IECA.	Não foram encontradas diferenças entre HCTZ e ECA no que concerne o risco de CBC, no entanto, para o CEC demonstrou-se ter um risco aumentado. O uso de HCTZ foi relacionado a riscos maiores de CBC em caucasianos e quando usado por tempo prolongado foi associado também a um risco aumentado de CEC.	Houve pouca diferença entre o aumento do risco de CBC e CEC em usuários de HCTZ em comparação com ECA, sendo que o primeiro apresenta uma associação ligeiramente mais presente.
Rouette et al, (2021) ²⁴	Determinar se o uso de HCTZ está associado ao risco aumentado de CEC, CBC ou carcinoma melanocítico.	20.513 novos usuários de HCTZ.	Evidenciaram forte associação da HCTZ com um aumento de risco de CEC, sendo os riscos aumentados quando há duração cumulativa do uso, ou seja, uso crônico. Em contrapartida, o fármaco não foi relacionado a um aumento substancial de CBC ou melanocítico.	Os achados do estudo apontam que o uso de HCTZ foi associado a um risco aumentado de CEC de forma dose cumulativa, evidenciando uma relação duração e dose-resposta.

Schneider et al, (2021) ²⁵	Analisar o risco de desenvolvimento de câncer de pele em novos usuários de TZ quando comparado com usuários de bloqueadores dos canais de cálcio.	271.154 novos usuários de TZ.	A utilização prolongada de HCTZ foi associada ao aumento de CEC, no entanto, essa relação não se fez presente no que concerne ao aumento de CBC ou carcinoma melanocítico cutâneo.	Foi demonstrado que o uso a longo prazo de HCTZ aumentou o risco de CEC, no entanto, o mesmo não ocorreu com CBC ou carcinoma melanocítico cutâneo. O uso da bendroflumetiazida (BFT) é uma via mais segura sobretudo para pacientes que possuem maior risco de desenvolver câncer de pele.
---------------------------------------	---	-------------------------------	--	---

Discussão

Hidroclorotiazida (HCTZ)

A HCTZ se caracteriza como um fármaco da família tiazida amplamente utilizado na farmacoterapia anti-hipertensiva e tem como reação adversa vinculada ao seu uso o mecanismo de fotossensibilidade² (Figura 1). A literatura sugeriu que esse efeito adverso frente à exposição à radiação ultravioleta (UV) pode se portar como fator predisponente à etiocarcinogênese quando o consumo é progressivo e dose-dependente, uma vez que o risco é ampliado com o aumento da quantidade e a duração do uso^{11, 8, 12-13-14}. Assim, é importante destacar que, em sua maioria, os usuários desse medicamento tornam-se rapidamente usuários crônicos, visto a necessidade de uso longitudinal e contínuo do fármaco, denotando a relevância do entendimento entre seu potencial de contribuição carcinogênico.

Polifármaco

A utilização simultânea de alguns fármacos pode levar a resultados farmacocinéticos e farmacodinâmicos com potenciais efeitos sinérgicos ou antagônicos que perpassam as interações medicamentosas potenciais (IMP)^{7, 15-16}.

Em relação às IMP e entendendo o perfil dos usuários crônicos da HCTZ, torna-se relevante destacar que a família a qual o fármaco pertence é considerada essencial na terapia combinada¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹, nesse sentido, o potencial de interferência na fotossensibilidade celular pode aumentar substancialmente, porquanto há a possibilidade de um resultado cumulativo entre dois ou mais medicamentos que possuem esse efeito adverso em comum. Apesar desse fato, não foram encontrados estudos que confirmam essa vertente, demonstrando a necessidade de se investigar de forma mais completa não somente como o uso crônico da HCTZ em específico atua na carcinogênese¹⁰ mas também como o acúmulo de medicamentos fotossensibilizantes pode ser mais um fator de risco para o desenvolvimento de lesões malignas.

O estudo de Korzeniowska et al³ relatou que a população idosa, além de normalmente consumir quatro ou mais fármacos, se encontra em uma posição vulnerável. Sugere-se que esse fato, relacionado

à utilização de diferentes agentes fotossensibilizantes, pode causar efeitos significativos quando se trata da etiocarcinogênese da CECNM.

Fotossensibilidade induzida por fármacos e mecanismo de ação

Recentemente, medicamentos TZ têm sido associados ao aumento de risco de carcinoma não melanocítico devido às suas propriedades fotossensibilizantes²⁰ as quais são responsáveis pelo aumento da reatividade da pele à radiação UV-A²¹, associados ao risco potencial profotocarcinogênico¹¹. Em consequência disso, podem ser provocados efeitos cutâneos adversos resultantes de reações fototóxicas ou fotoalérgicas²².

O fármaco age como um cromóforo exógeno, responsável por absorver comprimentos de ondas da luz solar, levando a reações químicas que resultam em radicais livres e espécies reativas de oxigênio²³. Entende-se que a combinação fármaco e a radiação UV-A pode ser capaz de causar danos celulares e aumentar o risco de malignidade⁹ (*Figura 2*).

Com base na revisão de literatura, Kreutz et al²⁰ reuniram informações acerca das reações de fotossensibilidade induzidas por fármacos encontrando resultados que apontam as reações fototóxicas como mais frequentes, aceleradas e relacionadas mais fortemente com a dose do fotossensibilizador e a quantidade de radiação UV-A.

Com a finalidade de demonstrar a plausibilidade biológica dos mecanismos de fotossensibilização induzida por fármacos, Bigagli et al¹¹ realizaram um estudo com queratinócitos humanos cultivados. Para isso, analisaram os resultados e demonstram que a associação entre a exposição crônica à HCTZ e à radiação UV-A amplifica os danos em queratinócitos humanos, os quais adquirem um fenótipo displásico, apresentando capacidade defeituosa de reparo do DNA e aumento da expressão oncogênica. O estudo ainda acrescenta que a coexposição à radiação UV-A associada ao uso crônico de HCTZ é mais profotocarcinogênica do que o esperado na exposição apenas à UV-A e, inclusive, a exposição unicamente ao fármaco não está relacionada ao risco direto, mas amplifica os efeitos da radiação UV-A. Portanto, sugere-se a possibilidade de os mecanismos fotossensibilizantes estarem associados ao aumento do risco de carcinoma não melanocítico em pacientes usuários crônicos de HCTZ.

Na literatura revisada por Kreutz et al²⁰ é explanado sobre a correlação entre a fotossensibilidade e a estrutura química do composto. Os diuréticos tiazídicos, por exemplo, possuem sua forma estrutural baseada em um anel benzotiadiazínico e um grupo sulfonamida, os quais contribuem com a capacidade de atividade fotossensibilizante. No entanto, a estrutura individual de cada composto pode colaborar com o potencial dessa condição²⁰, dessa forma, denota-se que esse fato pode estar relacionado à distinção entre os diferentes comportamentos fotossensibilizantes de fármacos pertencentes à mesma família.

Dado o potencial efeito profotocarcinogênico da HCTZ e seu uso generalizado²⁰, faz-se necessária a orientação aos usuários de HCTZ sobre medidas de prevenção a serem tomadas, como utilização de fotoprotetores e menor exposição solar^{22,5}. Além disso, é imprescindível que uma criteriosa análise seja

feita quanto à combinação farmacológica e suas respectivas IMP, haja vista a possibilidade de exacerbação do efeito fotossensibilizante.

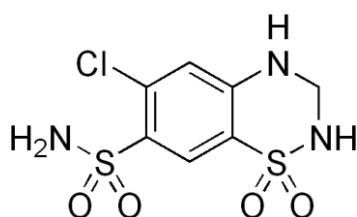


Figura 1 – Diagrama representativo da estrutura química da HCTZ.

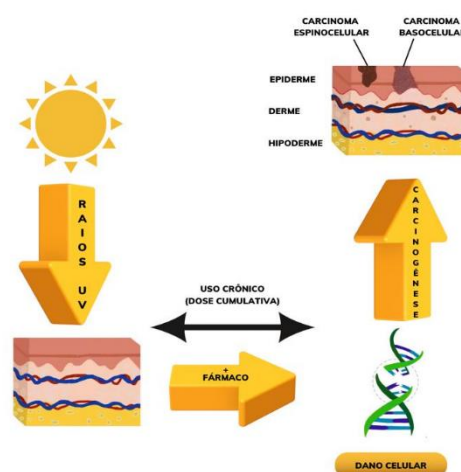


Figura 2 – Fluxograma representativo dos mecanismos de fotossensibilidade.

Fonte: Acervo dos autores, 2022.

Associação entre carcinoma espinocelular labial não melanocítico e o uso de hidroclorotiazida

Rouette et al²⁴ ao analisarem uma coorte composta por pacientes recém tratados com HCTZ ou outros TZ, em um período de seis a oito anos, evidenciaram forte associação da HCTZ com um aumento de risco de carcinoma espinocelular (CEC), sendo os riscos aumentados quando há duração cumulativa do uso, ou seja, uso crônico. Além disso, compararam diretamente o risco de CECMM e CECNM cutâneo em usuários de HCTZ e usuários de outros TZ e realizaram o ajuste de variáveis de estilo de vida comumente não coletadas em outros conjuntos de dados, como por exemplo, índice de massa corporal (IMC) e tabagismo. Em contrapartida, o fármaco não foi relacionado a um aumento substancial

de CBC ou melanocítico. Quando comparada a bendroflumetiazida (BFT), outro TZ, não foram observadas associações para CBC e melanocítico e, mais tarde, Schneider et al²⁵ confirmaram em seus estudos, que a BFT não foi significativamente associada ao risco de qualquer tipo de CEC, sendo, portanto, uma alternativa mais segura. O grau em que outros TZ estão associados ao câncer de pele é divergente na literatura e carece evidência científica.

Eworuke et al²⁶, também compararam o efeito de outros fármacos com o risco de CEC e, utilizando uma coorte de exposição com novos usuários de qualquer produto contendo HCTZ e uma coorte de comparação com novos usuários de monoterapia de enzima conversora de angiotensina (ECA), encontraram um risco aumentado e dose-dependente de CEC associado ao uso de HCTZ quando comparado aos ECA.

Pottegard et al²⁷, por meio de uma análise caso-controle com dados de registros compararam o uso de HCTZ entre pacientes diagnosticados e não diagnosticados com CEC labial, estimando assim, as *Odds-Ratio* (OR) para CEC de lábio associado à HCTZ. O estudo apresentou alguns pontos fortes, como escala nacional, grande população, longo período de estudo e dados de registro de alta qualidade com diagnóstico de câncer de lábio. Como resultado, o uso do diurético foi associado a um risco substancialmente aumentado de CEC labial, principalmente em doses cumulativas. Entretanto, esse estudo apresenta como limitação a falta de informação sobre exposição aos raios UV e tabagismo, os dois principais fatores para o risco de CEC labial. É importante ressaltar que as diferenças nesses fatores de risco precisariam ser extremamente grandes para explicar o aumento de até sete vezes as OR observadas no estudo.

Morais et al²⁸ utilizando a mesma metodologia dos estudos anteriores, com pequenos desvios representando diferenças entre bancos de dados, obtiveram resultados muito próximos que mostraram uma ocorrência relativa de CEC significativamente elevada com o uso crônico de HCTZ, principalmente para doses cumulativas. Ademais, um ponto importante é que, o ajuste para tabagismo e índice de massa corporal (IMC) não alterou a significância dessas associações.

Por outro lado, Park, Lee e Jue²⁹, ao examinar a associação entre o uso de HCTZ e o risco de CEC em uma coorte de doentes hipertensivos na Coreia do Norte, relataram um menor risco de CECNM em usuários de HCTZ, considerando o uso cumulativo desse fármaco como um quimiopreventivo no CECNM, não sendo avaliado até o momento, o efeito do fármaco na população asiática. Entretanto, alguns fatores podem ter influenciado nos resultados obtidos, tais como, o uso concomitante de diversos fármacos potencialmente fotossensibilizantes, a possibilidade de viés de seleção e viés de diagnóstico.

Mais adiante, Lee et al⁸, mediante um estudo de coorte, avaliaram indivíduos asiáticos entre vinte e oitenta anos que tinham um histórico de tratamento com HCTZ e/ou outros diuréticos ou fármacos da família tiazida e o risco de CECNM, encontrando uma “associação não significativa” de dose resposta. Ainda nesse viés, Pottegard et al³⁰, por meio de três casos-controle no Taiwan, compararam o uso de HCTZ entre indivíduos diagnosticados com CEC e sem o diagnóstico de CEC, e obtiveram resultados semelhantes.

Conclusão

Foi evidenciada uma associação entre o uso da HCTZ e a ocorrência de CECNM labial com relação dose cumulativa devido à fotossensibilidade induzida pelo fármaco e, a divergência de alguns resultados obtidos pode ser explicada pelas diferentes abordagens metodológicas e analíticas entre os estudos. Ainda assim, é necessário que haja mais pesquisas com metodologias que possibilitem a comparação entre as diferentes regiões demográficas; sendo evidente que a ocorrência e relevância relacionada à carcinoma não melanocítico labial é desproporcional à produção científica vigente, uma vez que os estudos não acompanham o crescimento global dessa patologia, em especial na produção literária brasileira. Não obstante, tendo em vista a possibilidade de IMP quando se trata de farmacoterapia combinada, com consequente exacerbação dos efeitos fotossensibilizadores, faz-se necessário elucidação dessa vertente. Por fim, é importante salientar que os benefícios da terapia com HCTZ devem ser ponderados em relação aos riscos de mudança de medicação e o profissional da saúde deve informar ao paciente a respeito da sobreposição de medicação e dos cuidados que devem ser tomados, a exemplo da menor exposição aos raios UV e o uso de fotoprotetores.

Agradecimentos

Agradecemos à professora Dra. Maria Inês da Cruz Campos, do Centro de Biologia da Reprodução (CBR/UFJF), e à Cirurgiã-Dentista Lúbia Cerqueira Costa, por suas diligentes contribuições ao nosso estudo.

Abstract

*Several authors have developed studies about a potential association between the etiocarcinogenesis of non-melanocytic lip squamous cell carcinoma (NMSCC) and the chronic use of hydrochlorothiazide (HCTZ). **Objective:** The current study aimed to investigate the relation between the diuretic HCTZ and the risk of lip NMSCC. **Methods:** A literature review was carried out in the LILACS, PUBMED/MEDLINE and CAPES Periodical databases, which included articles in English, Portuguese and French, published between 2017 and 2022. Sixty documents were collected and, among these, 30 were selected to compose the sample in the study. **Results:** There was evidence of a relationship between the use of HCTZ and the occurrence of MSCC with a cumulative dose relationship due to changes caused by the drug, however, because of the heterogeneity of methodological designs and concentration of studies in similar populations, there are limitations regarding the reliability of this information. **Conclusion:** A disproportion between the occurrence and relevance of the NMSCC and the current scientific production was identified, demonstrating the need for studies with standardized methodologies that cover different demographic socioeconomic specificities.*

Keywords: Photosensitizing agents. Hydrochlorothiazide. Mouth Cancer. Squamous Cell Carcinoma.

Referências

1. Damps T, Czuwara J, Warszawik-Hendzel O, Misicka A, Rudnicka L. The role of drugs and selected dietary factors in cutaneous squamous cell carcinogenesis. *Postepy Dermatol Alergol.* 202;38(2):198-204.
2. Garrido PM e Costa JB. Terapêutica com hidroclorotiazida e risco de cancro cutâneo não melanoma: revisão da literatura. *Rev Port Cardiol.* 2019;39(3):163-170.
3. Korzeniowska K, Cieślewicz A, Chmara E, Jabłeczka A, Pawlaczyk M. Photosensitivity reactions in the elderly population: questionnaire-based survey and literature review. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;15:1111-1119.
4. Llamas-Molina JM, Navarro-Triviño FJ, Ruiz-Villaverde R. What Dermatologists Should Know About Thiazides. *Actas Dermosifiliogr.* 2022;113(5):498-504.
5. Bendinelli B, Masala G, Garamella G, Palli D, Caini S. Do thiazide diuretics increase the risk of skin cancer? A critical review of the scientific evidence and updated meta-analysis. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(9):92.
6. A.C. Camargo Cancer Center. Pele Não Melanoma. Disponível em: <https://www.accamargo.org.br/sobre-o-cancer/tipos-de-cancer/pele-nao-melanoma>. Acesso em: 05, jul, 2022.
7. Andrade KVF e Souza AM. Prevalência de interações medicamentosas potenciais em indivíduos hipertensos acompanhados na estratégia de saúde da família. *J Biol Sci.* 2018;6(4):405-411.
8. Lee SM, Kim K, Yoon J, Park SK, Moon S, Lee SE, et al. Association between hydrochlorothiazide use and risk of non-melanoma skin cancer: cohort study of the common data model in the Asian population. *J Clin Med.* 2020;9(9):2910.
9. 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.
10. Warszawik-Hendzel O, Olszewska M, Rakowska A, Sikora M, Hendzel P, Rudnicka L. Cardiovascular Drug Use and Risk of Actinic Keratosis: A Case-Control Study. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2020;10(4):735-743.
11. Bigagli E, Cinci L, D'ambrosio M, Nardini P, Portelli F, Colucci R, et al. Hydrochlorothiazide Use and Risk of Nonmelanoma Skin Cancers: A Biological Plausibility Study. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:6655542.
12. O'Neill B, Moe S, Korownyk C. Hydrochlorothiazide and squamous cell carcinoma. *Can Fam Physician.* 2020;66(2):116-116.
13. Drucker AM, Hollestein L, Na Y, Weinstock MA, Li WQ, Abdel Qadir HA, et al. Association between antihypertensive medications and risk of skin cancer in people older than 65 years: a population-based study. *CMAJ.* 2021;193(15):508-516.
14. Perdersen SA, Gaist D, Schimdt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Pottegård A. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(4):673-681.
15. Borges JES, Camelier AA, Oliveira LVF, Brandão GS. Qualidade de vida de idosos hipertensos e diabéticos da comunidade: um estudo observacional. *Rev Pesqui Fisioter.* 2019;9(1):74-84.
16. Dias JRP, Andrade RL, Fernandes ANM, Laurindo BM, Fonseca ERS. Análise do perfil clínico-epidemiológico dos idosos portadores de hipertensão arterial sistêmica nas microáreas 4, 6 e 7 da USF tenoné. *BJHR.* 2019;2(1):2-41.
17. Kim H, Ihm S, Kim G, Kim J, Kim K, Lee H, et al. Korean Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension: part I-epidemiology of hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2019;25:1-16 – A.
18. Kim H, Ihm S, Kim G, Kim J, Kim K, Lee H, et al. Korean Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension: part III-hypertension in special situations. *Clin Exp Hypertens.* 2019;25:1-16 – B.
19. Lee H, Shin J, Kim G, Park S, Ihm S, Kim H, et al. Korean Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension: part II-diagnosis and treatment of hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2019;25:20.
20. Kreutz R, Algharably EAH, Douros, A. Reviewing the effects of thiazide and thiazide-like diuretics as photosensitizing drugs on the risk of skin cancer. *J Hypertens.* 2019;37(10):1950-1958.
21. Su KA, Habel LA, Achacoso NS, Friedman GD, Agasri MM. Photosensitizing antihypertensive drug use and risk of cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2018;179(5):1088-1094.
22. Montgomery S e Scott W. Photosensitizing Drug Reactions. *Clin Dermatol.* 2022 Jan-Feb;40(1):57-63.

23. Mehlan J, Ueberschaar J, Hagenström K, Garbe C, Spitzer MS, Druchkiv V, Schuettauf F. The use of HCT and/or ACE inhibitors significantly increases the risk of non-melanotic skin cancer in the periocular region. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022;260(8):2745-2751.
24. Rouette J, Yin H, Pottegård A, Nirantharakumar K, Azoulay L. Use of Hydrochlorothiazide and Risk of Melanoma and Nonmelanoma Skin Cancer. *Drug Saf*. 2021;44(2):245-254.
25. Schneider R, Reinau D, Stoffel S, Jick SS, Meier CR, Spoendlin J. Risk of skin cancer in new users of thiazides and thiazide-like diuretics: a cohort study using an active comparator group. *Br J Dermatol*. 2021;185(2):343-352.
26. Eworuke E, Haug N, Bradley M, Cosgrove A, Zhang T, Dee EC, et al. Risk of Nonmelanoma Skin Cancer in Association With Use of Hydrochlorothiazide-Containing Products in the United States. *JNCI Cancer Spectr*. 2021;5(2).
27. Pottegård A, Hallas J, Olesen M, Svendsen MT, Habel LA, Friedman GD, Friis S. Hydrochlorithiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med*. 2017;282(4):322-331.
28. Morales DR, Pacurariu A, Slattery J, Kurz X. Association between hydrochlorothiazide exposure and different incident skin, lip and oral cavity cancers. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(7):1336-1345.
29. Park E, Lee Y, Jue MS. Hydrochlorothiazide use and the risk of skin cancer in patients with hypertensive disorder: a nationwide retrospective cohort study from Korea. *Korean J Intern Med*. 2020;35(4):917-928.
30. Pottegård A, Pedersen SA, Schmidt SAJ, Lee CN, Hsu CK, Liao TC, et al. Hydrochlorithiazide use and skin cancer risk: a Taiwanese national case-control study. *Br J Cancer*. 2019;121(11):973-978.

Endereço para correspondência:

Ana Luisa Rocha Floriano
Universidade Federal de Juiz de Fora. Rua José Lourenço Kelmer – Campus Universitário, s/n, Bairro São Pedro
CEP 36036-900 – Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil
Telefone: (32)98454-0145
E-mail: analuisarfloriano@gmail.com

Recebido em: 27/12/2022. Aceito: 05/03/2022.