



CENTRO UNIVERSITÁRIO DO ESTADO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO E EXTENSÃO
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA

PEDRO HENRIQUE PANTOJA SOUZA RODRIGUES
RODRIGO CARNEIRO FRANCO

**AVALIAÇÃO DO USO DE HIDROCLOROTIAZIDA EM PACIENTES COM
CARCINOMA BASOCELULAR ATENDIDOS EM AMBULATÓRIO DE
DERMATOLOGIA**

BELÉM
2019

PEDRO HENRIQUE PANTOJA SOUZA RODRIGUES
RODRIGO CARNEIRO FRANCO

**AVALIAÇÃO DO USO DE HIDROCLOROTIAZIDA EM PACIENTES COM
CARCINOMA BASOCELULAR ATENDIDOS EM AMBULATÓRIO DE
DERMATOLOGIA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Graduação de Medicina do Centro Universitário do Estado do Pará – CESUPA, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientadora: Prof. Msc Gabriela Athayde Amin
Co-orientadora: Prof. Dra. Francisca Regina Oliveira Carneiro.

Belém

2019

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
Biblioteca do CESUPA, Belém – PA

Rodrigues, Pedro Henrique Pantoja Souza.

Avaliação do uso de hidroclorotiazida em pacientes com carcinoma basocelular atendidos em ambulatório de dermatologia / Pedro Henrique Pantoja Souza Rodrigues, Rodrigo Carneiro Franco; orientadora Gabriela Athayde Amin, coorientadora Francisca Regina Oliveira Carneiro. – 2019.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Centro Universitário do Estado do Pará, Medicina, Belém, 2019.

1. Carcinoma basocelular. 2. Anti-hipertensivos. 3. Pele – Câncer. I. Franco, Rodrigo Carneiro. II. Amin, Gabriela Athayde, orient. III. Carneiro, Francisca Regina Oliveira. IV. Título.

RESUMO

Introdução: Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer de pele não melanoma representa 30% de todos os neoplasias malignas diagnosticadas no Brasil. São tumores de baixa letalidade, mas elevada morbidade, portanto o reconhecimento de seus fatores de risco e diagnóstico precoce são determinantes para o prognóstico. O carcinoma basocelular deriva das células não queratinizadas da camada basal da epiderme e representa cerca de 76% de todos os câncer de pele não-melanoma (CPN). No Brasil estimou-se cerca de 165.580 novos casos desta neoplasia, com tendência a aumento na taxa de incidência para os próximos anos. É o tumor maligno de pele menos agressivo, com crescimento lento, invasão localizada, embora destrutiva e dificilmente provocando metástases, sendo mais comum em idosos, brancos e no sexo masculino. Sua principal apresentação clínica é a lesão papulosa, translúcida e brilhante, localizada principalmente na região cefálica. Alguns estudos relacionaram a hidroclorotiazida, um dos principais anti-hipertensivos utilizados no Brasil, como potencial fator de risco para desenvolvimento de Carcinoma Basocelular (CBC). Isto levou a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) a emitir uma nota, informando sobre o aumento do risco de câncer de pele não-melanoma (CPNM) com o uso do fármaco e recomendando que profissionais de saúde informem este risco aos pacientes, bem como orientem o auto exame físico regular da pele quanto ao aparecimento de novas lesões. A literatura atual, contudo, é recente e conflitante a respeito desta real associação. **Objetivo:** Avaliar a relação entre uso de hidroclorotiazida e o risco de desenvolvimento de carcinoma basocelular. **Materiais e Métodos:** foi realizado estudo caso-controle de base populacional, coletando casos a partir de confirmações histopatológicas do Laboratório de Patologia do Serviço de Dermatologia do Centro de Especialidades Médicas do Centro Universitário do Pará (CESUPA). Foram selecionados 3 controles para cada caso, sendo aqueles pareados por idade e sexo. A dose cumulativa da hidroclorotiazida, bem como o início do uso, foram obtidos por meio do prontuário ou entrevista com o caso. A estatística analítica foi utilizada para avaliar os resultados das variáveis categóricas da amostra através dos Testes G e Qui-Quadrado aderência e independência. Foi calculada a Odds Ratio através da Regressão Logística, com intervalo de confiança de 95%. **Resultados:** Foram obtidos 36 casos de CBC e 108 controles. O uso de hidroclorotiazida aumentou o risco de desenvolvimento do carcinoma basocelular (Odds Ratio 2.53 e IC 95% 1.04 – 6.14). Parece haver relação dose-cumulativa dependente, evidenciada pelo Odds ratio 2.80 e IC 95% 1.01 – 7.77 para doses maiores ou iguais a 27.000mg, correspondente a 3 anos ou mais de uso, o que não se observa em doses menores que esta. **Conclusão:** Este estudo corroborou a hipótese de que o uso de hidroclorotiazida aumenta o risco de desenvolvimento de carcinoma basocelular.

Palavras-Chave: Carcinogênese, Carcinoma Basocelular, Fármacos Fotossensibilizantes, Hidroclorotiazida

ABSTRACT

Introduction: According to the National Cancer Institute (INCA), nonmelanoma skin cancer represents 30% of all malignant neoplasm in Brazil. These tumors have low lethality but high morbidity, so recognition of risk factors and early diagnosis are determinant for prognosis. Basal cell carcinoma arises from non-keratinized cells from the basal layer of the epidermis and represents 76% of all non-melanoma skin cancer (CPNM). In Brazil, approximately 165,580 new cases of this neoplasm were estimated, with tendency to increase this rate for the next years. It is locally invasive, usually non-aggressive and destructive of skin, despite its low metastatic potential, being more common among the elderly, white populations and male. Its main clinical presentation is a papule ou nodule with a pearly aspect, often with typical telangiectasy located mainly in the head and neck region. Some studies have related hydrochlorothiazide, one of the main antihypertensive drugs used in Brazil, as a potential risk factor for the development of Basal Cell Carcinoma (CBC). This led the National Health Surveillance Agency (ANVISA) to release a note informing about the increased risk of nonmelanoma skin cancer with the use of the drug and recommending that physicians report this risk to patients, as well to guide patients for regular self-examination of the skin looking for new lesions. Current studies, however, are recent and conflicts about this association. **Objective:** Evaluate the relationship between hydrochlorothiazide use and the risk of developing basal cell carcinoma. **Materials and Methods:** A population-based case-control study was conducted, collecting cases (histopathological CBC confirmations) of the Pathology Laboratory of the Dermatology Service of the Center for Medical Specialties of the University Center of Pará (CESUPA). Controls were matched 3:1 by age and sex. Data was obtained from medical record or interview. Analytical statistics were used to evaluate the results of the categorical variables of the sample through the G and Chi-squared tests adherence and independence. Odds Ratio was calculated using Logistic Regression, with a 95% confidence interval. **Results:** We obtained 36 cases of BCC and 108 controls. The use of hydrochlorothiazide increased the risk of developing basal cell carcinoma (Odds Ratio 2.53 and 95% CI 1.04 - 6.14). There seems to be a cumulative dose relationship, evidenced by Odds ratio 2.80 and 95% CI 1.01 - 7.77 for doses greater than or equal to 27,000mg, corresponding to 3 years or more of use, which is not observed at doses lower than this. **Conclusion:** The use of hydrochlorothiazide increase the risk of developing basal cell carcinoma.

Palavras-Chave: Carcinogenesis, Basal Cell Carcinoma, Photosensitizing Agents, hydrochlorothiazide

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
2	OBJETIVOS.....	9
2.1	Objetivo Geral.....	9
2.2	Objetivos Específicos	9
3	MÉTODO.....	10
3.1	Aspectos Éticos	10
3.2	Local do Estudo	10
3.3	Desenho de Estudo.....	10
3.4	Seleção dos Casos.....	10
3.5	Seleção dos Controles.....	11
3.6	Entrevista	11
3.7	Variáveis Obtidas	11
3.8	Exposição à hidroclorotiazida	11
3.9	Análise Estatística.....	12
4	RESULTADOS.....	13
5	DISCUSSÃO	23
6	CONCLUSÃO	28
	REFERÊNCIAS.....	29
	APÊNDICES	33
	ANEXOS	37

1 INTRODUÇÃO

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer de pele não melanoma (CPNM) é o mais frequente do Brasil tanto no sexo masculino quanto no feminino, sendo a estimativa de novos casos em 2018 maior em homens (85.170) em relação às mulheres (80.140). A prevalência deste tipo de câncer é maior nas regiões sul e sudeste, seguido então pelas regiões norte e nordeste. No entanto, o INCA, alerta para a análise cautelosa destes dados, pois há o risco desta diferença ocorrer pela subnotificação do CPNM, visto que a doença não é de notificação compulsória no SINAN. O câncer de pele não melanoma apresenta diferentes tipos, contudo os mais comuns são o carcinoma basocelular (CBC) e o carcinoma espinocelular ou espinocelular (CEC)¹.

O CBC é o tipo mais frequente e menos agressivo, raramente produzindo metástases, sendo seu maior risco a invasão tecidual de tecidos adjacentes²⁻³. A taxa de cura supera os 90% e a mortalidade é inferior a 0,1%⁴. O CEC é a segunda neoplasia mais frequente, sendo mais agressivo e com maior capacidade de produzir metástases linfáticas e viscerais⁵.

Diversos fatores de risco são imputados no CPNM, havendo uma divergência entre entidades sobre o principal fator de risco. A *Cancer Research UK* (CRUK) define a idade como o principal⁶, enquanto a Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) e a Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) apontam a exposição solar como principal⁷⁻⁸. Outros fatores de risco são: etnia, cor da pele e/ou cabelo, sexo, bronzeamento artificial, história familiar e/ou pessoal anterior de câncer de pele, imunossupressão ou imunodeficiência, radioterapia prévia, doenças autoimunes⁶⁻⁸. A ASCO cita ainda como potencial fator de risco o uso de medicamentos que tornam a pele mais suscetível a queimaduras solares (fotossensibilizantes), o que é corroborado pelo estudo de Karagas et al⁹.

Os diuréticos tiazídicos são amplamente utilizados no controle da hipertensão e uma das quatro classes de medicamentos de primeira linha segundo a 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão. Apesar de seu principal efeito ser a inibição do transportador de cloreto de sódio no túbulo contorcido distal, seu efeito anti-hipertensivo se dá por uma redução da resistência vascular periférica causada por vasodilatação. A diretriz traz como principais efeitos adversos a fraqueza, câimbras,

hipovolemia, disfunção erétil e hipopotassemia, não citando o aumento do risco de desenvolver câncer não melanoma dentre eles. Os diuréticos tiazídicos, bem como outros anti-hipertensivos (diuréticos de alça, bloqueadores de canais de cálcio, diuréticos poupadores de potássio e agonistas alfa-adrenérgicos) são considerados medicações fotossensibilizantes¹⁰. Estas medicações absorvem a energia na forma de raios ultravioletas (UV) e/ou luz visível, causando a liberação de elétrons, radicais livres e espécies reativas de oxigênio (EROs), que danificam o DNA e outros componentes celulares produzindo resposta inflamatória, sendo este o mecanismo responsável pela carcinogênese¹¹. Em 2015, a Agência Internacional de Pesquisa ao Câncer (IARC) da Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou a hidroclorotiazida como possivelmente carcinogênica em humanos¹².

No ano de 2018, a gerência de farmacovigilância da ANVISA divulgou nota informando o aumento do risco de CPNM relacionado ao uso cumulativo de hidroclorotiazida, recomendando aos profissionais de saúde a adoção de medidas preventivas para minimizar o risco deste câncer, principalmente em usuários de longa data do medicamento, bem como a realização de exame dermatológico e biópsia de novas lesões cutâneas suspeitas. Não foi recomendado a interrupção do tratamento com o fármaco, mas foi solicitado aos laboratórios a inclusão do referido risco na bula de todos os medicamentos que contenham o princípio ativo hidroclorotiazida¹³.

Na nota, a ANVISA referenciou dois estudos caso-controle que atestaram esta relação. O primeiro de Robinson et al¹⁴, realizado em 2013, em New Hampshire, USA, com 5.072 casos que correlacionou o risco de CPNM com o uso de qualquer agente fotossensibilizante conhecido, desde que houvesse uso contínuo mínimo de 4 vezes por semana, nos últimos 6 meses. O estudo concluiu que o uso de medicamentos fotossensibilizantes comumente prescritos poderia aumentar o risco de CEC, especialmente em indivíduos com fenótipo fotossensível, e aumentar a incidência de CBC em idades mais jovens.

Finalizando a nota, o estudo Petersen et al¹⁵, realizado em 2017 em Danish, Dinamarca, relacionou diretamente o uso cumulativo de hidroclorotiazida com o risco de CPNM utilizando 71.533 casos de CBC e 8.629 casos de CEC, com relação de 20 controles para cada caso. Os critérios de exclusão utilizados foram: (1) câncer de pele prévio ou diagnóstico de outros tipos de câncer antes do CBC ou CEC; (2) não residência em Danish pelos últimos 10 anos consecutivos; (3) registro prévio de transplante de órgãos, diagnóstico de HIV, uso de azatioprina, ciclosporina ou

micofenolato. O estudo concluiu que há aumento no risco de desenvolvimento de CPNM, especialmente o CEC, com o uso cumulativo definido como alto ($\geq 50.000\text{mg}$) ou muito alto ($\geq 200.000\text{mg}$).

A agência europeia de medicamentos também publicou alerta com as mesmas recomendações¹⁶. A Sociedade Brasileira de Dermatologia posicionou-se a favor da ANVISA e enfatizou a importância sobre as medidas gerais para a fotoexposição protegida e a utilização de filtros solares¹⁷. Em contrapartida, a Sociedade Brasileira Geriatria e Gerontologia posicionou-se contrária ao alerta fundamentando sua posição afirmando que os estudos utilizados pela ANVISA não permitem uma conclusão de causa e efeito entre os fatores estudados, sendo possível somente se levantar novas hipóteses¹⁸.

Dois estudos caso-controle relacionam ainda a hidroclorotiazida ao CEC de lábio: o primeiro de Friedman et al¹⁹, realizado na Califórnia em 2012, comprovou esta relação com uso de drogas anti-hipertensivas (hidroclorotiazida; hidroclorotiazida com triantereno; lisinopril; e atenolol) em pacientes brancos não hispânicos através da análise de 712 casos e 22.904 controles. O segundo, de Pottegard et al²⁰, utilizando 633 casos e 63.067 controles. Ambos concluíram que a dose cumulativa maior ou igual a 100.000mg aumentou em 7 vezes ou mais o risco do desenvolvimento deste câncer.

A hidroclorotiazida, no Brasil, é considerado como um fármaco de primeira linha no combate à hipertensão arterial sistêmica (HAS), sendo utilizada por boa parte da população. A possibilidade de aumento do risco de CPNM com o uso desta, mesmo que pequena, pode levar a um incremento significativo na incidência deste tipo de malignidade. Acredita-se que possa haver sim uma relação entre a hidroclorotiazida e o CPNM, embasado por diversos estudos caso-controle sendo realizado ao redor do mundo. Devendo-se, portanto, aprofundar estes estudos na população brasileira.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Estimar a relação do uso de hidroclorotiazida com risco de desenvolvimento de carcinoma basocelular.

2.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar o perfil epidemiológico de pacientes com CBC diagnosticados no CEMEC
- Identificar os sítios anatômicos de desenvolvimento dos CBC desse estudo.
- Determinar o principal sítio anatômico acometido
- Determinar a principal apresentação histológica do CBC
- Avaliar o uso de outras drogas usadas pelos casos e controles

3 MÉTODO

3.1 Aspectos Éticos

A pesquisa foi desenvolvida segundo os preceitos da declaração de Helsinki e do Código de Nuremberg, respeitando as Normas de Pesquisa envolvendo Seres Humanos (Res. CNS 466,12) do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade do Estado do Pará (UEPA), em 04 de Junho de 2019, com o parecer número 3.367.019, CAAE número: 09077819.5.1001.5174. Ademais, os autores declaram que este estudo não apresenta conflito de interesse, vínculo a instituições, organizações e/ou pessoas.

3.2 Local do Estudo

Centro de Especialidades Médicas do CESUPA (CEMEC)

3.3 Desenho de Estudo

O presente estudo caracteriza-se como um estudo observacional, individuado, longitudinal, retrospectivo e analítico do tipo caso-controle, onde foram selecionados indivíduos que possuem diagnóstico de carcinoma basocelular (casos) e indivíduos sem este (controles). Em cada um destes dois grupos comparou-se o uso ou não, bem como a dose-cumulativa de hidroclorotiazida (HCTZ).

3.4 Seleção dos Casos

Todos os pacientes com diagnóstico histopatológico de CBC confirmados a partir de laudos do Laboratório de Patologia do Serviço de Dermatologia do CEMEC entre Janeiro de 2016 a Maio de 2019 foram elegíveis como casos. Os casos necessitavam: ser residentes de Belém-PA, falar português, possuir contato telefônico. Foram excluídos do estudo os casos com qualquer um dos seguintes: diagnóstico de qualquer outro tipo de câncer anterior ao primeiro diagnóstico de CEC ou CBC, ser receptor de transplante de órgãos, diagnóstico de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), uso de azatioprina, ciclosporina ou micofenolato. A data do primeiro laudo histopatológico foi definida como data índice.

3.5 Seleção dos Controles

Após a seleção de um caso, foram escolhidos três pacientes, registrados CEMEC, selecionando-se de forma aleatória simples um prontuário, dentre todos os disponíveis na instituição, até se encontrar os três primeiros indivíduos que preenchessem os critérios de pareamento: ser do mesmo sexo e ter a mesma idade do caso à ocasião da data índice. Aplicou-se os mesmos critérios de inclusão e exclusão dos casos, à exceção da obrigatoriedade de diagnóstico histopatológico de CBC. Este processo foi repetido até atingir-se a proporção de 3 controles para cada caso selecionado.

3.6 Entrevista

No caso da necessidade de entrevista para avaliação do uso de hidroclorotiazida e/ou coleta de outras informações necessárias, de cada participante foi obtido voluntariamente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), mediante explicação detalhada do estudo, explicação dos potenciais risco e benefícios da participação da pesquisa, bem como da possibilidade de recusa e retirada da participação desta a qualquer momento. Quando necessário, as entrevistas foram conduzidas em consultório localizado dentro do CEMEC, estando presentes apenas o pesquisador e o entrevistado.

A entrevista foi conduzida através de cegamento simples, onde o coletor não tinha conhecimento do *status* do entrevistado (caso ou controle), estando aquele obrigado a restringir seu contato às perguntas presentes na ficha de avaliação (apêndice B).

3.7 Variáveis Obtidas

As variáveis foram obtidas por meio de prontuário e/ou entrevista com os selecionados, sendo obtidos os seguintes dados: idade, sexo, local de residência, profissão, uso de hidroclorotiazida com posologia e tempo de uso, presença de critérios de exclusão, uso de outras drogas e presença de outros diagnósticos que não o câncer de pele não melanoma.

3.8 Exposição à hidroclorotiazida

A avaliação da dose cumulativa de hidroclorotiazida foi realizada através do período de exposição à hidroclorotiazida (PEH) para cada grupo caso-controle. O PEH

foi calculado mediante multiplicação da dose utilizada em miligramas pelo tempo de uso em dias. A data final correspondeu a data índice dos casos e seus respectivos controles. A data inicial e a dose em miligramas foram obtidas preferencialmente por registro no prontuário do paciente. Quando não disponíveis neste, os dados foram obtidos mediante entrevista com o paciente.

Para estratificação, no caso de expostos, foi considerado “alto uso” de HCTZ como uma dose acumulada maior ou igual a 27.000mg e como “algum uso” doses inferiores a esta. Esta dose alta corresponde a cerca de 3 anos ou mais de uso de hidroclorotiazida. Foram alocados no grupo de não expostos casos ou controles sem registro de uso de hidroclorotiazida.

Foram desconsiderados como usuários indivíduos que iniciaram a hidroclorotiazida em período menor ou igual a um ano antes da data índice. Esse corte foi feito para permitir tempo razoável entre efeito e desfecho.

3.9 Análise Estatística

As informações da caracterização amostral foram apuradas em banco de dados elaborado no software Microsoft® Office Excel® 2016.

Na aplicação da Estatística Descritiva, foram construídos tabelas e gráficos para apresentação dos resultados e calculadas as medidas de posição como média aritmética e desvio padrão.

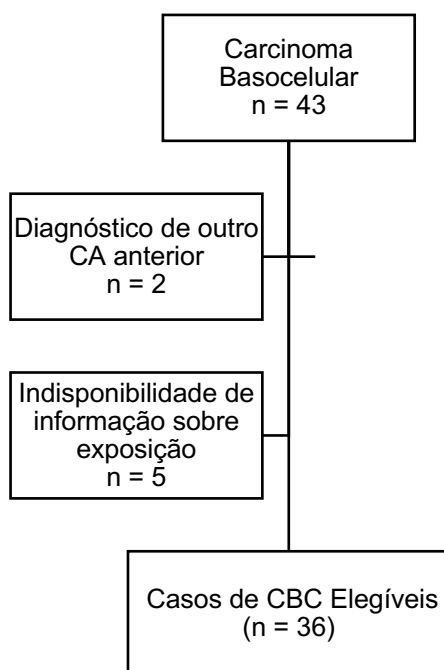
A estatística analítica foi utilizada para avaliar os resultados das variáveis categóricas da amostra através dos Testes G e Qui-Quadrado Aderência e Independência. Foi calculada a Odds Ratio através da Regressão Logística, considerando a presença de câncer como variável dependente e o uso da Hidroclorotiazida, a variável independente.

As estatísticas descritiva e analítica, foram realizadas no software BioEstat® 5.4 (AYRES et al., 2013). Para a tomada de decisão, adotou-se o nível de significância $\alpha = 0,05$ ou 5%, sinalizando com asterisco (*) os valores significantes.

4 RESULTADOS

Foram obtidos 43 casos de CBC a partir dos laudos histopatológicos colhidos no laboratório de patologia do serviço de dermatologia do CEMEC datados entre Abril de 2016 e Maio de 2019. Destes, 7 casos foram excluídos do estudo, 2 por possuírem diagnóstico de outro tipo de câncer anterior ao câncer não melanoma, e 5 por impossibilidade de determinação de exposição à exposição à hidroclorotiazida (indisponibilidade de contato telefônico, informação indisponível em prontuário e/ou falecimento), conforme o Fluxograma 1.

Fluxograma 1 – Total de casos selecionados, exclusões e casos elegíveis.

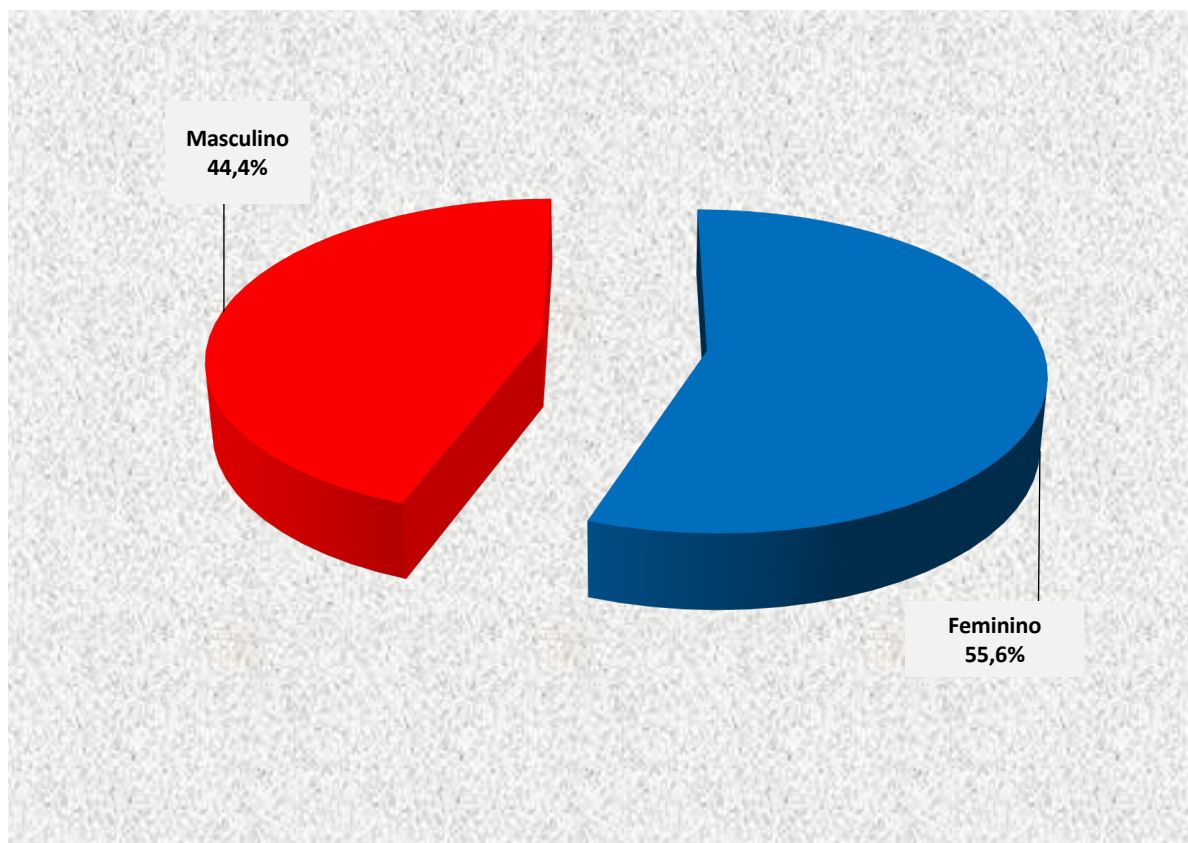


A amostra geral do estudo foi composta de 144 pacientes, sendo 80 do sexo feminino (55.6%) e 64 do sexo masculino (44.4%), não sendo estatisticamente significativa ($p = 0.2113$), a diferença entre estas proporções, como mostra a tabela 1.

Tabela 1: Distribuição segundo o sexo, CEMEC, junho-julho/2019

Sexo	Pacientes	%
Feminino	80	55.6%
Masculino	64	44.4%
Total	144	100.0%

$p = 0.2113$ Teste Qui-Quadrado Aderência

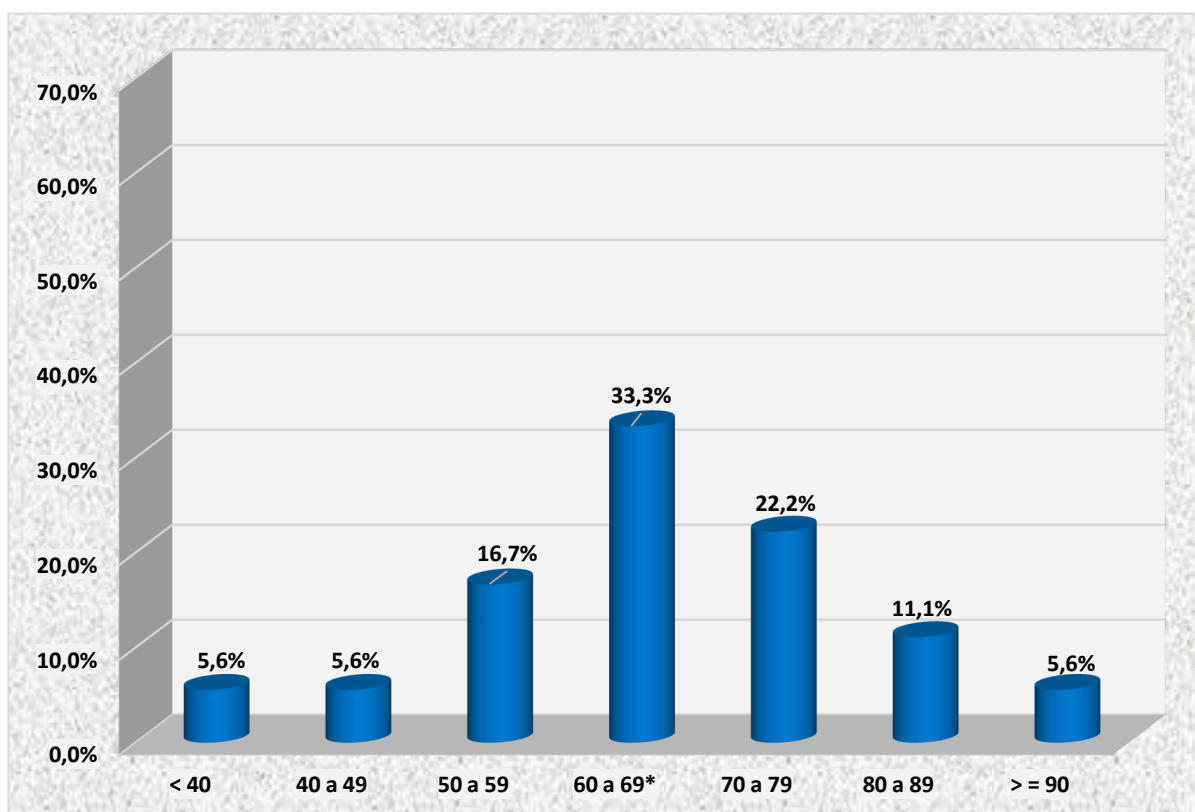
Gráfico 1: Distribuição segundo o sexo, CEMEC, junho-julho/2019

A idade dos pacientes a época do diagnóstico, variou entre 37 e 90 anos, com mediana em 65 anos, média aritmética de 66.5 anos e desvio padrão de ± 13.0 . A faixa etária entre 60 e 69 apresentou proporção (33.3%) estatisticamente significativa ($*p < 0.0001$), em relação as demais, como mostra a tabela tabela 2.

Tabela 2: Distribuição segundo a faixa etária ao diagnóstico

Faixa etária ao diagnóstico (anos)	Pacientes	%
< 40	8	5.6%
40 a 49	8	5.6%
50 a 59	24	16.7%
60 a 69*	48	33.3%
70 a 79	32	22.2%
80 a 89	16	11.1%
> = 90	8	5.6%
Total	144	100.0%
Mín / Média \pm DP / Máx	37 / 66.5 \pm 13.0 / 90	

* $p < 0.0001$ Teste Qui-Quadrado Aderência

Gráfico 2: Distribuição segundo a faixa etária ao diagnóstico

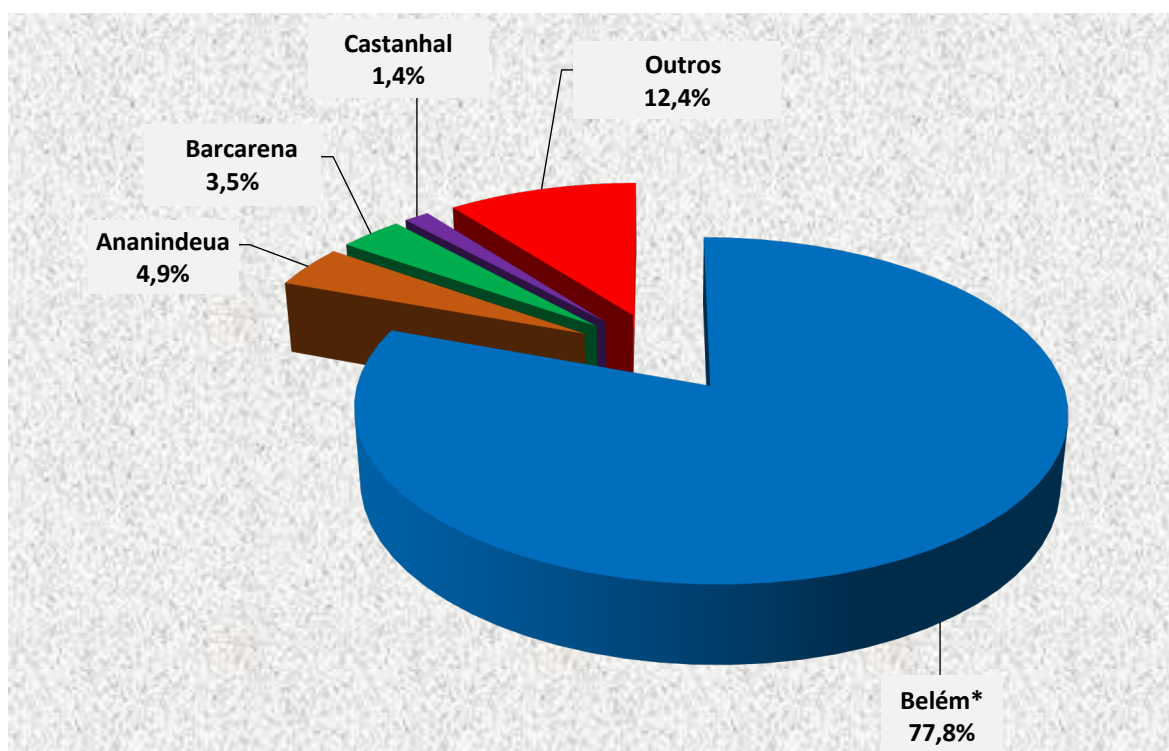
*p < 0.0001 Teste Qui-Quadrado Aderência

Uma proporção estatisticamente significativa (*p < 0.0001) dos pacientes, residiam na capital do estado (77.8%), seguido do município de Ananindeua (4.9%), Barcarena (3.5%) e Castanhal (1.4%). As demais localidades de residência dos pacientes, se distribuíram em diversos outros municípios, que representaram 11,8% do total da amostra, conforme tabela 3.

Tabela 3: Distribuição dos casos-controles por município, CEMEC, junho-julho/2019

Residência dos pacientes		Frequência	% (N = 144)
Residência			
	Capital*	112	77.8%
	Interior	32	22.2%
Município			
	Belém*	112	77.8%
	Ananindeua	7	4.9%
	Barcarena	5	3.5%
	Castanhal	2	1.4%
	Outros	18	12.4%

*p < 0.0001 Teste Qui-Quadrado Aderência

Gráfico 3: Distribuição dos casos-controles por município, CEMEC, junho-julho/2019

*p < 0.0001 Teste Qui-Quadrado Aderência

As profissões/ocupações dos pacientes da amostra, foram bastante diversificadas, sendo que as maiores proporções que apresentaram significância estatística (*p < 0.0001), foram a dos aposentados/pensionistas (22.9%) e das mulheres Do Lar (22.9%). Outras com maiores proporções foram a de agricultor (7.6%), pedreiro (6.9%) e autônomo (4.2%), como mostra a tabela 4.

Tabela 4: Distribuição segundo a residência, CEMEC, junho-julho/2019

Profissão / Ocupação	Pacientes	%
Aposentado / Pensionista*	33	22.9%
Do Lar*	33	22.9%
Agricultor	11	7.6%
Pedreiro	10	6.9%
Autônomo	6	4.2%
Motorista	5	3.5%
Costureira	4	2.8%
Comerciante	3	2.1%
Pescador	3	2.1%
Outras	21	14.6%
Não Informado	15	10.4%
Total	144	100.0%

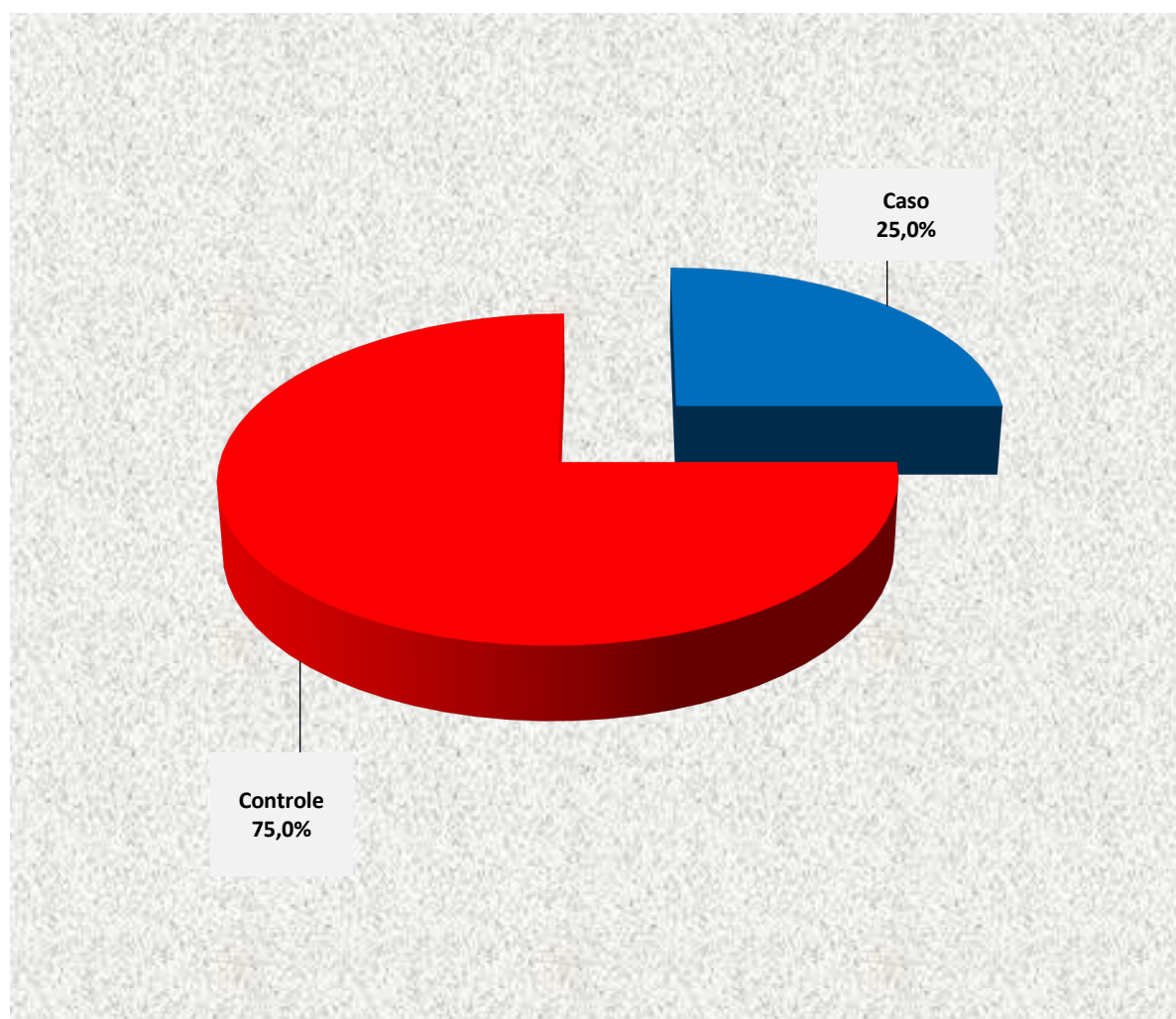
*p < 0.0001 Teste G Aderência

A amostra para o estudo foi composta de 36 pacientes no grupo caso e 108 pacientes no grupo controle, onde foi realizado o pareamento na constante de 3 pacientes do grupo controle, para cada paciente do grupo caso. O pareamento foi realizado através das variáveis sexo e idade, conforme mostra a tabela 5.

Tabela 5: Pareamento caso-controle, segundo o sexo e a idade, CEMEC, junho-julho/2019

Grupo	N	Sexo		Idade			
		Feminino	Masculino	Mín	Máx	Média	± DP
Caso	36	20 (55.6%)	16 (44.4%)	37	90	66.5	± 13.0
Controle	108	60 (55.6%)	48 (44.4%)	37	90	66.5	± 13.0

Gráfico 5: Grupos de estudo, CEMEC, junho-julho/2019



Nos pacientes do grupo caso, o câncer estava localizado na região, em sua maioria estatisticamente significativa ($*p < 0.0001$) na região da cabeça e pescoço

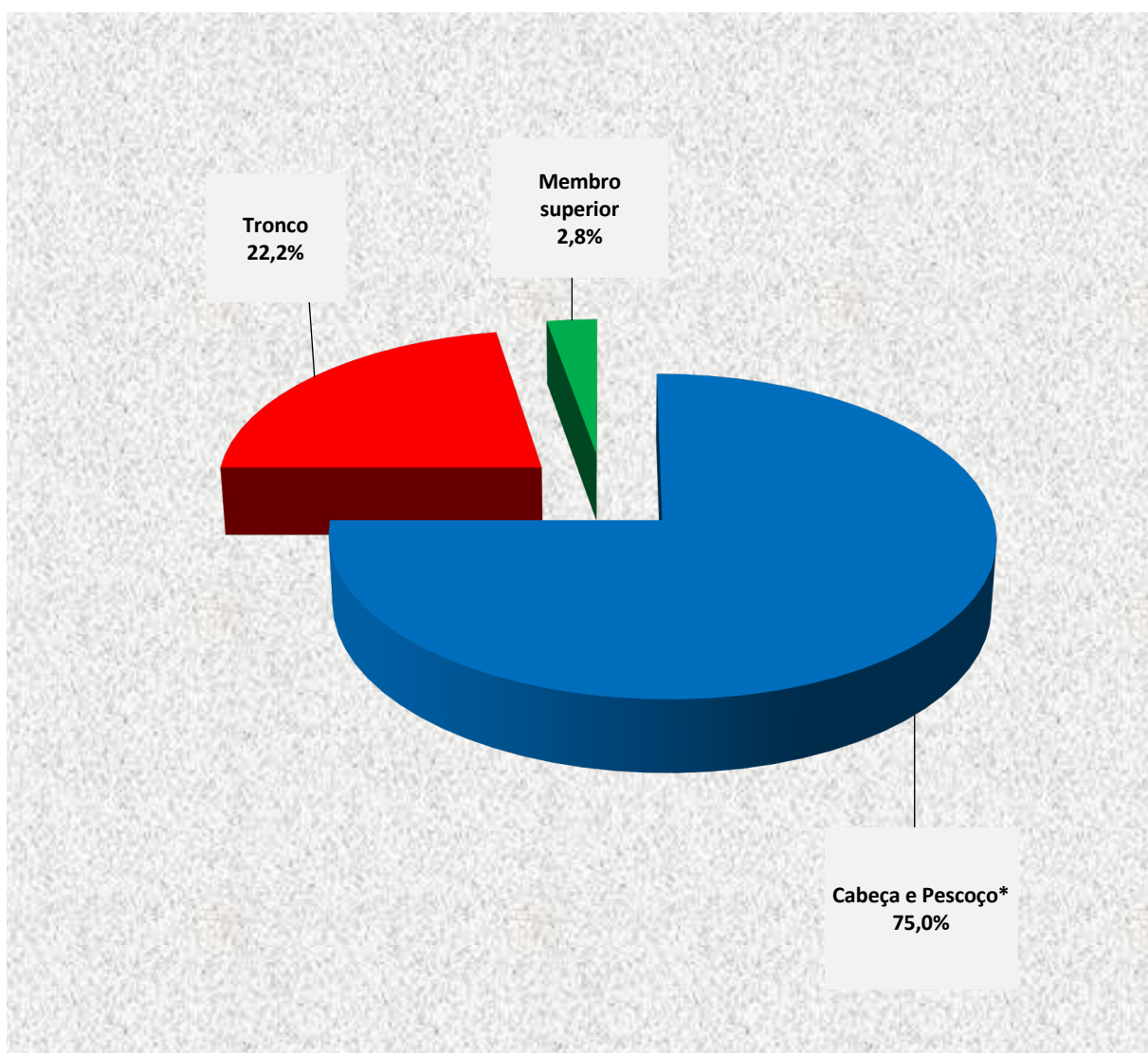
(75.0%), seguido do tronco (2.2%) e do membro superior (2.8%), como mostra a tabela 6.

Tabela 6: Distribuição segundo a região afetada pelo câncer, CEMEC, junho-julho/2019

Região	Pacientes	%
Cabeça e Pescoço*	27	75.0%
Tronco	8	22.2%
Membro superior	1	2.8%
Total	36	100.0%

*p < 0.0001 Teste G Aderência

Gráfico 6: Distribuição segundo a região afetada pelo câncer, CEMEC, junho-julho/2019



*p < 0.0001 Teste G Aderência

Na região da cabeça e pescoço, a localização de maior proporção foi a do nariz (33.3%), mas apesar disso, não se apresentou estatisticamente significativa ($p = 0.1292$) em relação as demais. Foi identificado também o câncer na região orbital (18.5%), auricular (11.1%), na frente e no lábio (7,4% ambos) assim como na região temporal (3.7%), além de outras regiões da face (18.5%).

Na região do tronco, o tórax anterior foi o mais afetado (25.0%) e no membro superior foi encontrado apenas 1 (um) caso localizado no ombro esquerdo, como mostra a tabela 7.

Tabela 7: Distribuição segundo a localização do câncer, CEMEC, junho-julho/2019

Local / Região	Frequência	% (N = 36)
Cabeça e Pescoço		n = 27
Nariz*	9	33.3%
Restante da Face	5	18.5%
Região Orbital	5	18.5%
Auricular	3	11.1%
Frente	2	7.4%
Lábio	2	7.4%
Região Temporal	1	3.7%
Tronco		n = 08
Tórax Anterior	2	25.0%
Dorso	1	12.5%
Escapular Esquerda	1	12.5%
Esterno	1	12.5%
Infraescapular Esquerda	1	12.5%
Lombar Direita	1	12.5%
Supraclavicular Direita	1	12.5%
Membro superior		n = 01
Ombro esquerdo	1	100.0%

* $p = 0.1292$ Teste G Aderência

Em relação aos subtipos encontrados na amostra, o Nodular-Ulcerativo foi o que apresentou proporção estatisticamente significativa ($*p < 0.0001$), em relação aos demais identificados (66,7%), seguido do pigmentado (25.0%), do infiltrativo (5.6%) e do superficial (2.8%), conforme tabela 8.

Tabela 8: Distribuição segundo classificação histológica, CEMEC, junho-julho/2019

Subtipos	Pacientes	%
Nodular-Ulcerativo*	24	66.7%
Pigmentado	9	25.0%
Infiltrativo	2	5.6%
Superficial	1	2,8%

*p < 0.0001 Teste G Aderência

A Hidroclorotiazida foi avaliada, nos dos grupos de estudo em relação ao uso desta droga, sua frequência e a dosagem ingerida. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa ($p = 0.5050$), entre as proporções do uso entre o grupo caso (30.6%) e o grupo controle (14.8%).

A frequência de uso foi classificada em relação aos que nunca usaram; aos que já fizeram uso da droga e os que fizeram alto uso, sendo considerado para estes uma dosagem maior ou igual a 27.000 mg, não sendo encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos, também em relação ao consumo ($p = 0.6572$), como mostra a tabela 9.

Tabela 9: Distribuição segundo o uso da Hidroclorotiazida, CEMEC, junho-julho/2019

Uso da Hidroclorotiazida	Grupo de estudo				p-valor
	Caso (n=36)		Controle (n=108)		
Faz uso					0.5050
Sim	11	30.6%	16	14.8%	
Não	25	69.4%	92	85.2%	
Frequência de uso					0.6572
Algun uso	3	8.3%	6	5.6%	
Alto uso (≥ 27.000)	8	22.2%	10	9.3%	
Nunca usou	25	69.4%	92	85.2%	

*p < 0.0001 Teste G Aderência

Foi identificado o uso de outras drogas pelos pacientes da amostra, sendo em menor proporção de consumo no grupo caso, em relação ao grupo controle.

A classificação de medicamentos com maior proporção de consumo em ambos os grupos foi o Bloqueador do Receptor de Angiotensina II (33.3%-48.1%), seguido da classe dos AAS (19.4% - 20.4%) e das estatinas (16.7% - 28.7%), como mostra a tabela 10.

Tabela 10: Distribuição segundo consumo de outras drogas, CEMEC, junho-julho/2019

Outras drogas	Grupo de estudo				Odds Ratio (IC 95%)
	Caso (n=36)		Controle (n=108)		
Bloqueadores do Receptor de Angiotensina II	12	33.3%	52	48.1%	0.53 (0.24-1.19)
AAS	7	19.4%	22	20.4%	0.94 (0.37-2.44)
Estatina	6	16.7%	31	28.7%	0.49 (0.19-1.31)
Metformina	6	16.7%	17	15.7%	1.07 (0.39-2.96)
Bloqueador do canal de cálcio	4	11.1%	18	16.7%	0.62 (0.20-1.99)
Sulfoniureia	3	8.3%	4	3.7%	2.36 (0.50-11.11)
IECA	3	8.3%	4	3.7%	2.36 (0.50-11.11)
Betabloqueador	2	5.6%	11	10.2%	0.51 (0.11-2.46)
Diuréticos (furosemida, espironolactona)	2	5.6%	5	4.6%	1.12 (0.30-4.24)
Amiodarona	0	0.0%	1	0.9%	---

Foi construída a equação de regressão logística para o cálculo da Odds ratio, sendo a presença de câncer considerada como variável dependente, em relação ao uso da Hidroclorotiazida.

Ao analisar a odds ratio para o câncer, em relação a frequência de uso da droga, observou-se um odds ratio de 2.53 (IC 1.04 – 6.14) entre os indivíduos que fazem uso da droga.

Em relação a dosagem do medicamento, a maior odds ratio foi encontrada no grupo de pacientes que consumiram doses maiores ou iguais a 27.000mg com odds ratio 2.80; IC 1.01 – 7.77, como mostra a tabela 11.

Tabela 11: Odds ratio na regressão logística do câncer em relação ao uso da hidroclorotiazida, CEMEC, junho-julho/2019

Uso de Hidroclorotiazida	Grupo Caso	Grupo Controle	OR	95% IC
Faz uso				
Sim	11	16	2.53	1.04 - 6.14
Não	25	92	1.00 (Ref)	
Dosagem (mg)				
9.000 a 17.999	1	4	0.74	0.08 – 6.87
18.000 a 26.999	2	2	3.11	0.42 – 22.98
≥ 27.000	8	10	2.80	1.01 – 7.77

5 DISCUSSÃO

Dentre os principais fatores de risco para carcinoma basocelular estão a idade, o sexo masculino e a exposição aos raios ultravioletas (UV), justificando o fato desta malignidade surgir principalmente em idosos e regiões fotoexpostas, como a cabeça e pescoço²¹⁻²³. Evidências sugerem ainda que a exposição UV intermitente é a que mais associa-se ao CBC, enquanto a contínua ao CEC e que apesar de mais prevalente em idosos, a incidência em pacientes jovens vem aumentando com os anos, principalmente em mulheres, por exposição a máquinas bronzeadoras²⁴⁻²⁶.

A literatura relata a região de cabeça e pescoço como a mais acometida pelo CBC: Scrivener e colaboradores²⁴ relatam que 89,6% dos casos localizam-se nesta região, sendo a área nasal a mais acometida (25,5%)²⁴ e o estudo epidemiológico de Verkouteren realizado com a população britânica, bem como o de Kumar realizado na Ásia, também corroboram este achado²⁶⁻²⁷. Neste trabalho, 75% dos casos (n = 27) de CBC concentraram-se na região da cabeça e pescoço (p < 0.0001), sendo que destes, 33% (n = 9) localizaram-se no nariz (p = 0.1292). Portanto, a região da cabeça e pescoço de fato mostrou-se como a principal acometida pelo CBC, contudo não houve uma relevância estatística significativa, apesar de maior frequência, na região nasal, não podendo afirmar-se que esta é a área mais acometida.

Apesar da literatura majoritariamente citar o sexo masculino como fator de risco, neste estudo 55,6% dos casos eram do sexo feminino, apesar de não haver diferença estatística significativa (p = 0.2113) entre os gêneros, achado também do estudo de Kumar e colaboradores²⁷. Mais de 72% dos casos possuíam idade maior ou igual a 60 anos, e houve uma diferença estatística significativa no intervalo de 60 a 69 anos (p < 0.0001), em concordância com os achados da maioria dos autores que mostra maior prevalência em idosos. Não foram avaliadas, por falta de informação disponível, a forma e quantidade de exposição aos raios UV, uso de fotoprotetores, bem com o fototipo dos pacientes. Porém, não parece haver uma mudança de hábito à exposição solar e/ou do fototipo do paciente pelo simples fato do uso ou não da hidroclorotiazida, o que provavelmente não iria influenciar a análise.

Neste estudo, a ocupações que apresentou relevância estatística significativa foi a de domésticas/do lar. Não foi possível determinar a ocupação majoritária do idoso ao longo de sua vida no grupo dos aposentados/pensionistas, por falta de informação. Já o grupo de domésticas/do lar, majoritariamente do sexo feminino, está de acordo

com o achado da predominância deste sexo entre os casos. No estudo de Kumar²⁷, realizado na Ásia, a ocupação mais relacionada com o desenvolvimento do CBC no sexo feminino, foi o de doméstica/do lar, corroborando os achados citados acima. Foi descrito que naquela região, a população era predominantemente rural e as pacientes que eram domésticas, eram expostas a grandes quantidades de radiações UV, sobretudo no período de plantio e colheita. As outras ocupações com maiores proporções de incidência do CBC foram a de agricultor (7.6%) e pedreiro (6.9%).

Segundo a maioria dos autores, os principais subtipos histológicos são: nodular, superficial, morfeia-simile, infiltrativo²⁴⁻²⁹. Neste estudo, o subtipo nodular representou 66,7% dos casos (n = 24), com significância estatística (p < 0.0001), seguido do subtipo pigmentado (25%), infiltrativo 5,6% e por fim o superficial (2,8%). O subtipo nodular é de fato apontado em todos os estudos como o subtipo mais comum, contudo há divergência na literatura quanto a segunda colocação. Alguns estudos sugerem o infiltrativo como o segundo mais frequente²⁹⁻³⁰, enquanto outros apontam o superficial nesta posição^{28, 31-33}. Neste estudo optou-se por separar o subtipo pigmentado do nodular, o que não é feito por alguns autores. Desconsiderando essa separação, o subtipo infiltrativo mostra-se como o segundo mais relevante entre os casos, isto vai de encontro a maior parte da literatura nacional que aponta o superficial no segundo lugar. Contudo os estudos epidemiológicos brasileiros investigam em sua maioria populações antes dos anos 2000 e já é mostrado em estudos recentes que há uma tendência ao decréscimo da incidência do subtipo superficial e crescimento do infiltrativo³⁰.

A dose cumulativa de hidroclorotiazida, no Brasil, é uma variável mais relacionada e dependente do tempo de uso do que a dose, pois no país a hidroclorotiazida é, na imensa maioria dos casos, prescrita com a posologia de 25mg por dia. Portanto, apesar de não ter sido analisada, pode-se supor que a relação não esteja associada intensidade do uso, uma variável mais dependente da dose. Neste trabalho optou-se por considerar alto uso como uma dose cumulativa maior ou igual a 27.000mg, correspondendo a 3 anos ou mais de uso contínuo do medicamento. A faixa de corte para consideração de alto uso varia conforme as literaturas atuais, usando valores entre 3 a 6 anos, não havendo um consenso sobre o que de fato representa dosagem alta. Optou-se também por desconsiderar como usuário do medicamento caso este tenha sido iniciado em período menor ou igual a 1 ano antes da data índice. Isto é amplamente utilizado nos estudos caso-controle para permitir

um tempo razoável entre causa (uso do medicamento) e desfecho, estando em linha com a maioria dos estudos que utiliza o corte entre 6 meses e 2 anos.

Neste trabalho observou-se risco 2,5 vezes maior de desenvolver CBC nos usuários da hidroclorotiazida e uma tendência ao aumento do risco quanto maior o período de exposição ao medicamento. Esta relação, contudo, é controversa. Dois estudos demonstram positividade nesta relação: o primeiro de Pedersen e colaboradores¹⁵, com 71.533 casos de CBC e 8.629 de CEC, evidenciando que o alto uso cumulativo de hidroclorotiazida ($\geq 50.000\text{mg}$) associava-se ao risco aumentado de CBC (OR 1.29 e IC 95% 1.23 – 1.35) e CEC (OR 3.98 e IC 95% 3.68 – 4.31) com clara correlação positiva quanto maior a dose-cumulativa em ambos os casos. O segundo de Nardone e colaboradores³³, um estudo de coorte com 15.166 pacientes expostos ao uso de tiazídicos. A conclusão foi uma correlação positiva do uso com CEC (OR 2.97 e IC 95% 2.33-3.79) e CBC (OR 1.73 e IC 95% 1.49-2.02).

Por outro lado, algumas evidências sugerem não haver a relação entre o tiazídicos e CBC, bem como mostram que a relação não é classe-dependente, mas sim droga-dependente: o caso-controle de Ruitter e colaboradores³⁴ não encontrou relação entre CBC e diurético tiazídico (OR 1.00 e IC 95% 0.95 – 1.05), mostrando aumento do risco apenas com uso de diuréticos de alça (OR 1.07 e IC 95% 1.01 – 1.13), enquanto Jensen e colaboradores³⁵ encontraram esta relação apenas com a espironolactona (OR 1.04 e IC 95% 1.01-1.07). Já Schmidt e colaboradores³⁶ encontraram risco aumentado de CEC com uso de diuréticos poupadores de potássio, mas não evidenciaram relação entre CBC e diuréticos tiazídicos. Estes autores encontraram ainda uma relação entre CBC e uso de outros medicamentos anti-hipertensivos: antagonistas dos receptores de angiotensina, betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio. Robison e colaboradores¹⁴ evidenciaram um aumento do risco de CBC precoce (pacientes com 50 anos ou menos) e CEC em indivíduos com uso de agentes fotossensibilizantes, contudo ao restringir a análise exclusivamente a diuréticos tiazídicos, evidenciaram discreto aumento no risco exclusivamente de CEC.

O objetivo inicial deste trabalho era avaliar a relação da hidroclorotiazida com CEC e CBC, contudo foram coletados apenas 6 casos de CEC e conseqüentemente 18 controles. Nenhum dos casos de CEC utilizava hidroclorotiazida, o que resultou em amostra insatisfatória do ponto de vista estatístico, impossibilitando a estimativa de

causa e desfecho (*odds ratio*) neste grupo. Preferiu-se, portanto, excluir este grupo para evitar vieses.

Embasando ainda mais a correlação positiva, uma recente metanálise³⁷ de estudos observacionais envolvendo 9 estudos (7 caso-controle e 2 coorte), 7 destes citados acima, concluiu que de fato há relação do uso de diuréticos tiazídicos com o aumento do risco de CEC (OR 1.86 e IC 95% 1.23-2.80) e CBC (OR 1.19 e IC 95% 1.02 – 1.38) e que a associação é ainda mais proeminente com o uso da hidroclorotiazida isolada ou combinada a outros medicamentos. A literatura atual converge, portanto, para o entendimento de que a hidroclorotiazida de fato possui uma relação de risco com o CPNM, principalmente relacionado a uma grande dose cumulativa.

Como citado anteriormente, outros estudos evidenciaram correlação positiva de outras drogas e o CPNM. Neste estudo, outros medicamentos avaliados não apresentaram a mesma correlação, o que vai no sentido oposto às evidências destes outros autores. Apesar disto, este fato reforça ainda mais a correlação isolada da hidroclorotiazida, pois estes outros fármacos, possíveis confundidores, foram assim descartados como fatores envolvidos no risco.

Este é o primeiro caso-controle de base populacional realizado na região do Norte do Brasil acerca do uso de hidroclorotiazida e carcinoma basocelular. A alta incidência deste tipo de câncer é um problema de saúde pública, portanto o reconhecimento de novos fatores de risco auxiliará na prevenção primária e/ou secundária, conseqüentemente implicando na redução de novos casos. Quase a totalidade dos estudos acerca dessa relação foram conduzidos no exterior, sendo importante a realização deste estudo que reflete a realidade da população brasileira.

Outro ponto forte do trabalho reside no fato de que a hidroclorotiazida, no Brasil, é comumente usada como diurético isolado em monoterapia ou em associação a outra classe medicamentosa, o que não é praxe no exterior. Em alguns estudos internacionais, por exemplo, relata-se que o uso da hidroclorotiazida é comumente associado a amilorida, um diurético poupador de potássio, o que torna a análise da relação classe-dependente e não droga-dependente, tornando-se um fator de confundimento.

Os casos foram selecionados a partir de confirmação histopatológica e os controles a partir de registro de prontuários do CEMEC. Manteve-se uma proporção de 3 controles para cada caso, pareados por idade e sexo, minimizando potenciais

variáveis de confusão. O viés de seleção provavelmente não ocorreu, pois todos os casos de CBC foram selecionados mediante confirmação por laudo histopatológico, sem conhecimento prévio de uso ou não de hidroclorotiazida, conferindo alta confiabilidade no diagnóstico. O viés do observador, quando necessário, foi mitigado através de cegamento do entrevistador que não conhecia a condição de caso ou controle do entrevistado.

Algumas limitações deste estudo foram a necessidade de confiança no conteúdo do prontuário e uso posológico correto da hidroclorotiazida por parte do paciente. O viés de memória é inerente aos estudos caso-controle, pois independente do uso de dados contidos no prontuário e/ou entrevistas pessoais, sendo ambos dependentes da lembrança do paciente acerca de seus próprios dados. Outra limitação inerente à este tipo de estudo é a impossibilidade de estimar a incidência da doença, devido a informação entre exposição e desfecho ser obtida após a ocorrência da doença, não podendo distinguir-se nítida cronologia entre a exposição e o desfecho.

O intervalo de confiança obtido neste trabalho é maior quando comparado ao de outros estudos e isso se deve principalmente ao tamanho reduzido da amostra. A obtenção dos dados restringiu-se aos disponíveis em um centro de pesquisa, os quais não são digitalizados e em certas ocasiões não coletados de forma adequada. Diferentemente de alguns estudos internacionais onde os registros foram obtidos a partir de banco de dados nacionais completos acerca do uso pregresso de drogas e prescrições prévias de pacientes cadastrados no serviço de saúde do determinado país. No Brasil, este banco de dados inexistente, sendo necessário, na maioria dos estudos, a coleta *in loco* dos dados necessários para a condução da pesquisa, isto quando estão disponíveis.

6 CONCLUSÃO

Este trabalho encontrou associação entre o uso e dose cumulativa de hidroclorotiazida com o carcinoma basocelular, descartando correlação com outras drogas utilizadas entre os participantes dos grupos. Determinou-se que o principal subtipo histológico foi o nodular-ulcerativo e que a principal região acometida foi o nariz. Contudo, a casualidade não pode ser estabelecida simplesmente por um estudo observacional, sendo necessários estudos adicionais, que controlem possíveis fatores confundidores, como a exposição solar, para confirmar com clareza a associação entre hidroclorotiazida e o carcinoma basocelular.

Um aumento do risco, mesmo que mínimo, da associação entre hidroclorotiazida com câncer não melanoma, pode contribuir para o aumento significativo da incidência desta malignidade. Enquanto não se confirma definitivamente a relação, o uso deste fármaco deve ser feito com cautela, priorizando-se outros anti-hipertensivos de primeira linha sempre que possível. Pacientes que já o utilizam devem ser educados para uma fotoexposição protegida e rastreados para novas lesões suspeitas que porventura venham a surgir em sua pele.

REFERÊNCIAS

1. INCA - Instituto Nacional de Câncer - Estimativa 2018 - Brasil [Internet]. www1.inca.gov.br. 2019 [cited 20 September 2019]. Available from: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/casos-taxas-brasil.asp>
2. Roewert-Huber J, Lange-Asschenfeldt B, Stockfleth E, Kerl H. Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. *British Journal of Dermatology*. 2007;157:47-51.
3. Lear W, Dahlke E, Murray C. Basal Cell Carcinoma: Review of Epidemiology, Pathogenesis, and Associated Risk Factors. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2007;11(1):19-30.
4. Rubin A, Chen E, Ratner D. Basal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(21):2262-2269.
5. Salasche S. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2000;42(1):S4-S7.
6. Non-melanoma skin cancer risk factors [Internet]. Cancer Research UK. 2019 [cited 2 February 2019]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/non-melanoma-skin-cancer/risk-factors#heading-Eleven>
7. Skin Cancer (Non-Melanoma) - Risk Factors and Prevention [Internet]. Cancer.Net. 2019 [cited 2 February 2019]. Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/skin-cancer-non-melanoma/risk-factors-and-prevention>
8. Câncer da pele - Sociedade Brasileira de Dermatologia [Internet]. Sbd.org.br. 2019 [cited 2 February 2019]. Available from: <http://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/doencas-e-problemas/cancer-da-pele/64/#prevencao>
9. Karagas M, Stukel T, Umland V, Tsoukas M, Mott L, Sorensen H et al. Reported Use of Photosensitizing Medications and Basal Cell and Squamous Cell Carcinoma of the Skin: Results of a Population-Based Case–Control Study. *Journal of Investigative Dermatology*. 2007;127(12):2901-2903.
10. Malachias M, Souza W, Plavnik F, Rodrigues C, Brandão A, Neves M et al. Capítulo 7 – Tratamento Medicamentoso. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2016;107(3).
11. Moore D. Drug-Induced Cutaneous Photosensitivity. *Drug Safety*. 2002;25(5):345-372.
12. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 98, Painting, Firefighting, and Shiftwork. Lyon: WHO; 2010.

13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. A Gerência de Farmacovigilância alerta sobre o aumento do risco de câncer de pele não-melanoma decorrente do uso cumulativo de hidroclorotiazida. Brasília - DF: Gerência de Fármaco Vigilância; 2018.
14. Robinson S, Zens M, Perry A, Spencer S, Duell E, Karagas M. Photosensitizing Agents and the Risk of Non-Melanoma Skin Cancer: A Population-Based Case–Control Study. *Journal of Investigative Dermatology*. 2013;133(8):1950-1955.
15. Pedersen S, Gaist D, Schmidt S, Hölmich L, Friis S, Pottegård A. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;78(4):673-681.e9.
16. European Medicines Agency. PRAC recommendations on signals. London-UK: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC); 2018 p. 7-8.
17. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Dezembro Laranja: nota oficial da Sociedade Brasileira de Dermatologia sobre a hidroclorotiazida [Internet]. 2018. Available from: <http://www.sbd.org.br/noticias/dezembro-laranja-informe-da-sociedade-brasileira-de-dermatologia-sobre-a-hidroclorotiazida/>
18. Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia. Posicionamento da SBGG quanto ao alerta emitido pela ANVISA a respeito do uso de hidroclorotiazida e possível aumento do risco de câncer de pele não-melanoma [Internet]. 2018. Available from: <https://sbgg.org.br/hidroclorotiazida-e-maior-risco-para-desenvolvimento-de-cancer-de-pele-nao-melanoma/>
19. Friedman G, Asgari M, Warton E, Chan J, Habel L. Antihypertensive Drugs and Lip Cancer in Non-Hispanic Whites. *Archives of Internal Medicine*. 2012;172(16):1246.
20. Pottegård A, Hallas J, Olesen M, Svendsen M, Habel L, Friedman G et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *Journal of Internal Medicine*. 2017;282(4):322-331.
21. Rosso S, Zanetti R, Martinez C, et al. The multicentre south European study 'Helios'. II: Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer* 1996;73(11):1447–54. 14.
22. Zanetti R, Rosso S, Martinez C, et al. The multicentre south European study 'Helios'. I: Skin characteristics and sunburns in basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer* 1996;73(11):1440–6
23. Telfer, N. , Colver, G. and Morton, C. (2008), Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *British Journal of Dermatology*, 159: 35-48.
24. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *British Journal of Dermatology*. 2002;147(1):41-47.

25. Chinem V, Miot H. Epidemiologia do carcinoma basocelular. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2011;86(2):292-305.
26. Verkouteren J, Ramdas K, Wakkee M, Nijsten T. Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review. *British Journal of Dermatology*. 2017;177(2):359-372.
27. Kumar S, Mahajan B, Kaur S, Yadav A, Singh N, Singh A. A Study of Basal Cell Carcinoma in South Asians for Risk Factor and Clinicopathological Characterization: A Hospital Based Study. *Journal of Skin Cancer*. 2014;2014:1-9.
28. Cameron M, Lee E, Hibler B, Barker C, Mori S, Cordova M et al. Basal cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80(2):303-317.
29. Mantese Sônia Antunes Oliveira, Berbert Alceu Luiz Camargo V., Gomides Mabel Duarte Alves, Rocha Ademir. Carcinoma basocelular - Análise de 300 casos observados em Uberlândia - MG. *An. Bras. Dermatol.* [Internet]. 2006 Mar [cited 2019 Oct 25]; 81(2): 136-142.
30. Arits A, Schlangen M, Nelemans P, Kelleners-Smeets N. Trends in the incidence of basal cell carcinoma by histopathological subtype. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010;25(5):565-569.
31. Nasser Nilton. Epidemiologia dos carcinomas basocelulares em Blumenau, SC, Brasil, de 1980 a 1999. *An. Bras. Dermatol.* [Internet]. 2005 Aug [cited 2019 Oct 25]; 80(4): 363-368.
32. Bandeira Aurilene Monteiro, Bandeira Valdir, Silva José Figueredo da, Mazza Edmilson. Carcinomas basocelulares: estudo clínico e anatomopatológico de 704 tumores. *An. Bras. Dermatol.* [Internet]. 2003 Feb [cited 2019 Oct 25]; 78(1): 23-34.
33. Nardone B, Majewski S, Kim A, Kiguradze T, Martinez-Escala E, Friedland R 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;40(3):249-255.
34. Rüter R, Visser L, Eijgelsheim M, Rodenburg E, Hofman A, Coebergh J 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(13):2467-2472.
35. Jensen A, Thomsen H, Engebjerg M, Olesen A, Sørensen H, Karagas M. Use of photosensitising diuretics and risk of skin cancer: a population-based case-control study. *British Journal of Cancer*. 2008;99(9):1522-1528.
36. Schmidt S, Schmidt M, Mehnert F, Lemeshow S, Sørensen H. Use of antihypertensive drugs and risk of skin cancer. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015;29(8):1545-1554.

37. Shin D, Lee E, 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. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2019;11(4):247-255.

APÊNDICES

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: AVALIAÇÃO DO USO DE HIDROCLOROTIAZIDA EM PACIENTES COM CARCINOMA BASOCELULAR ATENDIDOS EM AMBULATÓRIOS DE DERMATOLOGIA.

Eu, _____, RG nº _____, estou sendo convidado a participar desta pesquisa cujo objetivo é “AVALIAÇÃO DO USO DE HIDROCLOROTIAZIDA EM PACIENTES COM CARCINOMA BASOCELULAR ATENDIDOS EM AMBULATÓRIOS DE DERMATOLOGIA”. A minha participação será no sentido de responder a questionários de avaliação.

Fui informado de que esta pesquisa será benéfica para mim no sentido de que os dados obtidos serão utilizados para a construção de um documento científico, que será enviado para a Coordenação do Curso de Medicina do CESUPA e posteriormente publicado. Estou ciente de que as informações obtidas serão utilizadas somente para esta pesquisa e não serão divulgadas quaisquer informações que possam me identificar (nome, imagem, nº documento), além de que o questionário com as respostas não exige nenhum dado que possa me identificar.

Fui informado de que posso me recusar a participar do estudo ou retirar meu consentimento em qualquer momento, sem a necessidade de me justificar e sem que isso me traga quaisquer tipos de prejuízo e que, em caso de dano pessoal diretamente provocado pelos procedimentos adotados pelos pesquisadores, eu terei direito às indenizações legalmente estabelecidas.

Tenho o direito ser informado a respeito da pesquisa em qualquer momento do estudo para esclarecimento de dúvidas. Além disso, este termo será entregue em duas vias, ficando uma cópia comigo e outra com o pesquisador.

Enfim, estou ciente de que este trabalho será realizado com recursos próprios dos pesquisadores, não tendo financiamento ou co-participação de nenhuma instituição de pesquisa e que não haverá despesas pessoais para mim em qualquer fase do estudo, assim como não terei direito a nenhum pagamento por minha participação.

ESCLARECIMENTO DE DÚVIDAS:

Caso o participante precise entrar em contato com algum dos pesquisadores (Pedro Henrique Pantoja Rodrigues _____, ou Rodrigo Carneiro Franco _____ ou Gabriela Athayde Amin –, poderei ligar para os mesmos a qualquer momento ou encontrá-los em local e horário determinado entre as partes.

Declaro que entendi as informações lidas ou que me explicaram sobre essa pesquisa e que conversei com os pesquisadores sobre minha decisão de participar desse estudo, ficando entendidos para mim quais são os objetivos da pesquisa, o que acontecerá durante a entrevista, quais os possíveis riscos, as garantias de anonimato e da possibilidade de receber informações a qualquer momento.

Ficou claro também que minha participação não será paga, nem terei gastos, mesmo se eu quiser desistir de participar da pesquisa e que se acontecerem danos posso pedir indenizações de acordo com a lei.

Concordo voluntariamente em participar desse estudo podendo mudar de ideia a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem precisar explicar o porquê da

desistência, sem penalidades, prejuízo ou perda de qualquer benefício que possa ter adquirido.

Belém, ____ de _____ de 2018.

Declaro que compreendi as informações do que li ou que me foram explicadas sobre o trabalho em questão.

Concordo em participar desse estudo de forma voluntária, podendo retirar meu consentimento a qualquer momento, sem precisar de justificativas, e sem risco de penalidades, ter prejuízos ou perder qualquer benefício que posso ter adquirido.

Assinatura do paciente

Assinatura da testemunha

**(para caso de sujeitos analfabetos, semi-analfabetos
ou portadores de deficiência auditiva ou visual)**

Assinatura de quem aplicou o TCLE

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

ASSINATURA DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

Nome: Gabriela Athayde Amin

APÊNDICE B

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

<p>Sexo M (<input type="checkbox"/>) F (<input type="checkbox"/>)</p> <p>Data de Nascimento: _____</p> <p>Local de Residência: _____</p> <p>Profissão: _____</p> <p>Já fez uso de Hidroclorotiazida?</p> <p style="padding-left: 40px;">Nunca</p> <p style="padding-left: 40px;">Sim</p> <p>Se sim,</p> <p>Tempo de Uso: _____</p> <p>Dosagem (<input type="checkbox"/>) 25mg (<input type="checkbox"/>) 12,5 mg Outra: _____</p> <p>Posologia (<input type="checkbox"/>) 1x/dia Outra: _____</p> <p>Já realizou/foi diagnosticado com alguma destas condições? Qualquer câncer anterior ao câncer não melanoma, transplante de órgãos, HIV, uso de imunossupressores* (azatioprina, ciclosporina, micofenolato de mofetila)</p> <p style="padding-left: 40px;">(<input type="checkbox"/>) Sim</p> <p style="padding-left: 40px;">(<input type="checkbox"/>) Não</p>	<p>Fez/Faz uso crônico de:</p> <p>(<input type="checkbox"/>) Retinoides tópicos (tretinoína)</p> <p>(<input type="checkbox"/>) Retinoides orais (isotretinoína)</p> <p>(<input type="checkbox"/>) Tetraciclinas (doxicilina, minociclina...)</p> <p>(<input type="checkbox"/>) Macrolídeos (eritromicina, azitromicina...)</p> <p>(<input type="checkbox"/>) Amiodarona</p> <p>(<input type="checkbox"/>) AAS</p> <p>(<input type="checkbox"/>) AINES</p> <p>(<input type="checkbox"/>) Estatinas</p> <p>(<input type="checkbox"/>) Glicocorticoides</p> <p>(<input type="checkbox"/>) Outras: _____</p> <p>Possui algum destes diagnósticos?</p> <p>(<input type="checkbox"/>) Diabetes</p> <p>(<input type="checkbox"/>) DPOC</p> <p>(<input type="checkbox"/>) Doença Renal Crônica</p> <p>(<input type="checkbox"/>) Condições álcool-relacionadas</p> <p>(<input type="checkbox"/>) Ceratose Actínica</p> <p>(<input type="checkbox"/>) Psoríase</p> <p>(<input type="checkbox"/>) Dermatite Atópica</p> <p>(<input type="checkbox"/>) Outros...</p>
--	---

**APÊNDICE C – PARECER DO ORIENTADOR SOBRE A VERSÃO DO TC PARA
DEFESA PÚBLICA**

PEDRO HENRIQUE PANTOJA SOUZA RODRIGUES
RODRIGO CARNEIRO FRANCO

**AVALIAÇÃO DO USO DE HIDROCLOROTIAZIDA EM PACIENTES COM
CARCINOMA BASOCELULAR ATENDIDOS EM AMBULATÓRIO DE
DERMATOLOGIA**

Declaro junto a Coordenação do Trabalho de Curso do CESUPA que li a versão final do TC que tem como título “AVALIAÇÃO DO USO DE HIDROCLOROTIAZIDA EM PACIENTES COM CARCINOMA BASOCELULAR ATENDIDOS EM AMBULATÓRIO DE DERMATOLOGIA” e considero que a mesma se encontra em condições de submissão à banca examinadora durante a Jornada de Defesa de Trabalho de Curso do Curso de Bacharelado em Medicina do CESUPA.

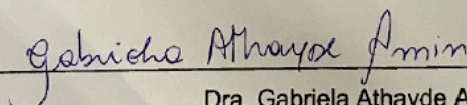
Belém 04/11/2019

Professora MSc. Gabriela Athayde Amin
Orientadora

ANEXOS**ANEXO A - ACEITE DO ORIENTADOR****ACEITE DO ORIENTADOR****CENTRO UNIVERSITÁRIO DO ESTADO DO PARÁ – CESUPA
ÁREA DE CIÊNCIAS AMBIENTAIS, BIOLÓGICAS E DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA****DECLARAÇÃO:**

Eu, Gabriela Athayde Amin, aceito orientar o trabalho intitulado "AVALIAÇÃO DO USO DE HIDROCLOROTIAZIDA EM PACIENTES COM CÂNCER NÃO MELANOMA ATENDIDOS EM AMBULATÓRIOS DE DERMATOLOGIA", no Centro de Especialidades Médicas do Centro Universitário do Estado do Pará e Universidade do Estado do Pará de autoria dos alunos Pedro Henrique Pantoja de Souza Rodrigues e Rodrigo Carneiro Franco, declarando ter conhecimento das normas de realização de Trabalhos Científicos vigentes, segundo a ABNT e o Manual de Orientações de Trabalhos Científicos do Curso de Medicina do CESUPA. Declaro ainda ter conhecimento do conteúdo do anteprojeto ora entregue para o qual dou meu aceite.

Belém, 22 de fevereiro de 20 19.



Dra. Gabriela Athayde Amin


ANEXO B - ACEITE DO ORIENTADOR**ACEITE DO CO-ORIENTADOR**

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DO ESTADO DO PARÁ – CESUPA
ÁREA DE CIÊNCIAS AMBIENTAIS, BIOLÓGICAS E DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA**

DECLARAÇÃO:

Eu, FRANCISCA REGINA OLIVEIRA CARNEIRO, aceito orientar o trabalho intitulado "AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM CÂNCER NÃO MELANOMA EM USO DE HIDROCLOROTIAZIDA: ESTUDO CASO-CONTROLE MULTICÊNTRICO", no Centro de Especialidades Médicas do Centro Universitário do Estado do Pará e Universidade do Estado do Pará de autoria dos alunos PEDRO HENRIQUE PANTOJA DE SOUZA RODRIGUES e RODRIGO CARNEIRO FRANCO, declarando ter conhecimento das normas de realização de Trabalhos Científicos vigentes, segundo a ABNT e o Manual de Orientações de Trabalhos Científicos do Curso de Medicina do CESUPA. Declaro ainda ter conhecimento do conteúdo do anteprojeto ora entregue para o qual dou meu aceite.

Belém, 22 de Fevereiro de 2019.



Dra. Francisca Regina Oliveira Carneiro

ANEXO C – TCUD

**TERMO DE CONSENTIMENTO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS**

Eu, Rodrigo Carneiro Franco;
Pedro Henrique Pontes de Souza Rodrigues;
 alunos(as) do curso de Medicina do CESUPA, Turma MD.10, solicito autorização para
 acessar os prontuários de pacientes do CEMEC (Centro de Especialidade Médica do CESUPA)
 a fim de realizar coleta de dados para a
 pesquisa Avaliação de pacientes com câncer na pele - melanoma
em uso de hidroquinona: estudo caso-controle multi-
centro
 Especialidade Dermatologia cujo orientador(a)
 é o(a) Professor(a) Gabriela Athayde Amin

Declaramos que será mantido total sigilo das informações coletadas no prontuário, de acordo
 com a recomendação da Resolução 466/12 do CNS.

Pedro Henrique Pontes de Souza Rodrigues
 Aluno(a)

Rodrigo Carneiro Franco
 Aluno(a)

Aluno(a)

Aluno(a)

Gabriela Athayde Amin
 Orientador(a)

Declaro ter ciência da pesquisa e autorizo o acesso do alunos(as) acima citados(as) aos
 prontuários solicitados.

Belém, 04 de Fevereiro de 2019.

Dra. Erica Gomes do Nascimento Cavalcante
 CRM-PA 8966
 Responsável Técnico do CEMEC

ANEXO D - PARECER COSUBSTANCIADO



UEPA - UNIVERSIDADE DO
ESTADO DO PARÁ- CENTRO
DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO USO DE HIDROCLOROTIAZIDA EM PACIENTES COM CANCER DE PELE NÃO MELANOMA ATENDIDOS EM AMBULATÓRIOS DE DERMATOLOGIA

Pesquisador: FRANCISCA REGINA OLIVEIRA CARNEIRO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 09077819.5.1001.5174

Instituição Proponente: Universidade do Estado do Pará - UEPA / Centro de Ciências Biológicas e da

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.367.019

Apresentação do Projeto:

O projeto trata de uma pesquisa para observar correlações entre o uso de Hidroclorotiazida por tempo prolongado e a incidência de Câncer de pele não melanoma, fato que vem sendo alertado por autoridades de Farmacovigilância no Brasil e no exterior. Será um estudo analítico, retrospectivo, longitudinal de caso controle.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário: Determinar se há relação entre a dose acumulativa de hidroclorotiazida e o aumento do risco de desenvolvimento do carcinoma basocelular ou carcinoma espinocelular.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios estão explícitos no projeto, assim como a forma de contorná-los.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é de grande relevância, pelo fato de que a substância Hidroclorotiazida é largamente utilizada no tratamento da Hipertensão Arterial, sendo que a incidência deste agravo no Brasil gira em torno de 25% da população.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto e TCLE ok.

Declaração da Instituição Participante de aceite do Parecer do CEP da proponente OK

Autorização para acesso aos prontuários OK

Endereço: Trav. Perebeui, 2623 (1º andar da biblioteca do Campus II da UEPA)

Bairro: Marco

CEP: 66.087-670

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3131-1781

E-mail: cep_uepa@hotmail.com



UEPA - UNIVERSIDADE DO
ESTADO DO PARÁ- CENTRO
DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E



Continuação do Parecer: 3.367.019

Cronograma atualizado para a pesquisa OK

Recomendações:

Nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1300067.pdf	03/05/2019 14:20:13		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Aceite_Instituicao_Coparticipante.pdf	03/05/2019 14:19:31	FRANCISCA REGINA OLIVEIRA CARNEIRO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCUD_CEMEC.pdf	03/05/2019 14:19:23	FRANCISCA REGINA OLIVEIRA CARNEIRO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCUD_UEPA.pdf	03/05/2019 14:19:08	FRANCISCA REGINA OLIVEIRA CARNEIRO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDetalhado.pdf	26/02/2019 13:41:45	FRANCISCA REGINA OLIVEIRA CARNEIRO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	26/02/2019 13:24:13	FRANCISCA REGINA OLIVEIRA CARNEIRO	Aceito
Folha de Rosto	FolhaderostoCEP.pdf	26/02/2019 13:22:24	FRANCISCA REGINA OLIVEIRA CARNEIRO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Trav. Perebeui, 2623 (1º andar da biblioteca do Campus II da UEPA)
Bairro: Marco **Município:** BELEM **CEP:** 66.087-670
UF: PA **E-mail:** cep_uepa@hotmail.com
Telefone: (91)3131-1781



UEPA - UNIVERSIDADE DO
ESTADO DO PARÁ- CENTRO
DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E



Continuação do Parecer: 3.367.019

BELEM, 04 de Junho de 2019

Assinado por:
João Sérgio de Sousa Oliveira
(Coordenador(a))

Endereço: Trav. Perebeui, 2623 (1º andar da biblioteca do Campus II da UEPA)

Bairro: Marco

CEP: 66.087-670

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3131-1781

E-mail: cep_uepa@hotmail.com

ANEXO E - ACEITE DA INSTITUIÇÃO CO-PARTICIPANTE**ACEITE DA INSTITUIÇÃO CO-PARTICIPANTE**

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DO ESTADO DO PARÁ – CESUPA
CENTRO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS DO CESUPA – CEMEC
ÁREA DE CIÊNCIAS AMBIENTAIS, BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA**

DECLARAÇÃO,

Declaro ter lido e concordar com o parecer ético emitido pelo CEP da instituição proponente, conhecer e cumprir as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução CNS 196/96. Esta instituição está ciente de suas responsabilidades como instituição co-participante do projeto de pesquisa intitulado: AVALIAÇÃO DO USO DE HIDROCLOROTIAZIDA EM PACIENTES COM CANCER DE PELE NÃO MELANOMA ATENDIDOS EM AMBULATÓRIOS DE DERMATOLOGIA e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos de pesquisa nela recrutados, dispondo de infra-estrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem-estar.

Belém, 29 de Abril de 2019.

Atenciosamente

Dra. Erica Gomes do Nascimento Cavalcante
CRM-PA 8966