



29 de outubro de 2018

## **Hidroclorotiazida - Associação com Câncer de Pele Não-Melanoma (carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas)**

### ***Carta Ao Profissional de Saúde,***

Com a finalidade de esclarecimento, a AstraZeneca gostaria de informá-lo:

### ***Resumo***

- Estudos farmacoepidemiológicos reportaram uma associação de câncer de pele não-melanoma (CPNM; isto é, carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas) com exposição à medicamentos contendo hidroclorotiazida (HCT)
- Pacientes em uso de HCT sozinha ou em associação com outros medicamentos devem ser informados da associação de CPNM com o uso de medicamentos contendo HCT e orientados a verificar regularmente o aparecimento de novas lesões na pele assim como alterações daquelas já existentes e reportar qualquer suspeita de lesão de pele.
- As suspeitas de lesões de pele podem ser potencialmente examinadas incluindo testes histológicos de biópsia.
- O paciente deve ser orientado quanto ao limite de exposição aos raios de sol e UV, além do uso adequado de proteção quando expostos à luz solar ou raios ultravioletas.
- O uso de HCT também pode necessitar ser cuidadosamente reconsiderado em pacientes com câncer de pele anterior

### ***Antecedentes sobre a preocupação de segurança***

Medicamentos contendo HCT são largamente utilizados para tratamento de hipertensão, assim como o edema cardíaco, hepático e nefrogênico ou insuficiência cardíaca crônica.

A AstraZeneca avaliou dados cumulativos de todas as fontes relevantes. Dois estudos farmacoepidemiológicos conduzidos em banco de dados dinamarqueses (incluindo o Registro de Câncer Dinamarquês e o Registro Nacional de Prescrição) reportaram uma associação cumulativa dose-dependente entre HCT e CPNM (isto é, carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas). As ações fotossensibilizadoras da hidroclorotiazida podem atuar como possíveis mecanismos para o CPNM.

Um estudo (1) inclui população composta por 71.533 casos de carcinoma basocelular (CBC) e 8.629 casos de carcinoma espinocelular (CEC), correspondendo a 1.430.833 e 172.462 controles populacionais, respectivamente. O uso alto de HCT ( $\geq 50.000$  mg cumulativo) foi associado com a uma taxa de probabilidade (TP) de 1,29 (intervalo de confiança (IC) de 95%) para CBC e 3,98 (IC de 95%: 3,68 – 4,31) para CEC. Uma relação dose-resposta cumulativo foi observada tanto para o CBC como para o CEC. Por exemplo, a dose cumulativa de 50.000 mg corresponde a 12,5 mg de HCT tomados diariamente durante cerca de 11 anos.

Outro estudo (2) relatou uma possível associação entre o câncer de lábio e a exposição à HCT: 633 casos de câncer de lábio foram reportados com 63.067 controles populacionais, utilizando uma estratégia de amostragem definida pelo risco. Uma relação dose-resposta cumulativa foi reportada com TP 2,1 (IC de 95%: 1.7-2.6) para usuários sempre aumentando a TP para 3,9 (3,0 – 4,9) para uso alto (~25,000 mg) e TP 7,7 (5,7 – 10,5) para dose cumulativa alta (~100,000 mg).

CPNM é um evento raro. As taxas de incidência são altamente dependentes de fenótipos de pele e outros fatores que levam a diferentes riscos de base e diferentes taxas de incidência em diferentes países. A taxa de incidência estimada varia nas diferentes regiões da Europa e são estimadas em torno de 1 a 34 casos para 100.000 habitantes por ano para CBC e 30 a 150 para 100.000 habitantes por ano para CEC.

Baseado nesta avaliação, as informações de prescrição (bula) de todos os produtos contendo HCT da AstraZeneca serão atualizadas para incluir um aviso sobre a associação de CPNM e a HCT.

Adicionalmente, o EMA (*European Medicines Agency*) recomendou recentemente que os detentores de registro de produtos contendo HCT atualizem suas bulas sobre o tema CPNM e HCT.

### ***Entre em contato para relatar***

A notificação de suspeitas de reações adversas aos medicamentos pós-comercialização é importante. Isto permite um monitoramento contínuo da balanço benefício-risco do medicamento. Pedimos aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de nossos contatos:

### ***Contatos com a empresa:***

- SAC: 0800 014 5578 / [sac@astrazeneca.com](mailto:sac@astrazeneca.com)
- Site da AstraZeneca: <https://www.astrazeneca.com.br/farmacovigilancia.html>

### ***Referências:***

[1] Pedersen et al., O Uso de Hidroclorotiazida e o risco de câncer de pele não-melanoma: Um estudo de caso-controlado nacional dinamarquês. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:673-681

[2] Pottegard A, Hallas J, Olesen M, Svendsen MT, Habel LA, Friedman GD, Friis S. Uso de Hidroclorotiazida é fortemente associado com o risco de câncer de lábio. *J Intern Med* 2017; 282: 322–331.