

Artigo de Revisão

Uso de inibidores de bomba de prótons na indução ou agravamento do lúpus eritematoso: uma revisão sistemática de literatura

Micaella Yanne Fender Lobato, José Felipe Teixeira Borges, Beatriz Cardoso Diniz,
Tainá Cristina Coelho Coelho, Murilo Nascimento Bezerra, Rita de Cássia Silva de Oliveira

Universidade do Estado do Pará, Belém, Brasil

Resumo

Introdução e objetivo: O Lúpus Eritematoso induzido por drogas (LID) é uma síndrome semelhante ao Lúpus associada de modo temporal à exposição contínua a medicamentos, muitos ainda não documentados de forma eficaz. Dessa forma, o objetivo desse estudo foi buscar na literatura científica de forma sistemática artigos primários relacionados ao uso de inibidores da bomba de prótons na indução de lúpus ou potencialização de lúpus pré-existente e verificar se a utilização de inibidores da bomba de prótons induz ou agrava o lúpus eritematoso. **Método:** foi realizada uma revisão sistemática, registrada na plataforma PROSPERO, com busca nas principais base de dados (PubMed e BVS) entre 1999 e 2022, com as palavras-chave lúpus e inibidores de bomba de prótons, a qual seguiu as recomendações PRISMA. **Resultados:** Foram encontrados relatos e séries de casos que demonstram uma importante associação entre a utilização de inibidores de bomba de prótons e o lúpus, o qual se apresenta de forma heterogênea. **Conclusão:** Sendo assim, apesar de não ser possível identificar um padrão, percebe-se que há uma associação entre essa medicação utilizada em escala global e a doença autoimune.

Palavras-chave

Inibidores da Bomba de Prótons, Lúpus Eritematoso Sistêmico, Lúpus Eritematoso Cutâneo, Doenças Autoimunes

Abstract

Introduction and aim: Drug-induced lupus erythematosus (DIL) is a lupus-like syndrome temporally associated with continuous exposure to drugs, many of which have not been effectively documented. Therefore, the aim of this study was to systematically search the scientific literature for primary articles related to the use of proton pump inhibitors in the induction of lupus or the exacerbation of pre-existing lupus, and to test whether the use of proton pump inhibitors induces or exacerbates lupus erythematosus. **Methods:** A systematic review registered on the PROSPERO platform was performed by searching the main databases (PubMed and VHL) between 1999 and 2022 using the keywords lupus and proton pump inhibitors, following the PRISMA recommendations. **Results:** Reports and case series were found showing an important association between the use of proton pump inhibitors and lupus, with a heterogeneous presentation. **Conclusions:** Although it is not possible to identify a pattern, it is clear that there is an association between this globally used drug and autoimmune disease.

Keywords

Proton Pump Inhibitors, Lupus Erythematosus Systemic, Lupus Erythematosus Cutaneous, Autoimmune Diseases



Micaella Yanne Fender Lobato
micaellafender@gmail.com

Editado por:
Marcelo M. Valença

Submetido: 2 de novembro de 2023
Aceito: 2 de abril de 2024
Publicado: 17 de dezembro de 2024

Introdução

A incidência e a prevalência de doenças autoimunes são crescentes à nível global, sendo possível observar evidências fornecidas por dados epidemiológicos de um aumento constante e estável dessas doenças em sociedades ocidentalizadas durante as últimas décadas.¹ Entre as principais doenças autoimunes, destaca-se o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), definido como uma doença inflamatória crônica, multissistêmica e de natureza autoimune. Esta é caracterizada pela presença de autoanticorpos e por manifestações clínicas polimórficas que evoluem com períodos de exacerbação e remissão.²

O início clínico do LES está relacionado a interações entre predisposição genética, fatores imunológicos e hormonais e precipitantes ambientais. Referente aos gatilhos ambientais, muitos têm sido implicados ao desenvolvimento do Lúpus, como exposição à luz ultravioleta, uso de medicamentos, tabagismo, infecções, sílica, mercúrio e estresse psicológico.³ Estima-se que a população global afetada por LES seja de 3.41 milhões de pessoas e que cerca de 0.4 milhões de pessoas são recém-diagnosticadas anualmente. Além disso, o sexo feminino é mais propenso a desenvolver LES do que o sexo masculino, sendo a prevalência em mulheres adultas 1,38 vezes maior que na população feminina total.⁴

Em relação à sua classificação, são reconhecidos quatro principais tipos de Lúpus Eritematoso: discoide (LED), sistêmico (LES), neonatal (LEN) e induzido por drogas (LID). O tipo discoide caracteriza-se por manifestações cutâneas como cicatrizes crônicas e presença de dermatose atrófica e fotossensível, podendo progredir para LES ou ocorrer em pacientes com LES. O tipo sistêmico é o mais comum, diferenciando-se dos outros tipos pelo acometimento de múltiplos órgãos. Ademais, acredita-se que o tipo neonatal resulta da passagem de autoanticorpos maternos pela placenta, sendo uma forma rara de lúpus observado em recém-nascidos. O tipo induzido por drogas ocorre após exposição a um medicamento, acarretando resposta autoimune.⁵

O Lúpus Eritematoso induzido por drogas (LID) é uma síndrome semelhante ao Lúpus associada de modo temporal à exposição contínua a medicamentos, que pode variar entre um mês até mais de uma década, e que desaparece após a descontinuação do uso do medicamento. Atualmente, não há critério diagnóstico padrão e seu mecanismo patológico ainda não está bem esclarecido.⁶ Apesar da imunopatogenia do LID não ser totalmente compreendida, esse fenômeno geralmente é interpretado como uma ativação inapropriada do sistema imunológico, havendo diversas

teorias propostas para explicar o processo de indução de autoimunidade pelas drogas, sendo as mais aceitas: a inibição da metilação do ácido desoxirribonucléico (DNA) por algumas drogas, ativação dos monócitos acarretando oxidação de certas substâncias, gerando metabólitos ativos que ocasionariam ativação das células apresentadoras de antígenos e/ou a interferência dos metabólitos de determinadas drogas no processo de tolerância do sistema imunitário.⁷

Atualmente, mais de oitenta diferentes medicamentos são associados à ocorrência de LID. Ademais, é importante destacar que a Procainamida e a Hidralazina são, respectivamente, as drogas mais frequentemente associadas ao desenvolvimento de LID.⁸ Além disso, a lista de medicamentos associados ao LID está expandindo, de forma que um importante número de casos de Lúpus Eritematoso Cutâneo Subagudo induzido por Inibidores da Bomba de Prótons (IBPs) foram relatados, sugerindo uma mudança no espectro de drogas envolvidas ao LID ao longo do tempo.⁹

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) consistem em medicamentos que inibem a enzima H⁺, K⁺ Adenosina TriFosfatase realizando a supressão ácida gástrica, sendo utilizados muitas vezes empiricamente para tratamento de distúrbios gastrintestinais.¹⁰ Estes têm sido associados estatisticamente de forma significativa ao Lúpus e podem induzir Lúpus Eritematoso Cutâneo Subagudo (LECS), sendo essa relação de causa e efeito reforçada pela recorrência de LECS após a reintrodução do IBP.¹¹ Nesse sentido, visto o impacto na morbidade de pessoas acometidas por LID, além do aumento da incidência e prevalência do LE, o objetivo deste trabalho consiste em buscar na literatura científica de forma sistemática artigos primários relacionados ao uso de Inibidores da Bomba de Prótons (IBPs) na indução de LE ou potencialização de LE pré-existente.

Método

O presente trabalho, trata-se de uma revisão sistemática, a qual foi registrada na plataforma PROSPERO, sob o código CRD42022340292. Para a execução, foram realizadas buscas nas bases de dados da U.S. National Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) entre janeiro de 1999 e maio de 2022, utilizando combinações entre os descritores “lúpus” e “inibidores de bomba de prótons”, sendo incluído artigos em (1) inglês, espanhol ou francês; (2) Que abordem o desencadeamento do Lúpus por inibidores da bomba de prótons; (3) Que abordem a exacerbação do Lúpus por inibidores da bomba de prótons; (4) Classificados como:

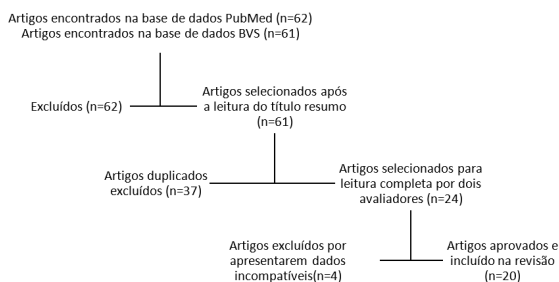
relato de caso, série de casos e estudos primários. Os critérios de exclusão foram: (1) artigos que não puderam identificar se o surgimento ou exacerbação do Lúpus foi causada pelo uso de inibidores da bomba de prótons ou por outros fármacos utilizados em conjunto; (2) artigos com dados insuficientes ou incompletos.

Os artigos foram avaliados quanto à sistematização e qualidade dos dados apresentados com as ferramentas construídas pelo Joanna Briggs Institut (JBI) para relato de casos e série de casos: Critical appraisal checklist for case reports e Critical appraisal checklist for case series^{12,13}. A partir da utilização das ferramentas do JBI, foi possível classificar o risco de viés como baixo, moderado ou alto^{14,15}.

Após a aprovação dos artigos, os dados foram extraídos, organizados, agrupados e dispostos de acordo com o Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE). Cada trabalho incluído foi analisado de forma individual, para posterior comparação com os demais resultados; ademais também foi seguida as orientações da ferramenta referred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) para a construção da pesquisa^{12,13}.

Por este trabalho se tratar de uma revisão sistemática, não foi necessário submissão e aprovação por comitê de ética e pesquisa.

Figura 1: Fluxograma das fases da revisão sistemática



Fonte: Dados dos autores

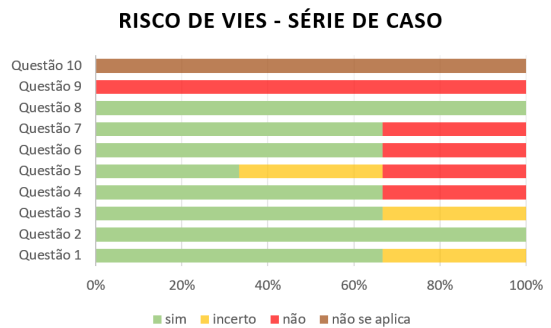
Resultados

Nessa revisão, foram encontrados 123 artigos, sendo 62 da BVS e 61 da PubMed; destes 62 foram desprezados na primeira avaliação, dos quais 44 foram excluídos por

possuírem tema inadequado, 12 por tipo de artigo e 6 por serem inacessíveis. Dessa forma, 61 trabalhos foram selecionados para a segunda etapa, dentre estes 37 foram excluídos por repetição e 4 por incompatibilidade de dados. Desse modo, 20 trabalhos foram selecionados por se adequarem a proposta dessa pesquisa (Figura 1). O Quadro 2 mostra um resumo dos artigos, destacando, entre outros achados o IBP utilizado e o padrão da lesão.

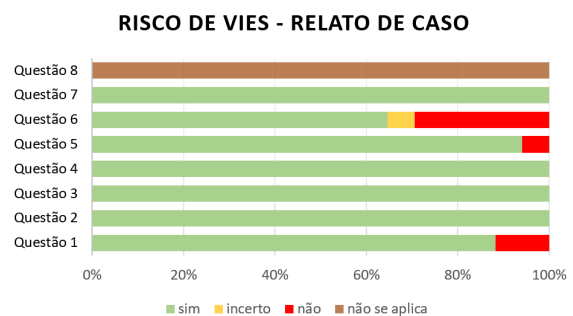
O estudo de viés (Quadro 1) feito para os relatos de caso considerou que 11 apresentaram baixo risco de viés e 6 apresentaram moderado risco de viés devido de acordo com a ferramenta JBI, considerando: alto risco (<5 respostas sim), moderado risco (5-6 respostas sim) e baixo risco (>6 respostas sim). Entre as séries de casos apresentaram, 1 apresentou alto risco de viés, 1 apresentou baixo risco de viés e 1 apresentou moderado risco de viés, de acordo com a ferramenta JBI, considerando: alto risco (<4 respostas sim), moderado risco (5-7 respostas sim) e baixo risco (> 7 respostas sim) (Figura 2 e 3).

Figura 2: Análise do risco de viés com a ferramenta JBI para séries de casos



Fonte: Dados dos autores

Figura 3: Análise do risco de viés com a ferramenta JBI para os relatos de caso.



Fonte: Dados dos autores

Quadro 1: Avaliação dos artigos pela ferramenta JBI.

Autor e ano	Tipo de estudo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Correia <i>et al.</i> (2001) ¹⁶	Relato	sim	sim	sim	sim	sim	sim	S.N.	sim		
Bracke <i>et al.</i> (2005) ¹⁷	Relato	sim	sim	sim	sim	sim	sim	S.N.	sim		
Dam e Bygum (2008) ¹⁸	Série	incerto	sim	sim	não	não	não	não	sim	não	S.N.
Panting <i>et al.</i> (2009) ¹⁹	Relato	sim	sim	sim	sim	sim	sim	S.N.	sim		
Toms-Whittle <i>et al.</i> (2010) ²⁰	Relato	sim	sim	sim	sim	sim	sim	S.N.	sim		
Mankia <i>et al.</i> (2010) ²¹	Relato	sim	sim	sim	sim	sim	sim	S.N.	sim		
Alcántara-González <i>et al.</i> (2011) ²²	Relato	sim	sim	sim	sim	sim	sim	S.N.	sim		
Wee <i>et al.</i> (2012) ²³	Relato	sim	sim	sim	sim	sim	sim	S.N.	sim		
Almebayadh <i>et al.</i> (2013) ²⁴	Relato	sim	sim	sim	sim	sim	incerto	S.N.	sim		
Sandholdt <i>et al.</i> (2014) ²⁵	Série	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	não	S.N.
Schmutz e Trechot (2014) ²⁶	relato	sim	sim	sim	sim	não	não	S.N.	sim		
Hung <i>et al.</i> (2015) ²⁷	Relato	sim	sim	sim	sim	sim	sim	S.N.	sim		
Drago <i>et al.</i> (2015) ²⁸	relato	sim	sim	sim	sim	sim	sim	S.N.	sim		
Guischer <i>et al.</i> (2017) ²⁹	relato	sim	sim	sim	sim	sim	sim	S.N.	sim		
Gliem <i>et al.</i> (2017) ³⁰	relato	sim	sim	sim	sim	sim	não	S.N.	sim		
Pozharashka <i>et al.</i> (2019) ³¹	relato	não	sim	sim	sim	sim	não	S.N.	sim		
Hall <i>et al.</i> (2020) ³²	relato	não	sim	sim	sim	sim	não	S.N.	sim		
Patel <i>et al.</i> (2020) ³³	relato	sim	sim	sim	sim	sim	sim	S.N.	sim		
Keyes <i>et al.</i> (2021) ³⁴	relato	sim	sim	sim	sim	sim	não	S.N.	sim		
Singla <i>et al.</i> (2022) ³⁵	Série	Sim	sim	incerto	sim	incerto	sim	sim	sim	não	S.N.

Legenda: *S.N. = não se aplica

Fonte: Dados dos autores

Foram observados no total 55 pacientes, sendo 47 mulheres e 8 homens com idade média de $61 \pm 14,57$ anos. Dentre os indivíduos investigados para lúpus induzido por fármacos, 30 casos foram provocados por omeprazol, 12 por pantoprazol, 16 por lansoprazol, 13 por esomeprazol e 1 por rabeprazol.

O tempo para o surgimento oscilou de 8 dias a 4 anos, com o tempo médio de alguns meses entre o início do uso do fármaco e o desenvolvimento do quadro. No que diz respeito às lesões e sintomatologia apresentadas, estas foram bastante heterogêneas. No que diz respeito à presença prévia de doenças autoimunes, nove pacientes tinham diagnósticos anteriores: LES (6 pacientes), artrite (4 pacientes) e síndrome de Sjogren (1 paciente).

Em relação aos autoanticorpos avaliados, os mais frequentemente avaliados dentro dos estudos foram incluídos na pesquisa, tendo sido observados 42 indivíduos com resultado positivo, 10 com negativo e 3 sem dados para AAN; 43 positivos, 5 negativos e 7 sem dados para SSA/Anti-Ro; 14 positivos, 18 negativos e 23 sem dados para SSB/Anti-La; 6 positivos, 19 negativos e 30 não avaliados para anti-dsDNA; e 5 positivos, 26 negativos e 24 não avaliados para anti-histona.

As medidas terapêuticas utilizadas consistiam majoritariamente na retirada do fármaco, somada ao uso de corticosteroides tópicos e/ou sistêmicos e em alguns casos de hidroxicloroquina e outros fármacos. Alguns indivíduos apresentaram persistência do quadro mesmo com terapêutica adequada para o tratamento, ocorrendo melhora apenas quando foi feita a retirada do IBP, com o tempo de recuperação oscilando entre 3 semanas a 8 meses.

Discussão

O primeiro relato de LES desencadeado por droga foi em 1948, a partir da Sulfadiazina, e desde então outras drogas desencadeadoras foram identificadas³⁶. Os relatos de lúpus desencadeado ou agravado por IBPs são raros, porém quando ocorrem há grande certeza de que a droga está envolvida no desenvolvimento da doença, o que pode ser suscitado pelo aparecimento de anticorpo anti-histona. Entretanto, a patogênese ainda é desconhecida, uma vez que diversos mecanismos podem estar envolvidos, e para identificar seria necessário longos e grandes estudos^{34,35,37}.

Foi mostrado, por Hojo et al., que a utilização de IBPs por 4-8 semanas desencadeia uma disbiose na microbiota intestinal, sendo o omeprazol o mais utilizado no estudo, com alteração principalmente

na contagem de *Lactobacillus* pós-tratamento³⁸. A alteração da microbiota intestinal está relacionada com o desenvolvimento de diversas patologias, sobretudo as autoimunes, visto que o equilíbrio hospedeiros microbiota é essencial para a manutenção do sistema imunológico. Em um estudo coorte realizado com base na população taiwanesa cadastrada na base de dados do seguro de saúde nacional que abrange >99% da população do país, comparando indivíduos que fizeram uso de IBP com a população não usuária de IBP durante o período do estudo comparando as chances de desenvolvimento de doenças autoimunes entre os dois grupos, como psoríase, artrite reumatoide e LES, observou-se uma clara associação entre o uso de IBPs e o aumento do risco de desenvolvimento de doenças autoimunes tanto sistêmicas (razão de risco 4,33) quanto orgão específicas (razão de risco 2,75), com uma razão de risco de desenvolvimento de lúpus eritematoso sistêmico de 7,03, sendo essa relação independente da dose do medicamento³⁹.

Em relação ao sexo, o LES normalmente acomete majoritariamente o sexo feminino e, esta epidemiologia se mantém nos casos de LID, sendo a maioria dos acometidos de pele branca, com idade média de 61 anos, sendo mais raro antes dos 30 e após 70 anos; sendo a faixa etária totalmente discordante do padrão lúpico não induzido por drogas^{4,40}.

Uma explicação para a idade elevada encontrada nos estudos, refere-se ao aumento da prevalência de comorbidades com o envelhecer, e com isso aumenta-se a necessidade de uso de outros fármacos para tratamento ou controle destas; e estes podem interagir com os IBPs com consequências dermatológicas e imunológicas graves^{40,43}.

O intervalo de tempo entre o início de utilização do IBP e o surgimento das primeiras manifestações lúpicas possui grande variabilidade, sendo encontrado um período de latência variável de 3 dias a 1 ano na maioria dos casos; enquanto outros trabalhos já encontraram períodos que variam de 3 dias a 10 anos para a manifestação do LID. O que demonstra que cada sistema imunológico possui um tempo diferente para reagir e desenvolver as características e anticorpos da doença, que já é de natureza heterogênea. Além disso, houveram indivíduos com diagnóstico prévio de doenças autoimunes, como LES e artrite, que anteriormente ao uso de IBPs estavam em período de remissão, todavia com a introdução da droga, houveram novas manifestações da doença^{23,24,27,30,41,42}.

Dentre os IBPs, a principal droga relatada foi o omeprazol, uma vez que esta é a droga mais antiga

e mais prescrita para o tratamento da doença do refluxo gastroesofágico, gastrite e *H. pylori*. Outros representantes da classe, como o pantoprazol, também foram encontrados, embora em menor quantidade, o que se deve ao fato do omeprazol ser mais conhecido e bem aceito, estando entre um dos fármacos mais prescritos no mundo. No que diz respeito às reações medicamentosas, estudos demonstram que não há diferença significativa de eficácia entre o pantoprazol e o omeprazol, todavia o primeiro possui menor afinidade com o sistema enzimático hepático P450, adição do grupo difluor e maior estabilidade em meio ácido, o que resulta nos mínimos efeitos adversos por menor interação com outras drogas e alimentos, em relação aos demais IBPs^{16,41,43}.

Por mais rara que seja, o uso crescente e disseminado dos IBPs implica também em um aumento do número de episódios de LID, como pode ser visto na série de 88 casos de LID de Laurinaviciene et al., foi relatado que dentre estes, 27 (30%) casos foram induzidos por IBPs, tendo sido estes os principais indutores de lúpus na população avaliada, enquanto os demais casos foram induzidos por outros 10 diferentes medicamentos. Além disso, quando comparados os períodos de 1994 a 2003 e de 2004 e 2014, observou-se um aumento dos casos de LID ligados ao uso de IBPs, passando da segunda para a primeira posição na classificação das drogas avaliadas⁴⁴.

Durante o atendimento de pacientes com suspeita de Lúpus é importante fazer associação com fatores precipitantes, como os fármacos utilizados para doenças crônicas e mais prevalentes na população, como os IBPs, assim como relacionar com o período de introdução da droga e período de latência do surgimento das primeiras lesões lúpicas⁴⁴. Há também interessante relação na recidiva do lúpus em remissão após início de IBP, o que foi demonstrado por seis dos autores dos relatos e séries analisados^{23,24,27,28,31,34}.

Na identificação de doenças autoimunes, diversos anticorpos (Ac) podem ser buscados para se firmar o diagnóstico, embora no LID não haja anticorpos específicos para afirmar o diagnóstico de tal entidade, haja vista que não difere do LES. O lúpus como uma doença autoimune pode ser manifesto laboratorialmente por alterações do sistema complemento; e tanto pela presença, quanto pela ausência de Ac, os principais encontrados, de forma consistente foram o anticorpo antinuclear (ANA), anti-Ro, anti-La, dsDNA e antihistona. Os quais em combinação com o padrão dermatológico de alteração da pele, induziram ao diagnóstico de lúpus eritematoso cutâneo subagudo⁴³.

O tratamento realizado para conter o avanço do LID se baseia na retirada do fármaco causador, IBPs, e na introdução de corticosteroides tópicos e/ou sistêmicos associados à hidroxiquina. Em relação ao tempo de regressão, esse é variável, entre os casos relatados variou de 4 a 20 semanas. Raramente não ocorre a regressão completa do quadro após a retirada do IBP e introdução do tratamento para o LE, e o contrário também é verdade. Ademais, em alguns pacientes, na tentativa de reintroduzir novamente o protetor gástrico houve recidiva do LID^{18,24}.

O LID causado por IBPs é raro, e por isso somente descrito em relatos e séries de caso, sem estudos controlados com alto nível de evidência, contudo esse número pode ser mascarado pela natureza da doença, sendo muito semelhante ao lúpus idiopático, sendo necessária uma investigação minuciosa para sua diferenciação; tais fatores dificultam a realização de revisões sistemáticas pelo baixo nível de evidência dos trabalhos publicados.

Conclusão

Existe relação entre surgimento ou recidiva do lúpus pré-existente, e a introdução de inibidores de bomba de prótons, apesar dessa relação não ter alto nível de evidência, os relatos descrevem alta possibilidade da droga ser a causa, apesar de ainda não haver critérios diagnósticos para o LID. Todavia, não é possível identificar se há um padrão na patologia, visto que apesar de todos os pacientes desenvolverem o lúpus eritematoso cutâneo subagudo, não há um padrão fixo clínico ou laboratorial da doença claramente descrito.

Referências

1. Lerner A, Jeremias P, Matthias T. The World Incidence and Prevalence of Autoimmune Diseases is Increasing. *Int. J. Celiac Dis.* 2015; 3 (4): 151-5. Disponível em: <https://www.alliedacademies.org/proceedings/the-world-incidence-and-prevalence-of-autoimmune-diseases-is-increasing-2449.html>.
2. Borda EF, Latorre LC, Brenol JCT, Kayser C, Silva NA, Zimmermann AF, et al. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Rev. Bras. Reumatol.* 2008; 48 (4): 196-207. Disponível em: <https://www.scielo.br/rbr/a/Q8C7fhTjXckZRyL5YhsM/?format=pdf&lang=pt>.
3. Fava A, Petri M. Systemic Lupus Erythematosus: Diagnosis and Clinical Management. *J. Autoimmun.* 2019 [Acesso em 23 de fevereiro de 2023]; 96: 1-13. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6310637/pdf/nihms-1512848.pdf>.
4. Tian J, Zhang D, Yao X, Huang Y, Lu Q. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and

- modelling study. *Ann. Rheum. Dis.* 2023; 82: 351-6. Disponível em: <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/82/3/351.full.pdf>.
5. Maidhof W, Hilas O. Lupus: an overview of the disease and management options. *P. T.* 2012; 37(4):240-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3351863/>.
 6. Vedove CD, Del Giglio M, Schena D, Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus. *Arch. Dermatol. Res.* 2009; 301: 99-105. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00403-008-0895-5>.
 7. Mota LMH, Haddad GP, Lima RAC, Carvalho JF, Muniz-Junqueira MI, Neto LLS, et al. Lúpus Induzido por Drogas: Da Imunologia Básica à Aplicada. *Rev. Bras. Reumatol.* 2007; 47 (6): 431-7. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/ygNjVkJDsnbL7HjCqhfR/?lang=pt&format=pdf>.
 8. Katz U, Zandman-Goddard G. Drug-induced lupus: An update. *Autoimmun. Rev.* 2010; 10 (1): 46-50. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.07.005>.
 9. He Y, Sawalha AH. Drug-induced lupus erythematosus: an update on drugs and mechanisms. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2018; 30(5):490-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29870500/>
 10. Braga MP, Silva CB, Adams AIH. Inibidores da Bomba de Prótons: Revisão e Análise Farmacoeconômica. *Saúde (Sta. Maria)*. 2012; 37(2):19-32. Disponível em: <https://periodicos.ufsm.br/revistasaude/article/view/2963>.
 11. Aggarwal N. Drug-Induced Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus Associated with Proton Pump Inhibitors. *Drugs real world outcomes.* 2016; 3(2): 145-54. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40801-016-0067-4>.
 12. PRISMA. Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses [Internet]. 2021. Disponível em: <https://www.prisma-statement.org/>
 13. GRADE working group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;19:1490-94. Disponível em: <http://gradeworkinggroup.org/society/index.html>.
 14. Joanna Briggs Institut (JBI). Critical appraisal checklist for case reports. 2020. Disponível em: https://jbi.global/sites/default/files/2021-10/Checklist_for_Case_Reports.docxJBI
 15. Joanna Briggs Institut (JBI). Critical appraisal checklist for case series. 2020. Disponível em: https://jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Case_Series2017_0.pdf
 16. Correia O, Lomba Viana H, Azevedo R, Delgado L, Polónia J. Possible phototoxicity with subsequent progression to discoid lupus following pantoprazole administration. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26(5):455-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.2001.00857.x>
 17. Bracke A, Nijsten T, Vandermaesen J, Meuleman L, Lambert J. Lansoprazole-induced Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus: Two Cases. *Acta Derm Venereol.* 2005; 1(1):1. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00015550510026668>
 18. Dam C, Bygum A. Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus Induced or Exacerbated by Proton Pump Inhibitors. *Acta Derm Venereol.* 2008; 88(1):87-9. Disponível em: <https://doi.org/10.2340/00015555-0335>
 19. Panting KJ, Pinto M, Ellison J. Lansoprazole-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(6):733-4. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2008.03105.x>
 20. Toms-Whittle LM, John LH, Buckley DA. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus associated with omeprazole. *Clin Exp Dermatol.* 2010. 36(3):281-3. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2010.03926.x>
 21. Mankia SK, Rytina E, Burrows NP. Omeprazole-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(3):e1-e2. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2008.03125.x>
 22. Alcántara-González J, Truchuelo-Díez MT, González-García C, Jaén Olasolo P. Lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por esomeprazol. *Actas Dermo Sifiliogr.* 2011;102(8):638-40. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2010.09.018>
 23. Wee JS, Natkunarajah J, Marsden RA. A difficult diagnosis: drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus (SACLE) triggered by omeprazole in a patient with pre-existing idiopathic SACLE. *Clin Exp Dermatol.* 2012;37(4):445-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2011.04245.x>
 24. Almebayadh M, Regnier-Rosencher E, Carlotti A, Goulvestre C, Le Guern V, Mouthon L, Avril MF, Dupin N. Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus Induced and Exacerbated by Proton Pump Inhibitors. *Dermatology.* 2013 ;226(2):119-23. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000346694>
 25. Sandholdt LH, Laurinaviciene R, Bygum A. Proton pump inhibitor-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 2014 ;170(2):342-51. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bjd.12699>
 26. Schmutz JL, Trechot P. Lupus érythémateux et inhibiteurs de la pompe à protons. *Ann Dermatol Venereol.* 2014;141(3):252-3. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.annder.2013.10.025>
 27. Hung R, Sangle SR, Benton E, D'Cruz DP, McGibbon D. Proton pump inhibitor-induced subcutaneous lupus erythematosus in a patient with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(7):808-9.

- Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ced.12592>
28. Drago F, Javor S, Ciccarese G, Cozzani E, Parodi A. Subacute cutaneous lupus erythematosus induced by lansoprazole. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(6):767-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1840-0>
29. Guischer N, Houssiau FA, Lhommel R, Coche E, Roelants V. Drug-induced lupus erythematosus mimicking lymphoma on 18F-FDG-PET/CT. *Lupus*. 2016;26(8):898-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0961203316682857>
30. Gliem N, Broekaert S, Seitz C, Schön M, Ellenrieder V. Esomeprazol-induzierter kutaner Lupus erythematosus. *Z Fur Gastroenterol*. 2017;55(09):861-5. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0043-113833>
31. Pozharashka, J., Dourmishev, L., Balabanova, M., Vassileva, S., & Miteva, L. Rowell's Syndrome Triggered by Omeprazole. *Acta dermatovenerologica Croatica*. 2019. 27(2), 124–126.
32. Hall EL, Peravali R, Patel TS. Omeprazole-Induced Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus. *JAMA Dermatol*. 2020;156(9):1013. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.2415>
33. Patel NB, Cuervo-Pardo L, Tan TL, Kundu RV, Chiarella SE. Proton Pump Inhibitor-Induced Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;8(1):326-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.07.025>
34. Keyes E, Grinnell M, Vazquez T, Diaz D, Thomas P, Werth VP. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus in previously diagnosed systemic lupus erythematosus patients: A case series. *JAAD Case Rep*. 2021;12:18-21. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jidcr.2021.03.048>
35. Singla P, Kaur S, Kaur S, Kansal A, Bansal A, Singh A. Proton pump inhibitor induced subacute cutaneous lupus erythematosus: A case series of 7 patients and brief review of literature. *Indian Dermatol Online J*. 2022;13(1):64. Disponível em: https://doi.org/10.4103/idoj.idoj_237_21
36. Hoffman BJ. Sensitivity to sulfadiazine resembling acute disseminated lupus erythematosus. *Arch Dermatol Physiol* 51: 90-2, 1945.
37. Oliveira BEC. Lúpus induzido por drogas. *Braz J Allergy Immunol*. 2015;3(2):69-70.
38. Hojo, Mariko et al. Gut Microbiota Composition Before and After Use of Proton Pump Inhibitors. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 63, n. 11, p. 2940-2949, 24 maio 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5122-4>.
39. Lin, Sheng-Hong et al. Proton Pump Inhibitors Increase the Risk of Autoimmune Diseases: A Nationwide Cohort Study. *Frontiers in Immunology*, v. 12, 30 set. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.736036>.
40. Skovmøller KB, Bygum, A. When drugs induce cutaneous lupus erythematosus. *Ugeskr Læger*. 2018;180:V04180277. Disponível em: <https://ugeskriftet.dk/videnskab/nar-laegemidler-udloser-lupus-i-huden>.
41. Ferreira, M. R. N.; Nobreza, N. D.; Sousa, J. A. Estudo comparativo dos inibidores da bomba de prótons no tratamento de úlceras gástricas induzidas por etanol em *Mus musculus*. *R. Interd*. v. 9, n. 4, p. 12-19, out. nov. dez. 2016;
42. Ghezala IB, Luu M, Bardou M. An update on drug-drug interactions associated with proton pump inhibitors, *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2022; 18(5): 337-346, DOI: 10.1080/17425255.2022.2098107.
43. Lowe G, Henderson CL, Grau RH, Hansen CB, Sontheimer RD. A systematic review of drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10110.x>
44. Laurinaviciene R, Sandholdt, LH, Bygum A. Drug-induced cutaneous lupus erythematosus: 88 new cases. *European Journal of Dermatology*, v. 27, n. 1, p. 28-33, jan. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1684/ejd.2016.2912>.

Micaella Yanne Fender Lobato
<https://orcid.org/0000-0001-9707-6535>
José Felipe Teixeira Borges
<https://orcid.org/0000-0002-9030-6657>
Beatriz Cardoso Diniz
<https://orcid.org/0000-0002-8126-8599>
Tainá Cristina Coelho Coelho
<https://orcid.org/0000-0001-7448-988X>
Murilo Nascimento Bezerra
<https://orcid.org/0000-0002-9583-7414>
Rita de Cássia Silva de Oliveira
<https://orcid.org/0000-0003-3835-1183>

Conflito de interesse: Os autores declaram não possuírem nenhum tipo de conflito de interesse.
Financiamento: Não houve financiamento para este estudo.