








# O papel da Imunoalergologia no apoio a doentes internados ao cuidado de outras especialidades

*The role of an allergy and clinical Immunology department in supporting inpatients admitted to care in other specialties*

Data de receção / Received in: 21/11/2021

Data de aceitação / Accepted for publication in: 18/03/2022

Rev Port Imunoalergologia 2022; 30 (4): 277-285

Joana Miranda<sup>1</sup> , Maria João Vasconcelos<sup>1</sup> , Ana Margarida Mesquita , Tiago Azenha Rama<sup>1,2</sup> , Ana Rodolfo<sup>1</sup> , Leonor Carneiro-Leão<sup>1</sup> , Josefina Rodrigues Cernadas<sup>1,3</sup> 

<sup>1</sup>Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

<sup>2</sup>Serviço de Imunologia Básica e Clínica, Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

<sup>3</sup>Unidade de Imunoalergologia Hospital Lusíadas, Porto, Portugal

Este trabalho recebeu o 1.º prémio de melhor poster na 40.ª Reunião Anual da SPAIC (2019)

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar e caracterizar o papel da especialidade de Imunoalergologia (IA) no apoio a doentes internados ao cuidado de outras especialidades. **Métodos:** Revisão dos pedidos de colaboração realizados ao serviço de IA entre janeiro de 2018 a junho de 2019, através da consulta dos processos clínicos dos doentes, com colheita de dados demográficos, motivo de internamento e do pedido de colaboração, diagnóstico imunoalergológico e orientação. **Resultados:** Foram identificados 177 pedidos de colaboração correspondentes a 157 internamentos de doentes com idade entre os 7 meses e os 89 anos, 52% dos quais do sexo feminino. Os pedidos mais frequentes resultaram da suspeita de reação de hipersensibilidade a fármacos (83%), seguido de pedidos para apoio na decisão terapêutica e exacerbação de asma. Os 177 pedidos originaram 446 visitas médicas de IA a internamentos (média de 2,6 visitas/doente). A suspeita de hipersensibilidade a fármacos foi confirmada em 64% dos casos, com diagnóstico de reações cutâneas graves em 19% e anafilaxia em 6%. A taxa de mortalidade foi de 5,1%, e 46,2% foram posteriormente avalia-

dos em consulta externa de IA. **Conclusões:** Apesar do papel predominantemente orientado para a atividade em ambulatório, o apoio do Imunoalergologista ao internamento é essencial, sobretudo em patologias específicas, e por vezes incomuns, da especialidade.

**Palavras-chave:** Alergia a fármacos, imunoalergologia, internamento.

© 2022 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Publicado por Publicações Ciência & Vida. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## ABSTRACT

**Objective:** Characterizing the role of an Allergy and Clinical Immunology (ACI) department in the evaluation of patients admitted to care in other specialties. **Methods:** Review of all inpatient collaboration requests to the ACI department between January 2018 and June 2019. Analysis of patients' clinical and demographic data, causes of admission, aim of the collaboration request, evaluation and case management was performed. **Results:** We identified 177 collaboration requests, corresponding to 157 admissions of patients with an age range from 7 months to 89 years, 52% of which were women. The majority of the requests (83%) were due to suspected drug hypersensitivity reaction, followed by guidance on the treatment of allergic comorbidity and asthma exacerbations. These 177 requests resulted in 446 medical visits (average of 2.6 visits per admission). Drug hypersensitivity reaction was confirmed in 64%, with SCAR (severe cutaneous adverse reactions) in 19% and anaphylaxis in 6%. Mortality rate was 5.1%; 46.2% had a re-evaluation at the outpatient clinic. **Conclusions:** Allergy and Clinical Immunology specialists primarily work at the outpatient setting. However, they can have a very significant role in the management of hospitalized patients particularly in the diagnosis and treatment of uncommon and allergy related diseases.

**Key-words:** Allergy and clinical immunology, drug allergy, hospitalizations.

© 2022 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência & Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## INTRODUÇÃO

**A** Imunoalergologia (IA) é a especialidade que aborda a prevenção, diagnóstico e tratamento das doenças alérgicas e imunológicas, com competências técnicas específicas, que contempla conhecimentos e atitudes<sup>(1)</sup>. A necessidade de cuidados especializados do foro da IA, não só no adulto mas também na criança, tem sido reconhecida de forma mais sistemática, consequência da evolução dos conhecimentos e da epidemiologia das várias patologias alérgicas emergentes nas últimas décadas.

Embora com uma área de atuação já definida, esta ainda não é reconhecida como especialidade médica em vários países da Europa, sendo que frequentemente os cuidados e avaliação destas doenças são realizados por outras especialidades. Numa publicação recente da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI – *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*), onde 35 países europeus participaram, reportou-se a existência da especialidade e/ou subespecialidade de IA ou inexistência de ambas no seu país<sup>(2)</sup>. Vinte e três países confirmaram o reconhecimento da especialidade de IA, sendo que em 8 destes países coexiste

também a subespecialidade de IA. Sete países reportaram a existência exclusiva de subespecialidade e somente 5 países não têm especialidade nem subespecialidade de IA (Tabela I)<sup>(2)</sup>.

Em Portugal a especialidade de IA existe desde 1979, sendo reconhecida pela Ordem dos Médicos em 1983, com abertura das primeiras vagas de Internato Médico

**Tabela I.** Existência da especialidade e/ou subespecialidade de Imunoalergologia pela Europa

Especialidade	Subespecialidade	Nenhum
Albânia	Croácia*	Áustria
Bulgária	Estónia*	Bélgica
Croácia*	Finlândia	Dinamarca
Chipre	França*	Irlanda
República Checa	Alemanha	Noruega
Estónia*	Hungria	
França*	Islândia	
Geórgia	Letónia	
Grécia	Lituânia*	
Itália	Luxemburgo*	
Kosovo	Holanda*	
Lituânia*	Sérvia	
Luxemburgo*	Suécia*	
Holanda*	Turquia	
Polónia	Reino Unido*	
Portugal		
Roménia		
Eslováquia		
Espanha		
Suécia*		
Suíça		
Reino Unido*		
Eslovénia		

\* Países em que coexiste a especialidade e subespecialidade de IA

Hospitalar em 1987, oferecendo ao longo do tempo um crescente suporte aos vários hospitais nacionais. Segundo a informação oficial mais recente, referente ao documento da Rede de Referência Hospitalar aprovado em 2018, 9 serviços e 17 unidades/consultas de IA hospitalares encontravam-se disponíveis a nível nacional<sup>(1)</sup>. No entanto, na presente data, existem no Serviço Nacional de Saúde 33 unidades de saúde hospitalares que disponibilizam consulta de Imunoalergologia<sup>(3)</sup>. Apesar do papel predominantemente orientado para a atividade em ambulatório, nomeadamente na consulta externa e no Hospital de Dia (HD), existem serviços com grande diferenciação, quer para assistência a adultos quer a crianças, no internamento, sobretudo em patologias menos comuns e específicas da especialidade. Com este trabalho pretendeu-se avaliar e caracterizar o papel da IA fora do contexto ambulatório e HD, nomeadamente no apoio a doentes internados ao cuidado de outras especialidades.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de todos os pedidos de colaboração provenientes do internamento realizados ao serviço de IA de um hospital terciário entre Janeiro de 2018 e junho de 2019, perfazendo um total de 18 meses. A colheita de informação foi realizada através da consulta dos processos clínicos dos doentes. A análise da informação clínica e demográfica, motivo de admissão e do pedido de colaboração, bem como do diagnóstico e tratamento, foi efetuada. Os resultados são apresentados na forma de frequências e percentagens relativamente ao número total de dados obtidos.

## RESULTADOS

### Quantificação dos pedidos

Foram identificados 177 pedidos de colaboração, correspondentes a 157 admissões de 148 doentes diferentes.

Estes 177 pedidos resultaram em 446 visitas médicas por parte do serviço de IA (média de 2,6 visitas por admissão, entre 1 a 69 visitas). Na distribuição dos pedidos de colaboração ao longo dos 18 meses avaliados são evidentes picos entre os meses de março e maio em ambos os anos e no mês de setembro em 2018 (Figura 1).

Os pedidos mais frequentemente provieram do serviço de Doenças Infeciosas, seguido de Pneumologia, Medicina Interna, Cardiologia, Cirurgia Geral, Reumatologia e Cirurgia Vascular. Um total de 31 serviços e unidades solicitaram o parecer do serviço de IA no apoio aos seus doentes internados (Figura 2).

### Motivos e diagnósticos

A maioria dos pedidos, cerca de 83%, resultou de uma suspeita de reação de hipersensibilidade a fármacos. O segundo motivo mais frequente de pedido de colaboração relacionou-se com a orientação de patologias do foro imunoalergológico e com diagnóstico estabelecido por Imunoalergologista ou pelo médico assistente. Assim, foram observados casos de angioedema hereditário com necessidade de profilaxia, doentes com imunodeficiências primárias com necessidade de controlo dos níveis de IgG e tratamento de reposição com IgG endovenosa, bem como doentes internados por exacerbação de asma, asma inau-

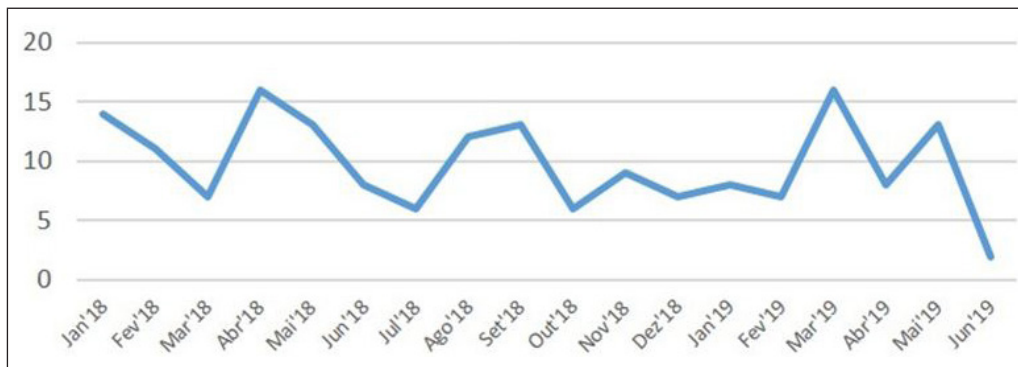
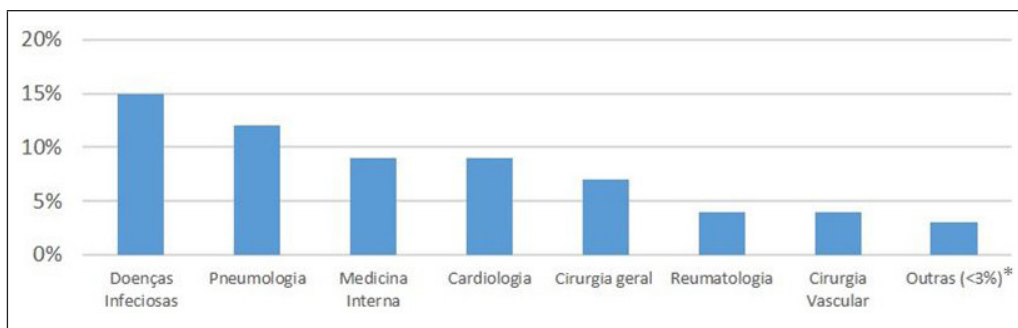


Figura 1. Distribuição Mensal dos pedidos de colaboração



\* Serviços/unidades responsáveis por <3% das colaborações (individualmente): Hematologia, Nefrologia, Cirurgia Plástica, Neurocirurgia, Otorrinolaringologia e Medicina Intensiva (~3%); Ortopedia/Traumatologia, Cirurgia Cardiorácica e Unidade de Neurocríticos (~2%); Ginecologia, Obstetrícia, Gastroenterologia, Pediatria, Urologia, Unidade de Queimados, Oftalmologia, Oncologia, Dermatologia, Cirurgia Maxilo-Facial, Endocrinologia, Neurologia, Psiquiatria, Unidade Cuidados Intermédios, Unidade Cuidados Intensivos Pediátricos (≤1%).

Figura 2. Serviços que requereram colaboração de Imunoalergologia

**Tabela 2.** Diagnósticos realizados após avaliação de Imunoalergologia

Diagnóstico		% de casos	
Reação a fármacos	Alergia previamente confirmada	3,8%	
	Suspeita HS não confirmada	Imediata	31,4%
		Tardia	32,1%
	Efeito adverso tipo A	3,2%	
Asma exacerbada/não controlada		5,8%	
Urticária		3,2%	
Imunodeficiência primária		1,9%	
Eczema	De contacto	1,9%	
	Atópico	0,6%	
Angioedema	Idiopático	1,3%	
	Hereditário	0,6%	
	Secundário a IECA	0,6%	
Rinite		0,6%	
Alergia ao látex		0,6%	
Vasculite eosinofílica		0,6%	
Xerose cutânea		0,6%	
Exclusão de patologia imunoalergológica		10,9%	

gural e/ou asma não controlada, com necessidade de orientação de terapêutica em internamento e ambulatório.

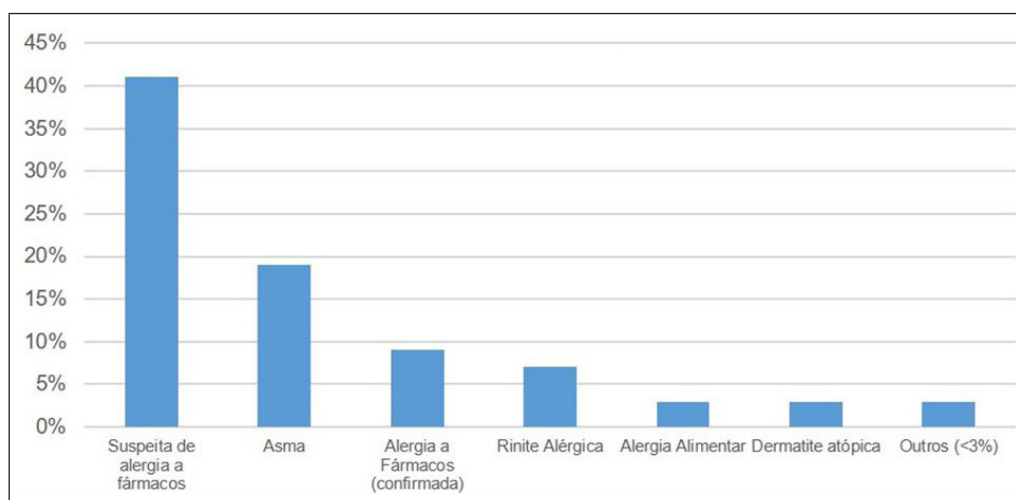
Dos diagnósticos realizados após avaliação de IA, a validação de possível reação de hipersensibilidade a fármacos foi mais frequente, seguida pela asma exacerbada ou não controlada, efeitos adversos tipo A a fármacos e urticária. A exclusão de patologia do foro imunoalergológico foi também um diagnóstico importante da avaliação dos doentes internados (11%). Todos os diagnósticos efetuados estão descritos na Tabela 2.

### Caracterização da população

A média de idade dos doentes avaliados foi de 55 anos, com intervalo entre os 7 meses e os 89 anos. Apenas 4 doentes tinham idade inferior a 18 anos e 52% do número total de doentes eram do sexo feminino.

Os motivos de internamento pelas outras especialidades nos doentes observados por IA foram, na sua maioria, cirurgia eletiva/não programada em 22%, com ou sem complicações pós-operatórias, nomeadamente infeção de ferida cirúrgica e/ou prótese, seguido de infeção respiratória em 13% e tuberculose em 5%.

Cerca de 81% da população nunca tinha sido seguida em consulta hospitalar de IA, sendo que 56% dos casos



**Figura 3.** Comorbilidades alérgicas

não apresentavam nenhum antecedente conhecido do foro imunoalergológico.

Dos doentes que apresentavam doenças alérgicas conhecidas, a história pessoal de alergia a fármaco foi a mais frequentemente encontrada, seguida de asma, alergia a fármaco confirmada, rinite alérgica, alergia alimentar e dermatite atópica (Figura 3).

### Abordagem e orientação

Em relação aos casos de suspeita de hipersensibilidade a fármacos, esta foi corroborada em aproximadamente 64% dos doentes, tendo sido registadas no Catálogo Português de Alergias e Outras Reações Adversas (CPARA) 56% destas reações. Os grupos de fármacos mais comumente envolvidos foram os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, seguidos dos glicopeptídeos, anti-inflamatórios não esteroides, quinolonas e meios de contraste iodado (MCI). Dois ou mais grupos de fármacos estavam envolvidos em 32,3% dos casos.

De todos os casos suspeitos de reações de hipersensibilidade a fármacos, 19% corresponderam a suspeitas de reações cutâneas graves induzidas por fármacos (SCAR), com 16 casos de síndrome de DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) possíveis, prováveis ou definitivos segundo os critérios do RegiSCAR<sup>(4)</sup>, três casos de pustulose generalizada exantemática aguda e um de necrólise epidérmica tóxica. Em 6% dos casos assumiu-se anafilaxia, estando envolvidos neste grupo as seguintes classes de fármacos: antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, antivirais e corantes (azul patente).

De todos os casos abordados, aproximadamente 30% não necessitaram de qualquer tipo de intervenção por parte da IA. Em 44% foram utilizados corticoides (sistémicos e/ou tópicos) e anti-histamínicos em 33%, tendo sido sugeridas alternativas terapêuticas em todos os casos necessários.

Foram ainda realizados um total de 21 protocolos de dessensibilização em doentes internados por outras especialidades, correspondendo a 13% de todos os internamentos. Destes, 10 corresponderam a protocolos de

dessensibilização a ácido acetilsalicílico em doentes com patologia cardíaca, 7 a antibióticos, 3 a quimioterápicos e 1 ao fator IX da coagulação.

Relativamente à população total abordada, a taxa de mortalidade foi de 5,1%, correspondendo a um total de 8 mortes, sendo que dois destes doentes apresentaram SCAR e um doente apresentava asma grave exacerbada. Não foi possível confirmar, através do registo dos processos clínicos, uma relação causal entre a ocorrência de patologia imunoalergológica e o desfecho destes três doentes. Os restantes cinco doentes faleceram por causas não relacionadas, já após a observação por Imunoalergologia ter terminado.

Quarenta e seis por cento dos doentes foram posteriormente avaliados em consulta externa de IA, a maioria destes (84%) para estudo da suspeita de alergia a fármacos, seguido de estudo e orientação de doentes com asma (8%), angioedema (4%) e urticária (4%).

### DISCUSSÃO

A prevalência de doenças alérgicas é elevada entre a população mundial, sendo que a rinite afeta entre 17 a 29% da população europeia e a asma de 1,3 a 11%, com uma realidade em Portugal de aproximadamente 22% e 6,8%, respetivamente<sup>(5,6)</sup>. Quanto a reações adversas a fármacos, estas podem atingir 10-15% da população mundial, ocorrendo em até 20% dos doentes internados<sup>(7-10)</sup>. Vários estudos demonstram uma incidência crescente da doença alérgica na população geral, nomeadamente nos países desenvolvidos. O crescente peso de doenças alérgicas impõe uma procura substancial nos cuidados de saúde. No Reino Unido, entre 1990 e 2004, a admissão hospitalar por anafilaxia teve um crescimento de 700%, por alergia alimentar 500%, por urticária 100% e por angioedema 40%<sup>(11)</sup>. Um estudo australiano veio também a demonstrar um aumento de admissões hospitalares por anafilaxia de 1,7 vezes entre 1998 e 2005 e de 1,5 vezes nas admissões, tanto por anafilaxia como por alergia ali-

mentar nos sete anos subsequentes<sup>(12)</sup>. No entanto, estudos sobre admissões hospitalares por asma realizados no Noroeste de Espanha (na população pediátrica) e em Portugal, entre 1995 e 2007 e entre 2000 e 2010, respetivamente, demonstraram um decréscimo das mesmas<sup>(13,14)</sup>.

Embora vários estudos tenham vindo a demonstrar um padrão de aumento nos internamentos hospitalares por patologias do foro imunoalergológico, tal não se traduz num aumento do número de doentes internados a cargo da IA. Durante o período de tempo abordado neste trabalho, em que foram realizados 177 pedidos de colaboração ao Serviço de IA, houve um total de 7 internamentos à responsabilidade da IA (6 por exacerbação da asma e 1 por síndrome de DRESS). Assim, a atividade em regime de internamento do Serviço de IA em questão durante este período traduziu-se maioritariamente na avaliação e apoio a doentes internados à responsabilidade de outras especialidades.

Este trabalho salienta a importância da IA na abordagem de doentes internados, principalmente com suspeitas de reação de hipersensibilidade a fármacos, responsável pela vasta maioria dos pedidos de colaboração efetuados. O papel da IA passou pelo diagnóstico, abordagem terapêutica e intervenção em situações de reação de hipersensibilidade a fármacos, cuja evicção apresentava um risco superior ao benefício para o doente.

Na nossa avaliação concluiu-se que os fármacos mais frequentemente envolvidos nas suspeitas de reação de hipersensibilidade foram os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, seguidos dos glicopeptídeos, anti-inflamatórios não esteroides, quinolonas e MCI, não se afastando da realidade observada tanto a nível nacional como mundial, sendo descrita uma predominância de antibióticos da família dos  $\beta$ -lactâmicos (nomeadamente penicilinas e cefalosporinas), sulfonamidas, ácido acetilsalicílico e outros anti-inflamatórios não esteroides<sup>(15-20)</sup>. Salienta-se também a participação da especialidade na abordagem e orientação de SCAR e em particular de casos de síndrome DRESS que, apesar de raros, representaram 12% das avaliações efetuadas e 62% das deslocações ao internamento. Este

peso deve-se não só à gravidade deste diagnóstico mas também ao seu curso tipicamente prolongado, que exigiu na maioria dos casos um acompanhamento de várias semanas a meses pela especialidade.

Destacam-se dois casos específicos observados durante este período: o primeiro trata-se de um doente do sexo masculino, de 76 anos, internado ao cuidado de Doenças Infeciosas por espondilodiscite fúngica por *Candida glabrata*. Ao longo do internamento desenvolveu síndrome de DRESS (pontuação 5 no RegiSCAR) com envolvimento hematológico, hepático, renal, cutâneo e febre. Não foi possível determinar cabalmente o fármaco causal, havendo várias reativações com a introdução de novos antifúngicos e sucessivas reduções de corticoterapia sistémica. Devido ao curso desfavorável da doença e refratariedade ao tratamento, foi introduzida terapêutica com mepolizumab (indicação *off label*). No entanto, o doente faleceu por falência multiorgânica pouco após a introdução desta terapêutica, não sendo possível avaliar a eficácia da mesma.

O segundo relata o caso de uma doente de 38 anos com antecedentes de síndrome de DRESS (pontuação 6 no RegiSCAR) e síndrome de alergia a múltiplos fármacos em internamento prévio, com teste de transformação linfocitária (TTL) positivo para isoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida, vancomicina e piperacilina/tazobactam, bem como testes epicutâneos positivos (a 10 e 30%) para o primeiro e testes cutâneos intradérmicos positivos na leitura tardia (diluição 1/1) para MCI. Foi reinternada em 2018 com tuberculose pleural e necessidade de terapia antibacilar. Foi iniciado tratamento com etambutol e pirazinamida (SI inferior e sem curva dose-resposta no TTL), levofloxacina e linezolid, introduzidos sucessivamente com vigilância clínica e laboratorial aquando da introdução de cada fármaco<sup>(21)</sup>.

Estes exemplos vêm demonstrar a diferenciação do campo de atuação da IA em doenças específicas da especialidade, que tornam a presença e colaboração de um Imunoalergologista essencial para o doente e para o funcionamento de um hospital.

Este trabalho apresenta algumas limitações, nomeadamente uma possível sobrevalorização dos casos de reação de hipersensibilidade a fármacos, pois não foi possível obter informação sobre o resultado do estudo de alergia a fármacos realizado posteriormente em HD. Por outro lado, apenas se encontram quantificados os pedidos de colaboração realizados pelo sistema informático, não sendo possível quantificar o número de colaborações realizadas através de contactos diretos por chamada telefónica ao médico imunoalergologista, podendo traduzir-se numa subvalorização do número total de colaborações pela especialidade. Teria sido importante realizar ainda uma comparação do número de pedidos de colaborações a outras especialidades hospitalares, permitindo uma estratificação do impacto da especialidade de IA no apoio a doentes internados ao cuidado de outras especialidades.

Desde o seu surgimento em 1979 até à atualidade, a evolução de conhecimentos e prestação de serviços na especialidade da Imunoalergologia tem evoluído, nomeadamente fora do contexto ambulatório e HD. Os dados apresentados referem-se a um hospital terciário na região do Norte de Portugal. Seria importante avaliar o impacto que esta atividade apresenta no quotidiano do Imunoalergologista, não só para uma perceção mais abrangente de todas as suas competências e áreas de atuação, com potencial impacto nos programas de formação, mas também para divulgação junto das outras especialidades. Para tal seria valiosa a partilha de dados entre hospitais de várias regiões do país.

## CONCLUSÃO

O trabalho do Imunoalergologista baseia-se maioritariamente e tradicionalmente na avaliação, orientação e abordagem do doente em ambulatório, tanto em regime de consulta externa como de Hospital de Dia. No entanto, o seu papel pode ser decisivo na abordagem a doentes internados. Este trabalho enfatiza esse papel, nomeada-

mente no diagnóstico e tratamento de doentes com reações de hipersensibilidade a fármacos, desde a avaliação de suspeitas remotas à abordagem a reações graves e potencialmente fatais.

## Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

## ORCID

Joana Miranda  0000-0003-4463-4315


Maria João Vasconcelos  0000-0002-1176-153X

Ana Margarida Mesquita  0000-0002-8790-6475

Tiago Azenha Rama  0000-0003-0134-617X

Ana Rodolfo  0000-0003-3137-5449

Leonor Carneiro-Leão  0000-0001-7032-4260

Josefina Rodrigues Cernadas  0000-0002-4106-8744

## Autora correspondente:

Joana Raquel Pinto de Miranda  
Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar Universitário São João  
Alameda Prof Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto  
E-mail: [miranda.jrp18@gmail.com](mailto:miranda.jrp18@gmail.com)

## REFERÊNCIAS

1. SNS. Rede de Referenciação Hospitalar de Imunoalergologia 2017 [updated 14 Fevereiro 2017]. Available from: <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2018/01/RRH-Imunoalergologia-Para-CP-nov2017.pdf>.
2. Fyhrquist N, Werfel T, Bilò MB, Mülleneisen N, Gerth van Wijk R. The roadmap for the Allergy specialty and allergy care in Europe and adjacent countries. An EAACI position paper. *Clin Transl Allergy* 2019;9(1):3. DOI: 10.1186/s13601-019-0245-z.
3. SNS. Tempos médios de resposta para primeiras consultas hospitalares com origem nos cuidados de saúde primários – Consulta a tempo e horas 2021 [updated Dezembro 2021]. Available from: <http://tempos.min-saude.pt/#/instituicoes-especialidade-cth>.



4. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol* 2013;169(5):1071-80. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjd.12501>.
5. Sa-Sousa A, Morais-Almeida M, Azevedo LF, Carvalho R, Jacinto T, Todo-Bom A, et al. Prevalence of asthma in Portugal – The portuguese national asthma survey. *Clin Transl Allergy* 2012;2(1):15. DOI: 10.1186/2045-7022-2-15.
6. Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organ J* 2014;7(1):1-3. DOI: 10.1186/1939-4551-7-12.
7. Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1(4):305-10. DOI: 10.1097/01.all.0000011031.16814.e0.
8. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5(4):309-16. DOI: 10.1097/01.all.0000173785.81024.33.
9. Miguel A, Azevedo LF, Araujo M, Pereira AC. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21(11):1139-54. DOI: 10.1002/pds.3309.
10. Thong BY, Leong KP, Tang CY, Chng HH. Drug allergy in a general hospital: Results of a novel prospective inpatient reporting system. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(3):342-7. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61804-2.
11. Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. Time trends in allergic disorders in the UK. *Thorax* 2007;62(1):91-6. DOI: 10.1136/thx.2004.038844.
12. Mullins RJ, Dear KB, Tang ML. Time trends in Australian hospital anaphylaxis admissions in 1998-1999 to 2011-2012. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(2):367-75. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.05.009.
13. Barcala FJ, Viñas JA, Cuadrado LV, Bourdin A, Dobaño JM, Takouche B. Trends in hospital admissions due to asthma in north-west Spain from 1995 to 2007. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2010;38(5):254-8. DOI: 10.1016/j.aller.2009.11.008.
14. Santos N, Bugalho de Almeida A, Covas A, Prates L, Morais-Almeida M. Trends of asthma hospitalization and hospital mortality in mainland Portugal. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2016;48(6):237-41.
15. Banks TA, Tucker M, Macy E. Evaluating Penicillin Allergies Without Skin Testing. *Curr Allergy Asthma Rep* 2019;19(5):27. DOI: 10.1007/s11882-019-0854-6.
16. Gomes E, Cardoso MF, Praca F, Gomes L, Marino E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004;34(10):1597-601. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2004.02070.x.
17. Krantz MS, Stone CA, Jr., Abreo A, Phillips EJ. Oral challenge with trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with “sulfa” antibiotic allergy. *J Allergy Clin Immunol In Pract* 2020;8(2):757-60 e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.07.003.
18. Kvedariene V, Sitkauskiene B, Tamasauskiene L, Rudzeviciene O, Kasiulevicius V, Nekrosyte G, et al. Prevalence of self-reported drug hypersensitivity reactions among Lithuanian children and adults. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2019;47(1):32-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2018.05.006>.
19. Runciman WB, Roughead EE, Semple SJ, Adams RJ. Adverse drug events and medication errors in Australia. *Int J Qual Health Care* 2003;15 Suppl 1:i49-59. DOI: 10.1093/intqhc/mzg085.
20. Zhou L, Dhopeswarkar N, Blumenthal KG, Goss F, Topaz M, Slight SP, et al. Drug allergies documented in electronic health records of a large healthcare system. *Allergy* 2016;71(9):1305-13. DOI: 10.1111/all.12881.
21. Carneiro-Leão L, Gomes I, Freitas C, Costa ESM, Viseu R, Cernadas J. Multiple drug hypersensitivity syndrome to antituberculosis drugs: A case report. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020;30(1):70-1. DOI: 10.18176/jiaci.0446.