



REVISTA PAULISTA DE PEDIATRIA

www.rpped.com.br



ARTIGO ORIGINAL

Relação entre o uso seguro de medicamentos e Serviços de Farmácia Clínica em Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos



Lucas Miyake Okumura^{a,*}, Daniella Matsubara da Silva^b e Larissa Comarella^b

^a Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

^b Hospital Infantil Waldemar Monastier, Campo Largo, PR, Brasil

Recebido em 15 de janeiro de 2016; aceito em 17 de março de 2016

Disponível na Internet em 12 de agosto de 2016

PALAVRAS-CHAVE

Cuidados intensivos;
Efeitos colaterais
relacionados a
medicamentos e
reações adversas;
Unidades de Cuidado
Intensivo Pediátrico;
Serviço de Farmácia,
Hospital;
Segurança
do paciente;
Erros de medicação

Resumo

Objetivo: Serviços de Farmácia Clínica (SFC) são considerados um padrão de atendimento à saúde e são endossados pela *Joint Commission International*, pela *American Academy of Pediatrics* e pelo *American College of Clinical Pharmacy*. No Brasil, experiências isoladas vêm surgindo discretamente e a importância desses serviços para o cuidado de crianças e adolescentes tem levado a resultados interessantes, mas que certamente são sub-relatados. Este artigo tem como objetivo discutir o efeito da implantação de um SFC à beira do leito em uma Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) brasileira.

Métodos: Este é um estudo transversal, feito em uma UCIP de hospital da comunidade com 12 leitos, em Campo Largo, Brasil. Foram incluídos indivíduos com <18 anos internados em UCIP para análise descritiva, quando receberam uma intervenção do SFC.

Resultados: De 53 pacientes acompanhados, foram detectados 141 Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM) evitáveis que foram resolvidos em conjunto com os médicos (89% de aceitação de todas as intervenções). As intervenções mais comuns para melhorar a terapia medicamentosa foram: prevenção de soluções intravenosas incompatíveis (21%) e doses inadequadas (17% devido a doses baixas e altas). Entre os dez principais medicamentos associados à PRM, cinco eram antimicrobianos. Ao analisar a correlação entre o PRM e tempo de permanência na UCIP, verificamos que 74% de todas as variações no tempo de permanência eram associadas com o número de PRM.

Conclusões: Reações adversas a medicamentos devido a PRM evitáveis podem ser prevenidas por SFC em uma colaboração multifacetada com outros profissionais de saúde. Tais problemas

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpped.2016.04.001>

* Autor para correspondência.

E-mail: lucasokumura@yahoo.com.br (L.M. Okumura).

KEYWORDS

Critical care;
Drug-related side
effects and adverse
reactions;
Intensive Care Units,
Pediatric;
Pharmacy Service,
Hospital;
Patient safety;
Medication errors

podem ser evitados por meio de estratégias ativas e baseadas em evidências para reduzir a morbidade relacionada a medicamentos.

© 2016 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Sociedade de Pediatria de São Paulo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Relation between safe use of medicines and Clinical Pharmacy Services at Pediatric Intensive Care Units**Abstract**

Objective: Clinical Pharmacy Services (CPS) are considered standard of care and they are endorsed by the Joint Commission International, the American Academy of Pediatrics, and the American College of Clinical Pharmacy. In Brazil, single experiences have been discreetly arising and the importance of these services to children and adolescents care has led to interesting results, but certainly are under reported. This short report aims to discuss the effect of implementing a bedside CPS at a Brazilian Pediatric Intensive Care Unit (PICU).

Methods: This is a cross-sectional study conducted in a 12 bed PICU community hospital, from Campo Largo/Brazil. Subjects with <18 years old admitted to PICU were included for descriptive analysis if received a CPS intervention.

Results: Of 53 patients accompanied, we detected 141 preventable drug-related problems (DRPs) which were solved within clinicians (89% acceptance of all interventions). The most common interventions performed to improve drug therapy included: preventing incompatible intravenous solutions (21%) and a composite of inadequate doses (17% due to low, high and non-optimized doses). Among the top ten medications associated with DRPs, five were antimicrobials. By analyzing the correlation between DRPs and PICU length of stay, we found that 74% of all variations on length of stay were associated with the number of DRPs.

Conclusions: Adverse drug reactions due to avoidable DRPs can be prevented by CPS in a multifaceted collaboration with other health care professionals, who should attempt to use active and evidence-based strategies to reduce morbidity related to medications.

© 2016 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Sociedade de Pediatria de São Paulo. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

O número crescente de medicamentos aprovados para adultos com uso potencial em pediatria,¹ a necessidade de tratar doenças clinicamente desafiadoras e as questões éticas a respeito das pesquisas pediátricas colocam as crianças e os adolescentes em situações de maior risco associadas às reações adversas à medicação.^{2,3} Para ilustrar esse cenário, um estudo de coorte aninhado feito por Bellis *et al.*² demonstrou que prescrições de medicamentos não aprovadas foram associadas com um risco aumentado de ocorrência de evento adverso (taxa de risco 1,30, IC95%: 1,20-1,30, $p < 0,001$).

Para detectar reações adversas de medicamentos e prevenir problemas relacionados a medicamentos (PRM) evitáveis, muitos hospitais certificados⁴⁻⁷ têm feito esforços para criar Serviços de Farmácia Clínica (SFC). Desde a última década, a colaboração multifacetada entre pediatras, médicos intensivistas e farmacêuticos clínicos tem sido endossada pela *American Academy of Pediatrics*,⁵ pelo *American College of Clinical Pharmacy* e por muitos estudos na área.⁵⁻⁹

Apesar da importância bem estabelecida⁵⁻⁹ dos SFC para crianças e adolescentes, nos últimos anos o Brasil iniciou a implantação de experiências individuais em todo o país,

especialmente para pacientes de UTIP (Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica), o que levou a resultados interessantes, embora pouco divulgados.

Este estudo é endossado pela evolução do papel dos SFC no Brasil, à recente aprovação de uma legislação sobre as atividades clínicas desenvolvidas por farmacêuticos¹⁰ e ao crescente interesse das instituições de saúde da América Latina para obter certificação.¹¹ De forma significativa, Organizações de Certificação, como a *Joint Commission International*, defendem a tese de que as estratégias para evitar erros de medicação, como a criação de serviços clínicos orientados por farmacêuticos, devem ser colocadas em prática com o objetivo de reduzir o número de eventos indesejados relacionados a medicamentos.¹²

O objetivo deste artigo é descrever a aplicação e os resultados de um SFC direcionado para pacientes de UTIP em um cenário brasileiro.

Método

Este estudo está em conformidade com a Declaração de Helsínquia e foi aprovado pelo Comitê de Ética local.

Em uma UTIP com 12 leitos de um hospital da comunidade em Campo Largo, Brasil, foi iniciada em 2012 a criação de um SFC devido a processos de certificação e incentivos

do diretor clínico para melhorar a assistência de saúde local. O hospital anteriormente mencionado atende todas as crianças criticamente doentes que vivem a aproximadamente 200km de Curitiba (capital e maior cidade do Estado do Paraná, sul do Brasil). Algumas das principais características do hospital incluem: a existência de prescrição médica computadorizada, na qual todas as documentações clínicas e prescrições são eletronicamente registradas e podem ser monitoradas remotamente por um sistema *on-line*; e, durante o estudo, um farmacêutico em tempo parcial foi responsável por fornecer os SFC para pacientes internados (UTIP e 30 leitos na unidade de pediatria geral).

O SFC consistiu em um serviço sistemático dedicado a: participação em visitas clínicas, elaboração de protocolos institucionais, Monitoração Terapêutica de Fármacos (MTF) antiepiléticos, revisar cada uma das dosagens dos medicamentos prescritos, as indicações, a duração do tratamento, as interações medicamentosas, as contraindicações relativas e absolutas e as incompatibilidades de drogas intravenosas.

Buscamos analisar retrospectivamente os dados demográficos (sexo e idade) e variáveis clínicas (motivo da internação, comorbidades, uso de drogas vasoativas, uso de ventilação mecânica, uso de nutrição artificial, uso de terapia antimicrobiana e tempo de permanência na UTIP). Também foram relatados a prevalência e os tipos de PRM encontrados em tal população vulnerável, atendida pelo SFC durante a fase de implantação (maio a outubro de 2012).

Os PRM são definidos como todas as situações que predisuseram os pacientes a não ter uma terapia medicamentosa aprimorada, tais como: instabilidade e incompatibilidade de soluções intravenosas, tempo de infusão errado, doses altas ou baixas, de acordo com a literatura, necessidade de ajuste da dose de acordo com o clearance renal ou MTF (concentrações séricas de drogas selecionadas), presença de terapia medicamentosa duplicada e formulação farmacêutica errada. Finalmente, foi avaliada a aceitação do nosso serviço, quantificou-se a aceitabilidade das intervenções do SFC por médicos e pela equipe de enfermagem.

Nossa amostra convencional foi calculada com base em um alfa de 5%, poder de 80% e $r=0,50$ como correlação estatisticamente significativa para essa análise exploratória, o que nos levou a 29 pacientes.¹³ Uma análise exploratória univariada (bicaudal, correlação de Spearman) foi feita para avaliar a associação entre os PRM e o tempo de estada na UTIP. Todos os testes foram bilaterais e $p<0,05$ foi definido como a hipótese nula de rejeição. A estatística descritiva foi aplicada a todos os pacientes com PRM. As covariáveis acima mencionadas foram relatadas como mediana e intervalos interquartis e as variáveis dicotômicas foram relatadas como números absolutos e relativos (%) (tabela 1).

Resultados

Em 5 meses consecutivos de implantação, 53 pacientes foram acompanhados por dois farmacêuticos clínicos em tempo parcial (5h de dedicação diária, exceto nos fins de semana). Dezoito pacientes não apresentaram PRM e, portanto, não foram incluídos na análise descritiva. Encontramos 141 PRM em 35 pacientes (tabelas 1 e 2), com

Tabela 1 Características dos pacientes

Características	n (%)
<i>Número de pacientes incluídos</i>	35
<i>Idade em anos</i>	1,50 (0,35-3,25)
<i>Masculino</i>	22 (63)
<i>Diagnóstico na admissão (ICD-10)</i>	
Doenças infecciosas	4 (11)
Distúrbios do sistema neurológico	4 (11)
Distúrbios do sistema respiratório	20 (57)
Distúrbios do sistema digestivo	4 (11)
<i>Comorbidades durante o período de internação (International Classification of Diseases-10)</i>	
Doenças endócrinas ou metabólicas	4
Distúrbios do sistema neurológico	6
Distúrbios do sistema circulatório	4
Distúrbios do sistema respiratório	10
<i>Número de problemas relacionados com medicamento</i>	141
<i>Ventilação mecânica</i>	11 (31)
<i>Uso de nutrição artificial</i>	28 (80)
<i>Uso de drogas vasoativas</i>	12 (34)
<i>Uso de terapia antimicrobiana com formulário restrito</i>	15 (43)
<i>Duração da estada na unidade de terapia intensiva em dias</i>	18 (8,50-38,25)

A menos que indicado de outra forma, todas as variáveis estão expressas em valores absolutos e/ou relativos (%). A nutrição artificial inclui a nutrição parenteral e enteral.

Todas as variáveis contínuas foram descritas como mediana e intervalo interquartil.

ICD-10, *International Classification of Diseases Edition*, n°. 10

predominância do sexo masculino (63%) e com 1,5 ano em média. A maioria desses pacientes foi internada devido a doenças respiratórias, como asma aguda, broncoespasmo e insuficiência respiratória associada à bronquiolite. Um terço (31,40%) necessitou de ventilação mecânica durante a estada na UTIP e 34,30% receberam drogas vasoativas para tratar a instabilidade hemodinâmica.

Dos 141 PRM detectados pelo SFC, as intervenções mais comuns feitas para melhorar a terapia medicamentosa foram: prevenção de soluções intravenosas incompatíveis (21%) e um composto de doses inadequadas (17% devido à dose baixa, alta e não aprimorada) (fig. 1). Entre os dez principais medicamentos associados aos PRM, seis eram antimicrobianos: meropenem, vancomicina, piperacilina, tazobactam, cefepime e oseltamivir (tabela 2).

Ao analisar a correlação de Spearman entre PRM e o tempo de permanência na UTIP, verificou-se que 74% de todas as variações no tempo de estada na UTIP estavam associadas com os PRM detectados.

Discussão

Em nossa amostra, a criação de um SFC dirigido a pacientes internados na UTIP demonstrou o valor de tais serviços na detecção e resolução de PRM, que eram em sua maioria

Tabela 2 Problemas mais comuns relacionados com medicamentos em terapia intensiva pediátrica

Tipos de problemas relacionados a medicamento	Número (%) de problemas relacionados a medicamentos envolvidos com cada droga					
	Meropenem	Vancomicina	Piperacilina / tazobactam	Fentanil	Cefepime	Omeprazol
Incompatibilidade	6 (4)	4 (2,70)	9 (6)	2 (1,30)	6 (4)	2 (1,30)
Dose elevada	1 (0,60)	3 (2)	–	–	–	3 (2)
Ajuste da dose renal	1 (0,60)	1 (0,60)	–	1 (0,60)	1 (0,60)	–
Tempo de infusão errado	–	1 (0,60)	–	3 (2)	–	–
Dose baixa	1 (0,60)	1 (0,60)	–	2 (1,30)	–	–
Ajuste da dose na monitorização terapêutica de fármacos	–	–	–	–	–	–
Medicamentos duplicados	–	–	–	–	–	1 (0,60)
Formulação farmacêutica errada	1 (0,60)	–	–	–	–	1 (0,60)
Total (%)	10 (6,80)	10 (6,80)	9 (6)	8 (5,30)	7 (4,70)	7 (4,70)

Tipos de problemas relacionados à medicação	Número (%) de problemas relacionados à medicamentos envolvidos com cada droga				
	Oseltamivir	Captopril	Metilprednisolona	Fenobarbital	Outros
Incompatibilidade	–	–	1 (0,60)	–	24 (17)
Dose elevada	–	1 (0,60)	3 (2)	1 (0,60)	10 (8)
Ajuste da dose renal	–	2 (1,30)	–	–	10 (8)
Tempo de infusão errado	–	–	–	–	4 (3)
Dose baixa	–	1 (0,60)	–	–	7 (5)
Ajuste da dose na monitorização terapêutica de fármacos	–	–	–	2 (1,30)	7 (5)
Medicamentos duplicados	–	–	–	–	4 (3)
Formulação farmacêutica errada	5 (3,30)	–	–	–	4 (3)
Total (%)	5 (3,30)	4 (2,70)	4 (2,70)	3 (2)	74 (53)

Os medicamentos selecionados respondem por 67 (47%) dos 141 problemas relacionados com medicamentos (PRM) encontrados por farmacêuticos. A estabilidade, a compatibilidade e a dose foram problemas comuns identificados pelos farmacêuticos clínicos. A coluna "Outros" refere-se a medicamentos que foram menos comuns. Foram relatados apenas medicamentos com mais de 4 PRM.

situações evitáveis e que poderiam levar à morbidade desnecessária.

Ao longo de 33 dias em média de estada na UTIP (IC95%: 20,22-46,38), observamos que cada paciente esteve exposto a até 2,6 PRM. No geral, as intervenções foram bem aceitas pelas equipes médica e de enfermagem (89% de taxa de aceitação). Tal aceitação das intervenções pela equipe da UTIP foi consistentemente alta, como já demonstrado anteriormente.^{8,11,12} A mensagem por trás desses resultados demonstra um bom processo de implantação do SFC, que teve como determinantes de sucesso: o apoio institucional e a comunicação entre o gestor farmacêutico do hospital, o diretor clínico, o time de enfermagem da UTIP e a equipe de doenças infecciosas.

Ainda em relação aos PRM detectados, como mostrado na [tabela 2](#), problemas de estabilidade e de compatibilidade foram comumente observados com os medicamentos piperacilina e tazobactam. O tempo de infusão errado foi detectado frequentemente com fentanil e a farmacoterapia duplicada foi mais prevalente com omeprazol (medicamento

prescrito por via intravenosa e oral). As doses subterapêuticas de fenobarbital foram corrigidas pelos farmacêuticos, com base em informações da literatura ou na MTF.

Poucos estudos^{8,14-17} foram publicados em ambiente de UTIP, mas nenhum é proveniente de países da América Latina. Um único estudo controlado randomizado⁸ avaliou a eficácia do SFC na redução da duração de internação. Um estudo observacional feito em países de língua francesa descreveu 966 intervenções efetuadas para solucionar PRM em 270 pacientes, ao longo de seis meses de implantação do SFC.¹⁴ Outros estudos também mostraram resultados positivos. Um estudo de coorte feito nos Estados Unidos incluiu 1.120 pacientes e mostrou que metade deles foi exposta a erros de medicação. Eles observaram que 28% de todos os problemas detectados estavam relacionados com a dose e 18% com a via errada de administração.¹⁵ No Reino Unido, os antibióticos e inotrópicos foram relatados como os principais medicamentos associados com erros de medicação.¹⁶ Nosso estudo demonstrou resultados semelhantes com meropenem, piperacilina, tazobactam, vancomicina, cefepime



Figura 1 Problemas de incompatibilidade evitados pelos Serviços de Farmácia Clínica.

e oseltamivir, como integrantes da lista dos dez principais medicamentos associados aos PRM.

Infelizmente, alguns estudos¹⁶ não especificaram detalhes a respeito dos erros de medicação detectados, os quais são indispensáveis para os farmacêuticos da UTIP. Para superar essa falta de informação descritiva, o nosso estudo identificou que a variação de peso, a lesão renal aguda e o MTF como situações que levaram a intervenções para ajuste de dosagem, a saber: vancomicina, captopril e fenobarbital.

Nosso estudo não está livre de limitações e algumas delas merecem atenção especial. Em primeiro lugar, fatores de confusão são inerentes a estudos transversais e algumas das suposições feitas nesse manuscrito devem ser investigadas em coortes prospectivas maiores. Em segundo lugar, devido ao fato de não fazer parte do nosso objetivo primário, não fornecemos uma caracterização descritiva de todos os medicamentos usados em nossa UTIP. Por outro lado, nos concentramos em: (a) descrição clínica da população, o que é importante para médicos e farmacêuticos clínicos; (b) os principais PRM encontrados, o que é de especial interesse para outros locais que visam a implantar tais serviços. Em terceiro lugar, a nossa casuística era composta por crianças e adolescentes, mas não recém-nascidos, que estão sujeitos a maior risco de reações adversas de medicamentos.¹⁸ Aqui, ao analisar os resultados, a validade externa dos nossos dados deve ser interpretada com cautela, uma vez que não atendemos trauma, grandes cirurgias e neoplasias. Além disso, a análise univariada deve ser interpretada cuidadosamente devido às limitações do nosso estudo. Por outro lado,

ele reforça^{6,8,9} a importância do acompanhamento em longo prazo de pacientes criticamente doentes, pois os PRM podem ser mais prevalentes nessa população, o que poderia levar a eventos indesejados relacionados a medicamentos. Por último, a coleta de dados é um problema comum nos estudos retrospectivos. Buscou-se reduzir tais problemas com a atuação de três farmacêuticos com pós-graduação nessa atividade, os quais faziam consultas entre si quando encontravam discrepâncias/inconsistências.

A cada dez pacientes internados na UTIP, seis tiveram um PRM detectado pelo SFC e cinco receberam uma intervenção para aprimorar terapia medicamentosa. O ambiente da UTIP tem uma alta prevalência de PRM relacionados à compatibilidade e estabilidade (tabela 2) e o ajuste de doses deve ser prontamente avaliado, especialmente em relação às concentrações séricas inadequadas de medicamentos terapêuticos, às alterações de peso e a outros fatores de risco que podem alterar a distribuição e excreção de medicamentos, como na lesão renal aguda. Com base em nossa experiência de implantação, o SFC pode ser uma tecnologia viável para melhorar o cuidado de lactentes, crianças e adolescentes. Pediatras e partes interessadas devem tentar evitar os PRM com estratégias ativas e baseadas em evidências para reduzir a morbidade evitável relacionada a medicamentos.^{4-6,8,9}

Financiamento

LMO recebe uma bolsa mensal do Ministério da Educação do Brasil. Até o período de implantação do SFC, era um estudante do sexto ano de farmácia.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Ao Dr. Leonardo Cavadas Soares (ex-diretor clínico), que forneceu uma preceptoria excelente, apoio científico e clínico durante a implantação dos Serviços de Farmácia Clínica. O serviço relatado neste manuscrito foi apoiado por todos os profissionais de saúde do Hospital Infantil Waldemar Monastier, especialmente aqueles dedicados às crianças gravemente doentes.

Referências

1. Gonçalves MG, Heineck I. Frequency of prescriptions of off-label drugs and drugs not approved for pediatric use in primary health care in a southern municipality of Brazil. *Rev Paul Pediatr.* 2016;34:11-7.
2. Bellis JR, Kirkham JJ, Thiesen S, Conroy EJ, Bracken LE, Mannix HL, et al. Adverse drug reactions and off-label and uncensored medicines in children: a nested case? Control study of inpatients in a pediatric hospital. *BMC Med.* 2013;7:238.
3. Koren G, Haslam RH. Pediatric medication errors: predicting and preventing tenfold disasters. *J Clin Pharmacol.* 1994;34:1043-5.
4. Bhatt-Mehta V, Buck ML, Chung AM, Farrington EA, Hagemann TM, Hoff DS, et al. Recommendations for meeting the pediatric patient's need for a clinical pharmacist: a joint

- opinion of the Pediatrics Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy and the Pediatric Pharmacy Advocacy Group. *Pharmacotherapy*. 2012;17:281–91.
5. Rashed AN, Neubert A, Tomlin S, Jackman J, Alhamdan H, AlShaikh A, et al. Epidemiology and potential associated risk factors of drug-related problems in hospitalised children in the United Kingdom and Saudi Arabia. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68:1657–66.
 6. Tripathi S, Crabtree HM, Fryer KR, Graner KK, Arteaga GM. Impact of clinical pharmacist on the pediatric intensive care practice: an 11-year tertiary center experience. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2015;20:290–8.
 7. Preventing pediatric medication errors [homepage on the Internet]. Preventing pediatric medication errors. Available from: http://www.jointcommission.org/assets/1/18/SEA_39.pdf [cited 23.12.15].
 8. Zhang C, Zhang L, Huang L, Luo R, Wen J. Clinical pharmacists on medical care of pediatric inpatients: a single-center randomized controlled trial. *PLoS ONE*. 2012;7:e30856.
 9. Steineck KJ, Skoglund AK, Carlson MK, Gupta S. Evaluation of a pharmacist-managed methadone taper. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15:206–10.
 10. Brazil–Conselho Federal de Farmácia. Resolução N° 585 de 29 de agosto de 2013 [homepage on the Internet]. Ementa: regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Brasília: CFF; 2013. Available from: <http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf>.
 11. Ferracini FT, Almeida SM, Locatelli J, Petriccione S, Haga CS. Implementation and progress of clinical pharmacy in the rational medication use in a large tertiary hospital. *Einstein*. 2011;9:456–60.
 12. Joint Commission International. Joint Commission International accreditation standards for hospitals. 5th ed. Oak Brook: Joint Commission Resources; 2013.
 13. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Newman TB. Designing clinical research: an epidemiologic approach. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
 14. Prot-Labarthe S, Di Paolo ER, Lavoie A, Quennery YS, Bussi eres JF, Brion F, et al. Pediatric drug-related problems: a multicenter study in four French speaking countries. *Int J Clin Pharm*. 2013;35:251–9.
 15. Larochelle JM, Ghaly M, Creel AM. Clinical pharmacy faculty interventions in a Pediatric Intensive Care Unit: an eight-month review. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2012;3:263–9.
 16. Ross LM, Wallace J, Paton JY. Medication errors in a paediatric teaching hospital in the UK: five years operational experience. *Arch Dis Child*. 2000;6:492–7.
 17. Wong IC, Ghaleb MA, Franklin BD, Barber N. Incidence and nature of dosing errors in paediatric medications: a systematic review. *Drug Saf*. 2004;9:661–70.
 18. Allegaert K, van den Anker J. Neonatal drug therapy: the first frontier of therapeutics for children. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;98:288–97.