

PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS EM NEONATOS CARDIOPATAS SOB TERAPIA INTENSIVA

Drug-related problems in cardiac neonates under intensive care

Amanda Roseane Farias do Nascimento^{a*} , Ramon Weyler Duarte Leopoldino^a ,
Marco Edoardo Tavares dos Santos^a , Tatiana Xavier da Costa^a , Rand Randall Martins^a 

RESUMO

Objetivo: Determinar a frequência e a natureza dos problemas relacionados a medicamentos (PRMs) em neonatos cardiopatas internados em uma unidade de terapia intensiva.

Métodos: Trata-se de um estudo transversal prospectivo desenvolvido na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) de uma maternidade de ensino do Brasil, de janeiro de 2014 a dezembro de 2016. Todos os neonatos diagnosticados com alguma doença cardíaca (cardiopatas congênicas, cardiomiopatias, arritmias etc.) e internados na UTIN por período superior a 24 horas, com pelo menos um medicamento prescrito, foram incluídos no estudo. Dados demográficos e clínicos foram coletados a partir dos registros do serviço de farmácia clínica da instituição. Os PRMs e suas respectivas intervenções foram revisadas e classificadas independentemente por dois farmacêuticos. A classificação dos PRMs foi realizada por meio do sistema Pharmaceutical Care Network Europe versão 6.2.

Resultados: Cento e vinte e dois neonatos foram incluídos no estudo. A frequência de neonatos expostos a PRM foi de 76,4% (intervalo de confiança de 95% [IC95%] 65,9–82,0), com média de 3,2±3,8 casos por paciente. Ao todo, 390 PRM foram identificados, sendo que 49,0% estiveram relacionados à “efetividade do tratamento”, 46,7% a “reações adversas” e 1,0% a “custos do tratamento”. Os medicamentos mais envolvidos em PRM foram: vancomicina (10,2%; n=46), meropenem (8,0%; n=36) e furosemida (7,1%; n=32). Os farmacêuticos realizaram 331 intervenções, sendo 92,1% aceitas por médicos e enfermeiros.

Conclusões: O estudo mostrou que PRMs são muito frequentes em pacientes cardiopatas internados em UTIN, predominando problemas relacionados à efetividade e segurança do tratamento medicamentoso.

Palavras-chave: Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos; Erros de medicação; Recém-nascido; Cardiopatas.

ABSTRACT

Objective: To determine the frequency and nature of the Drug Related Problems (DRP) in neonates with cardiac diseases admitted to an Intensive Care Unit.

Methods: This prospective cross-sectional study was developed at the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of a teaching maternity hospital in Brazil from January 2014 to December 2016. All neonates diagnosed with any heart disease (congenital heart disease, cardiomyopathy, arrhythmias, etc.) and who were admitted to the NICU for more than 24 hours with at least one prescribed drug were included in the study. Demographic and clinical data were collected from the records of the institution's clinical pharmacy service. DRP and their respective interventions were independently reviewed and classified by two pharmacists. DRP classification was performed through the Pharmaceutical Care Network Europe v6.2 system.

Results: 122 neonates were included in the study. The frequency of neonates exposed to DRP was 76.4% (confidence interval of 95% [95%CI] 65.9–82.0), with a mean of 3.2±3.8 cases/patient. In total, 390 DRP were identified, of which 49.0% were related to “treatment effectiveness”, 46.7% to “adverse reactions” and 1.0% to “treatment costs”. The medicines most involved in DRP were Vancomycin (10.2%; n=46), Meropenem (8.0%; n=36) and Furosemide (7.1%; n=32). Pharmacists performed 331 interventions, of which 92.1% were accepted by physicians and nurses.

Conclusions: The study showed that DRP are very frequent in patients with cardiac diseases hospitalized in the NICU, predominating problems related to the effectiveness and safety of the drug treatment.

Keywords: Drug-related side effects and adverse reactions; Medication errors; Infant, newborn; Heart diseases.

*Autor correspondente. E-mail: amandarosiee@live.com (A.F. Nascimento).

^aUniversidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil.

Recebido em 19 de setembro de 2018; aprovado em 26 de novembro de 2018; disponível on-line em 20 de dezembro de 2019.

INTRODUÇÃO

Devido à complexidade dos tratamentos medicamentosos, pacientes críticos são propensos a problemas relacionados a medicamentos (PRMs).¹ Segundo o Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE), PRM é qualquer evento que interfere na farmacoterapia do paciente e, conseqüentemente, acarreta ou pode acarretar desfechos clínicos indesejáveis.² Essa definição envolve tanto os problemas oriundos de erros em processo terapêuticos (prescrição, dispensação, administração) quanto o efeito nocivo e inesperado do medicamento.³

Em neonatos, a imaturidade fisiológica, as alterações de peso e o uso de medicamentos *off label* contribuem para a ocorrência de PRM.^{4,5} As peculiaridades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos neonatos estão associadas ao rápido amadurecimento dos órgãos e sistemas ao longo do tempo e aos diversos graus de amadurecimento interindividual. Tais características podem levar ao súbito alcance de doses sub ou supraterapêuticas e dificultar o monitoramento dos medicamentos.^{5,6} Em virtude da maior necessidade de cálculos de doses, a alteração de peso de pacientes pediátricos também pode impactar a segurança dos medicamentos.⁷ Outro fator importante é o amplo uso de medicamentos *off label*. Como não se tem conhecimento sobre seu uso correto, tampouco sobre seus efeitos nocivos, esses medicamentos apresentam elevada probabilidade de causar PRM.⁴

Os PRMs, quando não solucionados, podem agravar as condições clínicas dos pacientes, prolongando o tempo de internação e até levar à morte.^{8,9} O cenário da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) é composto por doenças como infecções, cardiopatias e problemas respiratórios, que necessitam de intervenções médicas complexas,¹⁰ salientando-se ainda a falta de estudos sobre PRM nessa população, sobretudo em pacientes cardiopatas. Um estudo desenvolvido em um hospital do Egito, com crianças cardiopatas, estimou que a prevalência de PRM nesse grupo foi de 100%.¹¹ As doenças cardíacas destacam-se entre as doenças mais letais em UTIN. No Brasil, a mortalidade neonatal relacionada a doenças cardíacas foi de 336 mortes por mil pacientes internados em 2016, valor seis vezes maior do que a proporção geral de mortes de neonatos hospitalizados.¹²

Diante disso, acredita-se que PRMs sejam bastante frequentes em neonatos cardiopatas. Assim, o objetivo deste estudo foi determinar a frequência e a natureza dos PRMs em neonatos cardiopatas internados em uma UTIN.

MÉTODO

Trata-se de um estudo transversal, com coleta prospectiva de dados, desenvolvido na UTIN de uma maternidade de ensino referência em gestação de alto risco, do Estado do Rio Grande do Norte, Brasil. Todos os neonatos diagnosticados com alguma

doença cardíaca (cardiopatias congênitas, cardiomiopatias, arritmias etc.), admitidos na UTIN entre janeiro de 2014 e dezembro de 2016 por período superior a 24 horas e com pelo menos um medicamento prescrito foram incluídos no estudo. Foram excluídos do estudo os neonatos que tiveram prescritas apenas soluções eletrolíticas, nutrição parenteral, sangue e hemoderivados, oxigenoterapia, agentes diagnósticos e suplementos vitamínicos e minerais, que não foram considerados medicamentos.

A coleta de dados foi realizada a partir dos registros do serviço de farmácia clínica da instituição, nos quais foram observadas as variáveis: sexo, idade gestacional, peso ao nascer, tempo de internação na UTIN e tipo de cardiopatia. Durante a permanência na UTIN, os neonatos foram avaliados quanto ao número de medicamentos prescritos, à ocorrência de PRM e suas intervenções.

A identificação dos PRMs foi realizada pela equipe de farmácia clínica da UTIN, composta por um farmacêutico chefe e quatro farmacêuticos residentes, por meio da revisão dos prontuários, prescrições e relatórios de enfermagem. Dois farmacêuticos (RWDL e METS), de posse de materiais de apoio como o livro Neofax® 2011¹³ e bases de dados Micromedex®¹⁴ e Uptodate®,¹⁵ revisaram e classificaram independentemente os PRMs. Em caso de discordância entre os avaliadores, um terceiro farmacêutico (TXC) foi consultado. Os farmacêuticos clínicos realizaram a intervenção sobre os PRMs, sendo tais intervenções revisadas consensualmente pelos avaliadores e classificadas quanto à aceitação por outros profissionais de saúde.

Os PRMs foram classificados, segundo o sistema PCNE versão 6.2,² em problemas e causas. Os problemas foram agrupados em: efetividade do tratamento, quando o medicamento não faz ou poderá não fazer o efeito esperado; reação adversa, quando o paciente sofre ou tem elevado risco de sofrer um evento adverso ao medicamento; e custo do tratamento, quando há outros medicamentos custo-efetivos disponíveis para o tratamento. PRM que não se enquadraram em nenhuma dessas três categorias foram classificados como problemas sem categoria definida. As categorias de causas foram: seleção do medicamento, quando a causa do PRM é relacionada à seleção inadequada do medicamento; seleção de dose, quando a causa do PRM é relacionada à escolha inadequada da dose ou do regime posológico do medicamento; processo de uso do medicamento, quando a causa do PRM é relacionada à administração errada do medicamento; e erros de logística, quando a causa de PRM é relacionada a erros na prescrição, por falta de informação necessária, e à dispensação de medicamentos.

Os dados foram analisados descritivamente por média e desvio padrão para as variáveis contínuas e discretas; frequência absoluta e relativa para as variáveis binárias; e mediana e faixa interquartil para a variável tempo de internação. Os dados de exposição a PRM foram apresentados em estimativas

de percentuais e intervalos de confiança de 95% (IC95%). Para cada medicamento, calculou-se o risco associado a PRM e seus IC95%, definido como o número de vezes que o medicamento foi envolvido em PRM, dividido pelo número de vezes que foi prescrito. Também se aplicou o teste do qui-quadrado de Pearson para avaliar a associação entre PRM e mortalidade. A análise estatística foi realizada com Stata® 11 (Stata Corporation, College Station, TX, EUA).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Onofre Lopes, sob protocolo nº 580.201/2014.

RESULTADOS

O estudo incluiu 122 neonatos cardiopatas, cujas principais características demográficas foram (Tabela 1): sexo masculino em 54,6%, idade gestacional média de 33,1±5,1 semanas e peso ao nascer médio de 2.084±1.019 g. O tempo de internação mediano foi de 30 dias (variação: 1–278 dias) e cada paciente recebeu em média 12,4±8,0 medicamentos. Durante o estudo, 18,8% dos neonatos faleceram, porém não houve diferença estatisticamente significativa nos óbitos entre o grupo com PRM e sem PRM (17,6 *versus* 22,6%; *p*=0,539).

De modo geral, 390 PRMs foram identificados. Esses problemas afetaram 74,6% (IC95% 65,9–82,0) dos neonatos, com média de 3,2±3,8 casos por paciente. Os problemas mais

Tabela 1 Características demográficas e clínicas da população de estudo (n=122).

Características	Valor	
Idade gestacional em semanas (média, DP)	33,1	5,1
Sexo masculino (n, %)	65	54,6
Peso ao nascer, em gramas (média, DP)	2.084	1.019
Tempo de internação, em dias (mediana, FIQ)	30	1–278
Tipo de cardiopatia (n, %)		
Persistência de canal arterial	37	35,6
Comunicação entre câmaras cardíacas	23	22,1
Atresia/estenose de artérias pulmonares	11	10,6
Defeito de valvas cardíacas	10	9,6
Coarctação de aorta	9	8,7
Transposição de grandes vasos	7	6,7
Cardiomiopatias	4	3,9
Arritmias	3	2,8
Medicamentos usados (média, DP)	12,4	8,0
Óbitos (n, %)	23	18,8

DP: desvio padrão; FIQ: faixa interquartil.

comuns foram “efetividade do tratamento” (49,0%) e “reação adversa” (46,7%), os quais afetaram 53,3 e 54,3% dos neonatos, respectivamente. Treze PRMs não se enquadram em nenhuma das categorias do sistema PCNE. Um exemplo disso foram os problemas relacionados a erros na prescrição do meropenem devido à falta de informação sobre a reconstituição e diluição do medicamento (Tabela 2).

A principal causa de PRM foi “processo de uso do medicamento” (32,6%), com destaque para “medicamento administrado erroneamente” (18,2%) e “tempo e/ou intervalo de administração inapropriado” (7,4%). Outra causa frequente foi “seleção de dose” (30,8%), representada, principalmente, por “dose do medicamento muito baixa” (13,1%) e “dose do medicamento muito alta” (8,2%). A Tabela 3 detalha as principais causas de PRM.

A Tabela 4 mostra os medicamentos mais envolvidos em PRM distribuídos por suas frequências de prescrição geral e risco associado a PRM. Os pacientes receberam um total de 1.516 medicamentos, constatando-se PRMs 449 vezes. Os medicamentos mais prescritos foram gentamicina (6,1%), furosemida (5,2%) e dobutamina (4,8%); e os frequentemente relacionados a PRM foram vancomicina (10,2%), meropenem (8,0%) e furosemida (7,1%). Vale destacar que vancomicina foi o medicamento associado a maior risco de PRM.

Ao todo, os farmacêuticos intervieram em 331 (84,9%) PRMs. Das 331 intervenções, 203 foram “recomendações aos médicos” e 128 foram “recomendações aos enfermeiros”, das quais 92,6% (188/203) e 91,4% (117/128) foram aceitas, respectivamente. A proporção de aceitação geral foi de 92,1% (305/331).

Tabela 2 Perfil de problemas relacionados a medicamentos identificados de acordo com a classificação Pharmaceutical Care Network Europe versão 6.2.

Perfil (n=390)	Valor	
Pacientes com PRM (n, % [IC95%])	91	74,6 (65,9–82,0)
PRM por pacientes (média, DP)	3,2	3,8
PRM por tipos (n [%], % de pacientes expostos)		
Efetividade do tratamento	191 (49,0)	53,3 (65/122)
Reação adversa	182 (46,7)	54,4 (70/122)
Custo do tratamento	4 (1,0)	2,4 (3/122)
Problema sem categoria definida	13 (3,3)	9,8 (12/122)

PRM: problemas relacionados a medicamentos; IC95%: intervalo de confiança de 95%; DP: desvio padrão.

DISCUSSÃO

O principal achado do estudo foi a elevada frequência de neonatos cardiopatas expostos a PRM, com destaque para problemas de “efetividade do tratamento”, causados usualmente por “processo de uso do medicamento”. Ademais, os medicamentos mais envolvidos em PRM foram vancomicina, meropenem e furosemida; e a maioria das intervenções farmacêuticas foram aceitas pela equipe da UTIN. Esses achados fornecem informações esclarecedoras a profissionais de saúde, contribuindo para a elaboração de estratégias para prevenção e redução de PRM.

Ao longo de três anos de observações na UTIN, 75% dos neonatos cardiopatas experimentaram ao menos um PRM. Esse resultado foi maior do que os encontrados em estudos internacionais e brasileiros conduzidos em pediatria geral, nos quais os PRMs variaram de 20 a 70%.¹⁶⁻²¹ O resultado, porém, é

Tabela 3 Principais causas de problemas relacionados a medicamentos de acordo com a classificação Pharmaceutical Care Network Europe versão 6.2.

Causas (n=390)	n	%
Processo de uso do medicamento		
Medicamento administrado erroneamente	71	18,2
Tempo/intervalo de administração inapropriado	29	7,4
Medicamento administrado em excesso	15	3,9
Medicamento não administrado totalmente	12	3,1
Total	127	32,6
Seleção da dose		
Dose do medicamento muito baixa	51	13,1
Dose do medicamento muito alta	32	8,2
Regime de dosagem insuficiente	19	4,9
Evolução da doença que requer ajuste de dose	16	4,1
Regime de dosagem muito frequente	2	0,5
Total	120	30,8
Erros de logística		
Erro de prescrição (falta informação necessária)	59	15,1
Medicamento prescrito indisponível	18	4,6
Total	77	19,7
Seleção do medicamento		
Interação medicamentosa	25	6,4
Medicamento inapropriado	1	0,3
Medicamento sem indicação	1	0,3
Medicamento necessário e não prescrito	1	0,3
Total	28	7,2

inferior ao observado no estudo de Sabry et al.,¹¹ no qual todas as 60 crianças cardiopatas avaliadas foram expostas a PRM durante a permanência em hospital egípcio. Contudo, vale destacar que as especificidades locais, as características da população, os métodos de identificação e classificação dos PRMs e o tempo de acompanhamento do estudo dificultam essas comparações.

Os problemas relacionados à efetividade e segurança dos tratamentos medicamentosos são bastante comuns na UTIN. As razões para a recorrência de tais problemas são as rápidas alterações de peso e superfície corporal e o amadurecimento de órgãos e sistemas do neonato, o que leva à necessidade constante de readequações posológicas conforme as mudanças farmacocinéticas e, conseqüentemente, há necessidade de maiores cuidados com a prescrição e administração de medicamentos nessa população.^{5,6} Além disso, esses problemas são acentuados pela falta de medicamentos adequados para a população pediátrica.^{22,23}

Semelhante a estudos em pediatria, os antimicrobianos constituíram o grupo de medicamentos mais envolvidos em PRM.^{16-20,24,25} Alguns autores afirmam que o risco de eventos adversos relacionados

Tabela 4 Distribuição dos dez medicamentos mais envolvidos em problemas relacionados a medicamentos por frequência de prescrição geral e risco associado.

Medicamentos	Casos		Prescrição geral		Risco (IC95%)
	n	%	n	%	
Vancomicina	46	10,2	42	2,8	1,10 (1,00–1,16)
Meropenem	36	8,0	55	3,6	0,65 (0,60–0,71)
Furosemida	32	7,1	79	5,2	0,41 (0,37–0,45)
Gentamicina	28	6,2	92	6,1	0,30 (0,27–0,34)
Dobutamina	23	5,1	73	4,8	0,32 (0,22–0,45)
Anfotericina	22	4,9	22	1,5	1,00 (0,82–1,20)
Alprostadil	21	4,7	35	2,3	0,60 (0,46–0,77)
Amicacina	21	4,7	65	4,3	0,32 (0,01–0,85)
Aminofilina	17	3,9	46	3,0	0,37 (0,01–0,99)
Captopril	16	3,6	24	1,6	0,67 (0,03–1,39)
Total	449	100,0	1.516	100,0	

IC95%: intervalo de confiança de 95%.

a cada medicamento está diretamente associado à frequência de prescrição.^{24,25} Entretanto, de modo similar ao encontrado por Blix et al.,²⁶ em nosso estudo os medicamentos mais envolvidos não necessariamente foram os mais prescritos, evidenciando que o risco de danos está relacionado às propriedades químicas e farmacológicas dos medicamentos, bem como às características dos pacientes. Ressalta-se que a vancomicina foi o medicamento associado ao maior risco de PRM devido à necessidade frequente de ajuste de dose de acordo com a idade e com a função renal, além de existirem exigências mínimas de infusão por conta de reações adversas graves associadas à infusão rápida (por exemplo, a síndrome do homem vermelho).^{27,28}

Os farmacêuticos intervieram em 17 em cada 20 PRMs identificados e praticamente todas as intervenções propostas foram aceitas por médicos e enfermeiros, achado também observado em outros estudos.^{18,19,21} Logo, o amplo suporte dado pela equipe profissional da UTIN demonstra a consolidação do serviço de farmácia clínica como uma das principais estratégias para prevenção e redução de PRM.

As limitações do estudo concentram-se no fato de se tratar de dados secundários coletados de amostra não probabilística de uma única instituição e da observação indireta de erros de administração, o que pode ter levado à subestimação desses problemas. Contudo, os achados do estudo são fortalecidos por seu caráter prospectivo e pela adoção de um sistema de classificação de PRM reconhecido internacionalmente.

Assim, este estudo mostrou que PRMs são muito frequentes em pacientes cardiopatas internados em UTIN, predominando os problemas relacionados à efetividade do tratamento, em decorrência, principalmente, do processo inapropriado de uso do medicamento. Os medicamentos mais envolvidos em PRM foram vancomicina, meropenem e furosemida. Em geral, a maioria das intervenções farmacêuticas foi realizada com a colaboração principal de médicos, sendo a aceitação geral superior a 90%. Por fim, são necessárias novas pesquisas sobre o tema, envolvendo desfechos clínicos associados a PRM, bem como trabalhos que ajudem no aprimoramento do tratamento medicamentoso, como instrumentos que facilitem a prescrição, dispensação e/ou administração de medicamentos.

AGRADECIMENTOS

A todos os funcionários da Maternidade Escola Januário Cicco. Em especial, agradecemos à equipe da UTI Neonatal, aos programas de residência e à direção da maternidade.

Financiamento

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

- Raju TN, Suresh G, Higgins RD. Patient Safety in the context of Neonatal Intensive Care: research and educational opportunities. *Pediatr Res.* 2011;70:109-15. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3182182853>
- Pharmaceutical Care Network Europe [homepage on the Internet]. Classification of drug related problems (revised 14-01-2010vm) V6.2. 2010 [cited 2018 Apr 04]. Available from: http://www.pcne.org/upload/files/11_PCNE_classification_V6-2.pdf.
- van den Bemt PM, Egberts TC, de Jong-van den Berg LT, Brouwers JR. Drug-related problems in hospitalised patients. *Drug Saf.* 2000;4:321-33. <https://doi.org/10.2165/00002018-200022040-00005>
- Sorrentino E, Alegiani C. Medication errors in the neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25 (Suppl. 4):91-3. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.714994>
- Rodieux F, Wilbaux M, van den Anker JN, Pfister M. Effect of kidney function on drug kinetics and dosing in neonates, infants, and children. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54:1183-204. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0298-7>
- Wilbaux M, Fuchs A, Samardzic J, Rodieux F, Csajka C, Allegaert K, et al. Pharmacometric approaches to personalize use of primarily renally eliminated antibiotics in preterm and term neonates. *J Clin Pharmacol.* 2016;56:909-35. <https://doi.org/10.1002/jcph.705>
- Chua SS, Chua HM, Omar A. Drug administration errors in paediatric wards: a direct observation approach. *Eur J Pediatr.* 2010;169:603-11. <https://doi.org/10.1007/s00431-009-1084-z>
- Kunac DI, Kennedy J, Austin N, Reith D. Incidence, preventability, and impact of Adverse Drug Events (ADEs) and potential ADEs in hospitalized children in New Zealand: a prospective observational cohort study. *Paediatr Drugs.* 2009;11:153-60. <https://doi.org/10.2165/00148581-200911020-00005>
- Ohta Y, Sakuma M, Koike K, Bates DW, Morimoto T. Influence of adverse drug events on morbidity and mortality in intensive care units: the JADE study. *Int J Qual Health Care.* 2014;26:573-8. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzu081>

10. Hedstrom A, Ryman T, Otai C, Nyonyintono J, McAdams RM, Lester D, et al. Demographics, clinical characteristics and neonatal outcomes in a rural Ugandan NICU. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:327. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-14-327>
11. Sabry NA, Farid SF, Dawoud D. Drug related problems in cardiac children. *Minerva Pediatr*. 2016;68:89-95.
12. Brazil—Ministério da Saúde. Uma análise da situação de saúde e das doenças e agravos crônicos: desafios e perspectivas. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2019 [cited 2019 Aug 21]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2018_analise_situacao_saude_doencas_agravos_cronicos_desafios_perspectivas.pdf
13. Neofax®2010 – Manual of Drugs Used in Neonatal Care. 23th ed. New York: Thomson Reuters; 2010.
14. Uptodate® [homepage on the Internet]. Waltham (MA): Wolters Kluwer Health; 2017 [cited 2017 Jan 15]. Available from: <https://www.uptodate.com>
15. Micromedex Solutions® Healthcare Series of Database Versão 2.0 [homepage on the Internet]. Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics; 2017 [cited 2017 Jan 15]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com>
16. 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. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1302-x>
17. Rashed AN, Wilton L, Lo CC, Kwong BY, Leung S, Wong IC. Epidemiology and potential risk factors of drug-related problems in Hong Kong paediatric wards. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77:873-9. <https://doi.org/10.1111/bcp.12270>
18. Ibrahim N, Wong IC, Tomlin S, Sinha MD, Rees L, Jani Y. Epidemiology of medication-related problems in children with kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2015;30:623-33. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2982-5>
19. Okumura LM, Silva DM, Comarella L. Relation between safe use of medicines and Clinical Pharmacy Services at Pediatric Intensive Care Units. *Rev Paul Pediatr*. 2016;34:397-402. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppede.2016.04.001>
20. Birrara MK, Heye TB, Shibeshi W. Assessment of drug-related problems in pediatric ward of Zewditu Memorial Referral Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *Int J Clin Pharm*. 2017;39:1039-46. <https://doi.org/10.1007/s11096-017-0504-9>
21. Malfará M, Pernassi M, Aragon D, Carlotti A. Impact of the clinical pharmacist interventions on prevention of pharmacotherapy related problems in the paediatric intensive care unit. *Int J Clin Pharm*. 2018;40:513-9. <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0632-x>
22. Chappell K, Newman C. Potential tenfold drug overdoses on a neonatal unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89:F483-4. <https://doi.org/10.1136/adc.2003.041608>
23. Schweigertova J, Durisova A, Dolnikova D, Ondriasova E, Balazova M, Slezakova V, et al. Off-label and unlicensed use of medicinal products in the neonatal setting in the Slovak Republic. *Pediatr Int*. 2016;58:126-31. <https://doi.org/10.1111/ped.12771>
24. Stavroudis TA, Shore AD, Morlock L, Hicks RW, Bundy D, Miller MR. NICU medication errors: identifying a risk profile for medication errors in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2010;30:459-68. <https://doi.org/10.1038/jp.2009.186>
25. Pawluk S, Jaam M, Hazi F, Al Hail MS, El Kassem W, Khalifa H, et al. A description of medication errors reported by pharmacists in a neonatal intensive care unit. *Int J Clin Pharm*. 2017;39:88-94. <https://doi.org/10.1007/s11096-016-0399-x>
26. Blix HS, Viktill KK, Reikvam A, Moger TA, Hjemaas BJ, Pretsch P, et al. The majority of hospitalised patients have drug-related problems: results from a prospective study in general hospitals. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;60:651-58. <https://doi.org/10.1007/s00228-004-0830-4>
27. Benner KW, Worthington MA, Kimberlin DW, Hill K, Buckley K, Tofil NM. Correlation of vancomycin dosing to serum concentrations in pediatric patients: a retrospective database review. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2009;14:83-93. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-14.2.86>
28. Bauters T, Claus B, Schelstraete P, Robays H, Benoit Y, Dhooge C. Vancomycin-induced red man syndrome in pediatric oncology: still an issue? *Int J Clin Pharm*. 2012;34:13-6. <https://doi.org/10.1007/s11096-011-9593-z>