



# Trigger-tools na vigilância de medicamentos

**Profa. Dra Patricia Moriel**  
**CLInical PHARmacy Lab.**  
**(CLIPHAR)**

**FCF/UNICAMP**



# Conteúdos Contemplados

- Importância do Cuidado Seguro
- Panorama de Segurança no Brasil
- Métodos para identificação de eventos adversos
- Metodologia “trigger tool” para identificação de eventos adversos
- Resultados preliminares do uso de “trigger tool” em neonatologia e em UTI no Hospital Estadual de Sumaré, SP, Brasil.
- Conclusões



Importância de um cuidado seguro

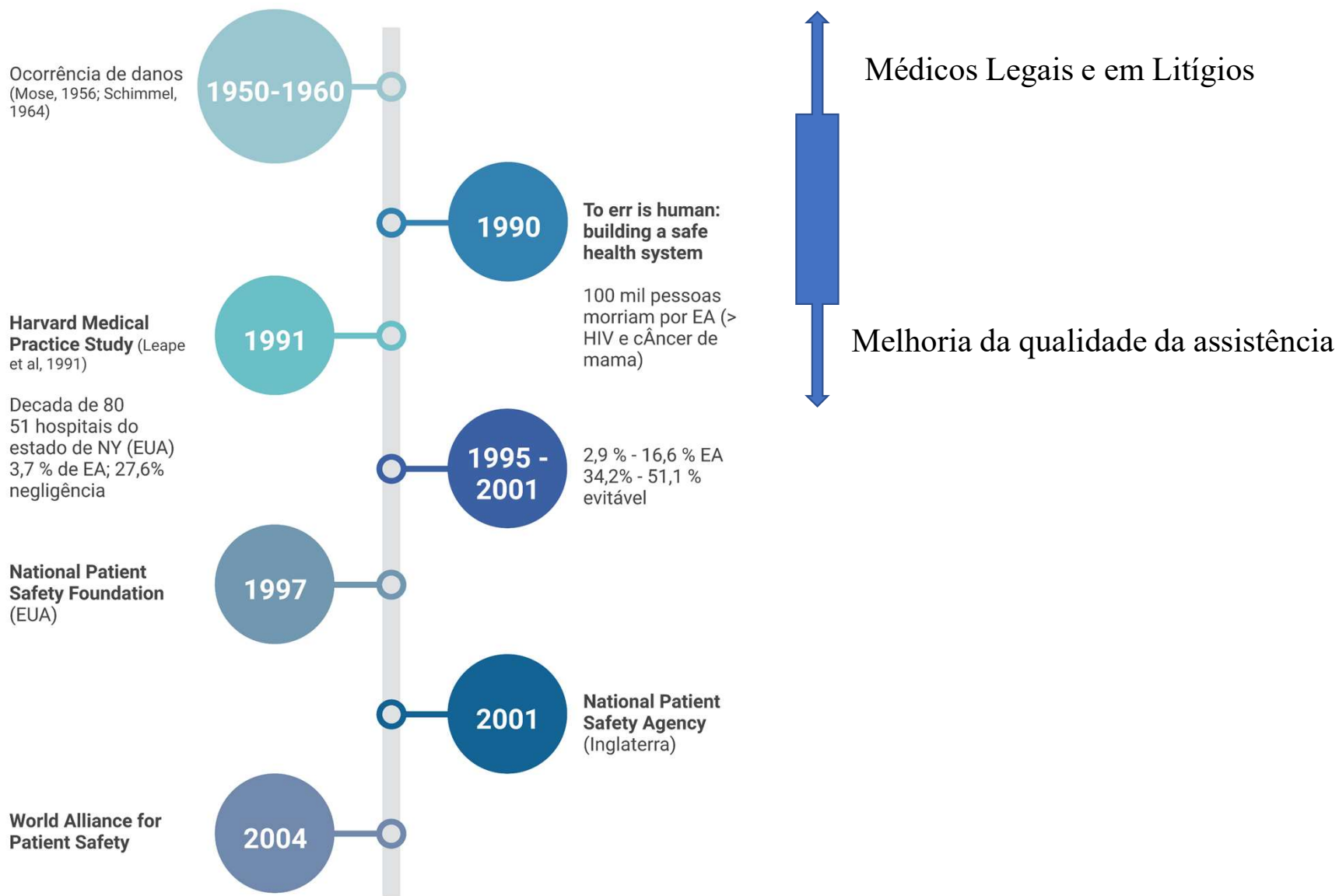
---

## **Importância de um cuidado seguro e os esforços para melhoria da qualidade na assistência**

Dados sobre o grau de **insegurança e vulnerabilidade** que as pessoas estão expostas quando em contato com **os sistemas de saúde**, colocaram a **segurança do paciente como tema central da agenda** dos principais órgãos e instituições de saúde em todo o mundo e provocara mudanças na concepção do que seria **“qualidade” no contexto de assistência saúde.**

---

Importância de um cuidado seguro e os esforços para melhoria da qualidade na assistência

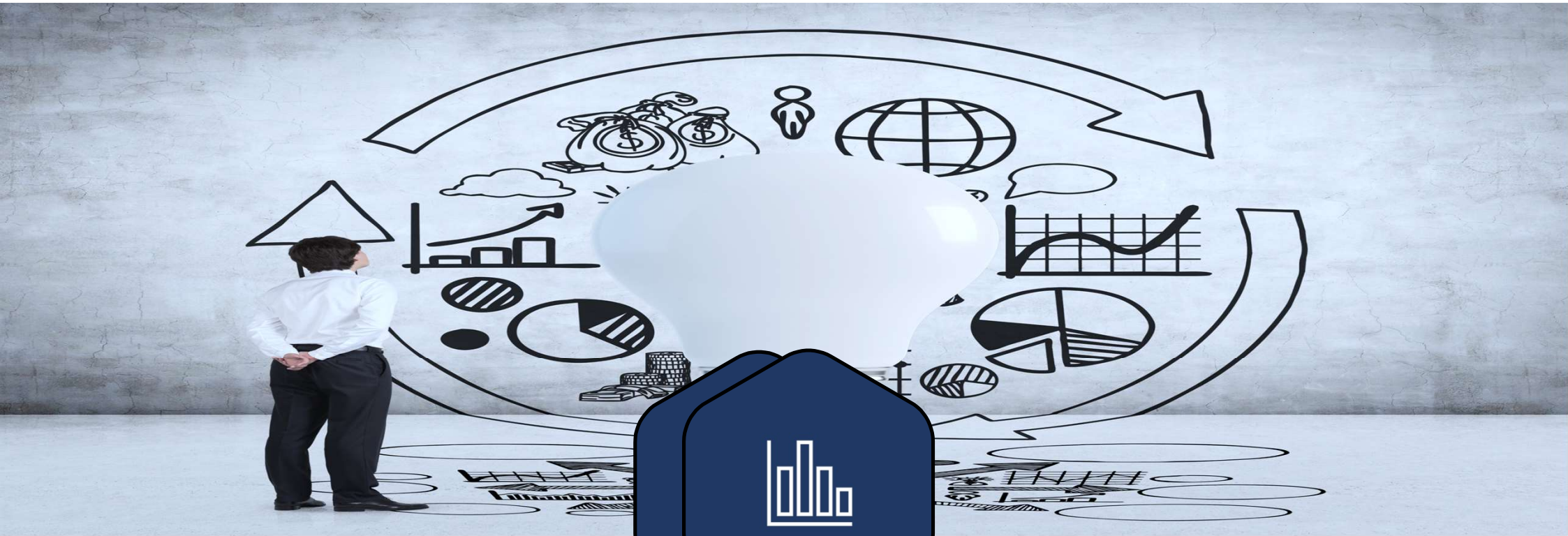




# Panorama de Segurança no Brasil

---



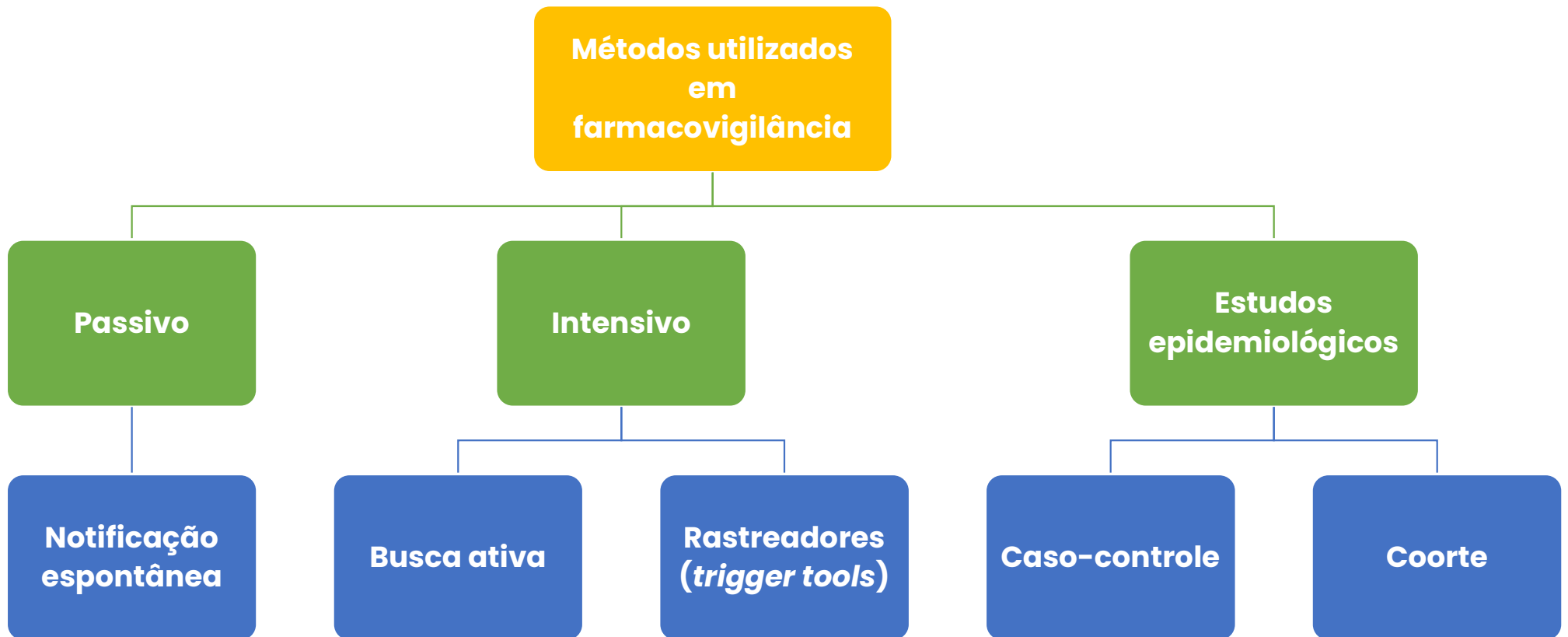


# Métodos para identificação de eventos adversos

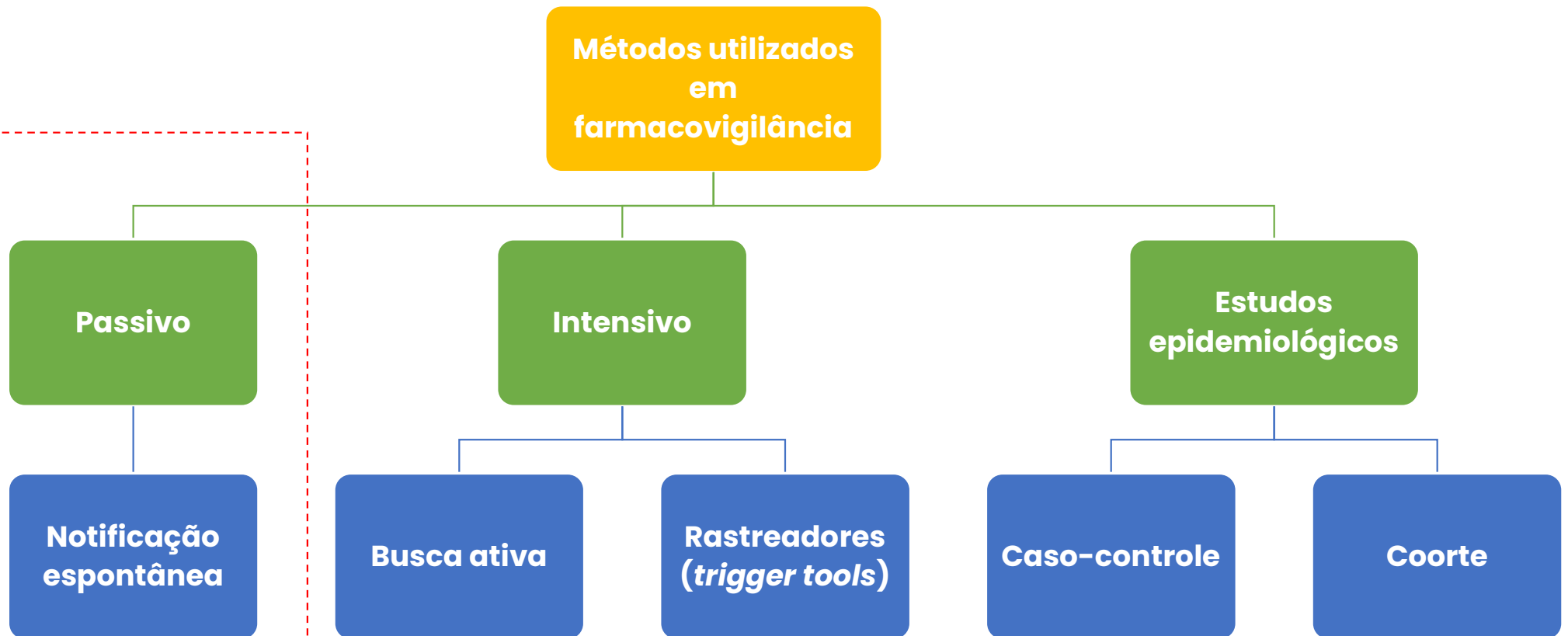
---



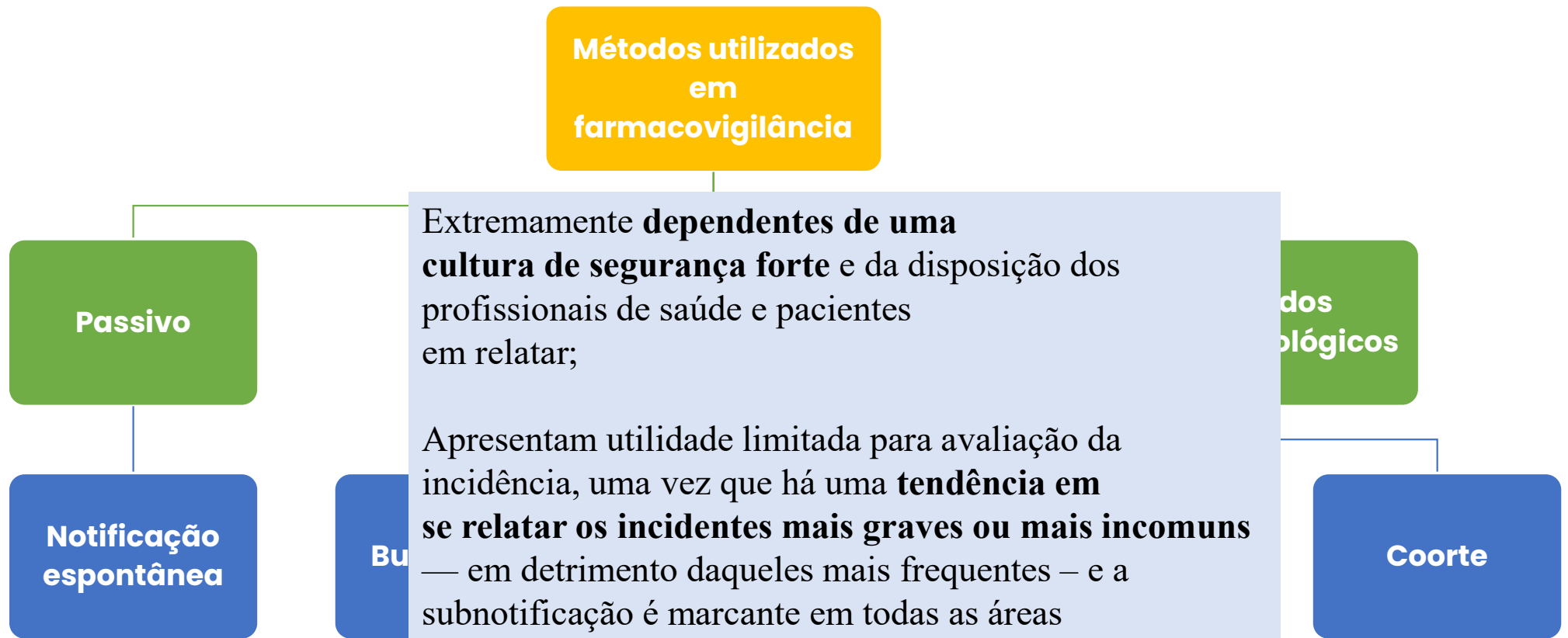
# Métodos para identificação de eventos adversos



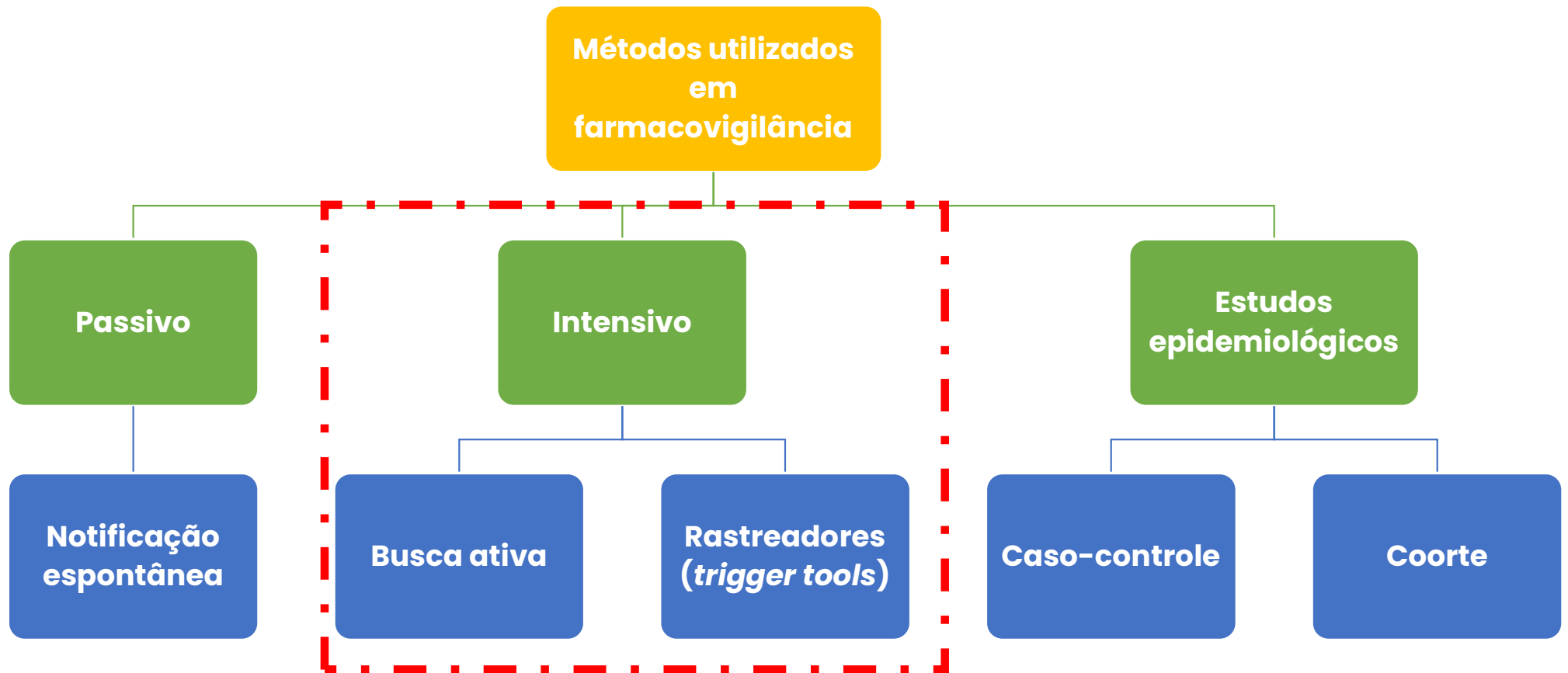
# Métodos para identificação de eventos adversos



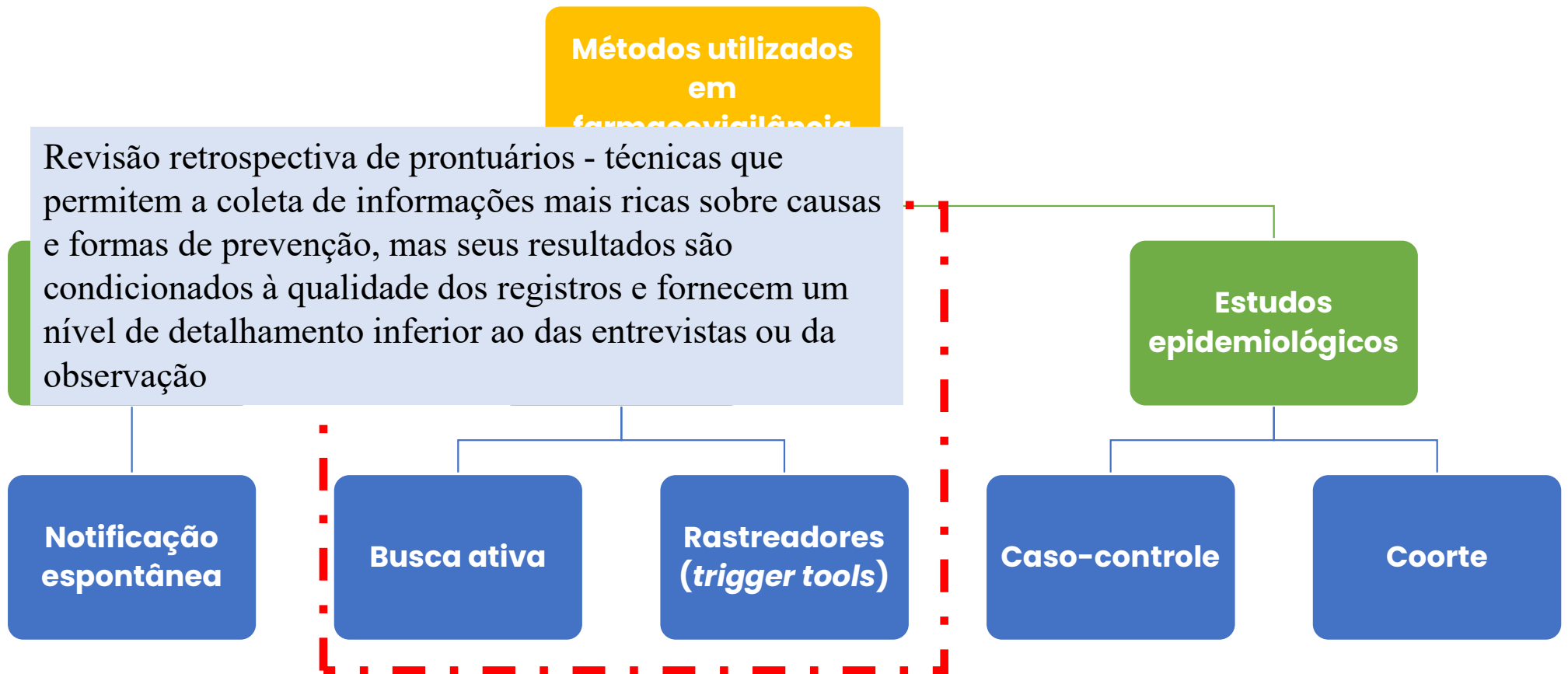
# Métodos para identificação de eventos adversos

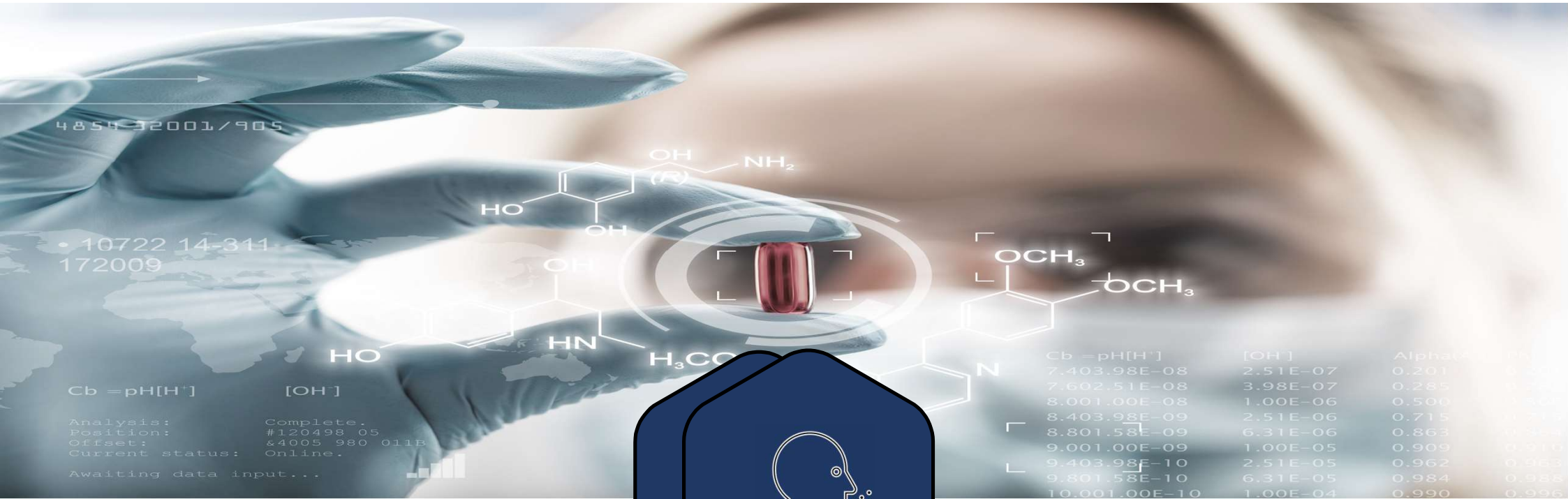


# Métodos para identificação de eventos adversos



# Métodos para identificação de eventos adversos





# Metodologia “trigger tool” para identificação de eventos adversos

---



**O conceito de “trigger”** — termo usado no contexto de gerenciamento de risco para descrever uma palavra ou situação sentinela para a identificação de um evento adverso em prontuários e dados médicos— (Jick, em 1974)



Resultados do *Boston Collaborative Surveillance Program* - possibilidade de **toxicidade de drogas** por meio de coleta de **informações chaves dos registros médicos**, seguido por uma **investigação** mais detalhada em torno das circunstâncias da ocorrência de um evento adverso e **de julgamento quanto à relação** entre o evento identificado e o possível medicamento envolvido.

# Uso de Rastreadores

- Consiste em utilizar rastreadores/indicadores (medicamentos, exames laboratoriais alterados, evolução clínica) para detectar a ocorrência de EAM em pacientes hospitalizados.
- Busca em prontuários médicos, exames laboratoriais e prescrições.
- Podem indicar EAM ou não! O caso deverá ser analisado.
- Notificação do EAM.





## Article

November 27, 1991

# Computerized Surveillance of Adverse Drug Events in Hospital Patients

David C. Classen, MD; Stanley L. Pestotnik, RPh; R. Scott Evans, PhD; et al

» Author Affiliations

JAMA. 1991;266(20):2847-2851. doi:10.1001/jama.1991.03470200059035



## Abstract

**Objective.** —To develop a new method to improve the detection and characterization of adverse drug events (ADEs) in hospital patients.

**Design.** —Prospective study of all patients admitted to our hospital over an 18-month period.

**Setting.** —LDS Hospital, Salt Lake City, Utah, a 520-bed tertiary care center affiliated with the University of Utah School of Medicine, Salt Lake City.

**Patients.** —We developed a computerized ADE monitor, and computer programs were written using an integrated hospital information system to allow for multiple source detection of potential ADEs occurring in hospital patients. Signals of potential ADEs, both voluntary and automated, included sudden medication stop orders, antidote ordering, and certain abnormal laboratory values. Each day, a list of all potential ADEs from these sources was generated, and a pharmacist reviewed the medical records of all patients with possible ADEs

Um estudo prospectivo desenvolvido no Hospital LDS, no estado de Utah, nos Estados Unidos,

**Os triggers eletrônicos** incluíam, por exemplo, a **suspensão abrupta de medicamentos, prescrição de medicamentos utilizados como antídoto e certos valores laboratoriais anormais**

Durante os **18 meses** do estudo, foram identificados **731 eventos adversos** medicamentosos em **648 dos 36.653** pacientes monitorados, sendo que **631 foram detectados** a partir dos triggers eletrônicos gerados automaticamente pelo programa de computador.

No mesmo período, **apenas nove eventos adversos medicamentosos foram identificados na instituição por meio dos métodos tradicionais**

Article

November 27, 1991

# Computerized Surveillance of Adverse Drug Events in Hospital Patients

David C. Classen, MD; Stanley L. Pestotnik, RPh; R. Scott Evans, PhD; et al

» Author Affiliations

JAMA. 1991;266(20):2847-2851. doi:10.1001/jama.1991.03470200059035

Relat  
Artic

Full  
Text

## Abstract

**Objective.** —To develop a new method to improve the detection of adverse drug events (ADEs) in hospital patients.

**Design.** —Prospective study of all patients admitted to our hospital.

**Setting.** —LDS Hospital, Salt Lake City, Utah, a 520-bed tertiary care hospital, School of Medicine, Salt Lake City.

**Patients.** —We developed a computerized ADE monitor, and integrated hospital information system to allow for multiple hospital patients. Signals of potential ADEs, both voluntary and involuntary, such as medication orders, antidote ordering, and certain abnormal laboratory values, were generated, and a pharmacist reviewed the medical records of all patients with possible ADEs

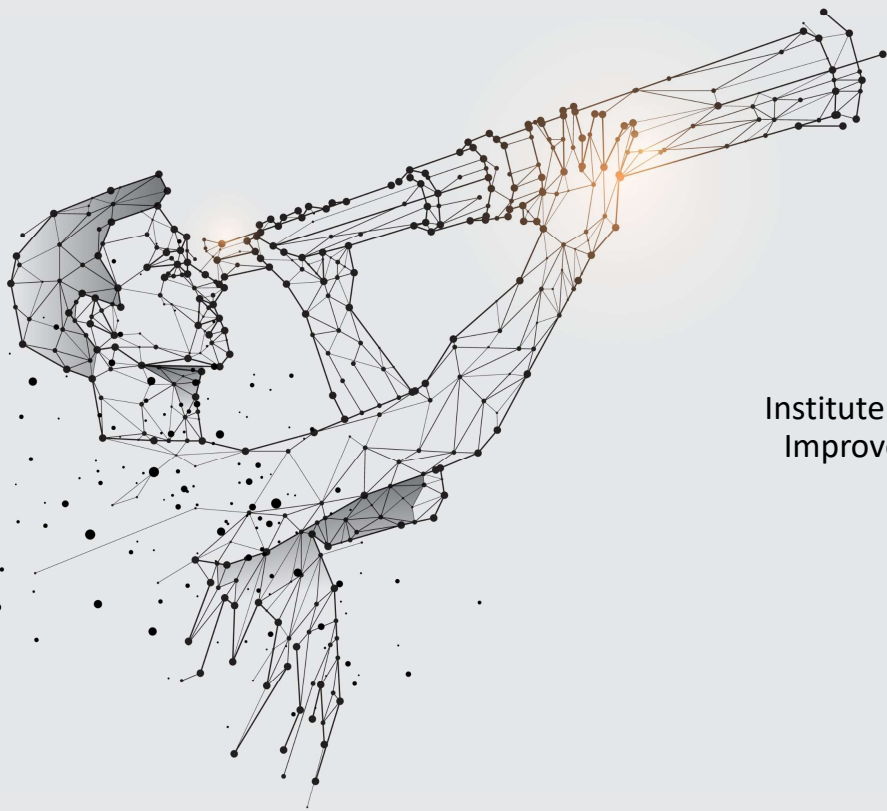


um estudo prospectivo desenvolvido no Hospital LDS, no estado de Utah, nos Estados Unidos,

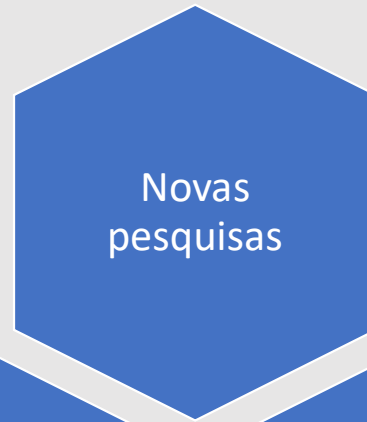
Os triagers eletrônicos incluíam, por exemplo, a lista de medicamentos, prescrição de medicamentos, medicamentos utilizados como antídoto e exames laboratoriais anormais

Durante o estudo, foram detectados 648 eventos adversos medicamentosos em 648 dos 36.653 pacientes do que 631 foram detectados a partir de triagers eletrônicos gerados pelo programa de computador.

No mesmo período, apenas nove eventos adversos medicamentosos foram identificados na instituição por meio dos métodos tradicionais



Institute for Healthcare Improvement (IHI) e a Premier



Menor Custo  
Fácil e Rápida  
Aplicação  
Mesma efetividade



# Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events

194

## MEDICATION SAFETY

### Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm

J D Rozich, C R Haraden, R K Resar

*Qual Saf Health Care* 2003;12:194-200

- prontuários fechados;
- pacientes com permanência mínima no hospital de dois dias;
- selecionados aleatoriamente;
- e a revisão de cada prontuário não deveria exceder o prazo de 20 minutos

#### Resultados

- foram encontrados 720 EAs (2.837 prontuários revisados).
- Subgrupo - 274 EAs identificados pela trigger tool, apenas 1,8% foram identificados por outros métodos disponíveis nas instituições

(ROZICH, HARADEN e RESAR, 2003).

to be the single most  
e mishaps, continually  
jury. This is not unexpected,  
the most common medical  
use is a highly complex,  
y manual process. Assessing  
e has been historically  
ditional methods such as  
eporting of data have been  
ensitive, and largely  
akes in drug administration  
inical events (ADEs).  
etecting ADEs, employing  
in a patient's medical  
ensitive and require  
e to pharmacy databases.  
e of the "trigger tool", a  
tech" modification of the

Institute for Healthcare Improvement (IHI, a not-for-profit organization which pursues strategies for evidence based improvement in health care) and Premier (a healthcare alliance comprising 1600 hospitals across the US) have developed a modification of this technique for detecting ADEs which has been tested in 86 hospitals. This report describes the "trigger tool" in detail: its characteristics and utility, the way in which it was tested and the results of the tests. The primary objectives were (1) to assess the feasibility of training individuals to use the trigger tool methodology efficiently, (2) to clarify the training requirements, and (3) to describe the extent and scope of the ADEs identified in different inpatient organizations.

#### HISTORICAL PERSPECTIVE: CLASSEN'S METHODOLOGY

Classen's original methodology consisted of an electronic ADE monitor using computer programs written for an integrated hospital information system.

## Exemplos de rastreadores (ROZICH, HARADEN e RESAR, 2003).

### **Medicamentos**

RASTREADORES	PROCESSOS
1. Difenidramina	Reação de hipersensibilidade a medicamento
2. Vitamina K	Intoxicação por varfarina
3. Flumazenil	Intoxicação por benzodiazepínico
4. Droperidol	Náusea e vômito relacionada ao uso de medicamento
5. Naloxona	Intoxicação por opioides
6. Antidiarreico	Diarreia relacionada a medicamento
7. Poliestireno de sódio	Hipercalemia por toxicidade renal ou intoxicação por potássio

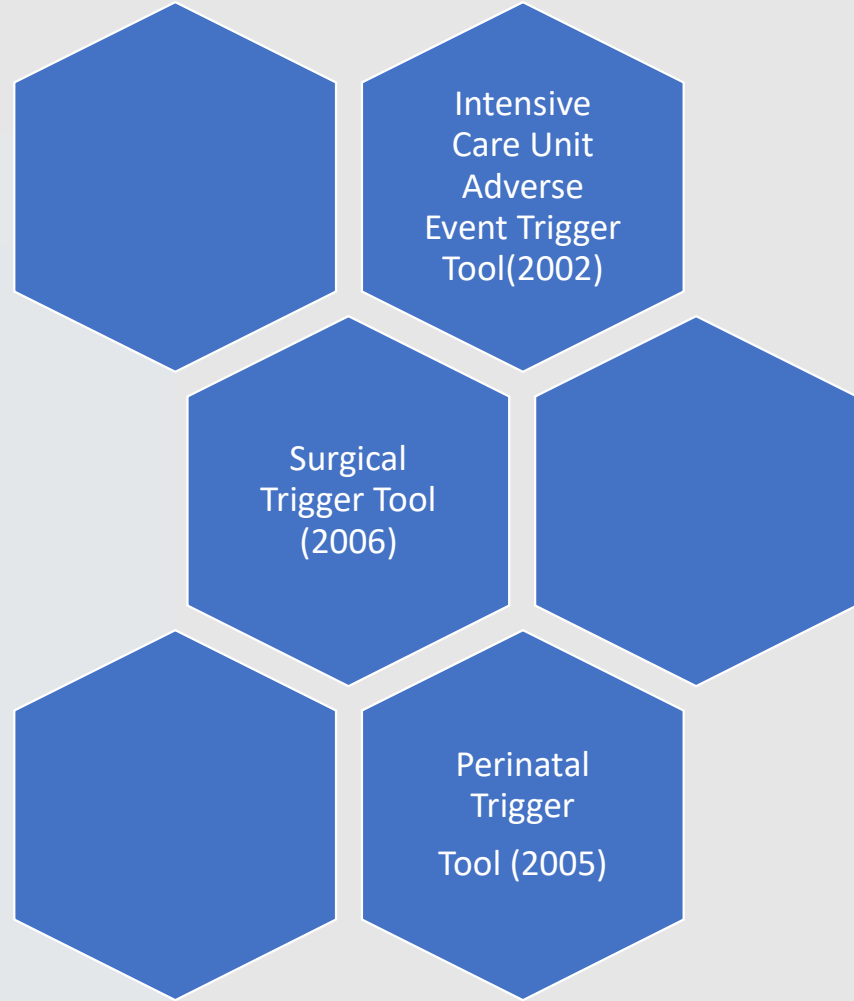
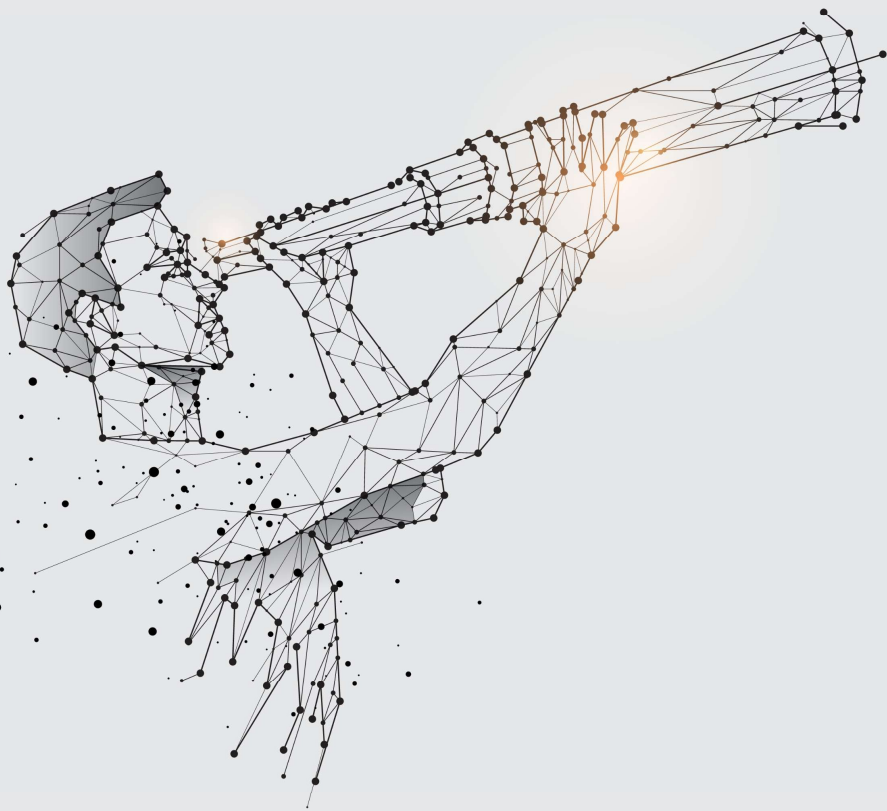
**Exames laboratoriais alterados** (ROZICH, HARADEN e RESAR, 2003).

RASTREADORES	PROCESSOS
8. Tempo de protrombina superior a 100 segundos	Intoxicação por heparina
9. Valor de INR superior a 6	Intoxicação por anticoagulantes
10. Leucócitos inferior a 3000/mm <sup>3</sup>	Neutropenia relacionada ao uso de medicamentos
11. Concentração sérica de glicose inferior a 50 mg/dL	Hipoglicemia relacionada ao uso de insulina
12. Aumento de creatinina sérica	Insuficiência renal relacionada ao uso de medicamentos nefrotóxicos
13. Cultura positiva de <i>Clostridium difficile</i>	Exposição a antibiótico
14. Concentração sérica de digoxina superior a 2 ng/mL	Intoxicação por digitálico
15. Concentração de lidocaína superior a 5 ng/mL	Intoxicação por lidocaína
16. Picos máximo e mínimo de gentamicina e tobramicina superiores a 10 µL/mL e 2 µL/mL, respectivamente	Intoxicação por gentamicina e tobramicina
17. Picos máximo e mínimo de amicacina superiores a 30 µL/mL e 10 µL/mL, respectivamente	Intoxicação por amicacina
18. Concentração de vancomicina superior a 26 µL/mL	Intoxicação por vancomicina
19. Concentração de teofilina superior a 20 µL/mL	Intoxicação por teofilina

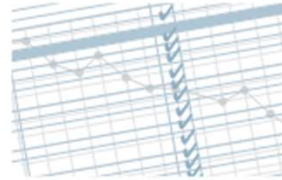
MASTROIANNI P, VARALLO FR. Farmacovigilância para promoção do uso correto de medicamentos. Porto Alegre:Artmed, 2013.

***Evolução clínica*** (ROZICH, HARADEN e RESAR, 2003).

<b>RASTREADORES</b>	<b>PROCESSOS</b>
20. Sedação, quedas, letargia	Evento adverso ao medicamento
21. <i>Rash</i>	Evento adverso ao medicamento
22. Retirada abrupta de medicamento	Evento adverso ao medicamento
23. Transferência para nível de atenção mais complexo	Evento adverso ao medicamento
24. Personalizado para a instituição	Evento adverso ao medicamento







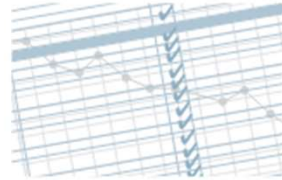
Innovation Series 2009

# IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events

Second Edition

Em 2003; 2009 - Global Trigger Tool

Griffin FA, Resar RK. *IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events (Second Edition)*. IHI Innovation Series white paper. Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement; 2009.

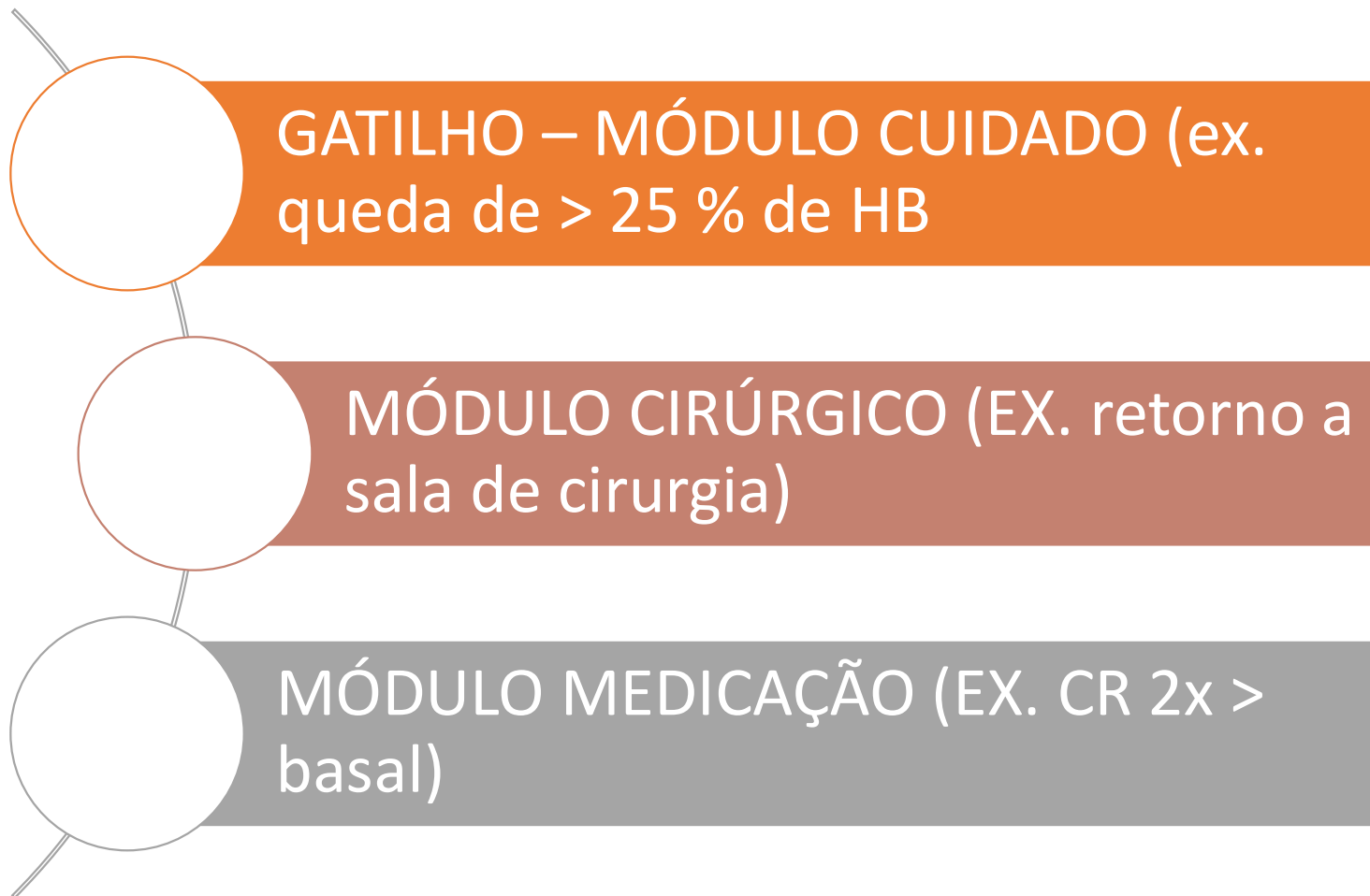


Innovation Series 2009

# IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events

Second Edition

- uma amostra de cerca de 10 prontuários referentes as altas ocorridas em um prazo superior a 30 dias da data da análise (já que readmissão em 30 dias é um trigger)
  - seja avaliada a cada duas semanas —
  - independentemente do tamanho do hospital no qual ele está sendo aplicado —
- E que os dados sejam analisados de maneira contínua e apresentados nas seguintes unidades:
  - número de eventos adversos por 1.000 pacientes-dia;
  - número de eventos adversos por 100 admissões;
  - porcentagem de admissões com eventos adversos



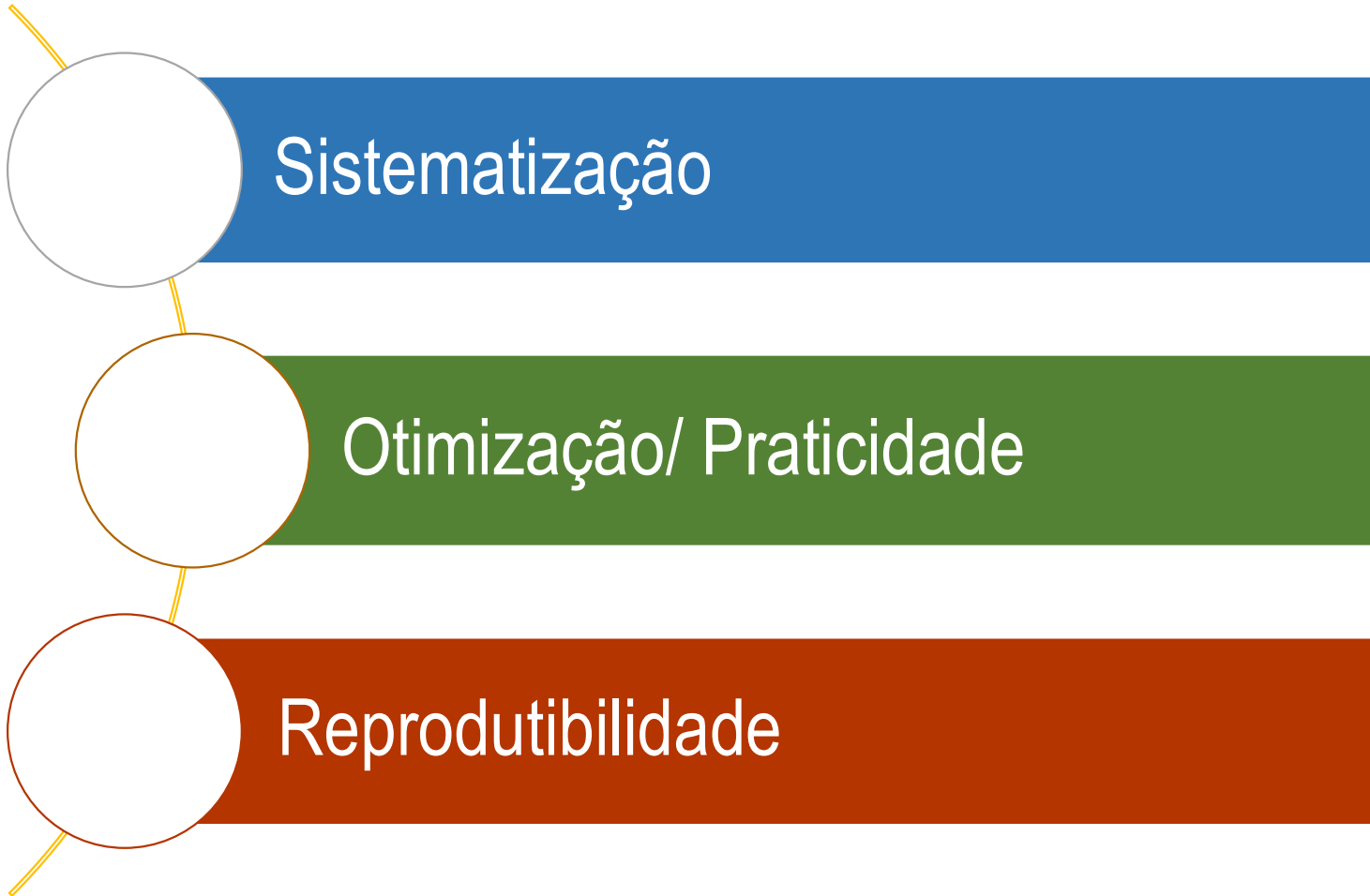
ESPECÍFICOS : UTI, PERINATAL e EMERGÊNCIA

Original IHI trigger	Detectable ADE
M1: <i>C. difficile</i> -positive stool	Antibiotic AE
M2: PTT >100 sec	Bleeding on Heparin
M3: INR >6 <sup>a</sup>	Bleeding under VKA
M4: Glucose <50 mg/dl	Hypoglycemia
M5: Rising BUN or serum creatinine two times (2×) over baseline	Renal toxicity
M6: Vitamin K administration	Bleeding under VKA
M7: Diphenhydramine (benadryl) administration	Allergic reaction
M8: Romazicon (flumazenil) administration	Benzodiazepine AE
M9: Naloxone (narcen) administration	Opioid AE
M10: Anti-emetic administration	Medication-induced nausea
M11: Oversedation/hypotension <sup>b</sup>	Overtreatment with hypnotic or antihypertensive agents
M12: Abrupt medication stop	ADE
M13: Other	

**Notes:** <sup>a</sup>German Version IHI MMTT used INR >4. <sup>b</sup>UK Version IHI MMTT used systolic blood pressure <80 mmHg.

**Abbreviations:** BUN, blood urea nitrogen; VKA, vitamin K antagonist.

# Vantagens



# Ações do grupo



**UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE  
CAMPINAS**

**UNICAMP**





“trigger tool” para identificação de EAs em neonatologia

---

# Estatísticas

- Neonatologia
  - EA:1,4%
  - RAM:
    - 30% RAM (Internados em UTI)→**14,7% fatal ou com risco de vida** (Aranda JV, 1982)
    - 27,4% (De Las Salas, 2017)
    - 42,56% → **166 RN tiveram vida ameaçada e 632 prolongamento/hospitalização** (Kaguelidou F et al., 2016)



- Neonatologia

- *Trigger Tool: Measuring Adverse Events in the Neonatal Intensive Care Unit (Sharek et al 2007, IHI, 2006)*

- Ventura et al., 2012
- Fabretti et al., 2018
- Feng Kun et al., 2021

Rastreadores	
T1	Infecção nosocomial
T2	Uso de Antibióticos
T3	Extubação acidental
T4	Hipotensão
T5	Parada Respiratória
T6	Morte
T7	Infiltração no cateter/ Queimadura
T8	Naloxona (Narcan)
T9	Anticoagulante (varfarina ou heparina gotas)
T10	Aumento creatinina sérica
T11	Enterocolite necrosante
T12	Convulsão
T13	Fenobarbital
T14	Anormalidade eletrolítica
T15	Imagem anormal craniana
T16	Hiperglicemia
T17	Retorno inexplicado para cirurgia

Sharek et al., 2007, IHI, 2006

## MANUAL RASTREADORES PARA RNs INTERNADOS EM UTI

### RASTREADOR

AUMENTO CREATININA<sup>1,2,3</sup>

AUMENTO DA FREQUÊNCIA DAS  
EVACUAÇÕES<sup>3</sup>

ENTEROCOLITE NECROSANTE<sup>1,2,3</sup>

EXTUBAÇÃO ACIDENTAL<sup>1,2</sup>

FENOBARBITAL<sup>1,2</sup>

FLUMAZENIL<sup>3</sup>

HIPERCALCEMIA<sup>3</sup>

HIPERCALEMIA<sup>3</sup>

HIPERGLICEMIA<sup>1,2,3</sup>

HIPERNATREMIA<sup>3</sup>

HIPOCALCEMIA<sup>3</sup>

HIPOCALEMIA<sup>3</sup>

HIPONATREMIA<sup>3</sup>

HIPOTENSÃO<sup>1,2</sup>

INFECÇÃO NOSOCOMIAL

NALOXONA<sup>1,2,3</sup>

USO DE ANTIBIOTICO<sup>1,2</sup>

Rastreador	Definição	Variável
AUMENTO DE CREATININA	Creatinina sérica >1.0mg/dL (IHI, 2006) ou aparecer insuficiência renal (IR)/ lesão renal aguda (LRA) no prontuário (Fabretti et al, 2018).	Variável dicotômica tipo Sim ou Não.  Indica possibilidade de Lesão Renal Aguda (LRA)
AUMENTO DA FREQUÊNCIA DAS EVACUAÇÕES	Fezes anormais ou frequência ≥ 6 vezes por dia (Feng, 2021).	Variável dicotômica tipo Sim ou Não.  Indica possibilidade de diarreia.
ENTEROCOLITE NECROSANTE	Doença do RN em que há extensa ulceração da mucosa, formação de pseudomembrana, hemorragia da submucosa e necrose. (Salaets et al)	Variável dicotômica tipo Sim ou Não.  Diagnóstico é feito pela associação de critérios clínicos e radiológicos.
EXTUBAÇÃO ACIDENTAL	Qualquer remoção da cânula endotraqueal que não tenha sido planejada (IHI, 2006, Sharek, 2006)	Variável dicotômica tipo Sim ou Não.
FENOBARBITAL	Prescrição de dose de ataque de 10-20mg/kg/dose (IHI, 2006)	Variável dicotômica tipo Sim ou Não. Indica possibilidade de convulsão decorrente de desequilíbrios eletrolíticos.

Adaptado Sharek et al, 2006, IHI, 2006, Fabretti et al, 2018

### AUMENTO DE CREATININA

#### Definição

• Considerar valores de Creatinina sérica > 1.0 mg/dL ou aumento  $\geq$  0.4 mg/dL em 24 hs (IHI, 2006; Sharek et al 2006)

#### Considerações

• RNT: do 1º dia a 1ª. semana de vida, o valor de creatinina reflete o valor materno (0.7-1.0 mg/dl), após este período, decai para os valores normais entre 0.35-0.40 mg/dL.

Nos RNPT, considerar valores de creatinina após a adaptação de 4 dias.

#### Referências

RNT: 0.6-1mg/dL

RNPT: 30-34 semanas 0.6-1.3mg/dL

Pico:

• 22-24 semanas: 1.5mg/dL

• 25-26 semanas: 1.4 mg/dL

• 27-28 semanas: 1.2 mg/dL

• 28 semanas: 1.1 mg/dL

**Evento adverso detectado:** Lesão Renal Aguda (LRA)

#### Possíveis causas:

• Medicamentos:

- Vancomicina
- Aminoglicosídeos sistêmicos (não oligúrica)
- Anfotericina
- Ibuprofeno
- Furosemida
- Indometacina

• Hipotensão

• Hipovolemia

• Desidratação

• Prematuridade

• Asfixia

• Síndrome Desconforto Respiratório

• Sepsis

• Cardiopatias congênitas

#### Evitabilidade:

• Se uso de medicamentos nefrotóxicos.

• Se falha cardiopulmonar não diagnosticada precocemente.

**Medicamentos (ATC), diagnóstico (ICD-10) ou código de procedimento associado a este gatilho:** Vancomicina, Aminoglicosídeos sistêmicos, Anfotericina, Ibuprofeno, Furosemida, Indometacina.

**Medidas, Instrumentos associados ao rastreador:** Creatinina sérica, Depuração de creatinina.

Distribuição dos eventos adversos, identificados por rastreadores, nos prontuários dos RNs Internados na UTI Neonatal do HES de janeiro a abril, setembro e outubro de 2022.

# Resultados

- Estudo retrospectivo de RNs internados em UTI (6 meses)
- N: 118

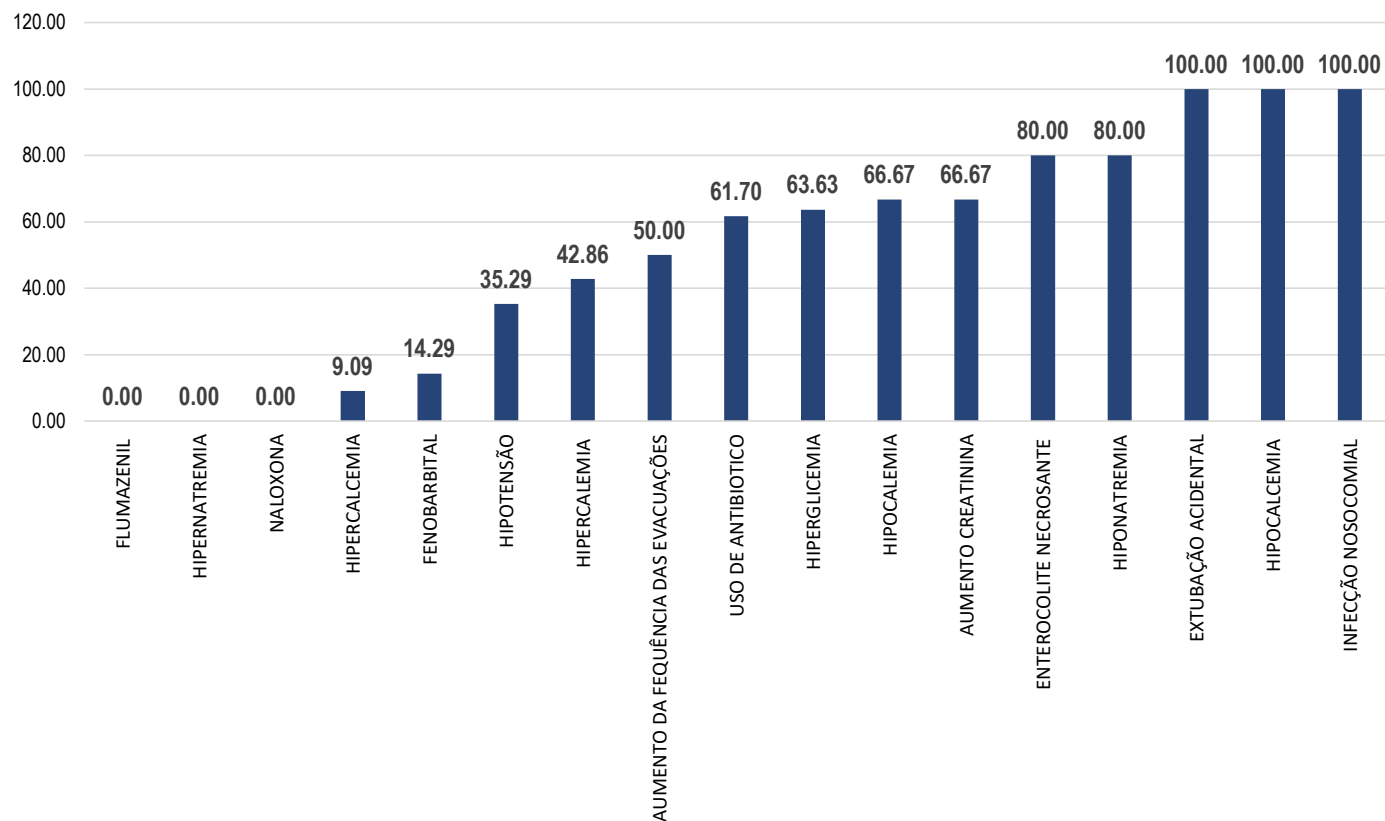
50,85%

253 rastreadores

1,32EA/paciente

EVENTOS ADVERSOS	n	%
Aumento Creatinina	4	2,56
Aumento das frequências das evacuações	21	13,46
Enterocolite Necrosante	4	2,56
Extubação Acidental	4	2,56
Fenobarbital	1	0,64
Flumazenil	0	0
Hipercalcemia	1	0,64
Hipercalemia	3	1,92
Hiperglicemia	28	17,95
Hipernatremia	0	0
Hipocalcemia	4	2,56
Hipocalemia	6	3,85
Hiponatremia	12	7,69
Hipotensão	6	3,85
Infecção Nosocomial	33	21,15
Naloxona	0	0
Uso de Antibiótico	29	18,59
<b>TOTAL</b>	<b>156</b>	<b>100</b>

# Valor preditivo positivo (VPP)



Distribuição dos rastreadores encontrados na avaliação de prontuário de RNs internados na UTI do HES.

Valor Preditivo Positivo: número de vezes que um rastreador específico identifica um EA/ número de vezes total que foi encontrado. Takata



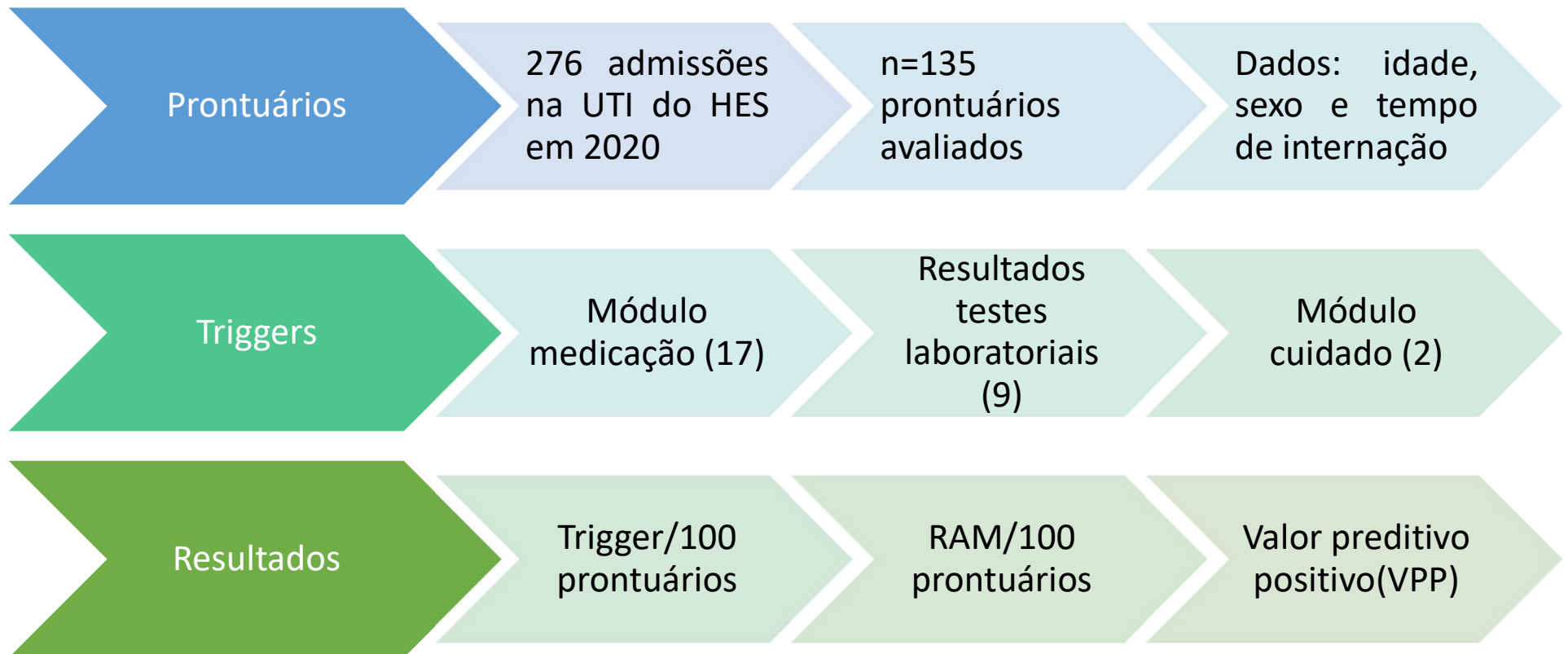
“trigger tool” para identificação de EAs em UTI adulto

---

# UTI adulto

- O método original proposto pelo *Institute for Healthcare Improvement* (IHI) - adaptado

# Métodos UTI adulto





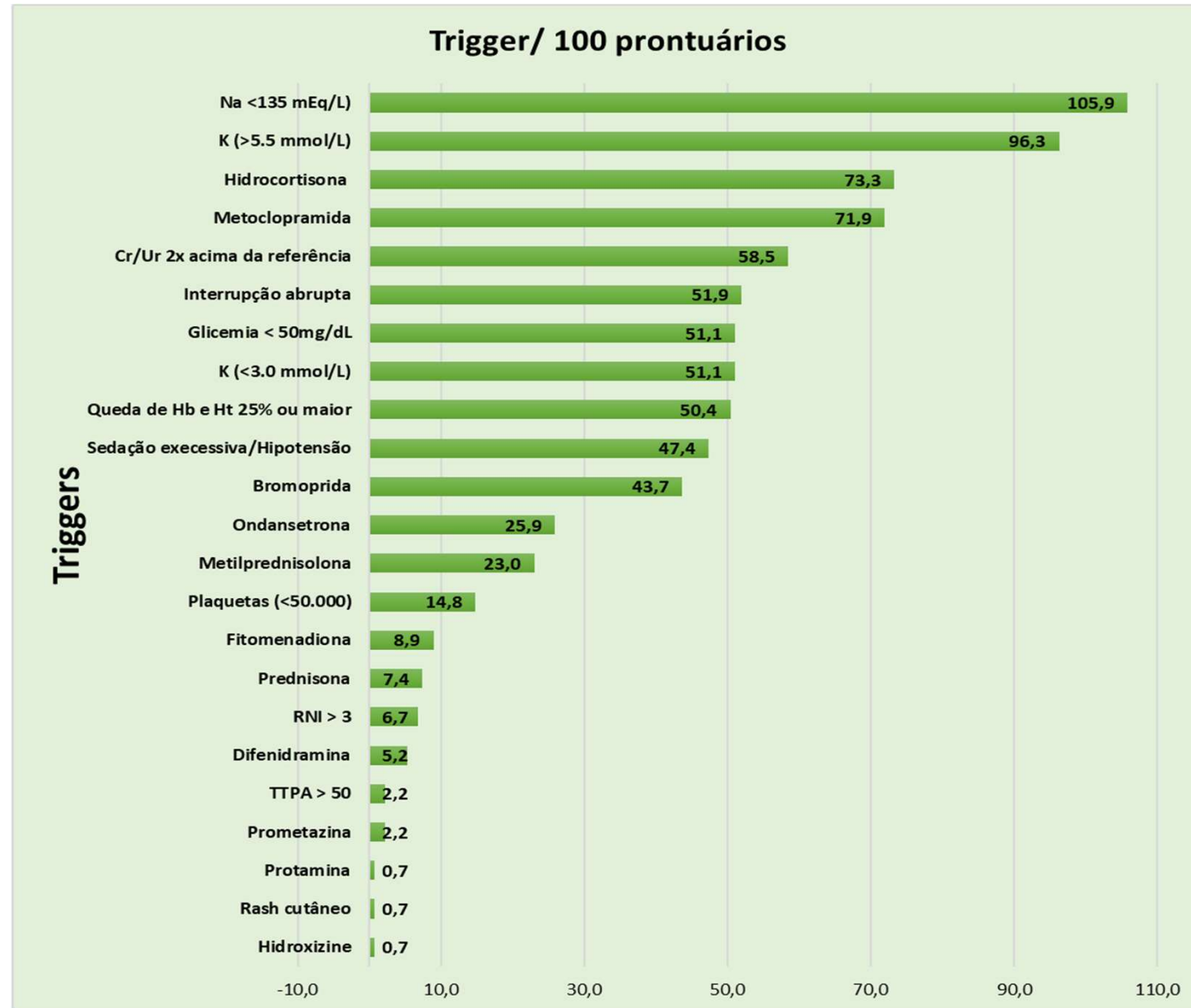
# Resultados

**Total de RAM encontradas em 135 prontuários = 86.**  
**Das 86 RAMs encontradas, 73 foram através dos gatilhos propostos.**



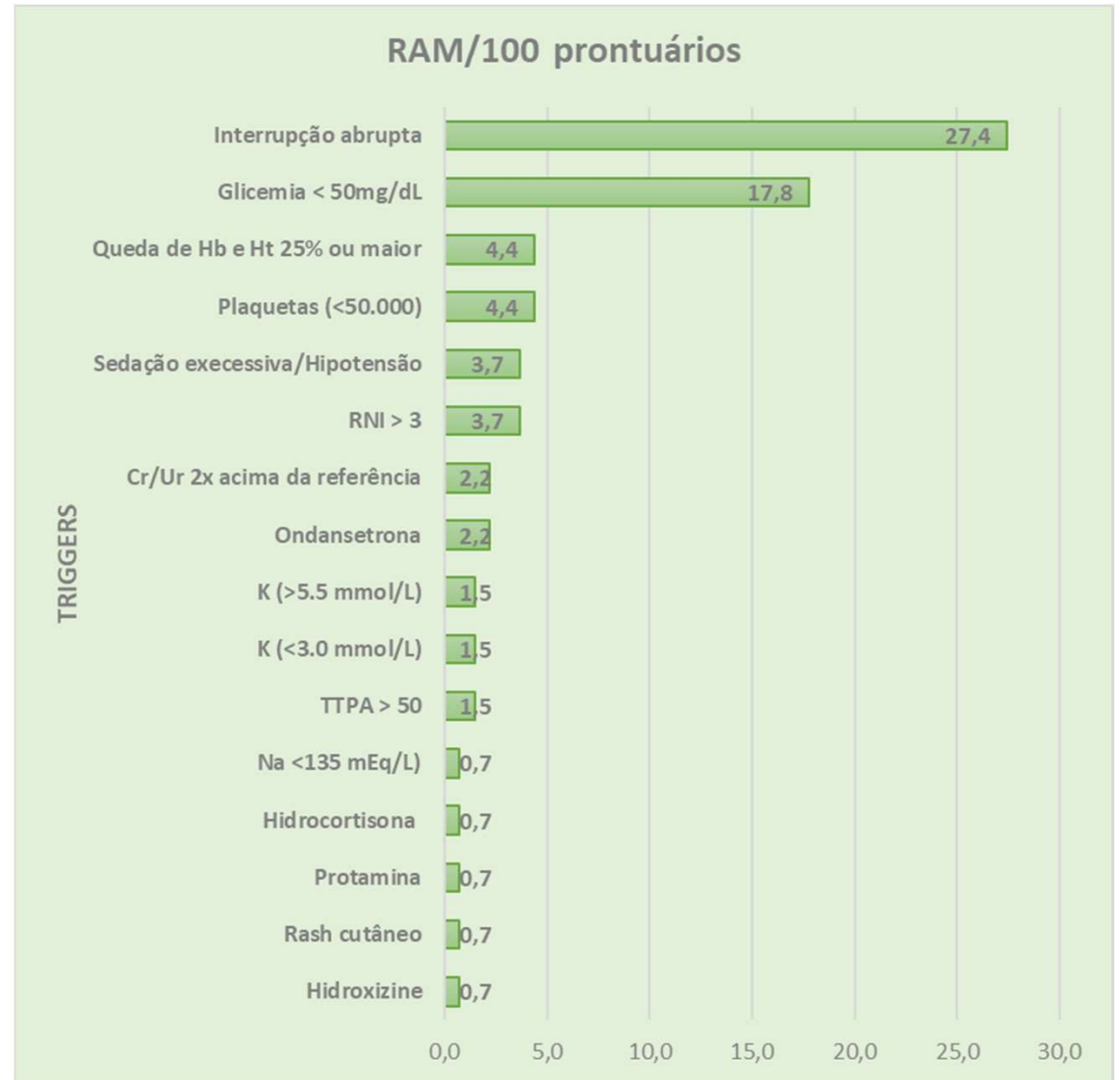
Dos 135 prontuários avaliados, 53 apresentaram pelo menos 1 RAM relatada

# Resultados



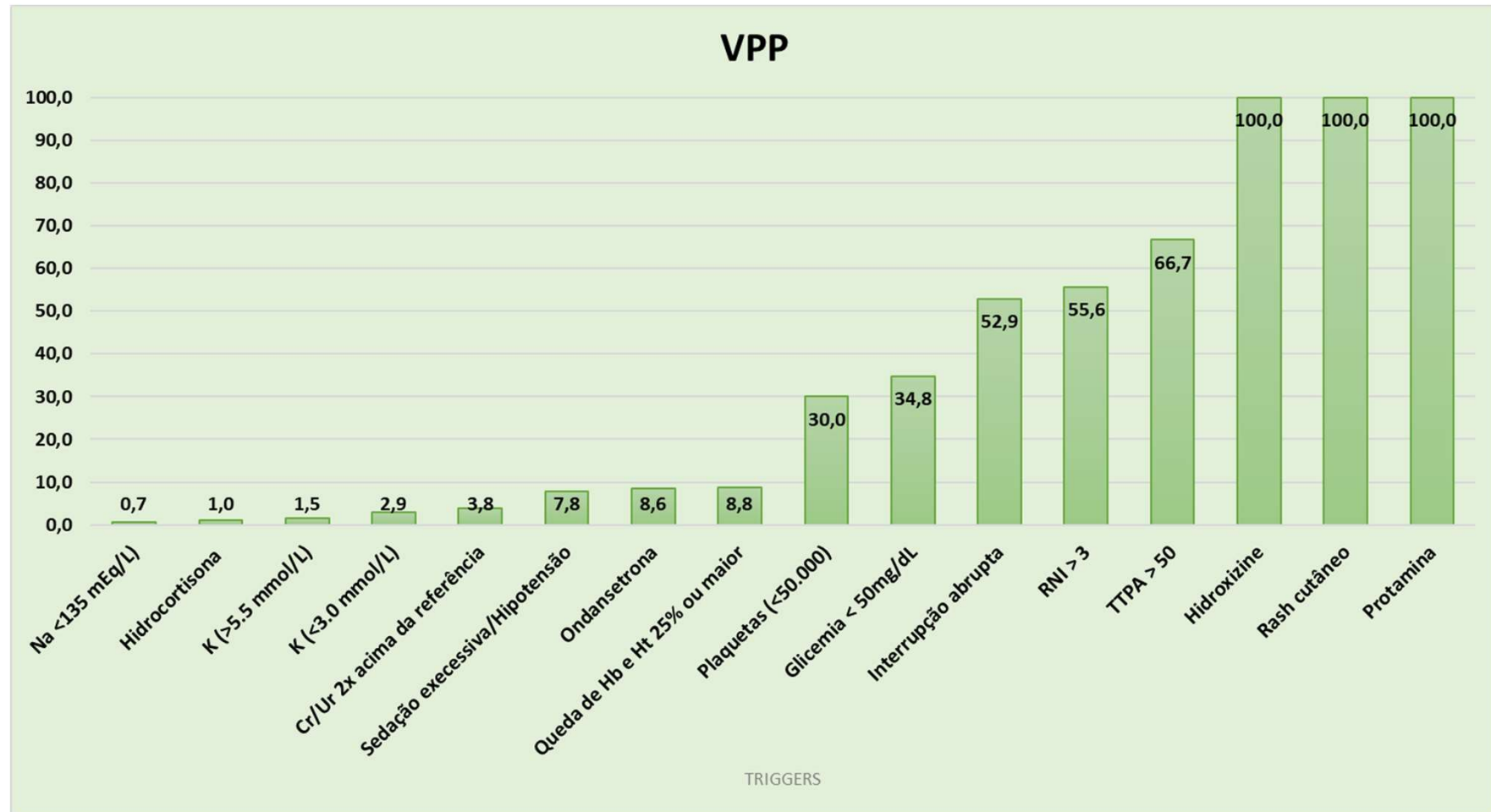
Trigger/100 prontuários é (o total de vezes que um gatilho apareceu em um prontuário dividido por n= 135) x 100. 'Queda do paciente', 'Loratatina', 'Dexclorfeniramina', 'Flumazenil' e 'Naloxona' não apareceram nenhuma vez em nenhum prontuário.

# Resultados



**Fig 5.** RAM/100 prontuários é (o número total de RAM que um gatilho identificou dividido por n= 135) x 100. 'Naloxona', 'Flumazenil', 'Dexclorfeniramina', 'Loratadina', 'Queda do paciente', 'Prometazina', 'Difenidramina', 'Prednisona', 'Fitomenadiona', 'Metilprednisolona', 'Bromoprida' e 'Metoclopramida' não identificaram nenhuma RAM.

# Resultados



**Fig 6.** Valor Preditivo Positivo (VPP) é calculado pela razão entre o número total de RAM identificadas por um rastreador e o número total de rastreadores por prontuário. Quanto maior o VPP, maior a sensibilidade de um rastreador em identificar uma RAM. Os rastreadores que não identificaram nenhuma RAM não foram mostrados.

# Conclusão

- Utilizando a ferramenta GTT na UTI adulto, fomos capazes de identificar um número de RAM consideravelmente maior que o relatado no mesmo período por notificação espontânea (5 relatos de RAM no mesmo período).
- Podemos notar também que todas as RAMs relatadas em 2020 pela Instituição tratava-se de reações de hipersensibilidade cutânea.
- A aplicação desse método pode contribuir para o aprimoramento das atividades de farmacovigilância já implementadas no HES



# CONCLUSÕES



# TRIGGER-TOOLS

## GERENCIAMENTO DE RISCO

- Ferramenta útil para detecção de EAs;
  - Traçar panorama de EAs;
  - Mais sensível que a notificação espontânea;
  - Estabelecer estratégias e intervenções para melhoria da segurança
- 
- Equipe treinada para o reconhecimento dos EAs;
  - Perfil do Hospital pode direcionar quais rastreadores podem ser utilizados.

**MELHORAR A QUALIDADE DA ASSISTÊNCIA  
COM AÇÕES VOLTADAS A SEGURANÇA DO  
PACIENTE**



# **OBRIGADA**

**Profa. Dra Patricia Moriel**

**[morielpa@unicamp.br](mailto:morielpa@unicamp.br)**

**CLInical PHARmacy Lab. (CLIPHAR)**

**FCF/UNICAMP**





# Referências

- Wei Du, Lehr VT, Lieh-Lai M., Koo W., Ward RM, Rieder MJ, et al. An Algorithm to Detect Adverse Drug Reactions in the Neonatal Intensive Care Unit: A New Approach. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2013; 53(1): 87-95.
- Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). Monitorização da Segurança de Medicamentos. Diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância. 2005: 1-28.
- National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. (NCC MERP). Index for Categorizing Medication Errors. NCCMERP index for categorizing medication errors algorithm., p. 2001, 2001.
- Salaets T, Turner MAS, Short M, Ward RM, Hokuto I, Ronald L Ariagno RL et al. Development of a neonatal adverse event severity scale through a Delphi consensus approach. *Arch Dis Child* 2019; 104(12):1167–73.
- Ventura CMU, Alves JGB, Meneses JA. Eventos adversos em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. *Rev Bras Enferm*, Brasília 2012 jan-fev; 65(1): 49-55
- [Child Health Corporation of America](http://www.ihl.org/resources/Pages/Tools/TriggerToolforMeasuringAESinNICU.aspx), Vermont Oxford Network, Institute for Healthcare Improvement. Trigger Tool for Measuring Adverse Events in the Neonatal Intensive Care Unit. 2006:1-12. Disponível em <http://www.ihl.org/resources/Pages/Tools/TriggerToolforMeasuringAESinNICU.aspx>.
- Sharek PJ, Horbar JD, Mason W, Bisarya H, Thurm CW, Suresh G. et al. Adverse events in the neonatal intensive care unit: Development, testing, and findings of an NICU-focused trigger tool to identify harm in North American NICUs. *Pediatrics*. 2006;118(4):1332–40.
- Fabretti SC, Brassica SC, Cianciarullo MA, Romano-Lieber NS. Triggers for active surveillance of adverse drug events in newborns. *Cad. Saúde Pública*.2018; 34(9):1-12.
- Feng, K, Zhang L, Huayun H, You X; Zhang Q, Wei H, Hua Z. Neonatal Adverse Events' Trigger Tool Setup With Random Forest. *J Patient Saf*. 2021.