



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

EVA DIAS CRISTINO

**Biperideno na Prevenção de Epilepsia em Pacientes com Traumatismo Cranioencefálico
em Sobral-Ceará: Impacto do Fluxo de Atendimento na Condução do Ensaio Clínico e
na Assistência aos Pacientes do SUS**

FORTALEZA

2026

EVA DIAS CRISTINO

Biperideno na Prevenção de Epilepsia em Pacientes com Traumatismo Cranioencefálico em
Sobral-Ceará: Impacto do Fluxo de Atendimento na Condução do Ensaio Clínico e na
Assistência aos Pacientes do SUS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Ciências Médicas. Área de concentração: Farmacologia Clínica

Orientador: Prof. Dr. Armênio Aguiar dos Santos

FORTALEZA

2026

EVA DIAS CRISTINO

Biperideno na Prevenção de Epilepsia em Pacientes com Traumatismo Cranioencefálico em Sobral-Ceará: Impacto do Fluxo de Atendimento na Condução do Ensaio Clínico e na Assistência aos Pacientes do SUS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Ciências Médicas. Área de concentração: Farmacologia Clínica

Orientador: Prof. Dr. Armênio Aguiar dos Santos

Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Armênio Aguiar dos Santos (Orientador)
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Luiz Eugênio Araújo de Moraes Mello
Universidade Federal de São Paulo

Prof. Dra. Maria Vaudelice Mota
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Paulo Roberto Lacerda Leal
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Pedro Braga Neto
Universidade Federal do Ceará

Ao Sistema Único de Saúde.
À ciência.
A todas as pessoas que amo e me fazem ser
quem eu sou.

AGRADECIMENTOS

Eu tenho um “sem fim” de incertezas e raríssimas certezas. Não é incongruente com a cientista que quero me tornar. Ao contrário. Desconfiem de cientistas que não cultivam a dúvida. Uma das poucas certezas que o doutorado me trouxe é: A grande conquista desse ciclo é a extensão desta seção de agradecimentos. Ter tantas pessoas a quem agradecer é uma das maiores dádivas, sortes, bênçãos e vitórias da minha vida.

Começo agradecendo ao meu orientador, **Dr. Armênio Aguiar dos Santos**, que, literalmente, acreditou e acredita em mim desde sempre. Obrigada pela oportunidade, pela experiência, pela paciência, pelo carinho e por tudo que aprendi com você. Agradeço imensamente a atenção, a generosidade, o apoio e as inestimáveis contribuições da banca examinadora que estará presente na defesa de tese e que esteve presente na qualificação: **Dra. Maria Vaudelice Mota, Dr. Pedro Braga Neto, Dr. Paulo Roberto Lacerda Leal. Dra. Maira Foresti e Dr. Roberto da Justa**. Em nome deles, agradeço a todos os professores e técnicos do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará. Na ciência, assim como na vida, “nenhuma reflexão ou decisão nasce ou se faz, se não em conjunto”. Ao **Dr. Luiz Eugênio Araújo de Moraes Mello**, o admirável “realista esperançoso”, gostaria de fazer um agradecimento especial. Muito obrigada pela oportunidade. Esta tese é verdadeiramente uma pequena parte de toda a experiência transformadora que seu trabalho me proporcionou e proporciona a tantas outras pessoas das mais variadas formas. Obrigada por me tornar, também, uma “realista esperançosa”. Aproveito o ensejo para agradecer à imensa (em tamanho e grandeza) equipe que faz o Projeto Biperideno no Hospital Sírion-Íbã e nos demais centros de pesquisa. **Carla Pinheiro, Érika Gouveia, Maira Foresti, Andressa Fernandes, Fábio Alexandre, Eurico Feltrin, Jauberleia Batista, João Ricardo, Marcelo Medeiros, Will Robinson, Mellyssa Martins, Isabela Macário, Ana Cecília Alcântara, Mariane Luz, Eliana Garzon e Renata Mattos** vocês são gigantes, inspiradores e nada disso seria possível sem vocês. Agradeço o trabalho dos estudantes de iniciação científica do curso de Medicina da Universidade Federal do Ceará e dos professores e neurocirurgiões **Keven Ferreira da Ponte e Paulo Roberto Lacerda Leal** que foram fundamentais na realização do Projeto Biperideno em Sobral e na coleta dos dados desta tese. O sentimento de pertença que tenho por essa comunidade científica e tudo que foi possível graças ao trabalho feito coletivamente me encanta e me engrandece. Destaco ainda a colaboração valiosa da enfermeira **Otília Raquel** e das secretárias **Rosiane Marques e Ana Ripardo** que muito nos ajudaram na Santa Casa de Misericórdia de Sobral e da **Dra. Mônica**

Lima, Superintendente da Região de Saúde Norte. Também agradeço imensamente a **Eugênia Marques**, minha psicoterapeuta, que, com seu trabalho, dedicação e carinho, me ajudou a compreender que “a barbatana pode não ser minha, mas a coragem é”. Por fim, quero agradecer, nessa seção, a todos os pacientes e familiares que aceitaram participar do Projeto Biperideno em todo o Brasil. É por vocês que trabalhamos, porque a ciência existe, em primeira e em última análise, para melhorar a vida das pessoas.

Quero agora expressar todo o meu amor e toda a minha gratidão a todos aqueles que estiveram e estão ao meu lado antes do doutorado, durante o doutorado e apesar do doutorado. Foi por estar sob os ombros de vocês que consegui ver muito mais longe. **Chloé Leurquin**, **Gislana Felício** e **Sara Monte**, vocês estão aqui há mais de 15 anos e desejo imensamente que continuem nos próximos 15. Professor **Dr. Walberto Silva dos Santos**, meu primeiro orientador, a quem serei eternamente grata por ter visto, antes de mim, o meu encantamento pela ciência. Aos amigos de João Pessoa, cidade amada que transformou minha vida, **Jéssica Santana**, **Isabel Cristina**, **Anderson Nascimento**, **Hemerson Fillipy**, **Natany Batista** e **Camila Ponce** obrigada por permanecerem independentemente de onde estejamos. Aos meus amados amigos e colegas de UFC: **Keila Gadelha**, **Anne Araújo**, **Iális Cavalcante**, **Laiana Severo**, **Trícia Feitosa**, **Regina Ripardo**, **Davi Cândido**, **Henrique Luz**, **Neto Costa** e **Carla Duarte** “Pode ir armando o coreto e preparando aquele feijão preto! Eu tô voltando.” com muitas saudades de vocês. E por falar em saudade, agradeço aos estudantes de graduação da UFC, razão de ser da universidade que acredito: pública, gratuita e de excelência.

Beatriz Mourão, **Adeline Stervinou**, **Marco Antônio**, **Íris Reis**, **Lucas Teixeira**, **Vicente Pinto**, **Alrieta Teixeira**, **Thamila Santos** e **Alexsandra Silva**, preciosas conquistas fraternas dos últimos anos, obrigada pela presença, pela torcida e por me trazer tanta alegria.

Aos que empregam com excelência o agradável exercício da irmandade e aqui estiveram na dor e na delícia de viver quem eu sou, o meu mais sincero e profundo agradecimento. **Dante Cristino**, minha extensão no mundo. **Larissa Cristino**, minha irmã. **Jamine Rodrigues**, o melhor presente que meu irmão já me deu. **Leonardo Holanda**, meu melhor amigo. **Lara Lourenço**, **Roberto Braun**, **Mariana Abbate** e **Camilo Ribeiro**, amigos-irmão que iluminam nossos dias. **Aline Araújo**, amiga muito amada, com quem divido tantas alegrias e desafios cotidianos. **Nicolle Araújo**, minha filha, irmã, sócia e companheira de todos os dias e todas as horas. **Kelvin Mota**, o coração selvagem que esteve comigo em tantos dias de luta e de glória.

Agradeço também à minha amada sogra, **Adelusia Arcanjo**, por sempre se alegrar com minhas conquistas, por tanto me ensinar com sua vida e pela família linda de tios, cunhados e sobrinhos que você me deu.

Minha amada família, minha estação primeira! Dos inúmeros privilégios que tenho na vida, vocês são o maior deles. “O passado me trouxe aqui”. Agradeço inicialmente aos meus avós, **Ruth, Gerardo, Edvard e Rosa** que sempre “combatem o bom combate e guardam a fé”. Agradeço também a **Lúcia Rodrigues, Luzanira Batista, Silvana Antônia e Lourdes Rodrigues**, que diariamente expressam o amor e o cuidado de tantas formas. **Eduardo Cristino**, meu amado irmão, aquele com quem divido todo o meu passado, compartilho com muita alegria o meu presente e desejo ter por perto em todo o nosso futuro. “A palavra convence e o exemplo arrasta”. **Gerardo Cristino Filho e Maria Ivone Araújo Dias Cristino**, meus pais, obrigada por “me arrastarem” com seus exemplos. Vocês são meus maiores incentivadores, meus grandes amores e, verdadeiramente, sem vocês, nada disso seria possível.

Por fim, agradeço ao meu companheiro de vida **Alex Grangeiro**, o homem mais forte, resiliente, amável e generoso que conheço. Dividir a estrada com você é mágico, engrandecedor, brilhante. Obrigada por estar sempre aqui e por continuar colorindo meus dias. As palavras não alcançam minha gratidão por tudo que você me possibilita.

Todas as pessoas mencionadas e tantas outras que não constam nessa seção de agradecimento fizeram da minha experiência pessoal uma vivência coletiva. E isso é uma das coisas que mais fazem a existência valer à pena. Concluo citando a belíssima síntese do princípio africano do Ubuntu: “eu sou porque nós somos”.

“Tempo rei, ó, tempo rei, ó, tempo rei
Transformai as velhas formas do viver
Ensinai-me, ó, Pai, o que eu ainda não sei.”
(Gilberto Gil)

RESUMO

O traumatismo cranioencefálico (TCE) constitui importante problema de saúde pública no Brasil, com elevada incidência, morbimortalidade e impacto socioeconômico. Dentre as sequelas do TCE, estão as crises epiléticas agudas e a epilepsia pós-traumática. Inexistem terapias eficazes para prevenir a epilepsia pós-traumática. O biperideno, um antagonista muscarínico, mostrou evidência na redução e no retardo de crises em modelos animais e ensaios clínicos em humanos demonstraram segurança do fármaco, mas ainda sem assegurar sua eficácia preventiva. O desenvolvimento de terapêuticas voltadas para TCE depende de evidências científicas e condições assistenciais adequadas que viabilizem a condução de estudos clínicos. A presente tese teve como objetivo identificar e analisar aspectos do fluxo de atendimento a pacientes com TCE na macrorregião Norte do Ceará que repercutiram no atendimento e na condução de ensaio clínico, com foco no estudo “Biperideno para Prevenção da Epilepsia Pós-Traumática”. Trata-se de uma pesquisa observacional com coleta prospectiva, que avaliou 294 pacientes triados entre setembro de 2023 e dezembro de 2024 na Santa Casa de Misericórdia de Sobral, hospital referência em trauma no interior do Estado do Ceará. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de fratura de crânio e ossos da face, traumatismo intracraniano e/ou lesões por esmagamento da cabeça. Analisou-se variáveis relacionadas ao perfil epidemiológico, gravidade clínica, tempos de atendimento e completude dos registros assistenciais produzidos ao longo do fluxo de acesso. Os resultados indicaram predominância de vítimas jovens do sexo masculino, majoritariamente envolvidas em acidentes motociclísticos. Observou-se ausência de informações essenciais para o manejo clínico e elegibilidade no ensaio, como horário do trauma (28,2% dos casos), horário de admissão na unidade de primeiro atendimento (49,1%) e registros da Escala de Coma de Glasgow (ECG) na cena (80,3%) e na unidade de primeiro atendimento (27,1%). Pacientes sedados chegaram mais rapidamente aos serviços especializados, sugerindo priorização dos quadros graves. Também foram identificadas inconsistências na padronização das informações repassadas entre os serviços, possivelmente associadas a limitações estruturais dos sistemas eletrônicos utilizados e à ausência de protocolos institucionais bem definidos. Verificou-se ainda que o tempo entre o trauma e a chegada ao hospital de referência se correlacionou com a distância geográfica e com a gravidade dos quadros, mas também pode ter sido influenciado por entraves regulatórios e falhas comunicacionais. Tais fatores impactaram diretamente a inclusão de participantes no ensaio clínico, especialmente devido à exigência protocolar de administração da primeira dose da intervenção em até 18 horas após o trauma. Assim, embora o fluxo regional de acesso ao paciente vítima de trauma esteja estruturado, falhas no registro de informações críticas e demora dos atendimentos comprometeram a maior participação da Santa Casa no ensaio clínico, especialmente devido à chegada tardia de pacientes fora da janela terapêutica. Esses achados apontam para a necessidade de qualificação das equipes, padronização documental e adoção de estratégias tecnológicas que favoreçam a comunicação interinstitucional, contribuindo não apenas para a viabilidade de futuros estudos multicêntricos, bem como para a melhoria da assistência propriamente dita.

Palavras-chave: Ensaio clínico; Epilepsia pós-traumática; Fluxo de atendimento; Qualidade da assistência; Registros assistenciais; Traumatismo cranioencefálico.

ABSTRACT

Traumatic brain injury (TBI) constitutes a major public health problem in Brazil, with high incidence, morbidity and mortality, and significant socioeconomic impact. Among the sequelae of TBI are acute epileptic seizures and post-traumatic epilepsy. There are no effective therapies to prevent post-traumatic epilepsy. Biperiden, a muscarinic antagonist, has shown evidence of reducing and delaying seizures in animal models, and clinical trials in humans have demonstrated the drug's safety, although its preventive efficacy has not yet been established. The development of TBI-targeted therapies depends on scientific evidence and adequate healthcare conditions that enable the conduct of clinical studies. This thesis aimed to identify and analyze aspects of the care pathway for patients with TBI in the Northern macro-region of Ceará that impacted both patient care and the conduct of a clinical trial, focusing on the study "Biperiden for the Prevention of Post-Traumatic Epilepsy." This is an observational study with prospective data collection that evaluated 294 patients screened between September 2023 and December 2024 at Santa Casa de Misericórdia de Sobral, a trauma referral hospital in the interior of the state of Ceará. Patients diagnosed with skull and facial bone fractures, intracranial trauma, and/or crushing head injuries were included. Variables related to epidemiological profile, clinical severity, time intervals in care, and completeness of clinical records produced throughout the access pathway were analyzed. The results indicated a predominance of young male victims, mostly involved in motorcycle accidents. Essential information for clinical management and trial eligibility was frequently missing, such as time of trauma (28,2% of cases), time of admission to the first care unit (49,1%), and Glasgow Coma Scale (GCS) records at the scene (80,3%) and at the first care unit (27,1%). Sedated patients arrived more quickly at specialized services, suggesting prioritization of severe cases. Inconsistencies were also identified in the standardization of information transferred between services, possibly associated with structural limitations of the electronic systems used and the absence of well-defined institutional protocols. It was further observed that the time between trauma and arrival at the referral hospital correlated with geographic distance and severity of the condition, but may also have been influenced by regulatory barriers and communication failures. These factors directly affected participant inclusion in the clinical trial, especially due to the protocol requirement of administering the first dose of the intervention within 18 hours after trauma. Thus, although the regional access pathway for trauma patients is structured, deficiencies in the recording of critical information and delays in care compromised Santa Casa's greater participation in the clinical trial, particularly due to the late arrival of patients outside the therapeutic window. These findings highlight the need for team training, documentation standardization, and the adoption of technological strategies that enhance interinstitutional communication, contributing not only to the feasibility of future multicenter studies but also to the improvement of healthcare delivery itself.

Keywords: Clinical Trials; Delivery of Health Care; Epilepsy, Post-Traumatic; Medical Records; Quality of Health Care; Traumatic Brain Injury.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ranking de países por estudos clínicos iniciados em 2025 Fonte: Indicadores de Pesquisa Clínica 2025.....	16
Figura 2. Metodologia e Resultado do Ensaio Clínico de Fase 2 que Avaliou os Efeitos do Biperideno na Prevenção da Epilepsia Pós-Traumática.	28
Figura 3. Print da plataforma RECap no perfil da Santa Casa de Misericórdia de Sobral.....	32
Figura 4. Protocolo de inclusão de participante e administração de doses.	33
Figura 5. Etapa de inclusão, intervenção e seguimento dos pacientes do Projeto Biperideno.	35
Figura 6. Mapas da macrorregião de Sobral e Áreas Descentralizadas de Saúde.	38
Figura 7. Fluxo de Acesso de Regulação de Urgência e Emergência, CRESUS - Sobral	41
Figura 8. Formulário de Solicitação de Leito	42
Figura 9. Formulário de Solicitação de Leito Fonte.....	42
Figura 10. Quantidade de pacientes que atenderam aos principais critérios de inclusão.....	74
Figura 11. Diagrama de dispersão entre o tempo de chegada e a distância até o centro de referência do Estado do Amazonas	85
Figura 12. Funções do aplicativo JOIN.....	86

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Série histórica de meta de pacientes a serem recrutados nos estudos clínicos iniciados no ano vs. a quantidade de pacientes efetivamente recrutados em estudos clínicos no Brasil.	17
Gráfico 2. Custo médio por área terapêutica em pesquisas realizadas somente no Brasil	17
Gráfico 3. Distribuição dos Casos de TCE por Local de Ocorrência.....	51
Gráfico 4. Admissão Prévia em Unidade de Saúde de Primeiro Atendimento	54
Gráfico 5. Registro da Escala de Coma de Glasgow em Cada Cenário de Atendimento.....	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Quantitativo de internações hospitalares por Traumatismo intracraniano e Fratura do crânio e dos ossos da face no período de 2020 a 2025.....	19
Tabela 2. Teste de Normalidade	50
Tabela 3. Dados da Ocorrência do Trauma	52
Tabela 4. Dados Referentes aos Atendimentos Prestados aos Paciente Pelas Equipes de Saúde	53
Tabela 5. Dados Descritivos das Pontuações de Escala de Coma de Glasgow e dos Tempos entre os Atendimentos Realizados.....	55
Tabela 6. Classificação de Gravidade das Escala de Coma de Glasgow em Cena, na Unidade de Saúde de Primeiro Atendimento e na Santa Casa.....	56
Tabela 7. Comparação do Tempo de Início do Atendimento em Função da Causa do Trauma	57
Tabela 8. Comparação do Tempo de Início do Atendimento em Função da Pontuação da Escala de Coma de Glasgow.....	58
Tabela 9. Comparação entre o Tempo de Início do Atendimento em Função de Sedação, Presença de Hemorragia, Contusão e Admissão em Unidade de Primeiro Atendimento	58
Tabela 10. Comparação entre o Tempo de Chegada à Unidade de Saúde de Primeiro Atendimento e a Chegada à Santa Casa em Função das Variáveis Clínicas e Contextuais	60
Tabela 11. Análise de Associação (qui-quadrado) entre Realização de Escala de Coma de Glasgow em cena, na Unidade de Saúde de Primeiro Atendimento e na Santa Casa com sexo do paciente.....	61
Tabela 12. Análise de Associação (Teste de Fisher) entre Classificação de ECG em Cena, na Unidade 1º atendimento e na Santa Casa com Sexo do Paciente.....	62
Tabela 13. Análise de Associação (qui-quadrado) entre Realização de ECG em Cena, na Unidade de Saúde de Primeiro Atendimento e na Santa Casa e Sedação do Paciente.....	63
Tabela 14. Análise de Associação (qui-quadrado) entre Realização de ECG em Cena, na Unidade de Saúde de Primeiro Atendimento e na Santa Casa e o Turno do Trauma	64
Tabela 15. Análise de Associação (Teste de Fisher) entre Classificação de Gravidade de ECG em Cena, na Unidade de Saúde de Primeiro Atendimento e na Santa Casa com Turno de Ocorrência do Trauma	65
Tabela 16. Análise de Associação (qui-quadrado) entre Realização de ECG em Cena, na Unidade de Saúde de Primeiro Atendimento e na Santa Casa e a Causa do Acidente	66

Tabela 17. Análise de Associação (Teste de Fisher) entre Classificação de ECG em Cena, na Unidade de Saúde de Primeiro Atendimento e na Santa Casa e a Causa do Trauma	66
Tabela 18. Análise de Associação (Teste de Fisher) entre Classificação da ECG em Cena, na Unidade de Saúde de Primeiro Atendimento e na Santa Casa e a Uso de Capacete.....	67
Tabela 19. Análise de Associação (Teste de Fisher) entre Classificação de ECG em Cena, na Unidade de Saúde de Primeiro Atendimento e na Santa Casa e o Uso de Álcool ou Outras Drogas.....	68
Tabela 20. Análise de Associação (Teste de Fisher) entre Classificação de ECG em Cena, na Unidade de Saúde de Primeiro Atendimento e na Santa Casa e a Presença de Hemorragia Intraparenquimatosa	69
Tabela 21. Análise de Associação (Teste de Fisher) entre Classificação de ECG em Cena, na Unidade de Saúde de Primeiro Atendimento e na Santa Casa e Presença de Contusão	70
Tabela 22. Correlações de Características do Trauma e do Fluxo de Atendimentos	71
Tabela 23. Frequências para dados ausentes das variáveis do estudo	72
Tabela 24. Dados Descritivos da ECG nos Três Momentos do Fluxo Assistencial.....	73

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SUS	Sistema Único de Saúde
SBPC	Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
TCE	Traumatismo Cranioencefálico
ECG	Escala de Coma de Glasgow
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome — Related Coronavirus 2</i>
COVID-19	<i>coronavirus disease 2019</i>
Proadi-SUS	Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde
Esre	Entidades de Saúde de Reconhecida Excelência
CEBAS-Saúde	Certificação de Entidades Benéficas de Assistência Social
Hcor	Hospital do Coração - Associação Beneficente Síria
COSAU	Programa Especial de Cooperação com o Ministério da Saúde
Unifesp	Universidade Federal de São Paulo
NUP	Número Único de Protocolo
DOU	Diário Oficial da União
<i>CONSORT Statement</i>	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<i>REDCap</i>	<i>Research Electronic Data Capture</i>
ApoE	Apolipoproteína E
UFC	Universidade Federal do Ceará
UVA	Universidade Estadual Vale do Acaraú
SC	Santa Casa de Misericórdia de Sobral
SRNOR	Superintendência da Região de Saúde Norte
SESA	Secretaria Estadual de Saúde do Ceará
ADS	Áreas Descentralizadas de Saúde
RUE	Rede de Urgência e Emergência
CRESUS	Central de Regulação de Leitos do SUS
SAMU	Serviço de Atendimento Móvel de Urgência
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CID	Classificação Internacional de Doenças
UPA	Unidade de Pronto Atendimento

USPA	Unidade de saúde de primeiro atendimento
ER	Equipe de Resgate
AVC	Acidente Vascular Encefálico
NIR	Núcleo Interno de Regulação
PMO	<i>Project Management Office</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 Sociedade, Saúde Pública e Ciência.....	15
1.2 Traumatismo Cranioencefálico.....	18
1.2.1 Epidemiologia.....	18
1.2.2 Tipos de Lesão e Importância do Atendimento Pré-Hospitalar	20
1.3 Prevenção da Epilepsia Pós-Traumática.....	24
1.4 Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (Proadi-SUS)	28
1.5 Projeto Biperideno para Prevenção de Epilepsia em Pacientes com Traumatismo Cranioencefálico	30
1.6 Santa Casa de Misericórdia de Sobral	36
1.7 Superintendência da Região de Saúde Norte e Central de Regulação de Leitos do SUS ..	37
1.8 Santa Casa de Misericórdia de Sobral como Hospital Colaborador Projeto Biperideno ...	43
2 OBJETIVO	45
2.1 Objetivo Geral	45
2.2 Objetivos Específicos	45
3 METODOLOGIA.....	46
3. 1 Delineamento do Estudo.....	46
3.2 Instrumentos	46
3.3 Coleta e Análise de Dados.....	46
3.4 Aspectos Éticos	47
3.5 Análise dos dados	47
4 RESULTADOS.....	49
4.1 Análises de normalidade dos dados	49
4.2 Perfil Clínico e Aspectos Contextuais dos Casos de Traumatismo Cranioencefálicos.....	51
4.3 Análises de Variáveis Associadas ao Tempo de Atendimento Especializado	56
4.4 Análises de Associação entre Variáveis Clínicas e Contextuais e Pontuação na Escala de Coma de Glasgow.....	60
4.5 Análises de correlação	70
4.6 Análise dos dados ausentes.....	72
4.7 Análise da Flutuação na Gravidade Observada nos Pacientes Durante o Fluxo de Atendimento Assistencial	73

4.8 Análise de Inclusão de Participantes no Projeto Biperideno Considerando Três Principais Critérios de Inclusão	74
5 DISCUSSÃO.	75
5.1 Perfil da Vítima e Fatores Associados à Gravidade dos Pacientes Atendidos por TCE na Santa Casa de Misericórdia de Sobral	75
5.2 Processo de Regionalização e Fluxo de Atendimento à Vítima de TCE na Região Norte do Ceará: Conquistas e Desafios	75
5.3 Justificativa da Metodologia Empregada e Limitações do Estudo.....	77
5.4 Escala de Coma de Glasgow, Protocolos de Registro Clínico e Diretrizes de Atendimento na Condução do Traumatismo Cranioencefálico	78
5.5 O Traumatismo Cranioencefálico: Um Quadro Clínico Sensível ao Tempo	82
5.6 Aprendizados e Perspectivas acerca da Pesquisa Clínica.....	87
6 CONCLUSÃO.....	91
REFERÊNCIAS	93
ANEXO A - Parecer Consubstanciado do CEP	104
ANEXO B - Carta de Anuência para Comitê de Ética em Pesquisa	108
ANEXO C - Declaração de Consultoria da Avaliação Neuropsicológica	109
APÊNDICE A - Triagem para Inclusão de Participantes no Projeto Biperideno	110
APÊNDICE B - Artigo Publicado: Longitudinal Neuropsychological Safety Assessment of Biperiden Treatment Following Traumatic Brain Injury	117

1 INTRODUÇÃO

1.1 Sociedade, Saúde Pública e Ciência.

Nos últimos anos, em especial após a pandemia por COVID-19, sucessivas críticas à ciência, ao Sistema Único de Saúde (SUS) e às universidades ganharam destaque em diferentes contextos brasileiros. O negacionismo e a descrença, associados à avalanche de desinformação oriundas de discurso simplista e palatável a diferentes perfis populacionais, passaram a dominar as redes sociais que, por sua vez, se transformaram na principal fonte de informação tornando seus usuários cada vez menos críticos e, principalmente, menos interessados em compreender e participar dos processos de desenvolvimento de terapêuticas e práticas eficazes, aquelas baseadas em evidências (Caponi, 2020).

Por outro lado, o desenvolvimento científico e a cultura de pesquisa, apesar dos progressos obtidos ao longo dos anos, parecem evoluir numa velocidade inferior aos anseios coletivos por respostas rápidas, soluções simples e certezas pétreas. Na realidade, a ciência parece ser o contrário do que é exigido dela. Ela é processual, é lenta, e busca, mais do que nos aproximar dos acertos, nos afastar dos erros. Parafraseando Dráuzio Varella, é o “exercício da incerteza”. Assim, que fazer ciência é, em algum momento, frustrante.

Segundo a Royal Society (2025), para oferecer a melhor ciência possível, é necessário investimento constante e adequado em pesquisa e desenvolvimento. Ao mesmo tempo, é importante fomentar na sociedade uma cultura que gere confiança no trabalho realizado por cientistas. É preciso, ainda, que governantes e sociedade civil compreendam como a ciência funciona, sua importância para o desenvolvimento social e, principalmente, que todos podem e devem cooperar com ela. O ambiente onde a pesquisa é conduzida é importante, pois pode moldar o que é feito, como é realizado e quem o faz. Uma cultura de pesquisa saudável pode significar a adoção de comportamentos, atitudes, valores e normas que incentivem a ciência aberta e colaborativa, envolvendo força de trabalho diversificada.

No Brasil, entidades como a Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência (SBPC) atuam de forma notável na defesa do avanço científico e tecnológico e do desenvolvimento educacional e cultural do País. Fundada em 1948, ela exerce, desde então, importante papel na expansão e no aperfeiçoamento do sistema brasileiro de ciência e tecnologia, além de contribuir sobremaneira na difusão e popularização da ciência no País. Ademais, é imprescindível que governantes e gestores também compreendam que o fazer da ciência ocorre em diferentes etapas e perpassa distintas esferas. Estudos como os ensaios clínicos, metodologia de pesquisa padrão-ouro para avaliar a eficácia e segurança de novos tratamentos médicos, medicamentos e

dispositivos (Inan, *et al.*, 2020), requerem amostras populacionais engajadas e, quando ocorrem no âmbito da saúde pública, precisam de fluxos de assistência eficazes para sua condução adequada.

Estudos desenvolvidos por Silva *et al.* (2016) e Santana e Leite (2015) destacam a crescente participação do Brasil tanto em ensaios clínicos multicêntricos com cooperação internacional como no desenvolvimento de estudos originais conduzidos em território nacional. Gomes *et al.* (2012) reiteram o destaque da pesquisa brasileira dentre os países latino-americanos. Entretanto, segundo a Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa – Interfarma (2025a), que desenvolveu um panorama da pesquisa clínica no Brasil e no mundo, apesar dos diversos indicadores que demonstram a força econômica e demográfica do País no contexto global, o Brasil apresenta desempenho aquém de suas possibilidades. De 2015 a 2024, a média global de estudos clínicos iniciados foi de aproximadamente 14.000 por ano. No Brasil, considerando o mesmo período, a média foi de 290 estudos por ano. Já os indicadores de pesquisa clínica (Interfarma, 2025b) apontam que o Brasil ainda ocupa papel secundário no cenário global, com apenas 2% dos estudos clínicos realizados no mundo, apesar de reunir condições estratégicas como diversidade populacional, sistema de saúde estruturado, agência reguladora reconhecida internacionalmente, 9º maior Produto Interno Bruto e 9º maior mercado farmacêutico do mundo.

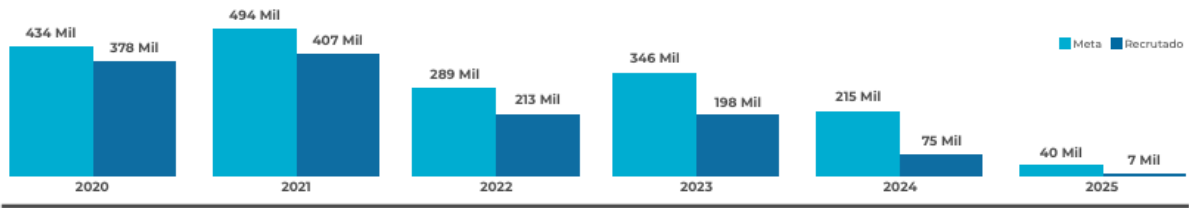
Figura 1. Ranking de países por estudos clínicos iniciados em 2025 Fonte: Indicadores de Pesquisa Clínica 2025

Ranking	País	Macro Região	Estudos Clínicos iniciados em 2025
1	Estados Unidos	América Anglo-Saxônica	1.178
2	China	Ásia	879
3	França	Europa	224
4	Espanha	Europa	204
5	Canadá	América Anglo-Saxônica	185
6	Reino Unido	Europa	184
7	Itália	Europa	181
8	Alemanha	Europa	171
9	Austrália	Oceania	158
10	Egito	África	150
11	Coreia do Sul	Ásia	139
12	Turquia	Ásia	137
13	Japão	Ásia	129
14	Polônia	Europa	120
15	Países Baixos	Europa	101
16	Bélgica	Europa	95
17	Taiwan	Ásia	94
18	Índia	Ásia	90
19	Brasil	América Latina	84
20	Paquistão	Ásia	83

Fonte: Interfarma, (2025b).

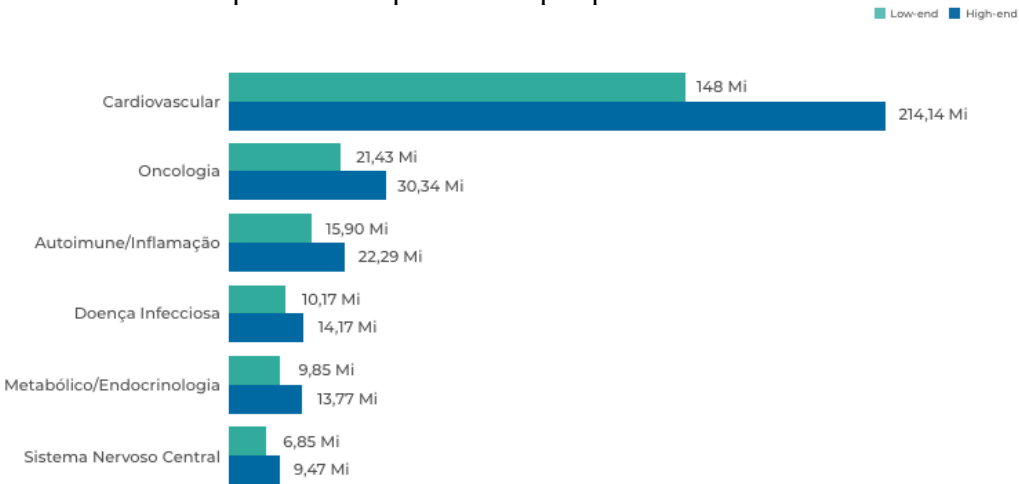
Para Resende *et al.* (2023), dentre os principais desafios na condução de estudos clínicos no Brasil estão a falta de recursos humanos qualificados para atuar nos centros de pesquisa, os morosos processos regulatórios e a falta de conhecimento e interesse sobre pesquisa clínica pelos pacientes e familiares, resultando em baixas taxas de recrutamento. De fato, os indicadores de pesquisa clínica apresentados pela Interfarma (2025b) destacam (figura 2), a imensa dificuldade em recrutar pacientes em estudos clínicos no Brasil. Adicionalmente, há ainda notável desigualdade regional na proposição e condução de estudos clínicos, sendo o eixo sul-sudeste o executor da maioria das pesquisas desenvolvidas (Brasil, 2020). Por fim, vale destacar que parece haver menor investimento em agravos que atingem populações mais vulneráveis e tratadas majoritariamente pelo SUS (Santana; Leite, 2015). Os indicadores de pesquisa clínica da Interfarma (2025b) estratificaram quais os custos médios por área terapêutica em pesquisas realizadas somente no Brasil (figura 3) e os resultados são consonantes com a afirmativa de Santana e Leite (2015).

Gráfico 1. Série histórica de meta de pacientes a serem recrutados nos estudos clínicos iniciados no ano vs. a quantidade de pacientes efetivamente recrutados em estudos clínicos no Brasil



Fonte: Interfarma, (2025b).

Gráfico 2. Custo médio por área terapêutica em pesquisas realizadas somente no Brasil



Fonte: Interfarma, (2025b).

Ademais, alguns agravos, mesmo com prevalências e prejuízos alarmantes, parecem desafiar ainda mais a condução de estudos clínicos. Ensaio clínico envolvendo o traumatismo cranioencefálico (TCE), por exemplo, são desafiadores em função de características como heterogeneidade dos quadros (tanto das lesões, como dos pacientes), janela terapêutica curta e publicações seletivas com baixo número de resultados negativos aceitos para publicação (Ahmed, 2022; Menon, 2009). Assim, pesquisas que buscam inovações terapêuticas para o TCE requerem mobilização que vai além dos pesquisadores proponentes e instituições de incentivo e fomento. O engajamento das equipes interdisciplinares de saúde é imprescindível na etapa de inclusão de participantes e aplicação correta e padronizada do protocolo de pesquisa (Goodlett *et al.*, 2020). A população alvo também precisa compreender a importância de sua participação e seu compromisso em todas as etapas do estudo, pois isto possibilita boa qualidade dos dados coletados e consequente fidedignidade dos resultados (Patrick-Lake, 2018). Além disso, é necessário contar com o fluxo de assistência adequado quando se pretende avaliar a eficácia de proposições terapêuticas, pois a implementação dos protocolos de avaliação e atendimento ao paciente podem ser decisivos para o prognóstico do quadro. Situações em que não há padronização de procedimentos e presença de falhas recorrentes na assistência podem comprometer a inclusão de participantes e gerar variáveis de confusão que prejudicam a interpretação dos resultados. No contexto desta tese, é preciso enfatizar a importância de se compreender a relação, por vezes indissociável, entre a gestão de saúde, a qualidade dos atendimentos e o desenvolvimento científico.

1.2 Traumatismo Cranioencefálico

1.2.1 Epidemiologia

O Traumatismo Cranioencefálico (TCE) pode ser definido como qualquer agressão gerada por forças físicas externas capazes de ocasionar lesão anatômica ou comprometimento funcional de estruturas do crânio ou do encéfalo (Vale *et al.*, 2018). Um estudo realizado por Carteri e Silva (2021), apontou ter havido, no Brasil, de 2008 a 2019, 1.572.178 admissões hospitalares associadas ao TCE. Os autores utilizaram como estratégia de obtenção desses resultados a Classificação Internacional de Doenças, 10ª Revisão (CID-10) e os termos “fratura de crânio e ossos” e “traumatismo cranioencefálico” foram selecionados da Lista de Tabulação de Morbidade, com classificação específica no contexto do SUS brasileiro. Todas as informações utilizadas para analisar as internações por TCE no Brasil estão armazenadas no banco de dados do DATASUS (disponível online em <http://www2.datasus.gov.br>). Este banco

de dados é alimentado pelo sistema de “autorização de internação hospitalar (AIH)” das instituições de saúde públicas e privadas que compõem o SUS no Brasil. Ao utilizar da mesma estratégia de busca realizada por Carteri e Silva (2021), foi encontrado que o Brasil já registrou, de janeiro de 2020 a junho de 2025, um total de 769.031 novas admissões hospitalares de vítimas do TCE. As regiões Sudeste e Nordeste apresentam as maiores incidências no Brasil, com destaque para o estado do Ceará, que ocupa a sexta posição em incidência no país, apesar de figurar apenas como o oitavo estado mais populoso, conforme dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2025). Outra informação de destaque é o fato do número de admissões hospitalares associadas a TCE apresentar aumentos significativos quando comparados aos anos anteriores, mesmo fenômeno também encontrado por Carteri e Silva (2021). Em 2022, foram 138.175 casos, já em 2023, foram registrados 146.460. Isso significa que, de um ano para o outro, houve aumento de quase 8.285 casos. Em 2024, o número atingiu a marca dos 154.382 novos casos, representando um total de 7.922 a mais do que no ano anterior e aumento de 16.207 casos em relação a 2022 (Brasil, 2025).

Tabela 1. Quantitativo de internações hospitalares por Traumatismo intracraniano e Fratura do crânio e dos ossos da face no período de 2020 a 2025.

Região/Unidade Da Federação	Ano 2020	Ano 2021	Ano 2022	Ano 2023	Ano 2024	Ano 2025*	TOTAL
Região Norte	10.278	10.096	11.363	12.772	13.963	4.963	64.340
<i>Rondônia</i>	1.325	1.426	1.353	1.500	1.488	360	7.590
<i>Acre</i>	271	353	358	312	381	99	1.827
<i>Amazonas</i>	1.220	975	1.265	1.628	2.011	1.047	8.243
<i>Roraima</i>	399	316	331	286	279	28	1.696
<i>Pará</i>	5.593	5.679	6.508	7.458	7.939	3.090	36.581
<i>Amapá</i>	171	158	196	224	274	85	1.116
<i>Tocantins</i>	1.299	1.189	1.352	1.364	1.591	254	7.287
Região Nordeste	32.296	34.494	36.360	38.364	39.703	15.382	200.367
<i>Maranhão</i>	4.537	4.523	5.614	5.603	5.964	2.108	28.729
<i>Piauí</i>	3.205	3.216	3.357	3.626	3.892	1.460	18.966
Ceará	6.342	6.788	7.361	7.628	7.854	3.159	40.309
<i>Rio Grande do Norte</i>	1.904	1.847	1.833	1.876	1.962	921	10.540
<i>Paraíba</i>	1.429	1.812	1.822	2.179	2.232	996	10.713
<i>Pernambuco</i>	4.734	5.266	5.369	5.242	4.950	2.381	28.076
<i>Alagoas</i>	1.337	1.496	1.593	2.060	2.290	564	9.569
<i>Sergipe</i>	866	1.062	1.295	1.378	1.422	330	6.609
<i>Bahia</i>	7.942	8.484	8.116	8.772	9.137	3.463	46.856
Região Sudeste	52.024	53.065	56.553	60.515	64.809	28.908	319.650
<i>Minas Gerais</i>	14.520	14.693	15.729	16.377	17.735	7.680	87.970
<i>Espírito Santo</i>	2.341	2.860	3.441	4.044	4.001	1.682	18.672
<i>Rio de Janeiro</i>	8.065	8.370	8.614	9.492	10.218	4.255	49.705
<i>São Paulo</i>	27.098	27.142	28.769	30.602	32.855	15.291	163.303

Região Sul	21.757	20.317	22.666	24.088	24.312	9.927	125.389
<i>Paraná</i>	11.871	10.631	12.128	12.853	13.413	5.367	67.496
<i>Santa Catarina</i>	4.690	4.528	5.078	5.468	5.180	2.131	27.503
<i>Rio Grande do Sul</i>	5.196	5.158	5.460	5.767	5.719	2.429	30.390
Região Centro-Oeste	9.545	9.636	10.887	11.571	12.074	4.685	59.285
<i>Mato Grosso do Sul</i>	1.840	2.051	2.151	2.230	2.273	790	11.533
<i>Mato Grosso</i>	2.245	2.435	2.971	3.170	3.606	1.262	15.841
<i>Goiás</i>	3.434	3.223	3.889	4.501	4.497	1.869	21.686
<i>Distrito Federal</i>	2.026	1.927	1.876	1.670	1.698	764	10.225
TOTAL	125.900	127.608	137.829	147.310	154.861	63.865	769.031

* Dados disponíveis até junho

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. DataSUS - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), 2025

1.2.2 Tipos de Lesão e Importância do Atendimento Pré-Hospitalar

Em termos da fisiopatologia das lesões cranioencefálicas, diversos são os fatores determinantes, tanto em sua etiologia como em sua progressão. Lesões que ocorrem imediatamente após o trauma e afetam o parênquima cerebral e ocasionam estiramento axonal ou ruptura de vasos são denominadas lesões primárias. Já as lesões secundárias surgem posteriormente ao trauma e decorrem da interação de ampla variedade de fatores, podendo desencadear morte celular, alterações vasculares, glioses e outras formas de neurodegeneração. Os principais fatores destacados como determinantes de lesão encefálica secundária são a hipóxia/hipocapnia ($PCO_2 < 30$ mmHg) e a hipotensão arterial, relacionadas a pior evolução e prognóstico (Melo; Oliveira Filho, 2019).

Para melhor orientar a condução dos casos de TCE no Brasil, o Ministério da Saúde elaborou as Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Traumatismo Cranioencefálico (Brasil, 2015). Este documento preconiza a utilização da Escala de Coma de Glasgow – ECG (Teasdale; Jennett, 1974) para avaliação da gravidade dos quadros. Esta escala é um método fácil e acessível para a equipe interdisciplinar avaliar, por meio da análise de níveis de consciência, gravidade do TCE e progressão do quadro neurológico, pois sua aplicação deve se repetir ao longo de todo o fluxo de assistência e atendimento clínico (Brasil, 2015).

Descrita pela primeira vez em 1974 por Graham Teasdale e Bryan Jennet, a ECG é uma das ferramentas clínicas mais utilizadas e citadas na avaliação de pacientes que sofreram trauma cranioencefálico. Atualmente, a ECG é empregada nos protocolos de assistência a pacientes com TCE em cerca de 75 países e sua avaliação é componente obrigatório no *National Institute of Health Common Data Elements* - conjunto padronizado de definições, perguntas e formatos de resposta criado pelo *National Institute of Health* dos Estados Unidos para uniformizar a coleta de dados em pesquisas em saúde (Zhang *et al.*, 2024). A escala propõe converter a

gravidade de uma lesão em resultado numérico. Assim, ela possibilita uma linguagem uniforme que beneficia tanto a avaliação do quadro clínico como a comunicação objetiva de alterações fisiológicas e da gravidade das lesões encefálicas presentes (Chawda *et al.*, 2004). Sua análise se dá por meio da descrição e somatório de seus três parâmetros: 1. Abertura ocular (pontuação de 1 a 4); 2 Resposta verbal (pontuação de 1 a 5); 3 Melhor resposta motora (pontuação de 1 a 6). Após o somatório das pontuações, é possível estimar a gravidade do TCE. Pontuações de 13 a 15 são consideradas indicador de trauma leve. De 9 a 12 há trauma moderado. Já o escore igual ou inferior a 8 é considerado trauma grave (Teasdale; Jennett, 1974). Mais detalhes sobre a escala são ilustrados no quadro 1.

Quadro 1. Escala de Coma de Glasgow

Categoria	Resposta	Pontuação
Abertura Ocular (O)	Espontânea	4
	Ao comando verbal	3
	À dor	2
	Nenhuma	1
Resposta verbal (V)	Orientado	4
	Palavras Inapropriadas	3
	Sons incompreensíveis	2
	Nenhuma	1
Resposta Motora (M)	Obedece a comandos	6
	Localiza a dor	5
	Retirada inespecífica (flexão normal)	4
	Flexão anormal (decorticação)	3
	Extensão anormal (descerebração)	2
	Nenhuma	1
Total		
Classificação: Pontuação de 13 a 15 - <i>Trauma Leve</i> Pontuação de 9 a 12 - <i>Trauma Moderado</i> Pontuação de 3 a 8 - <i>Trauma Grave</i>		

Fonte: Adaptada de TEASDALE, G.; JENNETT, B. **Assessment of coma and impaired consciousness.** The Lancet, v. 304, n. 7872, p. 81–84, 13 jul. 1974.

A ECG oportuniza a construção de parâmetros mensuráveis sobre a evolução do quadro clínico da pessoa atendida, além de uniformizar, facilitar e otimizar a comunicação entre equipes, o que pode melhorar a tomada de decisão na condução do caso e acelerar os trâmites de atendimento e internação (Udekwu *et al.*, 2004). Apesar de sua relevância, a ECG apresenta limitações.

Dentre as limitações observadas na escala original, está a ausência de avaliação dos reflexos do tronco encefálico, que deveriam ser examinados separadamente (Jennett, *et al.*, 1976). Em 2018, informações relacionadas à reatividade pupilar foram adicionadas à análise da ECG. Nessa proposição, há a diminuição do número de pupilas não reativas (0, 1 ou 2) do escore total da ECG (3 a 15) obtendo-se, assim, o escore da *GCS-Pupils Score* (ECG-P Escala de Coma de Glasgow – Com Resposta Pupilar). O resultado encontrado a partir da ECG-P foi similar ao de métodos mais complexos de avaliação de lesão cerebral traumática e a relação entre a diminuição de sua pontuação e a piora do desfecho clínico também foi observada. Dessa forma, a avaliação da reatividade pupilar parece trazer mais precisão à análise de gravidade da ECG (Emami *et al.*, 2017; Brennan; Murray; Teasdale, 2018). Outra fragilidade da escala é a ponderação de seus fatores tendo a resposta motora a maior influência na obtenção da pontuação final. Dessa forma, analisar os componentes da ECG individualmente é imprescindível para garantir uma avaliação o mais precisa possível (Aguilar-Fuentes; Orozco-Puga; Jiménez-Ruiz, 2024). A variabilidade interobservador também representa um desafio, pois a interpretação das respostas motoras e verbais pode variar conforme a experiência e o treinamento do profissional de saúde, impactando a confiabilidade dos dados, sobretudo nas pontuações intermediárias (Reith *et al.*, 2017; Bick *et al.*, 2022). Adicionalmente, a escala apresenta limitações em populações específicas, como crianças, idosos e pacientes com déficits neurológicos prévios, exigindo adaptações ou escalas alternativas. Vale ainda destacar que fatores como hipóxia e/ou hipotensão, hipoglicemia, uso de álcool e outras drogas, sedação e desenvoltura verbal do paciente devem ser consideradas no momento da avaliação. Ademais, a ECG não substitui exames de imagem (Zuercher *et al.*, 2009; Lulla *et al.*, 2023).

Outro fator crucial quanto à condução clínica e ao prognóstico de pessoas acometidas com TCE é o tempo decorrido entre o trauma e os primeiros atendimentos médicos. Em revisão realizada por Mohamadpoure, Whitney e Bergold (2019) foi enfatizada a importância da janela de tempo terapêutica no tratamento do TCE. Os autores destacam, por meio da análise de estudos com modelos animais e humanos, que as características fisiopatológicas das lesões primárias e secundárias necessitam de intervenções rápidas. Questões como perda de eficácia de medicamentos em função do tempo e velocidade de progressão de lesões secundárias são discutidas. Diaz-Arrastia *et al.* (2014) alertam que os eventos fisiopatológicos das lesões secundárias se interrelacionam e que diversos medicamentos, como por exemplo antioxidantes, antagonistas do receptor de glutamato e anti-inflamatórios, podem limitar a progressão da lesão secundária quando administrados logo após o evento traumático. Melo e Oliveira Filho (2019) destacam que o ideal seria, já no atendimento pré-hospitalar, buscar evitar ou reduzir os danos

cerebrais secundários, que podem ser decorrentes de hipóxia, hipotensão e hipotermia acidental. Em consonância com o exposto, as Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Traumatismo Cranioencefálico (Brasil, 2015), baseada em Härtl *et al.* (2006), também reiteram a importância da rapidez e da eficácia do atendimento na cena do acidente para reduzir eventuais intercorrências que possam desfavorecer o prognóstico do caso.

Segundo o *Prehospital Guidelines for the Management of Traumatic Brain Injury – 3rd Edition* (Lulla *et al.*, 2023), os primeiros atendimentos aos pacientes vítimas de TCE devem ter início o mais breve possível. Segundo o *Guidelines*, quando o atendimento em ambiente pré-hospitalar ou em unidade de saúde de baixa complexidade é efetivo e o paciente é estabilizado, há redução de morbidade e mortalidade. No entanto, para que ocorra o atendimento eficaz, é preciso garantir a avaliação precisa das condições clínicas do paciente, a comunicação assertiva entre equipes de assistência e o manejo adequado de oxigenação, pressão arterial e ventilação. Um estudo de coorte prospectivo pan-europeu de TCE conduzido por Gravesteijn *et al.* (2020) comparou os sistemas de atendimento pré-hospitalar em 17 países da Europa. No que se refere ao tempo decorrente entre o trauma e à chegada ao hospital de referência, os menores tempos foram observados na Suécia (mediana: 49 minutos) e na Sérvia (mediana: 44 minutos), enquanto os maiores tempos foram observados no Reino Unido (mediana: 96 minutos) e na França (mediana: 101 minutos). Outro estudo similar, desta vez realizado em quatro países asiáticos (Japão, Coreia do Sul, Taiwan e Malásia) avaliou a associação entre o tempo pré-hospitalar e o desfecho clínico. As medianas dos tempos observadas foram de 20 minutos entre o trauma e o primeiro atendimento médico, 21 minutos entre a saída do local do acidente até a chegada ao hospital, e 47 minutos correspondendo ao tempo total do atendimento pré-hospitalar. Em relação aos desfechos, o tempo de atendimento pré-hospitalar mais longo não foi associado a risco aumentado de mortalidade em 30 dias, mas esteve associado a risco aumentado de desfechos funcionais desfavoráveis em pacientes traumatizados (Chen *et al.*, 2020).

Como acima mencionado, lesões encefálicas oriundas do TCE podem gerar uma cascata de eventos neurofisiológicos com consequências neurológicas agudas e crônicas, de natureza focal ou difusa, que podem evoluir sob amplo espectro de condições clínicas e provocar sequelas transitórias ou permanentes (Silver; Mcallister; Arciniegas, 2018; Ladak; Enam; Ibrahim, 2019). Dentre as principais sequelas, destacam-se os prejuízos nos domínios físico, cognitivo e comportamental (Carlozzi *et al.*, 2015; Sharma *et al.*, 2021; Hugentobler *et al.*, 2015). Tais sequelas, dependendo da magnitude, acarretam perdas funcionais permanentes ou temporárias para os indivíduos acometidos, interferindo diretamente na capacidade produtiva,

vida social e de qualidade de vida (Sharma *et al.*, 2021). Dessa forma, é possível concluir que o TCE compromete sobremaneira a vida das vítimas e de suas famílias, sendo uma questão de saúde pública com prejuízos socioeconômicos importantes. Por isso, apesar dos desafios inerentes ao quadro, devem ser incentivados estudos que busquem contribuir para a melhora de sua prevenção, condução, fluxo de atendimento e tratamento (Ahmed, 2022; Menon, 2009).

1.3 Prevenção da Epilepsia Pós-Traumática

Crises epiléticas advindas de lesões encefálicas estão entre as possíveis sequelas que acometem as vítimas de TCE podendo acarretar efeitos devastadores para pacientes e familiares (Fisher *et al.*, 2017; Kim *et al.*, 2018). As crises epiléticas podem ser classificadas como imediatas, quando ocorrem em até 24 horas após o evento traumático, precoces, se surgem após as primeiras 24 horas, mas ainda nos primeiros sete dias, e tardia, quando ocorrem após a primeira semana (Mendonça; Sander, 2019). Quando ocorrem de forma tardia, as crises epiléticas podem se configurar como quadro de epilepsia pós-traumática. Enquanto as crises epiléticas imediatas e precoces parecem estar associadas à lesão primária, a epilepsia pós-traumática parece ocorrer devido a cascatas de lesões secundárias que contribuem para a epileptogênese (Hunt; Boychuk; Smith, 2013). Este quadro neurológico tem maior probabilidade de ocorrer em casos de lesões focais e quando há maior gravidade do trauma (Karlander; Ljungqvist; Zelano, 2021).

Assim sendo, os sobreviventes de TCE muitas vezes desenvolvem déficits neurológicos, neurocognitivos e comportamentais crônicos que podem impactar o seu bem-estar e qualidade de vida. É preciso considerar ainda que, além dos déficits oriundos das lesões primárias, os pacientes com epilepsia pós-traumática podem continuar a sofrer impactos cognitivos e comportamentais em função das crises epiléticas. Em revisão recente, Semple *et al.* (2019) apontaram evidências clínicas e pré-clínicas da epilepsia pós-traumática poder atuar como insulto do tipo "segundo golpe" que agrava ainda mais as sequelas nos domínios do funcionamento emocional, cognitivo e psicossocial em pacientes vítimas de TCE.

Löscher, Hirsch e Schmidt (2015) destacam ser ainda incerto quais mecanismos subjacentes às lesões encefálicas provocam o surgimento da epilepsia. Assim, apesar dos impactos acarretados, tanto a conduta profilática, como a terapêutica para a epilepsia pós-traumática ainda é controversa e inexistem medicamentos comprovadamente eficazes para evitar tais processos epileptogênicos oriundos de injúria cerebral (Brady *et al.*, 2019; Pingue; Mele; Nardone, 2021). Mesmo após anos de pesquisas voltadas para o desenvolvimento de

fármacos e protocolos terapêuticos, cerca de um terço dos pacientes com epilepsia são refratários aos medicamentos utilizados (Schmidt; Löscher, 2005). A falha desses compostos no tratamento de epilepsia pós-traumática pode se dar em função de sua complexidade e de mecanismos desconhecidos que regulam a epileptogênese após TCE. Nesse sentido, vêm sendo estudados novos alvos/mecanismos não neuronais além dos canais iônicos, como enzimas, células gliais, componentes neurovasculares, moléculas de estresse oxidativo e proteínas nucleares (Varvel; Jiang; Dingledine, 2015; Sharma *et al.*, 2021).

A inibição da neurogênese hipocampal após TCE tem se mostrado uma opção terapêutica viável para a prevenção da epilepsia de lobo temporal mesial. Na maioria dos casos, o processo de neurogênese no hipocampo após uma lesão beneficia o cérebro e permite a recuperação neurocognitiva e comportamental (Redell *et al.*, 2020). No entanto, parte dessa reestruturação pode culminar na reorganização sináptica das redes neurais capaz de gerar circuitos epileptogênicos. Essas considerações demonstram a necessidade de cautela e planejamento cuidadoso de estratégias que visem atuar na neurogênese e na sinaptogênese aberrantes, mantendo intactas as neurogêneses e a sinaptogênese importantes para a recuperação encefálica (Sharma *et al.*, 2021).

Neste contexto, diversas linhas de pesquisa têm buscado compreender a relação entre o sistema colinérgico no desenvolvimento e na propagação de crises epiléticas. Descoberta em 1920 por Otto Loewi, a acetilcolina é um neurotransmissor, composto por éster de ácido acético e colina, que teve como primeiras funções estudadas o controle da atividade cardíaca, bem como a contração da musculatura esquelética (Jaeger, 2010). Posteriormente, ganhou destaque seu papel essencial para o funcionamento do sistema nervoso central e periférico do movimento, do sistema nervoso autônomo, da regulação do sono e de múltiplos processos cognitivos como memória, atenção e aprendizado, sendo ainda eficaz nos mecanismos de neuroplasticidade e excitação (Gold, 2003; Sarter; Parikh, 2005; Hasselmo, 2006; Shin; Dixon, 2015).

No que se refere ao TCE, Saija *et al.* (1988) apontaram que o sistema colinérgico exibe aumento agudo em sua atividade levando à liberação maciça de acetilcolina imediatamente após o TCE. Experimentos *in vitro* que lesionaram axônios cerebrais indicaram que o mecanismo subjacente à hiperexcitabilidade da acetilcolina pode ser explicado pelo influxo anormal de sódio e cálcio através de canais iônicos mecano-dependentes. Como consequência dessa desregulação de canais iônicos, os axônios com deformidades estruturais se despolarizavam com mais frequência e os potenciais de ação foram propagados mais vezes, levando a liberação excessiva de acetilcolina ou glutamato, excitotóxicos para alvos pré-sinápticos e pós-sinápticos (Wolf *et al.*, 2001).

Mais recentemente, Benassi *et al.* (2021) conduziram diversos experimentos com modelo murino para avaliar a relação entre o sistema colinérgico e a epileptogênese. Neste estudo, um dos experimentos envolveu a depleção de acetilcolina decorrente da destruição seletiva e programada de neurônios colinérgicos presentes no prosencéfalo basal. Em seguida, foram administradas doses subconvulsivantes de pilocarpina ou ácido caínico, ambas substâncias utilizadas na indução de *status epilepticus* em modelos animais. Como resultado, foi observado que esses animais com redução da ação colinérgica por meio da destruição de neurônios no prosencéfalo basal deixaram de apresentar crises recorrentes espontâneas por mais de 10 semanas mesmo após a indução química de *status epilepticus*.

O mesmo grupo de pesquisadores tem estudado a hipótese de fármacos anticolinérgicos poderem apresentar ações antiepileptogênicas e, inicialmente, utilizou-se a escopolamina como escolha para estudos experimentais utilizando modelos de epilepsia em ratos (Pereira; Benassi; Mello, 2005). Posteriormente, o **biperideno**, um antagonista dos receptores muscarínicos do subtipo M1 parcialmente irreversível, mostrou ter ação na plasticidade neuronal, reduzindo a incidência e a intensidade de crises epiléticas espontâneas e retardando seu aparecimento (Bittencourt *et al.*, 2017). Neste estudo, ratos previamente induzidos a desenvolverem *status epilepticus* (por meio do modelo da pilocarpina) foram tratados com biperideno 3 vezes ao dia (com intervalo de 8 horas entre as doses) durante 10 dias consecutivos, sendo a primeira dose administrada 3 horas após o início do *status epilepticus*. O grupo de animais tratados com biperideno apresentou redução de 60% na frequência de crises espontâneas quando comparado ao grupo controle tratado com solução salina. Houve ainda redução da gravidade das crises no grupo experimental, bem como aumento do tempo de surgimento (latência) da primeira convulsão espontânea. Em 2021, seguindo a mesma linha de pesquisa, Benassi *et al.* conduziram experimentos utilizando o mesmo protocolo de Bittencourt *et al.* (2017), uso de biperideno administrado 3 horas após o início de *status epilepticus* induzido por pilocarpina com repetição de dose a cada 8 horas. Aqui, buscou-se avaliar se o início da administração do biperideno (3 ou 6 horas após o início do *status epilepticus*) e a quantidade de dias (5, 10 ou 20) de uso deste protocolo modificava o quadro epilético. Os resultados apontaram, considerando os desfechos latência da primeira crise e frequência de crises espontâneas, inexistir diferença significativa entre grupo controle e experimental quando a aplicação do protocolo ocorreu em apenas 5 dias. A expansão da duração do tratamento de 10 para 20 dias levou a aumento significativo na latência para a primeira convulsão e redução significativa na frequência de crise recorrente espontânea com redução significativa de 75% para o grupo sob uso de biperideno em comparação ao grupo controle (uso de solução salina). Ante a

administração da primeira dose, foi observada redução de frequência de crises recorrentes espontâneas e aumento na latência da primeira crise tanto quando ela ocorria com 3 horas quanto com 6 horas após o surgimento de *status epilepticus*.

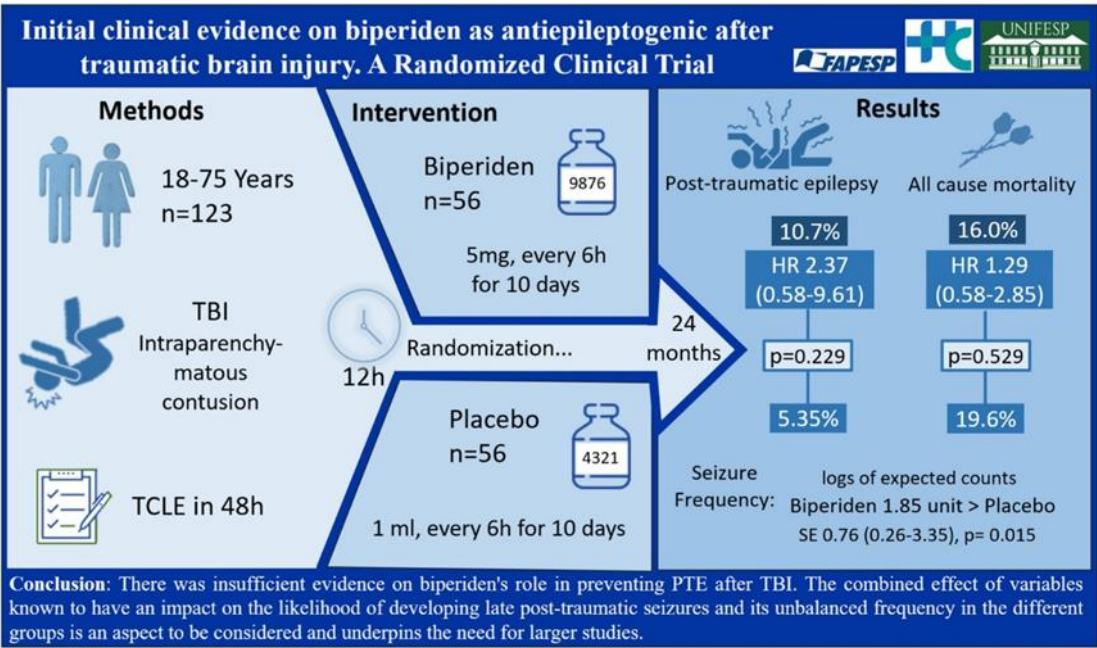
Expandindo tal uso para humanos, Benassi *et al.* (2021) também buscaram verificar a segurança do biperideno em pessoas vítimas de TCE. Para tanto, oito pacientes com TCE foram randomizados para dois grupos (biperideno ou placebo) em ensaio clínico de fase II com acompanhamento clínico durante um ano. O protocolo utilizado adotou o uso de 5 mg de biperideno (ou placebo) a cada 6 horas, durante 10 dias consecutivos. Como desfecho primário, este ensaio demonstrou os efeitos adversos, incluindo náuseas, vertigem e perda de memória, foram todos transitórios e ocorreram apenas na vigência da administração da medicação, sendo então a dosagem utilizada e a via de administração (intravenosa) segura para humanos. Ultrapassando o objetivo primário do estudo, houve melhores prognósticos dos pacientes do grupo experimental quando comparado ao grupo placebo, incluindo mortalidade e desenvolvimento de crises epiléticas.

Dando seguimento às investigações sobre o uso de biperideno na prevenção de epilepsia pós-traumática em humanos, Benassi *et al.* (2021) iniciaram um estudo que, além da segurança, avaliou também a eficácia deste anticolinérgico para este fim. Assim, deu-se início ao ensaio clínico duplo cego, aleatorizado e controlado por placebo, registrado no banco de dados *ClinicalTrials.gov* sob o número NCT01048138 cujo recrutamento teve início em 2018 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. O estudo atravessou diversas dificuldades tanto na inclusão de participantes, quanto em seu seguimento, principalmente em função da pandemia por SARS-CoV-2. Os resultados deste ensaio clínico são descritos em Foresti *et al.* (2024) que elegeram como desfecho primário a incidência de epilepsia pós-traumática, e como desfechos secundários a frequência de crises epiléticas, eventos adversos e a mortalidade após 24 meses. O ensaio começou em janeiro de 2018 e foi interrompido em março de 2020 e encerrado em dezembro de 2022, em face da pandemia global de COVID-19. Ele contou com 123 participantes que foram randomizados, mas apenas 61 completaram a consulta de acompanhamento por 24 meses. A análise de dados indicou resultados inconclusivos quanto à eficácia do uso de biperideno na redução de incidência de epilepsia pós-traumática ou na taxa de mortalidade. Os autores descreveram que dificuldades no recrutamento e seguimento dos participantes, bem como falhas na randomização (levando o grupo biperideno a contar com pacientes com TCE's mais graves que o grupo placebo) comprometeram os resultados obtidos. Já Villena-Rueda *et al.* (2024), utilizando dados obtidos de participantes do ensaio clínico de Foresti *et al.* (2024), encontraram que o grupo de pacientes

tratado com biperideno foi capaz de alterar a expressão de miR-9-5p, associado à regulação de genes enriquecidos em vias de resposta ao estresse, incluindo axonogênese e morte neuronal. Essa alteração pode ser fator de modificação de prognóstico tanto do TCE, quanto da epilepsia pós-traumática.

Os resultados acima descritos demonstram os desafios inerentes aos ensaios clínicos, mas também ressaltam a necessidade de continuar avaliando se o biperideno seria uma terapêutica efetiva na prevenção da epilepsia pós-traumática, pois, apesar de inconclusivos em humanos, apresentou notáveis efeitos positivos neste desfecho em modelos animais. Caso sua eficácia fosse demonstrada, seu uso poderia trazer diversos benefícios tanto individuais (para vítimas de TCE e seus familiares) como para o sistema público de saúde, que teria enfim um medicamento acessível, já utilizado e seguro como possibilidade de prevenção de epilepsia pós-traumática. Esta estratégia é denominada reposicionamento de fármaco (Pushpakom *et al.*, 2018).

Figura 2. Metodologia e Resultado do Ensaio Clínico de Fase 2 que Avaliou os Efeitos do Biperideno na Prevenção da Epilepsia Pós-Traumática.



Fonte: Foresti et al. (2024)

1.4 Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (Proadi-SUS)

O Sistema Único de Saúde (SUS), instituído pela Constituição Federal de 1988 e regulamentado pela lei 8.080, de 19 de setembro de 1990, representou notável avanço ao preconizar políticas voltadas para a saúde como direito humano básico universal. O SUS, que

tem como referência o modelo de proteção na perspectiva da Seguridade Social, segue princípios de universalidade, equidade e integralidade, com descentralização e regionalização das ações, além de expansão da participação social na formulação das políticas de saúde. Há 35 anos, o SUS, um dos maiores e mais complexos sistemas de saúde pública do mundo, atua na atenção primária, média e de alta complexidade, nos serviços de urgência e emergência, na atenção hospitalar, nas ações e serviços das vigilâncias epidemiológica, sanitária e ambiental e na assistência farmacêutica (Brasil, 1988; Paim *et al.*, 2011).

Dentre as inúmeras ações do SUS, está o atendimento pré-hospitalar, intra-hospitalar e a reabilitação de vítimas de TCE. Com o aumento da incidência desta afecção, os custos tanto financeiros como de recursos humanos e sociais têm aumentado ao longo dos anos em todas as três etapas de atendimento (Fukujima, 2013; Carteri; Silva 2021; Brasil, 2025). Assim, são urgentes estratégias para reduzir os impactos do TCE, seja com ações educativas de prevenção de acidente de trânsito, seja por meio do desenvolvimento de protocolos ou terapêuticas que reduzam o desenvolvimento de sequelas e diminuam o tempo de internação (Fukujima, 2013).

O Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (Proadi-SUS) tem por finalidade a execução de projetos de apoio e a prestação de serviços ambulatoriais e hospitalares não remunerados a fim de fortalecer o SUS. Este programa ocorre mediante parceria entre o Ministério da Saúde e entidades de saúde de reconhecida excelência (Esre), com Certificação de Entidades Benéficas de Assistência Social (CEBAS-Saúde). Os recursos utilizados para o financiamento do Proadi-SUS advêm de contribuições sociais que deixam de ser recolhidas aos cofres públicos pelas Esre em virtude da imunidade prevista no art. 195, § 7º, da Constituição, à qual estas fazem jus em virtude de sua certificação com Cebas (Santos, 2021).

Nesse contexto, as Esre destinam parte dos recursos advindos de imunidade tributária para financiar projetos em parceria com o SUS. Esses projetos podem atuar em segmentos como: 1. Pesquisa e desenvolvimento (realizando pesquisas de novas tecnologias, medicamentos e tratamentos relevantes para a saúde); 2. Capacitação (oferecendo cursos e treinamentos para qualificar força de trabalho e gestores do SUS); 3. Avaliação e Incorporação de Tecnologias (desenvolvendo projetos sobre novas tecnologias em saúde no SUS, para que a população tenha acesso aos mais recentes avanços científicos); 4. Melhoria da gestão (implementando novas ferramentas e processos para otimizar a gestão dos serviços de saúde, com destaque para a redução do tempo de espera); 5. Ampliação do acesso com expansão do atendimento gratuito e possibilitando o acesso de mais pessoas a serviços de saúde de qualidade oferecidos pelo SUS (Brasil, 2024).

Os projetos fomentados pelo Proadi-SUS devem estar diretamente alinhados às prioridades estabelecidas pelo Ministério da Saúde para cada triênio e são classificados em uma de quatro áreas de atuação: Estudos de Avaliação e Incorporação de Tecnologias: desenvolvimento de estudos e pesquisas para auxiliar o Ministério da Saúde na tomada de decisões sobre novas tecnologias; Capacitação de Recursos Humanos: oferta de programas de qualificação profissional, como cursos, seminários e residências, alinhados com as necessidades do SUS; Pesquisas de Interesse Público em Saúde: realização de pesquisas em diversas áreas da saúde, com foco em promoção, prevenção e monitoramento de políticas públicas; Desenvolvimento de Técnicas e Operação de gestão em Serviços de Saúde: desenvolvimento e implantação de sistemas e tecnologias da informação para otimizar a gestão hospitalar, além de iniciativas como telemedicina e racionalização de custos.

As instituições que participam do Proadi-SUS, devem obter reconhecimento de excelência pelo Ministério da Saúde ante à comprovação da qualidade dos serviços prestados, da capacidade de inovação, da gestão eficiente e do compromisso da instituição com a melhoria contínua. Uma vez comprovada a excelência da instituição, é celebrado acordo formal com o Ministério da Saúde, denominado Termo de Ajuste, onde estão previstos os direitos, as obrigações, as responsabilidades das partes, o objeto, o prazo de vigência, o valor estimado da isenção informada pela Esre, as vedações, as hipóteses de rescisão, entre outras cláusulas necessárias para regular a participação no programa. Atualmente, seis instituições hospitalares compõem o quadro de Eres. São elas: Hospital do Coração - Associação Beneficentes Síria (Hcor), Beneficência Portuguesa, Hospital Alemão Oswaldo Cruz, Hospital Israelita Albert Einstein, Hospital Moinho de Ventos e Hospital Sírio-Libanês (Brasil, 2024).

O Hospital Sírio-Libanês, desde o ano de 2009, participa do Proadi-SUS, tendo, atualmente, 19 projetos em andamento. Dentre eles está o *“Biperideno para Prevenção de Epilepsia em Pacientes com Traumatismo Cranioencefálico”*.

1.5 Projeto Biperideno para Prevenção de Epilepsia em Pacientes com Traumatismo Cranioencefálico

Em 2017, um chamamento público do CNPq, em cooperação com o Ministério da Saúde através do Programa Especial de Cooperação com o Ministério da Saúde (COSAU), oportunizou fomento de apoio para a realização de ensaios clínicos de fase II e III. O projeto de pesquisa intitulado *“Biperideno para Prevenção de Epilepsia em Pacientes com Traumatismo Cranioencefálico”* de autoria do Professor Luís Eugênio de Araújo de Moraes Mello (Universidade Federal de São Paulo - Unifesp) foi aprovado e então direcionado para o Proadi-

SUS. Nesse contexto, estabeleceu-se parceria com o Hospital Sírio-Libanês que selecionou o projeto para financiamento. A formalização do apoio ocorreu com a emissão do Número Único de Protocolo (NUP), devidamente publicado no Diário Oficial da União (DOU), em 2020, consolidando a oficialização do recurso e viabilizando o início das atividades previstas (NUP: 25000.143855/2019-73 início novembro/2020; Renovação 1 - NUP: 25000.014325/2021-33 triênio 2021-2023; Renovação 2 - NUP. 25000.173556/2023-40 triênio 2024-2026).

O Projeto Biperideno para Prevenção de Epilepsia em Pacientes com Traumatismo Cranioencefálico é um ensaio clínico randomizado multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, classificado como ensaio clínico de fase III. Seu planejamento seguiu as recomendações do *Consolidated Standards of Reporting Trials - CONSORT Statement* (Schulz; Altman; Moher 2010) e foi registrado no banco de dados *ClinicalTrials.gov* sob o número NCT04945213. Ele tem como objetivo geral avaliar os efeitos e o custo-efetividade do uso de biperideno para prevenção de epilepsia pós-traumática em pacientes com TCE moderado e grave e com hemorragia intraparenquimatosa e/ou contusão confirmada. O protocolo deste ensaio clínico replicou o utilizado no estudo piloto de Foresti *et al.* (2024) e foi descrito detalhadamente por Foresti *et al.* (2022).

Os participantes devem ter entre 18 e 75 anos e ter sofrido TCE moderado ou grave (ECG entre 6 e 12 na admissão hospitalar e, caso o paciente esteja sedado, a ECG poderá ser entre 3 e 5). Além disso, é vedado apresentarem arritmias cardíacas, glaucoma, histórico de epilepsia, neoplasia, doenças neurodegenerativas, acidente vascular encefálico), disfunção cognitiva, hiperplasia prostática benigna, bloqueio atrioventricular e mulheres grávidas.

Os pacientes elegíveis para o estudo precisam apresentar hemorragia intraparenquimatosa aguda e/ou contusão confirmada por tomografia computadorizada ou ressonância magnética e devem aceitar participar do estudo, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Por fim, e de extrema relevância, *a primeira dose da medicação ou do placebo, deve ser administrada em até 18 horas após a lesão encefálica.*

Uma vez atendidos todos os critérios de elegibilidade, o participante é então randomizado para um dos grupos (experimental ou placebo) e, por ser estudo duplo cego, nem o participante e nem a equipe de pesquisa sabe em qual grupo ele será alocado. Todo o estudo é registrado e operacionalizado por meio da plataforma *Research Electronic Data Capture -REDCap* (Harris *et al.*, 2009), assim, após as informações sobre o paciente serem inseridas no *RedCap*, o sistema fornece o código da caixa com todas as doses de medicação ou placebo a ser administrada para aquele participante.

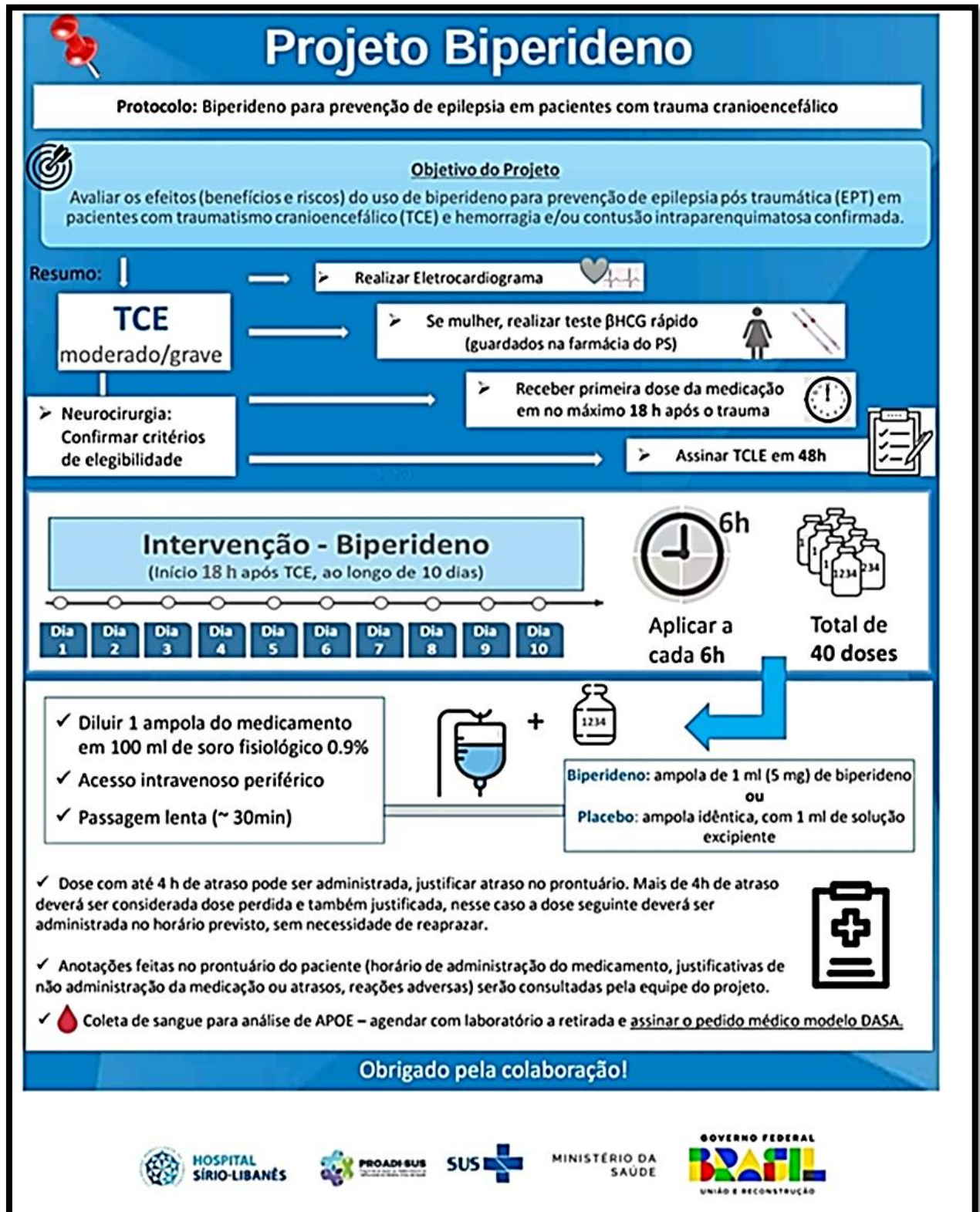
Figura 3. Print da plataforma RECap no perfil da Santa Casa de Misericórdia de Sobral.



Fonte: Elaborado pela autora

Após a randomização do participante, inicia-se a intervenção. A dose administrada para o grupo experimental é de uma ampola (5 mg de lactato de biperideno) diluída em soro fisiológico e administrada durante 30 a 60 minutos, a cada 6 horas, durante 10 dias completando 40 doses administradas. A dose total diária é de 20mg de lactato de biperideno, dentro do limite apresentado em bula. Os participantes do grupo placebo recebem 1 mL do mesmo excipiente utilizado na produção do medicamento ativo (lactato), onde é diluído em 100 mL de soro fisiológico 0,9% e aplicado por via intravenosa lentamente. O tratamento é repetido a cada 6 horas durante 10 dias consecutivos. O tratamento convencional de suporte para manejo do TCE recebido pelos participantes deve manter o protocolo do hospital.

Figura 4. Protocolo de inclusão de participante e administração de doses.



Fonte: Elaborado pela equipe da Carteira da Ciência – Hospital Sírio-Libanês.

Os participantes do Projeto Biperideno fazem seguimento por meio de consultas médicas após 1, 3, 6, 9, 12, 18 e 24 meses da inclusão, a fim de avaliar pormenorizadamente todos os desfechos de eficácia e segurança propostos pelo estudo. Dentre os principais desfechos a serem avaliados estão: a ocorrência de epilepsia pós-traumática avaliada pela proporção de participantes que desenvolveram no período compreendido entre sete dias e 24 meses após o TCE; Proporção de participantes que apresentaram pelo menos um evento adverso grave durante os 24 meses após a inclusão no estudo; Qualidade de vida; Padrão eletroencefalográfico (EEG); Pesquisa de Apolipoproteína E (ApoE), considerado fator prognóstico importante para o desenvolvimento de sequelas neurológicas pós-traumáticas (Mcfadyen, et al., 2019).

Além dos acima citados, um dos desfechos a serem avaliados no seguimento do Projeto Biperideno é o impacto deste anticolinérgico nas funções neuropsicológicas. Este questionamento surge da correlação já estabelecida entre a acetilcolina e o desempenho atencional e mnemônico (Haam; Yakel, 2017; Klinkenberg; Sambeth; Blokland, 2011; Sarter et al., 2014). Dessa forma, é importante avaliar se o uso do biperideno na dose e no período utilizado alterariam o funcionamento cognitivo dos participantes e quais seus riscos e benefícios quando comparado à possível prevenção da epilepsia pós-traumática. O processo de avaliação neuropsicológica precisa ocorrer de forma padronizada nos diferentes centros para evitar vieses no desempenho dos participantes. Nesse contexto, fui convidada pelo Coordenador do Projeto Biperideno, Professor Luiz Eugênio, a supervisionar a etapa de avaliação neuropsicológica dos pacientes recrutados pelo estudo em todo o País, passando a ter visão mais ampla do projeto. Esta função me permitiu realizar treinamentos em avaliação neuropsicológica nos centros de pesquisas que integram o projeto, monitorar as correções dos testes utilizados e supervisionar a inserção dos dados no sistema *REDCap*. **Como o projeto ainda está em fase final de coleta dos dados, é impossível haver a divulgação dos dados coletados até o momento.**

Figura 5. Etapa de inclusão, intervenção e seguimento dos pacientes do Projeto Biperideno.



Fonte: Elaborado pela autora.

O tamanho amostral esperado é de 312 participantes recrutados em hospitais de referência em trauma nas diferentes regiões do Brasil. Todos os hospitais incluídos no estudo têm atendimentos de urgência e emergência com assistência ao trauma cranioencefálico vinculados ao SUS e estão localizados em 4 das 5 regiões do Brasil. O Sudeste conta com Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (São Paulo - SP), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Ribeirão Preto - SP) e com o Hospital Estadual de Urgência e Emergência (Vitória - ES). O Centro-Oeste é representado pela Associação Beneficente Santa Casa de Campo Grande (Campo Grande - MS). Na região Norte, o Hospital Getúlio Vargas (Manaus - AM) é o hospital onde a pesquisa está sendo desenvolvida e, no Nordeste, o estudo ocorre no Hospital São Rafael (Salvador - BA) e na Santa Casa de Misericórdia de Sobral (Sobral - CE). É importante reiterar que este projeto é gerido e financiado pelo Hospital Sírio-Libanês, mediante um valor de repasse financeiro para todas as etapas da pesquisa. Assim, todos os hospitais parceiros recebem verbas relativas aos procedimentos realizados de forma mensal. Os participantes, durante a etapa de seguimento clínico, também têm seu deslocamento e alimentação ressarcidos a cada consulta realizada.

1.6 Santa Casa de Misericórdia de Sobral

Inaugurada em 24 de maio de 1925, a Santa Casa de Misericórdia de Sobral surgiu com o propósito de prestar assistência às pessoas de baixa renda residentes na zona norte do Estado do Ceará. Idealizada pelo então bispo da diocese de Sobral e grande benfeitor da cidade, Dom José Tupinambá da Frota, o hospital contou com a força da comunidade e doações de famílias mais abastadas para custear suas despesas durante mais de cinco décadas. Entre 1970 e 1990, passou a vivenciar fase de modernização, incorporando tecnologias para a melhoria dos diagnósticos e tratamentos. Com a criação do SUS e a crescente demanda por atendimentos de toda a região norte do Estado, consolidou-se como importante serviço de saúde para a região (Santa Casa de Misericórdia de Sobral, 2023).

A partir dos anos 2000, o hospital passou a contar com serviços de referência em especialidades médicas estratégicas, como a alta complexidade em hemodiálise, neurologia/neurocirurgia e trauma. Neste mesmo período, surgiu, em Sobral, o primeiro curso de graduação em Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC) no interior do Estado. O Curso de Medicina da UFC em Sobral foi criado com o propósito de ampliar o acesso ao ensino superior por meio da interiorização da universidade e de atender à demanda regional por médicos generalistas, contribuindo, assim, na redução da carência de profissionais na área. Ele foi criado pela Resolução CONSUNI/UFC nº 05, de 02 de junho de 2000 e iniciou suas atividades no dia 2 de abril de 2001. Sua implementação resultou de ação orquestrada pela Universidade Federal do Ceará (UFC) com o Governo do Estado do Ceará, Prefeitura Municipal de Sobral, Diocese de Sobral e Universidade Estadual Vale do Acaraú (UVA). Em 2005, a primeira turma iniciou o Estágio Curricular Obrigatório na Santa Casa de Misericórdia de Sobral. Em 2007, ela foi certificada pelo Governo Federal como Hospital de Ensino (Portaria Interministerial nº 2.576, de 10 de outubro de 2007), e, desde então, qualifica e é campo de práticas de cursos técnicos, graduação e pós-graduação, concedendo estágios curriculares, extracurriculares e visitas técnicas aos estudantes da Universidade Federal do Ceará (UFC), Universidade Estadual Vale do Acaraú (UVA) além de instituições de ensino superior privadas (Santa Casa de Misericórdia de Sobral, 2023).

Após a consolidação do Curso de Medicina da UFC - *Campus* de Sobral, houve a implantação dos primeiros programas de Residência Médica no interior do Estado do Ceará. Foram instalados, na Santa Casa de Misericórdia de Sobral, os programas de residência em Clínica Médica, Cirurgia Geral, Pediatria e Gineco-Obstetrícia. No Sistema Municipal de Saúde, a Secretaria de Saúde e Ação Social implantou o programa de residência médica em

Medicina de Família e Comunidade, um dos seis primeiros nesta modalidade em todo o País. Também foi implantada a residência em Psiquiatria, primeiro programa no Brasil estruturado numa Rede de Atenção Integral à Saúde Mental. Em seguida, foram criados os programas de Residência em Anestesiologia, Neonatologia, Clínica Médica R3 (Urgência), Medicina Intensiva e Traumatismo-Ortopedia. Concomitantemente, a estruturação de grupos de pesquisa envolvendo docentes com titulação de Doutorado, e com o estabelecimento de cooperação acadêmica com a Universidade Estadual Vale do Acaraú, a UFC obteve a aprovação pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, de três programas de pós-graduação *stricto sensu*: o Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Biotecnologia/Mestrado Acadêmico, com conceito 4; o Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Saúde da Família/Mestrado Acadêmico e o Programa de Pós-graduação *Strito Sensu* em Ciências da Saúde/Mestrado Acadêmico, ambos com conceito 3. Até o final de 2021, esses programas de pós-graduação colaboraram com a formação de mais de 230 mestres.

No âmbito da Secretaria Estadual de Saúde de Ceará (SESA), a Santa Casa de Misericórdia de Sobral é classificada como hospital de grande porte vinculado à Superintendência da Região de Saúde Norte – SRNOR.

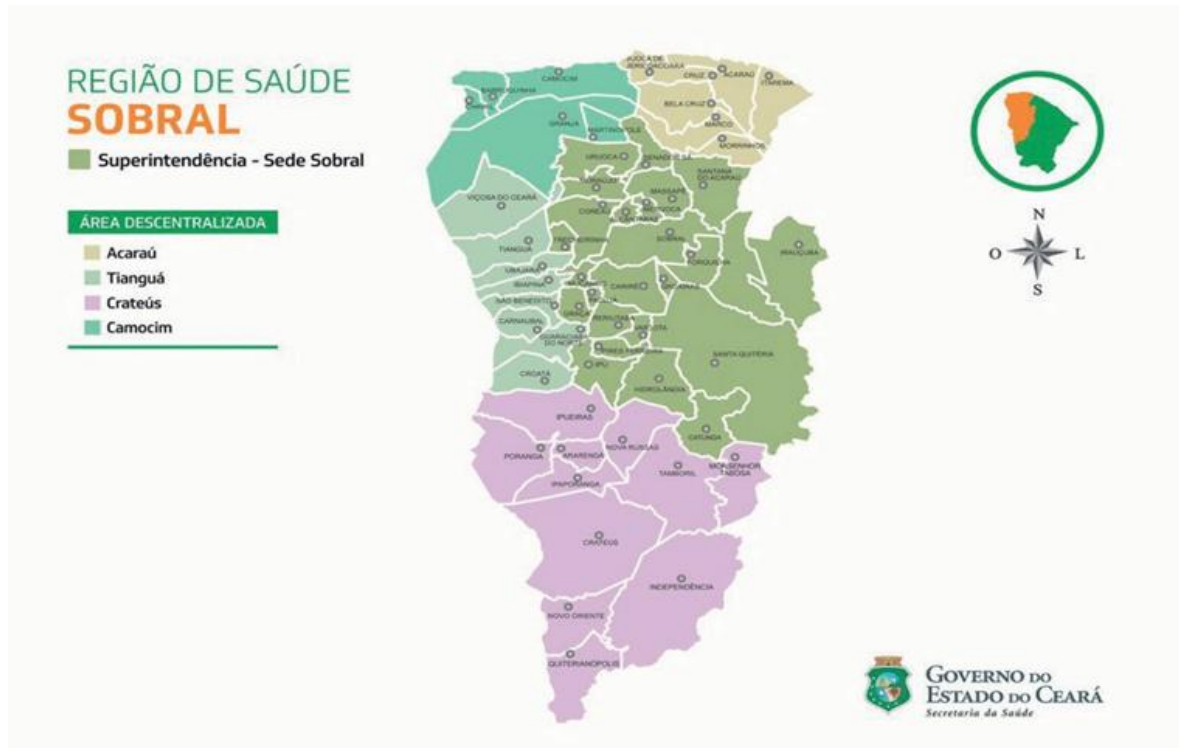
Dotada de um corpo qualificado de neurocirurgiões, em 14 de abril de 2023, a Santa Casa de Misericórdia de Sobral passou a compor o grupo de hospitais parceiros do Projeto Biperideno, após a assinatura do termo de acordo de patrocínio para condução de pesquisa clínica.

1.7 Superintendência da Região de Saúde Norte e Central de Regulação de Leitos do SUS

O processo de regionalização da gestão de saúde no Brasil teve início nos anos 2000 e foi motivado, dentre outros fatores, pela necessidade de mitigar as iniquidades oriundas da municipalização (Lima *et al.*, 2012). Como resultado, as regiões de saúde se transformaram em espaços estratégicos de planejamento e governança do SUS que consideram fatores como “determinantes sociais de saúde” e como eles se apresentam no território e estabelece fluxos de acesso com base em hierarquia tecnológica considerando parâmetros de necessidade e utilização dos recursos disponíveis (Santos, 2017). O Estado do Ceará é dividido em cinco Regiões de Saúde e 17 Áreas Descentralizadas de Saúde (ADS). Cada uma das cinco regiões conta com uma superintendência regional e são divididas da seguinte forma: (1) Fortaleza; (2) Cariri; (3) Litoral Leste/Jaguaribe; (4) Sertão-Central; (5) Norte-Sobral. A Região Norte-Sobral, situada no norte do Estado do Ceará, é composta por cinco áreas descentralizadas de

saúde (Sobral, Acaraú, Tianguá, Crateús e Camocim) e abrange 55 municípios com população estimada em 1.600.000 habitantes (Ceará, 2023).

Figura 6. Mapas da macrorregião de Sobral e Áreas Descentralizadas de Saúde.



Fonte: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará (SESA)

A Superintendência da Região de Saúde Norte dispõe de 3046 leitos SUS (registrados no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde), representando 97,65% do total de leitos existentes na Região. Aqui, 72,2% das unidades hospitalares são de pequeno porte, 22,2% de médio porte e apenas três hospitais são referência terciária para toda região, o Hospital do Coração, o Hospital Regional Norte e a Santa Casa de Misericórdia de Sobral, todos sediados na cidade de Sobral. O Serviço de Atendimento Móvel de Urgência – SAMU é gerido pela Central de Regulação de Urgências – CRU com sede em Sobral e conta com 43 equipes na região. A Superintendência da Região de Saúde Norte conta também com 13 Salas de Estabilização, local de assistência temporária e qualificada para estabilização de pacientes críticos/graves, para posterior encaminhamento a outros pontos da rede de atenção à saúde. Por fim, a rede da regional norte possui 8 Unidades de Pronto Atendimento - UPA 24h, estabelecimento de saúde de complexidade intermediária articulado com a Atenção Básica e com o SAMU (Ceará, 2023).

No que se refere especificamente ao fluxo de atendimento de urgência e emergência,

serviço que conduz os casos de TCE, a Superintendência da Região de Saúde Norte adota o que preconiza a Rede de Urgência e Emergência (RUE), no propósito de articular e integrar todos os equipamentos de saúde com o objetivo de ampliar e qualificar o acesso humanizado e integral aos usuários em situação de urgência/emergência nos serviços de saúde, de forma ágil e eficiente. Assim, os casos em que os hospitais de pequeno e médio porte não conseguem oferecer os cuidados necessários, os pacientes são então encaminhados para as referências terciárias por meio da central estadual de regulação de leitos (Ceará, 2023).

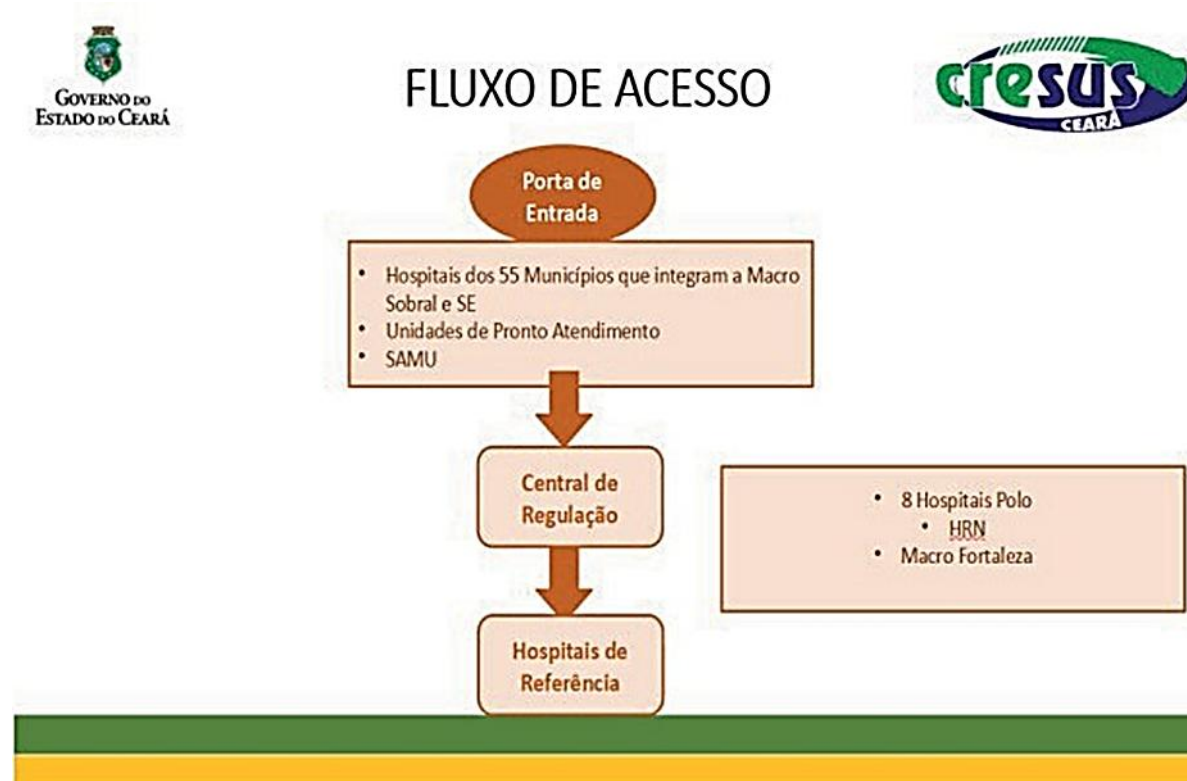
Em 2008, a Política Nacional da Regulação do SUS, através da Portaria GM/MS, nº 1.559/2008, foi implementada em todo o território nacional. Seu objetivo foi aprimorar o acesso à saúde baseado nos princípios e diretrizes do SUS e buscou contemplar três dimensões integradas entre si: regulação de sistemas de saúde; regulação da atenção à saúde; e regulação do acesso à assistência. No que se refere especificamente à regulação do acesso à assistência, esta tem a função de organizar, controlar, gerenciar e priorizar o acesso e os fluxos assistenciais no âmbito do SUS (Brasil, 2008). A regulação da assistência busca ainda qualificar os fluxos de acesso às ações e serviços de saúde de forma otimizada e utilizar os recursos assistenciais disponíveis promovendo a transparência, a integralidade e a equidade no acesso às ações e aos serviços. Tudo isso de forma célere e utilizando as diretrizes operacionais e os protocolos de regulação. Para tanto, é imprescindível os gestores conhecerem a disponibilidade de oferta dos serviços, seus territórios e suas vulnerabilidades, os problemas de saúde e o perfil da população. Com isso, busca-se viabilizar o acesso aos serviços de saúde para os usuários e escolher a assistência mais apropriada à complexidade de seus problemas (Peiter; Lanzoni; Oliveira, 2016).

A Central de Regulação Estadual do SUS – CRESUS no Ceará opera por meio de uma rede informatizada integrada a todos os municípios cearenses, permitindo o recebimento e o direcionamento da demanda em tempo real. A central abrange as referências intermunicipais para consultas especializadas, exames, internações hospitalares eletivas, bem como atendimentos de urgência e emergência, com base no conhecimento da capacidade de oferta de serviços públicos, contratados e conveniados que compõem a rede SUS (Ceará, 2023). Cabe ressaltar que a regulação do acesso deve ser fundamentada em protocolos clínicos, linhas de cuidado e fluxos assistenciais previamente estabelecidos e exerce papel central na orientação dos processos de programação da assistência, ao mesmo tempo em que subsidia o planejamento e a implementação de ações destinadas à melhoria do acesso e ao fortalecimento da equidade (Brasil, 2011). Para tanto, a integração de informações é um elemento chave nesse processo. Nesse sentido, a Secretaria de Saúde do Estado do Ceará passou a utilizar o sistema *Fast Medic*,

software integrado de gestão em saúde pública, usado por profissionais e gestores do SUS, com módulos que cobrem funções como inserir e atualizar dados de admissões e altas hospitalares, gerenciar filas de espera por consultas, exames e procedimentos, acompanhar vagas de leitos e regulação das internações, além de possibilitar a criação de prontuários eletrônicos. Dessa forma, o *Fast Medic* tem o potencial de auxiliar gestores e equipe interdisciplinar a organizar os fluxos de atendimento, controlar recursos, acompanhar filas de espera e tomar decisões baseadas em dados reais (*Fast Medic – Sistemas de Gestão em Saúde LTDA.*, 2026). Além disso, sistemas como estes têm sido reconhecidos como ferramentas estratégicas para o aprimoramento da qualidade da documentação clínica e da gestão do cuidado. Ao oferecerem a possibilidade de formato padronizado e estruturado para o registro das informações dos usuários, esses *softwares* podem contribuir para a redução de erros, inconsistências e omissões nos prontuários, além de favorecerem maior uniformidade na produção das informações em saúde (Torab *et al.*, 2025). Essa padronização facilita o acesso, a recuperação e a análise dos dados pelos diferentes pontos da rede de atenção, potencializando a continuidade do cuidado, a tomada de decisão clínica e a produção de informações relevantes para o planejamento, a avaliação e a regulação das ações e serviços de saúde (Cao *et al.*, 2017; Torab *et al.*, 2025).

Na região de saúde norte, a regulação se dá de forma ascendente conforme perfil do paciente e unidades de referência, por meio de uma unidade da CRESUS sediada em Sobral, através do sistema de regulação *Fast Medic* ou do SAMU. Os pacientes que sofrem trauma crânioencefálico na cidade de Sobral são encaminhados diretamente para a Santa Casa de Misericórdia de Sobral, já as vítimas oriundas de outros municípios podem receber três tipos de atendimento: 1. Serem inicialmente encaminhadas para um hospital de pequeno ou médio porte (geridos pelos municípios pertencentes à macrorregião); 2. Terem seus atendimentos realizados nas Unidades de Pronto Atendimento (geridas pela Secretaria de Saúde do Estado do Ceará); 3. Em casos de extrema gravidade, serem levadas diretamente para a Santa Casa de Sobral por meio do SAMU (um procedimento denominado “encaminhamento por vaga zero”) sem a necessidade de passar pelo processo de regulação de leitos. Nos casos 1 e 2, o paciente é cadastrado no sistema *Fast Medic* via internação local e, a depender da gravidade do caso, ele será encaminhado para a Santa Casa de Sobral por meio da CRESUS (Ceará, 2023).

Figura 7. Fluxo de Acesso de Regulação de Urgência e Emergência, CRESUS - Sobral



Fonte: CRESUS - Sobral

Nos casos em que os pacientes vítimas de TCE são internados em um hospital de pequeno ou médio porte ou uma UPA 24 horas, um registro de internação é realizado por um dos membros da equipe interdisciplinar no momento ou minutos após a chegada do paciente ao hospital. Uma solicitação de leito é registrada no sistema *Fast Medic* como nível de atendimento “Local” e as informações sobre o paciente e seu quadro clínico são preenchidas. As figuras 10 e 11 apresentam quais as informações devem ser descritas e o horário em que o cadastro é realizado fica registrado no sistema a partir da abertura da solicitação.

Figura 8. Formulário de Solicitação de Leito

Fonte: CRESUS - Sobral

Figura 9. Formulário de Solicitação de Leito Fonte

Fonte: CRESUS - Sobral

O paciente é então examinado pela equipe interdisciplinar do hospital, o CID referente ao quadro clínico é selecionado e a descrição do estado do paciente deve ser preenchida na seção “Hipótese diagnóstica”. Nos casos em que ocorre agravamento do quadro ou quando a equipe interdisciplinar conclui ser necessário atendimento em hospital de referência, dá-se início ao processo de solicitação de transferência via central de regulação de leitos. Nesses casos, um novo registro é realizado e, em vez de a equipe preencher o nível de atendimento como “Local”,

essa seção passa a ser caracterizada como “urgência e emergência”. Da mesma forma como ocorre no registro inicial, o CID referente ao quadro clínico é selecionado e a descrição do estado do paciente é preenchida na seção “Hipótese diagnóstica”. As figuras 10 e 11 também apresentam quais as informações devem ser descritas nos casos de transferência de pacientes e o horário em que a solicitação é realizada fica registrado no sistema a partir da abertura do pedido de encaminhamento.

Nos casos de pacientes com TCE, o hospital de referência na região norte é a Santa Casa de Misericórdia de Sobral. Em situações em que a transferência é necessária, o equipamento de saúde onde foram feitos os primeiros atendimentos abre a solicitação de encaminhamento. Esta solicitação é analisada pelo médico regulador da CRESUS - Sobral que pode: 1. Recusar a solicitação; 2. Requerer do solicitante da transferência mais informações sobre o caso para melhor análise; 3 Aceitar a solicitação e encaminhar o pedido para Santa Casa de Sobral. Os pedidos de internação via CRESUS - Sobral chegam à Santa Casa de Sobral por meio do Núcleo Interno de Regulação (NIR). As informações sobre os pacientes e seus respectivos quadros clínicos são as mesmas preenchidas no sistema *Fast Medic* pela equipe interdisciplinar da unidade de saúde que prestou os primeiros atendimentos e que foram encaminhadas para a CRESUS - Sobral (Figuras 8 e 9). Uma vez no Núcleo de Regulação Interna, as solicitações e informações sobre os casos são transferidas para o sistema interno da Santa Casa de Sobral, denominado WebSys, e são encaminhadas para que o médico plantonista do setor de emergência do hospital avalie e, em seguida, aprove ou recuse a transferência do paciente. O trâmite segue o caminho inverso o parecer da Santa Casa de Sobral chegar à unidade de saúde que solicitou a transferência. O responsável pelo aceite ou recusa do paciente é o plantonista do setor de emergência pois a Santa Casa de Sobral não dispõe de médicos reguladores. Em casos de aceite, o paciente é transportado via SAMU ou via ambulância da secretaria de saúde do município em que está internado.

1.8 Santa Casa de Misericórdia de Sobral como Hospital Colaborador do Projeto Biperideno

A Superintendência da Região de Saúde Norte, além de abranger a maior área em extensão territorial do Estado, é a segunda maior em população e a Santa Casa de Misericórdia de Sobral é a referência em trauma de toda a região. Adicionalmente, é um hospital de ensino conveniado a instituições de ensino superior públicas e privadas, inclusive a Universidade Federal do Ceará, além de ser vinculado a programas de residência médica e multiprofissional

e contar com corpo técnico composto por médicos que são professores universitários e com experiência em pesquisa. Diante dessas características, a Santa Casa de Misericórdia de Sobral apresentou relevante potencial para o desenvolvimento de estudos envolvendo o TCE. Nesse cenário, após sucessivas reuniões, tramitações em comitê de ética em pesquisa e treinamentos de pesquisadores, estudantes de iniciação científica e equipe interdisciplinar, em abril de 2023, a Santa Casa de Sobral passou a integrar o grupo de hospitais parceiros do Projeto Biperideno e, em maio do mesmo ano, estava então apta a incluir participantes no estudo. A partir de então, deu-se início à metodologia de busca ativa, em que, diariamente, membros da equipe de pesquisa compareciam ao serviço de emergência do hospital a fim de auxiliar a equipe do setor na busca e inclusão de pacientes que cumprissem os critérios de elegibilidade. Contudo, mesmo após ampla divulgação do estudo, reuniões com diferentes profissionais e busca ativa diária, o primeiro paciente foi incluído apenas em agosto de 2023.

As dificuldades nas inclusões permaneceram com o passar dos meses, apesar de todas as estratégias de conscientização acerca da importância da pesquisa, o fomento e apoio da instituição proponente (Hospital Sírio-Libanês) e o volume de pacientes vítimas de TCE admitidos na Santa Casa de Sobral.

No contexto do estudo sobre o eventual efeito do Biperideno na prevenção da epilepsia pós-traumática, deu-se início o presente estudo que buscou avaliar o perfil do paciente vítima de TCE atendido na emergência da Santa Casa e as características do fluxo de atendimento desde o momento do acidente até a chegada ao hospital de referência em trauma da região. Esse levantamento teve por objetivo desenvolver estratégias para aumentar as inclusões e dar seguimento ao Projeto Biperideno. Além disso, compreender como as características do fluxo de atendimentos poderiam lançar luz a entraves na assistência ao paciente vítima de TCE e, a partir da identificação desses entraves, levantar possibilidades de melhorias a esses atendimentos.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo Geral

Identificar e analisar aspectos do fluxo de atendimento a pacientes com traumatismo cranioencefálico que possam repercutir no atendimento e no manejo terapêutico bem como no delineamento e na condução de estudos clínicos na área.

2.2 Objetivos Específicos

1. Identificar se as informações relativas à gravidade do quadro são registradas pelas equipes de saúde que compõem o fluxo de atendimento ao paciente vítima de TCE nas cidades que integram a Superintendência da Região de Saúde Norte – SRNOR;
2. Analisar o tempo de atendimento ao paciente vítima de TCE nas cidades que integram a Superintendência da Região de Saúde Norte – SRNOR;
3. Caracterizar o perfil epidemiológico, as principais causas de trauma e analisar fatores associados a gravidade dos pacientes atendidos por TCE na Santa Casa de Misericórdia de Sobral.
4. Compreender como as características do fluxo de atendimento podem comprometer a realização de estudos clínicos que busquem caracterizar, inferir e implementar melhores protocolos de atendimento ou novas terapêuticas voltadas para o TCE.

3 METODOLOGIA

3.1 Delineamento do Estudo

Trata-se de estudo transversal descritivo, o qual coleta dados de uma amostra populacional durante um período específico e busca descrever as características, a frequência e a distribuição de variáveis de interesse (Merchán-Hamann e Tauil, 2021). Os dados foram obtidos por meio da análise de prontuários da Santa Casa de Misericórdia de Sobral durante a etapa de recrutamento para a inclusão de pacientes no ensaio clínico “Biperideno para Prevenção da Epilepsia Pós-Traumática”.

3.2 Instrumentos

Foi desenvolvido um formulário com 25 questões (em anexo) baseadas nos critérios de elegibilidade do Projeto Biperideno a fim de analisar a dificuldade de inclusão de participantes enfrentada pela Santa Casa de Misericórdia de Sobral. Além dos critérios de elegibilidade, outras variáveis relacionadas ao fluxo de atendimento e ao perfil do paciente foram inseridas. O formulário na íntegra está disponível na seção de apêndices da presente tese. Dentre as principais informações coletadas acerca do trauma estava a cidade e o horário em que ocorreu o trauma, em qual equipamento de saúde houve os primeiros atendimentos, causa do trauma, horário de entrada na Santa Casa de Misericórdia de Sobral, registro da Escala de Coma de Glasgow (ECG) em diferentes momentos do atendimento, uso de capacete, uso de álcool e presença de contusão ou hemorragia intraparenquimatosa na tomografia computadorizada.

3.3 Coleta e Análise de Dados

A coleta de dados ocorreu entre os meses de setembro de 2023 a dezembro de 2024 e todos os dados foram extraídos diretamente dos prontuários da Santa Casa de Misericórdia de Sobral. A equipe foi composta por 15 estudantes de iniciação científica e 3 docentes do curso de Medicina da Universidade Federal do Ceará – *Campus* de Sobral (Keven Ferreira da Ponte, Paulo Roberto Lacerda Leal e Gerardo Cristino Filho). Todos os pesquisadores envolvidos na busca ativa participaram do curso e apresentaram certificação de boas práticas clínicas do *International Council for Harmonisation – Good Clinical Practice* (ICH, 2023), indicando apresentarem padrão internacional de qualidade ética e científica para o desenho, condução, registro e relato de ensaios clínicos que envolvem a participação de seres humanos. O critério

de inclusão era a presença de fratura do crânio e dos ossos da face, traumatismo intracraniano e/ou lesões por esmagamento da cabeça (CID 10 – S02, S06 e S07). A escolha desses critérios se baseou na identificação das categorias da CID-10 que melhor caracterizam os traumatismos cranioencefálicos, já que os demais códigos dos traumatismos da cabeça (S00, S01, S03, S04, S05, S08 e S09) se referem a lesões superficiais, faciais, oculares, luxação, entorse ou distensão das articulações e dos ligamentos da cabeça ou lesões específicas de nervos cranianos.

Durante o período de coleta de dados, diariamente, a equipe de pesquisa avaliava os prontuários de pacientes admitidos na emergência da Santa Casa de Misericórdia de Sobral. O processo de busca ativa, a partir da checagem de possíveis novos prontuários para inclusão de participantes, ocorria três vezes ao dia. No início da manhã, ao meio-dia e no final da tarde. Esta estratégia tinha o objetivo de analisar pacientes admitidos nos três turnos. Os prontuários eram obtidos diretamente no setor de emergência da Santa Casa de Misericórdia de Sobral e eram avaliados por estudantes de iniciação científica e pelo neurocirurgião responsável que orientava e implementava as condutas clínicas necessárias. As informações extraídas dos prontuários eram registradas em um formulário eletrônico na plataforma *Google Forms*.

3.4 Aspectos Éticos

O protocolo do estudo foi registrado na base de registros de ensaios clínicos *ClinicalTrials.gov* (NCT04945213), após a aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Sírio-Libanês e corroboração da aprovação do CEP de cada um dos hospitais participantes. Na Santa Casa de Misericórdia de Sobral, obteve parecer favorável da comissão de pesquisa e do comitê de ética em pesquisa sob número de parecer 5.393.328, ambas comprovações disponíveis na seção de anexos.

3.5 Análise dos dados

Para a análise dos dados foi utilizado o *software* IBM SPSS *Statistics* (versão 25). Foram realizadas estatísticas descritivas (e.g. média, mediana, desvio padrão) para caracterizar a amostra e apresentar as frequências das variáveis do estudo e testes de normalidade (Kolmogorov-Smirnov) com as variáveis contínuas para identificar a possibilidade de utilizar estatísticas paramétricas. Além disso, foram empregadas estatísticas inferenciais para investigar as relações entre as variáveis. Para as estatísticas inferenciais, os testes considerados foram: testes *t* de Student ou teste de Mann-Whitney para verificar diferenças de condições com as

variáveis de grupo com duas condições; ANOVA ou Kruskal-Wallis para verificar diferenças de condições com as variáveis de grupo com mais de duas condições; o teste Qui-quadrado de independência (Qui-quadrado de Pearson) ou teste exato de Fisher para verificar as associações entre as variáveis categóricas; Coeficiente de correlação de Pearson (r) ou o Rho de Spearman (ρ) para verificar as correlações; e o teste de Friedman para comparar as pontuação dos participantes em uma mesma variável em diferentes momentos do tempo. O nível de significância adotado para todas as análises foi de $p < 0,05$, considerando o valor de p ajustado pela correção de Bonferroni nos casos em que foram necessários fazer comparações de pares.

4 RESULTADOS

Os resultados seguintes estão apresentados em subseções de acordo com cada tipo de análise realizada. Assim, em sequência, são apresentadas as análises de normalidade dos dados; as análises descritivas com a caracterização da amostra, os dados com informações acerca da ocorrência do trauma, do estado do paciente e dos atendimentos que foram realizados. Em seguida, são apresentadas análises de associação e de correlação para melhor avaliar a relação de diferentes variáveis tanto no registro da ECG como na velocidade dos atendimentos. Por fim são apresentadas algumas análises descritivas para avaliar os casos ausentes nos registros dos dados.

4.1 Análises de normalidade dos dados

Antes de realizar as análises propriamente ditas, foram realizados testes de normalidade dos dados com as variáveis contínuas do estudo. Essa análise prévia é importante, pois a suposição de normalidade constitui um dos principais pressupostos para a aplicação de testes estatísticos paramétricos (Field, 2009). A não observância desse pressuposto pode comprometer a validade das inferências e levar a interpretações equivocadas dos resultados. Dessa forma, a análise de normalidade orienta de maneira direta a escolha entre procedimentos paramétricos e não paramétricos, influenciando todas as análises subsequentes.

Foram submetidas aos testes de normalidade as seguintes variáveis contínuas:

1. **Tempo decorrido entre a ocorrência do trauma e a chegada na unidade de saúde onde foram feitos os primeiros atendimentos que, no presente estudo, denominou-se “unidade de saúde de primeiro atendimento”.** É válido recordar que esse estudo foi realizado com dados dos pacientes oriundos de 55 municípios que compõem a Superintendência da Região de Saúde Norte. **Nesta região, 72,2% das unidades hospitalares são de pequeno porte, 22,2% de médio porte** e apenas três hospitais são referência terciária para toda região, o Hospital do Coração, o Hospital Regional Norte e a Santa Casa de Misericórdia de Sobral, todos sediados na cidade de Sobral.
2. **Tempo decorrido entre a ocorrência do trauma e a chegada na Santa Casa de Misericórdia de Sobral.**
3. **Tempo decorrido entre a chegada na unidade de saúde de primeiro atendimento e a chegada na Santa Casa de Misericórdia de Sobral.**
4. **Pontuação da Escala de Coma de Glasgow (ECG) em cena.**

5. **Pontuação Escala de Coma de Glasgow (ECG) na unidade de saúde de primeiro atendimento.**
6. **Pontuação Escala de Coma de Glasgow (ECG) na Santa Casa de Misericórdia de Sobral.**
7. **Idade do paciente.**
8. **Período em que ocorreu o trauma**
9. **Distância do local onde ocorreu o trauma e a Santa Casa de Misericórdia de Sobral.**

Tabela 2. Teste de Normalidade

Variáveis	<i>Kolmogorov-Smirnov</i>	
	<i>D</i> (23)	<i>p</i>
Tempo decorrido entre o trauma e a chegada na unidade de saúde de primeiro atendimento	0,37*	<0,001
Tempo decorrido entre o trauma e a chegada na Santa Casa	0,25*	0,001
Tempo decorrido entre a chegada na unidade de saúde de primeiro atendimento e a chegada na Santa Casa	0,18	0,054
Pontuação ECG em cena	0,34*	<0,001
Pontuação ECG na unidade de saúde de primeiro atendimento	0,40*	<0,001
Pontuação ECG na Santa Casa	0,40*	<0,001
Idade do paciente	0,18	0,052
Período de ocorrência do trauma (meses)	0,14	0,200
Distância local trauma – Santa Casa	0,14	0,200

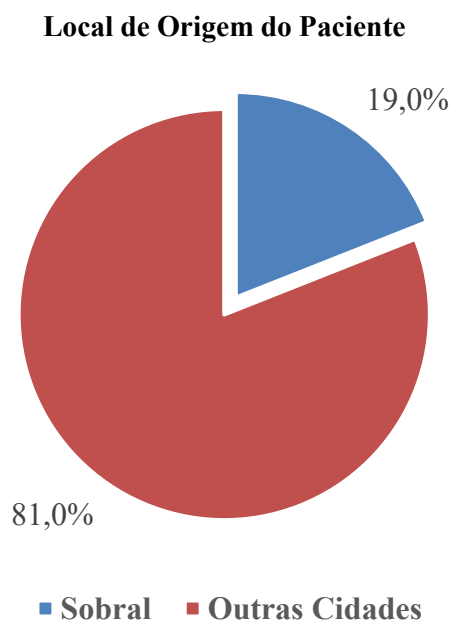
A avaliação da normalidade dos dados foi realizada por meio do teste de Kolmogorov–Smirnov, cuja decisão estatística baseia-se na análise do valor de *p* (nível de significância) associado a estatística *D*, com valores inferiores a 0,05 indicando uma rejeição da hipótese de normalidade. Como pode ser observado na Tabela 2, as variáveis: 1. Intervalo de tempo decorrido entre trauma e a chegada na unidade de primeiro atendimento; 2. Intervalo de tempo decorridos entre trauma e chegada à Santa Casa de Sobral; 3. Pontuações da Escala de Coma de Glasgow apresentaram valores de *p* inferiores a 0,05, indicando que essas variáveis não

seguem uma distribuição normal. Diante disso, optou-se pela utilização de testes estatísticos não paramétricos nas análises subsequentes envolvendo essas variáveis.

4.2 Perfil Clínico e Aspectos Contextuais dos Casos de Traumatismo Cranioencefálicos

Compuseram a amostra, 294 pacientes que sofreram algum tipo de trauma cranioencefálico e foram admitidos na Santa Casa de Misericórdia de Sobral entre os meses de setembro de 2023 a dezembro de 2024. Aproximadamente 19% dos participantes eram provenientes de Sobral, enquanto a maioria era proveniente das demais cidades da macrorregião (81%).

Gráfico 3. Distribuição dos Casos de TCE por Local de Ocorrência



Fonte: Elaborado pela autora.

A média de idade foi de 43,1 ($DP = 18,8$), variando entre 14 e 94 anos, sendo a maior parte do sexo masculino (81%). Do número total, apenas 6,1% eram menores de idade e 15,6% eram idosos, sendo a maior parte de adultos jovens, adultos e pessoas de meia idade (78,2%). Os dados descritivos relacionados a ocorrência do trauma estão sumarizados na Tabela 3.

Tabela 3. Dados da Ocorrência do Trauma

Variáveis	Frequência	
	<i>n</i>	%
Causas do trauma (<i>n</i> = 294)		
Atropelamento	9	3,1
Acidente de carro	5	1,7
Acidente de moto	189	64,3
Acidente de bicicleta	7	2,4
Queda da própria altura	31	10,5
Agressão física	12	4,1
Outros	32	10,8
Não registrado	9	3,1
Período do trauma (<i>n</i> = 294)		
2º semestre* de 2023	73	24,8
1º semestre de 2024	75	25,5
2º semestre de 2024	63	21,4
Não registrado	83	28,2
Turno em que ocorreu o trauma (<i>n</i> = 294)		
Manhã (6:00 às 11:59)	32	10,9
Tarde (12:00 às 17,59)	43	14,6
Noite (18:00 às 23:59)	64	21,8
Madrugada (00:00 às 5:59)	73	24,8
Não registrado	82	27,9
Uso de capacete (para acidente de moto; <i>n</i> = 189)		
Sim	23	12,2
Não	124	65,6
Não registrado	42	22,2
Ingestão de álcool/outras drogas (<i>n</i> = 294)		
Sim	61	20,7
Não	82	27,9
Não registrado	151	51,4

* Meses de setembro a dezembro de 2023

Como pode ser observado na Tabela 3, a maioria dos traumas envolveu acidentes de trânsito (71,5%), sendo os acidentes de moto a principal causa desse tipo de trauma. No que diz respeito aos outros tipos de acidente não especificados, estes compreenderam acidentes domésticos como quedas de cama, rede ou escada; quedas de alturas maiores que a própria altura; acidentes em atividades esportivas; quedas de árvore; além de causas mais atípicas, como coice de boi, atropelamento por cavalo, queda de parede sobre o próprio corpo, dentre outros.

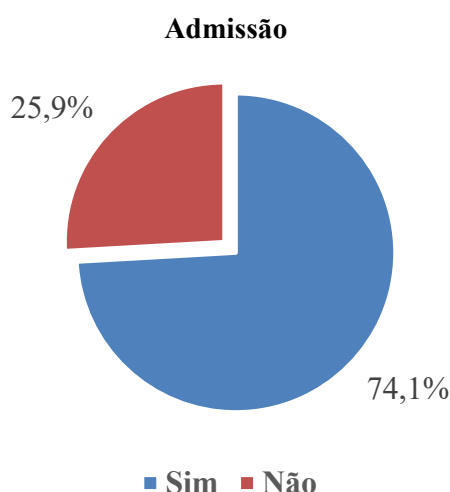
Na Tabela 4, são apresentados os dados referentes aos atendimentos prestados ao paciente pelas equipes de saúde desde o momento da ocorrência do trauma até a sua chegada na Santa Casa de Sobral.

Tabela 4. Dados Referentes aos Atendimentos Prestados aos Paciente Pelas Equipes de Saúde

Variáveis	Frequência	
	N	%
Se teve admissão em unidade de saúde de primeiro atendimento ($n = 290$)		
Sim	218	74,1
Não	76	25,9
Houve registro do horário de ocorrência do trauma ($n = 294$)		
Sim	212	72,1
Não	82	27,9
Registro de horário do trauma em casos de acesso direto à Santa Casa ($n = 77$)		
Sim	48	62,4
Não	29	37,6
Registro de horário do trauma em unidade de saúde de primeiro atendimento ($n = 217$)		
Sim	164	75,6
Não	53	24,4
Se houve sedação do paciente ($n = 294$)		
Sim	47	16,0
Não	243	82,7
Não registrado	4	1,4
Registro da ECG na cena ($n = 294$)		
Sim	58	19,7
Não	236	80,3
Registro da ECG na unidade de saúde de primeiro atendimento ($n = 218$)		
Sim	159	72,9
Não	59	27,1
Registro da ECG na Santa Casa ($n = 294$)		
Sim	232	78,9
Não	62	21,1

Como pode ser observado, a maioria dos pacientes passou por uma unidade de saúde de primeiro atendimento (74,1%), seja, por exemplo, um hospital de pequeno ou médio porte ou ainda uma unidade de pronto atendimento (UPA).

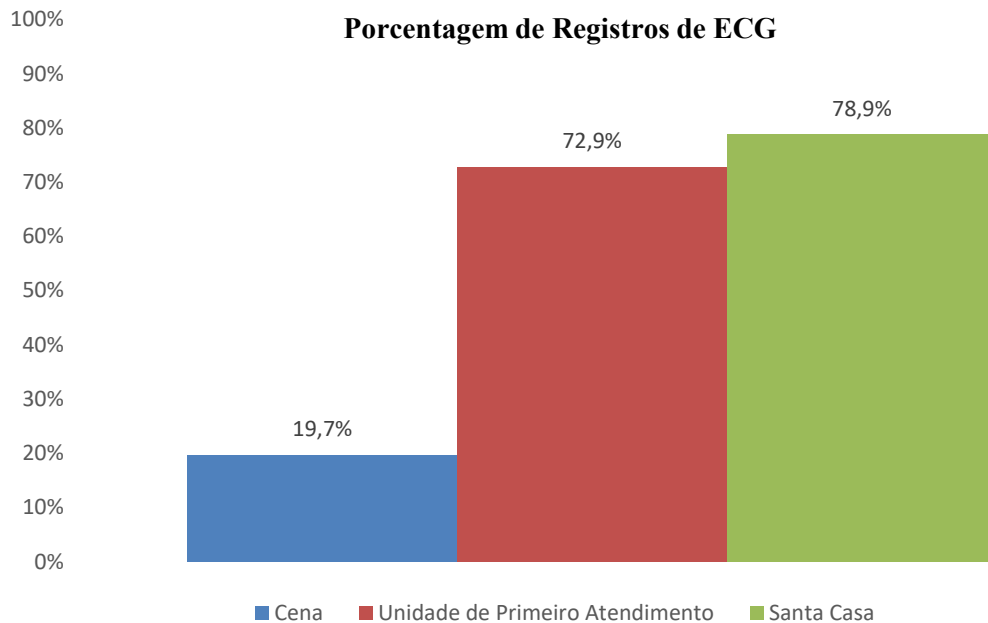
Gráfico 4. Admissão Prévia em Unidade de Saúde de Primeiro Atendimento



Fonte: elaborado pela autora.

Destaca-se que, em 27,9% dos casos avaliados, não há registro no prontuário da hora aproximada de ocorrência do trauma. A ausência desta informação apresentou maior frequência entre pacientes admitidos diretamente na Santa Casa de Sobral, sem atendimento prévio em uma unidade de primeiro atendimento, estando ausente em 37,6% desses casos. Por outro lado, entre os pacientes inicialmente admitidos em hospitais de pequeno ou médio porte ou em Unidades de Pronto Atendimento (UPA) e, posteriormente, encaminhados à Santa Casa de Sobral, a ausência do registro do horário estimado do trauma foi observada em 24,4% dos casos.

No que se refere à estimativa de gravidade do quadro de TCE, realizada por meio da Escala de Coma de Glasgow (ECG), observa-se que, conforme dados disponíveis nos prontuários, o registro dessa avaliação foi pouco frequente na cena do trauma, tendo sido observado em apenas 19,7% dos casos. Nas unidades de saúde de primeiro atendimento, o registro da avaliação da ECG foi observado em maior frequência, tendo sido ocorrido em 72,9% dos casos. De forma similar, na admissão na Santa Casa de Misericórdia de Sobral, a avaliação da gravidade por meio da EGC foi registrada em 78,9% dos casos.

Gráfico 5. Registro da Escala de Coma de Glasgow em Cada Cenário de Atendimento

Fonte: elaborada pela autora.

Na Tabela 5, podem ser observados os dados descritivos das pontuações brutas das avaliações de ECG nos atendimentos realizados em cena, na unidade de saúde de primeiro atendimento e na Santa Casa de Sobral, assim como os dados referentes aos tempos decorridos entre esses atendimentos. Como tais variáveis não apresentam distribuição normal, os dados são descritos por meio da mediana dos valores.

Tabela 5. Dados Descritivos das Pontuações de Escala de Coma de Glasgow e dos Tempos entre os Atendimentos Realizados

Variáveis	<i>Mdn</i>	<i>AI</i>
Pontuação da ECG em cena ($n = 58$)	15	5
Pontuação da ECG na unidade de saúde de primeiro atendimento ($n = 159$)	13	4
Pontuação da ECG na Santa Casa de Sobral ($n = 232$)	15	2
Tempo decorrido entre o trauma e a chegada na unidade de saúde de primeiro atendimento* ($n = 144$)	1,7	4,1
Tempo decorrido entre o trauma e a chegada na Santa Casa* ($n = 211$)	15,6	23,4
Tempo decorrido entre a chegada na unidade de saúde de primeiro atendimento e a chegada na Santa Casa* ($n = 184$)	11,9	21,4

Nota: *Mdn* – Mediana; *AI* – Amplitude Interquartilica (medida de dispersão não paramétrica); *Tempo registrado em horas

Já na Tabela 6, são apresentados os dados referentes às classificações de gravidade do trauma feitas a partir das pontuações da ECG realizada em cena, na unidade de saúde de primeiro atendimento e na Santa Casa de Sobral.

Tabela 6. Classificação de Gravidade das Escala de Coma de Glasgow em Cena, na Unidade de Saúde de Primeiro Atendimento e na Santa Casa

Variáveis	Frequência	
	<i>n</i>	%
Gravidade ECG em cena (<i>n</i> =58)		
Trauma leve	40	69,0
Trauma moderado	6	10,3
Trauma grave	12	20,7
Gravidade ECG na unidade de saúde de primeiro atendimento (<i>n</i> =159)		
Trauma leve	98	61,6
Trauma moderado	34	21,4
Trauma grave	27	17,0
Gravidade ECG na Santa Casa (<i>n</i> =232)		
Trauma leve	185	79,7
Trauma moderado	17	7,3
Trauma grave	30	12,9

Nota: Níveis de gravidade da ECG baseados em Teasdale e Jennett (1974)

Os dados indicam que mais de 60% dos traumas foram classificados como leves nas três avaliações. No que se refere às lesões identificadas por tomografia computadorizada, a hemorragia intraparenquimatosa foi confirmada apenas em 15,6% dos pacientes. Já a contusão foi confirmada em 31% dos pacientes.

4.3 Análises de Variáveis Associadas ao Tempo de Atendimento Especializado

Com o objetivo de identificar quais características da ocorrência do TCE podem influenciar o tempo de início do atendimento especializado na unidade de saúde de primeiro atendimento e na Santa Casa de Sobral, foi analisada a associação entre diferentes variáveis clínicas e contextuais bem como os intervalos de tempo relacionados ao fluxo de atendimento. As variáveis independentes incluíram: (1) Causa do trauma; (2) Classificação da ECG na cena; (3) Classificação da ECG na unidade de saúde de primeiro atendimento; (4) realização de sedação; (5) presença de hemorragia à tomografia computadorizada; (6) presença de contusão à tomografia computadorizada; (6) admissão em unidade de saúde de primeiro atendimento. Essas variáveis foram testadas em relação ao tempo decorrido entre o trauma e a chegada à

unidade de saúde de primeiro atendimento e ao tempo decorrido entre o trauma e a chegada à Santa Casa de Sobral.

Como as variáveis de tempo não apresentaram distribuição normal, utilizou-se o teste de Mann–Whitney para as comparações bivariadas para variáveis dicotômicas e o teste de Kruskal–Wallis para as variáveis ordinais, ou com mais de duas categorias. A variável causa do trauma foi dicotomizada em *acidente de trânsito* e *outras causas*. Já as variáveis pontuação da ECG na cena e pontuação da ECG na unidade de saúde de primeiro atendimento foram categorizadas em Leve, Moderado e Grave, seguindo o critério de estratificação proposto por Teasdale e Jennett (1974). Para a variável independente admissão em unidade de saúde de primeiro atendimento, a análise foi restrita ao tempo entre o trauma e a chegada à Santa Casa, pois o tempo até a unidade de primeiro atendimento só é observável em pacientes que efetivamente passaram por esse nível de atenção, inviabilizando a comparação entre grupos para esse desfecho.

Na Tabela 7, é possível observar que, em relação a variável causa do trauma, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre TCE ocasionado por acidente de trânsito ou outras causas e o tempo decorrido entre o trauma e a chegada na unidade de saúde de primeiro atendimento e a chegada Santa Casa de Sobral.

Tabela 7. Comparação do Tempo de Início do Atendimento em Função da Causa do Trauma

Variáveis	Desfecho Temporal	Acidente de trânsito	Outras causas	U	p-valor
		Mdn	Mdn		
Causa do Trauma	Trauma → Unid. de 1º Atendimento	1,50	1,83	1,802	0,106
	Trauma → Santa Casa	16,38	12,92	4,364	0,764

Nota: Mdn – Mediana; U de Mann-Whitney é um método estatístico não paramétrico utilizado para comparar se existem diferenças significativas entre dois grupos independentes, focando nas medianas e na ordenação dos dados (postos) em vez das médias.

A Tabela 8 apresenta a comparação do tempo de início do atendimento de acordo com a gravidade do TCE, classificada pela pontuação da ECG tanto na cena quanto na unidade de saúde de primeiro atendimento. Para a ECG avaliada na cena, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os níveis de gravidade (leve, moderado e grave) nem para o tempo entre o trauma e a chegada à unidade de primeiro atendimento ($H = 3,33$; $p = 0,189$), nem para o tempo entre o trauma e a chegada à Santa Casa de Sobral ($H = 3,41$; $p = 0,182$).

Em relação a ECG avaliada na unidade de saúde de primeiro atendimento, foi observada diferença estatisticamente significativa no tempo entre o trauma e a chegada à própria unidade

($H = 11,11$; $p = 0,004$). A mediana do tempo foi progressivamente menor conforme aumentava a gravidade, sendo de 2,10 horas nos casos leves, 0,85 horas nos moderados e 0,50 horas nos graves. Por outro lado, não foi identificada diferença significativa entre os níveis de gravidade da ECG na unidade de primeiro atendimento quanto ao tempo entre o trauma e a chegada à Santa Casa ($H = 4,97$; $p = 0,083$).

Tabela 8. Comparação do Tempo de Início do Atendimento em Função da Pontuação da Escala de Coma de Glasgow

Variáveis	Desfecho Temporal	Leve	Moderado	Grave	<i>H</i>	<i>p-valor</i>
		<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>		
<i>ECG na cena</i>	Trauma → Unid. de 1º Atendimento	1,03	0,5	1,77	3,33	0,189
	Trauma → Santa Casa	19,00	6,1	8,98	3,41	0,182
<i>ECG na unidade de primeiro atendimento</i>	Trauma → Unid. de 1º Atendimento	2,10	0,85	0,50	11,11	0,004*
	Trauma → Santa Casa	23,54	14,93	25,00	4,97	0,083
<i>ECG na Santa Casa</i>	Trauma → Unid. de 1º Atendimento	2,00	1,75	1,33	2,05	0,359
	Trauma → Santa Casa	18,00	3,50	21,55	5,37	0,068

Nota: *significativo; *H* de Kruskal-Wallis, é uma alternativa não paramétrica à ANOVA de um fator, utilizada para determinar se existem diferenças estatisticamente significativas entre as medianas de três ou mais grupos independentes.

Tabela 9. Comparação entre o Tempo de Início do Atendimento em Função de Sedação, Presença de Hemorragia, Contusão e Admissão em Unidade de Primeiro Atendimento

Variáveis	Desfecho Temporal	Sim	Não	<i>U</i>	<i>p-valor</i>
		<i>Mdn</i>	<i>Mdn</i>		
<i>Sedação</i>	Trauma → Unid. de 1º Atendimento	0,50	2,00	790	0,006*
	Trauma → Santa Casa	17,6	15,0	2.551	0,698
<i>Presença de Hemorragia</i>	Trauma → Unid. de 1º Atendimento	0,78	1,85	1.031	0,267
	Trauma → Santa Casa	19,5	14,4	2915	0,893
<i>Contusão na Tomografia</i>	Trauma → Unid. de 1º Atendimento	1,28	2,00	1.910	0,241
	Trauma → Santa Casa	14,0	16,8	4.741	0,833
<i>Admissão em Unidade de 1º Atendimento</i>	Trauma → Santa Casa	19,9	4,59	1.823	<0,001*

Nota: *significativo; *Mdn* – Mediana; *U* de Mann-Whitney é um método estatístico não paramétrico utilizado para comparar se existem diferenças significativas entre dois grupos independentes, focando nas medianas e na ordenação dos dados (postos) em vez das médias.

Para a variável sedação, foi observada uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo de pacientes sedados e não sedados em relação ao tempo entre o trauma e a chegada à unidade de saúde de primeiro atendimento ($U = 789,5$; $p = 0,006$). Pacientes submetidos à sedação apresentaram menor tempo até o primeiro atendimento (mediana = 0,5 horas) em comparação àqueles que não receberam sedação em nenhum momento do atendimento (mediana = 2,0 horas). Contudo, em relação ao tempo entre o trauma e a chegada à Santa Casa ($U = 2,551$; $p = 0,698$), inexistiu diferença significativa entre pacientes sedados e não sedados.

Ademais, como esperado, também houve diferença significativa no tempo entre o trauma e a chegada à Santa Casa ($U = 1822,5$; $p < 0,001$) entre o grupo de pacientes que tiveram passagem prévia por unidade de saúde de primeiro atendimento e aqueles levados diretamente para a emergência da Santa Casa de Sobral. Os pacientes encaminhados diretamente ao hospital terciário de referência apresentaram tempo mediano até a chegada à Santa Casa aproximadamente quatro vezes menor (mediana = 4,6 horas; $AI = 17,0$) comparado aos que passaram previamente por unidade de saúde de primeiro atendimento (mediana = 19,9 horas; $AI = 30,1$).

Já em relação a variável presença de hemorragia, inexistiu diferença estatisticamente significativa nem para tempo entre o trauma e a chegada à unidade de saúde de primeiro atendimento ($U = 1,031$; $p = 0,267$), nem para o tempo entre o trauma e a chegada à Santa Casa de Sobral ($U = 2,915$; $p = 0,892$). Resultados similares foram observados quando analisada a variável presença de contusão na tomografia, não sendo observada diferença estatisticamente significativa no tempo entre o trauma e a chegada à unidade de saúde de primeiro atendimento ($U = 1,910$; $p = 0,241$) nem no tempo entre o trauma e a chegada à Santa Casa ($U = 4,741$; $p = 0,833$).

Adicionalmente, foi investigada se as variáveis anteriormente consideradas influenciavam especificamente no tempo que os pacientes levavam entre chegada à unidade de saúde de primeiro atendimento e a chegada à Santa Casa. Esse intervalo de tempo apresentou distribuição normal, sendo as comparações de tempo realizadas por meio do teste *Anova de um fator*.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em relação a nenhuma das seguintes variáveis testadas: causa do trauma, pontuação da ECG na cena, pontuação da ECG na unidade de saúde de primeiro atendimento, sedação, presença de hemorragia, presença de contusão à tomografia computadorizada e pontuação da ECG na Santa Casa.

Tabela 10. Comparação entre o Tempo de Chegada à Unidade de Saúde de Primeiro Atendimento e a Chegada à Santa Casa em Função das Variáveis Clínicas e Contextuais

Variáveis	Desfecho Temporal	Acidente de trânsito	Outras causas	F	p-valor	
		Md	Md			
Causa do Trauma	Unid. de 1º Atendimento → Santa Casa	24,55	20,52	0,241	0,624	
		Leve	Moderado	Grave	F	p-valor
		Md	Md	Md		
ECG na cena	Unid. de 1º Atendimento → Santa Casa	22,54	12,06	7,62	2,045	0,146
ECG na unidade de primeiro atendimento	Unid. de 1º Atendimento → Santa Casa	30,33	15,33	24,85	1,140	0,323
		Sim	Não		F	p-valor
		Md	Md			
Sedação	Unid. de 1º Atendimento → Santa Casa	13,27	25,35		1,450	0,230
Presença de Hemorragia	Unid. de 1º Atendimento → Santa Casa	18,51	24,52		0,322	0,571
Contusão na Tomografia	Unid. de 1º Atendimento → Santa Casa	18,69	25,66		0,749	0,388

Nota: Para a variável independente admissão ou não em unidade de saúde de primeiro atendimento, não foi possível realizar a análise, visto que era necessário que o paciente tivesse passado por unidade de primeiro atendimento prévio para que fosse estimado o intervalo de tempo transcorrido entre a chegada à unidade de saúde de primeiro atendimento e a chegada à Santa Casa; O teste *F* é uma técnica estatística que compara duas ou mais variâncias para determinar se as diferenças entre elas são significativas, baseando-se na razão de variâncias (variância maior/variância menor).

4.4 Análises de Associação entre Variáveis Clínicas e Contextuais e Pontuação na Escala de Coma de Glasgow

Conforme apresentado na Seção 4.2, o registro da avaliação de gravidade do TCE por meio da ECG, mostrou-se pouco frequente no atendimento em cena (19,7% dos casos), tornando-se mais comum na unidade de saúde de primeiro atendimento (72,9%) e, sobretudo, no momento da admissão na Santa Casa de Misericórdia de Sobral (78,9%). Ainda assim, observa-se que, mesmo na unidade de atendimento de referência, mais 20% dos pacientes não apresentam, em prontuário, o registro da gravidade do quadro clínico por meio da pontuação na ECG.

Assim, considerando que essa métrica constitui um parâmetro central nos protocolos clínicos de atendimento ao TCE (Brasil, 2015; Lulla *et al.*, 2023), sendo recomendada para a avaliação sistemática da gravidade neurológica do paciente em diferentes níveis da rede de

atenção, a ausência desse registro em parte dos casos revela uma lacuna relevante tanto para o próprio processo assistencial de acompanhamento do paciente, quanto para levantamento de dados epidemiológicos relacionados ao TCE. Diante disso, buscou-se investigar possíveis fatores associados à não realização ou ao não registro da pontuação da ECG em determinados atendimentos. Adicionalmente, foram analisadas as características relacionadas ao trauma que poderiam influenciar a pontuação obtida na ECG, contribuindo para escores mais baixos ou mais elevados, e, conseqüentemente, para a maior ou menor gravidade clínica dos pacientes.

O Qui-quadrado de independência (Qui-quadrado de Pearson) foi utilizado para investigar possíveis fatores de influência na realização ou não da avaliação da ECG nos três momentos de atendimento. Para isso, verificou-se a eventual associação das variáveis pontuação da ECG em cena, pontuação da ECG na unidade de saúde de primeiro atendimento” e pontuação da ECG na Santa Casa com outras variáveis como sexo do paciente, turno de ocorrência do trauma, causa do trauma, ingestão de álcool ou outras drogas, hemorragia, contusão, sedação.

Tabela 11. Análise de Associação (qui-quadrado) entre Realização de Escala de Coma de Glasgow em cena, na Unidade de Saúde de Primeiro Atendimento e na Santa Casa com sexo do paciente

de paciente		Sim		Não		χ^2 (gl)	Phi/ V de Cramer
Variáveis	Registro do ECG	n	%	n	%		
Sexo do paciente							
Masculino	Em Cena	53	22,3	185	77,7	4,7(1) *	0,13
Feminino		5	9,3	49	90,7		
Sexo do paciente							
Masculino	Unidade de 1º Atendimento	133	76,4	41	23,6	5,8(1) *	0,16
Feminino		25	58,1	18	41,9		
Sexo do paciente							
Masculino	Santa Casa	189	79,4	49	20,6	0,7(1)	0,02
Feminino		42	77,8	12	22,2		

Nota: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$;

Os dados apontam associação entre a realização de ECG em cena e o sexo do paciente ($\chi^2 = 4,7$; gl = 1; $p < 0,05$; Phi = 0,13), com maior percentual de avaliação de ECG entre pacientes do sexo masculino (22,3%) em relação ao sexo feminino (9,3%). Para a variável registro da ECG na unidade de saúde de primeiro atendimento também foi encontrada associação significativa com a variável sexo. A associação entre a realização de ECG na unidade de saúde de primeiro atendimento ($\chi^2 = 5,8$; gl = 1; $p < 0,05$; Phi = 0,16), assim como

ocorreu na cena, foi maior a porcentagem de registro entre pacientes do sexo masculino (76,4%) em comparação com a paciente do sexo feminino (58,1%). Por outro lado, inexistiu associação significativa entre o sexo e o registro de ECG na Santa Casa de Sobral ($\chi^2 = 0,7$; gl = 1; $p > 0,05$; Phi = 0,02), não ocorrendo diferença significativa na proporção de registros entre homens e mulheres.

A fim de verificar se a diferença observada na proporção de registros da pontuação na ECG poderia estar associada a distintas percepções da gravidade do TCE pela equipe de saúde em função do sexo do paciente, procedeu-se à análise da associação entre o sexo e a classificação da ECG. Essa análise foi realizada com os casos em que a pontuação da ECG foi registrada, permitindo avaliar se homens e mulheres apresentavam perfis semelhantes ou distintos de gravidade clínica no momento da avaliação e se tais diferenças poderiam, ao menos em parte, explicar a menor ou maior frequência de registro observada entre os grupos.

Tabela 12. Análise de Associação (Teste de Fisher) entre Classificação de ECG em Cena, na Unidade 1º atendimento e na Santa Casa com Sexo do Paciente

Unidade 1 - atendimento e na Santa Casa com Sexo do Paciente									
Variáveis	Registro do ECG	Leve		Moderado		Grave		χ^2 (gl) ^a	Phi/ V de Cramer
		N	%	n	%	n	%		
Sexo do paciente									
Masculino	Em Cena	38	71,7	6	11,3	9	17,0	5,3(2)	0,30
Feminino		2	40,0	0	0,0	3	60,0		
Sexo do paciente									
Masculino	Unidade de 1º Atendimento	81	60,9	32	24,1	20	15,0	4,6(2)	0,17
Feminino		16	64,0	2	8,0	7	28,0		
Sexo do paciente									
Masculino	Santa Casa	152	80,4	16	8,5	21	11,1	4,6(2)	0,14
Feminino		32	76,2	1	2,4	9	21,4		

Nota: ^a como o número de células com valor esperado menor do que 5 foi superior a 1, empregou-se o Teste Exato de Fisher * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$;

Como pode ser observado na Tabela 11, foi encontrada maior proporção de classificações graves entre mulheres em todos os cenários de registros da ECG (em cena; unidade de saúde de primeiro atendimento e Santa Casa de Sobral). Contudo essa associação não foi estatisticamente significativa para nenhum dos cenários, indicando que o perfil de gravidade não foi diferente entre os grupos.

Em relação à variável sedação, os dados demonstraram uma associação entre a ocorrência de sedação e o registro de ECG na Santa Casa de Sobral ($\chi^2 = 10,1$; gl = 1; $p < 0,05$; Phi = -0,19), indicando que, nesse cenário, o registro do ECG foi proporcionalmente maior na

ausência de sedação (82,3%) do que quando houve sedação (61,7%). Esse resultado pode ser atribuído à existência de escalas mais adequadas para a avaliação de pacientes sob sedação, como a Escala de Ramsay, amplamente empregada no monitoramento e na determinação da profundidade da sedação, e a *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS), que contempla diferentes níveis de agitação e sedação, sendo fundamental no manejo de pacientes em unidades de terapia intensiva (Varndell; Elliott; Fry, 2015).

Já para o registro de ECG em cena ($\chi^2 = 2,3$; gl = 1; $p > 0,05$; Phi = 0,09) e na unidade de saúde de primeiro atendimento ($\chi^2 = 2,1$; gl = 1; $p > 0,05$; Phi = 0,09), inexistiu associação significativa entre a ocorrência de sedação e o registro ou não do ECG.

Tabela 13. Análise de Associação (qui-quadrado) entre Realização de ECG em Cena, na Unidade de Saúde de Primeiro Atendimento e na Santa Casa e Sedação do Paciente

Variáveis	Registro da ECG	Sim		Não		χ^2 (gl)	Phi/ V de Cramer
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
Sedação							
<i>Sim</i>	Em Cena	13	27,7	34	72,3	2,3(1)	0,09
<i>Não</i>		44	18,1	199	81,9		
Sedação							
<i>Sim</i>	Unidade de 1º Atendimento	29	82,9	6	17,1	2,1(1)	0,09
<i>Não</i>		128	71,1	52	28,9		
Sedação							
<i>Sim</i>	Santa Casa	29	61,7	18	38,3	10,1(1) *	-0,19
<i>Não</i>		200	82,3	43	17,7		

Nota: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$;

Também foi analisado se o turno de ocorrência do trauma apresentaria relação com a ocorrência de registro ou não da ECG, considerando três momentos do atendimento: em cena ($\chi^2 = 0,9$; gl = 3; $p > 0,05$; Phi = 0,06), na unidade de saúde de primeiro atendimento ($\chi^2 = 2,2$; gl = 3; $p > 0,05$; Phi = 0,1) e na admissão na Santa Casa de Sobral ($\chi^2 = 2,3$; gl = 3; $p > 0,05$; Phi = 0,10). Como pode ser observado na Tabela 14, em nenhum dos contextos analisados foi observada associação estatisticamente significativa entre o turno do trauma e a realização do registro da ECG, indicando que a maior ou menor frequência de registro da ECG independe do turno em que o trauma ocorreu.

Tabela 14. Análise de Associação (qui-quadrado) entre Realização de ECG em Cena, na Unidade de Saúde de Primeiro Atendimento e na Santa Casa e o Turno do Trauma

Variáveis	Registro da ECG	Sim		Não		χ^2 (gl)	Phi/ V de Cramer
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
Turno							
Manhã	Em Cena	6	18,8	26	81,3	0,9(3)	0,06
Tarde		10	23,3	33	76,7		
Noite		13	23,3	51	79,7		
Madrugada		12	16,4	61	79,7		
Turno							
Manhã	Unidade de 1º Atendimento	23	79,3	6	20,7	2,2(3)	0,11
Tarde		24	68,6	11	31,4		
Noite		37	82,2	8	17,8		
Madrugada		42	76,4	13	23,6		
Turno							
Manhã	Santa Casa	28	87,5	4	12,5	2,3(3)	0,10
Tarde		33	76,7	10	23,3		
Noite		54	84,4	10	15,6		
Madrugada		57	78,1	16	21,9		

Nota: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$;

Já em relação a classificação da gravidade do TCE segundo a ECG (leve, moderado e grave) e o turno do trauma. No atendimento em cena ($\chi^2 = 0,9,1$; gl = 6; $p > 0,05$; Phi = 0,52) e na unidade de saúde de primeiro atendimento ($\chi^2 = 11,7$; gl = 6; $p > 0,05$; Phi = 0,29), inexistiram associações estatisticamente significativas entre o turno e a classificação da gravidade do TCE. Enquanto na admissão da Santa Casa foi observada associação estatisticamente significativa ($\chi^2 = 11,9$; gl = 6; $p < 0,05$; Phi = 0,26) entre o turno do trauma e a classificação da gravidade segundo a ECG. Nesse contexto, verificou-se maior proporção de casos classificados como graves nos turnos da madrugada, enquanto no turno da manhã predominavam casos classificados como leves.

Tabela 15. Análise de Associação (Teste de Fisher) entre Classificação de Gravidade de ECG em Cena, na Unidade de Saúde de Primeiro Atendimento e na Santa Casa com Turno de Ocorrência do Trauma

Variáveis	Gravidade na ECG	Leve		Moderado		Grave		χ^2 (gl) ^a	Phi/ V de Cramer
		N	%	n	%	n	%		
Turno									
Manhã	Em Cena	6	100,0	0	0,0	0	0,0	9,1(6)	0,52
Tarde		5	50,0	0	0,0	5	50,0		
Noite		9	69,2	3	23,1	1	7,7		
Madrugada		7	58,3	2	16,7	3	25,0		
Turno									
Manhã	Unidade de 1º Atendimento	19	82,6	4	17,4	0	0,0	11,7(6)	0,29
Tarde		14	58,3	4	16,7	6	25,0		
Noite		22	59,5	9	24,3	6	16,2		
Madrugada		27	64,3	4	9,5	11	26,2		
Turno									
Manhã	Santa Casa	27	96,4	1	3,6	0	0,0	11,9(6)*	0,26
Tarde		26	78,8	2	6,1	5	15,2		
Noite		41	75,9	7	13,0	6	11,1		
Madrugada		43	75,4	2	3,5	12	21,1		

Nota: ^a como o número de celular com valor esperado menor do que 5 foi superior a 1, empregou-se o Teste Exato de Fisher * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$;

Em relação à variável causa do trauma, se ocasionado por acidente de trânsito ou outras causas, não foi identificada associação estatisticamente significativa com a realização do registro da ECG em nenhum dos três momentos do atendimento analisados: em cena ($\chi^2 = 0,6$; gl = 1; $p > 0,05$; Phi = -0,04), na unidade de saúde de primeiro atendimento ($\chi^2 = 2,7$; gl = 1; $p > 0,05$; Phi = 0,11) e na admissão na Santa Casa de Sobral ($\chi^2 = 0,1$; gl = 1; $p > 0,05$; Phi = -0,01).

Tabela 16. Análise de Associação (qui-quadrado) entre Realização de ECG em Cena, na Unidade de Saúde de Primeiro Atendimento e na Santa Casa e a Causa do Acidente

Unidade de Saúde de Primeiro Atendimento e na Santa Casa e a Causa do Acidente							
Variáveis	Registro da ECG	Sim		Não		χ^2 (gl)	Phi/ V de Cramer
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
Causa do Trauma							
<i>Acidente de Trânsito</i>	Em Cena	39	18,8	171	81,4	0,6(1)	-0,04
<i>Outras Causas</i>		19	22,6	85	77,4		
Causa do Trauma							
<i>Acidente de Trânsito</i>	Unidade de 1º Atendimento	118	76,1	37	23,9	2,7(1)	0,11
<i>Outras Causas</i>		41	85,1	22	34,9		
Causa do Trauma							
<i>Acidente de Trânsito</i>	Santa Casa	165	78,6	45	21,4	0,1(1)	-0,01
<i>Outras Causas</i>		67	79,8	17	20,2		

Nota: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$;

Ao analisar a eventual associação entre a classificação da gravidade do TCE segundo a ECG (leve, moderado e grave) e a causa do trauma, foi observada, no atendimento em cena, uma associação estatisticamente significativa entre essas variáveis ($\chi^2 = 8,51$; gl = 2; $p < 0,05$; Phi = 0,39). Os resultados indicam que os acidentes de trânsito estiveram associados a maior gravidade neurológica no momento do atendimento em cena, quando comparados a outras causas de trauma. Em contrapartida, na unidade de saúde de primeiro atendimento ($\chi^2 = 0,40$; gl = 2; $p > 0,05$; Phi = 0,05) e na admissão na Santa Casa de Sobral ($\chi^2 = 1,20$; gl = 2; $p > 0,05$; Phi = 0,07), inexistiu associação estatisticamente significativa entre a causa do trauma e a gravidade do TCE segundo a ECG.

Tabela 17. Análise de Associação (Teste de Fisher) entre Classificação de ECG em Cena, na Unidade de Saúde de Primeiro Atendimento e na Santa Casa e a Causa do Trauma

Unidade de Saúde de Primeiro Atendimento e na Santa Casa e a Causa do Trauma									
Variáveis	Classificação da ECG	Leve		Moderado		Grave		χ^2 (gl) ^a	Phi/ V de Cramer
		n	%	n	%	n	%		
Causa do Trauma									
Acidente de Trânsito	Em Cena	22	56,4	6	15,4	11	28,2	8,5(2) *	0,39
Outras Causas		18	94,7	0	0,0	1	5,3		
Causa do Trauma									
Acidente de Trânsito	Unidade de 1º	71	60,2	26	22,0	21	17,8	0,4(2)	0,05
Outras Causas	Atendimento	27	65,9	8	19,5	6	14,6		
Causa do Trauma									
Acidente de Trânsito	Santa Casa	129	78,2	12	7,3	24	14,5	1,2(2)	0,07
Outras Causas		56	83,6	5	7,5	6	9,0		

Nota: ^a como o número de células com valor esperado menor do que 5 foi superior a 1, empregou-se o Teste Exato de Fisher * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$;

Em relação a variável uso de capacete, não foi observada associação estatisticamente significativa entre o uso e gravidade do TCE segundo a ECG em nenhum dos três momentos avaliados. Embora se observe maior proporção de casos classificados como leves entre os indivíduos que relataram uso de capacete, essa diferença não foi estatisticamente significativa em cena ($\chi^2 = 3,4$; gl = 2; $p > 0,05$; Phi = 0,41) e nem nas avaliações subsequentes, tanto na unidade de saúde de primeiro atendimento ($\chi^2 = 0,7$; gl = 2; $p > 0,05$; Phi = 0,11) quanto na admissão na Santa Casa de Sobral ($\chi^2 = 2,1$; gl = 2; $p > 0,05$; Phi = 0,16).

Tabela 18. Análise de Associação (Teste de Fisher) entre Classificação da ECG em Cena, na Unidade de Saúde de Primeiro Atendimento e na Santa Casa e a Uso de Capacete

Unidade de Saúde de Primeiro Atendimento e na Santa Casa e o Uso de Capacete									
Variáveis	Classificação na ECG	Leve		Moderado		Grave		χ^2 (gl) ^a	Phi/ V de Cramer
		N	%	n	%	n	%		
Uso de Capacete									
Sim	Em Cena	4	100,0	0	0,0	0	0,0	3,4(2)	0,41
Não		9	42,9	3	14,3	9	42,9		
Uso de Capacete									
Sim	Unidade de 1º Atendimento	6	75,0	1	12,5	1	12,5	0,7(2)	0,11
Não		46	56,1	19	23,2	17	20,7		
Uso de Capacete									
Sim	Santa Casa	18	94,7	0	0,0	1	5,3	2,1(2)	0,16
Não		75	78,1	8	8,3	13	24,2		

Nota: ^a como o número de células com valor esperado menor do que 5 foi superior a 1, empregou-se o Teste Exato de Fisher * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$;

Da mesma forma, inexistiram associações estatisticamente significativas entre o uso de álcool ou outras drogas e a classificação da gravidade do TCE segundo a ECG, em nenhum dos três momentos do atendimento: em cena ($\chi^2 = 3,7$; gl = 2; $p > 0,05$; Phi = 0,36); na unidade de saúde de primeiro atendimento ($\chi^2 = 3,6$; gl = 2; $p > 0,05$; Phi = 0,20) e na admissão na Santa Casa ($\chi^2 = 2,7$; gl = 2; $p > 0,05$; Phi = 0,16).

Tabela 19. Análise de Associação (Teste de Fisher) entre Classificação de ECG em Cena, na Unidade de Saúde de Primeiro Atendimento e na Santa Casa e o Uso de Álcool ou Outras Drogas

Variáveis	Classificação na ECG	Leve		Moderado		Grave		χ^2 (gl) ^a	Phi/ V de Cramer
		N	%	n	%	n	%		
Uso Álcool ou outras drogas									
Sim	Em Cena	6	50,0	4	33,3	2	16,7	3,7(2)	0,36
Não		13	72,2	1	5,6	4	22,2		
Uso Álcool ou outras drogas									
Sim	Unidade de 1º	20	48,8	18	43,9	3	7,3	3,6(2)	0,20
Não	Atendimento	23	53,5	12	27,9	8	18,6		
Uso Álcool ou outras drogas									
Sim	Santa Casa	36	81,8	6	13,6	2	4,5	2,7(2)	0,16
Não		55	83,3	4	6,1	7	10,6		

Nota: ^a como o número de celular com valor esperado menor do que 5 foi superior a 1, empregou-se o Teste Exato de Fisher * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$;

Em contraste com as variáveis anteriores, a presença de hemorragia intraparenquimatosa apresentou associação estatisticamente significativa com a gravidade do TCE segundo a ECG em todos os momentos avaliados. No atendimento em cena ($\chi^2 = 6,7$; $p < 0,05$; Phi = 0,34) e na unidade de saúde de primeiro atendimento ($\chi^2 = 8,8$; $p < 0,05$; Phi = 0,25), observou-se maior proporção de casos classificados como moderados e graves entre os pacientes com hemorragia intraparenquimatosa. Essa associação mostrou-se ainda mais expressiva na admissão na Santa Casa de Sobral ($\chi^2 = 25,3$; $p < 0,001$; Phi = 0,16). Esses achados indicam a presença de hemorragia intraparenquimatosa estar consistentemente associada a maior gravidade neurológica ao longo do percurso assistencial.

Tabela 20. Análise de Associação (Teste de Fisher) entre Classificação de ECG em Cena, na Unidade de Saúde de Primeiro Atendimento e na Santa Casa e a Presença de Hemorragia Intraparenquimatosa

Variáveis	Classificação na ECG	Leve		Moderado		Grave		χ^2 (gl) ^a	Phi/ V de Cramer
		N	%	n	%	n	%		
Hemorragia Intraparenquimatosa									
Sim	Em Cena	2	28,6	2	28,6	3	42,9	6,7(2) *	0,34
Não		38	76,0	4	8,0	8	16,0		
Hemorragia Intraparenquimatosa									
Sim	Unidade de 1º Atendim ento	10	41,7	5	20,8	9	37,5	8,8(2) *	0,25
Não		88	66,7	28	21,2	16	12,1		
Hemorragia Intraparenquimatosa									
Sim	Santa Casa	17	48,6	5	14,3	13	37,1	25,3(2) **	0,16
Não		167	87,0	11	5,7	14	7,3		

Nota: ^a como o número de celular com valor esperado menor do que 5 foi superior a 1, empregou-se o Teste Exato de Fisher * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$;

Quanto à presença de contusão, inexistiu associação estatisticamente significativa com a classificação da gravidade do TCE segundo a ECG no atendimento em cena ($\chi^2 = 2,6$; gl = 2; $p > 0,05$; Phi = 0,22) e na unidade de saúde de primeiro atendimento ($\chi^2 = 4,2$; gl = 2; $p > 0,05$; Phi = 0,16). Contudo, na admissão na Santa Casa, identificou-se associação estatisticamente significativa ($\chi^2 = 5,9$; $p < 0,05$; Phi = 0,16), com maior proporção de casos classificados como moderados e graves entre os pacientes com contusão. Esse resultado sugere que o impacto da contusão sobre a gravidade neurológica torna-se mais evidente no contexto hospitalar, possivelmente após a realização de exames de imagem e melhor caracterização das lesões intracranianas.

Tabela 21. Análise de Associação (Teste de Fisher) entre Classificação de ECG em Cena, na Unidade de Saúde de Primeiro Atendimento e na Santa Casa e Presença de Contusão

Variáveis	Registro da ECG	Leve		Moderado		Grave		χ^2 (gl) ^a	Phi/ V de Cramer
		N	%	n	%	n	%		
Contusão									
<i>Sim</i>	Em Cena	8	61,5	3	23,1	2	15,4	2,6(2)	0,22
<i>Não</i>		32	72,7	3	6,8	9	20,5		
Contusão									
<i>Sim</i>	Unidade de 1º	25	53,2	15	31,9	7	14,9	4,2(2)	0,16
<i>Não</i>	Atendimento	73	66,4	19	17,3	18	16,4		
Contusão									
<i>Sim</i>	Santa Casa	49	74,2	9	13,6	8	12,1	5,9(2)*	0,16
<i>Não</i>		136	83,4	7	4,3	20	12,3		

Nota: ^a como o número de celular com valor esperado menor do que 5 foi superior a 1, empregou-se o Teste Exato de Fisher * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$;

4.5 Análises de correlação

Foram realizadas análises de correlação com o objetivo de investigar a associação entre os tempos do fluxo assistencial e a pontuação total da Escala na ECG nos três momentos do atendimento (em cena, na unidade de saúde de primeiro atendimento e na Santa Casa de Sobral), bem como sua relação com a idade dos pacientes, a distância entre o município de ocorrência do trauma e a Santa Casa de Misericórdia de Sobral e o período de ocorrência do trauma, analisado ao longo de todos os meses do recrutamento. Considerando que a maioria das variáveis não apresentou distribuição normal e que a pontuação da ECG possui natureza ordinal, optou-se pela utilização do coeficiente de correlação de Spearman (ρ).

Como pode ser observado na Tabela 22, as análises mostraram algumas correlações estatisticamente significativas entre as variáveis investigadas. Dentre os achados mais relevantes, destacam-se as correlações envolvendo as pontuações da ECG nos diferentes momentos do atendimento (cena, unidade de saúde de primeiro atendimento e Santa Casa de Sobral) e os tempos do fluxo assistencial. A pontuação da ECG na unidade de saúde de primeiro atendimento apresentou correlação positiva com o tempo decorrido entre o trauma e a chegada à unidade de saúde de primeiro atendimento ($\rho = 0,23$; $p = 0,012$), bem como com o tempo decorrido entre o trauma e a chegada à Santa Casa de Sobral ($\rho = 0,21$; $p = 0,021$). De modo semelhante, a pontuação da ECG na Santa Casa de Sobral mostrou correlação positiva tanto

com o tempo entre o trauma e a chegada à Santa Casa ($\rho = 0,19$; $p = 0,012$) quanto com o tempo decorrido entre a unidade de saúde de primeiro atendimento e a Santa Casa ($\rho = 0,30$; $p < 0,001$).

Tabela 22. Correlações de Características do Trauma e do Fluxo de Atendimento

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. Trauma → Unid. de 1º Atendimento	-								
2. Trauma → Santa Casa	0,34**	-							
3. Unid. de 1º Atendimento → Santa Casa	-0,06	0,74**	-						
4. ECG em cena	0,15	0,21	0,33	-					
5. ECG na Unid. de 1º Atendimento	0,23*	0,21*	0,16	0,93**	-				
6. ECG na Santa Casa	0,16	0,19*	0,30**	0,95**	0,71**	-			
7. Idade do paciente	0,06	-0,03	-0,01	0,13	0,03	0,03	-		
8. Período de ocorrência do trauma (meses)	0,06	-0,05	0,06	-0,15	0,02	-0,05	0,05	-	
9. Distância entre local do trauma e Santa Casa	0,02	0,36**	0,17*	-0,20	0,04	0,05	0,03	-0,06	-

Nota. * $p < 0,05$. ** $p < 0,01$; Trauma → Unid. de 1º Atendimento: Tempo decorrido entre o trauma e a chegada na unidade de saúde de primeiro atendimento; Trauma → Santa Casa: Tempo decorrido entre o trauma e a chegada na Santa Casa de Sobral; Unid. de 1º Atendimento → Santa Casa: Tempo decorrido entre a chegada na unidade de saúde de primeiro atendimento e a chegada na Santa Casa; EGC em cena: Pontuação na Escala de Coma de Glasgow na cena do trauma; EGC na Unid. de 1º Atendimento: Pontuação na Escala de Coma de Glasgow Unidade de 1º Atendimento; EGC na Santa Casa: Pontuação na Escala de Coma de Glasgow Santa Casa de Misericórdia de Sobral. A magnitude da correlação pode ser interpretada de acordo com a intensidade do coeficiente observado: valores entre 0,00 e 0,19 indicam correlação muito fraca; entre 0,20 e 0,39, correlação fraca; entre 0,40 e 0,59, correlação moderada; entre 0,60 e 0,79, correlação forte; e entre 0,80 e 1,00, correlação muito forte.

Esses resultados indicam que pontuações mais elevadas na ECG, registradas tanto na unidade de saúde de primeiro atendimento quanto na Santa Casa de Sobral, estiveram associadas a maiores intervalos de tempo até a chegada ao hospital de referência. Isso significa que pacientes com menor gravidade neurológica tenderam a apresentar maior tempo de deslocamento até a unidade de referência em trauma, enquanto os casos mais graves foram encaminhados de forma mais célere.

Adicionalmente, os tempos do fluxo assistencial apresentaram correlação com a distância entre o local de ocorrência do trauma e a Santa Casa de Sobral. Foram observadas correlações positivas entre a distância do município onde ocorreu o trauma e o tempo decorrido entre o trauma e a chegada à Santa Casa ($\rho = 0,36$; $p < 0,001$), bem como entre a distância e o tempo decorrido entre a unidade de saúde de primeiro atendimento e a Santa Casa ($\rho = 0,17$; $p = 0,023$). Esses resultados confirmam que quanto maior a distância do local do trauma, maior o tempo necessário para o acesso ao hospital de referência, evidenciando a influência dos fatores geográficos na organização do cuidado ao paciente com TCE.

Já em relação as variáveis idade do paciente e período de ocorrência do trauma (analisado ao longo de todos os meses do recrutamento), inexistiu correlação estatisticamente

significativa dessas variáveis com nenhuma das demais variáveis analisadas.

4.6 Análise dos dados ausentes

Para avaliar os possíveis fatores que podem ter contribuído para as dificuldades no desenvolvimento do Projeto Biperideno em Sobral, foram realizadas análises descritivas com foco nos dados ausentes. Esses dados podem ser observados na Tabela 23.

Tabela 23. Frequências para dados ausentes das variáveis do estudo

Variáveis	Casos válidos	Dados ausentes		Fonte do dado
		<i>N</i>	%	
Idade	294	0	0	USPA/SC
Sexo	294	2	0,7	USPA /SC
Tipo de trauma	294	9	3,1	USPA /SC
Cidade do trauma	294	7	2,4	USPA /SC
Se usou capacete	189	42	22,2	USPA /SC
Se usou álcool e/ou outras drogas	294	151	51,4	USPA /SC
ECG em cena	294	236	80,3	SAMU/ER
ECG na USPA	220	59	26,8	USPA
ECG na SC	294	62	21,1	SC
Se houve sedação	294	4	1,4	SAMU/ER/ USPA /SC
Presença de hemorragia	294	5	1,7	SC
Presença de contusão	294	3	1	SC
Data e hora do trauma	294	83	28,2	SAMU/ER/ USPA
Data e hora de admissão no USPA	220	108	49,1	USPA
Data e hora de admissão na SC	294	1	0,3	SC

Nota. USPA = Unidade de saúde de primeiro atendimento; SC = Santa Casa de Misericórdia de Sobral; ER = Equipe de resgate

Os resultados evidenciam a maior proporção de dados ausentes ter sido no registro da ECG em cena, indicando que esse procedimento deixou de ser registrado em 80,3% dos casos. Em seguida, destaca-se a elevada frequência de ausência de informações relativas ao uso de álcool e outras drogas, estando ausente em 51,4% dos prontuários. Também é possível observar um alta porcentagem de ausência nos registros referentes à data e hora de admissão na unidade de saúde de primeiro atendimento, ausentes em na descrição do caso em 49,1% dos casos, comprometendo a reconstrução precisa do fluxo assistencial. Já informações sobre a data e hora da ocorrência do trauma estiveram ausentes em 28,2% dos casos.

Por fim, embora em menor magnitude, chama atenção a ausência de dados relativos à

pontuação da ECG na unidade de saúde de primeiro atendimento, à pontuação da ECG na Santa Casa de Misericórdia de Sobral e ao uso de capacete, todas com percentuais de ausência superiores a 20%. Em conjunto, esses achados revelam fragilidades importantes na qualidade do registro das informações clínicas e assistenciais ao longo dos diferentes níveis de atenção ao paciente com TCE.

4.7 Análise da Flutuação na Gravidade Observada nos Pacientes Durante o Fluxo de Atendimento Assistencial

Para verificar se ocorreu flutuações na gravidade observada dos pacientes durante o fluxo de atendimento assistencial, foi realizada uma análise comparativa das pontuações da ECG ao longo dos três momentos do atendimento: em cena, na unidade de saúde de primeiro atendimento e na admissão na Santa Casa de Sobral. Em virtude da natureza de não normalidade dos dados, nesse momento foi empregado o teste de Friedman, equivalente não paramétrico da Anova para medidas repetidas, considerando apenas os indivíduos com registros completos nos três momentos ($n = 33$).

As estatísticas descritivas indicaram valores médios semelhantes da ECG nos três pontos de avaliação, com médias de 12,48 (em cena), 12,64 (unidade de primeiro atendimento) e 12,55 (Santa Casa de Sobral). As medianas foram iguais (15 pontos) em todos os momentos, e os percentis 75 também foi de 15 pontos, permanecendo constantes nos três momentos do atendimento, sugerindo predominância de casos classificados como leves ao longo do percurso assistencial.

Tabela 24. Dados Descritivos da ECG nos Três Momentos do Fluxo Assistencial

Pontuação Glasgow	N	Média	Min	Max	Percentil		
					25	50	75
<i>ECG Cena</i>	33	12,48	3	15	12,00	15,00	15,00
<i>ECG Unid. De 1º Atendimento</i>	33	12,64	3	15	12,50	15,00	15,00
<i>ECG Santa Casa</i>	33	12,54	3	15	13,00	15,00	15,00

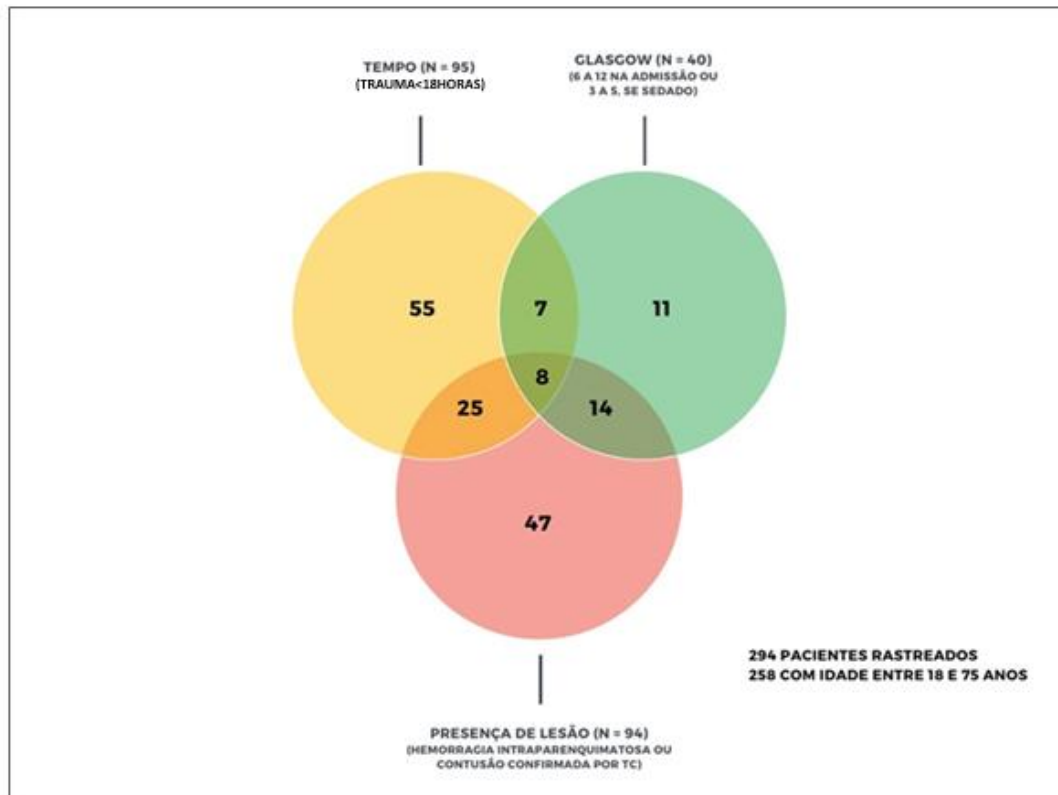
Diante disso, no teste de Friedman, inexistiu diferença estatisticamente significativa entre as pontuações da ECG nos três momentos avaliados ($F_r = 3,43$; $gl = 2$; $p = 0,180$). As médias dos postos (*mean ranks*) apresentaram leve aumento progressivo da avaliação em cena

(1,91) para a unidade de saúde de primeiro atendimento (2,00) e para a Santa Casa de Sobral (2,09). Contudo, essa variação não foi suficiente para indicar mudança significativa na distribuição das pontuações ao longo do tempo.

4.8 Análise de Inclusão de Participantes no Projeto Biperideno Considerando Três Principais Critérios de Inclusão

Por fim, a figura 10 ilustra a quantidade de pacientes que cumpriam os critérios de elegibilidade referentes a idade, intervalo de tempo entre o trauma e a administração da primeira dose, gravidade do TCE medido pela ECG e a presença de hemorragia intraparenquimatosa e/ou contusão no exame de imagem. Como pode ser observado, apenas 8 pacientes poderiam prosseguir para as próximas avaliações de elegibilidade que incluíam verificação dos critérios de exclusão e consentimento em participar do estudo. Esse achado ilustra a dificuldade enfrentada pela Santa Casa de Sobral de incluir participantes no Projeto Biperideno e foi uma das motivações para o desenvolvimento do presente estudo.

Figura 10. Quantidade de pacientes que atenderam aos principais critérios de inclusão



Fonte. Elaborada pela autora

5 DISCUSSÃO

5.1 Perfil da Vítima e Fatores Associados à Gravidade dos Pacientes Atendidos por TCE na Santa Casa de Misericórdia de Sobral

Os principais resultados encontrados no que se refere ao perfil do paciente vítima de TCE atendidos na Santa Casa de Misericórdia de Sobral são congruentes com os achados da literatura. No que se refere à causa do trauma, a maioria dos casos ocorreram em função de acidentes de trânsito, sendo a motocicleta o principal meio de transporte utilizado na ocasião do acidente. Em relação ao perfil, foi encontrado que o TCE acomete, principalmente, homens jovens e de meia idade. Esses resultados corroboram o que é descrito na literatura (Badhiwala; Wilson; Fehlings, 2019).

Em casos de acidentes com motocicletas, a maioria das vítimas não faziam uso de capacete. A maior concentração de traumas ocorreu no período da madrugada, turno que também concentrou os casos de maior gravidade. Quanto à gravidade dos quadros, observou-se que mais de 60% dos traumas foram classificados como leves nas três etapas de avaliação — cena do trauma, unidade de saúde de primeiro atendimento e Santa Casa de Sobral. No atendimento pré-hospitalar, os pacientes vítimas de acidentes de trânsito apresentaram maior gravidade neurológica quando comparados àqueles com TCE decorrente de outras causas. No que se refere à variável uso de capacete, embora se observe maior proporção de casos classificados como leves entre os indivíduos que relataram uso de capacete, essa diferença não alcançou significância estatística em nenhum contexto avaliado. A falta de significância estatística observada neste achado possivelmente decorre da elevada frequência de dados ausentes relacionados ao registro do uso de capacete (Hulley *et al.*, 2015).

No que se refere às lesões identificadas por tomografia computadorizada, a hemorragia intraparenquimatosa foi observada em 15,6% dos pacientes, enquanto a contusão cerebral esteve presente em 31% dos casos. A presença desses achados dos exames de neuroimagem — em especial hemorragia intraparenquimatosa - estiveram associados a maior gravidade dos quadros (Martin *et al.*, 2017).

5.2 Processo de Regionalização e Fluxo de Atendimento à Vítima de TCE na Região Norte do Ceará: Conquistas e Desafios

A estratégia adotada pela Secretaria de Saúde do Estado do Ceará de categorizar a Santa Casa como hospital de referência em trauma para região norte do Estado parece estar

consolidada no fluxo de acesso. O desfecho desta ação é que mais de 80% dos casos de TCE atendidos foram provenientes de outras cidades da região e havendo, no período avaliado, pelo menos um caso de todas as cidades que compõem a Superintendência da Região de Saúde Norte – SRNOR. Outra estratégia consolidada foi o fluxo de acesso preconizado pela Rede de Urgência e Emergência (RUE). Esta estratégia regulamenta que os pacientes das cidades pertencentes à macrorregião são inicialmente atendidos em hospitais de pequeno e médio porte e, caso estas unidades não consigam resolutividade dos casos, há o encaminhamento para as referências terciárias via CRESUS (Ceará, 2023). Os dados indicam que 74,1% das vítimas de TCE atendidos na Santa Casa chegaram encaminhados de um hospital de pequeno e médio porte ou de uma UPA.

O sistema regional de saúde possibilita a formação de uma rede adequada para a organização da atenção ao articular, sob arranjo cooperativo, diferentes municípios. Considerando que esse processo tem como objetivo fundamental assegurar aos usuários o acesso a serviços de qualidade, com racionalização dos custos sociais, econômicos e sanitários, o sucesso em sua implementação se configura como um ganho para o SUS (Silva; Gomes, 2013). Além disso, a regionalização também exerce papel relevante na promoção da equidade, ao mitigar a concentração de recursos em poucos polos estaduais, favorecer a redistribuição da oferta assistencial e ampliar a satisfação dos usuários (Guerreiro; Branco, 2011).

Por outro lado, Mello *et al.* (2017) afirmam que é um erro encarar a descentralização da saúde brasileira como etapa concluída. Em revisão sistemática que utilizou estudos específicos sobre o processo de regionalização do SUS, os autores encontraram que, mesmo os estados brasileiros que mais avançaram na descentralização dos seus sistemas de saúde, há dificuldades importantes na organização do processo de regionalização. Eles levantam ainda a hipótese de que algum grau de recentralização poderia ser benéfico em alguns casos e que a produção acadêmica e as evidências científicas podem trazer benefícios às políticas instituídas (Mello *et al.* 2017).

No contexto cearense, Almeida *et al.* (2019) analisaram políticas e instrumentos de gestão voltados à organização regional da atenção especializada na região da cidade de Aracati. Os resultados apontaram que os avanços na regionalização da atenção especializada graças ao apoio da coordenação da Secretaria Estadual da Saúde no âmbito regional que proporcionou arranjos institucionais capazes de articular infraestrutura, financiamento — com mecanismos de redistribuição de recursos — e apoio técnico aos municípios, reduzindo assimetrias históricas de gestão. Persistem, contudo, desafios na integração da rede, na qualificação da regulação assistencial e na oferta de retaguarda hospitalar na região. Esses achados reforçam a

importância do fortalecimento de estratégias públicas e universais para provisão de atenção integral à saúde que busquem reduzir iniquidades.

No que se refere à assistência e ao fluxo de atendimento ao paciente vítima de TCE, dentre os principais resultados aqui encontrados, está a ausência de informações acerca do quadro clínico da vítima que deveriam ser obtidas e registradas durante as diferentes etapas do fluxo de atendimento. Além de serem fundamentais para avaliação e monitoramento de estratégias institucionais em vigor no processo de regionalização da saúde, essas informações podem fornecer parâmetros mensuráveis sobre a evolução do quadro clínico da pessoa atendida. Além disso, podem uniformizar, facilitar e otimizar a comunicação entre equipes, o que melhora a tomada de decisão na condução dos casos e acelera os trâmites de atendimento e internação. Ademais, a ausência de dados relativos à história do trauma pode comprometer, como foi o caso, o desenvolvimento de estudos clínicos que busquem caracterizar, inferir ou mesmo buscar implementar melhores protocolos de atendimento ou novas terapêuticas voltadas para o TCE. Foi ainda possível analisar o tempo decorrido em todo o fluxo de acesso considerando a gravidade dos casos, as condutas realizadas e as distâncias entre o local do trauma, as unidades de saúde de primeiro atendimento e a Santa Casa.

5.3 Justificativa da Metodologia Empregada e Limitações do Estudo

A escolha da metodologia empregada se deu em função da necessidade de identificar a razão de um hospital terciário e referência em trauma de 55 municípios com população estimada em 1.600.000 habitantes ser incapaz de incluir participantes que atendessem aos critérios de elegibilidade em um ensaio clínico multicêntrico que dispunha de recurso humano e financeiro. A partir da compreensão destas dificuldades, seriam adotadas estratégias na busca ativa de participantes que aumentassem as inclusões no estudo. Passou-se então a, diariamente, além de avaliar pacientes com TCE atendidos na emergência da Santa Casa, preencher o formulário elaborado tendo como base os critérios de elegibilidade do Projeto Biperideno. Dentre as limitações metodológicas está ausência de variáveis sociodemográficas e informações adicionais sobre o *status* de saúde geral do paciente que poderiam ter sido obtidas. Essas informações permitiriam melhor caracterização da amostra e outras inferências poderiam ser realizadas. Outra possibilidade para este estudo seria o seguimento desses pacientes a fim de avaliar desfechos como óbitos, evolução do quadro e recuperação de funcionalidade. Esses dados poderiam ser correlacionados com as variáveis como causa do trauma, tempo de atendimento, caracterização da gravidade em prontuário, conduta terapêutica e, eventualmente,

região do Estado onde ocorreu o trauma.

5.4 Escala de Coma de Glasgow, Protocolos de Registro Clínico e Diretrizes de Atendimento na Condução do Traumatismo Cranioencefálico

Avaliar a gravidade do TCE é imprescindível na conduta assistencial ao paciente e consta nas Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Traumatismo Cranioencefálico desenvolvida pelo Ministério da Saúde (Brasil, 2015). Estas mesmas diretrizes preconizam a Escala de Coma de Glasgow – ECG (Teasdale; Jennett, 1974) como instrumento de mensuração por ser internacionalmente aceita e reconhecida, além de ser um método fácil e acessível para a equipe interdisciplinar avaliar a gravidade do TCE e a progressão do quadro neurológico pois sua aplicação deve se repetir ao longo de todo o fluxo de assistência e atendimento clínico (Brasil, 2015). De acordo com a 3ª edição do *Prehospital Guidelines for the Management of Traumatic Brain Injury*, a ECG deve ser avaliada por profissionais de atendimento pré-hospitalar devidamente treinados em como administrá-la tanto em adultos quanto em crianças e quaisquer alterações na pontuação devem ser comunicadas às unidades de saúde receptoras durante todas as comunicações e na chegada à unidade hospitalar (Lulla *et al.* 2023).

O registro de gravidade por meio da ECG ocorreu em menos de 20% dos casos na cena do trauma. Não foram encontrados estudos que avaliassem possíveis justificativas para este achado, entretanto, por se tratar de uma região do interior do Estado do Ceará e com muitas áreas rurais, é possível inferir que os primeiros socorros prestados às vítimas tenham sido realizados por transeuntes sem formação na área de saúde e, por isso, inaptos a avaliarem qualquer parâmetro clínico. Não obstante, é importante ressaltar que todas as equipes de assistência pré-hospitalar devem fazer esses registros de avaliação de gravidade em todas as ocorrências seguindo recomendações nacionais e internacionais (Brasil, 2015; Lulla *et al.*, 2023).

Ainda no que se refere à avaliação de gravidade no atendimento pré-hospitalar, os dados indicaram disparidade de gênero no registro da ECG. Na amostra analisada, houve maior percentual de avaliação de ECG entre pacientes do sexo masculino (22,3%) em relação ao sexo feminino (9,3%) na cena do trauma.

Já quando os pacientes são admitidos nas unidades de saúde de primeiro atendimento, o número de registro de ECG aumenta consideravelmente em comparação ao registro em cena. Ainda assim, em cerca de 30% dos pacientes, essa informação inexiste no histórico do fluxo de atendimento recebido pela Santa Casa de Sobral. Da mesma maneira como foi observado na

cena do trauma, nas unidades de saúde de primeiro atendimento há diferenças entre gêneros na probabilidade de registro de gravidade, sendo maior a porcentagem de registro entre pacientes do sexo masculino (76,4%) em comparação com a paciente do sexo feminino (58,1%). A maior frequência de registro de ECG foi realizada na Santa Casa de Misericórdia de Sobral, onde a escala foi aplicada a 78,9% dos pacientes em sua admissão. Apesar do aumento encontrado nos registros de ECG na admissão das unidades de saúde de primeiro atendimento e do hospital de referência, ainda é observado parcela importante de ausência dessa informação de relevância crucial para a tomada de decisão clínica e manejo assistencial. Embora seja compreensível que tais dados estejam ausentes na cena do trauma, parece injustificável que a equipe interdisciplinar dos equipamentos de saúde deixe de registrá-los ou deixe de utilizar a ECG, um instrumento acessível, de fácil e rápida aplicação e capaz de fornecer informações clínicas relevantes para a condução do cuidado. No que se refere à disparidade de gênero no registro da ECG, não foram identificados estudos que expliquem a maior ausência dessa avaliação em pacientes do sexo feminino. Entretanto, algumas hipóteses podem ser consideradas. Em contextos de emergência superlotadas e com déficit de profissionais, é possível que a avaliação clínica seja influenciada pela percepção subjetiva de gravidade por parte da equipe de saúde. Assim, nos casos em que a vítima de TCE aparenta manter nível de consciência preservado e orientação adequada — sugerindo menor gravidade — a ECG pode deixar de ser aplicada ou devidamente registrada, em razão da priorização de atendimentos considerados mais urgentes e da necessidade de otimização do fluxo assistencial. Entretanto, trata-se de uma questão controversa, uma vez que a avaliação objetiva da gravidade clínica fundamenta-se precisamente na aplicação da ECG. Os estudos disponíveis não demonstram consenso quanto à existência de diferenças entre homens e mulheres no que se refere ao nível de gravidade do TCE (Gupte, *et al.*, 2019). Em nossa amostra, foi realizada análise comparativa da gravidade entre os sexos e, embora tenha sido observada maior gravidade no grupo feminino, não houve alcance de significância estatística, possivelmente em decorrência da elevada proporção de dados ausentes. Tal achado reforça que a ausência de registro padronizado e sistemático de informações clínicas compromete a produção de evidências robustas, restringindo o potencial de identificação de associações consistentes e de achados cientificamente relevantes acerca do TCE (Hulley *et al.*, 2015).

Acidentes de trânsito estiveram associados a maior gravidade neurológica no momento do atendimento em cena, quando comparados a outras causas de trauma. Na unidade de saúde de primeiro atendimento e na admissão na Santa Casa de Sobral inexistiu associação estatisticamente significativa entre a causa do trauma e a gravidade do TCE segundo a ECG. É

possível inferir que os acidentes de trânsito se associam a maior comprometimento neurológico imediatamente após o trauma, o que justifica a significância observada na avaliação em cena, momento anterior à implementação de intervenções terapêuticas e à estabilização hemodinâmica (Melo; Oliveira Filho, 2019). A ausência dessa associação nas avaliações subsequentes pode ser atribuída aos efeitos das medidas iniciais de suporte, à possível estabilização do nível de consciência e à dinâmica de encaminhamento dos casos mais graves aos serviços de referência. O desaparecimento dessa associação ao longo do atendimento reforça a necessidade de avaliações seriadas e do registro sistemático da ECG, conforme preconizado em protocolos assistenciais.

A obtenção dos dados utilizados nesta tese ocorreu por meio da análise dos prontuários da Santa Casa de Misericórdia de Sobral. É válido reiterar que os pacientes oriundos de Sobral tinham acesso direto ao hospital de referência e os pacientes vindos de outros municípios passavam pelo trâmite da CRESUS. Quando as vítimas vinham encaminhadas de outros municípios, as informações originais existentes em seus prontuários acerca das características do acidente, dados dos pacientes e os detalhes de seus quadros clínicos chegavam à Santa Casa de Sobral via *Fast Medic*. Essas informações haviam sido descritas no equipamento de saúde onde eram feitos os primeiros atendimentos e repassadas para a Santa Casa de Sobral após aprovação da CRESUS. Nos casos de pacientes com acesso direto, as informações eram obtidas no momento da admissão. Em ambas as situações, as informações dos casos estavam registradas nos prontuários do setor de emergência da Santa Casa de Sobral, sendo utilizadas tanto pela equipe interdisciplinar do hospital para a tomada de decisões clínicas quanto pela equipe de pesquisa para análise dos dados.

A CRESUS Sobral utiliza o *software Fast Medic* com a finalidade de integrar e atualizar os dados referentes às admissões de pacientes e às solicitações de leitos. Desse modo, as informações inseridas no sistema pela equipe da unidade de saúde de primeiro atendimento no momento da internação devem se compartilhadas tanto com a CRESUS quanto com a Santa Casa de Misericórdia de Sobral, subsidiando as tomadas de decisão clínicas e institucionais. Entretanto, observa-se como possível fragilidade estrutural do sistema *Fast Medic* a reduzida quantidade de campos de preenchimento obrigatório, o que pode prejudicar a padronização e a completude dos dados registrados. Adicionalmente, a seção destinada à descrição do caso (denominada “hipótese diagnóstica”), por permitir registro em formato de texto livre, tende a favorecer a heterogeneidade e a subjetividade das informações inseridas, o que pode comprometer a qualidade do registro clínico e resultar na omissão de dados relevantes para a adequada avaliação do paciente, bem como para a tomada de decisão assistencial e eventuais

estudos que dependam desses dados. A avaliação da ECG, assim como outros parâmetros clínicos, nem sempre é registrada no sistema, uma vez que a decisão sobre esse registro permanece a critério da equipe interdisciplinar da unidade de saúde de primeiro atendimento. Tal situação pode decorrer da inexistência ou da inobservância de protocolos institucionais que definam e padronizem as informações clínicas consideradas essenciais para a condução do cuidado ao paciente vítima de TCE. Por fim, cabe complementar que a utilização de prontuários eletrônicos na coleta de dados clínicos estruturados pode ser uma estratégia utilizada para aprimorar a qualidade de diversas pesquisas. Há inclusive um estudo que descreve o processo de construção de ferramentas estruturadas de suporte à documentação clínica no prontuário eletrônico que auxiliam na implementação de melhores práticas na epilepsia. O estudo descreve ainda como se deu a incorporação desses conjuntos de ferramentas no fluxo de trabalho clínico e tem como meta compartilhar essas ferramentas de registros médicos eletrônicos e os dados coletados com outras clínicas de epilepsia como parte de uma Rede de Pesquisa Baseada na Prática Neurológica (Narayanan *et al.*, 2016).

Ante tal contexto, é vital os gestores da saúde pública promoverem programas de incentivo à especialização contínua de equipe interdisciplinar e estabelecimento de protocolos institucionais de assistência a fim de melhorar a avaliação e o registro dos parâmetros clínicos e de gravidade dos pacientes ao longo de todo o fluxo de atendimento. Além disso, campanhas informativas e voltadas para educação da população e das equipes de saúde sobre a importância de prevenir e como conduzir casos de TCE podem trazer benefícios. Uma experiência exitosa ocorreu com o desenvolvimento de campanhas e diretrizes clínicas e institucionais voltadas para o AVC. Uma revisão sistemática conduzida por Leite *et al.* (2023) evidenciou que a implementação de protocolos assistenciais no manejo do AVC isquêmico agudo, com foco no aumento da efetividade das terapias de reperfusão — como a trombólise e a trombectomia — esteve associada a melhores desfechos funcionais e a prognósticos mais favoráveis dos pacientes após a alta hospitalar. O estudo descreveu que 70,8% das publicações incluídas evidenciaram aumento na taxa de realização de terapia de reperfusão e 45,5% identificaram melhora no prognóstico clínico do paciente após implementação desses protocolos. Van Wijngaarden *et al.* (2011) também encontraram aumento nas taxas de reperfusão quando há disponibilidade e aderência a protocolos assistenciais, treinamento adequado das equipes e infraestrutura apropriada no atendimento pré-hospitalar, associados à implementação de protocolos hospitalares abrangentes, que envolvem de forma integrada todos os profissionais relevantes no cuidado ao paciente.

Nessa direção, a Secretaria de Saúde do Estado do Ceará – SESA desenvolveu o

Protocolo do Primeiro Atendimento do Paciente com Suspeita de AVC. A iniciativa teve como objetivo padronizar o atendimento ao paciente com suspeita de AVC isquêmico agudo no âmbito do SUS no estado do Ceará, por meio da definição de parâmetros clínicos para o reconhecimento precoce utilizando escalas validadas. Além disso, buscou promover o estabelecimento de fluxos assistenciais integrados entre os diferentes equipamentos de saúde envolvidos otimizando o acesso oportuno às unidades de maior complexidade para viabilizar terapias avançadas de reperfusão, e, consequentemente, contribuir para a redução da mortalidade e da morbidade associadas ao AVC isquêmico agudo no Estado (Ceará, 2024).

É compreensível que iniciativas como essa em casos de TCE são mais complexas do que em casos de AVC, uma vez que as lesões encefálicas geradas por trauma apresentam maior complexidade quando comparadas às de causa vascular. O TCE sofre influência de grande variabilidade em termos de etiologia, fisiopatologia, gravidade e intervenções terapêuticas (Maas, 2016). Além disso, fatores como idade, sexo, comorbidades prévias e medicações podem interferir no quadro que continua a evoluir ao longo do tempo (Xiong; Mahmood; Chopp, 2013). Apesar dos desafios, dados apontam que a implementação de diretrizes e protocolos de atendimento ao TCE trazem benefícios para os pacientes. O estudo denominado *Excellence in Prehospital Injury Care* (EPIC) incluiu mais de 130 sistemas de serviços médicos de emergência no estado do Arizona (Estados Unidos da América). O estudo estadual, multissistêmico, com intenção de tratar, utilizou um delineamento controlado antes e depois da implementação de diretrizes de tratamento pré-hospitalar baseadas em evidências e validadas nacionalmente com pacientes com TCE moderado a grave. Como resultado, o sucesso na implementação esteve significativamente associado à melhora da sobrevida até a admissão hospitalar. Esses achados apoiam a implementação de diretrizes de tratamento de TCE pré-hospitalar (Spaite *et al.*, 2019).

5.5 O Traumatismo Cranioencefálico: Um Quadro Clínico Sensível ao Tempo

O TCE, assim como o Acidente Vascular Encefálico (AVC) e outras emergências neurológicas, são quadros clínicos sensíveis ao tempo (Mohamadpoure; Whitney; Bergold, 2019; The Crash-3 Trial Collaborators, 2019). Assim, esses agravos necessitam de intervenções rápidas que considerem a janela terapêutica e informações acerca do início do quadro podem ser decisivas no manejo clínico. Na década de 1970, foi proposto o conceito da “hora de ouro”, cuja premissa estabelece que pacientes vítimas de TCE devem receber atendimento em unidades de referência em até 60 minutos após o trauma (Newgard *et al.*, 2010). Muitos estudos

não encontraram evidências robustas de que a hora de ouro esteja relacionada à morbidade ou mortalidade (Baez *et al.*, 2006; Newgard *et al.*, 2010; Dinh *et al.* 2013; Kim *et al.*, 2017). Entretanto, por mais que não haja consenso na literatura quanto ao tempo específico que o paciente deve receber atendimentos hospitalares, esses estudos mostram ser imprescindível que o atendimento pré-hospitalar seja efetivo. Ou seja, os estudos mostram que o manejo de pacientes com TCE precisa ser ágil e eficaz, ainda que fora do hospital de referência (Gravesteijn *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2020; Lulla *et al.*, 2023).

Dentre as possíveis desvantagens da implementação do fluxo de acesso via central de regulação de leitos do SUS - CRESUS nos casos de TCE em que hospitais de pequeno e médio porte não conseguem resolutividade, está a demora em se chegar ao hospital de referência. O tempo decorrido entre a ocorrência do trauma e a chegada à Santa Casa de Sobral para os pacientes encaminhados diretamente para o hospital de referência terciária foi quatro vezes menor quando comparado ao tempo dos pacientes que passaram por hospital de pequeno ou médio porte ou por uma UPA. Nos casos em que houve transferência entre unidades de atendimento, a mediana do tempo transcorrido entre o trauma e a chegada à unidade de saúde de primeiro atendimento foi de 1,7 horas enquanto o tempo mediano até a admissão na Santa Casa de Sobral foi de 19,9 horas. Em contraste, nos casos de admissão direta na Santa Casa de Sobral, a mediana do tempo entre trauma e a chegada ao hospital foi de 4,6 horas, indicando maior celeridade no acesso ao serviço de referência.

Por outro lado, o intervalo de tempo entre a ocorrência do trauma e a chegada à unidade de saúde de primeiro atendimento, bem como a chegada à Santa Casa foi quatro vezes menor nos casos em que o paciente foi sedado (indicativo de ser quadros de maior gravidade). Na mesma direção, observou-se que quanto menor a pontuação da ECG identificada na unidade de saúde de primeiro atendimento, menos tempo o paciente demorou a chegar em uma unidade de saúde de primeiro atendimento. Por fim, as análises de correlação indicaram que pontuações mais elevadas na ECG, registradas tanto na unidade de saúde de primeiro atendimento quanto na Santa Casa de Sobral, se correlacionaram positivamente a maiores intervalos de tempo até a chegada ao hospital de referência. Isso significa que pacientes com menor gravidade neurológica tenderam a apresentar maior tempo de deslocamento até a unidade de referência em trauma, enquanto os casos mais graves foram encaminhados de forma mais célere. Esses dados são animadores ao sugerir que, apesar das dificuldades encontradas, os casos de maior gravidade têm mais rapidez em seus atendimentos.

É evidente que tais resultados sofrem influência das distâncias entre as cidades e a Santa Casa de Sobral, pois o tempo de chegada se correlacionou positivamente com a distância do

local do trauma. No entanto, é possível inferir que um intervalo adicional também pode estar relacionado a entraves no trâmite do processo de solicitação de transferência do paciente. Fatores como ausência de informações sobre os quadros clínicos dos pacientes podem comprometer a tomada de decisão acerca dos encaminhamentos (Sanderson; Burns, 2020), pois o médico regulador da CRESUS precisa, para basear sua conduta, pedir maiores informações sobre o caso ao solicitante da transferência.

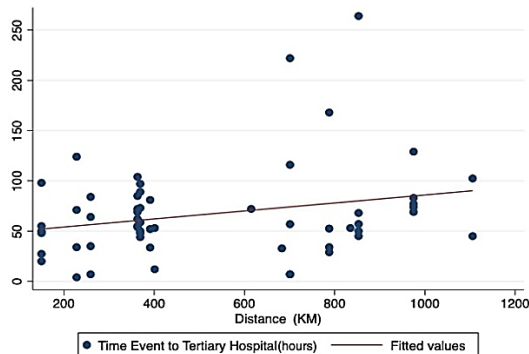
Além da questão do tempo entre a ocorrência do trauma e a chegada da vítima à Santa Casa de Sobral, outro resultado se destacou. Assim como ocorreu no registro da ECG, em quase um terço dos casos de TCE atendidos na Santa Casa não foi identificado registros sobre a hora aproximada de ocorrência do trauma. Não está claro se essa informação é desconhecida ou se sua investigação e registro em prontuário eletrônico não fazem parte do protocolo de atendimento. Na mesma direção, observa-se que, em aproximadamente 50% dos casos, a equipe de referência no atendimento ao trauma da Santa Casa de Sobral desconhecia o horário de chegada do paciente à unidade de saúde de primeiro atendimento, bem como não há padronização na descrição das condutas terapêuticas previamente adotadas. Essa ausência de registros pode estar associada a fatores semelhantes aos identificados na avaliação da ECG, especialmente à falta de padronização das informações clínicas essenciais nas solicitações de transferência de pacientes.

Além dos possíveis impactos no manejo clínico e institucional, a ausência da informação sobre a hora aproximada do trauma e a demora dos pacientes a chegarem ao hospital de referência comprometeram a inclusão de participantes no ensaio clínico do Projeto Biperideno. O protocolo estabelecido determina que a primeira dose do medicamento ou do placebo deva ser administrada em até 18 horas após o trauma independente da gravidade. Esta decisão metodológica advém de estudos pré-clínicos indicando que o tempo decorrido entre o evento lesivo e a administração da primeira dose do biperideno deve ser o menor possível para inibir, de forma eficaz, a formação de focos epileptogênicos (Bittencourt *et al.*, 2017; Benassi *et al.*, 2021). Dessa forma, em um cenário no qual a hora aproximada do trauma é desconhecida para cerca de 30% dos pacientes triados e em que 32% dos casos que são admitidos na Santa Casa de Sobral ocorrem mais de 18 horas após o evento lesivo, observou-se um impacto negativo no processo de inclusão de participantes no estudo.

A demora da vítima de TCE para chegar no serviço de referência em trauma não é exclusiva do Ceará. Em estudo epidemiológico recente com pacientes encaminhados por transporte aéreo para avaliação neurocirúrgica em um centro de referência no Amazonas, foi encontrado o tempo médio entre o evento e a chegada ao centro terciário ser de cerca de 67

horas (Nôvo *et al.*, 2023).

Figura 11. Diagrama de dispersão entre o tempo de chegada e a distância até o centro de referência do Estado do Amazonas



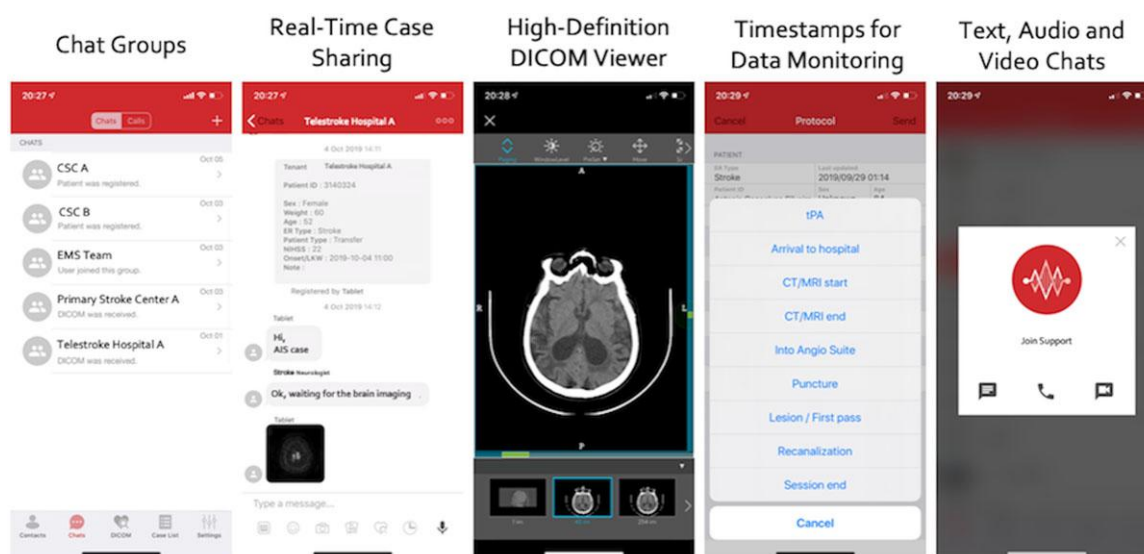
Fonte: Nôvo et al., 2023

Outro estudo realizado na região Sul do País, analisou o tempo pré-hospitalar e seu impacto sobre os desfechos neurológicos de pacientes vítimas de TCE moderado e grave nos primeiros 30 dias de evolução hospitalar. Os resultados indicaram que a variável “tempo pré-hospitalar”, aqui calculado pelo intervalo transcorrido entre o trauma até o momento de admissão no serviço de neurocirurgia, teve uma média de 91,77 minutos mesmo em situações em que houve atendimento em outras unidades de saúde. Também foi descrito que pacientes que evoluíram sem déficit apresentaram uma média de tempo pré-hospitalar de 58,5 minutos, enquanto os que evoluíram com déficit tiveram média de 102,3 minutos; já os pacientes que evoluíram a óbito apresentaram o maior intervalo, com média de 146,4 minutos entre o trauma e a chegada ao hospital de referência (Lara; Geraldini; Santangelo, 2023). Esse intervalo de tempo foi inferior aos encontrados na região norte do Ceará e no estudo realizado no Amazonas. Mesmo sem ser possível precisar a razão desta diferença no tempo de atendimento, esses dados sugerem ser possível obter maior agilidade no fluxo de atendimento às vítimas de TCE em contexto brasileiro.

A problemática do tempo de atendimento merece atenção da gestão de saúde municipal e estadual. As Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com TCE (Brasil, 2015), enfatizam a importância da rapidez e da eficácia do atendimento na cena do acidente para reduzir as intercorrências que possam desfavorecer o prognóstico do caso. Estudos também apontam que terapêuticas farmacológicas podem limitar a progressão de lesões secundárias quando administrados logo após evento traumático e destacam que o ideal seria, já no atendimento pré-hospitalar, buscar evitar ou reduzir os danos cerebrais secundários, que podem ser decorrentes de hipóxia, hipotensão e hipotermia acidental (Diaz-Arrastia *et al.*, 2014; Melo; Oliveira Filho, 2019).

Dentre as possibilidades de intervenção para dar celeridade ao fluxo de atendimento, reduzir custos e aprimorar a conduta em pacientes que dispensem internação em UTI ou intervenção neurocirúrgica está a telemedicina (Dasic *et al.*, 2022). No Brasil, um grupo de pesquisadores do Hospital das Clínicas de Porto Alegre desenvolveu um aplicativo de compartilhamento rápido de dados clínicos e de neuroimagem, visando agilizar a tomada de decisões em casos de AVC. O aplicativo possui função de chat, que permite a ativação de protocolos e informa simultaneamente toda a equipe de AVC sobre um novo caso no pronto-socorro ou nas unidades de internação, possibilitando discussões e decisões compartilhadas ao reduzir a barreira de distância para a comunicação. Também apresenta a função de registro de tempo para rastrear, monitorar e coletar os tempos de atendimento e os principais protocolos de AVC, além de função de visualização de imagens e troca de informações, permitindo consultas para outros hospitais. Conta ainda com sistema de vídeo bidirecional criptografado que permite teleconsultas por vídeo quando necessário. Os resultados apontaram a conduta adotada por meio das informações obtidas no aplicativo ser similar à conduta baseada na análise das informações coletadas presencialmente por especialistas na estação de trabalho dentro do hospital. Além disso, foi observada redução importante do intervalo de tempo da chegada do paciente ao pronto-socorro ao início do procedimento de trombólise nos casos em que ela era indicada (Martins *et al.*, 2020). O uso de aplicativos como este podem ser estratégias que agreguem qualidade de atendimento e rapidez ao fluxo de atendimento aos pacientes vítimas de TCE de regiões como a SRNOR.

Figura 12. Funções do aplicativo JOIN.



Fonte: Martins *et al.*, 2020

5.6 Aprendizados e Perspectivas acerca da Pesquisa Clínica

No que se refere à implementação de pesquisas clínicas, em especial de ensaios clínicos em países em desenvolvimento, como o Brasil, diversos são os obstáculos. Dificuldades relacionadas a capacidade financeira e humana, obstáculos éticos e regulatórios, falta de um ambiente de pesquisa adequado, barreiras operacionais e demandas concorrentes parecem ser os principais desafios (Alemayehu; Mitchell; Nikles, 2018; Djuricic, 2017). A Santa Casa de Misericórdia de Sobral, enquanto centro de pesquisa, enfrentou todos esses desafios acima citados na implementação do Projeto Biperideno. Além desses, ausência de informações decisivas para inclusão de participantes e dificuldade com o manejo do tempo entre evento traumático e a administração da primeira dose do medicamento ou placebo comprometeu sua colaboração como centro recrutador. A Santa Casa já participou de outras pesquisas clínicas multicêntricas, um exemplo foi a participação no estudo que criou o Biobanco de Acidente Vascular Cerebral de Joinville. Neste estudo foram incluídos dados de pacientes vítimas de AVC das cidades de Joinville, Sobral, Campo Grande, Sertãozinho e Canoas (Ferreira *et al.*, 2017). Neste estudo, o município de Sobral (CE) integrou-se como centro colaborador. A amostra local foi composta por 200 casos e 216 controles, com idade média dos pacientes foi de 67,1 anos e distribuição equilibrada entre os sexos (50% do sexo masculino). Observou-se predominância de indivíduos autodeclarados pardos (53,5%), seguidos de brancos (29,5%) e pretos (16%), refletindo o perfil demográfico característico da região Nordeste. No que se refere ao perfil clínico, a maioria dos casos correspondeu a acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, totalizando 194 pacientes (9,5% do total de casos do biobanco), além de quatro casos de hemorragia subaracnóidea. Entre os casos de AVC isquêmico, parte foi categorizada como de etiologia indeterminada por investigação incompleta, evidenciando desafios relacionados ao acesso a informações e à realização de exames diagnósticos completos nos diferentes cenários assistenciais. Os participantes incluídos no biobanco tiveram coleta padronizada de dados sociodemográficos, fatores de risco cardiovasculares, classificação etiológica do AVC, avaliação de gravidade clínica pela *National Institutes of Health Stroke Scale*, desfecho funcional pela escala de Rankin modificada, além de exames de neuroimagem e coleta de material biológico para extração de DNA. Assim, a inclusão de Sobral ampliou a diversidade geográfica, epidemiológica e genética da coorte, fortalecendo o potencial do biobanco para investigações multicêntricas sobre fatores de risco, subtipos etiológicos e bases genéticas do AVC no contexto brasileiro (Ferreira *et al.*, 2017). Entretanto, este estudo não se tratava de um ensaio clínico, mas sim de uma coorte prospectiva sem critérios de elegibilidade

dependentes de tempo ou de informações indisponíveis nos registros da Santa Casa.

Estudos envolvendo TCE acrescentam maior nível de complexidade aos ensaios clínicos. Características como heterogeneidade dos quadros (tanto das lesões como de suas fisiopatologias), janela terapêutica curta e fatores como idade, sexo e comorbidades prévias dificultam o controle de variáveis (Menon, 2009; Xiong; Mahmood; Chopp, 2013; Maas, 2016; Ahmed, 2022). Nesse sentido, pesquisas voltadas ao desenvolvimento de inovações terapêuticas no traumatismo cranioencefálico demandam uma mobilização que transcende os pesquisadores proponentes e as instituições de incentivo e fomento. O engajamento das equipes interdisciplinares de saúde mostra-se fundamental, sobretudo nas etapas de inclusão dos participantes e na aplicação adequada e padronizada dos protocolos de pesquisa (Goodlett *et al.*, 2020). As dificuldades encontradas não foram exclusivas da Santa Casa de Misericórdia de Sobral. A amostra inicial do Projeto Biperideno contava com 312 participantes. Em novembro de 2025, após 2 anos e 11 meses da inclusão do primeiro participante (ocorrida em janeiro de 2023), o projeto nacional contava com 218 participantes. Os centros que mais recrutaram foram o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - SP (118 participantes), a Associação Beneficente Santa Casa de Campo Grande - MS (45 participantes) e o Hospital Estadual de Urgência e Emergência de Vitória - ES (29 participantes).

Em termos de similaridade contextual, é possível fazer um paralelo entre a Associação Beneficente Santa Casa de Campo Grande e a Santa Casa de Misericórdia de Sobral a fim de inferir quais características da primeira podem ter influenciado no maior número de inclusões de participantes. Inicialmente, a Santa Casa de Campo Grande está localizada na capital do Estado do Mato Grosso do Sul, o que parece conferir ao hospital maior centralidade como referência em trauma. Sobral, apesar de ser destaque em áreas como saúde e educação, está localizada no interior do Estado do Ceará, o que pode acarretar maiores dificuldades financeiras, regulatórias e até de transporte. Nos Estados Unidos, por exemplo, as taxas de mortalidade por todas as causas de traumatismo cranioencefálico (TCE) são inferiores em áreas metropolitanas e apresentam aumento progressivo à medida que se avança para regiões mais rurais. Esses achados sugerem que maiores tempos de transporte e o acesso restrito aos serviços de atendimento pré-hospitalar podem estar diretamente associados às taxas mais elevadas de morbidade e mortalidade por TCE nessas localidades (Brown *et al.*, 2019).

Outra característica que pode ter favorecido o processo de recrutamento da Santa Casa de Campo Grande foi a presença de cursos de residência médica em Medicina de Emergência, Medicina Intensiva Adulto e Neurocirurgia, uma vez que essas especialidades médicas se

associam diretamente ao atendimento das vítimas de TCE.

Por fim, destaca-se como elemento de fundamental relevância o fato de a Santa Casa de Campo Grande contar com a presença e participação ativa de um centro de estudos (Escola de Saúde Santa Casa de Campo Grande) estruturado com colaboradoras remuneradas e diretamente responsáveis pela coordenação e condução do estudo no âmbito local. Tal estrutura organizacional favorece maior padronização dos procedimentos, monitoramento sistemático dos participantes e acompanhamento contínuo das etapas do protocolo. Conforme ressaltam Blight *et al.* (2019), a constituição de uma equipe técnica capacitada e dedicada exclusivamente às atividades de pesquisa está associada a maior rigor metodológico, contribuindo para a adequada execução das etapas de avaliação, seguimento e controle de qualidade dos dados. Adicionalmente, observou-se, nesse centro de pesquisa, a efetiva integração entre a equipe técnica responsável pelo estudo e a equipe assistencial, com atuação conjunta, articulada e coordenada no desenvolvimento das atividades clínicas e científicas, configurando elemento fundamental para a adequada condução de ensaios clínicos (Peckham *et al.*, 2018).

Iniciativas como a Escola de Saúde da Santa Casa de Campo Grande estão alinhadas à proposta do *Project Management Office* (PMO), uma estrutura organizacional destinada a padronizar, coordenar e supervisionar os processos relacionados à condução de estudos clínicos, assegurando conformidade regulatória, qualidade metodológica e eficiência operacional. O PMO pode auxiliar pesquisadores e gestores na ampliação da eficiência dos estudos clínicos por meio da centralização e consolidação de projetos. Ademais, favorece a otimização da alocação de recursos, a padronização de métodos e processos, bem como o fortalecimento das atividades de monitoramento, auditoria e gerenciamento de dados, contribuindo para maior controle, qualidade e reprodutibilidade das pesquisas (Aghayan *et al.*, 2013).

A Santa Casa de Misericórdia de Sobral, por ser hospital de ensino e referência em atendimento especializado e de alta complexidade poderia se beneficiar da implementação de um PMO. Houston e Kennedy (2007) relatam a experiência de implementação de um PMO no *Department of Clinical Research Informatics*. Segundo os autores, o PMO deve ser implantado de forma gradual, iniciando com equipe reduzida e metodologia padronizada aplicada aos principais projetos, expandindo conforme a maturidade organizacional. O apoio da alta administração é essencial para sua consolidação e aceitação. A revisão contínua dos processos, a padronização de documentos, o treinamento consistente e a comunicação clara sobre o papel do PMO favorecem a adesão institucional. A definição adequada da estrutura de reporte e das responsabilidades facilita sua efetividade. O sucesso inicial fortalece a credibilidade do

escritório, mas exige planejamento para lidar com o aumento da demanda, sempre valorizando os membros da equipe como especialistas.

Ensaio clínico, em todo o mundo, são considerados "padrão-ouro" para a avaliação de tratamentos e devem servir como referência para a tomada de decisão por médicos e profissionais da saúde no que diz respeito à conduta utilizada (Bothwell *et al.*, 2016). Desse modo, dado o valor que apresentam, parece justo que todos os esforços possíveis sejam empregados em prol de sua realização. Para além dos benefícios diretos do ensaio clínico que deu origem a essa tese, que tem buscado novos tratamentos profiláticos para a epilepsia pós-traumática, estudos deste porte geram desdobramentos acadêmicos importantes como a oportunidade de compartilhar conhecimento com especialistas de diferentes centros de ensino, pesquisa e assistência, fomentar a pesquisa regional e incentivar pesquisadores locais a desenvolverem tanto a cultura de pesquisa como novos estudos clínicos, além de estimular o interesse e o engajamento de estudantes de graduação na pesquisa científica. Do ponto de vista institucional, a Santa Casa de Misericórdia de Sobral e a Superintendência da Região de Saúde Norte - SRNOR se beneficiam ao dispor de dados que permitem analisar o fluxo de acesso e a assistência prestada, possibilitando o aprimoramento dos protocolos de atendimento em urgência e emergência às vítimas de TCE, bem como o embasamento científico para o fortalecimento e a qualificação das políticas institucionais vigentes (Mello *et al.*, 2017). Soma-se a isso a oportunidade de promover a conscientização de profissionais e da população assistida sobre a importância do engajamento e do compromisso com a assistência em saúde e com as pesquisas científicas. No entanto, tudo isso requer tempo, consistência, persistência e interesse de profissionais, pacientes, instituições e gestão pública.

6 CONCLUSÃO

Este estudo teve como propósito identificar e analisar aspectos do fluxo de atendimento a pacientes com TCE que poderiam repercutir no atendimento e no manejo terapêutico bem como no delineamento e na condução do ensaio clínico “Biperideno para Prevenção de Epilepsia em Pacientes com Traumatismo Cranioencefálico”. Os resultados obtidos indicaram que, apesar do fluxo regional de acesso ao trauma estar estruturado, as ausências de informações críticas e a demora da chegada de pacientes comprometeram a condução do Projeto Biperideno na Santa Casa de Sobral, especialmente devido à chegada tardia de pacientes fora da janela terapêutica. Além disso é possível ainda inferir que esses entraves também podem impactar na tomada de decisão clínica, na implementação da terapêutica adequada e, consequentemente, no prognóstico dos pacientes vítimas de TCE. Esses achados apontam para a necessidade de qualificação das equipes, padronização documental e adoção de estratégias tecnológicas que favoreçam a comunicação interinstitucional, contribuindo para a melhoria da assistência e para a viabilidade de futuros estudos multicêntricos. No que se refere aos objetivos específicos propostos, foram observados os seguintes resultados:

Objetivo específico 1 - Identificar se as informações relativas à gravidade do quadro são registradas pelas equipes de saúde que compõem o fluxo de atendimento ao paciente vítima de TCE nas cidades que integram a Superintendência da Região de Saúde Norte – SRNOR.

Os resultados indicaram que informações sobre gravidade não são registradas em mais de 80% dos casos na cena do trauma e em quase 30% dos casos nas unidades de saúde de primeiro atendimento. Outro resultado encontrado foi a disparidade de gênero na avaliação da gravidade dos casos. Pessoas do sexo masculino apresentaram mais chances de ter essa variável examinada tanto na cena do trauma como nas unidades de primeiro atendimento.

Objetivo específico 2 - Analisar o tempo de atendimento ao paciente vítima de TCE nas cidades que integram a Superintendência da Região de Saúde Norte – SRNOR.

Foi observada ausência de informações essenciais para o manejo clínico e elegibilidade no ensaio, como horário do trauma (28,2% dos casos) e horário de admissão na unidade de primeiro atendimento (49,1%). Nos casos em que essas variáveis eram registradas, o tempo decorrido entre a ocorrência do trauma e a chegada à Santa Casa para os pacientes encaminhados diretamente para o hospital de referência terciária foi quatro vezes menor quando

comparado ao tempo dos pacientes que passaram por hospital de pequeno ou médio porte ou por uma UPA. Verificou-se que pacientes com pontuações mais baixas na ECG e sedados chegaram mais rapidamente aos serviços especializados, sugerindo priorização dos quadros graves, e que o tempo de chegada ao hospital terciário se correlacionou com a distância geográfica.

Objetivo específico 3 - Caracterizar o perfil epidemiológico e causas de trauma dos pacientes atendidos por TCE na Santa Casa de Misericórdia de Sobral.

A maioria dos pacientes vítimas de TCE atendidos na Santa Casa de Sobral era proveniente das demais cidades da macrorregião (81%). A média de idade foi de 43,1 anos e a maior parte era do sexo masculino (81%). Do número total, apenas 6,1% eram menores de idade e 15,6% eram idosos, sendo a maior parte de adultos jovens, adultos e pessoas de meia idade (78,2%). Mais de 70% dos traumas envolveram acidentes de trânsito e predominaram acidentes motociclísticos sem uso de capacete. Os traumas ocorreram sobretudo na madrugada, período associado a maior gravidade do quadro clínico. Embora a maioria dos casos tenha sido classificada como leve, os acidentes de trânsito apresentaram maior gravidade neurológica no atendimento pré-hospitalar. O uso de capacete não mostrou associação estatisticamente significativa com a gravidade, possivelmente devido a dados ausentes. Na tomografia, contusão cerebral e hemorragia intraparenquimatosa, principalmente esta última, foram associadas a maior gravidade.

Objetivo específico 4 - Compreender como as características do fluxo de atendimento podem comprometer a realização de estudos clínicos que busquem caracterizar, inferir e implementar melhores protocolos de atendimento ou novas terapêuticas voltadas para o TCE.

A ausência de informações decisivas para inclusão de participantes e a dificuldade com o manejo do tempo entre o evento traumático e a administração da primeira dose do medicamento ou placebo comprometeu a colaboração da Santa Casa de Sobral como centro recrutador.

REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Gerência Geral de Medicamentos Disponível e Produtos Biológicos. Relatório de atividades da COPEC: 2017. Brasília, DF: Anvisa, 2018a. em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/2492458/Relat%C3%B3rio+de+atividades+da+COPEC+-+2017/e526bb47-33ec-483d-b774da9eda09bb0a>. Acesso em: 11 nov. 2018.
- AGHAYAN, H. R. et al. Project Management Office in Clinical Research Projects. **Archives of Neuroscience**, v. 1, n. 1, p. 3–6, 10 abr. 2013.
- AGUILAR-FUENTES, V.; OROZCO-PUGA, P.; JIMÉNEZ-RUIZ, A. The Glasgow Coma Scale: 50-year anniversary. **Neurological Sciences**, 4 mar. 2024.
- AHMED, Z. Current Clinical Trials in Traumatic Brain Injury. **Brain Sciences**, v. 12, n. 5, p. 527, 21 abr. 2022.
- ALEMAYEHU, C.; MITCHELL, G.; NIKLES, J. Barriers for conducting clinical trials in developing countries- a systematic review. **International Journal for Equity in Health**, v. 17, n. 1, 22 mar. 2018.
- ALMEIDA, P. F. et al. Redes regionalizadas e garantia de atenção especializada em saúde: a experiência do Ceará, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, n. 12, p. 4527–4540, dez. 2019.
- BADHIWALA, J. H.; WILSON, J. R.; FEHLINGS, M. G. Global burden of traumatic brain and spinal cord injury. **The Lancet Neurology**, v. 18, n. 1, p. 24–25, jan. 2019.
- BÁEZ, A. et al. Predictive Effect of Out-of-Hospital Time in Outcomes of Severely Injured Young Adult and Elderly Patients. v. 21, n. 6, p. 427–430, 1 dez. 2006.
- BENASSI, S. K. et al. Two decades of research towards a potential first anti-epileptic drug. **Seizure**, v. 90, p. 99–109, 1 ago. 2021.
- BICK, H. et al. Traumatic brain injury in the elderly with high Glasgow coma scale and low injury severity scores: Factors influencing outcomes. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 51, p. 354–357, jan. 2022.
- BITTENCOURT, S. et al. Modification of the natural progression of epileptogenesis by means of biperiden in the pilocarpine model of epilepsy. **Epilepsy Research**, v. 138, p. 88–97, 29 out. 2017.
- BOTHWELL, L. E. et al. Assessing the Gold Standard — Lessons from the History of

RCTs. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 22, p. 2175–2181, 2 jun. 2016.

BRADY, R. D. et al. Modelling traumatic brain injury and posttraumatic epilepsy in rodents. **Neurobiology of Disease**, v. 123, p. 8–19, mar. 2019.

BRASIL. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. **Regulação em Saúde**. CONASS, Brasília, DF, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Composição. Secretaria Executiva. **Proadi-SUS Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (Proadi-SUS)**. Brasília, DF, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/se/proadi-sus>. Acesso em: 10 set. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 1.559, de 1 de agosto de 2008. Institui a Política Nacional de Regulação do Sistema Único de Saúde (SUS)**. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2 ago. 2008. Seção 1, p. 74. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2008/prt1559_01_08_2008.html. Acesso em: 25 jan. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Diretrizes de atenção à reabilitação da pessoa com traumatismo cranioencefálico. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas**. Brasília, DF, 2015. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/s/saude-da-pessoa-com-deficiencia/publicacoes/diretrizes-de-atencao-a-reabilitacao-da-pessoa-com-traumatismo-cranioencefalico.pdf/view#:~:text=Diretrizes%20%2D%20Aten%C3%A7%C3%A3o%20%C3%A0%20Reabilita%C3%A7%C3%A3o%20da%20Pessoa,pontos%20de%20aten%C3%A7%C3%A3o%20da%20rede%20de%20Sa%C3%BA>. Acesso em: 03 set. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde Departamento de Ciência e Tecnologia. **Plano de Ação de Pesquisa Clínica no Brasil. Coleção Institucional do Ministério da Saúde**. Brasília, DF, 2020. Disponível em: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_acao_pesquisa_clinica_brasil.pdf. Acesso em: 15 de jan. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Departamento de Cooperação Técnica e Desenvolvimento em Saúde. **Manual do Proadi-SUS: manual técnico de orientação para elaboração, análise e prestação de contas dos projetos do Proadi-SUS**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **DATASUS**. Tabnet. Brasília, DF, 2025. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>. Acesso em: 29 ago. 2025.

BRASIL. Presidência da República. **Constituição da República Federativa do Brasil**. Brasília, DF: Presidência da República, 1988.

BRENNAN, P. M.; MURRAY, G. D.; TEASDALE, G. M. Simplifying the use of

prognostic information in traumatic brain injury. Part 1: The GCS-Pupils score: an extended index of clinical severity. **Journal of Neurosurgery**, v. 128, n. 6, p. 1612–1620, jun. 2018.

BLIGHT, A. R. et al. The challenge of recruitment for neurotherapeutic clinical trials in spinal cord injury. **Spinal Cord**, v. 57, n. 5, p. 348–359, 8 abr. 2019.

BROWN, J. B. et al. Geographical disparity and traumatic brain injury in America: Rural areas suffer poorer outcomes. **Journal of Neurosciences in Rural Practice**, v. 10, n. 01, p. 10–15, jan. 2019.

CAO, J. et al. Standardized Note Templates Improve Electronic Medical Record Documentation of Neurovascular Examinations for Pediatric Supracondylar Humeral Fractures. **JBJS Open Access**, v. 2, n. 4, p. e0027, 5 out. 2017.

CAPONI, S. Covid-19 no Brasil: entre o negacionismo e a razão neoliberal. **Estudos Avançados**, v. 34, n. 99, p. 209–224, ago. 2020.

CARLOZZI, Noelle E. et al. An examination of the Wechsler Adult Intelligence Scales, (WAIS-IV) in individuals with complicated mild, moderate and Severe traumatic brain injury (TBI). **The Clinical Neuropsychologist**, v. 29, n. 1, p. 21-37, 2015.

CARTERI, R. B. K.; SILVA, R. A. DA. Traumatic brain injury hospital incidence in Brazil: an analysis of the past 10 years. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 33, n. 2, 2021.

CEARÁ. Secretaria de Saúde do Estado do Ceará. Institucional. Regionalização. **Plano de Saúde Regional 2023-2027 (Região de Sobral – CE)**. Fortaleza, CE, 2023. Disponível em: <https://www.saude.ce.gov.br/institucional/regionalizacao/>. Acesso em: 15 de set. 2025.

CEARÁ. Secretaria de Saúde do Estado do Ceará. **Protocolo do primeiro atendimento ao paciente com suspeita de AVC**. Fortaleza, CE, 2024. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2024/09/PROTOCOLO_DO_PRIMEIRO_ATENDIMENTO_AO_PACIENTE_COM_SUSPEITA_DE_AVC_.pdf. Acesso em: 2 fev. 2026.

CHAWDA, M. N. et al. Predicting outcome after multiple trauma: which scoring system? **Injury**, v. 35, n. 4, p. 347–358, abr. 2004.

CHEN, C.-H. et al. Association between prehospital time and outcome of trauma patients in 4 Asian countries: A cross-national, multicenter cohort study. **PLOS Medicine**, v. 17, n. 10, p. e1003360, 6 out. 2020.

COWLEY, R. A. A total emergency medical system for the State of Maryland. **Maryland State Medical Journal**, v. 24, n. 7, p. 37–45, 1975.

DASIC, D. et al. A scoping review on the challenges, improvement programs, and relevant output metrics for neurotrauma services in major trauma centers. **Surgical Neurology International**, v. 13, p. 171, 29 abr. 2022.

DIAZ-ARRASTIA, R. et al. Pharmacotherapy of Traumatic Brain Injury: State of the Science and the Road Forward: Report of the Department of Defense Neurotrauma Pharmacology Workgroup. **Journal of Neurotrauma**, v. 31, n. 2, p. 135–158, 15 jan. 2014.

DINH, M. M. et al. Redefining the golden hour for severe head injury in an urban setting: The effect of prehospital arrival times on patient outcomes. **Injury**, v. 44, n. 5, p. 606–610, maio 2013.

DJURISIC, S. et al. Barriers to the conduct of randomised clinical trials within all disease areas. **Trials**, v. 18, 1 ago. 2017.

EMAMI, P. et al. Impact of Glasgow Coma Scale score and pupil parameters on mortality rate and outcome in pediatric and adult severe traumatic brain injury: a retrospective, multicenter cohort study. **Journal of Neurosurgery**, v. 126, n. 3, p. 760–767, mar. 2017.

FAST MEDIC – Sistemas de Gestão em Saúde Ltda. **Sistema de Gestão para a Saúde**. Disponível em: <https://www.fastmedic.com.br/sistema>. Acesso em: 25 jan. 2026.

FERREIRA, L. E. et al. Joinville stroke biobank: study protocol and first year's results. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 75, n. 12, p. 881–889, dez. 2017.

FIELD, Andy. **Descobrimdo a estatística usando o SPSS**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.

FISHER, R. S. An overview of the 2017 ILAE operational classification of seizure types. **Epilepsy & Behavior**, v. 70, p. 271–273, maio 2017.

FORESTI *et al.* Biperiden for prevention of post-traumatic epilepsy: A protocol of a double-blinded placebo-controlled randomized clinical trial (BIPERIDEN trial). **PLOS ONE**, v. 17, n. 9, p. e0273584–e0273584, 9 set. 2022.

FORESTI, M. L. et al. Initial clinical evidence on biperiden as antiepileptogenic after traumatic brain injury—a randomized clinical trial. **Frontiers in Neurology**, v. 15, 7 ago. 2024.

FUKUJIMA, M. O Traumatismo Cranioencefálico na Vida do Brasileiro. **Revista Neurociências**, v. 21, p. 173–174, 2 jul. 2013.

GOLD, P. Acetylcholine modulation of neural systems involved in learning and memory. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 80, n. 3, p. 194–210, nov. 2003.

GOMES, R. DE P. et al. Ensaios clínicos no Brasil: competitividade internacional e desafios. **web.bndes.gov.br**, 1 set. 2012. Acesso em: 15 jan. 2026.

GOODLETT, D. et al. Site engagement for multi-site clinical trials. **Contemporary Clinical Trials Communications**, v. 19, p. 100608, set. 2020.

GRAVESTEIJN, B. Y. et al. Prehospital Management of Traumatic Brain Injury across Europe: A CENTER-TBI Study. **Prehospital Emergency Care**, v. 25, n. 5, p. 1–15, 1 out. 2020.

GUERREIRO, J. V.; BRANCO, M. A. F. Dos pactos políticos à política dos pactos na saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, n. 3, p. 1689–1698, mar. 2011.

GUPTE, R. et al. Sex Differences in Traumatic Brain Injury: What We Know and What We Should Know. **Journal of Neurotrauma**, v. 36, n. 22, p. 3063–3091, 15 nov. 2019.

HAAM, J.; YAKEL, J. L. Cholinergic modulation of the hippocampal region and memory function. **Journal of Neurochemistry**, v. 142, n. 2, p. 111–121, ago. 2017.

HARRIS, P. A. *et al.* Research electronic data capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. **Journal of Biomedical Informatics**, v. 42, n. 2, p. 377–381, abr. 2009.

HÄRTL, R. et al. Direct Transport Within An Organized State Trauma System Reduces Mortality in Patients With Severe Traumatic Brain Injury. **The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care**, v. 60, n. 6, p. 1250–1256, jun. 2006.

HASSELMO, M. E. The role of acetylcholine in learning and memory. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 16, n. 6, p. 710–715, dez. 2006.

HUGENTOBLER, Jason A. et al. Physical therapy intervention strategies for patients with prolonged mild traumatic brain injury symptoms: a case series. **International journal of sports physical therapy**, v. 10, n. 5, p. 676, 2015.

HULLEY, S. B.; CUMMINGS, S. R.; BROWNER, W. S.; GRADY, D. G.; NEWMAN, T. B. **Delineando a pesquisa clínica**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

HUNT, R. F.; BOYCHUK, J. A.; SMITH, B. N. Neural circuit mechanisms of post-traumatic epilepsy. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 7, 2013.

INAN, O. T. et al. Digitizing clinical trials. **npj Digital Medicine**, v. 3, n. 1, 31 jul. 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Estimativas da população residente para os municípios e para as Unidades da Federação brasileiras com data de referência em 1º de julho de 2025**. Rio de Janeiro: IBGE, 2025. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br>>. Acesso em: 03 fev. 2026.

INTERFARMA – Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. **Pesquisa Clínica 2025**. São Paulo: Interfarma, 2025b. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/wp-content/uploads/2026/01/INDICADORES_DE_PESQUISA_CLINICA_2025_OnePager.pdf>. Acesso em: 16 jan. 2026.

INTERFARMA – Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. **Panorama da pesquisa clínica no Brasil e no mundo**. São Paulo: Interfarma, 2025a. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/espaco-interfarma/biblioteca/> Acesso em: 15 jan. 2026.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). **ICH E6(R3): Guideline for Good Clinical Practice**. Geneva: ICH, 2023. Disponível em: <<https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>>. Acesso em: 27 jan. 2026.

JAEGGER, X. **Modelos animais de disfunção colinérgica: papel da acetilcolina na cognição**. 2010. Tese (Doutorado em Farmacologia Bioquímica e Molecular) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2010. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/items/9a59ed6c-67b5-4d21-a533-c41155e95b05>. Acesso em: 10/08/2025.

JENNETT, B. et al. Predicting outcome in individual patients after severe head injury. **The Lancet**, v. 307, n. 7968, p. 1031–1034, maio 1976.

KARLANDER, M.; LJUNGQVIST, J.; ZELANO, J. Post-traumatic epilepsy in adults: a nationwide register-based study. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 92, n. 6, p. 617–621, 9 mar. 2021.

KIM, J. A. et al. Epileptiform activity in traumatic brain injury predicts post-traumatic epilepsy. **Annals of Neurology**, v. 83, n. 4, p. 858–862, abr. 2018.

KIM, J. et al. Does Prehospital Time Influence Clinical Outcomes in Severe Trauma Patients?: A Cross Sectional Study. **Prehospital Emergency Care**, v. 21, n. 4, p. 466–475, 10 maio 2017.

KLINKENBERG, I.; SAMBETH, A.; BLOKLAND, A. Acetylcholine and attention. **Behavioural brain research**, v. 221, n. 2, p. 430–42, 2011.

LADAK, A. A.; ENAM, S. A.; IBRAHIM, M. T. A Review of the Molecular Mechanisms of Traumatic Brain Injury. **World Neurosurgery**, v. 131, p. 126–132, nov. 2019.

LARA, D.; GERALDINI, P.H.G.; SANTANGELO, R.P.S. Avaliação do tempo pré-hospitalar e evolução neurológica em 30 dias de pacientes vítimas de traumatismo cranioencefálico moderado e grave. **J Bras Neurocirur**, v. 34, n. 2, p. 160–167, 1 jan. 2023.

LEITE, K. F. et al. Effect of implementing care protocols on acute ischemic stroke

outcomes: a systematic review. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 81, n. 02, p. 173–185, fev. 2023.

LIMA, L. D. DE et al. Regionalização e acesso à saúde nos estados brasileiros: condicionantes históricos e político-institucionais. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, n. 11, p. 2881–2892, nov. 2012.

LÖSCHER, W.; HIRSCH, L. J.; SCHMIDT, D. The enigma of the latent period in the development of symptomatic acquired epilepsy — Traditional view versus new concepts. **Epilepsy & Behavior**, v. 52, p. 78–92, nov. 2015.

LULLA, A. et al. Prehospital Guidelines for the Management of Traumatic Brain Injury – 3rd Edition. **Prehospital Emergency Care**, v. 27, n. 5, p. 1–32, 20 abr. 2023.

MAAS, A. Traumatic brain injury: Changing concepts and approaches. **Chinese Journal of Traumatology**, v. 19, n. 1, p. 3–6, fev. 2016.

MARTIN, R. M. et al. Traumatic hemorrhagic brain injury: impact of location and resorption on cognitive outcome. **Journal of Neurosurgery**, v. 126, n. 3, p. 796–804, mar. 2017.

MARTINS, S. et al. Validation of a smartphone application in the evaluation and treatment of acute stroke in a comprehensive stroke center. **Stroke**, v. 51, n. 1, 2020.

MCFADYEN, C. A. et al. Apolipoprotein E4 Polymorphism and Outcomes from Traumatic Brain Injury: A Living Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Neurotrauma**, 17 set. 2019.

MCHUGH, Mary L. Interrater reliability: the kappa statistic. **Biochemia medica**, v. 22, n. 3, p. 276–282, 2012.

MELLO, G. A. et al. O processo de regionalização do SUS: revisão sistemática. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n. 4, p. 1291–1310, abr. 2017.

MELO, José Roberto Tude; OLIVEIRA FILHO, Jamary; SEVERINO. Traumatismo Cranioencefálico. In: GAGLIARDI, Rubens; TAKAYANAGUI, Osvaldo (org.). **Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia**. Porto Alegre: GEN Guanabara Koogan, 2019.

MENDONCA, Guilherme S.; SANDER, Josemir W. Post traumatic epilepsy: there is still much to learn. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 77, n. 6, p. 373–374, 2019.

MENON, D. K. Unique challenges in clinical trials in traumatic brain injury. **Critical Care Medicine**, v. 37, n. Supplement, p. S129–S135, jan. 2009.

MERCHÁN-HAMANN, E.; TAUIL, P. L. Proposta de classificação dos diferentes tipos de estudos epidemiológicos descritivos. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, n. 1, 2021.

MOHAMADPOUR, M.; WHITNEY, K.; BERGOLD, P. J. The Importance of Therapeutic

Time Window in the Treatment of Traumatic Brain Injury. **Frontiers in Neuroscience**, v. 13, 23 jan. 2019.

NARAYANAN, J. et al. Structured clinical documentation in the electronic medical record to improve quality and to support practice-based research in epilepsy. **Epilepsia**, v. 58, n. 1, p. 68–76, 19 nov. 2016.

NEWGARD, C. D. et al. Emergency Medical Services Intervals and Survival in Trauma: Assessment of the “Golden Hour” in a North American Prospective Cohort. **Annals of Emergency Medicine**, v. 55, n. 3, p. 235–246.e4, mar. 2010.

NÔVO *et al.* Neurosurgical Emergencies in the Amazon: An Epidemiologic Study of Patients Referred by Air Transport for Neurosurgical Evaluation at a Referral Center in Amazonas. **World neurosurgery**, v. 173, p. e359–e363, 1 maio 2023.

PAIM, J. S. *et al.* O sistema de saúde brasileiro: história, avanços e desafios. **Lancet**, v. 1, p. 11–31, 2011.

PATRICK-LAKE, B. Patient engagement in clinical trials: The Clinical Trials Transformation Initiative’s leadership from theory to practical implementation. **Clinical Trials: Journal of the Society for Clinical Trials**, v. 15, n. 1_suppl, p. 19–22, fev. 2018.

PECKHAM, E. et al. Successful recruitment to trials: findings from the SCIMITAR+ Trial. **Trials**, v. 19, n. 1, 19 jan. 2018.

PEITER, C. C.; LANZONI, G. M. DE M.; OLIVEIRA, W. F. DE. Regulação em saúde e promoção da equidade: o Sistema Nacional de Regulação e o acesso à assistência em um município de grande porte. **Saúde em Debate**, v. 40, n. 111, p. 63–73, dez. 2016.

PEREIRA, H. A. A.; BENASSI, S. K.; ARAUJO, L. E. M. Plastic Changes and Disease-modifying Effects of Scopolamine in the Pilocarpine Model of Epilepsy in Rats. **Epilepsia**, v. 46, n. s5, p. 118–124, 29 jun. 2005.

PINGUE, Valeria; MELE, Chiara; NARDONE, Antonio. Post-traumatic seizures and antiepileptic therapy as predictors of the functional outcome in patients with traumatic brain injury. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1–12, 2021.

Proadi-SUS. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/se/proadi-sus>>. Acesso em: 08/08/2025.

PUSHPAKOM, S. et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 18, n. 1, p. 41–58, 12 out. 2018.

REDELL, J. B. *et al.* Traumatic brain injury and hippocampal neurogenesis: Functional implications. **Experimental Neurology**, v. 331, p. 113372, set. 2020.

REITH, F. C. et al. Factors Influencing the Reliability of the Glasgow Coma Scale: A Systematic Review. **Neurosurgery**, v. 80, n. 6, p. 829–839, 15 mar. 2017.

RESENDE, H. M. et al. Current scenario and future perspectives of clinical research in Brazil: a national survey. **Ecancermedicalscience**, v. 17, 23 nov. 2023.

ROYAL SOCIETY. Research System, Culture And Funding. Londres, UK, 2025. Disponível em: <<https://royalsociety.org/current-topics/research-system-culture/>>.

SAIJA, A. et al. The effect of concussive head injury on central cholinergic neurons. **Brain Research**, v. 452, n. 1, p. 303–311, 14 jun. 1988.

SANDERSON, A. L.; BURNS, J. P. Clinical Documentation for Intensivists. **Critical Care Medicine**, v. 48, n. 4, p. 579–587, abr. 2020.

SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SOBRAL. Institucional. Histórico. Sobral, CE, 2023. Disponível em: <https://www.stacasa.com.br/index.php/institucional/historico>. Acesso em: 12 de set. 2025.

SANTANA, R. S.; LEITE, S. N. Prioridades da pesquisa clínica com medicamentos no Brasil e as doenças da pobreza. **Revista Pan-Americana de Saúde Pública**, v. 40, n. 5, p. 356-362, Nov. 2016.

SANTOS, J.A. **Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS):** reconfiguração das relações público-privada e avanço da filantropia mercantil no setor da saúde. 2021. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Universidade de São Paulo. São Paulo, 2021. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/item/003062344>. Acesso em: 15/08/2025.

SANTOS, L. Região de saúde e suas redes de atenção: modelo organizativo-sistêmico do SUS. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n. 4, p. 1281–1289, abr. 2017.

SARTER, M. et al. Deterministic functions of cortical acetylcholine. **European Journal of Neuroscience**, v. 39, n. 11, p. 1912–1920, 1 jun. 2014.

SARTER, M.; PARIKH, V. Choline transporters, cholinergic transmission and cognition. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 6, n. 1, p. 48–56, jan. 2005.

SCHMIDT, D.; LOSCHER, W. Drug Resistance in Epilepsy: Putative Neurobiologic and Clinical Mechanisms. **Epilepsia**, v. 46, n. 6, p. 858–877, jun. 2005.

SCHULZ, K. F.; ALTMAN, D. G.; MOHER, D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. **BMC Medicine**, v. 8, n. 1, 24 mar. 2010.

SEMPLE, B. D. et al. Affective, neurocognitive and psychosocial disorders associated with traumatic brain injury and post-traumatic epilepsy. **Neurobiology of Disease**, v. 123, p. 27–41, mar. 2019.

SHARMA, S. et al. Neuropathophysiological Mechanisms and Treatment Strategies for Post-traumatic Epilepsy. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 14, 23 fev. 2021.

SHIN, S. S.; DIXON, C. E. Alterations in Cholinergic Pathways and Therapeutic Strategies Targeting Cholinergic System after Traumatic Brain Injury. **Journal of Neurotrauma**, v. 32, n. 19, p. 1429–1440, out. 2015.

SILVA, R. et al. Trends in research involving human beings in Brazil. **PubMed**, v. 37, n. 2, p. 118–24, 1 fev. 2015.

SILVA; GOMES. Impasses no processo de regionalização do SUS: tramas locais. **Saúde e Sociedade**, v. 22, n. 4, p. 1106–1116, 1 dez. 2013.

SILVER, Jonathan M.; MCALLISTER, Thomas W.; ARCINIEGAS, David B. (Ed.). **Textbook of traumatic brain injury**. American Psychiatric Pub, 2018.

SPAITE, D. W. et al. Association of Statewide Implementation of the Prehospital Traumatic Brain Injury Treatment Guidelines With Patient Survival Following Traumatic Brain Injury. **JAMA Surgery**, v. 154, n. 7, p. e191152, 17 jul. 2019.

TEASDALE, G.; JENNETT, B. Assessment of coma and impaired consciousness. **The Lancet**, v. 304, n. 7872, p. 81–84, 13 jul. 1974.

THE CRASH-3 TRIAL COLLABORATORS. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. **The Lancet**, v. 394, n. 10210, p. 1713–1723, 2019.

TORAB-MIANDOAB, A. et al. The impact of electronic medical records on clinical documentation: A case study. **Journal of Education and Health Promotion**, v. 14, n. 1, jun. 2025.

UDEKWU, P. et al. Glasgow Coma Scale Score, Mortality, and Functional Outcome in Head-Injured Patients. **The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care**, v. 56, n. 5, p. 1084–1089, maio 2004.

VALE, Lara Oliveira Bona et al. Análise das características de indivíduos com sequelas de traumatismo cranioencefálico (TCE) em um centro de referência em reabilitação. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 54, n. 2, 2018.

VAN WIJNGAARDEN, J. D. H. et al. Do centres with well-developed protocols, training and infrastructure have higher rates of thrombolysis for acute ischaemic stroke? **QJM**, v. 104, n. 9, p. 785–791, 24 maio 2011.

VARNDELL, W.; ELLIOTT, D.; FRY, M. The validity, reliability, responsiveness and

applicability of observation sedation-scoring instruments for use with adult patients in the emergency department: A systematic literature review. **Australasian Emergency Nursing Journal**, v. 18, n. 1, p. 1–23, fev. 2015.

VARVEL, N. H.; JIANG, J.; DINGLELINE, R. Candidate Drug Targets for Prevention or Modification of Epilepsy. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 55, n. 1, p. 229–247, 6 jan. 2015.

VILLENA-RUEDA, B. E. *et al.* miR-9-5p is Downregulated in Serum Extracellular Vesicles of Patients Treated with Biperiden After Traumatic Brain Injury. **Molecular Neurobiology**, v. 61, n. 11, p. 9595–9607, 26 abr. 2024.

WOLF, J. A. *et al.* Traumatic Axonal Injury Induces Calcium Influx Modulated by Tetrodotoxin-Sensitive Sodium Channels. **The Journal of Neuroscience**, v. 21, n. 6, p. 1923–1930, 15 mar. 2001.

XIONG, Y.; MAHMOOD, A.; CHOPP, M. Animal models of traumatic brain injury. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 14, n. 2, p. 128–142, 1 fev. 2013.

ZHANG, J. K. *et al.* The message of the Glasgow Coma Scale: a comprehensive bibliometric analysis and systematic review of clinical practice guidelines spanning the past 50 years. **World Neurosurgery**, v. 185, 1 mar. 2024.

ZUERCHER, M. *et al.* The use of Glasgow Coma Scale in injury assessment: A critical review. **Brain Injury**, v. 23, n. 5, p. 371–384, jan. 2009.

ANEXO A

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE SOBRAL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Biperideno para prevenção de epilepsia em pacientes com traumatismo crânio-encefálico.

Pesquisador: Keven Ferreira da Ponte

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 39005920.8.2008.8109

Instituição Proponente: Santa Casa de Misericórdia de Sobral

Patrocinador Principal: Sociedade Beneficente de Senhoras Hospital Sírio-Libanês

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.393.328

Apresentação do Projeto:

Este projeto trata-se de um ensaio clínico randomizado multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, classificado como estudo clínico de fase 3. O planejamento do estudo seguirá as recomendações do Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT Statement) [Schulz 2010]. A presente proposta além de tipificar um clinical trial, busca entender os mecanismos básicos da EPT e de sua prevenção. O projeto já foi avaliado pelo Comitê de Ética do centro coordenador e patrocinador da pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

- Objetivo Geral

Avaliar os efeitos (benefícios e riscos) e a custo-efetividade do uso de biperideno para prevenção de epilepsia pós-traumática (EPT) em pacientes com traumatismo crânio-encefálico (TCE) e hemorragia intraparenquimatosa confirmada.

Objetivos Específicos

1. Avaliar a efetividade do biperideno para prevenção de EPT.
2. Avaliar a segurança do biperideno para prevenção de EPT.
3. Avaliar a custo-efetividade do biperideno para prevenção de EPT.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores indicam que:

Riscos:

Nesta pesquisa os riscos são mínimos, contudo ressaltamos alguns pontos que podem gerar algum desconforto. O Biperideno já é um medicamento aprovado e utilizado no tratamento de pacientes com Doenças de Parkinson. Todo medicamento possui risco em sua utilização. Para diminuir este risco o participante de pesquisa será constantemente monitorado e a qualquer sinal de que o medicamento possa estar causando mal à saúde o tratamento será imediatamente interrompido. Riscos associados com a coleta de sangue incluem: dor, hematoma, ou outro desconforto no local da coleta. Raramente desmaio ou infecções no local de punção podem ocorrer. Para minimizar os desconfortos utilizaremos o mesmo acesso intravenoso do paciente. O participante de pesquisa também pode se sentir desconfortável durante a realização do questionário de qualidade de vida. A equipe deste projeto será treinada para a aplicação do mesmo e fará de tudo para que qualquer desconforto seja evitado. Durante a realização de tomografia computadorizada ou ressonância magnética pode se ter a sensação de claustrofobia. Orientamos que se estes desconfortos ocorram que o participante de pesquisa comunique o médico e enfermeiro que estarão presente durante a realização deste exame.

Benefícios:

Não há benefícios diretos para o participante deste estudo. Contudo, os resultados obtidos poderão auxiliar no tratamento de epilepsia após TCE.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide "Conclusões ou pendências e lista de adequações"

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide "Conclusões ou pendências e lista de adequações"

Recomendações:

Vide "Conclusões ou pendências e lista de adequações"

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado. Sugerimos as informações da Santa Casa no TCLE.

Considerações Finais a critério do CEP:

O pesquisador deverá ter compromisso em divulgar os resultados da pesquisa, em formato acessível ao grupo ou população que foi pesquisada e instituições onde os dados foram coletados (Resolução CNS nº 580/2018, Artigo 9º).

Cabe ao pesquisador encaminhar ao CEP os resultados parciais e final da pesquisa, bem como quaisquer intercorrências durante o desenvolvimento da mesma.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1781422.pdf	08/03/2022 07:36:39		Aceito
Cronograma	27Biperideno_Cronograma.pdf	08/03/2022 07:33:03	Keven Ferreira da Ponte	Aceito
Orçamento	27Biperideno_Orcamento.pdf	08/03/2022 07:10:25	Keven Ferreira da Ponte	Aceito
Outros	27Biperideno_TermoCompPI.pdf	08/03/2022 07:09:16	Keven Ferreira da Ponte	Aceito
Outros	27Biperideno_DeclarCVLattes.pdf	08/03/2022 07:08:08	Keven Ferreira da Ponte	Aceito
Outros	27Biperideno_Declaracaovinculo.pdf	08/03/2022 07:07:22	Keven Ferreira da Ponte	Aceito
Declaração de concordância	CartaAnuenciaSCMS.pdf	08/03/2022 07:06:04	Keven Ferreira da Ponte	Aceito
Declaração do Patrocinador	27Biperideno_Carta_patrocinador.pdf	08/03/2022 07:03:48	Keven Ferreira da Ponte	Aceito
Outros	InstrumentodeColeta.pdf	08/03/2022 07:02:06	Keven Ferreira da Ponte	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	08/03/2022 06:51:30	Keven Ferreira da Ponte	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	27Biperideno_protocolov3_altdestacadas_v04.docx	21/06/2021 15:23:54	Carla Cristina Gomes Pinheiro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	27Biperideno_TCLEv02_vf.docx	21/06/2021 15:16:04	Carla Cristina Gomes Pinheiro	Aceito
Outros	27Biperideno_CartaEmenda1.pdf	21/06/2021 15:15:51	Carla Cristina Gomes Pinheiro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	27Biperideno_protocolov3_vf.docx	21/06/2021 15:14:19	Carla Cristina Gomes Pinheiro	Aceito

Outros	27Biperideno_autorizacaoarea_v02.pdf	07/10/2020 18:13:51	Eliana Garzon	Aceito
Declaração do Patrocinador	27Biperideno_parecerIEP_v01.pdf	07/10/2020 18:13:32	Eliana Garzon	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SOBRAL, 06 de Maio de 2022

Assinado por:
Lia Gomes da Frota Machado
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Antônio Crisóstomo de Melo, nº 919, Bloco: Departamento de Ensino, Pesquisa e Extensão - 1º andar	
Bairro: Centro	CEP: 62.010-550
UF: CE	Município: SOBRAL
Telefone: (88)3112-0482	E-mail: cep@stacasa.com.br

ANEXO B**CARTA DE ANUÊNCIA PARA COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

SANTA CASA
DE MISERICÓRDIA
DE SOBRAL

FILIADA À CONFEDERAÇÃO DAS MISERICÓRDIAS DO BRASIL
Certificada como Hospital de Ensino pela Portaria Interministerial nº 2.576 de 10/10/2007
DEPARTAMENTO DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO – DEPE

Sobral (CE), 25 de fevereiro de 2022.

**CARTA DE ANUÊNCIA
PARA O COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

Declaramos que o Projeto de Pesquisa intitulado “**Biperideno para prevenção de epilepsia em pacientes com traumatismo crânio-encefálico**” sob a responsabilidade dos pesquisadores Eliana Garzon e Luiz Eugênio Mello, submetido a este Colegiado por Alex Sandro de Moura Granjeiro, atende ao protocolo para realização de pesquisa e obteve parecer favorável da Comissão de Pesquisa.

A pesquisa foi submetida ao Departamento de Ensino, Pesquisa e Extensão, tendo como local de coleta de dados o Hospital Santa Casa de Misericórdia de Sobral e somente poderá ser iniciada após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

Atenciosamente,

Anna Larissa Moraes Mesquita
Coordenadora
Comissão de Pesquisa
Santa Casa de Misericórdia de Sobral

ANEXO C

DECLARAÇÃO DE CONSULTORIA EM AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina - EPM
Departamento de Fisiologia
Laboratório de Neurobiologia

São Paulo, 10 de novembro de 2025

Declaro, para os devidos fins, que a psicóloga Eva Dias Cristino, CPF: 025.191.483-65, CRP 11/10.568, é consultora de Avaliação Neuropsicológica do Ensaio Clínico de Fase 3 (duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e multicêntrico) intitulado "*Biperideno para Prevenção de Epilepsia em Pacientes com Traumatismo Cranioencefálico*". Desde agosto de 2023, realiza treinamentos em avaliação neuropsicológica nos centros de pesquisas que integram o projeto, monitora as correções dos testes utilizados e supervisiona a inserção dos dados no sistema REDCap. O projeto "*Biperideno para Prevenção de Epilepsia em Pacientes com Traumatismo Cranioencefálico*" faz parte do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS) e tem como instituição de fomento o Hospital Sírio-Libanês.

Luiz Eugênio Mello
Professor Titular, Departamento de Fisiologia
Pesquisador responsável pelo projeto
lemello@unifesp.br

APÊNDICE A
FORMULÁRIO DE TRIAGEM PARA INCLUSÃO DE PARTICIPANTES NO PROJETO
BIPERIDENO



PROJETO BIPERIDENO
PREENCHA ABAIXO

Seção 1 de 2

Projeto Biperideno - Registro de Pacientes com TCE (SCMS)

Descrição do formulário

Seção 2 de 2

Seção sem título

Descrição (opcional)

Data do Plantão:

Mês, dia, ano 

Estagiário: *

☐ Airton Ferreira

☐ Aline Barbosa

☐ Anchieta Rodrigues

☐ André Felipe

☐ Diemeson Dodó

- ☐ Elmano Silva
- ☐ Fabiane Caxias
- ☐ Gabriel Monteiro
- ☐ Gabriel Marinheiro
- ☐ Larissa Matos
- ☐ Lucas Antonissen
- ☐ Paulo Roberto
- ☐ Stefanie Torres
- ☐ Thomas Silva

Nome Completo: *

Texto de resposta curta

- ☐ Feminino
- ☐ Masculino

Data de Nascimento:

Mês, dia, ano



Idade:

Escreva somente números.

Texto de resposta curta

Cidade onde ocorreu o trauma:

Texto de resposta curta

Tipo de trauma:

Acidente automobilístico, queda da própria altura, entre outros.

- ☐ Acidente de Trânsito (Moto)
- ☐ Acidente de Trânsito (Carro)
- ☐ Acidente de Trânsito (Bicicleta)
- ☐ Acidente de Trânsito (Atropelamento)
- ☐ Queda da Própria Altura
- ☐ Ferimento por Arma de Fogo
- ☐ Ferimento por Arma Branca
- ☐ Agressão Física
- ☐ Não Informado
- ☐ Outro: _____

Data e hora da admissão na SCMS:

Mês, dia, ano



Horário

**Foi atendido(a) em outro equipamento de saúde?**

- ☐ Sim
- ☐ Não

Caso tenha sido atendido(a) em outro equipamento de saúde, qual foi?

Texto de resposta curta

Caso tenha sido atendido(a) em outro equipamento de saúde, qual a data e hora da admissão no equipamento de origem?

Mês, dia, ano



Horário



ECG em cena:

1. 3

2. 4

3. 5

4. 6

5. 7

6. 8

7. 9

8. 10

9. 11

10. 12

11. 13

12. 14

13. 15

14. Não registrado



ECG na admissão do equipamento de origem:

Caso não tenha sido atendido(a) em outro equipamento de saúde, deixar em branco

1. 3

2. 4

3. 5

4. 6

5. 7

6. 8

7. 9

8. 10

9. 11

10. 12

11. 13

12. 14

13. 15

14. Não registrado

Sedado na admissão da SCMS?

☐ Sim

☐ Não

Quanto tempo decorreu entre o primeiro atendimento e a admissão na SCMS?

Escreva somente números (informar em horas)

Texto de resposta curta

Presença de hemorragia intraparenquimatosa aguda confirmada por TC?

☐ Sim

☐ Não

Presença de contusão confirmada por TC?

☐ Sim

☐ Não

Caso seja vítima de acidente de moto, usava capacete no momento do acidente?

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Não registrado

Foi identificado o uso de álcool ou outras drogas?

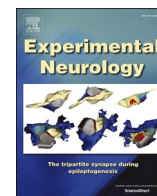
- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Não registrado



Contents lists available at ScienceDirect

Experimental Neurology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yexnr



Research paper

Longitudinal neuropsychological safety assessment of biperiden treatment following traumatic brain injury[☆]

Maira L. Foresti^{a,1}, Eva D. Cristino^{b,1}, Viviam Sanabria^c, Marcelo S. Medeiros^d, Will R. Lopes^c
Kelly Carvalho Freitas^c, Eliana Garzon^e, Paulo Mattos^d, Luiz Eugênio Mello^{a,c,*}

^a Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino, São Paulo, SP, Brazil

^b Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brazil

^c Laboratory of Neurobiology, Department of Physiology, Universidade Federal de São Paulo, SP, Brazil

^d Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^e Sociedade Beneficente de Senhoras Hospital Sítio-Libanês, SP, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Anticholinergic
Traumatic brain injury
Cognition
Memory
Glasgow coma scale
Comorbidities
Epileptogenesis

ABSTRACT

Traumatic brain injury (TBI) is associated with cognitive impairment and neurobiological alterations potentially influenced by cholinergic signaling. Although biperiden has been investigated as a potential antiepileptogenic therapy after TBI, its neuropsychological safety remains poorly understood. To evaluate the longitudinal neuropsychological safety of biperiden following TBI using standardized cognitive assessments and longitudinal analyses. Patients with moderate-to-severe TBI previously enrolled in a randomized controlled trial received biperiden or placebo treatment in the acute post-injury phase. Neuropsychological outcomes were assessed using tests from the Wechsler Adult Intelligence Scale, Five Digit Test, Rey Auditory Verbal Learning Test and Rey-Osterrieth Complex Figure Test. Fifty-four participants (placebo $n = 30$; biperiden $n = 24$) were included, with follow-up at 3–9, 10–16, and 20–36 months. Linear mixed-effects models showed no differences in cognitive outcomes between treatment groups. Greater TBI severity was associated with poorer processing speed, working memory, and verbal performance, including vocabulary and delayed recall. Temporal and parietal lesions were associated with reduced language and executive performance and recovery. Higher educational level was associated with better performance across specific domains. Biperiden showed no evidence of detrimental long-term neuropsychological effects following TBI. Cognitive outcomes were primarily determined by injury severity, lesion distribution, and cognitive reserve rather than pharmacological exposure, supporting its tolerability in acute post-TBI interventions targeting neuroplasticity modulation.

1. Introduction

The cholinergic system plays a critical role in attention, memory encoding, and executive functioning (Dan et al., 2025). Several observational studies report an association between the use of anticholinergic medications and cognitive decline, primarily in elderly patients (Campbell et al., 2010, 2009; Gray et al., 2015; Naseri et al., 2023; Taylor-Rowan et al., 2021). However, the evidence regarding these relationships comes from non-randomized observational studies, which are subject to confounding, misclassification, and selection bias (Ruan et al., 2021). Thus, making cognitive safety a relevant consideration in

studies involving anticholinergic interventions.

Brain lesions resulting from traumatic brain injury (TBI) can generate a cascade of neurophysiological events with acute and chronic neurological consequences, of a focal or diffuse nature, which can evolve under a wide spectrum of clinical conditions and cause transient or permanent sequelae (Silver et al., 2018; Ladak et al., 2019). TBI is frequently associated with persistent neuropsychological impairment, particularly in attention, memory, and executive functions, which may remain evident years after the initial injury (Chan et al., 2024). In addition to these sequelae, some patients also develop post-traumatic epilepsy (PTE). These patients may continue to suffer additional

[☆] This article is part of a Special issue entitled: 'Converging Approaches for Post-traumatic Epilepsy' published in Experimental Neurology.

* Corresponding author at: Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino, Av. Brigadeiro Luís Antônio, 5001 - Jardim Paulista, São Paulo, SP 01401-002, Brazil.

E-mail address: luiz.emello@idor.org (L.E. Mello).

¹ Contributed equally.

cognitive and behavioral impacts as a result of epileptic seizures. In a recent review, [Semple et al. \(2019\)](#) pointed to clinical and preclinical evidence that PTE acts as a ‘second-hit’ insult to worsen chronic behavioral outcomes for brain-injured patients, across the domains of emotional, cognitive, and psychosocial functioning.

Homeostatic plasticity constitutes a regulatory mechanism by which neural circuits maintain stable levels of activity while preserving their capacity for synaptic modification, learning, and efficient information transmission. Under physiological conditions, this process is crucial for brain recovery after injury. Nevertheless, under certain conditions, homeostatic plasticity may become maladaptive, contributing to the emergence of hyperexcitable network states ([Lignani et al., 2020](#)). In such contexts, it can facilitate seizure generation either acutely, in response to transient perturbations, or chronically, by participating in the mechanisms underlying epileptogenesis ([Nissenkorn et al., 2023](#)). In the context of TBI, injury-driven plasticity may also result in maladaptive structural plasticity, including aberrant synaptic reorganization and the integration of newly generated neurons into dysfunctional neural networks, thereby contributing to epileptogenesis ([Sharma et al., 2021](#)).

Studies by [Benassi et al. \(2021\)](#) have investigated the use of anticholinergic drugs, particularly biperiden, as a strategy to prevent PTE, a common complication of TBI. In animal models, modulation of the cholinergic system significantly reduced the occurrence of epileptic seizures, suggesting therapeutic potential ([Foresti et al., 2024](#)). In individuals with TBI, initial clinical investigation demonstrated that biperiden is safe and associated with only mild and transient adverse effects. Additionally, there was a trend toward better clinical outcomes, including lower mortality and fewer epileptic seizures in the treated group ([Benassi et al., 2021](#)). However, a subsequent larger placebo-controlled clinical trial yielded inconclusive results regarding the efficacy of biperiden in preventing PTE. Limitations such as recruitment difficulties, loss to follow-up, and imbalance between groups (with more severe TBI cases in the treatment group) compromised the analysis ([Foresti et al., 2024](#)). Despite this, additional findings in human subjects have suggested that biperiden may influence relevant molecular mechanisms following TBI, such as the regulation of microRNAs involved in neuronal stress responses ([Villena-Rueda et al., 2024](#)). Therefore, although definitive efficacy has not yet been established, biperiden still remains a promising strategy for preventing PTE and warrants further robust clinical investigation.

Given the cognitive vulnerability of patients with traumatic brain injury, it is essential to determine whether anticholinergic treatment is associated with additional neuropsychological burden or cognitive worsening over time ([Sharma et al., 2021](#)). Therefore, the present study aimed to investigate the longitudinal cognitive effects of biperiden treatment in patients with TBI, with particular emphasis on memory, global cognition, and executive functioning across multiple follow-up windows.

2. Methods

2.1. Participants and study design

Participants in the present study were drawn from the clinical trial “Use of Biperiden for the Prevention of Post-traumatic Epilepsy” (NCT01048138), a double-blind, randomized, placebo-controlled interventional study conducted in Brazil to evaluate the efficacy of biperiden in preventing PTE following traumatic brain injury TBI ([Foresti et al., 2024](#)).

Briefly, the inclusion criteria for the study were: being between 18 and 75 years old; having a diagnosis of acute moderate or severe TBI (6–12 score at Glasgow Coma Scale) within 12 h of the accident; a brain CT scan showing signs of acute intraparenchymal hemorrhage / contusion (IPH); and a signed informed consent form within 48 h of the trauma (possibly by a family member or legal guardian). Although the protocol specified the inclusion of patients with moderate-to-severe TBI

(GCS 6–12), some participants with mild TBI (GCS 13–15) were inadvertently included due to screening deviations. These participants were retained in the analyses according to the intention-to-treat principle. The exclusion criteria were: a history of seizures or epilepsy; use of anticonvulsant medications; prior history of TBI; stroke; malignant neoplasms or other severe brain comorbidities. Alcohol use or alcohol intoxication was not considered an exclusion criterion.

Participants were randomized to receive either intravenous biperiden or a placebo. The first dose was administered approximately 12 h after TBI, followed by 39 doses (5 mg each) every 6 h over 10 days. Participants were enrolled at the emergency service of Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). All patients were managed according to the Advanced Trauma Life Support protocol in the neurosurgical emergency setting, including Glasgow Coma Scale (GCS) assessment at the scene and at hospital admission, as well as cranial computed tomography following neurosurgical evaluation. Participants were followed for up to 24 months.

2.2. Clinical assessment and follow-up data

Clinical data, including age, sex, TBI severity, the necessity of neurosurgery, and occurrence of acute symptomatic seizures (ASS) were collected during the hospitalization period. The ASS refers to immediate seizures occurring within 24 h of brain insult or early seizures occurring 1–7 days after the precipitating injury; these seizures are not considered indicative of epilepsy ([Beghi et al., 2010](#)). After hospital discharge, patients underwent a 2-year follow-up by direct attendance by the patients to the hospital clinic whenever possible and by telephone interview performed by the staff physicians in the instances where COVID-19 restrictions were in effect to investigate the development of PTE, characterized by spontaneous recurrent seizures occurring 7 days or more after the initial brain injury. Clinical evaluation was performed by blinded experienced epileptologists.

2.3. Neuropsychological assessment

Neuropsychological functioning was assessed by experienced neuropsychologists using a standardized battery of instruments covering multiple cognitive domains.

The Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Edition (WAIS-III) was used to estimate general intellectual ability, processing speed, and attention/working memory. The WAIS-III was used because it is the most recent version fully standardized and validated for the Brazilian population, ensuring appropriate normative comparison and culturally adapted psychometric properties ([Wechsler, 2020](#)).

Specifically, estimated Full Scale Intelligence Quotient (IQ), the Processing Speed Index (PSI), the Block Design and Vocabulary subtests were used to represent global cognitive functioning, visuospatial reasoning, and crystallized intelligence, respectively. Processing speed was further assessed using the Symbol Search and Coding subtests. Attention and working memory were evaluated using the WAIS-III Digit Span subtest, including Total Score, Forward, and Backward conditions, reflecting attention span and working memory processes.

Executive functions were assessed using the Five Digits Test (FDT), which provides measures of automatic processing (Reading, Counting), inhibitory control and selective attention (Choice, Inhibition), and cognitive flexibility (Alternation, Flexibility).

Verbal learning and memory were assessed using the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), including trials A1, A6, A7, B1, Total, and Recognition, representing immediate recall, learning, delayed recall, interference susceptibility, and recognition memory.

Visual memory and visuoconstructive abilities were evaluated using the Rey–Osterrieth Complex Figure Test (ROCF), including Copy, Immediate Recall, and Delayed Recall conditions.

Cognitive domains were subdivided into specific subdomains to reflect the distinct processes assessed by each subtest while preserving

the original structure of the instruments. This approach was adopted to increase construct specificity and improve the interpretability of results.

2.4. Statistical analysis

Data were evaluated for normality and homogeneity of variance prior to analysis. Continuous variables are presented as mean $\pm$ standard deviation, whereas categorical variables are reported as frequencies and percentages. Associations between treatment groups (placebo vs. biperiden) were assessed using risk ratios (RRs) with 95% confidence intervals (CIs), and Fisher's exact test was used for categorical comparisons.

Scores from WAIS, ROCFT, FDT, and RAVLT were standardized as Z-scores before analysis, while normative percentile ranks were used to facilitate clinical interpretation (Scheffels et al., 2023).

Due to COVID-19-related disruptions to the planned 2-year follow-up, neuropsychological assessments were grouped into three post-injury intervals: 3–9 months, 10–16 months, and 20–36 months.

Repeated measures were analyzed using linear mixed-effects models with participant included as a random intercept to account for within-subject correlations over time. The analyses assumed that missing data were missing at random. Separate models were fitted for each explanatory variable of interest rather than including all variables simultaneously in a single multivariable model. Each model included time, one explanatory variable (treatment, sex, age group, Glasgow Coma Scale category, education level, number of lesions, lesion lateralization, or lesion localization), and the corresponding interaction between time and the explanatory variable as fixed effects. Post hoc pairwise comparisons were performed using Tukey's test when appropriate.

All statistical analyses were performed using Prism (version 11.0.2; GraphPad Software, USA) and JMP (version 17; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). A two-sided $p < 0.05$ was considered statistically significant.

3. Results

3.1. Demographic and clinical information

Fifty-four participants from the original trial were enrolled for neuropsychological assessment, placebo ($n = 30$) and biperiden ($n = 24$). The flow of participants throughout the present study is shown in Fig. 1. Table 1 summarizes the demographic, clinical, and neuroimaging characteristics of the study population. The sample was predominantly male (74%), with a mean age at traumatic brain injury of 39.22 ± 14.79

years. Most participants had 9–11 years of education (50%), were right-handed (94%), and presented with severe traumatic brain injury (54%). Regarding neuroimaging, most patients had a single intraparenchymal hemorrhage / contusion lesion (42.6%), with the frontal (57.4%) and temporal (38.9%) regions most frequently affected. Extra-axial hemorrhagic lesions were common, particularly subarachnoid hemorrhage (45.8%) and subdural hematoma (37.5%). Detailed lesion characteristics were not analyzed for extra-axial hemorrhagic lesions, for which only presence or absence was recorded. Midline shift was observed in 18.8% of participants. Overall, baseline characteristics were comparable between groups.

Neurosurgical intervention was required in 43% of the placebo group and 46% of the biperiden group (RR = 0.95, 95% CI 0.57–1.54; $p > 0.99$). Acute neurosurgical management included Intracranial pressure (ICP) monitoring ($n = 17$), craniotomy ($n = 13$), other neurosurgical procedures (e.g., durotomies and burr hole [trephination]) ($n = 8$), depressed skull fracture repair ($n = 5$), ventriculostomy (EVD) ($n = 4$), and decompressive craniectomy ($n = 2$). Acute symptomatic seizures occurred in 20% and 26% of participants, respectively (RR = 0.85, 95% CI 0.42–1.43; $p = 0.74$). Post-traumatic epilepsy developed in 10% of the placebo group and 16.7% of the biperiden group (RR = 1.08, 95% CI 0.88–1.32; $p = 0.49$). No statistically significant differences were observed between groups for any of the clinical outcomes (Table 2).

3.2. Neuropsychological outcomes

3.2.1. No differences in neuropsychological outcomes between treatment groups

Across all cognitive assessments (WAIS-III, ROCFT, FDT, and RAVLT) at the three post-TBI assessment intervals, no statistically significant differences were observed between the biperiden and placebo groups (Table 3). Sample sizes varied according to follow-up availability and are indicated for each analysis.

3.3. Neuropsychological outcomes across subgroups

3.3.1. WAIS-III

Separate mixed-effects models were used to evaluate the number of lesions, lesion lateralization, age, or sex and no significant differences were observed. However, significant effects were identified for GCS severity, particularly in the Vocabulary and Digits TT subtests, localization of lesions for Vocabulary subtests and for education in IQ and Vocabulary subtests.

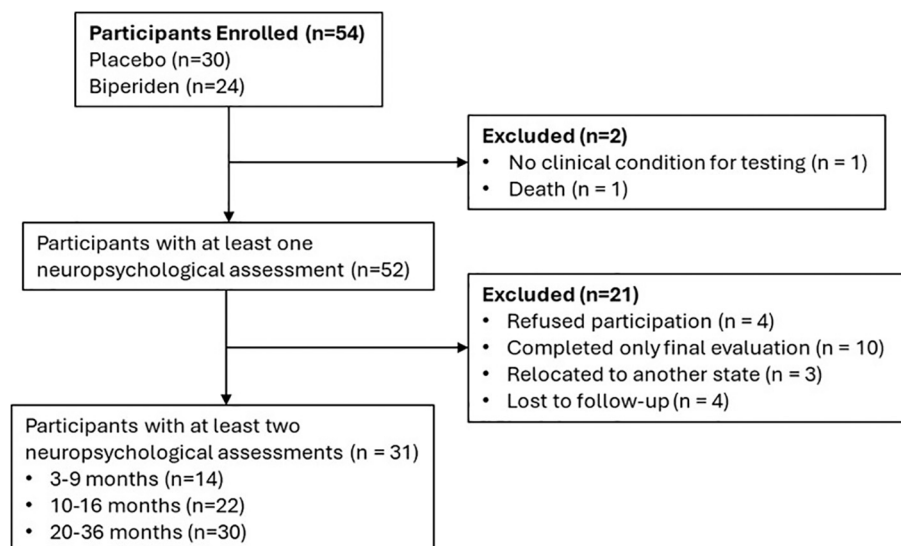


Fig. 1. Flow diagram of participant enrollment and follow-up.

Table 1
Demographic and clinical characteristics of participants with TBI.

Variable	Placebo (n = 30)	Biperiden (n = 24)	Total (N = 54)
<i>Sex</i>			
Male	20 (66.7%)	20 (83.3%)	40 (74%)
Female	10 (33.3%)	4 (16.7%)	14 (26%)
<i>Age when TBI occurs</i>			
Mean ± SD	41 ± 16.28	37 ± 12.66	39.22 ± 14.79
<i>Education</i>			
Unspecified	3 (10%)	2 (8.3%)	5 (9%)
1–4 years	0 (0%)	2 (8.3%)	2 (4%)
5–8 years	7 (23.3%)	6 (25%)	13(24%)
9–11 years	14 (46.7%)	13 (54.2%)	27 (50%)
12–15 years	6 (20%)	1 (4.2%)	7 (13%)
<i>Dominant hand (n = 51)</i>			
Right	27 (93.1%)	21 (95.5%)	48 (94%)
Left	2 (6.9%)	1 (4.5%)	3 (6%)
<i>Glasgow Scale Come</i>			
Mild	12 (40%)	4 (16.7%)	16 (30%)
Moderate	4 (13.3%)	5 (20.8%)	9 (16%)
Severe	14 (46.7%)	15 (62.5%)	29 (54%)
<i>Neuroimaging</i>			
<i>Intra-axial Hemorrhagic Lesions</i>			
<i>IPH - Number of Lesions</i>			
Without lesion	4 (13%)	1 (4.5%)	5 (9.3%)
Unique lesion	13 (43%)	10 (45.5%)	23 (42.6%)
Two lesions	6 (20%)	4 (18.2%)	10 (18.5%)
Multiple lesions	7 (24%)	7 (32%)	14 (25.9%)
<i>IPH - Lateralization of Lesions</i>			
Without lesion	4 (13%)	1 (4.5%)	5 (9.3%)
Right	11 (36.7%)	6 (27.3%)	17 (31.5%)
Left	9 (30%)	8 (36.4%)	17 (31.5%)
Bilateral	6 (20%)	7(32%)	13 (24.1%)
<i>IPH - Region of Lesions</i>			
Frontal lesion	19 (63%)	12 (54.5%)	31 (57.4%)
Temporal lesion	14 (47%)	7 (32%)	21 (38.9%)
Parietal lesion	2 (6.7%)	3 (13.6%)	5 (9.3%)
Occipital lesion	0 (0%)	3 (14%)	3 (5.6%)
Cerebellum	0 (0%)	1 (4.5%)	1 (1.9%)
Capsular Nucleus	1 (3%)	0 (0%)	1 (1.9%)
Others	1 (3%)	1 (4.5%)	2 (3.7%)
<i>Extra-axial Hemorrhagic Lesions</i>			
SAH	8 (31%)	14 (67%)	22 (45.8%)
SDH	13 (50%)	5 (24%)	18 (37.5%)
EDH	8 (31%)	2 (9.5%)	10 (20.8%)
<i>Midline shift</i>			
Yes	6 (23%)	3 (14%)	9 (18.8%)

IPH, Intraparenchymal Hemorrhage/Contusion; SAH, Subarachnoid Hemorrhage; SDH, Subdural Hematoma; EDH, Epidural Hematoma.

In the case of GCS, for the Vocabulary subtest, there was a significant main effect of time ($F(1.44, 20.20) = 4.87, p = 0.0277$) and GCS severity ($F(2, 27) = 5.47, p = 0.0101$), with no significant interaction between time and GCS ($F(2.89, 20.20) = 0.28, p = 0.83$). Post hoc analyses showed significant declines between the first (3–9 months) and third (20–36 months) assessments in both moderate and severe injury groups (Fig. 2A). In the moderate group, vocabulary scores decreased from -0.50 ± 0.23 (~ 31st percentile) to -1.66 ± 0.33 (~ 5th percentile; $p =$

Table 2
Clinical outcomes during follow-up.

Variable	Placebo (n = 30)	Biperiden (n = 24)	RR	95%CI	Fisher's exact p
<i>Neurosurgery</i>					
Yes	13 (43%)	11 (46%)	0.95	0.57–1.54	>0.99
No	17 (57%)	13 (54%)			
<i>Acute Symptomatic Seizure (ASS)</i>					
Yes	6 (20%)	6 (26%)	0.85	0.42–1.43	0.74
No	24 (80%)	17 (74%)			
<i>Posttraumatic epilepsy (PTE)</i>					
Yes	3 (10%)	4 (16.7%)	1.08	0.88–1.32	0.49
No	27 (90%)	20 (83.3%)			

0.0211), representing a mean reduction of 1.16 z-score units. In the severe group, scores declined from -0.95 ± 0.73 (approximately the 17th percentile) to -1.37 ± 0.59 (approximately the 8th percentile; $p = 0.0198$), corresponding to a mean decrease of 0.42 z-score units (Fig. 2A). During the second assessment interval (10–16 months), statistically significant between-group differences were observed ($p = 0.0276$), with poorer performance in the severe group (-1.38 ± 0.68 ; ~ 8th percentile) compared to the mild group (-0.50 ± 0.54 ; ~ 31th percentile), representing a difference of 0.88 z-score units (Fig. 2A).

For Digit Span (Total Trials), a significant main effect of GCS severity was observed ($F(2, 27) = 5.47, p = 0.0101$), with no significant effect of time or Time versus GCS interaction. In the first assessment interval, the severe group (-1.04 ± 0.48 ; ~ 14th percentile) performed significantly worse than the mild group (0.17 ± 0.99 ; ~ 57th percentile; $p = 0.0015$), corresponding to a difference of 0.87 z-score units (Fig. 2B). In the second interval, the severe group (-0.82 ± 0.39 ; ~ 20th percentile) scored lower than the moderate group (-0.44 ± 0.34 ; ~ 33rd percentile; $p = 0.0237$), a difference of 0.38 z-score units. Similarly, in the third interval, the severe group (-0.84 ± 0.49 ; ~ 20th percentile) performed worse than the moderate group (-0.29 ± 0.70 ; ~ 38th percentile; $p = 0.0263$), corresponding to a difference of 0.55 z-score units (Fig. 2B).

Regarding education level, significant effects were also observed, particularly for IQ and Vocabulary. For Vocabulary, both education ($F(2, 27) = 13.32, p < 0.0001$) and time ($F(1.68, 23.43) = 7.18, p = 0.0054$) showed significant effects, with no significant interaction. In the first assessment (3–9 months), participants with 12–15 years of education scored higher (1.16 ± 0.23 ; ~ 87th percentile) than those with 5–8 years (-0.66 ± 0.81 ; ~ 25th percentile; increased 1.82 z-score units; $p = 0.033$) and 9–11 years (-0.95 ± 0.73 ; ~ 17th percentile; increase 2.11 z-units; $p = 0.001$) (Fig. 2C). At 10–16 months, individuals with 9–11 years of education performed worse (-1.47 ± 0.58 ; ~ 7th percentile) than those with 5–8 years (-0.71 ± 0.44 ; ~ 24th percentile; mean difference = 0.76; $p = 0.015$), and those with 12–15 years outperformed the 9–11 group (0.16 ± 0.23 ; ~ 56th percentile; mean difference 1.63 z-units $p = 0.006$). Finally, within the 9–11 years group, vocabulary scores declined from the first assessment (0.95 ± 0.73 ; ~ 83rd percentile) to the third (-1.35 ± 0.70 ; ~ 8th percentile), corresponding to a mean decrease of 2.30 z-score units over time ($p = 0.012$) (Fig. 2C). For IQ, there was a significant main effect of education ($F(2, 24) = 3.81, p = 0.0347$), but no effect of time or interaction. At 10–16 months, individuals with 12–15 years of education scored significantly higher (-0.03 ± 0.22 ; ~ 49th percentile) than those with 9–11 years (-1.09 ± 0.79 ; ~ 14th percentile; $p = 0.017$), representing a difference of 1.06 z-score units (Fig. 2D).

Moreover, lesion localization revealed significant effects in both the temporal and parietal lobes on vocabulary performance [Temporal: $F(1.269, 19.03) = 5.60, p = 0.022$; Parietal: $F(1.279, 20.36) = 6.47, p = 0.013$]. In these regions, significant differences were observed over time, particularly between 3 and 9 months (Temporal: -0.54 ± 0.09 , ~ 29th percentile, $p = 0.02$; Parietal: -0.90 ± 0.06 , ~ 18th percentile $p =$

Table 3

Neuropsychological outcomes by treatment group (biperiden vs. placebo) across post-TBI follow-up intervals.

Test	*Time months	Placebo z-score mean $\pm$ SD	Normative Percentile ^a	Biperiden z-score mean $\pm$ SD	Normative Percentile ^a	Percentile Rank (Δ) ^a	p-value ^b
<i>WAIS III</i>							
IQ	3–9	-0.47 ± 0.65	32	-0.91 ± 0.62	18	-14	0.258
	10–16	-0.66 ± 1.03	25	-0.82 ± 0.77	20	-5	0.706
	20–36	-0.67 ± 0.95	25	-1.05 ± 0.57	14	-11	0.184
PSI	3–9	-0.58 ± 0.49	28	-1.02 ± 0.44	15	-13	0.130
	10–16	-0.68 ± 1.23	26	-1.08 ± 0.61	14	-12	0.352
	20–36	-0.41 ± 0.92	34	-0.99 ± 0.56	16	-18	0.383
Vocabulary	3–9	-0.21 ± 1.06	42	-1.06 ± 0.72	14	-28	0.113
	10–16	-1.05 ± 0.77	14	-1.08 ± 0.73	13	-1	0.924
	20–36	-0.92 ± 0.76	18	-1.38 ± 0.65	8	-10	0.086
Coding	3–9	-0.75 ± 0.72	22	-0.86 ± 0.45	19	-3	0.732
	10–16	-0.41 ± 1.00	34	-1.18 ± 0.78	12	-22	0.085
	20–36	-0.55 ± 0.91	29	-0.83 ± 0.64	20	-9	0.336
Block Design	3–9	-0.29 ± 0.62	38	-0.27 ± 0.72	39	1	0.956
	10–16	-0.32 ± 1.02	37	-0.08 ± 0.90	46	9	0.587
	20–36	-0.16 ± 0.97	43	-0.30 ± 0.70	38	-5	0.648
Digit Span Total	3–9	-0.46 ± 0.73	32	-0.79 ± 1.06	21	-11	0.553
	10–16	-0.43 ± 0.55	33	-0.82 ± 0.47	19	-14	0.097
	20–36	-0.31 ± 0.69	38	-0.94 ± 0.42	17	-21	0.065
Symbol Search	3–9	-0.37 ± 0.54	36	-1.13 ± 0.50	13	-23	0.309
	10–16	-0.72 ± 1.00	23	-0.91 ± 0.49	18	-5	0.578
	20–36	-0.40 ± 0.86	34	-1.05 ± 0.51	14	-20	0.157
<i>ROCF</i>							
COPY	3–9	-0.93 ± 1.00	17	-1.15 ± 2.32	12	-5	0.618
	10–16	-1.58 ± 1.91	5	-2.54 ± 1.76	0	-5	0.907
	20–36	-1.16 ± 0.38	12	-2.65 ± 2.24	0	-12	0.709
Immediate Recall	3–9	-0.80 ± 1.03	21	-0.66 ± 1.39	25	4	0.744
	10–16	-0.33 ± 2.05	37	-1.13 ± 1.24	13	-24	0.573
	20–36	-0.18 ± 1.26	42	-0.81 ± 1.26	20	-22	0.960
Delayed Recall	3–9	-2.20 ± 1.86	1	-2.29 ± 1.96	0	-1	0.981
	10–16	-2.05 ± 2.03	2	-2.96 ± 2.05	0	-2	0.271
	20–36	-0.99 ± 1.37	16	-2.28 ± 1.98	0	-16	0.259
<i>FDT</i>							
Reading	3–9	-1.91 ± 1.98	3	-0.38 ± 0.55	35	32	0.070
	10–16	-1.63 ± 2.65	4	-0.49 ± 1.13	31	27	0.190
	20–36	-1.29 ± 1.87	10	-2.09 ± 2.27	0	-10	0.322
Counting	3–9	-0.78 ± 0.93	22	-1.57 ± 1.26	5	-17	0.607
	10–16	-1.61 ± 1.83	5	-1.56 ± 1.10	5	0	0.999
	20–36	-1.18 ± 1.35	12	-1.84 ± 1.93	2	-10	0.677
Choice	3–9	-1.67 ± 1.97	5	-1.43 ± 1.88	7	-3	0.995
	10–16	-1.27 ± 1.65	10	-1.08 ± 1.24	14	4	0.988
	20–36	-0.74 ± 1.01	22	-1.22 ± 1.45	11	-11	0.702
Inhibition	3–9	-1.45 ± 2.108	7	-0.13 ± 2.01	44	37	0.287
	10–16	-0.35 ± 1.49	36	-0.26 ± 1.13	39	3	0.871
	20–36	-0.02 ± 1.50	49	0.05 ± 0.79	48	-1	0.859
Shift	3–9	-2.26 ± 1.24	0	-1.96 ± 1.80	2	2	0.984
	10–16	-2.01 ± 2.12	0	-1.82 ± 1.66	3	3	0.994
	20–36	-1.42 ± 1.57	7	-1.35 ± 1.68	8	1	0.999
Flexibility	3–9	-1.77 ± 1.63	4	-1.13 ± 1.76	13	9	0.898
	10–16	-1.13 ± 1.80	13	-1.37 ± 1.64	8	-5	0.986
	20–36	-0.91 ± 1.73	18	-0.51 ± 1.37	30	-12	0.868
<i>RAVLT</i>							
A1	3–9	-0.50 ± 0.97	31	-1.45 ± 0.57	7	-24	0.157
	10–16	-0.99 ± 0.79	16	-0.96 ± 0.55	18	2	0.999
	20–36	-0.70 ± 0.81	24	-0.62 ± 1.06	27	3	0.994
A6	3–9	-1.78 ± 1.26	3	-1.91 ± 0.44	2	-1	0.992
	10–16	-1.77 ± 1.17	3	-1.93 ± 0.79	2	-1	0.978
	20–36	-1.76 ± 1.06	3	-1.76 ± 0.72	4	1	0.999
A7	3–9	-1.69 ± 1.08	3	-1.96 ± 0.51	2	-1	0.926
	10–16	-1.91 ± 0.98	2	-2.06 ± 0.85	1	1	0.980
	20–36	-1.41 ± 1.16	7	-1.95 ± 0.81	2	-5	0.374
B1	3–9	-0.74 ± 0.55	23	-0.76 ± 0.65	22	-1	0.999
	10–16	-0.85 ± 1.13	19	-1.13 ± 0.75	13	-6	0.889
	20–36	-0.92 ± 0.90	18	-1.33 ± 0.76	9	-9	0.467
Total	3–9	-1.66 ± 1.40	4	-2.36 ± 0.83	0	-4	0.641
	10–16	-1.59 ± 1.42	5	-1.76 ± 0.71	4	-1	0.979
	20–36	-1.74 ± 1.16	3	-1.64 ± 0.78	5	2	0.989
Recognition	3–9	-1.36 ± 1.15	8	-0.40 ± 1.40	34	-26	0.971

(continued on next page)

Table 3 (continued)

Test	*Time months	Placebo z-score mean $\pm$ SD	Normative Percentile ^a	Biperiden z-score mean $\pm$ SD	Normative Percentile ^a	Percentile Rank (Δ) ^a	p-value ^b
	10–16	-1.77 ± 1.43	4	-0.94 ± 0.73	17	–13	0.832
	20–36	-0.72 ± 1.34	24	-1.23 ± 0.77	11	–13	0.328

WAIS III, Wechsler Adult Intelligence Scale. IQ, Intelligence Quotient. PSI, Processing Speed Index. ROCFT, Rey–Osterrieth Complex Figure Test. FDT, Five Digits Test. RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test.

^a Sample sizes by follow-up interval: 3–9 months ($n = 14$; placebo = 8, biperiden = 6), 10–16 months ($n = 22$; placebo = 13, biperiden = 9), and 20–36 months ($n = 30$; placebo = 18, biperiden = 12).

^a Normative percentile values were derived from standardized neuropsychological test scores. ^b Percentile Rank (Δ) indicates the between-group difference in normative percentile.

^b p-values refer to between-group comparisons of z-scores.

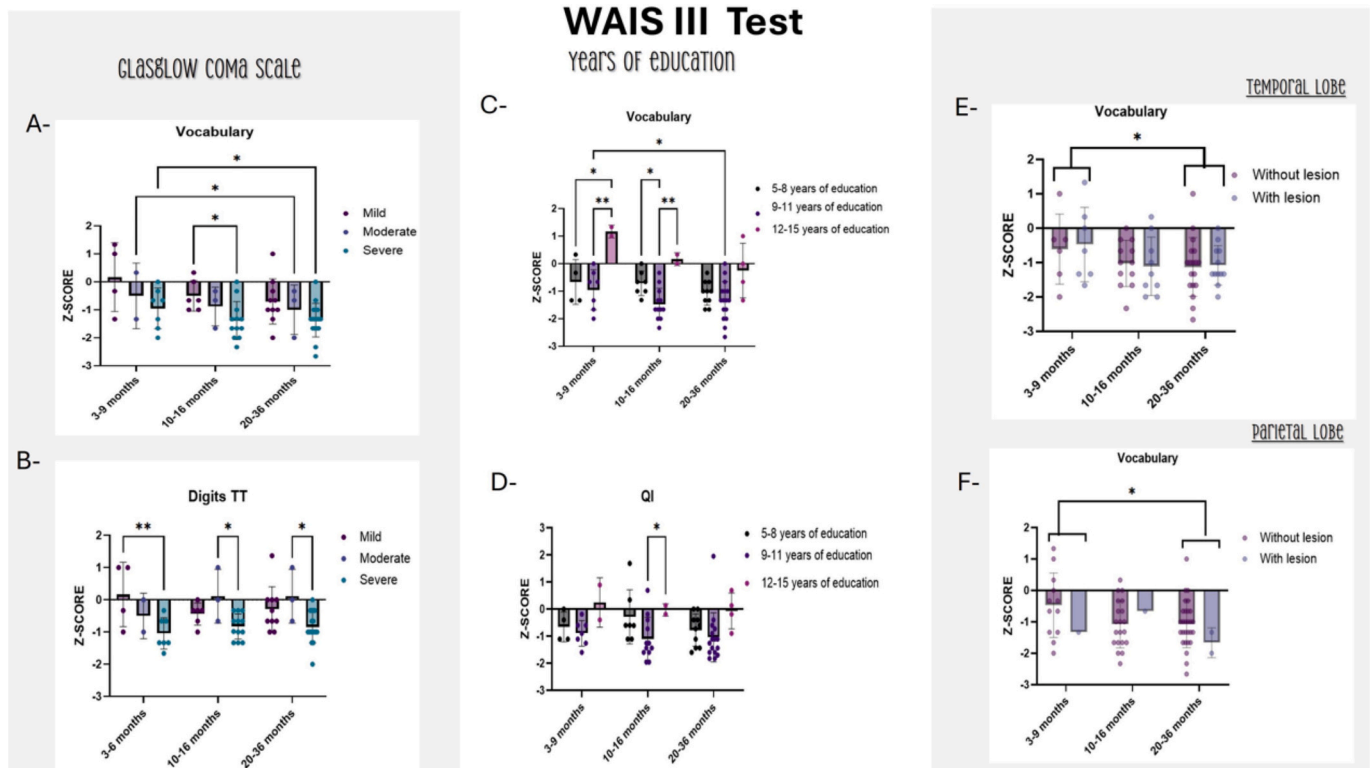


Fig. 2. Cognitive performance on WAIS-III subtests by injury severity, education level, and lesion localization after TBI. (A–B) Performance in Vocabulary and Digits Total Test (TT) subtests stratified by TBI severity (mild, moderate, and severe) across different post-injury periods (3–9 months, 10–16 months, and 20–36 months). (C–D) Vocabulary and IQ performance according to years of education (5–8, 9–11, and 12–15 years of education). (E–F) Vocabulary performance according to lesion localization in the temporal and parietal lobes. Data are presented as z-scores units. Statistical significance: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

0.006) and 20–36 months (Temporal: -1.10 ± 0.03 , ~ 13th percentile; Parietal: -1.36 ± 0.42 , ~ 8th percentile), indicating a progressive decline in vocabulary performance associated with lesion location (Figs. 2E–F).

3.4. ROCFT

In the ROCFT, separate mixed-effects models were used to evaluate GCS severity, lesion lateralization, years of education, and age, and no significant effects were observed. However, significant effects were identified for the number of lesions, sex, and lesion localization. For the number of lesions, in the delayed recall subtest, there was a significant main effect of time ($F(1,231, 16) = 4.93$, $p = 0.0349$). Post hoc analyses showed that this effect was specifically driven by participants with a single lesion, who showed significant improvement between the second and third assessment intervals. Scores increased from -2.64 ± 1.73 (~ 1st percentile) to -1.82 ± 1.34 (~ 3rd percentile), corresponding to a mean increase of 0.82 z-score units ($p = 0.0246$) (Fig. 3A). Regarding

sex, a significant interaction between sex and time was observed in the copy subtest ($F(2,30) = 5.44$, $p = 0.0097$). At the third assessment interval, males (-2.36 ± 2.00 ; ~ 0.2nd percentile) performed significantly worse than females (-0.34 ± 1.12 ; ~ 37th percentile; $p = 0.0051$), corresponding to a between-group difference of 2.02 z-score units (Fig. 3B). Lesion localization revealed significant effects in both the frontal and parietal lobes. In the frontal lobe, a significant difference in the immediate delay subtest was observed between individuals with and without lesions [$F(1,28) = 6.27$, $p = 0.018$]. Specifically, individuals without frontal lesions showed a progressive decline in performance over time, from 9 to 12 months (-1.52 ± 0.79 , ~ 8th percentile) to 20–36 months (-2.08 ± 2.12 , ~ 2nd percentile). In contrast, those with frontal lesions maintained relatively stable performance, with higher scores at both time points (9–12 months: -0.19 ± 1.96 , ~ 42nd percentile; 20–36 months: -0.16 ± 1.21 , ~ 43rd percentile), resulting in significant group differences ($p = 0.04$ and $p = 0.028$, respectively. Fig. 3C).

In the parietal lobe, a significant interaction between time and lesion

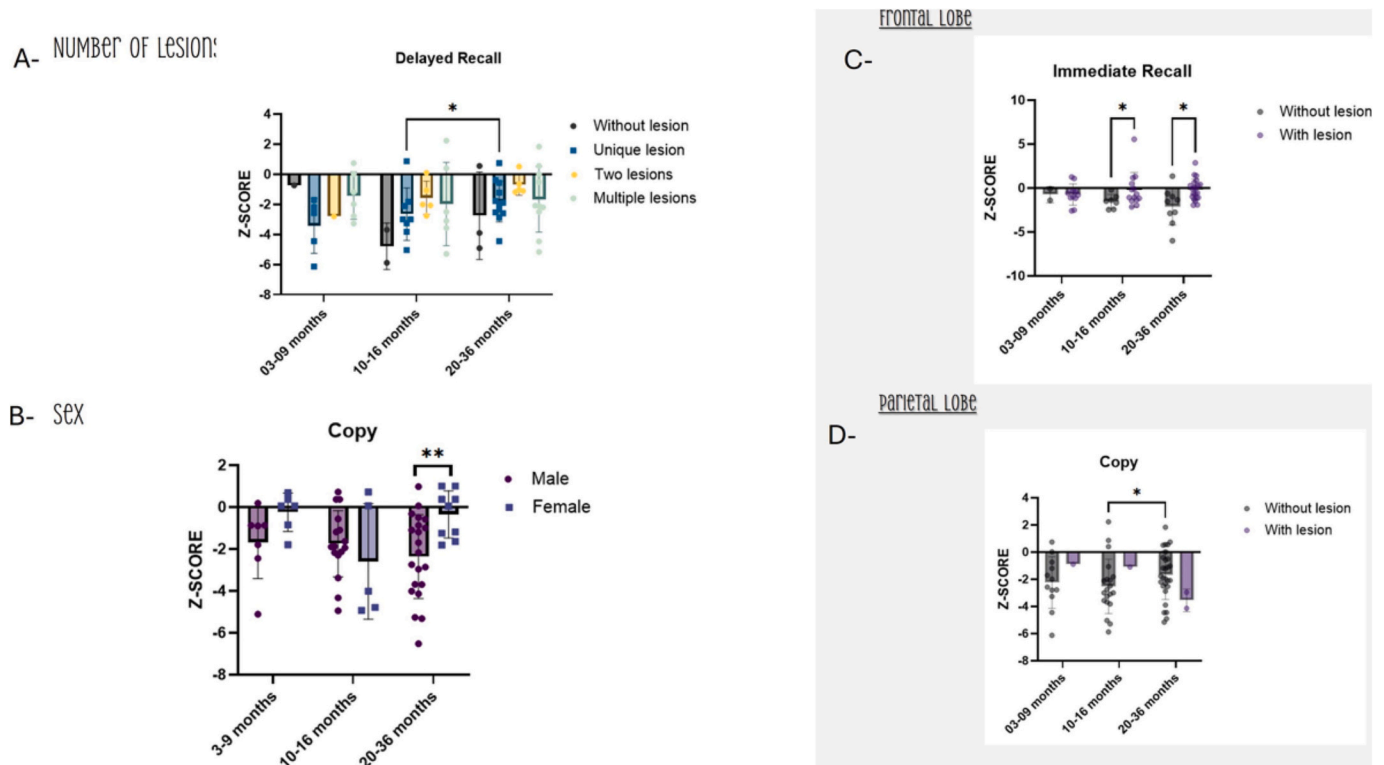


Fig. 3. Cognitive performance on the Rey–Osterrieth Complex Figure Test (ROCF) according to lesion characteristics, sex, and localization of lesion. (A) Association between number of lesions (no lesion, single lesion, two lesions, multiple lesions) and delayed recall performance across follow-up periods. (B) Copy condition performance stratified by sex (male vs. female) across time intervals, showing group differences in visuoconstructive ability. (C) Immediate recall performance according to lesion status (with lesion vs. without lesion) and localization within the frontal lobe, across follow-up periods. (D) Copy condition performance according to lesion status and parietal lobe involvement, across time intervals. Data are presented as z-scores units. Significant differences: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

status was identified [$F(0.92, 13.81) = 7.339$, $p = 0.018$]. Post hoc analysis revealed that, in individuals without parietal lesions, performance improved over time, increasing from 9 to 12 months (-2.52 ± 2.07 , ~1st percentile) to 20–36 months (-1.10 ± 0.00 , ~13th

percentile; $p = 0.013$). This pattern indicates a time-dependent recovery in the absence of parietal involvement (Fig. 3D).

FDT

In FDT, separate mixed-effects models were used to evaluate GCS

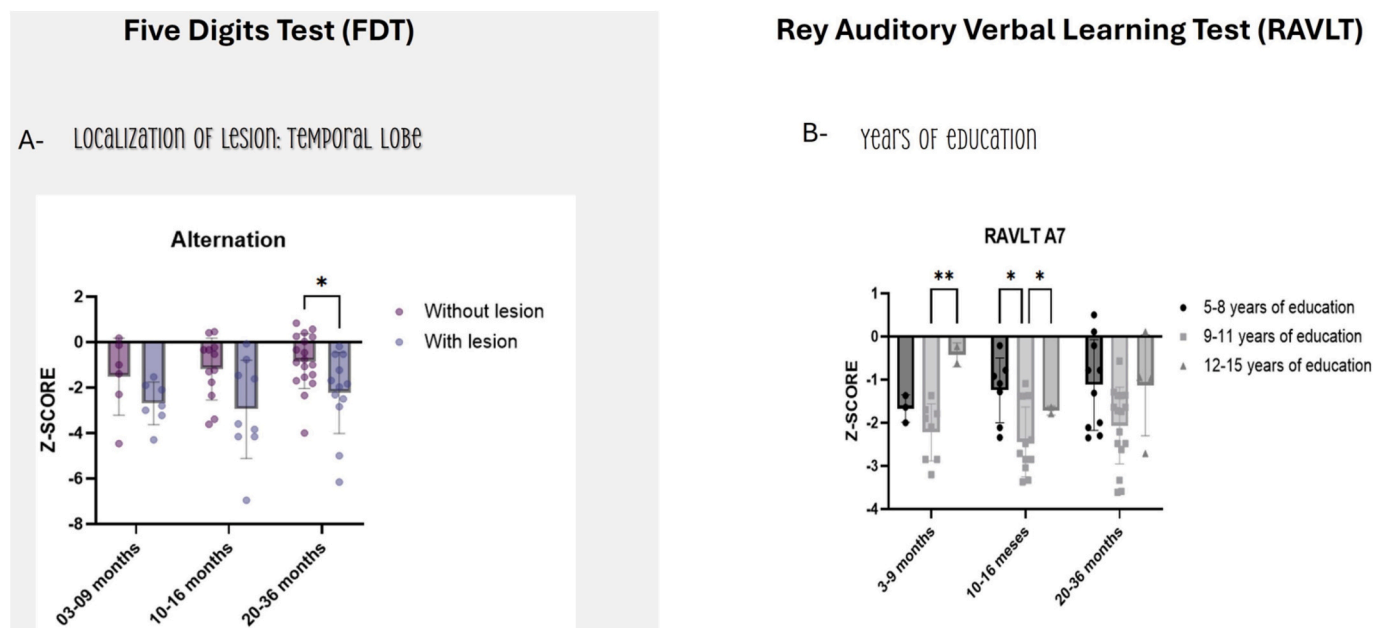


Fig. 4. Cognitive performance on the Five Digits Test (FDT) and Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT). (A) Alternation subtest performance according to lesion status (with lesion vs. without lesion) within the temporal lobe, across follow-up periods. (D) A7 subtest performance according to education level, across time intervals. Data are presented as z-scores units. Significant differences: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

severity, number of lesions, lesion lateralization, years of education, age, or sex, and no significant differences were observed. However, lesion localization in the temporal lobe also showed a statistically significant effect [$F(1,28) = 7.33, p = 0.011$]. Specifically, in the alternation subtest at 20–36 months, individuals with temporal lobe lesions exhibited a marked decrease in performance compared to those without lesions (without lesion: -0.83 ± 1.20 , ~20th percentile; with lesion: -2.23 ± 1.78 , ~1st percentile; $p = 0.029$), indicating a substantial impairment associated with temporal involvement (Fig. 4A). Among the neuropsychological measures assessed, only the FDT demonstrated significant group differences, with the PTE group showing poorer performance than the non-PTE group on the Counting, Choice, Alternation, Inhibition and Flexibility subtests at 10–16 months post-injury (see Supplementary File for details: Tables S1–S2 and Fig. S1).

RAVLT.

In the RAVLT, separate mixed-effects models were used to evaluate GCS severity, lesion lateralization or localization, age, or sex, and no significant differences were observed. However, significant effects were identified for years of education, specifically in the A7 subtest (delayed recall; $F(2, 27) = 5.67, p = 0.0088$). Post hoc analyses revealed significant differences across education levels in both the first and second assessment intervals (Fig. 3B). In the first assessment interval, participants with 12–15 years of education (-0.42 ± 0.28 ; ~33rd percentile) performed significantly better than those with 9–11 years of education (-2.22 ± 0.66 ; ~1st percentile; $p = 0.0061$), corresponding to a mean difference of 1.80 z-score units. In the second assessment interval, participants with 5–8 years of education (-1.25 ± 0.75 ; ~10th percentile) performed significantly better than those with 9–11 years of education (-2.44 ± 0.81 ; ~0.2nd percentile; $p = 0.016$), corresponding to a mean difference of 1.19 z-score units. Additionally, participants with 12–15 years of education (-1.7 ± 0.11) performed significantly better than those with 9–11 years ($p = 0.038$), corresponding to a mean difference of 0.74 z-score units (Fig. 4B).

4. Discussion

This longitudinal study examined the neuropsychological safety of biperiden following traumatic brain injury (TBI) across multiple cognitive domains and time points. Overall, the findings support the absence of a deleterious effect of a high biperiden dosage, administered for 10 consecutive days after TBI, on cognitive performance across follow-up assessments. No significant differences were observed between treatment groups in global intellectual functioning or in most cognitive domains.

Overall intellectual functioning, as indexed by Full-Scale IQ, was comparable across groups, indicating no baseline differences in global cognitive performance. This uniformity may have contributed to the absence of between-group differences in global cognitive measures and supports the interpretation that observed domain-specific effects were not driven by pre-existing differences in overall intellectual functioning. This is clinically relevant given the established association between anticholinergic burden and cognitive impairment. Recent evidence indicates that individual anticholinergic drugs can have differential cognitive effects across domains, with memory and attention being most consistently affected (Campbell et al., 2010; Salahudeen et al., 2015; Ruxton et al., 2023). However, the present findings suggest that biperiden, within the studied clinical context, does not contribute to measurable long-term cognitive decline after TBI (Sharp et al., 2014; Hillary and Grafman, 2017).

Cognitive outcomes were more consistently associated with injury severity, topography and educational background than with pharmacological exposure. GCS severity showed robust effects on WAIS-III subtests, particularly Vocabulary and Digit Total. The decline in vocabulary performance over time in moderate and severe TBI groups is particularly notable, as this subtest is typically considered a stable measure of crystallized verbal knowledge. This pattern suggests that, in

more severe TBI, even crystallized language abilities may become vulnerable over time, likely reflecting inefficiencies in lexical retrieval and access rather than loss of stored semantic knowledge. These findings are consistent with evidence showing that TBI is associated with persistent cognitive deficits across multiple domains, including language and memory (Rabinowitz and Levin, 2014; McInnes et al., 2017). Contemporary models of TBI further conceptualize these impairments as resulting from disrupted large-scale brain network efficiency and reduced integration of cognitive systems, which may help explain why outcomes were more strongly associated with GCS severity than with lesion lateralization or distribution. The persistent deficits observed in Digit Total further reinforce the vulnerability of attention and working memory systems following TBI. Systematic reviews consistently identify processing speed and working memory as among the most affected cognitive domains post-injury, particularly in moderate-to-severe cases (McInnes et al., 2017; Ponsford et al., 2022). The stability of these deficits over time suggests an early-established impairment with limited spontaneous recovery in more severe cases.

Lesion topography exerted distinct effects on long-term cognitive outcomes after TBI, supporting the concept that neuropsychological sequelae are influenced not only by injury severity, but also by the neural systems involved. Temporal and parietal lesions were associated with progressive decline in vocabulary performance over time, suggesting disruption of temporo-parietal networks involved in semantic processing and language integration. These findings are consistent with evidence demonstrating increased vulnerability of the temporal and frontal-temporal regions in TBI due to their anatomical location and exposure to acceleration–deceleration forces (Bigler et al., 2010; McAllister, 2011). Temporal lobe involvement may be particularly relevant in the context of PTE, as the temporal lobe represents the principal epileptogenic region of the brain and is highly susceptible to post-traumatic network hyperexcitability and maladaptive plasticity (Sharma et al., 2021; Pitkänen and Engel Jr., 2014). The marked impairment observed in executive alternation tasks among individuals with temporal lesions further supports the role of temporo-lingual dysfunction in persistent cognitive impairment after TBI.

Parietal lesion status also influenced recovery trajectories, with individuals without parietal involvement demonstrating significant improvement over time. Given the role of the parietal cortex in attentional integration and working memory processes, preservation of these networks may facilitate compensatory neuroplasticity and cognitive recovery following injury. Interestingly, individuals without frontal lesions demonstrated greater decline in the immediate delay subtest over time. Although counterintuitive, this finding may reflect diffuse axonal injury and network dysfunction not adequately detected by CT imaging, which are recognized contributors to executive dysfunction after TBI (Sharp et al., 2014).

Educational level also emerged as a strong and consistent determinant of cognitive performance, particularly for IQ, Vocabulary, and delayed verbal memory. These findings are consistent with the cognitive reserve framework, which posits that higher educational attainment provides resilience against clinical manifestations of brain injury (Stern, 2009; Kesler et al., 2021). Individuals with higher education consistently demonstrated better performance across domains, supporting the role of premorbid intellectual enrichment in moderating post-injury outcomes.

Results from the ROCFT suggest partial improvement over time in individuals with fewer lesions, which may reflect compensatory mechanisms or neuroplastic reorganization (Hillary and Grafman, 2017; Kolb and Gibb, 2007; Levine et al., 2002). In contrast, the observed sex differences in visuoconstructive performance at later stages should be interpreted cautiously; they were observed only in the ROCF copy condition and at a single time point.

The FDT showed no significant associations with clinical or demographic variables, suggesting overall stability of executive speed functions in this cohort. Differences observed according to epilepsy

status (PTE vs. noPTE) in the FDT and in the RAVLT (particularly delayed recall and recognition) are reported as complementary exploratory findings, given the limited sample size in this subgroup, which precludes definitive conclusions regarding epilepsy-related effects on executive and memory performance. In the RAVLT, delayed recall performance was primarily influenced by educational level, consistent with prior evidence that verbal memory performance is strongly moderated by cognitive reserve mechanisms rather than injury severity alone (Stern, 2009; Kesler et al., 2021).

The quest for disease-modifying agents that could effectively be used to alter epilepsy has so far been ineffective. Many of the previously called antiepileptic drugs (AED), which have more recently been redesignated as antiseizure drugs (ASD) have been discarded as anti-epileptic agents (Temkin et al., 1990; Temkin, 2001; Löscher et al., 2020; French et al., 2021). Among the potential strategies to modulate the epileptogenic process is the use of means that would affect post-lesional neuroplasticity. However, a critical risk of doing that is affecting functional recovery as an undesired consequence of the anti-epileptogenic treatment. Our study provides long-term and longitudinal evidence that compounds altering brain plasticity do not seem to impair functional recovery.

Several limitations should be considered. Although linear mixed-effects models appropriately accommodate repeated observations and missing data under the missing-at-random assumption, the modest sample size limited statistical power, particularly for subgroup analyses. Thus, despite the limited sample size, these findings provide preliminary support for the neuropsychological safety of biperiden, while larger studies are needed to further validate and extend these observations. In addition, the clinical heterogeneity of traumatic brain injury in the cohort may have introduced variability in cognitive outcomes that could not be fully controlled. Although standardized neuropsychological instruments were used, the absence of more recent versions of the Wechsler scales may limit direct comparability with contemporary international studies. Finally, analyses involving post-traumatic epilepsy status were exploratory in nature due to the limited number of cases and should therefore be interpreted cautiously.

5. Conclusion

Taken together, these findings indicate that long-term cognitive outcomes following TBI are primarily driven by injury severity and cognitive reserve rather than exposure to biperiden. While anticholinergic drugs have been associated with cognitive impairment in older and neurologically vulnerable populations, recent evidence highlights that effects are drug-specific and context-dependent (Ruxton et al., 2023). Within the limitations of this study, no significant differences in long-term cognitive outcomes were observed between biperiden- and placebo-treated groups. These findings provide preliminary support for the neuropsychological safety of biperiden and highlight the need for larger, adequately powered studies after traumatic brain injury. Our results provide an important safety basis for the further investigation of drugs affecting neuroplasticity for disease modification in post-lesional epilepsy.

CRedit authorship contribution statement

Maira L. Foresti: Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Supervision, Project administration, Methodology, Funding acquisition, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Eva D. Cristino:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Validation, Supervision, Methodology, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Vivian Sanabria:** Writing – original draft, Methodology, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Marcelo S. Medeiros:** Writing – original draft, Visualization, Validation, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation. **Will R. Lopes:** Visualization, Validation, Methodology, Investigation, Data

curation. **Kelly Carvalho Freitas:** Writing – review & editing, Visualization, Validation, Methodology, Investigation, Data curation, Conceptualization. **Eliana Garzon:** Writing – review & editing, Visualization, Supervision, Methodology, Conceptualization. **Paulo Mattos:** Writing – review & editing, Visualization, Supervision, Methodology, Formal analysis, Conceptualization. **Luiz Eugênio Mello:** Writing – review & editing, Visualization, Supervision, Resources, Project administration, Methodology, Funding acquisition, Conceptualization.

Ethics statement

The study was approved by Research Ethics Committee of Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP; CAAE n 08533513.6.2002.0068) and Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP; CAAE n 08533513.6.1001.5505). The studies were conducted in accordance with the local legislation and institutional requirements. The participants provided their written informed consent to participate in this study.

Funding

This work was supported by the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP grant numbers 2018/24561–5 and 2024/14080–0), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Brazil (CAPES; Finance Code 001). VS (2022/00249–8) received post-doctoral fellowships from the São Paulo Research Foundation (FAPESP). The article processing charge for the publication of this research was funded by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Brazil (CAPES, ROR identifier: 00x0ma614).

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgments

The authors thank physicians and nurses from the Neurology Department of HC/FMUSP for assistance with patient's enrollment and follow up, especially Wellington Silva Paiva, Almir Ferreira de Andrade, Saul Almeida da Silva, Mariana Teichner de Moraes, Rodrigo Kei Kuramoto, Vitor Yamaki, Dionasson Altivo Marques, Ramona Oliveira, Jenifer Fleming, Paula Vitoria Correa Ribeiro, Camilla Martins, Monica AL Moraes. We thank clinical neurophysiologists and team for neurologic follow up, especially Rafael P S Valeriano, João Paulo Santiago, Gustavo Mercenas dos Santos, Natália Mata Longo, Carla Baise, Joaquina C Q F Andrade, Maria Alice Susemihl, Claudia da Costa Leite, Maria da Graça Naffah Mazzacoratti, Renato Vianna, Christiane Cobas, Denise Harumi Nakanishi, Simone A Romariz. We thank neuropsychologists Veviane Spergue, Juliana Neves Pereira, Rodrigo Silva and Renata Damazio for initial evaluations. We thank Clivandir S. Silva from Unifesp for technical assistance. The authors thank Cristália for the donation of biperiden used in this study.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2026.115951>.

Data availability

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

References

- Beghi, E., Carpio, A., Forsgren, L., et al., 2010. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 51 (4), 671–675. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x>.
- Benassi, S.K., Gruenthal, M., Mueller, S.G., et al., 2021. Two decades of research towards a potential first anti-epileptic drug. *Seizure* 90, 99–109. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.06.014>.
- Bigler, E.D., McCauley, S.R., Wu, T.C., Yallampalli, R., Shah, S., MacLeod, M., et al., 2010. The temporal stem in traumatic brain injury: preliminary findings. *Brain Imaging Behav.* 4, 270–282. <https://doi.org/10.1007/s11682-010-9105-0>.
- Campbell, N.L., Boustani, M.A., Limbil, T.L., et al., 2009. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clin. Interv. Aging* 4, 225–233. <https://doi.org/10.2147/CIA.S5358>.
- Campbell, N.L., Boustani, M.A., Skopp, N.A., et al., 2010. Use of anticholinergics and the risk of cognitive impairment in an African American population. *Neurology* 75 (2), 152–159. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e7f2ab>.
- Chan, A., Low, E., Lyon, K.A., et al., 2024. Traumatic brain injuries: a neuropsychological review. *Front. Behav. Neurosci.* 18, 1346202. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2024.1346202>.
- Dan, Y.R., Christakou, A., Roelofs, K., 2025. Systematic review: effects of cholinergic signaling on cognition in human pharmacological studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 179, 106408. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2025.106408>.
- Foresti, M.L., de Oliveira, V.G., Portugal, C.C.S., et al., 2024. Initial clinical evidence on biperiden as antiepileptogenic after traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *Front. Neurol.* 15, 1370488. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1370488>.
- French, J.A., Koepp, M., Naegelin, Y., et al., 2021. Clinical studies and anti-epileptogenic therapies: design considerations and challenges. *Epilepsia* 62 (Suppl. 2), S51–S65. <https://doi.org/10.1111/epi.16808>.
- Gray, S.L., Anderson, M.L., Dublin, S., et al., 2015. Cumulative use of strong anticholinergic medications and incident dementia. *JAMA Intern. Med.* 175 (3), 401–407. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.7663>.
- Hillary, F.G., Grafman, J.H., 2017. Injured brains and adaptive networks: the importance of network neuroscience in TBI recovery. *Front. Hum. Neurosci.* 11, 391. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00391>.
- Kesler, S.R., Adams, H.F., Blasey, C.M., Bigler, E.D., 2021. Premorbid intelligence moderates cognitive outcomes after brain injury: evidence for cognitive reserve. *Neuropsychology* 35 (2), 123–134. <https://doi.org/10.1037/neu0000705>.
- Kolb, B., Gibb, R., 2007. Brain plasticity and recovery from early cortical injury. *Dev. Psychobiol.* 49 (2), 107–118. <https://doi.org/10.1002/dev.20199>.
- Ladak, A.A., Enam, S.A., Ibrahim, M.T., 2019. A review of the molecular mechanisms of traumatic brain injury. *World Neurosurg.* 131, 126–132. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.07.039>.
- Levine, B., Robertson, I.H., Clare, L., et al., 2002. Rehabilitation of executive functioning: goal management training. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 8 (3), 299–312. <https://doi.org/10.1017/S135561770281315X>.
- Lignani, G., Baldelli, P., Marra, V., 2020. Homeostatic plasticity in epilepsy. *Front. Cell. Neurosci.* 14, 197. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00197>.
- Löscher, W., Klein, P., Friedman, A., et al., 2020. Are we missing the essence of epileptogenesis? A perspective on new-onset epilepsy and epileptogenesis. *Nat. Rev. Neurol.* 16 (6), 347–369. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0363-5>.
- McAllister, T.W., 2011. Neurobiological consequences of traumatic brain injury. *Dialogues Clin. Neurosci.* 13 (3), 287–300. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2011.13.2/tmcallister>.
- McInnes, K., Friesen, C.L., MacKenzie, D.E., et al., 2017. Mild traumatic brain injury and chronic cognitive impairment: a scoping review. *PLoS One* 12 (4), e0174847. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174847>.
- Naseri, A., Arasteh, O., Pakfetrat, M., et al., 2023. Cognitive effects of individual anticholinergic drugs: a systematic review and meta-analysis. *Dement. Neuropsychol.* 17, e20220053. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2022-0053>.
- Nissenkorn, A., Goldberg-Stern, H., Kramer, U., et al., 2023. Perampanel as precision therapy in rare genetic epilepsies. *Epilepsia* 64 (4), 866–874. <https://doi.org/10.1111/epi.17500>.
- Pitkänen, A., Engel Jr., J., 2014. Past and present definitions of epileptogenesis and its biomarkers. *Neurotherapeutics* 11 (2), 231–241. <https://doi.org/10.1007/s13311-014-0257-2>.
- Ponsford, J., Nguyen, S., Downing, M., et al., 2022. Fatigue and cognitive impairment following traumatic brain injury: a systematic review. *J. Head Trauma Rehabil.* 37 (2), 83–94. <https://doi.org/10.1097/HTR.0000000000000720>.
- Rabinowitz, A.R., Levin, H.S., 2014. Cognitive sequelae of traumatic brain injury. *Psychiatr. Clin. North Am.* 37 (1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2013.11.004>.
- Ruan, Y., Messina, G., Guo, Y., et al., 2021. Anticholinergic drugs and incident dementia, mild cognitive impairment and cognitive decline: a meta-analysis. *J. Clin. Pharm. Ther.* 46 (3), 626–636. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13330>.
- Ruxton, K., Woodman, R.J., Mangoni, A.A., 2023. Cognitive effects of individual anticholinergic drugs: a systematic review and meta-analysis. *Dementia Neuropsychol.* 17, e20220053. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2022-0053>.
- Salahudeen, M.S., Duffull, S.B., Nishtala, P.S., 2015. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatr.* 15, 31. <https://doi.org/10.1186/s12877-015-0029-9>.
- Scheffels, J.F., Ballasch, I., Scheichel, N., et al., 2023. The influence of age, gender and education on neuropsychological test scores: updated clinical norms. *J. Clin. Med.* 12 (16), 5170. <https://doi.org/10.3390/jcm12165170>.
- Semple, B.D., Lee, S., Sadjadi, R., et al., 2019. Affective, neurocognitive and psychosocial disorders associated with traumatic brain injury and post-traumatic epilepsy. *Neurobiol. Dis.* 123, 27–41. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.06.018>.
- Sharma, S., Lowenstein, D.H., Sharma, A., 2021. Neuropathophysiological mechanisms and treatment strategies for post-traumatic epilepsy. *Front. Mol. Neurosci.* 14, 612171. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2021.612171>.
- Sharp, D.J., Scott, G., Leech, R., 2014. Network dysfunction after traumatic brain injury. *Nat. Rev. Neurol.* 10 (3), 156–166. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.15>.
- Silver, J.M., McAllister, T.W., Arciniegas, D.B. (Eds.), 2018. *Textbook of Traumatic Brain Injury*, 3rd ed. American Psychiatric Publishing, Washington, DC.
- Stern, Y., 2009. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 47 (10), 2015–2028. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004>.
- Taylor-Rowan, M., Edwards, S., Noel-Storr, A.H., et al., 2021. Anticholinergic burden for prediction of dementia or cognitive decline in older adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 5, CD013540. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013540.pub2>.
- Temkin, N.R., 2001. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia* 42 (4), 515–524. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.28700.x>.
- Temkin, N.R., Dikmen, S.S., Wilensky, A.J., et al., 1990. A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *N. Engl. J. Med.* 323 (8), 497–502. <https://doi.org/10.1056/NEJM199008233230801>.
- Villena-Rueda, B.E., Foresti, M.L., de Oliveira, V.G., et al., 2024. MiR-9-5p is downregulated in serum extracellular vesicles after traumatic brain injury treated with biperiden. *Mol. Neurobiol.* 61 (11), 9595–9607. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-03912-3>.
- Wechsler, D., 2020. *Escala de Inteligência Wechsler para Adultos WAIS III, Revisão das Normas Brasileiras da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos*. Casa do Psicólogo, São Paulo, Brazil.