



# Acesso Público HHS

## Manuscrito do autor

*Cuidados Críticos Médicos*. Manuscrito do autor; disponível no PMC 2018 em 01 de novembro.

Publicado na forma final editada como:

*Cuidados Críticos Médicos*. Novembro de 2017; 45(11): 1907-1914. doi:10.1097/CCM.0000000000002619.

## Monitoramento e gerenciamento de oxigênio no tecido cerebral em lesão cerebral traumática grave (BOOST-II): um ensaio randomizado de fase II

**David O. Okonkwo, MD, PhD**, Faculdade de Medicina da Universidade de Pittsburgh

**Lori A. Obturador, MD**,  
Escola de Medicina da Universidade de Pittsburgh

**Carol Moore, MA**,  
Serviços Uniformizados Univ. das Ciências da Saúde – 4301 Jones Bridge Rd., Bethesda, MD 20814

**Nancy R. Temkin, PhD**,  
Universidade de Washington

**Ava M. Puccio, RN, PhD**,  
Escola de Medicina da Universidade de Pittsburgh

**Christopher J. Madden, MD**,  
UT Southwestern Medical Ctr – 5323 Harry Hines Blvd., Dallas, TX 75390

**Norberto Andaluz, MD**,  
Univ. da Faculdade de Medicina de Cincinnati-234 Goodman St., Cincinnati, OH 45219

**Randall M. Castanha, MD**,  
Universidade de Washington

---

**Autor correspondente:** David O. Okonkwo, MD, PhD, Universidade de Pittsburgh, Departamento de Neurocirurgia, 200 Lothrop Street, Suite B-400 PUH, (412) 647-2772; okonkwodo@upmc.edu .

### \* Conflitos de interesse e fonte de financiamento

**Dick Moberg** tem participação proprietária na Moberg ICU Solutions, que fabrica o dispositivo de coleta de dados usado no estudo. Nenhum outro potencial conflito de interesses relevante para este artigo foi relatado. **Dr.** recebe financiamento de pesquisa da Integra Lifesciences. Ele é consultor da Integra Lifesciences, Codman, Depuy-Synthes e Neurologica e membro do conselho consultivo científico da Cerebrotech e Edge Therapeutics. Os demais autores declararam não ter conflitos de interesse.

**Divulgação do formulário de direitos autorais:** Drs. Okonkwo, Shutter, Moore, Temkin, Puccio, Madden, Chesnut, McGregor, Weaver, LeRoux e Diaz-Arrastia receberam apoio para pesquisa de artigos do National Institutes of Health (NIH). Okonkwo divulgou o uso de produtos off-label de monitores de ICP e monitores de PbtO2 (Integra LifeSciences, Plainsboro, NJ). A instituição do Dr. Shutter recebeu financiamento do NIH; recebeu financiamento de escritórios de advocacia para depoimentos de especialistas em casos não relacionados a este estudo; e ela revelou que seu cônjuge foi brevemente um contratante independente para vendas médicas da Raumed, Inc, que fabrica um dispositivo médico que mede o oxigênio do tecido cerebral. O dispositivo Raumed não foi utilizado neste estudo (a compensação total foi de US\$ 3.500). Dr. A instituição de Temkin recebeu financiamento do NIH/Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Derrame; ela revelou que seu salário através de sua instituição vem principalmente de doações e contratos com diversas agências federais dos EUA; e recebeu financiamento de diversas empresas farmacêuticas e instituições acadêmicas (conselhos de monitoramento de dados e segurança e consultoria estatística); e da revisão de subsídios para várias agências federais e para organizações sem fins lucrativos. Dr. Chesnut revelou que detém a cátedra Integra Endowed Professor em Neurotrauma na Universidade de Washington, que foi estabelecida na totalidade, sem contribuições adicionais, antes da origem deste trabalho. Grant recebeu financiamento de honorários para palestra sobre monitoramento de oxigênio cerebral da Integra Life Sciences em 2016, 2 anos após a conclusão do teste Boost II. Dr. A instituição de McGregor recebeu financiamento do NIH. A instituição do Dr. LeRoux recebeu financiamento do NIH, e ele recebeu outro apoio de consultoria para Integra e Codman. A instituição do Sr. Moberg recebeu financiamento do NIH e ele revelou que é o fundador, CEO e acionista de uma empresa que forneceu equipamentos de coleta de dados e experiência para o projeto. A instituição do Dr. Diaz-Arrastia recebeu financiamento do NIH. Os demais autores divulgaram que não possuem potenciais conflitos de interesse. e acionista de empresa que forneceu equipamentos de coleta de dados e expertise para o projeto. A instituição do Dr. Diaz-Arrastia recebeu financiamento do NIH. Os demais autores divulgaram que não possuem potenciais conflitos de interesse. e acionista de empresa que forneceu equipamentos de coleta de dados e expertise para o projeto. A instituição do Dr. Diaz-Arrastia recebeu financiamento do NIH. Os demais autores divulgaram que não possuem potenciais conflitos de interesse.

**M. Ross Bullock, MD, PhD,**

Universidade de Miami, Miller School of Medicine – 1600 NW 10<sup>th</sup> Ave., Miami, FL 33136

**Gerald A. Grant, MD, FACS,**

Universidade de Stanford – 300 Pasteur Drive, Stanford, CA 94305

**John McGregor, médico,**

Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de Ohio - 370 W. 9<sup>a</sup> Avenida, Columbus, OH 43210

**Michael Weaver, PhD,**

Escola de Medicina Lewis Katz – 3500 N. Broad St., Filadélfia, PA 19140

**Jack Jallo, MD, PhD,**

Universidade Thomas Jefferson – 909 Walnut Street, Suite 200, Filadélfia, PA 19107

**Peter D. LeRoux, MD, FACS,**

Centro Médico Lankenau – 100 E. Lancaster Ave., Wynnewood, PA 19096

**Dick Moberg, MSE,**

– 224 S. Maple Street, Ambler, PA 19002

**Jason Barber, MS,**

Universidade de Washington

**Christos Lazaridis, MD, e**

Centro Médico Baylor St. Luke's – 6720 Bertner Ave, Houston, TX 77030

**Ramon R. Diaz-Arrastia, MD**

Universidade da Pensilvânia

**Abstrato**

**Objetivo**—Uma relação entre a redução da oxigenação do tecido cerebral (PbtO<sub>2</sub>) e resultados ruins após lesão cerebral traumática grave (TCE) foram relatados em estudos observacionais. Projetamos um estudo de Fase II para avaliar se um protocolo de gerenciamento de cuidados neurocríticos poderia melhorar o PbtO<sub>2</sub> níveis em pacientes com TCE grave e a viabilidade de um estudo de eficácia de Fase III.

**Projeto**—Ensaio clínico prospectivo randomizado

**Contexto**—Dez UTIs nos Estados Unidos

**Pacientes**—Cento e dezenove pacientes com TCE grave

**Intervenções**—Os pacientes foram randomizados para protocolo de tratamento baseado na pressão intracraniana (PIC) mais PbtO<sub>2</sub> monitoramento versus monitoramento ICP sozinho. PbtO<sub>2</sub> dados foram registrados no grupo ICP only de forma cega. Intervenções escalonadas em cada braço foram especificadas e impactaram na PIC e no PbtO<sub>2</sub> medido. Os monitores foram removidos se os valores estivessem normais por 48 horas consecutivas ou após 5 dias. O resultado foi medido aos 6 meses usando a Escala de Resultados de Glasgow – Estendida.

**Medições e Resultados Principais**—Um protocolo de gerenciamento baseado em PbtO<sub>2</sub> e o monitoramento da PIC reduziu a proporção de tempo com hipóxia do tecido cerebral após TCE grave (0,45 no grupo somente PIC, 0,16 no grupo PIC+PbtO<sub>2</sub> grupo;  $p < 0,0001$ ). O controle da PIC foi semelhante em ambos os grupos. A segurança e a viabilidade do protocolo de tratamento escalonado foram confirmadas. Não houve nenhum procedimento relacionado

complicações. Tratamento de lesão secundária após TCE grave com base em PbtO<sub>2</sub> os valores de PIC foram consistentes com a redução da mortalidade e o aumento da proporção de pacientes com boa recuperação em comparação com o tratamento apenas com PIC; no entanto, o estudo não foi desenvolvido para eficácia clínica.

**Conclusões**—Manejo de TCE grave informado por ICP multimodal e PbtO<sub>2</sub> monitorar a redução da hipóxia do tecido cerebral com tendência a menor mortalidade e resultados mais favoráveis do que o tratamento apenas com PIC. Um ensaio randomizado de Fase III para avaliar o impacto no resultado neurológico da PIC mais PbtO<sub>2</sub> O tratamento direcionado de TCE grave é garantido.

#### Palavras-chave

Traumatismo crâniano; Ensaio Clínico Randomizado; Oxigenação Cerebral; Escala de Resultados de Glasgow; Hipóxia; Cérebro/\*diagnóstico/fisiopatologia; Monitoramento de UTI

## Introdução

O traumatismo crânio-encefálico (TCE) continua a ser um fardo significativo para a saúde pública, com o TCE grave (pontuação na Escala de Coma de Glasgow (GCS)  $\leq 8$ ) contribuindo para 30% de todas as mortes relacionadas com lesões nos EUA e custando mais de 76 mil milhões de dólares em 2010 (1). A magnitude deste problema levou a vários ensaios clínicos que tentam melhorar a sobrevivência e os resultados funcionais com poucas terapias eficazes identificadas.

O manejo agudo do TCE grave concentra-se no tratamento de lesões de massa intracraniana e na minimização de lesões cerebrais secundárias, incluindo aumento da pressão intracraniana (PIC). Embora a terapia guiada pela PIC não tenha sido validada em ensaios randomizados, a maioria dos médicos acredita que o monitoramento da PIC e o tratamento das elevações podem melhorar o resultado após o TCE (2); conforme refletido nos mais atuais *Diretrizes para o tratamento de lesões cerebrais graves* (3). As elevações da PIC podem ser um indicador insensível e tardio de lesão cerebral secundária, e o monitoramento e o tratamento de outros parâmetros fisiológicos podem melhorar o atendimento ao paciente (4). Um parâmetro fisiológico de particular interesse é a oxigenação do tecido cerebral (PbtO<sub>2</sub>), uma vez que o cérebro depende de um fornecimento ininterrupto de oxigênio e glicose para manter o metabolismo e a viabilidade celular. Além disso, estudos observacionais demonstram que a hipóxia do tecido cerebral pode ocorrer mesmo quando a PIC ou a pressão de perfusão cerebral (PPC) é normal e resulta da difusão e não de defeitos de perfusão (5–6). Isto levanta a questão se as intervenções médicas baseadas em PbtO<sub>2</sub> podem reduzir lesões secundárias e melhorar os resultados.

O PbtO normal médio é  $23 \pm 7$  mm Hg (7). Vários estudos observacionais notaram que a redução do PbtO<sub>2</sub> é comum após TCE; PbtO<sub>2</sub> valores  $<20$  mmHg podem ocorrer em  $>70\%$  dos pacientes monitorados nos primeiros dias após a lesão, inclusive quando a PIC e a PPC estão normais (8–11). PbtO reduzido tem sido associado a um mau resultado após TCE em vários estudos clínicos observacionais (8, 10, 12–14). Vários estudos observacionais sugerem a adição de PbtO<sub>2</sub> O cuidado direcionado ao manejo convencional baseado em PIC/PPC pode estar associado a melhores resultados após TCE grave (15–18). No entanto, a equilíbrio clínico permanece devido à ausência de ensaios clínicos randomizados. Isso motivou o estudo Brain Oxygen Optimization in Severe TBI Fase II (BOOST-II). A hipótese primária era que um protocolo de manejo informado pelo PbtO<sub>2</sub> e os valores de PIC reduziriam a carga total de hipóxia cerebral.

## Materiais e métodos

### Design de estudo

O estudo BOOST-II foi um estudo de fase II, prospectivo, randomizado, multicêntrico, controlado, simples-cego, de dois braços, que avaliou a segurança e a eficácia de um protocolo de manejo que otimiza o PbtO<sub>2</sub> após TCE grave ([ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=BOOST-II&rank=1) registro NCT 00974259). O estudo também obteve dados necessários para o desenho de um estudo definitivo de fase III, incluindo evidências de eficácia fisiológica, viabilidade de implementação de um protocolo de manejo complexo em vários centros e confirmação da não futilidade do PbtO<sub>2</sub> intervenções dirigidas.

### Participantes

Pacientes com TCE grave que necessitaram de monitoramento da PIC foram avaliados em dez centros de trauma de Nível 1 com experiência em PbtO<sub>2</sub> monitoramento. Os critérios de inclusão e critérios de exclusão estão descritos na Tabela Suplementar 3.

Pacientes admitidos com uma ECG inicial >8 que se deterioraram neurologicamente (dentro de 48 horas após a lesão) por uma causa intracraniana presumível e preencheram os critérios para monitoramento da PIC também poderiam ser inscritos, desde que a randomização e a colocação do monitor de PIC ocorressem dentro de 12 horas após a deterioração.

Este estudo foi realizado sob um protocolo aprovado pelo IRB específico do local, e um consentimento informado por procuração foi obtido antes de qualquer procedimento de pesquisa. O consentimento de participação continuada foi obtido durante ou antes do acompanhamento de 6 meses, se o paciente recuperasse a capacidade cognitiva.

### Randomização e Mascaramento

Randomização (somente ICP ou ICP+PbtO<sub>2</sub>-gestão guiada) foi realizada em site seguro (Data Coordinating Center (DCC), Universidade de Washington) após confirmação dos critérios de inclusão e exclusão. Para reduzir a probabilidade de desequilíbrio de fatores prognósticos importantes entre os grupos, foi utilizado um esquema de randomização estratificada em blocos que consiste no local clínico e na gravidade do TCE (ECG 3–5 ou, se intubado, ECG motor 1–2 vs. ECG 6–8, ou, se intubado, ECG motora 3–5).

### Procedimentos de estudo

**Colocação e gerenciamento de monitoramento intracraniano**—Os pacientes tinham PIC intraparenquimatosa e PbtO<sub>2</sub> monitores (Integra LifeSciences, Plainsboro, NJ) colocados. PbtO<sub>2</sub> sondas foram inseridas no parênquima cerebral a aproximadamente 2 cm da superfície cortical para amostrar principalmente substância branca subcortical no lobo frontal menos afetado pelo trauma. A posição da sonda foi confirmada por tomografia computadorizada e a função por um breve desafio de oxigênio. Após a randomização, o grupo controle (tratamento apenas de PIC) foi tratado clinicamente com uma estratégia de intervenção gradual padrão desencadeada por uma PIC  $\geq 20$  mmHg por > 5 minutos. O grupo intervenção (ICP e PbtO<sub>2</sub> manejo) foi tratado clinicamente com tratamentos passo a passo para corrigir um aumento da PIC ou uma redução no PbtO<sub>2</sub> ( $\leq 20$  mmHg, > 5 minutos). Os pacientes randomizados para o grupo controle também tiveram PbtO<sub>2</sub> sondas inseridas; entretanto, após calibração do aparelho pelo coordenador do estudo, uma tampa travada foi

colocado sobre o PbtO<sub>2</sub> exibição, portanto os valores eram acessíveis apenas para coordenadores de estudo não cegos. Gravadores de dados digitais (Moberg ICU Solutions, Inc., Ambler, PA) registraram continuamente dados fisiológicos para ambos os grupos.

O PbtO<sub>2</sub>O protocolo de tratamento foi um conjunto de intervenções fisiológicas que abordavam hipertensão intracraniana isolada, hipóxia cerebral isolada ou ocorrência simultânea de ambas. O protocolo de tratamento foi hierárquico, com tentativas de intervenções menos agressivas antes de manobras mais agressivas. No grupo apenas de PIC, as intervenções administradas como parte dos cuidados médicos que poderiam afetar o PbtO<sub>2</sub> como transfusão, ajustes do ventilador ou tratamento de PPC, foram registrados em formulários de relato de caso.

PbtO<sub>2</sub>os monitores foram mantidos no local por no mínimo 48 horas caso nenhuma anormalidade fosse encontrada, até o paciente acordar do coma ou por no máximo 5 dias. A remoção ficou a critério dos médicos responsáveis pelo tratamento (Figura 1A para o Esquema do Estudo). Na randomização, cada paciente controle recebeu uma duração pré-especificada de PbtO<sub>2</sub>acompanhamento conhecido apenas pelos coordenadores do estudo (intervalo: 48 horas a 5 dias). O coordenador não cego do estudo poderia orientar a equipe de tratamento a continuar o monitoramento por até 5 dias se o PbtO<sub>2</sub> foi <20mmHg para equilibrar a duração do monitoramento entre os grupos.

**Gerenciamento Médico do Paciente**—Cada paciente inscrito, independente da atribuição de randomização, foi tratado clinicamente de acordo com o manual de procedimentos operacionais (MOP) do BOOST-II, adaptado do 3<sup>terceiro</sup> edição Brain Trauma Foundation *Diretrizes para o tratamento de lesão cerebral traumática grave* (19). Esse manejo incluiu medidas para manter: 1) euvolemia ou hipervolemia leve e PPC de 50 – 70 mmHg, com uso de vasopressores se necessário; 2) PaCO<sub>2</sub> 35 – 40mmHg e SaO<sub>2</sub> ≥90%; 3) Na sérico+ ≥135 mEq, glicose sérica > 60 e < 150 mg/dL, 4) TP e PTT normais por laboratório local; 5) normotermia; e 6) evacuação oportuna de lesões de massa intracraniana.

Os pacientes controle randomizados foram tratados clinicamente para PIC ≥20mmHg. O grupo de intervenção, (pacientes randomizados para ICP e PbtO<sub>2</sub> monitoramento), foram manejados com estratégia de tratamento para correção de um ou ambos os parâmetros, definidos por 4 tipos de manejo (tipos A, B, C e D; Figura 1B). Para pacientes com PbtO<sub>2</sub> <20mmHg, foi instituído um algoritmo de tratamento hierárquico (ver Apêndice Web). O tratamento foi direcionado para cada episódio individual.

Os algoritmos do protocolo do estudo foram desenvolvidos por meio de uma combinação de dados baseados em evidências e melhores práticas em cuidados neurocríticos para limitar a variabilidade entre centros. Os tratamentos no nível 1 foram iniciados 15 minutos após o início do episódio e, se ineficazes após 60 minutos, uma opção de tratamento adicional foi iniciada no nível seguinte. Foi necessário iniciar pelo menos uma opção de tratamento de Nível 1 antes de escalar os cuidados para o Nível 2. Os tratamentos de Nível 3 eram opcionais, a critério do médico. Para garantir o cumprimento do protocolo, foi realizado treinamento em serviço em cada local.

**Resultados**—O desfecho primário, eficácia fisiológica do PbtO<sub>2</sub> tratamento, foi obtido a partir de PbtO<sub>2</sub> contínuo registros de monitoramento. A segurança do paciente foi avaliada através da revisão de eventos adversos pelos IPs do local, pelo Monitor Médico Independente e pela Segurança de Dados

Comissão de Acompanhamento (DSMC). Para cada ocorrência de aumento da PIC e diminuição do PbtO<sub>2</sub>, as variáveis coletadas incluíram: 1) momento em que o episódio foi reconhecido; 2) tipo e momento do tratamento inicial e 3) tratamentos adicionais necessários quando intervenções menos invasivas se mostraram ineficazes. O médico assistente tinha poder discricionário para seguir as intervenções escalonadas se, na sua opinião, isso fosse indicado para a segurança do paciente.

Um examinador cego e treinado avaliou o resultado neurológico em 6 meses pessoalmente ou por entrevista telefônica. A escala de resultados de Glasgow – pontuação estendida (GOS-E) (medida de desfecho primário) (20) e a escala de classificação de incapacidade (DRS) foram obtidas (21).

**Análise Estatística**—A demografia dos pacientes em cada grupo foi comparada usando testes de Mann-Whitney para variáveis ordinais ou intervalares ou testes exatos de Fisher para variáveis categóricas nominais. PbtO<sub>2</sub> e os valores da PIC foram registrados múltiplas vezes por minuto usando um neuromonitor multimodal do SNC (Moberg). Sete indivíduos foram excluídos da análise de dados fisiológicos devido à falta de dados ou tempos de inserção do monitor desconhecidos. Os dados foram resumidos em médias de 1 minuto para análise e resumidos em: 1) proporção de tempo PbtO<sub>2</sub> foi <20mmHg ou a PIC foi > 20mmHg, 2) profundidade média da hipóxia do tecido cerebral (soma do número de mmHg PbtO<sub>2</sub> foi <20mmHg dividido pelo número de minutos monitorados quando o PbtO<sub>2</sub> foi >20mmHg contribuem com 0 para a soma, mas estão incluídos no denominador), e 3) área sobre a curva (definida como a soma da quantidade pela qual o PbtO<sub>2</sub> foi <20mmHg multiplicado pelo número de minutos que esteve naquele valor dividido por 60min) (Figura 2A). Os resultados fisiológicos foram comparados usando testes t no logaritmo da variável, com zeros substituídos pelo poder de 10 para tornar a distribuição quase normal (0,001 para proporção de tempo, 0,01 para profundidade média e 10 para área sobre a curva). As pontuações GOS-E e DRS de seis meses foram comparadas pelos testes de Mann-Whitney.

**Papel da Fonte de Financiamento**—Os Institutos Nacionais de Saúde (Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e derrame-NINDS) financiaram o estudo; no entanto, não desempenhou nenhum papel no desenho do estudo, na coleta de dados, na análise de dados, na interpretação dos dados, na composição do manuscrito ou na decisão de submeter o artigo para publicação.

## Resultados

### População do estudo

Cento e dezenove pacientes foram inscritos; 62 randomizados para o grupo de tratamento apenas com PIC e 57 para o grupo de tratamento com PIC+PbtO<sub>2</sub>. Grupo de tratamento. A demografia dos pacientes e a gravidade da lesão foram semelhantes em cada braço de tratamento (Tabela 1).

### Resultado primário

Gerenciamento em camadas para episódios de PbtO<sub>2</sub><20mmHg resultou em significativamente menos hipóxia do tecido cerebral no ICP+PbtO<sub>2</sub> grupo do que o grupo ICP. Este resultado demonstra que o tratamento de PbtO<sub>2</sub> reduzido diminuiu a duração total da hipóxia em 66% e a profundidade média da hipóxia em 72%. A área sobre a curva (horas × mm Hg) foi reduzida em 77% (Tabela 2 e Figuras 2B). A PIC foi semelhante entre os grupos. (Figura 2B, painel direito).

## Resultados Secundários

**Segurança**-O protocolo de gerenciamento para otimizar PbtO<sub>2</sub> e o controle da PIC era seguro. A incidência de EAGs foi baixa e semelhante entre os grupos (Tabela Suplementar 5). Não houve casos de hemorragia ou infecção relacionados à colocação de cateteres de monitorização.

**Viabilidade**-O tempo desde a lesão até a inserção dos monitores foi de 9,05 (DP 5,22) horas. O tempo desde a inserção dos monitores até o início da análise dos dados foi de 5 horas, para permitir o equilíbrio e a realização da FiO<sub>2</sub> desafio. PbtO<sub>2</sub> válidos os dados foram obtidos em média 80,3 (DP 42,6) horas, com dados não confiáveis apenas 3% do tempo de monitoramento. Os monitores foram desconectados por uma média de 4,1 horas enquanto os pacientes viajavam para procedimentos, e os dados adicionais de 2,5 horas foram considerados inválidos. Não houve diferença entre os grupos de tratamento no tempo total de monitoramento ou na fração de tempo com dados utilizáveis.

O protocolo de gerenciamento BOOST-II era complexo (consulte o Apêndice da Web). Nossos resultados mostram que o protocolo de manejo foi viável: desvios de protocolo relacionados ao tratamento relacionados ao manejo da PIC ocorreram com frequência semelhante entre os grupos; Grupo somente PIC 13%; ICP+PbtO<sub>2</sub> grupo 11% (Tabela 6). Dezenove por cento dos pacientes no ICP+PbtO<sub>2</sub> grupo tinha PbtO<sub>2</sub> não tratado <15 mmHg por mais de 30 minutos e uma porcentagem semelhante teve um episódio em que PbtO<sub>2</sub> de 15–19 mm Hg não foi tratado (ambos classificados como desvios de protocolo). Cinco pacientes apresentaram desvio e violação do PbtO<sub>2</sub> protocolo de tratamento.

Houve diferenças substanciais entre os tipos de tratamentos instituídos em cada grupo. O grupo ICP somente recebeu um total de 933 intervenções, enquanto o grupo ICP+PbtO<sub>2</sub> grupo recebeu um total de 867 intervenções, 334 delas durante episódios de baixa PbtO<sub>2</sub> isolada, enquanto outras 122 intervenções foram direcionadas tanto para níveis baixos de PbtO<sub>2</sub> e PIC elevada. Detalhes adicionais são fornecidos na Tabela Suplementar 4.

**Resultados**-As pontuações GOS-E de 6 meses foram obtidas em 106 pacientes (grupo somente PIC =53; PIC+PbtO<sub>2</sub> grupo =53) e tendência para menor mortalidade e melhores resultados no ICP + PbtO<sub>2</sub> grupo de gestão, embora a diferença não tenha alcançado significância estatística devido ao tamanho da amostra (Figura 3A). A mortalidade no grupo de tratamento apenas com PIC foi de 34% em comparação com 25% no grupo de tratamento com PIC+PbtO<sub>2</sub> grupo. Além disso, no ICP+PbtO<sub>2</sub> grupo, 11% mais pacientes tiveram resultados favoráveis (GOSE 5–8) do que o grupo apenas de PIC, e mais que o dobro de pacientes no grupo de PIC+PbtO<sub>2</sub> grupo alcançou a categoria de resultado mais alta de GOS-E 8 (ICP + PbtO<sub>2</sub> grupo 13%; Grupo somente ICP 6%). Esta diferença de resultados excedeu o limite de não futilidade especificado pelo protocolo, necessário para avançar a estratégia de intervenção para um ensaio de Fase III. Os resultados do DRS demonstraram tendências semelhantes com melhores pontuações no ICP+PbtO<sub>2</sub> grupo (medianas 5 ICP+PbtO<sub>2</sub> grupo e 6 grupos somente ICP,  $p=0,217$ ) (Figura 3B).

O ensaio foi interrompido precocemente pelo DSMC após demonstração bem-sucedida do desfecho primário em um tamanho de amostra menor do que o proposto originalmente.

## Discussão

No BOOST-II, manejo de TCE grave com base em ICP multimodal e PbtO<sub>2</sub> monitoramento comparado ao monitoramento da PIC sozinho reduziu a hipóxia do tecido cerebral. A segurança e viabilidade

de um PbtO<sub>2</sub> protocolo de tratamento direcionado foi confirmado; as violações do protocolo foram baixas (11–16% e iguais entre os grupos) e os eventos adversos estiveram na faixa prevista para esta população de pacientes. A tendência de desfechos mais favoráveis e menor mortalidade com ICP+PbtO<sub>2</sub> tratamento guiado excedeu o limite de não futilidade pré-especificado.

Um objetivo importante no tratamento do TCE é a prevenção, identificação e tratamento de lesões cerebrais secundárias que podem piorar a evolução do paciente. A gestão do ICP tem estado no centro desta abordagem, mas ainda não há evidências de nível I para apoiar este conceito. Estudos meta-analíticos sugerem que os cuidados baseados na PIC, particularmente quando as diretrizes da Brain Trauma Foundation são seguidas, estão associados a melhores resultados (22–25). No entanto, nos últimos anos, houve uma mudança conceitual na forma como a PIC é gerenciada para incluir a inclusão de outras variáveis clínicas, radiológicas e fisiológicas para melhor individualizar a terapia (4).

O algoritmo de gestão não era linear, oferecendo múltiplas opções dentro de um determinado nível. Isto capacitou dois objetivos simultâneos: atendimento orientado por protocolo para reduzir a variabilidade com personalização do atendimento com base em achados clínicos. O ensaio BOOST-2 representa um dos primeiros ensaios direcionados ao manejo do TCE, ou seja, medicina de precisão, um afastamento da prática de longa data de tratar todos os TCE como um diagnóstico uniforme. No geral, o desempenho bem-sucedido do estudo BOOST-II indica a generalização da terapia multimodal e direcionada para objetivos na prática clínica ampla, caso um ensaio de Fase III seja bem-sucedido.

### **Eficácia fisiológica do PbtO<sub>2</sub> cuidados baseados**

O manejo de pacientes com TCE grave tem como premissa a preservação e o suporte dos órgãos-alvo para permitir a recuperação. A hipóxia do tecido cerebral após TCE está associada a piores resultados clínicos e a consequências fisiopatológicas adversas na literatura experimental de TCE (11–17). No estudo BOOST-II, terapia direcionada a metas para manter PbtO<sub>2</sub>

> 20mmHg produziram reduções significativas na hipóxia do tecido cerebral. Pacientes no ICP + PbtO<sub>2</sub> grupo tinha, em média, 15% de ICP+PbtO<sub>2</sub> valores consistentes com hipóxia cerebral em comparação com 44% dos pacientes no grupo apenas de PIC. Os resultados do BOOST-II apoiam a hipótese de que o PbtO<sub>2</sub> a terapia dirigida pode reduzir a lesão cerebral secundária após TCE.

Embora estudos publicados recentemente sugiram que um PbtO<sub>2</sub> limiar de <15 mm Hg está mais correlacionado com isquemia cerebral (26), acreditamos que um limiar de tratamento de 20 mm Hg é apropriado, devido à associação com risco aumentado de desfecho desfavorável em estudos observacionais (27). Acreditamos que o tratamento do PbtO<sub>2</sub> abaixo de 20 mm Hg é apropriado, pois esperar até que o PbtO<sub>2</sub> quedas abaixo de 15 mm Hg podem não permitir uma margem de segurança adequada para terapia para reverter a hipóxia.

### **Segurança**

Terapias para aumentar o PbtO<sub>2</sub> apresentam riscos potenciais, semelhantes ao manejo da PIC, e as complicações respiratórias são particularmente preocupantes. EAGs respiratórios foram observados em apenas 4% dos pacientes, foram semelhantes entre os grupos e consistentes com aqueles geralmente observados em pacientes com TCE grave. Dos quatro SAE respiratórios observados no ICP+PbtO<sub>2</sub> grupo, dois eram pneumonia e dois eram insuficiência respiratória, e nenhum deles estava especificamente associado ao PbtO<sub>2</sub> terapia.



## Conclusões

O BOOST-II foi projetado para demonstrar a viabilidade e segurança de um protocolo de tratamento. O DSMC interrompeu o ensaio precocemente após a demonstração bem-sucedida do resultado primário em um tamanho de amostra menor do que o proposto originalmente. O resultado neurológico de 6 meses indicou que o PbtO2a terapia dirigida não é fútil. Na verdade, os pacientes no grupo ICP+PbtO2 grupo mostrou tendência a melhora do desfecho com menor mortalidade e desfechos mais favoráveis. O estudo BOOST-III planejado avaliará o impacto no resultado neurológico da PIC multimodal mais PbtO2- manejo direcionado de TCE grave.

## Material suplementar

Consulte a versão Web no PubMed Central para material suplementar.

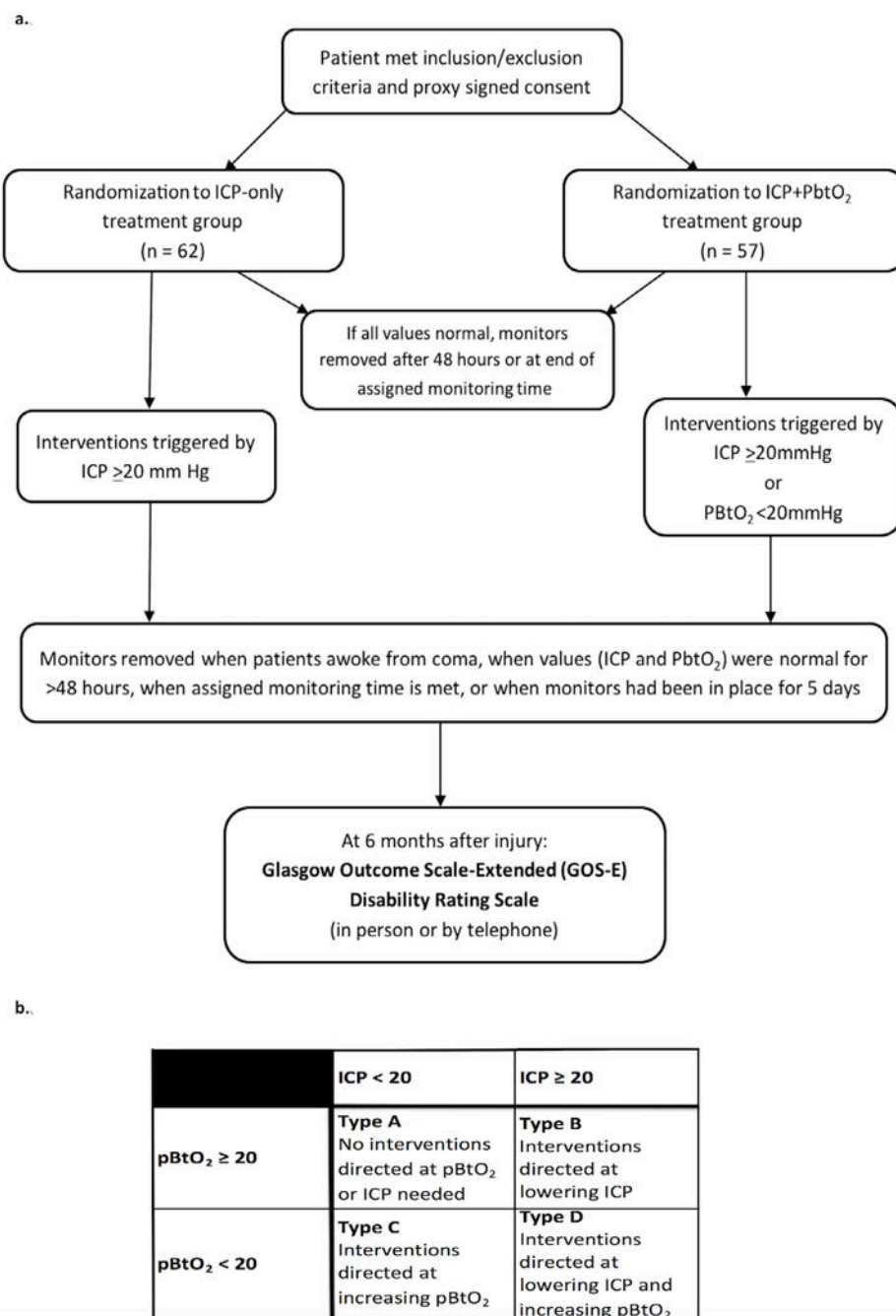
## Agradecimentos

Este estudo foi apoiado pelos Institutos Nacionais de Distúrbios Neurológicos e Derrame (R01 NS061860). Os investigadores agradecem a Karen March e Jason Marzuola pela educação sobre dispositivos e suporte técnico.

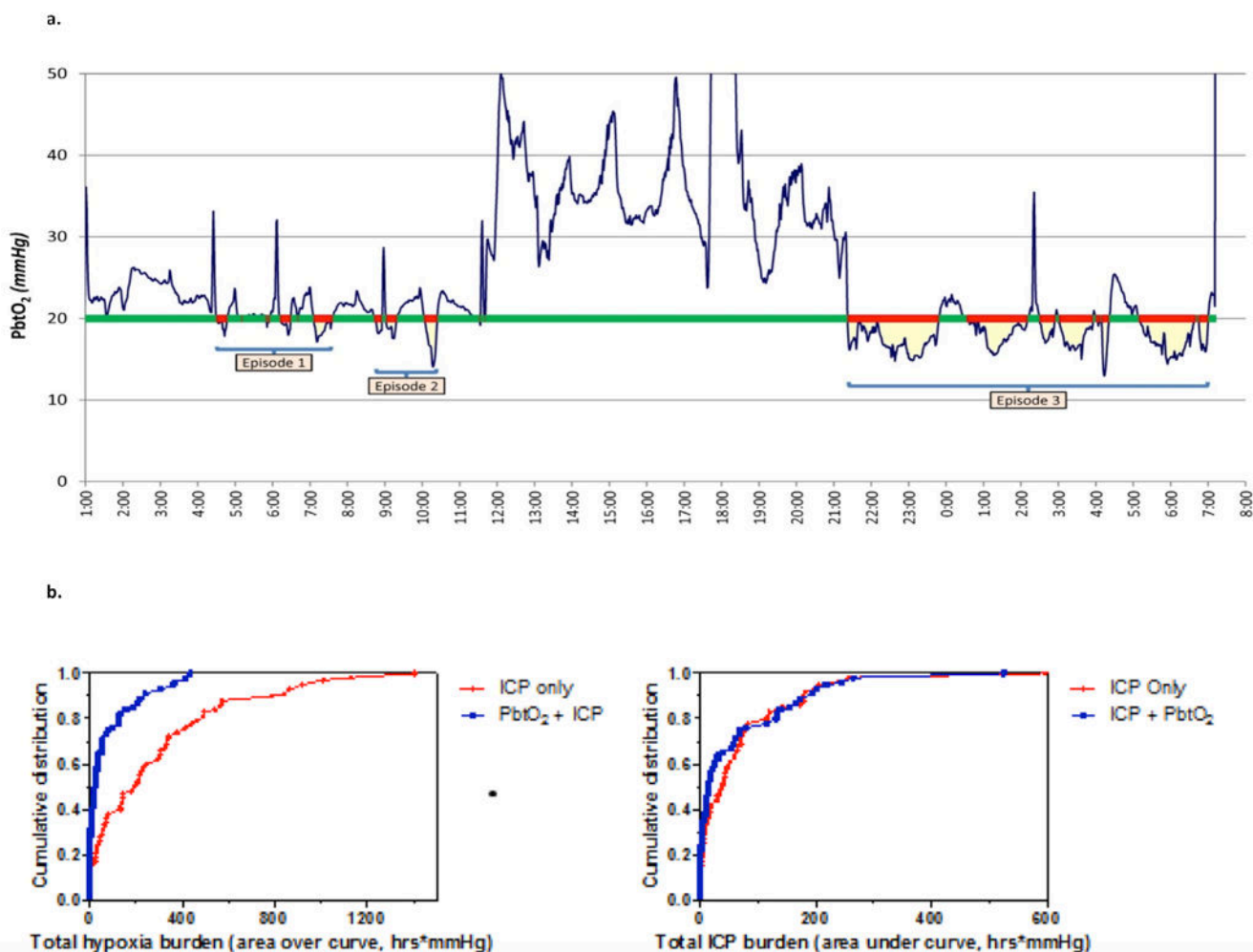
## Referências

1. Prevenção e controle de lesões: lesão cerebral traumática e concussão. <http://www.cdc.gov/traumabraininjury/severe.html>. Acessado em 29/08/16
2. Castanha R, Videtta W, Vespa P, et al. Monitoramento da pressão intracraniana: Considerações fundamentais e justificativa para monitoramento. *Cuidados Neurócritos*. 2014; 21(Suplemento 2):S64–84. [PubMed: 25208680]
3. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. Diretrizes para o tratamento de lesões cerebrais traumáticas graves, quarta edição. *J Neurocirurgia*. Epub 2016 antes da impressão.
4. Le Roux P, Menon DK, Citerio G. A Conferência Internacional de Consenso Multidisciplinar sobre Monitoramento Multimodalidade em Cuidados Neurocríticos: Uma lista de recomendações e conclusões adicionais: Uma declaração para profissionais de saúde da Sociedade de Cuidados Neurocríticos e da Sociedade Europeia de Medicina Intensiva. *Cuidados Neurócritos*. 2014; 21(Suplemento 2):S297–361. [PubMed: 25608916]
5. Menon DK, Coles JP, Gupta AK, et al. A difusão limitou o fornecimento de oxigênio após traumatismo cranioencefálico. *Cuidado Crítico Med*. 2004; 32(6):1384–1390. [PubMed: 15187523]
6. Vespa PM, O'Phelan K, McArthur D, et al. O tecido cerebral pericontusional exibe elevação persistente da relação lactato/piruvato independente da pressão de perfusão cerebral. *Cuidado Crítico Med*. 2007; 35(4): 1153–1160. [PubMed: 17334254]
7. Pennings FA, Schuurman PR, van den Munckhof P, et al. Monitoramento da pressão de oxigênio no tecido cerebral em pacientes acordados durante neurocirurgia funcional: avaliação dos valores normais. *J Neurotrauma*. 2008; 25(10):1173–1177. [PubMed: 18847378]
8. van Santbrink H, Maas AI, Avezaat CJ. Monitoramento contínuo da pressão parcial de oxigênio no tecido cerebral em pacientes com traumatismo cranioencefálico grave. *J Neurocirurgia*. 1996; 38:21–31.
9. Valadka AB, Gopinath SP, Contant CF, et al. Relação da PO2 do tecido cerebral com o resultado após traumatismo cranioencefálico grave. *Cuidado Crítico Med*. 1998; 26(9):1576–1581. [PubMed: 9751596]
10. van den Brink WA, van Santbrink H, Steyerberg EW, et al. Tensão cerebral de oxigênio em traumatismo cranioencefálico grave. *J Neurocirurgia*. 2000; 46(4):868–878.
11. Gracias VH, Guillaumondegui OD, Stiefel MF, et al. Oxigenação cortical cerebral: um estudo piloto. *J Trauma Acute Care Surg*. 2004; 56(3):469–474.
12. Artru F, Jourdan C, Perret-Liaudet A, et al. Baixa pressão de oxigênio no tecido cerebral: incidência e terapias corretivas. *J Neurol Res*. 1998; 20(Suplemento 1):S48–51.

13. Valadka AB, Goodman JC, Gopinath SP, et al. Comparação da tensão de oxigênio do tecido cerebral com medidas de isquemia cerebral baseadas em microdiálise em humanos com ferimentos fatais na cabeça. *J Neurotrauma*. 1998; 15(7):509–519. [PubMed: 9674554]
14. Bardt TF, Unterberg AW, Härtl R, et al. Monitoramento da PO<sub>2</sub> do tecido cerebral em traumatismo cranioencefálico: efeito da hipóxia cerebral no resultado. *Acta Neurochir Supl*. 1998; 71:153–156. [PubMed: 9779171]
15. Kiening KL, Härtl R, Unterberg AW, et al. Monitoramento de pO<sub>2</sub> do tecido cerebral em pacientes comatosos: implicações para a terapia. *Pesquisa J Neurol*. 1997; 19(3):233–40.
16. Bohman LE, Heuer GG, Macyszyn L, et al. Manejo médico do oxigênio cerebral comprometido em pacientes com lesão cerebral traumática grave. *Cuidados Neurócritos*. 2011; 14(3):361–369. [PubMed: 21394543]
17. Pascual JL, Georgoff P, Maloney-Wilensky E, et al. Redução do oxigênio no tecido cerebral em lesões cerebrais traumáticas: as intervenções mais comumente utilizadas são bem-sucedidas? *J Trauma Acute Care Surg*. 2011; 70(3): 535–546.
18. Nangunoori R, Maloney-Wilensky E, Stiefel M, et al. Terapia baseada em oxigênio no tecido cerebral e resultados após lesão cerebral traumática grave: uma revisão sistemática da literatura. *Cuidados Neurócritos*. 2012; 17(1):131–138. [PubMed: 21845489]
19. Brain Trauma Foundation, Associação Americana de Cirurgias Neurológicas, Congresso de Cirurgias Neurológicas, Seção Conjunta sobre Neurotrauma e Cuidados Intensivos, AANS/CNS. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, et al. Diretrizes para o manejo de lesão cerebral traumática grave. *J Neurotrauma*. 2008; 25(3):276–278.
20. Wilson JT, Pettigrew LE, Teasdale GM. Entrevistas estruturadas para a Escala de Resultados de Glasgow e a Escala de Resultados de Glasgow estendida: diretrizes para seu uso. *J Neurotrauma*. 1998; 15(8):573–585. [PubMed: 9726257]
21. Rappaport M, Hall KM, Hopkins K, et al. Escala de classificação de incapacidade para traumatismo cranioencefálico grave: coma para a comunidade. *Arch Phys Med Reabilitação*. 1982; 63:118–123. [PubMed: 7073452]
22. Stein SC, Georgoff P, Meghan S, et al. Relação do monitoramento e tratamento agressivos com melhores resultados em lesões cerebrais traumáticas graves. *J Neurocirurgia*. 2010; 112(5):1105–1112. [PubMed: 19747054]
23. Alali AS, Fowler RA, Mainprize TG, et al. Monitoramento da pressão intracraniana em traumatismo cranioencefálico grave: resultados do Programa de Melhoria da Qualidade do Trauma do American College of Surgeons. *J Neurotrauma*. 2013; 30(20):1737–1746. [PubMed: 23731257]
24. Talving P, Karamanos E, Teixeira PG, et al. Monitoramento da pressão intracraniana em traumatismo cranioencefálico grave: conformidade com as diretrizes da Brain Trauma Foundation e efeito nos resultados: um estudo prospectivo. *J Neurocirurgia*. 2013; 119(5):1248–1254. [PubMed: 23971954]
25. Gerber LM, Chiu YL, Carney N, et al. Redução acentuada na mortalidade em pacientes com lesão cerebral traumática grave. *J Neurocirurgia*. 2013; 119(6):1583–1590. [PubMed: 24098983]
26. Veenith TV, Carter EL, Geeraerts T, et al. Mecanismos fisiopatológicos de isquemia cerebral e hipóxia de difusão em lesão cerebral traumática. *JAMA Neurol*. Maio de 2016; 73(5):1. 542–50.
27. Chang JJ, Youn TS, Benson D, et al. Correlações de resultados fisiológicos e funcionais da hipóxia do tecido cerebral em lesão cerebral traumática. *Cuidado Crítico Med*. Janeiro de 2009; 37(1):283–90. [PubMed: 19050612]

**Figura 1.**

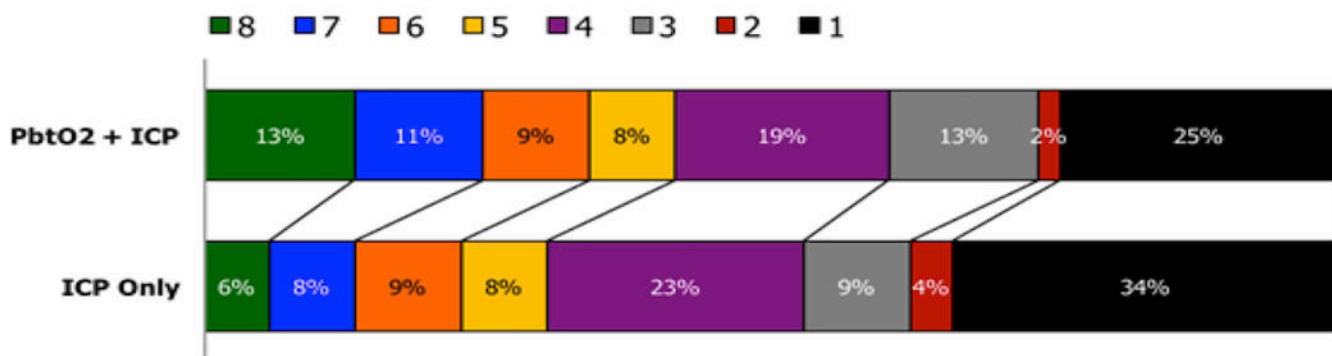
Painel 1A: Esquema do Estudo Painel 1B: Cenários de Tratamento



**Figura 2.**

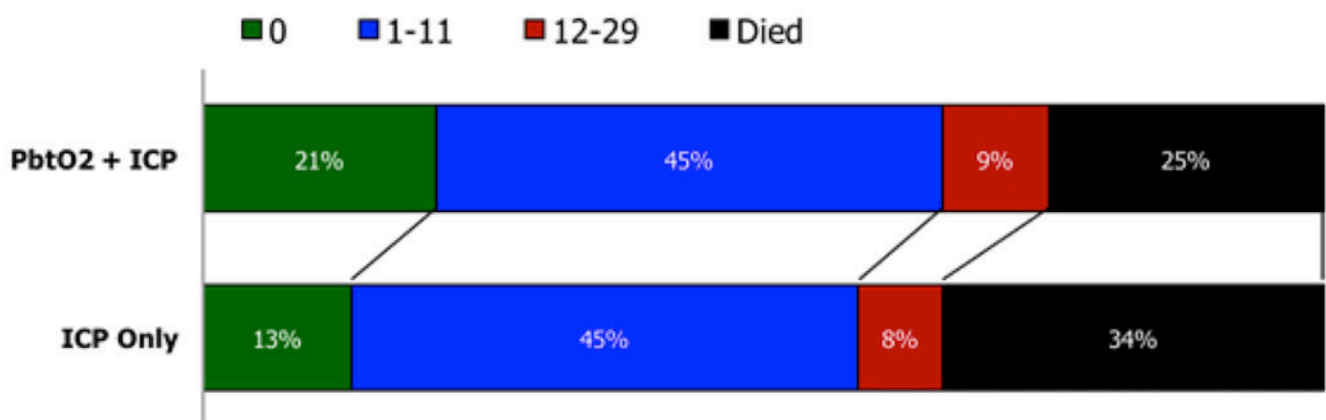
Painel 2A: Traço de amostra de PbtO contínuo, ilustrando como o tempo de hipóxia do tecido cerebral (barras vermelhas) e a área sobre a curva (amarelo) foram avaliados ao longo do tempo (eixo x). **Painel 2B:** Painel esquerdo: Distribuição cumulativa da carga total de hipóxia (área sobre a curva em horas\*mmHg) para cada participante do BOOST-II. Carga média de hipóxia em 55 pacientes em PbtO2e o braço de tratamento com PIC foi de 74,9 horas\*mmHg (IC 95% 43,9 – 105,9), enquanto para os 58 pacientes no braço de tratamento apenas com PIC a carga média de hipóxia foi de 285,8 horas\*mmHg (IC 95% 202,0 – 369,7),  $p < 0,0001$ . Painel direito: Distribuição cumulativa da carga total de hipertensão intracraniana (área sob a curva em horas \* mm Hg) para cada participante do BOOST-II. A carga média de hipertensão em 55 pacientes no braço de tratamento com PbtO2 e PIC foi de 61,1 horas\*mmHg (IC 95% 35,0 – 87,9), enquanto para os 59 pacientes no braço de tratamento apenas com PIC a carga média de hipertensão foi de 67,9 horas\*mmHg (IC 95% 42,5 – 93,4),  $p = 0,21$ .

a.

**GOS-E at 6 Months**

8 = Upper Good Recovery; 7 = Lower Good Recovery; 6 = Upper Moderate Disability; 5 = Lower Moderate Disability; 4 = Upper Severity Disability; 3 = Lower Severe Disability; 2 = Vegetative State; 1 = Dead

b.

**DRS at 6 Months**

0 = no disability; 1-11 = Mild to Moderate Disability; 12-29 = Severe Disability to Vegetative State

**Figura 3.**

Painel 3A: GOS-E 6 meses após a lesão em cada grupo de tratamento do estudo. Painel 3B: DRS 6 meses após a lesão em cada grupo de tratamento do estudo.

tabela 1

Características demográficas e de lesões da população estudada.

Característica	Geral	Somente ICP	PbtO <sub>2</sub> + PIC	p-valor
assuntos	119	62	57	
Idade [Média, (DP)]	37,0 (17,3)	36,2 (17,5)	37,8 (17,2)	. 613
Sexo Masculino [n (%)]	92 (79%)	46 (74%)	46 (84%)	. 262
Corrida				
Branco	100 (86%)	53 (85%)	47 (87%)	. 359
Preto	12 (10%)	7 (11%)	5 (9%)	
Outro	4 (4%)	2 (4%)	2 (4%)	
Desconhecido	3	0	3	
<b>Tipo de lesão</b>				
Fechado	118 (99%)	62 (100%)	56 (98%)	. 479
Penetrante	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Explosão	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Crush	1 (1%)	0 (0%)	1 (2%)	
Motor GCS [Média (DP)]	3,7 (1,5)	3,7 (1,5)	3,6 (1,5)	. 858
Resultados da tomografia computadorizada				
Contusões [n (%)]		20 (38,4)	26 (56,5)	. 104
Deslocamento da linha média (n (%))		28 (53,8)	26 (56,5)	. 841
Deslocamento da linha média [mm, Média + DP, Mediana]]		3,38±4,68 2	2,98±4,56 1	. 918
VIH [n (%)]		17 (32,7)	15 (32,6)	1
Cisternas basais comprimidas ou ausentes		42 (80,7)	27 (58,7)	. 566
<b>Craniectomia</b>		18 (35)	12 (24)	. 285

## mesa 2

PbtO<sub>2</sub>e parâmetros de pressão intracraniana por grupo de estudo.

PbtO <sub>2</sub> métrica	Somente ICP (N=58)	PbtO <sub>2</sub> + PIC (N=55)	p-valor
Proporção de tempo abaixo de 20 mmHg	. 44 (0,31) Mediana 0,45	. 15 (0,21) Mediana 0,07	. 0000147
Profundidade média(mmHg)	3,6 (3,9) Mediana 2,3	1,0 (2,0) Mediana 0,2	. 0000005
Área [sobre] a curva(mmHg*horas)**	255 (291) Mediana 187	58 (97) Mediana 14	. 0000002

Métrica de pressão intracraniana	Somente ICP (N=57)	PbtO <sub>2</sub> + PIC (N=55)	p-valor
Proporção de tempo acima de 20mmHg	. 15 (0,19) Mediana 0,10	. 12 (0,19) Mediana 0,04	. 115
Profundidade média(mmHg)	1,6 (6,9) * Mediana 0,4	0,7 (1,3) * Mediana 0,3	. 194
Profundidade média(mmHg) (excluindo os 2 valores discrepantes extremos)	0,7 (0,9) Mediana 0,4	0,6 (0,9) Mediana 0,2	. 195
Área sob a curva(mmHg*horas)**	103 (408) * Mediana 36	50 (88) * Mediana 17	. 113
Área sob a curva(mmHg*horas)**(excluindo os 2 valores discrepantes extremos)	50 (56) Mediana 34	41 (59) Mediana 15	. 115

\*

Um valor discrepante extremo em cada grupo está dominando a estimativa da Média (DP)

\* \*

A análise da "área sob a curva" não se ajusta a durações de monitoramento inconsistentes, portanto, um valor baixo de AUC pode ser devido ao PbtO<sub>2</sub> normal valores ou uma curta duração de monitoramento. (Esta armadilha é evitada com a análise de "profundidade média", na qual o valor da AUC é subsequentemente dividido pela duração da monitorização. Também produz uma métrica mais interpretável.)