

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA – CIÊNCIAS MÉDICAS**

**DÉBORA BIFFI**

**RELAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE BDNF E COMPORTAMENTOS DE DOR EM  
PACIENTES INTERNADOS EM UM CENTRO DE TERAPIA INTENSIVA**

**Porto Alegre**

**2019**

DÉBORA BIFFI

**RELAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE BDNF E COMPORTAMENTOS DE DOR EM  
PACIENTES INTERNADOS EM UM CENTRO DE TERAPIA INTENSIVA**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Orientadora: Profa. Dra. Silvia Regina Rios Vieira

Porto Alegre

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Fonte

---

- B591r Biffi, Débora  
Relação entre níveis de BDNF e comportamentos de dor em pacientes internados em um centro de terapia intensiva / Débora Biffi ; orientação de Sílvia Regina Rios Vieira. – Porto Alegre, 2019.  
74 f. ; 30 cm.
- Tese (Doutorado em Medicina) – Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2019.
1. Dor. 2. Medição da dor. 3. Fator neurotrófico derivado do encéfalo. 4. Pacientes Internados. 5. Unidades de Terapia Intensiva. 6. Behavioural Pain Scale – BPS. 7. Critical-Care Observation in Adult Patients – CPOT. I. Vieira, Sílvia Regina Rios, orientadora. II. Título.

CDU: 616.8-009.7

---

DÉBORA BIFFI

**RELAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE BDNF E COMPORTAMENTOS DE DOR EM  
PACIENTES INTERNADOS EM UM CENTRO DE TERAPIA INTENSIVA**

Tese apresentada como requisito parcial  
para obtenção do título de Doutor em  
Medicina: Ciências Médicas, da  
Universidade Federal do Rio Grande do  
Sul, Programa de Pós-Graduação em  
Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA:**

---

**Profa. Dra. Silvia Regina Rios Vieira** (Orientadora)  
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas,  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

---

**Prof. Dr. Carlos Roberto de Mello Rieder**  
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas,  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

---

**Prof. Dr. Marino Muxfeldt Bianchin**  
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas,  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

---

**Dr. Fisioterapeuta Wagner da Silva Naue**  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

---

**Dra. Enfermeira Sandra Leal**  
Universidade do Vale do Rio dos Sinos

## **AGRADECIMENTOS**

A gratidão é um sentimento imensurável, pois somente ela é capaz de reconhecer o que todas as pessoas envolvidas na minha vida pessoal e acadêmica fizeram durante minha jornada de doutoramento. Mesmo não sendo possível nomear todas as pessoas que eu gostaria, agradeço aos amigos, parentes, colegas e alunos que, cada um a sua maneira, influenciaram este sonho.

Mãe, pai e mano, vocês são o que sempre me moveu, o que me impulsionou a buscar e conquistar cada etapa deste caminho. Amo vocês.

Leonardo, meu amor, durante a construção desta jornada pude ter o prazer e a felicidade de te encontrar pelo caminho. Você, sem dúvidas, é meu suporte nessa selva de pedras, meu maior incentivador, meu companheiro de todas as horas de desespero e de angústia. Te amo; obrigada por tudo, sempre! SemperFi!

Wagner e Cristini, obrigada pelo desprendimento e ajuda em toda esta construção. Obrigada por ouvirem e por me fazerem acreditar que um dia todo este projeto seria um sonho realizado.

Professora Silvia, dizer-lhe obrigada não seria o bastante. A senhora é uma pessoa ímpar, e sou imensamente grata por ter sido sua aluna!

A todos os demais amigos, colegas, alunos e professores, desculpem o mau humor e as horas de distração com o olhar perdido no espaço. Hoje se encerra e se inicia uma nova etapa, agora com a realização de mais um sonho na bagagem.

*“É muito melhor lançar-se em busca de conquistas grandiosas, mesmo expondo-se ao fracasso, do que alinhar-se com os pobres de espírito, que nem gozam muito nem sofrem muito, porque vivem numa penumbra cinzenta, onde não conhecem nem vitória, nem derrota.”*

Theodore Roosevelt

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O alívio da dor é um direito humano. No entanto, a dor atualmente não aliviada é muito comum em pacientes de Unidade de Terapia Intensiva (UTI). As diretrizes de prática clínica para o manejo da dor em pacientes adultos internados em UTIs recomendam que a dor seja rotineiramente monitorada em todos os pacientes. O padrão ouro para avaliar a dor é o autorrelato. Na UTI, entretanto, muitos pacientes não conseguem relatar sua dor, devido à ventilação mecânica e aos distúrbios de consciência. Nesses casos, é recomendado que a avaliação da dor seja feita por meio de escalas comportamentais. Com o intuito de auxiliar na mensuração da dor, são necessários estudos mais avançados, como é o caso do BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), que surge como uma possibilidade efetiva para esta análise.

**OBJETIVO:** Verificar a relação entre níveis de BDNF e dor em pacientes internados em UTIs. **METODOLOGIA:** Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, em um hospital universitário no sul do Brasil. O processo de tradução do instrumento consistiu em uma versão inicial para o português do Brasil, síntese da tradução, retrotradução para o inglês e, por fim, avaliação por um comitê de especialistas. Dois enfermeiros treinados utilizaram as versões CPOT e BPS do Português Brasileiro para as seguintes avaliações: a) repouso no início; b) após estimulação nociceptiva padronizada por algometria de pressão (SNSPA) com pressão máxima de 14 kgf/cm<sup>2</sup>; c) durante a troca de posição; e d) 15 minutos após a mudança de posição e realizado coleta sanguínea para mensuração de BDNF. **RESULTADOS:** De um total de 1019 pacientes admitidos na UTI na qual este estudo foi realizado, apenas 166 foram incluídos no estudo. A idade média foi de 65,0 anos (APACHE II: 23,9 pontos). As mulheres obtiveram resultados inferiores tanto no CPOT ( $p=0,033$ ) quanto no BPS ( $p=0,033$ ), quando comparadas aos homens. Já o limiar da dor foi maior no sexo feminino ( $p=0,010$ ). Foram encontradas relações fracas e positivas do Tolerância CPOT Total e do CPOT Expressão Facial com a idade, além de correlações moderadas e positivas do Tolerância CPOT Total e do BPS Total com a Escala de Glasgow. Houve relação fraca e negativa da Escala de Glasgow com o limiar da dor, e esta escala e o sexo foram as únicas variáveis associadas ( $R^2=19,2\%$  até  $54,5\%$ ) à variação dos escores de *Standart Pain Stimulus* (SPS) CPOT, de SPS BPS e de limiar da dor. Apenas a Escala de Glasgow associou 34,8% do escore Tolerância CPOT Expressão Facial. **CONCLUSÃO:** O uso das versões brasileiras do CPOT e do BPS mostrou boa confiabilidade e validade em pacientes críticos não verbais no Brasil. A algometria de pressão, uma forma específica de estimulação nociceptiva, parece ser uma abordagem padronizada para melhorar a medição da precisão do CPOT e do BPS. Por meio dos dados analisados, não foi possível comprovar a relação de níveis de BDNF e estímulos dolorosos. Apesar de todos os esforços os níveis de BDNF não apresentaram relações de significância neste estudo

**Palavras-chaves:** Dor. Unidade de terapia intensiva. Mensuração da dor. Fator neurotrófico derivado do cérebro.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Pain relief is a human right. However, pain not currently relieved is very common in Intensive Care Unit (ICU) patients. Clinical practice guidelines for pain management in adult ICU patients recommend that pain be routinely monitored in all patients. The gold standard for assessing pain is self-report of pain. However, in the ICU, many patients can not report their pain due to mechanical ventilation and disturbances in consciousness. In these cases, pain assessment is recommended with the use of behavioral scales. In order to assist in the measurement of pain, more advanced studies are needed, so BDNF appears as a possibility of effectiveness for this measurement. **OBJETIVE:** To verify the relationship between BDNF (brain-derived neurotrophic factor) levels and pain in patients admitted to intensive care units. **METHODOLOGY:** A prospective cohort study at a university hospital in southern Brazil. The translation process consisted of an initial translation into Brazilian Portuguese, translation synthesis, back translation into English and then an evaluation by a committee of experts. Two trained nurses used CPOT and BPS versions of Brazilian Portuguese for the following evaluations: a) rest at baseline, b) after nociceptive stimulation standardized by pressure algometry (SNSPA) with a maximum pressure of 14 kgf / cm<sup>2</sup>, c) during the exchange of position, and d) 15 minutes after the change of position, and blood collection. **RESULTS:** Of a total of 1019 patients admitted to the ICU, only 166 were included in the study. The mean age was 65.0 years (APACHE II: 23.9 points). The women had lower results in both CPOT ( $p = 0.033$ ) and BPS ( $p = 0.033$ ), when compared to men. The pain threshold was higher in females ( $p = 0.010$ ). Weak and positive relationships of Total CPOT Tolerance and CPOT Facial Expression with age, as well as moderate and positive correlations of Total CPOT Tolerance and Total BPS with the Glasgow scale were found. There was a weak and negative relationship between the Glasgow scale and the pain threshold. The Glasgow scale and gender were the only associated variables ( $R^2 = 19.2\%$  up to  $54.5\%$ ) with the variation of the Standard Pain Stimulus CPOT score, the SPS BPS score, and the pain threshold. Only the Glasgow scale associated  $34.8\%$  of the CPOT Tolerance Facial Expression score. **CONCLUSION:** The use of the Brazilian versions of CPOT and BPS showed good reliability and validity in critically non-verbal patients in Brazil. Pressure algometry, a specific form of nociceptive stimulation, appears to be a standardized approach to improve measurement accuracy of CPOT and BPS. There were no findings to substantiate the relationship of BDNF levels to painful stimulus.

**Key words:** Pain. Intensive care unit. Pain measurement. Brain-derived neurothrophic factor.

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 – Resultado da busca sistematizada.....	16
Figura 2 – Esquema para elucidação do marco conceitual apresentado: .....	30

## **LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO**

Figura A1. Fluxo de avaliações de dor .....	35
Figura A2. Fluxograma da seleção dos pacientes no estudo .....	39
Figura A3. Comparação dos resultados de Tolerância CPOT Total (A), Tolerância BPS Total (B) e limiar da dor (C) entre os homens e as mulheres.....	43

## LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

Tabela A1. Características amostrais dos pacientes incluídos no estudo.....	41
Tabela A2. Características comportamentais da dor e BDNF .....	42
Tabela A3. Correlações das escalas de comportamento da dor e BDNF com as variáveis avaliadas .....	43
Tabela A4. Modelo de regressão linear para prever o SPS CPOT, o SPS BPS, o Tolerância CPOT Expressão Facial e o limiar da dor.....	44

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Adenilatociclase
AKT	Proteína que quinaste B
AMPC	Adenosina monofosfato cíclico
APACHE II	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
ARNm	Ácido ribonucleico mensageiro
ATP	Trifosfato de adenosina
BDNF	Fator neurotrófico derivado de cérebro ( <i>Brain-Derived Neurothophic Factor</i> )
BPS	<i>Behavioural Pain Scale</i>
Cdk5	Quinase 5 dependente
CPOT	<i>Critical-Care Observation in Adult Patients</i>
CREB	<i>CAMP response element binding</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
IVC	Insuficiência ventilatória crônica
LTP	Potenciação de longa duração
MAPK	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
mTOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
NGF	Fator de crescimento de nervo ( <i>Nerve Growth Factor</i> )
PAG	Substância cinzenta periaquedutal
PKA	Proteína quinase A
PKC	Proteína quinase C
PKC $\lambda$	Proteína quinase C dependente de cálcio
PPT	Limiar de dor à pressão
RVM	Medula ventromedial rostral
SBED	Sociedade Brasileira para Estudo da Dor
SNC	Sistema Nervoso Central
SNSPA	Estimulação nociceptiva padronizada por algometria de pressão
TrkB	Receptor de tirosina quinase de tipo B
UTI	Unidades de Terapia Intensiva

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>15</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA</b> .....	<b>16</b>
3.1	DOR E UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA.....	17
3.2	FATOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO.....	20
3.3	FATOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO E A DOR.....	22
3.4	FATOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO E UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA .....	25
<b>4</b>	<b>MARCO CONCEITUAL</b> .....	<b>27</b>
4.1	LIMIAR DE DOR.....	28
4.2	TOLERÂNCIA À DOR .....	28
4.3	COMPORTAMENTO DE DOR .....	29
4.4	CRITICAL CARE PAIN OBSERVATION TOOL (CPOT) .....	29
4.5	BEHAVIORAL PAIN SCALE (BPS) .....	29
<b>5</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>31</b>
5.1	OBJETIVO GERAL.....	31
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	31
<b>6</b>	<b>ARTIGO - RELAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE BDNF E COMPORTAMENTOS DE DOR EM PACIENTES INTERNADOS EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA</b> .....	<b>32</b>
6.1	INTRODUÇÃO .....	33
6.2	MÉTODOS .....	34
<b>6.2.1</b>	<b>Desenho do estudo e amostra</b> .....	<b>35</b>
<b>6.2.2</b>	<b>Ferramenta de Observação da Dor de cuidados críticos e Escala de Dor Comportamental</b> .....	<b>35</b>
<b>6.2.3</b>	<b>Tradução e adaptação cultural</b> .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
6.2.3.1	Tradução .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
6.2.3.2	Síntese de tradução .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
6.2.3.3	Retrotradução.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
6.2.3.4	Comitê de especialistas.....	36
6.2.3.5	Medição de BDNF .....	37
6.2.3.6	Validação.....	37

6.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	38
6.4	RESULTADOS .....	39
6.5	DISCUSSÃO .....	45
6.6	CONCLUSÃO .....	48
6.7	REFERÊNCIAS .....	48
<b>7</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>53</b>
<b>8</b>	<b>PERSPECTIVAS FUTURAS.....</b>	<b>54</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>55</b>
	<b>ANEXO A – Dados da triagem .....</b>	<b>62</b>
	<b>ANEXO B – Termo de Consentimento .....</b>	<b>63</b>
	<b>ANEXO C – Instrumento de coleta de dados .....</b>	<b>65</b>
	<b>ANEXO D – Brazilian CPOT .....</b>	<b>67</b>
	<b>ANEXO E – STROBE .....</b>	<b>69</b>
	<b>ANEXO F – Atestado de revisão ortográfica e gramatical .....</b>	<b>72</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Sociedade Brasileira para Estudo da Dor (SBED) define dor como uma experiência sensorial e emocional desagradável relacionada a lesões potenciais ou reais. Tais experiências dolorosas existem desde os primórdios da humanidade, no entanto, sua definição sofre alterações significativas até os dias de hoje. Na atualidade, a dor tende a ser compreendida como um fenômeno multidimensional que engloba aspectos fisiológicos, sensoriais, afetivos e cognitivos (SANTOS et al., 2014).

A dor foi citada pela primeira vez por James Campbell (presidente da Sociedade Americana de Dor) em 1996, e é reconhecida atualmente como o quinto sinal vital. Ela é considerada um sintoma e é uma das queixas mais habituais na busca por assistência médica. James Campbell (1996) possuía o objetivo de aumentar a conscientização dos profissionais da área da saúde sobre o tratamento e o alívio da dor. Nesta busca, ele referia que, a partir do momento em que fossemos capazes de aliviar e mensurar a dor do mesmo modo que fazemos com os outros sinais vitais, aumentaríamos a possibilidade de desenvolvermos um tratamento adequado da dor (SBED, 2015).

Assim, o fenômeno doloroso é fundamental para a sobrevivência das espécies. A dor é o primeiro sinal de estímulo que resulta de um ferimento ou uma lesão, manifestando-se a partir de correntes elétricas, frio, calor e, até mesmo, movimentos bruscos. O sistema sensorial para dor, diferentemente dos demais sistemas sensoriais, é extremamente complexo: a sensação de dor pode ter início no Sistema Nervoso Central (SNC) ou em qualquer parte do corpo. Múltiplos locais são emparelhados a diversos tipos de estímulos e sensações dolorosas. Claramente, a percepção das experiências dolorosas é rica e multidimensional, com alterações tanto na qualidade quanto na intensidade sensorial, variando, deste modo, em suas características afetivo-motivacionais (DA SILVA; RIBEIRO-FILHO, 2011).

Ao considerarmos a dor uma experiência única e multifacetada de cada indivíduo, a assistência à saúde torna-se complexa e indispensável. Portanto, as Unidades de Terapia Intensiva (UTI), que recebem pacientes críticos ou que necessitam assistência especializada e acompanhamento constante, são locais-almos de estudos sobre a dor. A hospitalização nestes ambientes está relacionada à submissão dos pacientes a inúmeros e, por vezes, excessivos procedimentos, tais como punções venosas, sondagens, glicemias capilares, curativos, aspirações,

intubação, entre outros, que causam ou podem causar desconforto, estresse e dor (SANTOS; RIBEIRO; SANTANA, 2012).

Nas UTIs, o aparecimento da dor ocasiona aumento significativo do desconforto e, sucessivamente, o paciente acometido por um estado crítico passa a apresentar dificuldade ou impossibilidade de manter comunicação sobre seu estado e/ou sofrimento, devido ao uso repetido e imperativo dos artefatos impostos pelos métodos terapêuticos. Deste modo, a promoção de conforto e alívio da dor para os pacientes das UTIs precisa ser aprimorado e indicado como prioridade, por razões humanas e éticas, e, também, pela melhora da qualidade de vida que produzirá no estado físico, mental e social dos pacientes (BARBOSA; BECCARIA; PEREIRA, 2011).

Os profissionais da área da saúde possuem um compromisso com o controle da dor e com o alívio do sofrimento dos pacientes, tendo-os como responsabilidade profissional. Há relatos encontrados na literatura especializada de que a dor é subtratada e um sintoma frequente durante o processo de hospitalização devido à falta de conhecimento a respeito de doses eficazes, do tempo de ação dos analgésicos, das técnicas analgésicas disponíveis, e aos receios quanto à depressão respiratória, vícios, entre outros aspectos terapêuticos (SBED, 2015).

No sentido de compreender e explorar de forma mais ampla os mecanismos dos fenômenos dolorosos, surgem estudos sobre o SNC, principalmente quanto aos representantes da família das neurotrofinas: o NGF (fator de crescimento de nervo, do inglês *nerve growth factor*) e o BDNF (fator neurotrófico derivado de cérebro, do inglês *brain-derived neurotrophic factor*) (KANDRATAVICIUS et al., 2010). O BDNF é uma neurotrofina de suma importância para o SNC, pois é essencial para o neurodesenvolvimento, para a constituição das redes neurais e para a plasticidade neural (MARTINHO JUNIOR et al., 2012). Assim, tornando – se alvo de diversos estudos para quantificação do processo doloroso.

## 2 JUSTIFICATIVA

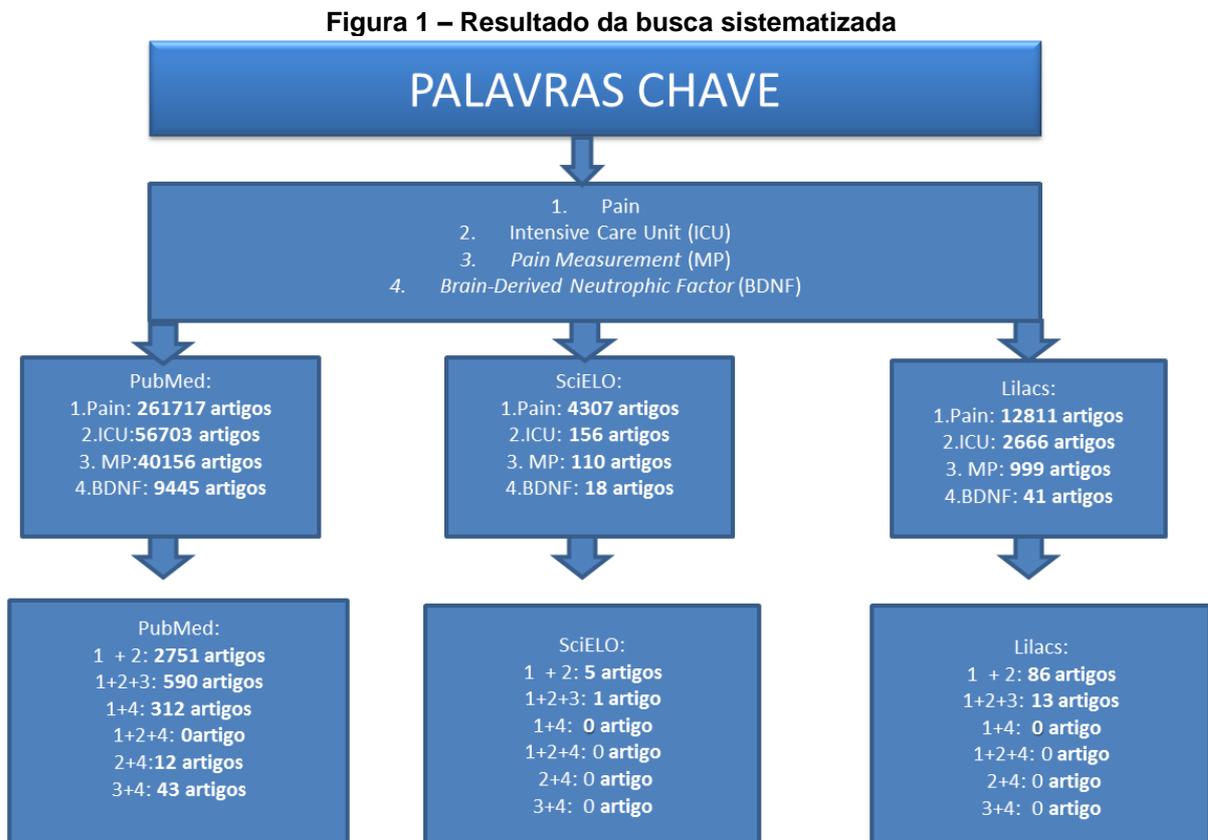
Deste modo, o BDNF é tido como fator crucial para a regulação de atividades sinápticas e para a plasticidade, tanto por meio de mudanças na funcionalidade quanto nas estruturas nos neurônios. Visto que as diferenças individuais compreendidas nas experiências dolorosas são mensuradas por complexas interações entre a genética e os fatores biopsicossociais, os avanços da medicina biomolecular apontam o BDNF como um alvo terapêutico potencial, anteriormente não identificado como parte integrante do sistema nociceptivo. Neuromoduladores como o BDNF estão sendo amplamente estudados na busca pela compreensão de sua versatilidade na regulação, no crescimento e na diferenciação neuronal (DIATCHENKO et al., 2006; FILLINGIM et al., 2009).

Galgando a melhoria da qualidade na assistência ao paciente que sofre com a dor, as instituições de ensino e de pesquisa, juntamente às instituições hospitalares, buscam encontrar novos mecanismos para avaliar, assistir, mensurar e gerenciar a dor (SBED, 2015). A mensuração da dor é, provavelmente, uma das áreas mais importantes no complexo domínio destes estudos. Por isso, analisar os compostos sensoriais e cognitivos da dor tem se tornado imperativo para o aperfeiçoamento da avaliação dos fenômenos dolorosos, a fim de proporcionar métodos capazes de verificar diversas dimensões psicológicas da experiência e da percepção da dor (DA SILVA; RIBEIRO-FILHO, 2011). O intuito de tais pesquisas é fornecer um cuidado mais humanizado e efetivo para tal fenômeno, visando à melhora a qualidade de vida dos pacientes acometidos pela dor em suas mais variadas faces. Deste modo, esta pesquisa visa contribuir para a mensuração de dor em pacientes que tenham sua capacidade de manifestação de dor comprometidas por suas patologias, auxiliando na melhora significativa do cuidado prestado aos pacientes em internados em UTI.

### 3 REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Freqüentemente, pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva experimentam dor e desconforto físico e emocional por motivos óbvios, tais como os causados pelas doenças preexistentes, processos inflamatórios, procedimentos invasivos ou traumas (PUNTILLO et al., 2004). Diversos neuromoduladores estão relacionados à dor, sendo um deles o BDNF. Esta revisão sistematizada tem por objetivo revisar dados referentes à dor e ao BDNF em pacientes internados em uma Unidade de Terapia Intensiva, cujo público-alvo são pessoas adultas. Pretende-se, especificamente, investigar a relação entre os níveis de BDNF, as características comportamentais e os mecanismos envolvidos na modulação da dor nestes pacientes.

Para isto, revisamos três bases de dados, a saber, PUBMED, Scielo e LILACS. Os descritores utilizados nas buscas foram: *pain*, *intensive care unit*, *pain measurement*, BDNF. Pesquisa realizada no mês dezembro de 2018.



Fonte: elaborado pela autora.

### 3.1 DOR E UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

A dor é uma “uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a um dano real ou potencial dos tecidos, ou descrita em termos de tais lesões” (SBED, 2015). Cada indivíduo aprende a utilizar este termo através de suas experiências vividas previamente. Segundo a *American Pain Society*, a dor é uma experiência subjetiva e deve ser tratada como um sinal vital (HERR et al., 2011). Tanto a Agência Americana de Pesquisa e Qualidade em Saúde Pública quanto a Sociedade Americana de Dor relatam que a dor é o quinto sinal vital. Por este motivo, ambas as instituições sugerem que ela seja registrada e avaliada como a frequência cardíaca, a frequência respiratória, a temperatura e a pressão arterial, isto é, como os demais sinais vitais. As instituições que prestam assistência à saúde da população, em virtude deste fato, atualmente buscam introduzir formas avaliativas para a dor a fim de contemplar esta especificação (NASCIMENTO; KRELING, 2011; BARMAN et al., 2018).

Apesar da dor física, a nocicepção é uma questão biológica e tem sua neurofisiologia semelhante em todos os seres humanos. No entanto, a percepção de cada indivíduo e sua vivência são construídas culturalmente, tornando-se personalizadas. O fenômeno doloroso sempre requer uma origem física e/ou psicológica, além de exigir uma compreensão racional e um entendimento afetivo (LUESCHER et al., 2019). Quando amplificada, a dor gera sofrimento, e dele surge um paralelo entre as diferenças qualitativas e quantitativas sobre o fenômeno doloroso e o processo de sofrimento desenvolvido (DRUMMOND, 2011). É notória a dificuldade de estabelecer critérios para identificar a origem multidimensional da dor. Tal dificuldade encontra-se vinculada, em grande parte, à concordância vulgarizada dos conceitos cartesianos, nos quais estão dissociados a mente e o corpo. No entanto, a visão biopsicossocial busca elucidar a necessidade de considerar os aspectos físicos, psicológicos, sociais e espirituais como um conjunto, não separadamente (SIQUEIRA; MORETE, 2014).

Aspectos sensoriais, culturais e emocionais tornam o fenômeno doloroso uma experiência ímpar e subjetiva, havendo relação de exclusividade entre a lesão tecidual e a dor atribuída a este ferimento. Conhecer estes conceitos é de suma importância para o entendimento da dor, por isso possibilita o estabelecimento, de forma clara e objetiva, dos âmbitos que a compõem, dos melhores métodos a serem utilizados para

sua mensuração e das estratégias que proporcionarão melhor efetividade em seu controle (NASCIMENTO; KRELING, 2011, BARMAN et al., 2018). Os pacientes em estado crítico demonstram dificuldade constante em manifestar seu sofrimento, devido ao uso preponderante e impositivo de artefatos e às restrições geradas pela utilização de diversos métodos terapêuticos. Assim, a atenuação do fenômeno doloroso, a prevenção e a promoção de conforto para estes indivíduos devem ser primordiais para a equipe de saúde na prestação de assistência. Tal necessidade emerge não apenas por questões humanas e éticas, mas também pela melhora significativa que se manifesta por meio do estado físico, mental e social de cada paciente (BARBOSA; BECCARIA; PEREIRA, 2011). Dor e desconforto podem ocorrer em decorrência ao uso de dispositivos de monitorização e terapêuticos (cateteres, drenos, ventilação mecânica invasiva e não invasiva, tubo endotraqueal), rotinas de enfermagem (aspiração traqueal, mudanças de decúbito, procedimentos de higiene e curativos) e imobilização prolongada (PUNTILLO et al., 2004; ALMEIDA et al., 2016).

Estudos recentes avaliaram, por meio de um questionário, os principais desconfortos experimentados pelos pacientes, considerando sua permanência na UTI. Sede (17,9%), privação do sono (16,4%), dor (13,0%) e ansiedade (12,4%) foram as quatro principais causas de desconforto mencionadas. Os itens relatados pelos pacientes como principais desconfortos vivenciados durante internação na UTI, exceto a sede, podem estar relacionados à dor. Esta mesma pesquisa avaliou a dor referida pelos pacientes durante a internação na UTI, a qual foi indicada com pontuação acima de 70 na escala visual analógica, cuja pontuação varia entre 0 e 100. Em contraste, a falta de privacidade, iluminação excessiva e o sentimento de calor ou de muito frio raramente foram citados como principais desconfortos (KALFON et al., 2010).

A avaliação do processo doloroso é complexa, e contempla a obtenção de informações que possibilitem relacionar a data de início, a localização, o grau intensidade, a duração e a frequência com que os episódios dolorosos ocorrem. Da mesma maneira, levam-se em consideração as qualidades afetivas e sensoriais do paciente, e a descoberta de possíveis fatores que contribuam para o início, para o aumento e/ou para a diminuição da intensidade da dor. A diminuição significativa mostra-se como fator indispensável para a recuperação e a melhora da qualidade de vida (BARBOSA; BECCARIA; PEREIRA, 2011).

Existe uma grande diversidade de ferramentas que podem ser utilizadas para a avaliação da dor, as quais, por sua vez, possuem métodos avaliativos distintos que

permitem a coleta de informações qualitativas e quantitativas. Por tratar-se de uma experiência subjetiva, não é possível mensurar a dor por equipamentos físicos, que comumente mensuram os sinais vitais e outros dados por meio do peso corporal. Não existe, na atualidade, uma ferramenta-padrão que seja capaz de permitir que esta experiência complexa e pessoal seja devidamente avaliada em todos os seus aspectos. Deste modo, a avaliação da dor pode ser feita através de escalas que permitem quantificá-la em padrões pré-estabelecidos. É importante destacar que a utilização destes instrumentos deve, obrigatoriamente, ser realizada em um ambiente clínico que possibilite analisar adequadamente o paciente e o tratamento e/ou conduta terapêutica. O êxito do tratamento da dor, bem como do seu seguimento, depende de uma avaliação válida e confiável (BOTTEGA; FONTANA, 2010; ALMEIDA et al., 2016).

Para prevenir e tratar a dor, faz-se necessário que a equipe multiprofissional tenha conhecimento sobre a fisiopatogenia, seu tratamento e sua avaliação. A autoavaliação da dor é considerada o padrão-ouro para avaliação, entretanto, seu uso é limitado em pacientes inconscientes internados nas Unidades de Terapia Intensiva, principalmente quando sedados ou ventilados mecanicamente, o que impede a comunicação (HERR et al., 2011; BARR; PANDHARIPANDE, 2013). Quando o paciente não tem condições de reportar a dor sentida verbalmente ou através de sinais, como, por exemplo, piscar os olhos, apontar com o dedo um escala específica, fazer movimentos com a cabeça, entre outros, é fortemente recomendado o uso de escalas comportamentais validadas para este fim (HERR et al., 2011; BARR; PANDHARIPANDE, 2013). Para este fim, a *American Society of Pain Nursing Management* e a Sociedade de Terapia Intensiva (HERR et al., 2011; BARR; PANDHARIPANDE, 2013) recomendam o uso de duas escalas: a *Behavioural Pain Scale* (BPS) (AHLERS et al., 2010) e o *Critical-Care Observation in Adult Patients* (CPOT) (ASADI-NOGHABI et al., 2015). Atualmente, os comportamentos de dor são a única forma segura de avaliar dor nos paciente internados em UTIs e que não conseguem se comunicar.

Apesar das evidências do impacto da dor nos doentes e da existência de escalas para avaliação de dor nos pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva, a dor ainda é subidentificada e subtratada nos pacientes críticos. Atualmente, grupo de pesquisa de 140055-3, do Programa de Pós-graduação Ciências Médicas, está realizando a tradução e validação das escalas CPOT e BPS

para uso no Brasil. Porém, os mecanismos neurofisiológicos da dor no paciente internado na UTI são pouco estudados. Um dos neuromoduladores que sabidamente está relacionado à dor é o BDNF, mas seus efeitos (relacionados à dor) nos pacientes internados em UTI nunca foram estudados. Para estes estudos, deve ser considerada a existência de barreiras para o manejo da dor em pacientes das UTIs. Algumas delas estão relacionadas aos profissionais que prestam a assistência, correlacionadas a fatores como conhecimento e experiência. Outra questão diz respeito a fatores como os pacientes e o ambiente, correlacionados à comunicação, à condição clínica dos enfermos, às tecnologias, à demanda e ao número reduzido de profissionais envolvidos (SOUZA et al., 2013).

A necessidade de humanização dos ambientes de UTI vem sendo proposta com mais destaque no decorrer dos últimos anos. Os programas de humanização dos ambientes hospitalares pretendem reestruturar não somente a infraestrutura, mas também os métodos assistenciais utilizados (LITTON et al., 2019). Estas mudanças iniciam através de um cuidado mais humano e da implementação de uma cultura de mais respeito e da valorização do indivíduo que adoece, contrariamente à valorização da doença em si, atentando para um relacionamento sujeito-sujeito e não sujeito-objeto. O processo de humanização das UTI está, portanto, diretamente ligado à atuação dos profissionais de saúde, que, através da assistência qualificada, serão capazes de controlar e até mesmo reduzir a dor e a ansiedade, proporcionando ao paciente um aumento substancial no conforto, nos aspectos psicológicos e emocionais da dor (BARBOSA; BECCARIA; PEREIRA, 2011).

### 3.2 FATOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO

A expressão das neurotrofinas em neurônios tem sido amplamente estudada com importância especial ao BDNF, devido a sua capacidade de modulação da plasticidade sináptica. Os efeitos causados pelo BDNF variam conforme a fase do desenvolvimento humano. No início da fase fetal, o BDNF se destaca na formação e na maturação dos neurônios. Durante a fase adulta, ele tem papel fundamental em quatro processos: (i) mnemônicos: formação da memória episódica e sua consolidação; (ii) aprendizagem; (iii) neuroplasticidade; e (iv) crescimento neuronal e arborização dendrítica (POST, 2010; BRUNONI et al., 2015). Este fator tem produção

aumentada no ser humano até por volta dos 40 anos, apresentando declínio gradativo após esta idade (KATOH-SEMBA et al., 2007; BRUNONI et al., 2015).

O BDNF é uma proteína de tamanho pequeno, pertencente à família das neurotrofinas, sendo especialmente produzido em neurônios e células da glia (GÓMEZ-CASATI et al., 2010) e, em menor quantidade, em células endoteliais, leucócitos e células satélites de músculos esqueléticos (MOUSAVI; JASMIN, 2006). Esta neurotrofina é essencial para o crescimento e para o desenvolvimento do sistema nervoso central durante o crescimento fetal; em adultos, o BDNF está envolvido, principalmente, na plasticidade sináptica, na neurogênese e na sobrevivência neuronal (WATERHOUSE; XU, 2009; YULUĞ et al., 2009).

Neutrófilos são conhecidos como fatores de crescimento celular, pois regulam a sobrevivência neuronal, o crescimento e a diferenciação das células (DAVIES, 1994; SNIDER, 1994). Entre os membros da família das neurotrofinas, o BDNF é uma proteína com 12.4-kDa que foi originalmente isolada do cérebro do porco (BARDE; EDGAR; THOENEN, 1982), mas que se constitui a neurotrofina mais abundante nos sistemas nervosos central e periférico em seres humanos (LIPSKY; MARINI, 2007). O BDNF é, deste modo, imperativo para a sobrevivência e para o crescimento de muitos subtipos neuronais, pois atua como mediador-chave da eficiência sináptica (LATREMOLIERE; WOOLF, 2009; DE AZEVEDO et al., 2019).

As neurotrofinas interagem com duas categorias de receptores: a primeira é denominada TRK, que é ligada à tirosina quinase, com alta afinidade, e a segunda é formada pelo p75 (p75NTR), que é composta por receptores de baixa afinidade. Todas as neurotrofinas ligam-se a receptores p75NTR, sendo que o NGF liga-se também ao receptor trkA e o BDNF e, estes, ao receptor de tirosina quinase de tipo B (trkB) (OBATA; NOGUCI, 2006).

Em estudo realizado com ratos *Knockout* para BDNF verificou-se que estes animais crescem normalmente e podem sobreviver mais de 1 ano, exceto se o roedor estiver submetido ao estresse. Assim, verifica-se que o BDNF não é primordial para sobrevivência, porém, frente ao estresse, ele protege contra diversos prejuízos nos microambientes e comportamental (VIGERS et al., 2012).

O gene que codifica o BDNF está localizado no braço curto do cromossomo 11 e possui estrutura genômica complexa, com pelo menos quatro regiões promotoras de sua transcrição. Estas regiões são distribuídas por todo encéfalo, tipos celulares e estruturas neuronais (PATTABIRAMAN et al., 2005). A regulação gênica do BDNF

pode sofrer alterações por fatores como o estresse crônico, que, em camundongos, implica alterações comportamentais, como o aumento da reclusão social, que apenas pode ser revertido via tratamento crônico com antidepressivos, fato não observado em tratamento agudo. O mecanismo mediador do processo apresenta-se na forma de modificações no gene do BDNF (TSANKOVA et al., 2007; DE AZEVEDO et al., 2019).

O BDNF é, portanto, uma molécula essencial para o mecanismo de formação de potenciação de longa duração (LTP), de aprendizagem e de memória. A LTP é definida como um aumento duradouro na resposta excitatória pós-sináptica. Este processo ocorre posteriormente ao estímulo repetido da membrana sináptica, em mesma intensidade e duração. Tal processo gera a ativação da adenilatociclase (AC), convertendo trifosfato de adenosina (ATP) em adenosina monofosfato cíclico (AMPc) (LOU et al., 2008). O estímulo, quando repetido, promove a translocação para o núcleo da subunidade catalítica da proteína quinase A (PKA), que recruta, assim, a MAPK (*mitogen-activated protein kinase*). No núcleo, a PKA e a MAPK fosforilam e acionam a AMPc, que, por sua vez, é responsiva ao CREB (*CAMP response element binding*), e subtraem a ação repressiva do CREB-2, um inibidor do CREB-1. O CREB-1, conseqüentemente, ativa diversos alvos, entre eles o BDNF, que proporciona mudanças estruturais que propiciam o desenvolvimento de novas conexões sinápticas (BRAMHAM; MESSAOUDI, 2005). Além disso, alterações nos níveis de BDNF relacionam-se com doenças psiquiátricas e neurodegenerativas (LIPSKY; MARINI, 2007), pois o BDNF tem papel ativo na neuromodulação e no processo de sinalização na dor (THOMPSON et al., 1999; NITOBÉ et al., 2019).

O BDNF é considerado, ainda, um neuromodulador na transmissão sináptica e na nocicepção espinhal. A importância dos fatores neurotróficos é descrita na eficiência da regulação sináptica através de seus dois principais mecanismos (NITOBÉ et al., 2019). No primeiro, os fatores neurotróficos possuem influência indireta na liberação de diversos neuromoduladores que estão vinculados à modificação da força sináptica. O segundo, em contrapartida, fomenta a atividade neural que libera os fatores tróficos para o interior da fenda sináptica, podendo, desta forma, liberar transmissores por ação pré-sináptica ou regular a função pós-sináptica (OBATA; NOGUCI, 2006).

### 3.3 FATOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO E A DOR

Ao analisar funções como a memória e a dor, é possível visualizar dois campos ricos em distinções, mas que também possuem inúmeras características semelhantes. Ambos os campos envolvem fatores conscientes e inconscientes que possibilitam desenvolver comportamento alterado em resposta a estímulos ambientais. Levando em consideração a cultura popular, não é raro ouvir relatos referindo-se a uma "lembrança dolorosa". Não obstante, essas memórias são subcategorizadas como explícitas, implícitas, ou, ainda, memórias que circundam as respostas reflexas, as quais também envolvem o fenômeno doloroso (RAHN; GUZMAN-KARLSSON; SWEATT, 2013).

Esta análise incide sobre os comportamentos celular e sináptico, além das alterações epigenéticas, que podem ser observados durante a sensibilização, seja ela no âmbito da aprendizagem ou no processamento da dor (RAHN; GUZMAN-KARLSSON; SWEATT, 2013). Assim, o BDNF é produzido no sistema nervoso central (microglia) frente ao estímulo algico, e está associado à modulação da sensibilização deste sistema (YE, 2013). O BDNF é, portanto, um marcador e modulador da atividade neuronal e seus receptores, dos quais dependem a transmissão ascendente e descendente da dor (MALENKA; BEAR, 2004).

O BDNF é uma neurotrofina que ampara o crescimento, o desenvolvimento, a diferenciação e a sobrevivência neuronal dos sistemas nervosos central e periférico. Desta forma, ele é capaz de induzir transformações perduráveis na plasticidade sináptica. O BDNF é classificado como um modulador da dor devido a sua participação na plasticidade sináptica relacionado à atividade inserida do processo da dor. Desempenhando uma função na pronocicepção, o BDNF origina processos inflamatórios hiperalgésicos em modelos de dor. Atuando na produção da sensibilização central, o BDNF colabora para a perduração da dor crônica, no entanto, ele está potencialmente enredado a desordens de afeto ligadas ao estresse. Já existem estudos ligados à dor crônica e ao estresse que demonstram diminuição da expressão de BDNF em algumas estruturas cerebrais que atuam sobre o afeto e auxiliam para o desenvolvimento de episódios depressivos (LEE et al., 2014).

O sistema modulador da dor no tronco cerebral apresenta plasticidade considerável. O sistema glutamatérgico central tem se constituído como o parâmetro principal no desenvolvimento e manutenção da dor crônica ou persistente, abrangendo a dor neuropática e a inflamatória. A divisão deste sistema simplifica o tratamento da dor crônica (TAO et al., 2014). Após o estímulo algico na medula

espinhal, ocorre a ativação de neurônios que ativam diversos mediadores químicos incluindo neurônios glutamatérgicos ao nível do tronco cerebral, aumentando as sinapses. Após injúria tecidual, o BDNF e TrkB são rapidamente ativados no tronco cerebral (REN; DUBNER, 2007), proporcionando, deste modo, que o BDNF atue na transmissão ascendente e descendente da dor.

O BDNF possui papel pronociceptivo bem esclarecido e documentado em respostas inflamatórias e dores neuropáticas, exercendo função em vias cerebrais de dor descendente estaminais, inserido, neste processo, a substância cinzenta periaquedutal (PAG), a medula ventromedial rostral (RVM) e a medula espinhal. Estudos com PAG e RVM apresentaram níveis aumentados de ácido ribonucleico mensageiro (ARNm) e de proteína BDNF. A mesma pesquisa sugere que o BDNF na RVM pode ter sido motivado a partir de BDNF que continha neurônios no PAG, e que o estímulo do BDNF de sinalização TrkB no RVM poderia dar origem a dor descendente por facilitação, indicando que a cascata de sinalização dos receptores de BDNF-TrkB contido nas peças RVM apresentam um papel crítico na origem da dor persistente após a inflamação (TAO et al., 2014).

Diversos estudos mostram associação entre dor crônica e BDNF (HAAS et al., 2010; FISCHER et al., 2012; YU et al., 2012), o qual têm sido indicado como controlador da resposta da microglia na dor neuropática (GOMES et al., 2013). O BDNF é, ainda, um mediador essencial para manter o nível central do “estado” de dor crônica (MELEMEDJIAN et al., 2013).

Surge assim, a hipótese de que o BDNF, por meio de seu receptor de tirosina quinase de tipo B (trkB), é capaz de exercer um importante papel na regulação de PKC (proteína quinase C) e provavelmente de outros aPKCs. Há indícios que o BDNF gera estímulo para a fosforilação de PKC e para a síntese de PKC e de PKC $\lambda$  (proteína quinase C dependente de cálcio) a partir da ativação de PDK1 (proteína quinase fosfoinositida dependente), de proteína que quinase B (AKT) e de *mammalian target of rapamycin* (mTOR), sinalizado os estímulos algícos nas sinapses espinhais e corticais. Além disso, o BDNF é indispensável para o início e para a manutenção de um estado de dor crônica que ocasiona um módulo de sinalização de BDNF/PKC como regulador-chave da dor crônica. Desta forma, aclara-se o primeiro neurotransmissor/neurotrofina inserido na regulação espinhal, sináptica aPKC e/ou envolvidos neste sistema, a fim de manter um centro de codificação de um estado de dor crônica (MELEMEDJIAN et al., 2013).

Dentre os estudos que mostram a associação do BDNF à dor, temos o estudo de Hughes et al. (2011), que verificou, em ratos, que o uso antagonista do BDNF diminuiu a fosforilação do receptor TrkB, diminuindo, conseqüentemente, os comportamentos de dor em ratos com pancreatite crônica. No estudo realizado por Zhang et al. (2014), demonstram a compreensão da via de sinalização de BDNF-TrkB na hiperalgesia ao calor instigada por CFA mediado por quinase 5 dependente (Cdk5), baseada na hipótese de que a cascata de sinalização de BDNF-TrkB pode estar vinculada à hiperalgesia de calor instigada por processos inflamatórios quando mediada por Cdk5 na medula espinhal de ratos.

### 3.4 FATOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO E UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

A UTI, em geral, resume-se a um agrupamento de elementos de suporte à vida de pacientes em estado grave, que requerem assistência em tempo integral à saúde, grande demanda de recursos humanos e de materiais especializados. No entanto, apesar de se tratar de um espaço com utilização de equipamentos tecnológicos complexos que buscam um atendimento diferenciado às necessidades especiais dos pacientes, a UTI é um espaço que gera alto nível de estresse nos pacientes. As condições estressantes podem estimular o aumento das respostas inflamatórias no cérebro e em outros sistemas, o que ocorre através da liberação complexa de mediadores inflamatórios. Estas respostas, fomentadas por mediadores cerebrais, podem ocasionar diversos sintomas, que variam de acordo com a intensidade e a quantidade de exposição aos estressores. Deste modo, é possível afirmar que sentir dor é um dos principais fatores desencadeados pelos estressores nas UTIs (DIAS; RESENDE; DINIZ, 2015).

Neste sentido, apenas dois artigos relacionam-se diretamente ao assunto BDNF e UTI. Entre eles, um estudo recente comparou os níveis de BDNF em sujeitos saudáveis e em pacientes internados em UTI. Este estudo mostrou que pacientes internados em UTI apresentavam níveis plasmáticos mais elevados de BDNF (1,536 (962) *versus* 6,565 (2,838) pg/ml) no momento da admissão. Além disso, os níveis de BDNF foram significativamente menores nos não sobreviventes mesmo na ausência de disfunção cerebral clinicamente detectável. Com este estudo, os pesquisadores supõem que os pacientes internados em UTI têm níveis mais elevados de BDNF

devido à necessidade de regeneração do cérebro após o estresse agudo, e que a diminuição dos níveis de BDNF decorreria da incapacidade de superar este estresse (RITTER et al., 2012).

Outro estudo de caso-controle incluiu 30 pacientes com *delirium* e 30 sujeitos-controle e verificou aumento dos níveis de BDNF nos pacientes do grupo de teste internados na UTI. Considerando os pacientes que apresentaram *delirium* precoce, verificou-se que estes já apresentavam níveis menores de BDNF no momento de sua internação. Deste modo, os autores concluíram que o BDNF está associado à ocorrência de *delirium* no UTI (GRANDI et al., 2011).

#### 4 MARCO CONCEITUAL

A dor é uma sensação fundamental para a sobrevivência. Diferentemente de outros sistemas sensoriais, o sistema da dor é extremamente complexo e amplo: a sensação dolorosa pode ter início no próprio SNC ou em qualquer parte do corpo (DA SILVA; RIBEIRO-FILHO, 2011). A expressão da dor manifesta-se de diferentes formas, o que dificulta a avaliação e/ou a interpretação de sinais de dor. A dor é considerada atualmente o quinto sinal vital e, portanto, deve ser mensurada como os demais, apesar de, em geral, não ser quantificada no dia a dia (CRUZ; STUMM, 2015).

Assim surgem os estudos sobre o BDNF, na busca por uma assistência adequada aos pacientes acometidos pelo fenômeno doloroso, principalmente aos hospitalizados em UTIs, onde estão internados em virtude de condições críticas de saúde e com dificuldades em quantificar ou expressar a dor. Os fatores neurotróficos são proteínas solúveis endógenas capazes de regular o crescimento, a plasticidade morfológica, a sobrevivência e a síntese de novos neurônios com funções diferenciadas. O BDNF, cuja ação de neuromodulação se dá no corno dorsal da medula espinhal, tem sido estudado em várias propostas de modelos de dor, como em inflamação periférica, lesão nervosa e dor neuropática (ZUCCATO; CATTANEO, 2009). Desta forma, o BDNF vem sendo citado no envolvimento da patofisiologia da dor, destacando-se a importância do NGF na modulação de respostas hiperálgicas (COWANSAGE; LEDOUX; MONFILS, 2010).

A quantificação do fenômeno doloroso é provavelmente uma das áreas mais importantes no complexo e vasto domínio do estudo da dor (DA SILVA; RIBEIRO-FILHO, 2011). Neste sentido, estudos sobre identificação, avaliação e mensuração da dor tornam-se indispensáveis para o aumento da qualidade de vida dos pacientes internados em UTIs. Visto que tais pacientes possuem limitações quanto à comunicação, devido ao seu estado de saúde, identificar fatores que sejam capazes de quantificar a dor pode auxiliar na prestação e no desenvolvimento de um cuidado oferecido pelas equipes multidisciplinar. Estudos sobre o BDNF vêm corroborando com a ciência em diversas temáticas, dentre elas alguns transtornos mentais e a mensuração e avaliação da dor. Assim, explorar o BDNF como uma possibilidade de amplificação de respostas sobre a dor para a melhoria da qualidade de assistência aos pacientes hospitalizados torna-se meta deste estudo.

Nesta pesquisa, salienta-se que a dor tem alta prevalência no doente crítico, porém ainda é subidentificada. De acordo com os estudos previamente relatados, entende-se como já esclarecidas as seguintes asserções: a dor não tratada pode desencadear insônia, *delirium*, dor crônica, entre outros; o BDNF dos pacientes internados na UTI está relacionado ao desenvolvimento de *delirium* e ao aumento da mortalidade; e, por fim, o BDNF tem relação com a neuromodulação da dor e com a resposta do indivíduo frente ao estímulo algico.

Apesar dos estudos aqui apresentados terem mostrado correlação entre BDNF e dor, não encontramos estudos cujo objetivo era verificar esta associação nos pacientes internados em UTI. Conforme as evidências apresentadas, existe correlação entre os níveis de BDNF e os comportamentos de dor, porém, na prática diária, verifica-se que alguns pacientes, quando enfrentam estímulo algico, não apresentam os comportamentos de dor esperados, e percebe-se variação nos limiares de dor e de tolerância a ela. Acredita-se que esta ausência ou diminuição da resposta dos indivíduos possa estar relacionada aos níveis de BDNF. Deste modo, nesta pesquisa buscou-se investigar os níveis de BDNF nos pacientes internados na UTI e verificar sua relação com a resposta do paciente frente ao estímulo algico.

Para compreender esta pesquisa é necessário atentarmos para alguns conceitos:

#### 4.1 LIMIAR DE DOR

O limiar fisiológico de dor pode ser mensurado quando, em um determinado momento, um estímulo passa a ser reconhecido como algico (ASHMAWI; FREIRE, 2016; TIGERHOLM et al., 2019).

#### 4.2 TOLERÂNCIA À DOR

Tolerância à dor é um fator a ser considerado quando o ponto em que um dado estímulo alcança uma determinada intensidade que não pode mais ser tolerada. Possui distinção para cada indivíduo, é determinada pela ocasião, e pode ser influenciada por fatores culturais e psicológicos (ASHMAWI; FREIRE, 2016; TIGERHOLM et al., 2019).

### 4.3 COMPORTAMENTO DE DOR

A partir do momento em que o limiar e a tolerância à dor são ultrapassados, temos o que é mencionado como comportamento de dor, que pode ser avaliado mediante manifestações faciais, musculares e vocais. É considerado como toda ou qualquer manifestação física durante um estímulo algico (HUNZIKER, 2010).

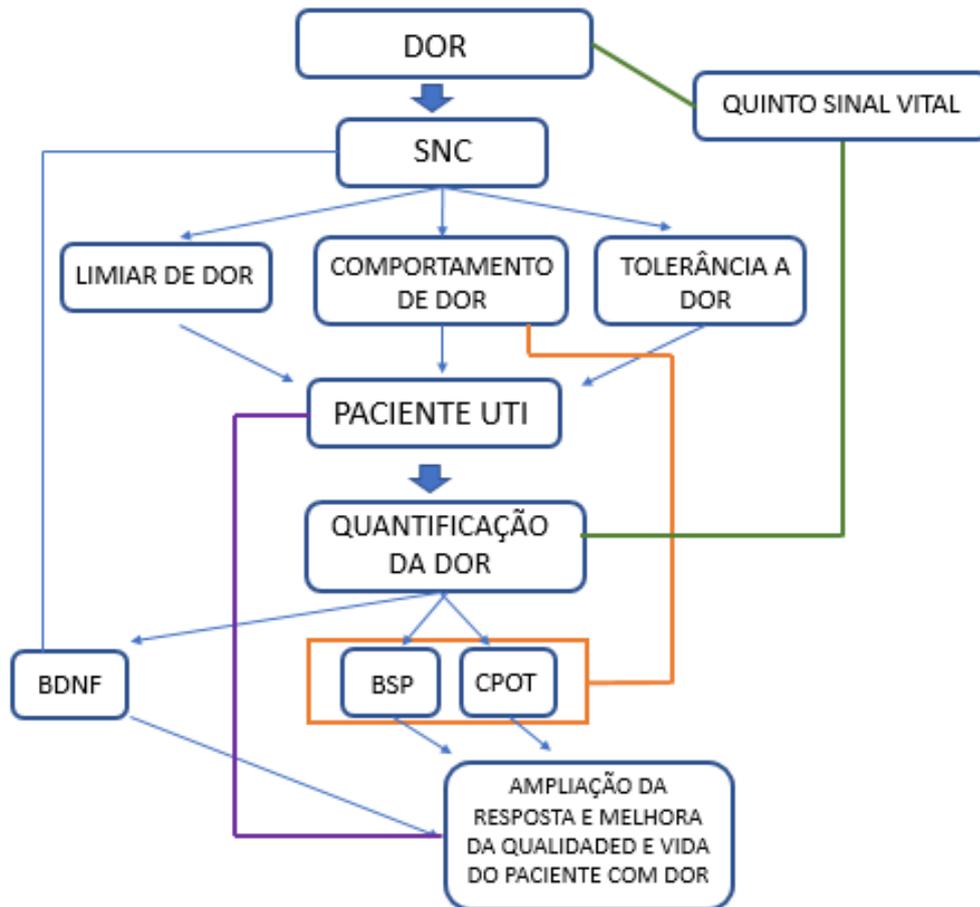
### 4.4 CRITICAL CARE PAIN OBSERVATION TOOL (CPOT)

A escala CPOT analisa quatro comportamentos de dor: expressão facial, movimentos do corpo, sincronia com o ventilador (paciente intubado) ou verbalização (paciente extubado), e tensão muscular. Cada categoria pode ser pontuada de 0 a 2, sendo possível pontuar a dor de 0 a 8. A escala foi desenvolvida no idioma Francês, no Canadá, e, após, foi traduzida e validada para o Inglês (CHEN et al., 2019; PHILLIPS; KURUVILLA; BAILEY, 2019).

### 4.5 BEHAVIORAL PAIN SCALE (BPS)

A BPS é uma escala que utiliza três comportamentos de dor: expressão facial, movimentos dos membros superiores, sincronia com o ventilador (paciente intubado) ou verbalização (paciente extubado). Cada categoria pode ser pontuada de 1 a 4, sendo possível avaliar a dor de 3 (sem dor) a 12 (dor forte) pontos. Este instrumento foi embasado em um estudo sobre comportamentos de dor com as enfermeiras, adicionado a revisão da literatura referente a escalas para verificar a dor e os comportamentos de dor em crianças e adolescentes (KAPRITSOU et al., 2019). O item de expressão facial derivou do estudo de Prkachin (1992), que dividiu as expressões desta escala em quatro categorias: relaxado, algo desconfortável (por exemplo, franzindo a testa), muito desconfortável (exemplo: cerrando os olhos) e fazendo caretas. Movimentos dos membros superiores e interação com ventilação mecânica foram categorias adaptadas da escala COMFORT, que é utilizada em pacientes pediátricos (AMBUEL et al., 1992). Após revisão das escalas e da literatura anteriormente citadas, um grupo formado por duas enfermeiras, um fisioterapeuta e um médico definiram a versão final da escala BPS.

Figura 2 – Esquema para elucidação do marco conceitual apresentado:



Fonte: elaborado pela autora.

## 5 OBJETIVOS

### 5.1 OBJETIVO GERAL

Verificar a relação entre os níveis de BDNF (*brain-derived neurotrophic fator*) e de dor em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva.

### 5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) verificar a relação entre os níveis de BDNF e de limiar de dor;
- b) verificar a relação entre os níveis de BDNF e de tolerância à dor; e
- c) verificar a relação entre os níveis de BDNF e de comportamentos de dor.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando nossos achados e tendo estudado o BDNF como uma neurotrofina de resposta para estímulos algícos, este estudo pretendeu correlacioná-lo com comportamentos dolorosos a partir das escalas CPOT e BPS. No entanto, não houve achados significativos. As escalas CPOT e BPS apresentam-se válidas e confiáveis para utilização em pacientes clínicos e cirúrgicos sem condições de autorrelato verbal quando internados em UTIs. Salienta-se que a algometria de pressão é uma metodologia viável como método de estímulo de dor em pacientes internados em UTI não comunicativos verbalmente. É importante mencionar que a responsividade do paciente (através da pontuação da Escala de Coma de Glasgow) mostrou-se um eficiente preditor das escalas CPOT e BPS. Baseado nos resultados encontrados, acredita-se que sejam necessários ajustes no ponto de corte das escalas CPOT e BPS, considerando a pontuação da escala de Glasgow e a avaliação sérica de BDNF de maneira diferenciada, para que talvez pudéssemos reforçar estes dados científicos.

## 8 PERSPECTIVAS FUTURAS

Estudos relacionados à dor a partir de níveis séricos de BDNF podem ser desenvolvidos por meio de adaptação ou utilização de novas metodologias, a fim de esclarecer esta relação. Após o início desta pesquisa, a escala CPOT foi implementada no Serviço de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, ampliando e apresentando a cada dia novas oportunidades e novas questões de pesquisa referentes ao seu uso. Adicionado ao fato da escala já ter sido incorporada ao serviço, existe também a validação da escala BPS e o uso da algometria de pressão em pacientes internados em UTI, conhecimentos estes que abriram novas possibilidades para trabalhos futuros, entre os quais podemos citar:

- divulgação das escalas CPOT e BPS, validadas na versão brasileira, através dos canais de comunicação da Sociedade Brasileira de Terapia Intensiva, com o intuito de incentivar seu uso na prática diária das UTIs do país;
- redação de um artigo científico a ser publicado na Revista Brasileira de Terapia Intensiva com a pesquisa desenvolvida nesta tese; e
- estudos para verificar de maneira mais abrangente o envolvimento dos níveis do BDNF com os estímulos dolorosos.

## REFERÊNCIAS

- AHLERS, S. J. et al. The use of the Behavioral Pain Scale to assess pain in conscious sedated patients. **Anesthesia and Analgesia**, Cleveland, v. 110, n. 1, p. 127-133, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181c3119e>.
- ALMEIDA, T. M. et al. Risk factors for agitation in critically ill patients. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 28, n. 4, p. 413-419, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507x.20160074>.
- AMBUEL, B. et al. Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. **Journal of Pediatric Psychology**, Washington, v. 17, n. 1, p. 95-109, 1992. DOI: <https://doi.org/10.1093/jpepsy/17.1.95>.
- ASADI-NOGHABI, A. A. et al. Nurses use of Critical Care Pain Observational Tool in patients with low consciousness. **Oman Medical Journal**, Muscat, v. 30, n. 4, p. 276-782, 2015. DOI: <https://doi.org/10.5001/omj.2015.55>.
- ASHMAWI, H. A.; FREIRE, G. M. G. Sensibilização periférica e central. **Revista Dor**, São Paulo, v. 17, supl. 1, p. 31-34, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/1806-0013.20160044>.
- BARBOSA, T. P.; BECCARIA, L. M.; PEREIRA, R. A. M. Avaliação da experiência de dor pós-operatória em pacientes de unidade de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 23, n. 4, p. 470-477, 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2011000400012>.
- BARDE, Y. A.; EDGAR, D.; THOENEN, H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. **The EMBO Journal**, Oxford, v. 1, n. 5, p. 549-553, 1982.
- BARMAN, A. et al. Diagnostic accuracy of delirium assessment methods in critical care patients. **Journal of Critical Care**, Philadelphia, v. 44, p. 82-86, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.10.013>
- BARR, J.; PANDHARIPANDE, P. P. The pain, agitation, and delirium care bundle: synergistic benefits of implementing the 2013 Pain, Agitation, and Delirium Guidelines in an integrated and interdisciplinary fashion. **Critical Care Medicine**, Philadelphia, v. 41, n. 9, suppl. 1, p. S99-S115, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182a16ff0>.
- BOTTEGA, F. H.; FONTANA, R. T. A dor como quinto sinal vital: utilização da escala de avaliação por enfermeiros de um hospital geral. **Texto e Contexto Enfermagem**, Florianópolis, v. 19, n. 2, p. 283-290, 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-07072010000200009>.
- BRAMHAM, C. R.; MESSAOUDI, E. BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis. **Progress in Neurobiology**, Oxford, v. 76, n. 2, p. 99-125, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.06.003>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRUNONI, A. R. et al. Decreased brain-derived neurotrophic factor plasma levels in psoriasis patients. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 48, n. 8, p. 711-714, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1590/1414-431X20154574>.

CAMPBELL, J. F. Hub location and the p-hub median problem. **Operations Research**, Maryland, v. 44, n. 6, p. 923-935, 1996. DOI: <https://doi.org/10.1287/opre.44.6.923>

CHEN, J. et al. Validation of a Chinese version critical-care pain observation tool in nonintubated and intubated critically ill patients: Two cross-sectional studies. **Journal of Clinical Nursing**, Oxford, v. 28, n. 15/16, p. 2824-2832, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/jocn.14862>.

COWANSAGE, K. K.; LEDOUX, J. E.; MONFILS, M. H. Brain-derived neurotrophic factor: a dynamic gatekeeper of neural plasticity. **Current Molecular Pharmacology**, Saif Zone, v. 3, n. 1, p. 12-29, 2010.

CRUZ, C. T.; STUMM, E. M. F. Instrumentalização e implantação de escala para avaliação da dor em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. Relato de caso. **Revista Dor**, São Paulo, v. 16, n. 3, p. 232-234, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/1806-0013.20150046>.

DA SILVA, J. A.; RIBEIRO-FILHO, N. P. A dor como um problema psicofísico. **Revista Dor**, São Paulo, v. 12, n. 2, p.138-151, 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-00132011000200011>.

DAVIES, A. M. The role of neurotrophins in the developing nervous system. **Journal of Neurobiology**, v. 25, n. 11, p. 1334-1348, 1994. DOI: <https://doi.org/10.1002/neu.480251103>.

DE AZEVEDO, K. P. M. et al. Effects of exercise on the levels of BDNF and executive function in adolescents: A protocol for systematic review and meta-analysis. **Medicine**, Baltimore, v. 98, n. 28, p. e16445, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000016445>.

DIAS, D. S.; RESENDE, M. V.; DINIZ, G. C. L. M. Estresse do paciente na terapia intensiva: comparação entre unidade coronariana e pós-operatória geral. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 27, n. 1, p. 18-25, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507X.20150005>.

DIATCHENKO, L. et al. Idiopathic pain disorders: pathways of vulnerability. **Pain**, Amsterdam, v. 123, n. 3, p. 226-230, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.04.015>.

DRUMMOND, J. P. Bioética, dor e sofrimento. **Ciência e Cultura**, São Paulo, v. 63, n. 2, p. 32, 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.21800/S0009-67252011000200011>.

FILLINGIM, R. B. et al. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. **The Journal of Pain**, Philadelphia, v. 10, n. 5, p. 447-485, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2008.12.001>.

FISCHER, M. et al. Brain-derived neurotrophic factor in primary headaches. **The Journal of Headache and Pain**, v. 13, n. 6, p. 469-475, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10194-012-0454-5>.

GOMES, C. et al. Activation of microglial cells triggers a release of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) inducing their proliferation in an adenosine A2A receptor-dependent manner: A2A receptor blockade prevents BDNF release and proliferation of microglia. **Journal of Neuroinflammation**, London, v. 10, p. 16, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-16>.

GÓMEZ-CASATI, M. E. et al. Nonneuronal cells regulate synapse formation in the vestibular sensory epithelium via erb B dependent BDNF expression. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 107, n. 39, p. 17005-17010, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1008938107>.

GRANDI, C. et al. Brain-derived neurotrophic factor and neuron-specific enolase, but not S100 $\beta$ , levels are associated to the occurrence of delirium in intensive care unit patients. **Journal of Critical Care**, Philadelphia, v. 26, n. 2, p. 133-137, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.10.006>.

HAAS, L. et al. Increased plasma levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in patients with fibromyalgia. **Neurochemical Research**, v. 35, n. 5, p. 830-834, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11064-010-0129-z>.

HERR, K. et al. Pain assessment in the patient unable to self report: position statement with clinical practice recommendations. **Pain Management Nursing**, Philadelphia, v. 12, n. 4, p. 230-250, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2011.10.002>

HUGHES, M. S. et al. Brain-derived neurotrophic factor is upregulated in rats with chronic pancreatitis and mediates pain behavior. **Pancreas**, New York, v. 40, n. 4, p. 551-556, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e318214fb77>.

HUNZIKER, M. H. L. Comportamento de dor: análise funcional e alguns dados experimentais. **Temas em Psicologia**, Ribeirão Preto, v. 18, n. 2, p. 327-333, 2010.

KALFON, P. et al. Development and validation of a questionnaire for quantitative assessment of perceived discomforts in critically ill patients. **Intensive Care Medicine**, London, v. 36, n. 10, p. 1751-1758, 2010.

KANDRATAVICIUS, L. et al. Neurotrofinas na epilepsia do lobo temporal. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, Porto Alegre, v. 16, n. 1, p. 7-12, 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-26492010000100002>.

KAPRITSOU, M. et al. Cross-Correlation Among Visual Analog, Observational, and Behavioral Pain Scales of Oncological Patients Undergoing Major Abdominal Surgery. **Journal of Perianesthesia Nursing**, Philadelphia, v. 34, n. 4, p. 774-778, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2018.11.008>.

KATOH-SEMBA, R. et al. Age-related changes in BDNF protein levels in human serum: differences between autism cases and normal controls. **International Journal of Developmental Neuroscience**, Oxford, v. 25, n. 6, p. 367-372, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2007.07.002>.

LATREMOLIERE, A.; WOOLF, C. J. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. **The Journal of Pain**, Philadelphia, v. 10, n. 9, p. 895-926, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.06.012>.

LEE, L. C. et al. Association of brain-derived neurotrophic factor gene Val66Met polymorphism with primary dysmenorrhea. **PloS One**, San Francisco, v. 9, n. 11, p. e112766, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112766>.

LIPSKY, R. H.; MARINI, A. M. Brain-derived neurotrophic factor in neuronal survival and behavior-related plasticity. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v. 1122, p. 130-143, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1196/annals.1403.009>.

LITTON, E. et al. Safety and efficacy of erythropoiesis-stimulating agents in critically ill patients admitted to the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. **Intensive Care Medicine**, Berlin, v. 45, n. 9, p. 1190-1199, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05686-y>.

LOU, S. J. et al. Hippocampal neurogenesis and gene expression depend on exercise intensity in juvenile rats. **Brain Research**, Amsterdam, v. 1210, p. 48-55, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.02.080>.

LUESCHER, T. et al. Neuron-specific enolase (NSE) improves clinical risk scores for prediction of neurological outcome and death in cardiac arrest patients: Results from a prospective trial. **Resuscitation**, London, v. 142, p. 50-60, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.07.003>.

MALENKA, R. C.; BEAR, M. F. LTP and LTD: an embarrassment of riches. **Neuron**, Cambridge, v. 44, n. 1, p. 5-21, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.09.012>.

MARTINHO JUNIOR, E. et al. Polimorfismo do gene do BDNF, cognição e gravidade dos sintomas em uma amostra de base populacional brasileira de indivíduos apresentando o primeiro episódio psicótico. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 34, supl. 2, p. s219-s225, 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbp.2012.06.004>.

MELEMEDJIAN, O. K. et al. BDNF regulates atypical PKC at spinal synapses to initiate and maintain a centralized chronic pain state. **Molecular Pain**, London, v. 9, n. 1, p. 12, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1186/1744-8069-9-12>.

MOUSAVI, K.; JASMIN, B. J. BDNF is expressed in skeletal muscle satellite cells and inhibits myogenic differentiation. **The Journal of Neuroscience**, Baltimore, v. 26, n. 21, p. 5739-5749, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5398-05.2006>.

NASCIMENTO, L. A.; KRELING, M. C. G. D. Avaliação da dor como quinto sinal vital: opinião de profissionais de enfermagem. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 50-54, 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-21002011000100007>.

NITOBÉ, Y. et al. Neurotrophic Factor Secretion and Neural Differentiation Potential of Multilineage-differentiating Stress-enduring (Muse) Cells Derived from Mouse Adipose Tissue. **Cell Transplantation**, Elmsford, July 2019. [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1177/0963689719863809>.

OBATA, K.; NOGUCHI, K. BDNF in sensory neurons and chronic pain. **Neuroscience Research**, Shannon, v. 55, n. 1, p. 1-10, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2006.01.005>.

PATTABIRAMAN, P. P. et al. Neuronal activity regulates the developmental expression and subcellular localization of cortical BDNF mRNA isoforms in vivo. **Molecular and Cellular Neurosciences**, San Diego, v. 28, n. 3, p. 556-570, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2004.11.010>.

PHILLIPS, M. L.; KURUVILLA, V.; BAILEY, M. Implementation of the Critical Care Pain Observation Tool increases the frequency of pain assessment for noncommunicative ICU patients. **Australian Critical Care**, North Strathfield, v. 32, n. 5, p. 367-372, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2018.08.007>.

POST, R. M. Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: clinical and theoretical Implications. **Journal of Psychiatric Research**, v. 41, n. 12, p. 979-990, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.09.009>

PRKACHIN, K. M. The consistency of facial expressions of pain: a comparison across modalities. **Pain**, Amsterdam, v. 51, n. 3, p. 297-306, 1992. DOI: [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(92\)90213-u](https://doi.org/10.1016/0304-3959(92)90213-u).

PUNTILLO, K. A. et al. Pain behaviors observed during six common procedures: results from Thunder Project II. **Critical Care Medicine**, Philadelphia, v. 32, n. 2, p. 421-427, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000108875.35298.D2>.

RAHN, E. J.; GUZMAN-KARLSSON, M. C.; SWEATT, J. D. Cellular, molecular, and epigenetic mechanisms in non-associative conditioning: implications for pain and memory. **Neurobiology of Learning And Memory**, San Diego, v. 105, p. 133-150, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.06.008>.

REN, K.; DUBNER, R. Pain facilitation and activity-dependent plasticity in pain modulatory circuitry: role of BDNF-TrkB signaling and NMDA receptors. **Molecular Neurobiology**, Clifton, v. 35, n. 3, p. 224-235, 2007.

RITTER, C. et al. Brain-derived neurotrophic factor plasma levels are associated with mortality in critically ill patients even in the absence of brain injury. **Critical Care**, London, v. 16, n. 6, p. R234, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1186/cc11902>.

SANTOS, D. R. et al. Análise clínico-topográfica da dor neuropática de pacientes admitidos em um centro de tratamento multidisciplinar. **Revista Dor**, São Paulo, v. 15, n. 4, p. 267-270, dez. 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/1806-0013.20140058>

SANTOS, L. M.; RIBEIRO, I. S.; SANTANA, R. C. B. Identificação e tratamento da dor no recém-nascido prematuro na Unidade de Terapia Intensiva. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, DF, v. 65, n. 2, p. 269-275, 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-71672012000200011>.

SIQUEIRA, J. L. D.; MORETE, M. C. Avaliação psicológica de pacientes com dor crônica: quando, como e por que encaminhar?. **Revista Dor**, São Paulo, v. 15, n. 1, p. 51-54, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/1806-0013.20140012>.

SNIDER, W. D. Functions of the neurotrophins during nervous system development: what the knockouts are teaching us. **Cell**, Cambridge, v. 77, n. 5, p. 627-638, 1994. DOI: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90048-5](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90048-5).

SOCIEDADE BRASILEIRA PARA ESTUDO DA DOR (SBED). **O 5º sinal vital**. 2015. Disponível em: <https://sbed.org.br/5o-sinal-vital/>. Acesso em: 9 set. 2019.

SOUZA, R. C. S. et al. Conhecimento da equipe de enfermagem sobre avaliação comportamental de dor em paciente crítico. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, Porto Alegre, v. 34, n. 3, p. 55-63, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1983-14472013000300007>.

TAO, W. et al. Persistent inflammation-induced up-regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) promotes synaptic delivery of  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor GluA1 subunits in descending pain modulatory circuits. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 289, n. 32, p. 22196-22204, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.580381>.

THOMPSON, S. W. et al. Brain-derived neurotrophic factor is an endogenous modulator of nociceptive responses in the spinal cord. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 96, n. 14, p. 7714-7718, 1999. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.96.14.7714>.

TIGERHOLM, J. et al. Perception Threshold to Ion Channels-A Computational Study. **Biophysical Journal**, New York, v. 117, n. 2, p. 281-295, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2019.04.041>.

TSANKOVA, N. et al. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. **Nature Reviews. Neuroscience**, London, v. 8, n. 5, p. 355-367, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn2132>.

VIGERS, A. J. et al. Sustained expression of brain-derived neurotrophic factor is required for maintenance of dendritic spines and normal behavior. **Neuroscience**, Oxford, v. 212, p. 1-18, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.03.031>.

WATERHOUSE, E. G.; XU, B. New insights into the role of brain-derived neurotrophic factor in synaptic plasticity. **Molecular and Cellular Neurosciences**, San Diego, v. 42, n. 2, p. 81-89, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2009.06.009>.

YE, J. Increased Expression of Brain-derived Neurotrophic Factor in Irritable Bowel Syndrome and Its Correlation With Abdominal Pain (Gut 2012;61:685-694). **Journal of Neurogastroenterology and Motility**, Seoul, v. 19, n. 1, p. 109-111, 2013. DOI: <https://doi.org/10.5056/jnm.2013.19.1.109>.

YU, Y. B. et al. Brain-derived neurotrophic factor contributes to abdominal pain in irritable bowel syndrome. **Gut**, London, v. 61, n. 5, p. 685-694, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300265>.

YULUĞ, B. et al. Brain-derived neurotrophic factor, stress and depression: a minireview. **Brain Research Bulletin**, Phoenix, v. 78, n. 6, p. 267-269, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2008.12.002>.

ZHANG, H. H. et al. The BDNF/TrkB signaling pathway is involved in heat hyperalgesia mediated by Cdk5 in rats. **PLoS One**, San Francisco, v. 9, n. 1, p. e85536, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085536>.

ZUCCATO, C.; CATTANEO, E. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. **Nature Reviews Neurology**, London, v. 5, n. 6, p. 311-322, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.54>.



## ANEXO B – Termo de Consentimento

O(A) senhor(a) ou o paciente sob sua responsabilidade, internado no Centro de Terapia Intensiva (CTI), está sendo convidado a participar do estudo intitulado: **“RELAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE BDNF E DOR EM PACIENTES INTERNADOS EM UM CENTRO DE TERAPIA INTENSIVA”**. Os pacientes internados no CTI realizam diversos procedimentos que podem lhes causar dor. Atualmente não existe nenhum exame de sangue que possa mostrar se o paciente está ou não com dor. Neste estudo queremos investigar se o fator chamado “Fator Neurotrófico Cerebral”, ou sua abreviação BDNF, fator este que tem importantes funções no cérebro, pode estar relacionados à dor nos paciente internados no CTI. Para a mensuração do BDNF, necessitaremos coletar 10 mL de sangue de uma veia na qual o paciente já recebe soro, não sendo necessário acessar nova veia. O paciente participante do estudo também será observado em repouso e enquanto for submetido a um teste onde será aplicada pressão próxima ao joelho (com uso de um aparelho chamado algômetro de pressão, específico para ver se o paciente apresenta os comportamentos de dor).

**RISCOS E DESCONFORTOS:** este teste poderá deixar um pequeno hematoma (mancha escura) no local onde foi exercida a pressão, e a pressão exercida pelo aparelho poderá causar dor momentânea no paciente. A qualquer momento, o paciente ou seu familiar poderá encerrar a sua participação no estudo, sem nenhum prejuízo ao atendimento recebido no hospital.

**BENEFÍCIOS:** o paciente participante do estudo possivelmente não terá benefícios diretos, mas, no futuro, os resultados desta pesquisa poderão auxiliar na avaliação de dor dos pacientes que irão internar no CTI.

**CONFIDENCIALIDADE:** os pesquisadores comprometem-se a não divulgar o nome dos participantes do estudo quando os resultados forem publicados.

**CONTATO:** quaisquer dúvidas ou descontentamentos com relação à participação no estudo podem ser resolvidos diretamente com a Enfermeira Cristini Klein ou com a Professora Silvia Regina Rios Vieira, pesquisadora responsável, pessoalmente no Centro de Terapia Intensiva, 13º andar, ou pelo fone 51 33598636. Para esclarecimentos sobre questões éticas da pesquisa, poderá ser contatado o Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, pessoalmente no 2º andar do Hospital de Clínicas, sala 2227, ou pelo fone 51 3359 7640, de segunda à sexta-feira, das 8h às 17h.

**VOLUNTARIEDADE E POSSIBILIDADE DE ABANDONO:** a participação no estudo ocorre de forma voluntária. Não existe qualquer imposição para que o(a) senhor(a) ou seu familiar seja incluído. Mesmo quem não desejar participar do estudo terá assegurado o mesmo atendimento, sem quaisquer restrições. Além disso, todo o participante pode em qualquer fase da pesquisa abandonar o estudo e vetar a utilização de seus dados.

**CUSTOS:** a participação no estudo não acarretará custos ao voluntário ou ao seu plano de saúde.

**ACEITAÇÃO:**

( ) **CONCORDO** em participar do estudo e declaro que recebi uma via do presente termo.

( ) **CONCORDO** que o familiar pelo qual sou responsável participe do estudo, e declaro que recebi uma via do presente termo.

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

Nome do responsável legal: \_\_\_\_\_

Assinatura do paciente ou responsável legal: \_\_\_\_\_

Nome do pesquisador: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

## ANEXO C – Instrumento de coleta de dados

Número: \_\_\_\_\_ Leito: \_\_\_\_\_

### Instrumento de coleta de dados

Sexo: 1( ) masculino 2( ) feminino DN: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_ anos

Apache: \_\_\_\_\_ SAPS III: \_\_\_\_\_ Paciente: 1( ) Clínico 2( ) Cirúrgico

Data de internação CTI: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ HORA: \_\_:\_\_\_ Saída do CTI \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ HORA: \_\_:\_\_\_

Mão dominante: 1( ) direita 2( ) esquerda Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ cm IMC: \_\_\_\_\_

Motivo da Internação no CTI:

\_\_\_\_\_

Comorbidades:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

História de dor crônica: 0( ) não 1( ) sim. Quanto tempo: \_\_\_\_\_ Local: \_\_\_\_\_

Início da VM: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Hora: \_\_\_\_\_ Término da VM: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Hora: \_\_\_\_\_

Início da Sedação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ HORA: \_\_:\_\_\_ Término da Sedação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Hora: \_\_:\_\_\_ Qual: \_\_\_\_\_

Início da analgesia: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ HORA: \_\_:\_\_\_ Término da analgesia: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Hora: \_\_:\_\_\_ Qual: \_\_\_\_\_

Medicações analgésicas em uso – (último horário que recebeu, intervalo ou SN):

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Data: __/__/__ HORA: __:__		Repouso	Durante algometria			15' após
			1º teste	2º teste	3º teste	
Parâmetros VM	Modo de VM					
	PEEP					
	SPEEP					
	VAC					
	FIO2					
Sinais vitais	Frequência cardíaca					
	Frequência respiratória					
	PAS/PAD/PAM					
	Saturação oxigênio					
Escalas	CPOT/VAS					
Algometria	Limiar/tolerância					
	Comportamento	( )fáscies ( )contração braço ( )contração pés ( )ventilação ( )vocalização				
	RASS					
	CAM-ICU					
Eco transcraniana	Fluxo					
Sedativo (tempo pausa')	1-					
	2-					
Analgésicos (tempo pausa')	1-					
	2-					
	3-					

## ANEXO D – Brazilian CPOT

Momento \_\_\_\_\_ Pesquisador \_\_\_\_\_

Score	Comportamento	Descrição
<b>EXPRESSÃO FACIAL</b>		
0 ( )	 Relaxada	Sem tensão muscular
1 ( )	 Tensa	Testa franzida, abaixamento das sobrancelhas, órbitas apertadas
2 ( )	 Mímica facial	Contração da face e bochechas, órbitas apertadas, pálpebras firmemente fechadas, abre a boca ou morde o tubo
<b>MOVIMENTOS CORPORAIS</b>		
0 ( )	Posição normal	Não realiza movimentos com propósito de proteção
1 ( )	Proteção	Tocando o local da dor com movimentos lentos e cautelosos
2 ( )	Inquietude/agitação	Movimentação intensa dos membros, tenta tirar o tubo, agride a equipe, tenta sentar ou sair do leito, não atende a comandos
<b>INTERAÇÃO COM RESPIRADOR - Paciente intubado</b>		
0 ( )	Ventilação fácil	Ventilação fácil
1 ( )	Interfere pouco	Interfere na ventilação mecânica por períodos breves
2 ( )	Assincronia	Assincronia com a ventilação mecânica
<b>Ou</b>	<b>VOCALIZAÇÃO - Paciente extubado</b>	
0 ( )	Tom normal	Vocaliza em tom normal ou não emite qualquer som
1 ( )	Suspira, geme	Suspira, geme
2 ( )	Chora, grita	Grita, chora aos soluços
<b>TENSÃO MUSCULAR</b>		
0 ( )	Relaxado	Sem resistência aos movimentos
1 ( )	Tenso, rígido	Resistência aos movimentos
2 ( )	Muito tenso	Forte resistência aos movimentos ou incapacidade de completá-los



## ANEXO E – STROBE

### STROBE Statement - checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item N°	Recommendation
<b>Title and abstract</b>	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract – <b>PÁGINA 12</b>
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found- <b>PÁGINA 113</b>
<b>Introduction</b>		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported- <b>PÁGINA 15</b>
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses- <b>PÁGINA 18</b>
<b>Methods</b>		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper- - <b>PÁGINA 33</b>
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection- <b>PÁGINA 34</b>
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up- <b>N.A</b>
		<i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls- <b>N.A</b>
		<i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants- <b>N.A</b>
		(b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed- <b>N.A</b>
		<i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case- <b>PÁGINA 34 e 35</b>
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable- <b>PÁGINA 36</b>

Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group- <b>N.A</b>
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias- <b>N.A</b>
Study size	10	Explain how the study size was arrived at- <b>N.A</b>
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why- <b>PÁGINA 36</b>
Statistical methods	12	<p>(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding- <b>PÁGINA 36</b></p> <p>(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions- <b>PÁGINA 36</b></p> <p>(c) Explain how missing data were addressed- <b>N.A</b></p> <p>(d) <i>Cohort study</i>—If applicable, explain how loss to follow-up was addressed- <b>N.A</b></p> <p><i>Case-control study</i>—If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed- <b>N.A</b></p> <p><i>Cross-sectional study</i>—If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy-<b>PÁGINA 36</b></p> <p>(e) Describe any sensitivity analyses- <b>N.A</b></p>
<b>Results</b>		
Participants	13*	<p>(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed</p> <p>(b) Give reasons for non-participation at each stage</p> <p>(c) Consider use of a flow diagram <b>PÁGINA 39</b></p>
Descriptive data	14*	<p>(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders</p> <p>(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest</p> <p>(c) <i>Cohort study</i>—Summarise follow-up time (eg, average and total amount)</p>
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time

*Case-control study*—Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure **PÁGINA 40**

*Cross-sectional study*—Report numbers of outcome events or summary measures

Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included  (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized  (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
<b>Discussion</b>		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives <b>PÁGINA 45</b>
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias <b>PÁGINA 45 e 46</b>
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence <b>PÁGINA 46</b>
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results <b>PÁGINA 46</b>
<b>Other information</b>		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based- <b>PÁGINA 47</b>

\*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

**Note:** An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at [www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org).

## ANEXO F – Atestado de revisão ortográfica e gramatical

---

### ATESTADO

Eu, Aline Jéssica Antunes, atesto, para os devidos fins, que realizei a revisão ortográfica e gramatical de Língua Portuguesa da tese intitulada “Relação entre níveis de BDNF e comportamentos de dor em pacientes internados em um centro de terapia intensiva”, de autoria de Débora Biffi.

Estrela/RS, 31 de agosto de 2019.



---

**Aline Jéssica Antunes**

Profissional de Letras. Especialista em Metodologia do Ensino de Português para Estrangeiros. Mestranda em Letras – Linguística.