

**U.** PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR  
UNIVERSIDADE DO PORTO

# **Dor no Amputado**

Inês Rua da Silva Teles Grilo

Dissertação de Mestrado em Medicina

2012

Inês Rua da Silva Teles Grilo

## **Dor no Amputado**

Dissertação de Candidatura ao grau de  
Mestre em Medicina submetida ao Instituto de  
Ciências Biomédicas de Abel Salazar  
da Universidade do Porto.

Orientador – Dr. Pedro Cantista

Categoria – Licenciatura em Medicina

Afiliação – Assistente Hospitalar Graduado  
de Fisiatria do Centro Hospitalar do Porto,  
EPE – Hospital Geral de Santo António

# Dor no amputado – Revisão Bibliográfica

## Resumo

### Introdução:

A amputação, regra geral, origina um quadro algico que se pode manifestar de modos muito diversos. Desde a “enigmática” dor fantasma, à dor somática originada nas lesões do coto de amputação ou aos fenómenos de “cramping”, muitas vezes relacionados com a presença de nevromas decorrentes do acto cirúrgico.

A amputação revela-se assim como uma situação clínica cuja sintomatologia algica diversificada constitui um desafio para a abordagem diagnóstica e terapêutica do doente amputado com dor.

A diversidade da manifestação dos fenómenos dolorosos tem constituído um campo privilegiado de investigação no âmbito da fisiologia da dor e do seu tratamento.

**Objectivo:** Neste artigo de revisão procura-se identificar os principais estudos e trabalhos científicos publicados nesta temática, extrair deles as principais conclusões possíveis e identificar pontos desta matéria ainda sem resposta, passíveis de investigação futura.

### Métodos:

A revisão bibliográfica baseia-se numa pesquisa informática sistematizada, de localização e selecção de informação, incluindo outros artigos de revisão, trabalhos de investigação laboratorial relacionados com a neurofisiologia e etiopatogénica da dor no amputado, ensaios clínicos controlados e metanálises relativos ao seu tratamento.

Foram utilizadas as bases de dados: Cochrane (McMaster University); PubMed/ MedLine; UpToDate. Foram também consultadas publicações na revista DOR e conteúdos de websites nomeadamente da Direcção-Geral de Saúde, da APED e da IASP. Finalmente foram ainda consultados textos de comunicações a Congressos Internacionais e “abstracts” publicados, entre outros documentos.

### Corpo de revisão:

Aborda-se a definição actual de Dor Fantasma, a evolução deste conceito ao longo da história e a distinção entre os diversos tipos de dor que afetam o amputado (dor fantasma, dor somática), assim como sensação/dor fantasma e a dificuldade em perceber e caracterizar estes conceitos por parte de doentes e especialistas.

Faz-se uma revisão do enquadramento epidemiológico (prevalência e incidência da dor no amputado) e os aspetos etiológicos e fisiopatológicos, bem como tratamentos mais utilizados descritos na literatura.

### Conclusão:

A etiologia e a forma de apresentação tão díspar da dor no amputado, a sua elevada incidência e prevalência e a dificuldade de tratamento em alguns casos, tornam-na um problema emergente. Deste modo, é imprescindível a permanente atualização dos sucessivos desenvolvimentos referentes aos mecanismos fisiopatológicos envolvidos e abordagem diagnóstica /terapêutica mais correta para cada doente, nas intervenções farmacológicas, não farmacológicas ou em ambos.

**Palavras-Chave:** As palavras chave escolhidas (MeSH) foram *Pain; Amputees; Amputation; Phantom Limb Pain; Cramping*.

**Nota:** Este artigo será publicado na revista “Critical Reviews” ( Editora America), begell house, inc. publishes.orders@begellhouse.com, 50 cross Highway, redding CT06896.

## Pain on amputee – Review Article

### Abstract

#### Introduction:

Amputation, in general, gives a painful picture that can manifest itself in very different ways. Since the "enigmatic" phantom pain, to somatic pain caused by injuries of the amputation stump, or to the phenomena of "cramping", often related to the presence of neviomas arising from the surgical procedure.

Amputation reveals itself as a clinical pain symptoms whose diverse is a challenge for diagnosis and treatment of patients with amputation pain. The diversity of the manifestation of painful phenomena has been a priority area of research into the physiology of pain and its treatment.

**Objective:** This review article seeks to identify key scientific studies published in this issue, extract from them the key findings and identify possible points of this theme unanswered, subject to future research.

#### Methods:

The literature review is based on a systematic research, location and selection of information, including other review articles, laboratory research related to the neurophysiology and etiopathology of pain o amputees, controlled trials and meta-analyzes regarding to treatment. We used the following databases: Cochrane (McMaster University), PubMed / MEDLINE, UpToDate. Publications were also consulted in the journal PAIN and content of websites including the Directorate General of Health, APED and IASP. Finally, have been consulted communications texts to international congresses and published "abstracts", among other documents.

#### Results overview:

The current definition of Phantom Pain, the evolution of this concept throughout history and the distinction between different types of pain in amputees (phantom pain, somatic pain), as well as feeling / phantom pain and difficulty in understanding and characterizing these concepts on the part of patients and specialists. It will be a review of the framework epidemiological (prevalence and incidence of pain in amputees) and the etiological and pathophysiological aspects, and most used treatments described in the literature.

#### Conclusions:

The etiology and presentation of such disparate pain amputees, the high incidence and prevalence, and the difficulty of treatment in some cases, make it an emerging problem. Thus, it is essential to constantly update the successive developments regarding the physiopathological mechanisms and diagnostic / treatment approach more correct for each patient, in the pharmacological/non pharmacological intervention, or both.

**Key-words:** The keywords (MeSH) chosen were Pain, Amputees, Amputation, Phantom Limb Pain, Cramping.

**Nota:** Este artigo será publicado na revista "Critical Reviews" ( Editora America), begell house, inc. publishes,orders@begellhouse.com,50 cross Highway, redding CT06896.

# Índice

(In)definição da Dor.....	1
Dor no amputado.....	1
Evolução histórica da interpretação do membro fantasma.....	2
Epidemiologia da Amputação.....	3
1. Fisiopatologia.....	7
1.1 Mecanismos Periféricos.....	7
1.2 Mecanismos Neurais Centrais.....	7
1.2.1 Alterações ao nível da medula .....	7
1.2.2 Alterações ao nível do cérebro.....	8
1.3 Mecanismo Psicogénico.....	10
2. Tratamento Farmacológico.....	11
2.1 Analgesia e anestesia peri-operatória.....	11
2.2 Paracetamol e antiinflamatórios não-esteróides(AINEs).....	12
2.3 Opióides.....	12
2.4 Antidepressivos.....	13
2.5 Benzodiazepinas.....	14
2.6 Anticonvulsivantes.....	14
2.7 Calcitonina.....	14
2.8 Antagonistas do receptor de NMDA.....	15
2.9 Anestésicos Locais.....	15
2.10 Toxina Botulínica.....	16
2.10.1 Toxina Botulínica A.....	16
2.10.2 Toxina Botulínica B.....	17
2.11 Outros medicamentos.....	17
2.12 Novos medicamentos.....	17
2.12.1 Anti Factor de Necrose Tumoral (TNF).....	17

Neurotransmissores inibitórios.....	18
Associações de Fármacos.....	18
Considerações finais da terapia farmacológica.....	18
3. Tratamento não Farmacológico.....	19
3.1 TENS.....	19
3.2 Treino de discriminação sensorial.....	19
3.3 Estimulação medular e cerebral.....	20
3.4 Mirror Box Therapy.....	20
3.5 Terapia electroconvulsiva.....	22
3.6 Acupuntura.....	22
3.7 Realidade Virtual.....	22
3.8 Mental imagery.....	22
3.9 Psicologia.....	23
3.10 Uso de prótese.....	23
4 Tratamento cirúrgico.....	24
Conclusões.....	25
Referências Bibliográficas	
Anexos	

## (In) definição da Dor...

A Dor é uma experiência subjectiva, difícil de definir e muitas vezes também de descrever ou interpretar. É bem conhecida a definição da IASP (International Association for the Study of Pain) : *“resposta sensorial e emocional desagradável a um estímulo associado, real ou potencialmente, a uma lesão tecidual ou descrita em termos de tal lesão.* (1) (2).

A Dor não pode pois ser encarada simplesmente como resultante do processo físico da lesão. É influenciada por variáveis psicológicas, ambientais, culturais e sociofamiliares. Adquire assim um carácter multifacetado onde intervêm os aspectos físicos do estímulo nóxico e as funções cognitivas, afectivas e motivacionais do indivíduo(3). O resultado é um comportamento baseado na interpretação do fenómeno doloroso, influenciado por experiências passadas e determinado pelas circunstâncias presentes. A importância da Dor decorre do significado que quem a sofre lhe atribui. Uma dor muito intensa não significa necessariamente uma lesão muito grave. Pode inclusivamente surgir dor sem lesão. Do mesmo modo que dor não implica lesão também uma lesão pode não determinar obrigatoriamente dor. Não se verificando portanto uma relação de causalidade obrigatória entre lesão e dor, a abordagem clínica desta exige necessariamente uma reflexão muito mais alargada, abrangendo outras dimensões para além do simples relacionamento sintomático com uma lesão subjacente. (1,4)

É esse o caso das situações de Dor crónica. Como facilmente compreendemos, a abordagem da dor aguda obriga a um entendimento absolutamente distinto de uma dor crónica(5). Acontece que no conceito e definição de dor, seja no entendimento público seja na literatura médica, não vemos muitas vezes essa diferenciação de abordagem. Daí as disparidades de descrições de muitos quadros álgicos ou dos seus dados epidemiológicos (incidência ou prevalência).

## Dor no amputado

O que atrás se explanou aplica-se na perfeição à dor que ocorre nos doentes amputados. A dor e a sua relação (ou não) com a lesão tem aqui expressão no fenómeno fantasma. A subjectividade, que lhe é inerente e que habitualmente só é referida para o doente, engloba também o observador / médico. Isto dá origem a que a metodologia da inquirição clínica, do registo e do tratamento da informação não seja uniforme e como tal explica (como atrás já se evocou) a disparidade de alguns dados encontrados na literatura, nomeadamente nos tocantes a incidência e prevalência da dor post-amputação ou mesmo nos resultados obtidos no seu tratamento.(6,7)

A amputação, regra geral, origina um quadro álgico que pode manifestar-se de modos muito diversos. Desde a enigmática dor fantasma (DFa), à dor somática originada nas lesões do coto de amputação, bem como aos fenómenos de “cramping”, muitas vezes relacionados com a presença de nevromas decorrentes do acto cirúrgico.

A amputação revela-se assim como uma situação clínica cuja sintomatologia algica diversificada constitui um desafio para a abordagem clínica e terapêutica do doente amputado com dor. Desafio que confronta dois sistemas de “informação”: o do doente que sente a dor e o do médico que a interpreta. Esta dupla carga subjectiva dificulta a desejável objectividade indispensável ao rigor científico pretendido(6,7).

Um exemplo possível desta reflexão prender-se-á com o modo como o sintoma (dor) é colhido (figuras 2,3-anexos). Por outras palavras, se o médico formula a pergunta “tem dor?” a resposta tende a ser mais vezes indicadora da presença de “dor” do que se a pergunta for “sente o membro amputado”? Neste caso a resposta, embora largamente maioritária seja pela afirmativa, não revela o mesmo percentual de queixa dolorosa do que na primeira hipótese, podendo apenas ser entendida como existência de sensação do fantasma, sem obrigatoriamente querer significar presença de dor.

Ao confrontarmos dados provenientes de diferentes fontes (publicações, opiniões clínicas de peritos) percebemos desde logo a necessidade do estabelecimento de metodologias consensuais nos tratamentos dos dados clínicos neste campo.

A diversidade de fenómenos dolorosos no doente amputado tem constituído um campo privilegiado de investigação no âmbito da fisiologia da dor e do seu tratamento.

Talvez por isso seja esta uma área onde a procura de novas ferramentas para o estudo e a avaliação da dor possa ter um desenvolvimento privilegiado.

Neste artigo de revisão procura-se identificar os principais estudos e trabalhos científicos publicados nesta temática, extrair desses trabalhos as principais conclusões possíveis e identificar pontos ainda sem resposta, passíveis de investigação futura.

## **Evolução histórica da interpretação do membro fantasma**

Em 1552, Ambroise Paré (1510-1590) descreveu a "síndrome pós-amputação", distinguindo dor no coto, sensação fantasma e dor do membro fantasma. Ao caracterizar a denominada "síndrome psicogénica", de modo admirável, Ambroise Paré apontava já como fatores de modelação exógenos o frio (que piorava a dor) e a massagem (que a aliviava) e propunha dois modelos para explicar a dor do membro fantasma - alterações nos nervos (periféricas) e alterações na memória (centrais).

A expressão “dor fantasma” (DFa) só surge todavia com o médico americano Silas Weir Mitchell, que na Guerra Civil Americana se apercebe da frequência deste sintoma em muitos soldados vítimas de amputação.

A explicação dos mecanismos que originam a DFa evoluiu muito pouco até meados do Séc. XX, altura em que os estudos da neurofisiologia da dor conduziram ao estabelecimento de teorias ligadas a conceitos de neuroplasticidade do cérebro, que poderiam explicar fenómenos como a migração telescópica do coto de amputação ou de remapeamento cerebral. Isto é, alteração da topografia da sensação ou dor do membro fantasma. Sucessivas teorias foram sendo expostas salientando-se, entre

outros nomes, Hubel e Wiesel (1963), Mezernich e Kaas (1986), Pons (1995), Ramachandran (1992) ou Ronald Melzack que evoluiu da sua teoria conjunta com Patrick Wall (“Gate Control”) dos anos sessenta (1965) para a hipótese da “neuromatriz”, 24 anos mais tarde (1989).

Cada um destes autores foi acrescentando o seu contributo para a actual compreensão do fenómeno do membro fantasma na sua relação com as áreas corticais motoras pré-frontais. Há no entanto desenvolvimentos subsequentes de cuja revisão bibliográfica daremos conta neste artigo.

Numa metáfora, podemos entender a evolução do conceito da transmissão da dor comparando-a à passagem de uma concepção de um sistema telefónico de PBX (fios e cabos) para um sistema “em rede” do tipo digital. Quem sabe, no entanto, se na fisiologia da dor não caberá também, porventura, uma transmissão “wireless”?

## Epidemiologia da dor na amputação

O número exacto de pessoas que sofrem amputação em todo o mundo é difícil de quantificar, pois muitos países não têm quaisquer registos relativos à cirurgia de amputação. Estima-se que nos EUA existam 50 000 novas amputações por ano e que no ano 2050 sofram anualmente amputações major de membros cerca de dois em cada 190 americanos (8).

A incidência exacta da sensação e da dor do membro fantasma nestes pacientes também não é clara, com estudos a apontar par um intervalo que abrange desde poucos casos a quase todos os amputados, o que possivelmente estará também relacionado com etiologia da amputação (9-11).

É aceite que na amputação podem coexistir diversos tipos de dor que vão desde uma dor somática correlacionada com as alterações do coto de amputação e/ou do acto cirúrgico à verdadeira dor fantasma. Curiosamente, a primeira pode desencadear a segunda. A distinção entre dor e sensação fantasma nem sempre é fácil de estabelecer, muito menos retrospectivamente. É por isso que nos diversos estudos encontramos uma tão grande disparidade no que toca à incidência da DFa.

Os resultados podem ser diferentes de acordo com a etiologia e outros factores (tabela2-anexos). Mas, aparentemente, não há lógica nos resultados. Provavelmente há diferentes critérios para distinguir a dor da sensação, ou dor no coto da dor do membro fantasma. Como sabemos ambas podem coexistir. Provavelmente estamos muitas vezes diante de uma dor “mista” (neuropática + somática), com mecanismos centrais e periféricos envolvidos.

A sensação fantasma é a experiência de possuir um membro ausente que se comporta de forma semelhante ao membro real (12). Alguns estudos mostram que esta sensação varia de intensidade, passando de “réplica precisa e distinta da parte perdida, até uma sensação transitória, vaga e parestética em partes do membro inexistente”. Se esta sensação se torna “desagradável física e emocionalmente associando-se ao tal estímulo nóxico associado real ou potencialmente a uma lesão”, então enquadrar-se-á na definição de dor da IASP(2) e passaríamos a designá-la por dor do membro fantasma.

Após a amputação os pacientes experimentam pois diferentes formas de dor.

A dor nociceptiva no coto amputado é uma resposta normal e previsível à agressão cirúrgica. A percepção precoce de sensações do membro amputado (sensação fantasma) é também comum e deve ser considerada como norma(13).

No entanto, a DFa é a percepção dolorosa do membro amputado, descrita como ardente e esmagadora, que pode começar imediatamente após a amputação, ou semanas, meses e até anos após a cirurgia e que normalmente se sente em pontos precisos do membro fantasma.

A sua incidência é muito variável, sendo que, esta discrepância pode ser fruto com já se disse da confusão entre a definição de " DFa " e "sensação fantasma" assim como da incapacidade de distinguir a DFa, da dor no coto residual

Isto explica mais uma vez que possamos encontrar referências a incidência da dor do membro fantasma tão díspares que chegam a parecer inverosímeis, variando entre 0% (!) a 88% (14-30). Avaliações prospectivas (29, 31) sugerem que, no 1º ano após amputação, 60% a 70% dos amputados, experienciam dor do membro fantasma, mas que esta diminui com o tempo (32, 29). O seu aparecimento tem sido relatado desde uma semana, até 40 anos após a amputação (33, 34, 35).

A ocorrência de DFa em adultos parece ser independente da idade, sexo, ou do lado de amputação. No entanto, existem grandes variações da dor do membro fantasma após amputação de membros inferiores (72%) (36) e superiores (51%) (37). A DFa é menos frequente em crianças e jovens, assim como em amputados congénitos.

A grande diversidade de dados relativamente à DFa também pode ser atribuída a vários fatores como o tempo decorrido após a amputação, o tipo de amputação (cirúrgica ou traumática), a presença pré-existente de condições dolorosas, de diabetes ou doenças vasculares oclusivas e também ao tipo de escalas utilizadas para avaliar as características da dor.

Numa das maiores pesquisas envolvendo 29 000 pacientes norte-americanos, foram enviados relatórios de várias especialidades diferentes, claramente mostrando a dificuldade para coletar dados estatísticos globais sobre a percentagem de amputados, e dentro desse mesmo grupo, a percentagem de amputados que referem sensação do membro fantasma e / ou afetados pela dor do membro fantasma(11).

Outras fontes consultadas referem estudos mais recentes que relatam que a incidência da DFa varia entre 50% a 85%, sendo estas percentagens bastante mais elevadas do que as observadas na literatura precoce, que relataram taxas de menos de 10%.

Tabela1-Incidence of phantom pain as reported in different studies

Year, authors	Patients (n)	Incidence (%)
1941, Riddoch	?	50
1948, Henderson and Smyth	300	4
1969, Appenzeller and Bicknell	34	56
1973, Parkes	46	61
1978, Carlen and colleagues	73	67
1983, Jensen and colleagues	58	72
1983, Sherman and Sherman	764	85
1985, Wall and colleagues	25	88
1991, Pohjolainen	124	59
1994, Houghton and colleagues	176	78
1995, Krane and Heller	24	83
1997, Wartan and colleagues	526	55
1997, Montoya and colleagues	32	50
1997, Nikolajsen and colleagues	56	75
1998, Wilkins and colleagues.	33	49
2000, Kooijman and colleagues	72	51

Quanto á caracterização da dor são muitas as referências publicadas no que toca à sua localização, descrição, continuidade ou duração.

Tal como a sensação fantasma, a DFa também está localizada principalmente na parte distal do membro em falta. Em amputados inferiores, a DFa é geralmente experimentada nos dedos do pé, calcanhar, peito do pé, parte superior do pé e tornozelo.

As descrições mais comuns da dor do membro fantasma são em queimor, “cramping”, mas descrições como dor “latejante”, “piercing”, “lacrimajante”, “ardência” foram também relatadas.

A dor pode ser contínua ou intermitente, com várias exacerbações durante o dia, enquanto noutros casos, a dor do membro fantasma ocorre em intervalos aleatórios mais ou menos frequentes.

A probabilidade de existir DFa pós-amputação de um membro é maior, quando o membro era cronicamente doloroso e muitas vezes é também semelhante à dor no membro pré-amputação. A sua ocorrência é menos provável em crianças e quase desconhecida em amputados congénitos.

Embora Jensen et al. reportem um ligeiro declínio na prevalência de dor do membro fantasma ao longo de 2 anos (de 72% para 59%), outros autores não descreveram tal diminuição. No entanto, vários estudos referem que esta tende a diminuir ao longo do tempo após a amputação. Este é mais um campo ambíguo, difícil de avaliar e de caracterizar, para o qual factores centrais e periféricos parecem determinar a sua gravidade.

# 1. Fisiopatologia

Primariamente chegou-se a pensar que a dor do membro fantasma seria uma doença psiquiátrica. Com o acumular de evidências nas últimas décadas, os paradigmas mudaram para as alterações a vários níveis do eixo neural, especialmente do córtex (38). Mecanismos periféricos e centrais estão entre as hipóteses que ganharam consenso ao longo dos últimos anos. No entanto nenhuma destas construções teóricas parece ser capaz de explicar o fenómeno da DFa de forma independente, podendo mesmo coexistir múltiplos mecanismos.

## 1.1 Mecanismos periféricos

Durante a amputação, os nervos periféricos são seccionados. Isto leva a uma massiva destruição de tecido neuronal, causando rotura do padrão normal de aferência do nervo para a medula espinhal. De seguida dá-se um processo de desaferenciação e a porção proximal dos nervos seccionados pode formar neuromas (38). Há um aumento da acumulação de moléculas que reforçam a expressão de canais de sódio nestes neuromas, que resulta em hiperexcitabilidade e descargas espontâneas (39). Assim, em geral, há um aumento na atividade ectópica e uma perda de controlo inibitório no corno dorsal (38-42).

Pensa-se que esta atividade anormal periférica possa constituir a fonte potencial de dor no coto, incluindo da DFa (38). Estudos relatam a redução da DFa com fármacos bloqueadores dos canais de sódio, corroborando essa teoria (43,44).

## 1.2 Mecanismos Neurais Centrais

### 1.2.1 Alterações ao nível da medula

Os “sprouts” axonais na seção proximais do nervo periférico amputado formam conexões nervosas com neurónios do campo receptivo da medula espinhal. Alguns neurónios nas áreas da medula que não são responsáveis pela transmissão da dor, também podem “germinar” na lâmina II do corno dorsal da espinal medula, que é a área envolvida na transmissão de entradas aferentes nociceptivas (38,39). Isto é seguido pela actividade neuronal aumentada, expansão do campo neuronal receptivo e hiperexcitabilidade de outras regiões. Este processo é chamado de sensibilização central.

Durante este processo, existe também um aumento da atividade dos recetores NMDA, mediados por neurotransmissores, tais como a substância P, taquiquininas, e neuroquininas, no corno dorsal da espinal medula. Isto é seguido de um fenómeno chamado "fenómeno de corda", no qual há uma supra-regulação de tais receptores na área. Este processo produz uma mudança no padrão de disparo dos neurónios centrais nociceptivos. Também pode ser perdida a transmissão inibitória descendente desde os centros supraespinhais até aos neurónios alvo ao nível vertebral. Pode também haver uma redução nos mecanismos inibitórios intersegmentares ao nível da medula, resultando em desinibição

espinal e entradas nociceptivas que alcançam os centros supra espinais. Esta falta de entrada aferente e alterações ao nível da espinal medula foram propostas como causa resultante na geração de DFa (45-47).

Então dois mecanismos principais da espinal medula foram propostos:

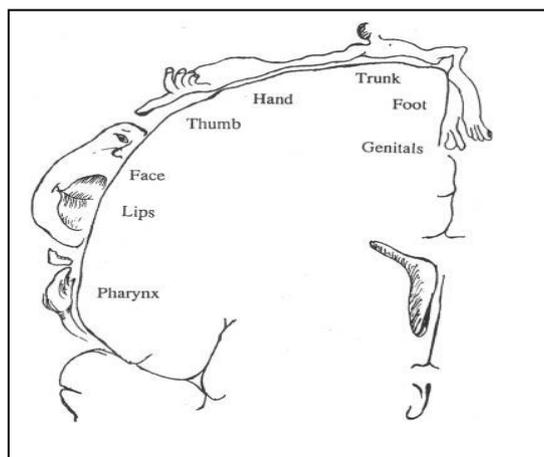
- A. Reorganização Anatômica - que ocorre dentro da espinal medula após a lesão do nervo periférico. As fibras-C não mielinizadas envolvidas na condução da dor normalmente fazem sinapses na lâmina 1 e 2 do corno dorsal. A lesão do nervo periférico pode levar à degeneração destas fibras-C. As grandes fibras mielinizadas AB-fibras, que normalmente estão envolvidas no tacto, pressão e propriocepção, enviam conexões a partir das lâminas 3 e 4 (onde normalmente fazem sinapse, para a lamina 1e 2, lâminas estas que foram previamente ocupadas pelas C-fibras. Isto pode contribuir para o desenvolvimento da dor do membro fantasma, onde estímulos não dolorosos podem ser experienciados como dolorosos.
- B. A sensibilização central de células do corno dorsal - ocorre em resposta ao aumento da barragem de estímulos dolorosos a partir do local da amputação. Este estado de hiperexcitabilidade leva ao desenvolvimento de hiperalgesia, em que o paciente experiencia uma resposta exagerada a estímulos nocivos. Aminoácidos excitatórios, tais como o ácido glutâmico e o ácido aspártico, podem estar envolvidos neste processo, atuando através do N-metil-D-aspartato (NMDA). Outros locais de recetores e neurotransmissores, tais como a substância P e a calcitonina relacionado com o gene, podem estar envolvidos.

## 1.2.2 Alterações ao nível do cérebro

Uma propriedade fundamental dos sistemas biológicos é a sua capacidade de adaptação. Há uma redundância extraordinária no sistema nervoso central (48), permitindo uma extraordinária capacidade de adaptação e reorganização.

**A** A reorganização cortical é a razão mais citada para a causa da DFa nos últimos anos. Durante a reorganização, as áreas corticais representando a extremidade amputada são assumidas pelas zonas de representação vizinhas, tanto no córtex somatossensorial primário como no córtex motor (38,49,50). A reorganização cortical em parte explica por que a estimulação aferente nociceptiva dos neurónios dentro do coto ou área circundante produz a sensação no membro ausente (51,52)

Em membros superiores amputados, a área do córtex somatossensorial correspondente ao membro perdido aparece para receber informações sensoriais de outras áreas do corpo que fazem sinapse em áreas adjacentes no córtex somatossensorial. O 'homúnculo' Penfield (Fig. 1) mostra que a área da face faz fronteira com a área da mão. Muitas vezes, nos amputados de membros superiores, quando se toca no rosto, experienciam simultaneamente uma sensação de toque na cara e ao longo dos dígitos amputados. A velocidade com que estas alterações ocorrerem após amputação de membros sugere que esta reorganização é provável que seja um resultado de desmascaramento das sinapses ocultas no córtex somatossensorial, em vez de alterações anatómicas diretas.



**Fig. 1** The Penfield 'homunculus'. Reproduced from Ramachandran VS, Hirstein W. The perception of phantom limbs. *Brain* 1998; 121: 1603--30, by permission of Oxford University Press.

As mudanças neuroplásticas envolvem tanto a perda imediata de entradas inibitórias de uma região para outra (53), como o surgimento de novas conexões durante longos períodos de tempo (54,55). A reorganização de mapas do corpo é evidente noutras condições mal-adaptativas de dor, tais como a síndrome da dor regional complexa (SDRC) (56,57), ou na sequência de uma aplasia congênita do membro, em que há uma mudança funcional dos membros que se formaram (por exemplo, quando o pés e os dedos são usados para escrever e gesticular (58).

Fenomenologicamente, as mudanças plásticas podem corresponder à experiência de sensações referidas (59), que podem ser desencadeadas por estímulos externos, especialmente se a parte do corpo estimulada não pode ser vista (60,61). Isto implica que as sensações referidas são menos frequentes quando a estimulação é re-aferente (isto é, correspondente a sinais sensoriais resultantes, e prevê, a partir de auto-acções), ou pode ser aumentada pela entrada visual. A ausência de feedback visual e proprioceptivo válido, para corroborar a cópia eferente de comandos motores dirigidos ao membro fantasma, foi relacionado com o surgimento da DFa (62-64). A observação de experiências sensório-motoras e dor, no entanto, pode estar envolvida na geração e manutenção de fenômenos de membro fantasma, ou seja, através de sistemas de neurónios-espelho (MNS) (65). Tal atividade “de espelho” tem um efeito de propagação sobre o processamento da informação somatossensorial decorrente do próprio corpo do observador (66).

A DFa nos membros pode surgir a partir de erros que ocorrem neste processo de remapeamento cortical, levando a amplificação excessiva da dor experienciada. Também podem ocorrer erros nas modalidades sensoriais, com o toque a ser experimentado como dor. A extensão da reorganização cortical, está diretamente relacionada com o grau de dor e com o tamanho da região desafiada. Vários estudos de imagem têm correlacionado maior grau de envolvimento do córtex somatossensorial com experiência de mais dor membro fantasma intensa (51,67-69).

**B** Outro mecanismo proposto para explicar a DFa é baseado no “esquema corporal” conceito que foi originalmente proposto por Head e Holmes, em 1912. O esquema do corpo pode ser pensado como um modelo de todo o corpo no cérebro e qualquer alteração do corpo, tal como uma amputação,

resulta na percepção de um membro fantasma (70). Uma nova expansão do conceito de esquema corporal é a "neuromatriz e neurosignature" hipótese proposta por Ronald Melzack em 1989. A matriz neural pode ser descrita como uma rede de neurónios dentro do cérebro que integra numerosas entradas de diversas áreas, incluindo diversos componentes: somatossensorial, límbico, visual, e tálamo-cortical. Em seguida, resulta num padrão de saída que evoca dor ou outras experiências significativas. A "neurosignature" termo foi proposto por Melzack para se referir aos padrões de actividade gerados no interior do cérebro que estão em permanente actualização, com base na nossa percepção consciente, do corpo e do próprio "Eu". A privação de várias entradas provenientes dos membros para o neuromatriz provoca uma produção de "neurosignature" anormal, que resulta na geração de DFa(71-73).

**C** A outra hipótese em relação ao mecanismo da DFa, surgiu a partir da pesquisa em percepções ilusórias. Demonstrou-se que além do córtex somatossensorial primário, ambos os lobos parietal e frontal, estão também envolvidos na percepção do fenómeno anormal somatossensorial (74). Sensações dolorosas, podem estar relacionadas com a incongruência da intenção motora e o feedback e correspondem à activação das áreas parietal e frontal (75,76).

### 1.3 Mecanismo Psicogénico

A suposição de que a DFa é de origem psicogénica não tem sido suportada pela literatura recente, embora se pense que o stress, ansiedade, cansaço, depressão possam exacerbar a DFa (77). Um estudo transversal demonstrou que pessoas com comportamento catastrófico e personalidade influenciável têm um maior desenvolvimento de DFa independente da ansiedade e da depressão (78). A maioria das pesquisas sobre a relação entre os sintomas psicológicos e DFa foi retrospectivo e em corte transversal, em vez de longitudinal, o que nos limita nas inferências.

## 2. Tratamento Farmacológico

Os resultados de vários ensaios clínicos usando analgésicos diferentes demonstraram que o tratamento de DFa crônica permanece um desafio. Uma razão para tal parecem ser as " memórias implícitas somatossensoriais da dor " e as alterações a longo prazo em vias nociceptivas do SNC resultantes da entrada dolorosa e persistente. Como tal este tipo de dor não responde a analgésicos comuns. Uma vez que estas linhas são estabelecidas e DFa se torna crônica, o tratamento eficaz é difícil, porque existem mudanças estruturais e funcionais nas estruturas nociceptivas. (tabela3-anexos)

### 2.1 Analgesia e anestesia peri-operatória

O uso preventivo de analgésicos e anestésicos durante o período pré-operatório tem como objetivo evitar que o estímulo nocivo do local amputado, desencadeie alterações hiperplásicas e sensibilização neural central que possam impedir a amplificação de impulsos futuros a partir do local da amputação (79). No entanto, os resultados dos estudos nesta área não são definitivos.

A reorganização cortical desempenha um papel importante no fenómeno do membro fantasma (80,81), muitas abordagens terapêuticas focam as mudanças da plasticidade cortical A analgesia epidural foi também avaliada, com resultados ambíguos. (82-88)

Sugere-se que a analgesia pré-operatória tem o papel de evitar a reorganização do sistema nervoso que ocorre em resposta à entrada constante de estímulos dolorosos antes da amputação. Na maioria dos casos a amputação é muitas vezes o tratamento final após falha de diversas intervenções médicas. Os pacientes podem ter tido um período prolongado de dor antes da amputação. Pode ser irreal esperar que uma epidural realizada de 24-36 h antes da amputação reverta as alterações neuronais que podem já ter ocorrido. (89)

Um estudo realizado por Bach et al. (90) observou uma prevalência de DFa significativamente menor em pacientes com rigorosa analgesia epidural pré-operatória. Posteriormente, ensaios clínicos (91,92) confirmaram os achados de Bach et al. Mas um estudo prospectivo randomizado realizado por Nikolajsen et al. (93) mostrou que a analgesia epidural peri-operatória não reduz a prevalência do DFa ou DRe(26).

Posteriormente, um estudo para avaliar a analgesia peri-operatória otimizada usando analgesia epidural e / ou analgesia intravenosa controlada pelo paciente (PCA), iniciada 48 h antes e contínua até 48 horas após a amputação de membros inferiores, está associado à diminuição da intensidade, prevalência e frequência de DFa até 6 meses após a amputação. Segundo os autores, analgesia epidural e intravenosa de fentanil PCA é eficaz no controle da dor isquêmica e / ou neuropática grave no período pré-operatório imediato. (94)

## 2.2 Paracetamol e antiinflamatórios não-esteróides (AINEs)

Um estudo transversal revelou que “o paracetamol e os AINE foram dos medicamentos mais comuns usados no tratamento da dor fantasma” (95). O mecanismo analgésico do paracetamol não é totalmente claro, mas a via serotoninérgica e várias outras vias centrais do sistema nervoso são passíveis de estar envolvidas (96). Os AINEs inibem as enzimas necessárias para a síntese de prostaglandinas e diminuir a nocicepção periféricamente e centralmente (97). Não obstante estas referências encontradas na nossa revisão, a percepção que temos da eficácia analgésica na DFa remete-nos para outros grupos de fármacos.

## 2.3 Opióides

Os opióides ligam-se a receptores periféricos e centrais próprios e providenciam analgesia sem a perda de contacto, propriocepção ou consciência. Podem também diminuir a reorganização cortical e perturbar um dos mecanismos propostos de DF (98).

Ensaio clínico randomizado demonstraram a eficácia dos opióides (oxicodona, metadona, morfina, e levorfanol) para o tratamento da dor neuropática, incluindo a dor fantasma. Estudos comparativos mostraram que a morfina administrada por via intravenosa (0,05 mg / kg infusão em bólus + 0,2 mg / kg durante 40 minutos) diminui tanto a dor no coto como a DFa, enquanto outras drogas (como lidocaína) diminuem só a dor sensorial no coto. (99).

A terapia com opióides, incluindo morfina, resulta numa diminuição na intensidade da dor pós-amputação, mas também está associada a uma taxa mais elevada de efeitos secundários e à falta de melhorias globais ao nível da actividade funcional e interferência nas actividades diárias. (100)

A Morfina (oral e intravenosa) provou ser eficaz na diminuição da intensidade da dor com efeitos adversos de curto prazo como sedação, fadiga, sudorese, dificuldade em urinar, tonturas, problemas respiratórios e prurido (101).

Para o Tramadol, após 1 mês de tratamento na dose média de 448 mg, foi demonstrada diminuição da intensidade da DFa, podendo mesmo levar a analgesia completa (102).

A morfina e o tramadol têm sido preconizados para o tratamento da DFa como primeira opção terapêutica segundo as recomendações da DGS (Nível A de eficácia).(103)

A Diamorfina também demonstrou ser eficaz para o alívio da dor no coto, com rápido início de ação (uma média de 5,5 minutos), e proporcionando uma sensação suave de calor em torno da parte inferior do tronco e pernas. A analgesia é completa em 30 minutos e dura até 20,5 h. Pode dar prurido. (104)

Ensaio comparativos demonstraram também benefício dos opióides, quando comparados com antidepressivos tricíclicos e gabapentina, embora os opiáceos estejam associados a efeitos colaterais mais frequentes (105).

A quantidade de opiáceo total que é necessária para atingir a analgesia pode ser inferior, quando utilizado em conjunto com outros agentes, tais como anti-depressivos tricíclicos ou anticonvulsivos, que também têm uso na modulação da dor neuropática, nomeadamente da DFa.

## 2.4 Antidepressivos

Os antidepressivos tricíclicos estão entre os medicamentos mais comumente usados para tratar várias dores neuropáticas, incluindo DFa. A ação analgésica dos antidepressivos tricíclicos é atribuída principalmente à inibição do bloqueio de captação da serotonina e noradrenalina, ao antagonismo do receptor NMDA e ao bloqueio dos canais de sódio (106).

O papel dos antidepressivos tricíclicos está bem estabelecido nas outras condições de dor neuropática, mas os resultados em relação à DFa não são tão claros (107). No entanto, os antidepressivos parecem ter um efeito de potencial alívio da DFa. Contudo, muita da informação disponível é derivada de testes inadequadamente controlados e os resultados são ambíguos.

Os efeitos analgésicos destas drogas tendem a ser independente dos efeitos antidepressivos e as doses de antidepressivos para analgesia parecem ser menores do que aquelas consideradas eficazes no tratamento da depressão. As doses iniciais devem ser baixas e gradualmente aumentadas até que o paciente atinja a dose mais elevada tolerada. O início da analgesia é variável, variando de 1 dia a 10 semanas. Os efeitos colaterais comuns incluem boca seca, sonolência, retenção urinária e hipotensão ortostática. Quais as doses ótimas e horários de administração ainda não foram estabelecidos.

Um estudo recente relatou excelente controlo da DFa com uma dose média de 55mg de amitriptilina. Outros estudos comparativos demonstram a eficácia deste fármaco no tratamento da DFa e dor no coto em pacientes sem tratamento prévio e sem efeitos adversos significativos. (108)

No entanto, existem estudos em que não foi verificada a sua eficácia na redução da DFa (109-111). Num ensaio aleatório controlado com a administração de amitriptilina (titulada até 125 mg / dia) durante 6 semanas não houve evidência de utilidade no uso de amitriptilina para o tratamento de pós-amputação. (112).

A Nortriptilina e desipramina demonstraram igual eficácia mas com menos efeitos colaterais comparativamente à amitriptilina (113).

Uma pequena série de casos demonstra a eficácia da mirtazapina, um antagonista do receptor alfa 2, com menos efeitos secundários do que os antidepressivos tricíclicos no tratamento da PLP (114).

Há relatos de casos que descrevem a eficácia da duloxetina, um NE inibidor do receptor da serotonina, no tratamento de PLP (115).

Segundo a norma da DGS nr. 043/2011, a amitriptilina apresenta um nível A/B de ineficácia/baixa eficácia ou resultados discrepantes (103). Embora possa haver um papel para a utilização destes fármacos no tratamento DFa, a evidência é muito limitada e é necessária uma pesquisa adicional para comprovar a sua efetividade. Não obstante, na prática clínica a amitriptilina é muitas vezes prescrita como coadjuvante para este tipo de situações.

## 2.5 Benzodiazepinas

O clonazepam demonstrou eficácia no alívio da DFa por mais de 6 meses. (116). Embora a terapia clonazepam não seja nova, muitos estudos estão em falta para comprovar a viabilidade do tratamento. Embora não tenhamos encontrado referências bibliográficas relativas a estudos da utilização das benzodiazepinas na DFa é bastante frequente a sua prescrição como adjuvante a uma estratégia analgésica dado que o seu efeito ansiolítico, ou mesmo sedativo, pode revelar-se de enorme utilidade em muitas situações clínicas.

## 2.6 Anticonvulsivantes

A gabapentina tem-se mostrado eficaz em várias síndromes de dor neuropática. Contudo, no que toca a DFa os resultados são ambíguos, com alguns estudos mostrando resultados positivos, enquanto outros não mostram a sua eficácia (117-119).

Estudos de curto prazo com gabapentina (titulada a partir de 300 mg a uma dose máxima de 3600 mg) não revelaram diferenças significativas na intensidade da dor, depressão, satisfação de vida, não afetando substancialmente a DFa. (120)

Noutro estudo com duração de 6 semanas, a gabapentina em monoterapia (300 mg titulado até 2400 mg) foi eficaz no alívio da dor do membro fantasma, mas não foram encontradas diferenças significativas no humor, qualidade do sono, ou actividades de vida diária (121).

Os efeitos colaterais sofridos podem ser sonolência, tonturas, dores de cabeça e náuseas.

Os resultados para a gabapentina em termos de alívio da DFa são controversos, mas a combinação dos resultados aponta para um benefício terapêutico. Segundo a norma da DGS nr. 043/2011, a gabapentina apresenta um nível A/B de ineficácia/baixa eficácia ou resultados discrepantes (103).É impreterível mais investigação sobre a eficácia da gabapentina.

A Carbamazepina tem sido demonstrada a sua eficácia na redução da dor breve esfaquear e lancinante associada DFa.

A pregabalina e oxcarbazepina também podem desempenhar um papel no tratamento de DFa, mas mais estudos serão necessários (122,123)

## 2.7 Calcitonina

O mecanismo de ação da calcitonina no tratamento da DF não é claro. Estudos em relação ao seu papel terapêutico têm sido controversos (124,125) e os resultados para a calcitonina diferem.

A calcitonina parece ser eficaz no tratamento da DF na fase aguda, mas não em fase crónica. A infusão IV de calcitonina mostrou-se ineficaz no tratamento de dor crónica membro fantasma. (126) Os efeitos adversos desta droga podem ser tonturas, cefaleias, sonolência, náuseas e vômitos. Mais estudos prospectivos randomizados são necessários para verificar a eficácia da calcitonina.

## 2.8 Antagonistas do receptor de NMDA

O receptor de N, N-metil-D-aspartato, desempenha um papel importante nos estímulos que causam dor após a lesão do nervo, hiperexcitabilidade e podem ter um papel no desenvolvimento da dor fantasma.

Tem sido demonstrado que o dextrometorfano e cetamina, têm efeitos analgésicos sobre a DF. Os efeitos adversos da cetamina são mais graves e incluem perda de consciência, sedação, alucinações, audição e dificuldades de equilíbrio, (127).

A Ketamina parece reduzir a intensidade da dor significativamente, afectando os processos de sensibilização central que estão envolvidos na fisiopatologia da dor do membro fantasma. (128)

A memantina é também um potencial agente com efeitos analgésicos, que reduz a excitabilidade dos neurónios no corno dorsal sensibilizado. Estudos mostram que o tratamento precoce com a memantina atenua a formação da memória na dor do membro fantasma em amputados traumáticos. Verificou-se que com este tratamento há uma redução no número de injeções adicionais com anestésico (ropivacaína) e uma redução significativa na incidência e prevalência da DFa. No entanto, mesmo com o início precoce do tratamento, não há nenhuma evidência de qualquer efeito sobre a DFa a longo prazo (129).

Assim, diversos estudos têm demonstrado a sua baixa eficácia. Verificou-se que a memantina a uma dose de 20 mg / d não reduzir a dor espontânea ou evocada em pacientes com dor após a lesão do nervo (130). Com uma dose de 30 mg / d, também não foi mostrado qualquer efeito terapêutico sobre a DFa ou a dor no membro residual (131).

Então, memantina mostrou alguns benefícios em alguns estudos de caso, mas estudos controlados têm mostrado resultados controversos (132,133). Esta pode ser útil logo após a amputação, mas não para uso em condições crônicas de dor neuropática (134). Segundo a norma da DGS nr. 043/2011, a memantina apresenta um nível A/B de ineficácia/baixa eficácia ou resultados discrepantes( 103)

## 2.9 Anestésicos Locais

Em pacientes que não respondem a outras terapias os anestésicos locais parecem ser uma boa alternativa.

A utilização de uma de infusão prolongada perineural de alta concentração no pós-operatório, de solução anestésica local (ropivacaína a 0,5%), parece ser uma terapia eficaz para o tratamento e prevenção da dor do membro fantasma.

Assim, infusão local prolongada com anestésico através de um cateter perineural, com bomba de infusão ropivacaína a 0,5% e com um elastómero em 5 ml / h, mostraram: após 7 dias, uma redução de 30% na DF, percentagem que aumentou para 60% após 14 dias, e desapareceu completamente, após 21 dias, deixando apenas a sensação de membro fantasma. Após 28 dias de infusão contínua, também a sensação membro fantasma desapareceu (135).

Outros estudos existem onde menor concentração ropivacaína, 0,2%, também pode ser eficaz, minimizando possíveis efeitos secundários. Começando com uma taxa de 4 ml / h, aumenta-se gradualmente para 6 ml / h durante os 6 dias subsequentes, o que leva a um alívio total da dor que tem a duração de até 7 meses, sem qualquer analgesia adicional.

Uma abordagem semelhante com a bupivacaína não é tão desejável, devido à possibilidade de efeitos colaterais tóxicos. A ropivacaína tem longa duração de acção local como anestésico, e é menos tóxica do que a bupivacaína, tendo a vantagem adicional de produzir menor bloqueio motor para a concentração utilizada, de modo que o paciente é capaz de se mover activamente sem ter qualquer dor.

No entanto, um estudo realizado por Grant AJ, cita que a infusão pós-operatória de bupivacaína reduz a necessidade de analgesia opióide adicional, bem como de amitriptilina, e parece reduzir o desenvolvimento de DFa(16).

## 2.10. Toxina botulínica

A dor e as sensações do membro fantasma são comuns em pacientes amputados. A fisiopatologia da dor permanece obscura e o tratamento é difícil e muitas vezes sem sucesso.

Após a amputação, a hiperhidrose do membro residual é um dos principais problemas para o uso de prótese, afetando a qualidade de vida em 30-50% de todos os amputados e causando irritação da pele em cerca de 25%. Deste modo, há uma probabilidade acrescida de desenvolver dor no membro residual, assim como DFa, devido à curta duração da utilização da prótese.

Como tal foram testados dois tipos de toxina Botulínica, na tentativa de diminuir a hiperhidrose, e consequentemente melhorar os diferentes tipos de dor.

### 2.10.1 Toxina botulínica Tipo A

A Toxina botulínica do tipo A(BTX-A) tem sido utilizada para controlar a dor no amputado.

Um ensaio realizado por Jin L. et al, provou a melhoria clínica global de todos os pacientes após a injeção de toxina botulínica A (até 500 U). A intensidade da dor, bem como a necessidade de medicação para a mesma, foram reduzidas significativamente. Não se observaram efeitos colaterais. A resposta durou até 11 semanas (137).

Por sua vez, um estudo piloto prospectivo randomizado duplo-cego proposto por WuH, RSultana, TaylorKB, SzaboA, para examinar o efeito da injeção deBTX-A contra injeção de Lidocaína / Depomedrol, na DRe e do membro fantasma. Tanto as injeções de Botox como as de Lidocaína / Depomedrol resultaram na melhora imediata da dor DRe (mas não da DFa) e da tolerância à dor, que durou 6 meses nos amputados nos quais os tratamentos convencionais não resultaram (138).

KernU.et al apresenta um estudo que demonstrou que a injeção de 100 UI de toxina botulínica A, administrada nos diversos pontos gatilho da musculatura distal do coto, pode facilitar o uso de prótese precocemente. Relatam-se casos de redução completa da hiperhidrose do coto, após a provável

difusão da droga para as glândulas sudoríparas dérmicas, proporcionando o uso da prótese de forma mais segura e durante mais tempo (139).

Numa série de casos consecutivos, foi também testada a BTX-A, injetada por via transdérmica, num padrão circunferencial em torno do membro residual. Concluiu-se que a BTX-A pode ser eficaz no tratamento da hiperhidrose residual do membro, resultando numa melhor função e adaptabilidade da prótese. Assim, a BTX-A deve ser considerada como método gestão da sudorese excessiva no membro residual de amputados traumáticos. Contudo verificou-se que a DRe assim como a DFa não foram afetadas pelo tratamento (140).

## 2.10.2 Toxina Botulínica Tipo B

Kern KU. et al verificaram que a DRe melhorou significativamente após 3 meses da injeção intracutânea com 1750 UI de BTX-B. Parece também ter existido uma tendência para a diminuição da DFa. Comprovou-se que a hiperhidrose do membro residual foi significativamente reduzida, melhorando assim a durabilidade da prótese (141).

Noutro estudo, os doentes foram tratados com injeções de toxina botulínica do tipo B em vários pontos de gatilho da musculatura coto. Foram administradas doses totais entre 2500 UI e 5000 UI de toxina botulínica do tipo B. Verificou-se que todos os pacientes experimentaram uma redução na dor no coto, que durou várias semanas, assim como uma redução na frequência de ataques de dor, cessação de "sentimentos de balão," melhoria no alodinia, e diminuição da ocorrência de movimentos involuntários do coto. Além disso, a qualidade de sono noturno melhorou significativamente num doente. (142).

A injeção intradérmica destes compostos, pode ser um tratamento muito útil pois os resultados de vários estudos, são indicativos da eficácia da toxina botulínica no tratamento da dor no coto, devido à diminuição da hiperhidrose, enquanto melhora consideravelmente a tolerância ao uso da prótese.

Deste modo, é sugerida uma investigação mais aprofundada dos benefícios deste tratamento para o alívio da DRe e DFa na medicina de reabilitação.

## 2.11 Outros medicamentos

O bloqueador beta (propranolol) e o bloqueador dos canais de cálcio(nifedipina) têm sido usados para o tratamento de DFa (143). No entanto, sua eficácia não é clara e novos estudos são necessários.

## 2.12 Novos Medicamentos

### 2.12.1 Anti- factor de necrose tumoral (TNF)

A citocina inflamatória, factor de necrose tumoral (TNF), desempenha um papel crucial no desenvolvimento e manutenção de uma ampla variedade de condições dolorosas neuropáticas. O tratamento sistémico com drogas que bloqueiam esta citocina foi mostrado eficaz no alívio da dor do membro fantasma. Apesar das evidências de que a administração local dessa classe de drogas pode ser mais eficaz do que a administração sistémica, não há estudos clínicos para apoiar ou refutar essa

afirmação. Após 3 meses de injeções de etanercept, foram demonstradas melhoras significativas na dor do membro residual, em repouso e em atividade, na DFa, capacidade funcional, bem-estar psicológico. Assim, a administração local de inibidores do fator de necrose tumoral pode provar ser um tratamento seguro para este problema. Mais estudos são necessários. (144).

## **Neurotransmissores inibitórios**

Outro problema além da DFa pode ser a intolerância ao frio pós-amputação devido a distúrbios neurogênicos envolvidos na sua gênese. Estes pacientes podem beneficiar do tratamento com guanetidina regional intravenosa, estando demonstrada a sua eficácia na redução de sintomas por doze semanas. (145) Embora não diretamente relacionado com o tratamento da DFa esta referência bibliográfica parece-nos de menção pertinente dado que, não raras vezes, o fenómeno de intolerância ao frio pode despertar o aparecimento de um episódio de DFa.

## **Associações de fármacos**

Dada a atual lacuna existente entre a pesquisa e a prática clínica, na área da dor do membro fantasma, bem como a baixa evidência dos diversos tratamentos monoterápicos, a tendência é partir para um tratamento multi-farmacológico.

Assim, os insucessos no tratamento da síndrome da DFa podem ser explicados pela falta de uma abordagem individual para as manifestações clínicas da síndrome.

Três formas clínicas principais da síndrome são distinguidas, usando o questionário de McGillow : causalgica, nevrálgica, espástica.

Foi então proposta uma terapia diferenciada para cada forma: combinações de amitriptilina, propranolol e phenazepam para a primeira forma; carbamazepina, propranolol, phenazepam para a segunda, e tizanidine monoterapia para a terceira forma.

A eficácia da terapia de tais associações é de aproximadamente 75,2%, e a incidência de recaídas durante um ano de seguimento de 12,4%. (146)

## **Considerações finais da terapia farmacológica**

A Eficácia de Curto e Longo Prazo dos antagonistas dos receptores NMDA, Antidepressivos, anticonvulsivantes, anestésicos locais (para parâmetros clinicamente relevantes, incluindo a dor, função, humor, sono, qualidade de Vida, satisfação e efeitos adversos) permanece obscuro. A gabapentina, amitriptilina, opióides e cetamina demonstraram eficácia analgésica de curto prazo. A memantina parece ser ineficaz na DFa. A calcitonina e anti-factor de necrose tumoral alfa necessitam de estudos adicionais. São necessários estudos randomizados e controlados mais rigorosos para se fazerem recomendações sobre os fármacos mais úteis na prática clínica.

### 3. Tratamento não farmacológico

Tendo em conta que o tratamento farmacológico está associado, por vezes, a resultados pouco satisfatórios e a uma relativa iatrogenia farmacológica, a combinação destas medidas com tratamento não farmacológico é uma mais-valia, na tentativa de controlar a dor pós-amputação. Embora, tal como para os tratamentos farmacológicos, não existam estudos de qualidade que permitam documentar de forma segura/inequívoca os benefícios das medidas não farmacológicas, os resultados até agora alcançados são globalmente positivos. Os tratamentos mais frequentemente estudados e aplicados são: a estimulação eléctrica transcutânea (TENS) ; a Mirror Box Therapy; a estimulação medular; a estimulação cerebral (cortical e profunda); a massagem; a vibroterapia (147); a acupunctura; a terapia electroconvulsiva; as terapias psicológicas. Segundo os autores, outros agentes físicos poderão contribuir para um alívio da dor pós-amputação: Ultra-sons; LASER; Infravermelhos (148)

#### 3.1 TENS (Estimulação eléctrica nervosa transcutânea)

A TENS tem sido usada com algum sucesso no tratamento da DFa. Os princípios da sua aplicação baseiam-se na estimulação eléctrica das fibras nervosas sensitivas de grande calibre (A-beta), que a nível medular, por um lado, bloqueiam a transmissão do impulso nociceptivo através do mecanismo de *gate control*, e por outro promovem a libertação de substâncias opioides endógenas. Este último mecanismo é habitualmente conseguido com frequências de estimulação baixas (<20Hz) e altas intensidades, promovendo uma analgesia por períodos de tempo maiores. Os aparelhos de TENS possuem a vantagem de ser pequenos, portáteis, de fácil aplicação e com poucos efeitos secundários ou contra-indicações (149)

O local ideal de aplicação da estimulação eléctrica é ainda foco de discussão. Empiricamente a aplicação dos eléctrodos realiza-se no membro amputado, ao nível do coto de amputação. No entanto outros locais de estimulação têm vindo a ser explorados. A auriculoterapia efectuada através da aplicação de TENS demonstrou resultados modestos, mas significativamente estatísticos, na diminuição da intensidade da dor fantasma (150). A estimulação do membro contralateral fazendo uso de TENS pode ser igualmente uma opção terapêutica (151)

Uma recente revisão da Cochrane concluiu não existirem até à data estudos randomizados e controlados, que permitissem tirar conclusões sobre a eficácia do TENS no controlo da dor pós-amputação (152).

#### 3.2 Treino de discriminação sensorial

Um dos poucos tratamentos não farmacológicos com evidência científica é o treino de discriminação sensorial. Este consiste em aprender a distinguir a localização e frequência dos estímulos sensitivos aplicados ao nível da extremidade amputada. Estudos revelaram o seu benefício na redução da dor, no aumento da acuidade sensitiva e normalização da reorganização cortical. (153-155)

### 3.3 Estimulação medular e cerebral

Atendendo ao conhecimento aprofundado da organização anatómica e funcional da medula espinal, esta é um alvo ideal para diversos procedimentos neurocirúrgicos com o objectivo de modular quadros dolorosos de várias etiologias, entre as quais a DFa. A neuromodulação medular pode ser eléctrica ou farmacológica. No caso específico da DFa, esta é realizada por estimulação eléctrica dos cordões posteriores da medula (156). Estudos realizados nas décadas de 70 e 80 revelaram resultados pouco promissores no tratamento da dor fantasma, com apenas 65% dos doentes a referir uma melhoria da dor superior a 25% (157). A pouca eficácia deste método foi atribuída à má seleção dos doentes, equipamento inadequado e a limitações da técnica cirúrgica. Estudos mais recentes têm melhorado apresentado resultados mais favoráveis (>80% de alívio da dor), mas sempre com um baixo número de doentes (158).

A estimulação cerebral, embora apresente resultados um pouco mais promissores que a estimulação medular, não é uma técnica muito difundida no tratamento da DFa. Esta pode ser efectuada a nível do córtex motor (159) ou cerebral profundo (substância cinzenta periventricular ou tálamo somatossensorial). Uma revisão de 2007, relata melhoria da dor superior a 50% em cerca de 53% dos doentes (160). Bittar et al, relatam redução da dor em 62% após realização de estimulação cerebral profunda (161).

Tendo em conta tratem-se de técnicas invasivas, com necessidade de serem realizadas por profissionais experientes, estas técnicas deverão estar reservadas para os casos refractários aos tratamentos conservadores/não invasivos. O candidato ideal deve estar motivado, receptivo à intervenção e sem dependência medicamentosa. A avaliação psicológica está recomendada para excluir condições que predisponham para insucesso do procedimento. A aplicação de um dispositivo percutâneo de estimulação medular durante uns dias, de forma temporária, é um teste vantajoso para determinar quais os pacientes que irão exibir uma resposta favorável após a implicação de um sistema permanente. Requisitos absolutos para um teste positivo são: tolerância à sensação parestésica, alívio da dor em 50-75% e satisfação geral do doente. Requisitos relativos para um teste positivo são: melhoria da funcionalidade e redução da toma da medicação analgésica.(162)

Recentemente, a estimulação magnética transcortical repetitiva assumiu-se como uma nova forma de estimulação cortical e tem demonstrado a sua eficácia no tratamento de síndromes dolorosas, entre os quais a DFa (163). Os parâmetros ideais de estimulação (alta ou baixa frequência) ainda se encontram por definir. A estimulação do hemisfério contralateral ao hemisfério afectado poderá também exibir propriedades terapêuticas(164). Apresenta a vantagem de ser pouco invasiva quando comparada com a estimulação cerebral clássica.

### 3.4 Mirror Box Therapy

A terapia em espelho foi primeiramente descrita por Ramachandran e Rogers- Ramachandran em 1996 e demonstra alguma eficácia terapêutica no tratamento da DFa, provavelmente através da reestruturação do esquema corporal (165). Neste método, o doente observa o reflexo do seu membro

intacto num espelho colocado parassagitalmente entre os seus membros superiores ou inferiores, de forma a que a imagem visualizada corresponda ao membro fantasma/amputado.

O mecanismo exacto que justifique o alívio da DFa com a terapia em espelho permanece uma incógnita. Especula-se que possa ser atribuído à activação dos neurónios espelho (*mirror neurons*) localizados no hemisfério contralateral à amputação, que são responsáveis pela modulação dos *inputs* somatossensoriais. Estes neurónios são activados quando uma pessoa executa uma actividade ou observa outra pessoa a efectuar essa actividade. Outro mecanismo proposto é a modulação do remapeamento cortical que habitualmente ocorre após a amputação. Nesta reorganização cortical existe uma expansão de áreas do homúnculo localizadas na periferia das áreas correspondentes aos segmentos corporais amputados e desta forma a representação cortical da região amputada diminui. A terapia em espelho, ao enviar inputs somatossensoriais, poderá manter ou aumentar a representação cortical destas áreas e assim diminuir a dor (166,167).

A eficácia da terapia em espelho contínua ainda por ser demonstrada, em parte devido à fraca qualidade metodológica dos estudos (168). No entanto existem alguns estudos com resultados promissores (169). O estudo mais recente que demonstrou a eficácia da terapia em espelho foi realizado por Chan et al, envolvendo 18 pacientes: 6 tratados inicialmente com terapia em espelho; 6 foram ensinados a visualizar um espelho coberto; 6 foram treinados para efectuarem técnicas de imaginação. Após 4 semanas, o valor da escala visual analógica diminuiu de 30/100 para 5/100 no grupo que realizou terapia em espelho; permaneceu igual no grupo que visualiza o espelho coberto; e aumentou de 40/100 para 60/100 no grupo que efectuaram as técnicas de imaginação(170).

O trabalho de Brodie et al, recorrendo à colaboração de 80 amputados, revelou que a visualização do membro fantasma através da terapia em espelho, conferia um maior número de movimentos possíveis com o membro fantasma, embora não apresenta-se maior eficácia na atenuação da dor e sensação do membro fantasma, comparada com o grupo controlo, em que os indivíduos apenas visualizavam o membro são (171).

Diers et al, compararam as alterações corticais existentes aquando da realização de movimentos em espelho, movimentos imaginados e movimentos executados por 7 amputados do membro superior com dor fantasma, 7 amputados do membro superior sem DFa e 9 indivíduos saudáveis, utilizando fRMN. Verificaram uma ausência de activação do córtex sensoriomotor primário contralateral ao membro amputado, em doentes que apresentavam dor fantasma, quando efectuavam movimentos com o espelho ou imaginavam a sua realização, em contraste com a activação cortical nos doentes amputados mas sem DFa(172).

Casale et al, analisaram os efeitos secundários da terapia em espelho, num grupo de 33 pacientes. Dezanove destes pacientes relataram como efeitos secundários confusão e tonturas; seis descrevem uma sensação de irritação; quatro recusaram continuar o tratamento; apenas 4 dos 33 pacientes não apresentaram queixas. Os autores concluem que uma das possíveis razões para um elevado número de reacções adversas possa ser uma incorrecta seleção dos doentes para tratamento e o facto destes realizarem concomitantemente tratamento de reabilitação convencional, o que pode originar mecanismos interferenciais entre as terapêuticas(173)

A aplicação de terapia em espelho em modo home-based, após a realização do ensino dos exercícios pretendidos, parece ser uma estratégia promissora, especialmente em doentes com um grau de diferenciação intelectual e que apresentem dificuldade em obter tratamento em clínica de reabilitação(174)

Hanling et al, apresentam um estudo envolvendo 4 pacientes que efectuaram terapia em espelho diária, 2 semanas antes de serem submetidos a amputação electiva. Os resultados obtidos sugerem que a terapia em espelho pré-amputação pode diminuir a incidência de DFa no pós-operatório (175).

### 3.5 Terapia electroconvulsiva

A terapia electroconvulsiva, que habitualmente é empregada em doentes com patologia psiquiátrica, como por exemplo depressão major, demonstrou eficácia no tratamento dum conjunto de pacientes com uma variedade de síndromes dolorosas com patologia depressiva associada. Alguns estudos relatam o benefício da terapia electroconvulsiva no tratamento da DFa refractária ao tratamento “clássico”(176). O mecanismo de acção desta terapêutica não se encontra totalmente esclarecido (177).

### 3.6 Acupunctura

A acupunctura tem sido usada de forma empírica no tratamento da DFa. Especula-se que a sua acção se efectua a nível espinal e/ou encefálico (córtex somato-sensorial e motor, e sistema límbico), regulando as vias responsáveis pela dor (178). Os dois estudos mais divulgados (179,180) apresentam pouca qualidade metodológica, envolvendo amostras pequenas (3 e 9 pacientes, respetivamente), como tal os resultados deverão ser interpretados com alguma prudência.

### 3.7 Realidade Virtual

A realidade virtual é uma ferramenta terapêutica com bastante potencial e em crescimento em várias áreas da medicina. A sua aplicação no tratamento da DFa e fenómeno de telescopagem tem vindo a ser explorada com resultados promissores (181). Os princípios teóricos que justificam a sua utilização são semelhantes aos evocados na terapia em espelho. Comparativamente com a terapia em espelho apresenta a vantagem de oferecer uma dimensão espacial mais alargada, com maior liberdade de movimentos e uma grande variedade de ambientes interativos.(182,183)

### 3.8 Mental imagery

A imaginação mental do movimento ou sensação da região amputada, poderá, se praticado regularmente, conduzir à activação do córtex motor e sensitivo, e assim modular o processo de reorganização cortical após amputação, promovendo um alívio a dor. Maclver et al, demonstraram a reversibilidade das alterações neuroplásticas após amputação. Verificaram num grupo de 13 amputados do membro superior, com recurso a fRMN, que o treino de imaginação diminuía significativamente a intensidade da dor e que esta diminuição se encontrava relacionada com a redução da reorganização cortical(184). A capacidade imaginativa de cada individuo pode contribuir para justificar as diferenças individuais encontradas nos estudos (185). A observação da acção por um

período de tempo com o terapeuta, combinada com os exercícios de imaginação no domicílio podem ser mais eficazes(186). Este método imaginativo não só desempenha um papel na reorganização cortical mas pode também ser relevante no controlo do stress e na criação de estratégias de coping que possibilitem ao doente gerir o quadro doloroso(187).

### 3.9 Psicologia

Várias modalidades psicoterapêuticas têm sido aplicadas na tentativa de controlar a dor pós-amputação. Algumas das terapias mais utilizadas são: psicoterapia, hipnose(188), terapia cognitivo-comportamental(189,190), técnicas de relaxamento com ou sem biofeedback (EMG ou térmico) (191,192), *Eye Movement Desensitization and Reprocessing* (193) têm se mostrado ser bem sucedidas nalgumas circunstâncias.

### 3.10 Uso de prótese

A presença de DFa parece ser um dos factores limitantes da utilização da próteses(194). Foi demonstrado que aqueles que usam a prótese mais do que 9h por dia apresentam menos DFa(195). No entanto ainda faltam estudos que concluam se o uso de prótese diminui a intensidade de DFa. Uma possível justificação para que o uso de prótese diminuísse a DFa seria a activação de fibras sensitivas de grande diâmetro, que modulariam a transmissão do impulsos nociceptivos a nível medular (gate control) e enviariam estímulos exteroceptivos e proprioceptivos para a neuromatrix que iriam repor o silêncio sensitivo gerado pelo membro amputado(196). Uma prótese funcional, que permite a realização de múltiplos movimentos e actividades, pode ser benéfica na medida em que limita a reorganização cortical, e desta forma diminui a dor e sensação fantasma. Foi demonstrado através de RMN que uso de prótese mioelectrica do membro superior reduz a reorganização cortical e diminui a DFa(197). As próteses cosméticas não parecem exibir qualquer efeito a nível cortical e no fenómeno do membro fantasma(198)

## 4. Tratamento cirúrgico

Durante décadas tentou-se usar tratamento cirúrgico da DFa, mas os resultados têm sido geralmente desfavorável. A revisão do coto ou neurectomia, pode ser eficaz se houver uma patologia específica local no coto, mas, em cotos adequadamente curados, quase nunca há indicação para extensão proximal da amputação por causa da dor.

Outras técnicas neurocirúrgicas como por exemplo, simpatectomia, cordotomia, talamotomia, podem proporcionar alívio a curto prazo da dor, mas a dor muitas vezes reaparece. Atualmente estes tratamentos têm sido mais abandonados.

## Conclusões

Uma revisão bibliográfica nunca está completa nem actualizada.

Os ritmos actuais da produção científica e da sua publicação, embora de velocidades diferentes, obstam a que métodos antigos de leitura exaustiva e reflexiva da matéria pesquisada estejam condenados a uma insuficiência na consulta de dados. Só a informação automática disponibilizada pela potência dos actuais motores de busca da internet permite uma recolha significativa do que se publicou recentemente. Mas isso tem um preço a pagar. Há um quase “sufoco” de informação. Talvez que essa enorme avalanche de informação deixe menos tempo e espaço à análise crítica, à reflexão, às dúvidas e incertezas ou à especulação científica formuladora de novas hipóteses e desencadeadora de novos caminhos de investigação.

Atualmente, a aceitação de artigos submetidos para publicação tem primordialmente em conta a presença de números, análises estatísticas, metodologias da chamada “Medicina Baseada na Evidência”. Muitos trabalhos com excelentes contributos se perdem devido a circunstâncias paralelas à ciência, como a barreira da língua ou o estreito critério de editores e revisores das publicações científicas.

No caso das revisões bibliográficas as conclusões podem ser de enorme importância para o estabelecimento de “guidelines” contendo “recomendações” clínicas (metodologias de diagnóstico e/ou de terapêutica), sobretudo se existirem metanálises publicadas. Mede-se inclusivamente o grau da “evidência” e qualifica-se o nível das “recomendações”. A opinião de peritos ocupa o lugar mais modesto neste complexo gradativo. Todavia, paradoxalmente, são peritos quem recolhe a informação, quem redige as normas, quem as coloca em debate, quem tem a decisão final. No caso da dor fantasma existem já recomendações para Portugal veiculadas através da Norma da Direcção Geral de Saúde nº 043/2011 de 23/12/2011, dirigida às situações de dor neuropática. Curiosamente esta Norma inclui a dor fantasma numa tabela de “Classificação da evidência para tratamentos farmacológicos em situações menos investigadas de dor neuropática”.

Relativamente à matéria da nossa revisão bibliográfica, em síntese, podemos finalmente concluir:

- 1) A dor decorrente da amputação é um fenómeno há muito conhecido, que desperta sucessivas gerações de investigadores e que muito tem contribuído para o estudo e conhecimentos da fisiopatologia da dor;
- 2) A investigação nesta área permanece contudo ainda muito distante dos níveis existentes noutras tipologias da dor;
- 3) A metodologia dessa investigação não estará devidamente adequada em diversas situações, dando origem a resultados extremamente díspares, como é exemplo o da incidência de DFa;

- 4) Os estudos referentes à eficácia das diversas intervenções terapêuticas (farmacológicas ou outras) são ainda relativamente escassos e por vezes com alguma variabilidade ou discrepância, nomeadamente em relação ao que muitos clínicos defendem na utilização da prática clínica;
- 5) A informação recolhida pela actual metodologia de revisões bibliográficas acaba por poder deixar de fora informação muito relevante. Parece estabelecer-se o já muito badalado “axioma” de que “só existe o que é publicado em revistas indexadas”;
- 6) Assumem, por tal motivo, importância decisiva as “normas de orientação clínica” sobre cujas recomendações recai enorme responsabilidade;
- 7) É pois imprescindível uma colaboração activa entre as entidades de saúde que emanam essas normas e as instituições científicas que devem fundamentar as orientações definidas em ordem a um benefício efectivo do doente no quotidiano assistencial.

## Referencias Bibliográficas

1. Merskey H, Bogduk N editors. Task force on taxonomy of the International Association for the Study of Pain: classification of chronic pain. Description of pain syndromes and definition of terms. Seattle: IASP Press; 1994.p210-3
2. Cantista, P. “A Dor e a Clínica”, in “Dor e sofrimento: uma perspectiva interdisciplinar”, Campo das Letras – Editores SA, 2001; pág. 285-293
3. Gomes A., Abordagem Psicológica no Controlo da Dor. Biblioteca da Dor. APED.
4. Terapêutica Actual da Dor Crónica, in Jornal do Policlínico, 1987, 163.
5. Dor Aguda vs Crónica. APED, Associação Portuguesa para o estudo da dor.
6. Dor Post Amputação, Edição da 1ª Curso Intensivo de Tratamento da Dor, Parta Barcelona, 1996.
7. Dor no Amputado: A Nossa Experiência, Edição da XV Curso Internacional de Anestesiologia Tratamento da Dor Crónica, 1991.
8. Ziegler-Graham K, MacKenzie EJ, Ephraim PL, Travison TG, Brookmeyer R. Estimating the prevalence of limb loss in the United States: 2005 to 2050. Arch Phys Med Rehabil 2008;89:422-9.
9. Nikolajsen L, Jensen TS. Phantom limb pain. Br J Anaesth 2001; 87: 107-16
10. Ketz AK. The experience of phantom limb pain in patients with combat-related traumatic amputations. Arch Phys Med Rehabil 2008;89:1127-32.
11. Sherman RA, Sherman CJ, Gall NG. A survey of current phantom limb pain treatment in the United States. Pain 1980;8:85-99.
12. Romão J. et al, Segredos da dor fantasma.
13. Venkat Kalapatapu, MD. Lower extremity amputation. UpToDate. Fev 28, 2012.
14. Alamo Tomillero F, Rodriguez de la Torre R, Caba Barrientos F et al. Prospective study of prevalence and risk factors for painful phantom limb in the immediate postoperative period of patients undergoing amputation for chronic arterial ischemia. Rev Esp Anestesiol Reanim 2002; 49:295-301.
15. Lacoux PA, Crombie IK, Macrae WA. Pain in traumatic upper limb amputees in Sierra Leone. Pain 2002; 99:309-312.

16. Gallagher P, Allen D, Maclachlan M. Phantom limb pain and residual limb pain following lower limb amputation: A descriptive analysis. *Disabil Rehabil* 2001; 23:522-530.
17. Fraser CM, Halligan PW, Robertson IH et al. Characterizing phantom limb phenomena in upper limb amputees. *Prosthet Orthot Int* 2001; 25:235-242.
18. Araya E, Pernía J, Teran P et al. Phantom limb pain following traumatic upper limb amputation. *Cirugia Plastica Ibero-Latinoamericana* 2001; 27:159-163.
19. Ehde DM, Czerniecki JM, Smith DG et al. Chronic phantom sensations, phantom pain, residual limb pain, and other regional pain after lower limb amputation. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81:1039-1044.
20. Kooijman CM, Dijkstra PU, Geertzen JH et al. Phantom pain and phantom sensations in upper limb amputees: An epidemiological study. *Pain* 2000; 87:33-41.
21. Wilkins KL, McGrath PJ, Finley GA et al. Phantom limb sensations and phantom limb pain in child and adolescent amputees. *Pain* 1998; 78:7-12.
22. Hagberg K, Brånemark R. Consequences of non-vascular trans-femoral amputation: A survey of quality of life, prosthetic use and problems. *Prosthet Orthot Int* 2001; 25:186-194.
23. Jensen TS, Krebs B, Nielsen J et al. Phantom limb, phantom pain and stump pain in amputees during the first 6 months following limb amputation. *Pain* 1983; 17:243-256.
24. Sherman RA, Sherman CJ. Prevalence and characteristics of chronic phantom limb pain among American veterans: Results of a trail survey. *Am J Phys Med* 1983; 62:227-238.
25. Sherman RA, Sherman CJ, Parker L. Chronic phantom and stump pain among American veterans: Results of a survey. *Pain* 1984; 18:83-95.

26. Wall R, Novotny-Joseph P, MacNamara TE. Does preamputation pain influence phantom limb pain in cancer patients? *South Med J* 1985; 78:34-36.
27. Dijkstra PU, Geertzen JH, Stewart R et al. Phantom pain and risk factors: A multivariate analysis. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24:578-585.
28. Bailey AA, Moersch FP. Phantom limb. *Can Med Assoc J* 1941; 45:37-42.
29. Jensen TS, Krebs B, Nielsen J et al. Immediate and long-term phantom limb pain in amputees: Incidence, clinical characteristics and relationship to pre-amputation limb pain. *Pain* 1985; 21:267-278.
30. Sternbach T, Nadvorna H, Arazi D. A five-year follow-up study of phantom limb pain in post-traumatic amputees. *Scand J Rehab Med* 1982; 14:203-207.
31. Nikolajsen L, Ilkjaer S, Kroner K et al. The influence of pre-amputation pain on postamputation stump and phantom pain. *Pain* 1997; 72:393-405.
32. Weiss SA, Fishman S. Extended and telescoped phantom limb in unilateral amputees. *J Abnorm Soc Psychol* 1963; 66:489-497.
33. Hord AH, Shannon C. Phantom Pain. In Raj PP (ed.) *Practical Management of Pain* 3rd ed. Philadelphia, Mosby, Inc., 2000, pp 212-222.
34. Ribera H, Cano P, Dora A et al. Phantom limb pain secondary to post-trauma stump hematoma 40 years after amputation: Description of one case. *Revista de la Sociedad Espanola del Dolor* 2001; 8:217-220.
35. Rajbhandari SM, Jarett JA, Griffiths PD et al. Diabetic neuropathic pain in a leg amputated 44 years previously. *Pain* 1999; 83:627-629.
36. Ehde DM, Czerniecki JM, Smith DG et al. Chronic phantom sensations, phantom pain, residual limb pain, and other regional pain after lower limb amputation. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81:1039-1044.
37. Kooijman CM, Dijkstra PU, Geertzen JH et al. Phantom pain and phantom sensations in upper limb amputees: An epidemiological study. *Pain* 2000; 87:33-41.
38. H. Flor, L. Nikolajsen, and T. S. Jensen, "Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity?" *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 7, no. 11, pp. 873-881, 2006.

39. B. D. Dickinson, C. A. Head, S. Gitlow, and A. J. Osbahr, "Maldynia: pathophysiology and management of neuropathic and maladaptive pain—a report of the AMA council on science and public health," *Pain Medicine*, vol. 11, no. 11, pp. 1635–1653, 2010.
40. D. M. Desmond and M. MacLachlan, "Prevalence and characteristics of phantom limb pain and residual limb pain in the long term after upper limb amputation," *International Journal of Rehabilitation Research*, vol. 33, no. 3, pp. 279–282, 2010.
41. M. A. Hanley, M. P. Jensen, D. G. Smith, D. M. Ehde, W. T. Edwards, and L. R. Robinson, "Pre-amputation pain and acute pain predict chronic pain after lower extremity amputation," *Journal of Pain*, vol. 8, no. 2, pp. 102–109, 2007.
42. P. L. Ephraim, S. T. Wegener, E. J. MacKenzie, T. R. Dillingham, and L. E. Pezzin, "Phantom pain, residual limb pain, and back pain in amputees: results of a national survey," *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 86, no. 10, pp. 1910–1919, 2005.
43. M. Karanikolas, D. Aretha, I. Tsolakis et al., "Optimized perioperative analgesia reduces chronic phantom limb pain intensity, prevalence, and frequency: a prospective, randomized, clinical trial," *Anesthesiology*, vol. 114, no. 5, pp. 1144–1154, 2011.
44. B. Borghi, M. D'Addabbo, P. F. White et al., "The use of prolonged peripheral neural blockade after lower extremity amputation: the effect on symptoms associated with phantom limb syndrome," *Anesthesia and Analgesia*, vol. 111, no. 5, pp. 1308–1315, 2010.
45. R. Baron, "Mechanisms of disease: neuropathic pain—a clinical perspective," *Nature Clinical Practice Neurology*, vol. 2, no. 2, pp. 95–106, 2006.
46. L. A. Bee and A. H. Dickenson, "Descending facilitation from the brainstem determines behavioural and neuronal hypersensitivity following nerve injury and efficacy of pregabalin," *Pain*, vol. 140, no. 1, pp. 209–223, 2008.
47. M. Costigan, J. Scholz, and C. J. Woolf, "Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage," *Annual Review of Neuroscience*, vol. 32, pp. 1–32, 2009.
48. Moseley GL, Hodges PW. Reduced variability of postural strategy prevents normalization of motor changes induced by back pain: a risk factor for chronic trouble? *Behav Neurosci* 2006; 120:474–476.

49. R. Baron, A. Binder, and G. Wasner, "Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment," *The Lancet Neurology*, vol. 9, no. 8, pp. 807–819, 2010.
50. V. S. Ramachandran, D. Brang, and P. D. McGeoch, "Dynamic reorganization of referred sensations by movements of phantom limbs," *NeuroReport*, vol. 21, no. 10, pp. 727–730, 2010.
51. S. R. Weeks, V. C. Anderson-Barnes, and J. W. Tsao, "Phantom limb pain: theories and therapies," *Neurologist*, vol. 16, no. 5, pp. 277–286, 2010.
52. N. Vartiainen, E. Kirveskari, K. Kallio-Laine, E. Kalso, and N. Forss, "Cortical reorganization in primary somatosensory cortex in patients with unilateral chronic pain," *Journal of Pain*, vol. 10, no. 8, pp. 854–859, 2009.
53. Silva S, Loubinoux I, Olivier M, et al. Impaired visual hand recognition in preoperative patients during brachial plexus anesthesia: importance of peripheral neural input for mental representation of the hand. *Anesthesiology* 2011; 114:126–134. This study showed that brachial plexus block (for surgery) compromises right/left judgements of images of hands, implicating acute alterations in mental substrates representing the anaesthetized limb.
54. Navarro X, Vivo M, Valero-Cabre A. Neural plasticity after peripheral nerve injury and regeneration. *Prog Neurobiol* 2007; 82:163–201.
55. Nico D, Daprati E, Rigal F, et al. Left and right hand recognition in upper limb amputees. *Brain* 2004; 127:120–132.
56. Bultitude JH, Rafal RD. Derangement of body representation in complex regional pain syndrome: report of a case treated with mirror and prisms. *Exp Brain Res* 2010; 204:409–418. This case investigation – using mirror therapy and prism adaptation – provides novel insight to the pathophysiology of CRPS, implicating that disturbance of body representation may precede symptom development.
57. Marinus J, Moseley GL, Birklein F, et al. Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome – current state of the art. *Lancet Neurol* (in press).
58. Blasing B, Schack T, Brugger P. The functional architecture of the human body: assessing body representation by sorting body parts and activities. *Exp. Brain Res* 2010; 203:119–129.
59. Giummarra MJ, Gibson SJ, Georgiou-Karistianis N, et al. The menacing phantom: what pulls the trigger? *Eur J Pain* 2011 [Epub ahead of print].

doi:10.1016/j.ejpain.2011.01.005 This is the first systematic investigation into phantom limb triggers in adult amputees.

60. McCabe CS, Haigh RC, Halligan PW, Blake DR. Referred sensations in patients with complex regional pain syndrome type 1. *Rheumatology* 2003; 42:1067–1073.

61. Pourrier SD, Nieuwstraten W, Van Cranenburgh B, et al. Three cases of referred sensation in traumatic nerve injury of the hand: implications for understanding central nervous system reorganization. *J Rehabil Med* 2010; 42:357–361.

62. Richardson C, Glenn S, Horgan M, Nurmikko T. A prospective study of factors associated with the presence of phantom limb pain six months after major lower limb amputation in patients with peripheral vascular disease. *J Pain* 2007; 8:793–801.

63. Feldman AG. New insights into action-perception coupling *Exp. Brain Res*; 2009; 194:39–58.

64. Frith CD, Blakemore S-J, Wolpert DM. Abnormalities in the awareness and control of action. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sc* 2000; 335:1771–1788.

65. Giummarra MJ, Gibson SJ, Georgiou-Karistianis N, Bradshaw JL. Central mechanisms in phantom limb perception: the past, present and future. *Brain Res Rev* 2007; 54:219–232.

66. Voisin JIA, Rodrigues EC, Hetu S, et al. Modulation of the response to a somatosensory stimulation of the hand during the observation of manual actions. *Exp. Brain Res* 2011; 208:11–19. This study showed that viewing a hand performing an action or being touched reduced the amplitude of somatosensory information arising from the hand.

67. K. MacIver, D. M. Lloyd, S. Kelly, N. Roberts, and T. Nurmikko, “Phantom limb pain, cortical reorganization and the therapeutic effect of mental imagery,” *Brain*, vol. 131, no. 8, pp. 2181–2191, 2008.

68. J. Spring, “Neural plasticity and the progress of phantom pain research mind matters,” *The Wesleyan Journal of Psychology*, vol. 5, pp. 13–26, 2010.

69. F. E. Roux, D. Ibarrola, Y. Lazorthes, and I. Berry, “Chronic motor cortex stimulation for phantom limb pain: a functional magnetic resonance imaging study: technical case report,” *Neurosurgery*, vol. 62, no. 6, pp. SHC978–SHC984, 2008.

70. H. Head and G. Holmes, "Sensory disturbances from cerebral lesions," *The Lancet*, vol. 179, no. 4612, pp. 144–152, 1912.
71. M. J. Giummarra, S. J. Gibson, N. Georgiou-Karistianis, and J. L. Bradshaw, "Central mechanisms in phantom limb perception: the past, present and future," *Brain Research Reviews*, vol. 54, no. 1, pp. 219–232, 2007.
72. R. Melzack, "Evolution of the neuromatrix theory of pain. The Prithvi Raj Lecture. Presented at the Third World Congress of World Institute of Pain, Barcelona 2004," *Pain Practice*, vol. 5, no. 2, pp. 85–94, 2005.
73. G. D. Iannetti and A. Mouraux, "From the neuromatrix to the pain matrix (and back)," *Experimental Brain Research*, vol. 205, no. 1, pp. 1–12, 2010.
74. M. J. Giummarra, S. J. Gibson, N. Georgiou-Karistianis, and J. L. Bradshaw, "Mechanisms underlying embodiment, disembodiment and loss of embodiment," *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, vol. 32, no. 1, pp. 143–160, 2008.
75. M. Diers, C. Christmann, C. Koeppel, M. Ruf, and H. Flor, "Mirrored, imagined and executed movements differentially activate sensorimotor cortex in amputees with and without phantom limb pain," *Pain*, vol. 149, no. 2, pp. 296–304, 2010.
76. C. S. McCabe, R. C. Haigh, P. W. Halligan, and D. R. Blake, "Simulating sensory-motor incongruence in healthy volunteers: implications for a cortical model of pain," *Rheumatology*, vol. 44, no. 4, pp. 509–516, 2005.
77. I. H. Berger and D. R. Bacon, "Historical notes on amputation and phantom limb pain: "All Quiet on the Western Front?,"" *Gundersen Lutheran Medical Journal*, vol. 6, no. 1, pp. 26–29, 2009.
78. C. Richardson, S. Glenn, M. Horgan, and T. Nurmikko, "A prospective study of factors associated with the presence of phantom limb pain six months after major lower limb amputation in patients with peripheral vascular disease," *Journal of Pain*, vol. 8, no. 10, pp. 793–801, 2007.
79. S. S. Reuben and A. Buvanendran, "Preventing the development of chronic pain after orthopaedic surgery with preventivemultimodal analgesic techniques," *Journal of Bone and Joint Surgery Series A*, vol. 89, no. 6, pp. 1343–1358, 2007.

80. Flor H, Elbert T, Mühlhnickel W, Pantev C, Wienbruch C, Taub E: Cortical reorganization and phantom phenomena in congenital and traumatic upper-extremity amputees. *Exp Brain Res*. 1998; 119:205–12.
81. Reilly KT, Sirigu A: The motor cortex and its role in phantom limb phenomena. *Neuroscientist* 2008; 14:195–202
82. Carroll D, Joint C, Maartens N, Shlugman D, Stein J, Aziz TZ: Motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: A preliminary study of 10 cases. *Pain* 2000; 84:431–7.
83. Flor H, Birbaumer N: Phantom limb pain: Cortical plasticity and novel therapeutic approaches. *Curr Opin Anaesthesiol* 2000; 13:561–4.
84. Huse E, Larbig W, Birbaumer N, Flor H: Cortical reorganization and pain: Empirical findings and therapeutic implication using the example of phantom pain. *Schmerz* 2001; 15:131–7.
85. Hugdahl K, Rose´n G, Erslund L, Lundervold A, Smievoll AI, Barndon R, Thomsen T: Common pathways in mental imagery and pain perception: An fMRI study of a subject with an amputated arm. *Scand J Psychol* 2001; 42:269 –75.
86. Birbaumer N, Lutzenberger W, Montoya P, Larbig W, Unertl K, Topfner S, Grodd W, Taub E, Flor H: Effects of regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. *J Neurosci* 1997; 17:5503– 8.
87. Chan BL, Witt R, Charrow AP, Magee A, Howard R, Pasquina PF, Heilman KM, Tsao JW: Mirror therapy for phantom limb pain. *N Engl J Med* 2007; 357:2206 –7.
88. Darnall BD: Self-delivered home-based mirror therapy for lower limb phantom pain. *Am J Phys Med Rehabil* 2009; 88:78 – 81.
- 89.A Jackson, Mark,FRCA; H Simpson, Karen FRCA ;Pain after amputation; Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain | Volume 4 Number 1 2004 DOI 10.1093/bjaceaccp/mkh007; The Board of Management and Trustees of the British Journal of Anaesthesia 2004.
90. Bach S, Noreng MF, Tjølliden NU: Phantom limb pain in amputees during the first 12 months following limb amputation, after preoperative lumbar epidural blockade. *Pain* 1988; 33:297–301.

91. Jahangiri M, Jayatunga AP, Bradley JW, Dark CH: Prevention of phantom pain after major lower limb amputation by epidural infusion of diamorphine, clonidine and bupivacaine. *Ann R Coll Surg Engl* 1994; 76:324 – 6.
92. Shug SA, Burrell R, Payne J, Tester P: Preemptive epidural analgesia may prevent phantom limb pain (letter). *Reg Anesth* 1995; 20:256.
93. Nikolajsen L, Ilkjaer S, Christensen JH, Kroner K, Jensen TS: Randomised trial of epidural bupivacaine and morphine in prevention of stump and phantom pain in lower-limb amputation. *Lancet* 1997; 350:1353–7.
94. Karanikolas M, Aretha D, Tsolakis I, Monantera G, Kiekkas P, Papadoulas S, Swarm RA, Filos KS; Optimized perioperative analgesia reduces chronic phantom limb pain intensity, prevalence, and frequency: a prospective, randomized, clinical trial. 2011 May. *114(5):1144-54*
95. M. A. Hanley, D.M. Ehde, K. M. Campbell, B. Osborn, and D. G. Smith, “Self-reported treatments used for lower-limb phantom pain: descriptive findings,” *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 87, no. 2, pp. 270–277, 2006.
96. H. S. Smith, “Potential analgesic mechanisms of acetaminophen,” *Pain Physician*, vol. 12, no. 1, pp. 269–280, 2009.
97. R. Hallivis, T. A. Derksen, and A. J. Meyr, “Peri-operative pain management,” *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*, vol. 25, no. 3, pp. 443–463, 2008.
98. S. R. Weeks, V. C. Anderson-Barnes, and J.W. Tsao, “Phantom limb pain: theories and therapies,” *Neurologist*, vol. 16, no. 5, pp. 277–286, 2010.
99. Wu CL, Tella P, Staats PS, Vaslav R, Kazim DA, Wesselmann U, Raja SN. Analgesic effects of intravenous lidocaine and morphine on postamputation pain: a randomized double-blind, active placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology*. 2002 Apr;96(4):841-8.
100. Wu CL, Agarwal S, Tella PK, Klick B, Clark MR, Haythornthwaite JA, Max MB, Raja SN. Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology*. 2008 Aug;109(2):289-96.
101. Alviar MJ, Hale T, Dungca M. Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. ; *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7;(12):CD006380

102. Wilder-Smith CH, Hill LT, Laurent S. Postamputation pain and sensory changes in treatment-naive patients: characteristics and responses to treatment with tramadol, amitriptyline, and placebo. *Anesthesiology*. 2005 Sep;103(3):619-28.
103. Norma da Direcção Geral de Saúde nº 043/2011 de 23/12/2011
104. Elrazek EA. The analgesic effects of epidural diamorphine and levobupivacaine on established lower limb post-amputation stump pain—a comparative study. *Middle East J Anesthesiol*. 2005 Feb;18(1):149-60
105. A. B. O'Connor and R. H. Dworkin, "Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines," *American Journal of Medicine*, vol. 122, no. 10, supplement, pp. S22–S32, 2009.
106. B. Verdu, I. Decosterd, T. Buclin, F. Stiefel, and A. Berney, "Antidepressants for the treatment of chronic pain," *Drugs*, vol. 68, no. 18, pp. 2611–2632, 2008.
107. N. Attal, G. Cruccu, R. Baron et al., "EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision," *European Journal of Neurology*, vol. 17, no. 9, pp. 1113–1123, 2010.
108. Egbunike IG, Chaffee BJ. Antidepressants in the management of chronic pain syndromes. *Pharmacotherapy*. 1990;10(4):262-70.
109. Alviar MJ, Hale T, Dungca M. Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. ; *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7;(12):CD006380
110. C. H. Wilder-Smith, L. T. Hill, and S. Laurent, "Postamputation pain and sensory changes in treatment-naive patients: characteristics and responses to treatment with tramadol, amitriptyline, and placebo," *Anesthesiology*, vol. 103, no. 3, pp. 619–628, 2005.
111. L. R. Robinson, J. M. Czerniecki, D. M. Ehde et al., "Trial of amitriptyline for relief of pain in amputees: results of a randomized controlled study," *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 85, no. 1, pp. 1–6, 2004.
112. Robinson LR, Czerniecki JM, Ehde DM, Edwards WT, Judish DA, Goldberg ML, KM Campbell, Smith DG, Jensen MP. Trial of amitriptyline for relief of pain in amputees: results of a randomized controlled study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004 Jan; 85 (1) :1-6.

113. K. Jefferies, "Treatment of neuropathic pain," *Seminars in Neurology*, vol. 30, no. 4, pp. 425–432, 2010.
114. T. A. Kuiken, L. Schechtman, and R. N. Harden, "Phantom limb pain treatment with mirtazapine: a case series," *Pain Practice*, vol. 5, no. 4, pp. 356–360, 2005.
115. D. R. Spiegel, E. Lappinen, and M. Gottlieb, "A presumed case of phantom limb pain treated successfully with duloxetine and pregabalin," *General Hospital Psychiatry*, vol. 32, no. 2, 3 pages, 2010.
116. Bartusch SL, Sanders BJ, D'Alessio JG, Jernigan JR. Clonazepam for the treatment of lancinating phantom limb pain. *Clin J Pain*. 1996 Mar; 12 (1) :59-62.
117. P. J. Wiffen, H. J. McQuay, J. E. Edwards, and R. A. Moore, "Gabapentin for acute and chronic pain," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 3, Article ID CD005452, 2005.
118. D. G. Smith, D. M. Ehde, M. A. Hanley et al., "Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain," *Journal of Rehabilitation Research and Development*, vol. 42, no. 5, pp. 645–654, 2005.
119. L. Nikolajsen, N. B. Finnerup, S. Kramp, A. S. Vimtrup, J. Keller, and T. S. Jensen, "A randomized study of the effects of gabapentin on postamputation pain," *Anesthesiology*, vol. 105, no. 5, pp. 1008–1015, 2006.
120. Smith DG, Ehde DM, Hanley MA, Campbell KM, Jensen MP, Hoffman AJ, Awan AB, Czerniecki JM, Robinson LR. Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain. *J Rehabil Res Dev*. 2005 Sep-Oct;42(5):645-54.
121. Bone M, Critchley P, Buggy DJ. Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Reg Anesth Pain Med*. 2002 Sep-Oct;27(5):481-6.
122. S. R. Weeks, V. C. Anderson-Barnes, and J.W. Tsao, "Phantom limb pain: theories and therapies," *Neurologist*, vol. 16, no. 5, pp. 277–286, 2010.
123. R. Casale, L. Alaa, M. Mallick, and H. Ring, "Phantom limb related phenomena and their rehabilitation after lower limb amputation," *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, vol. 45, no. 4, pp. 559–566, 2009.

124. H. Flor, “Maladaptive plasticity, memory for pain and phantom limb pain: review and suggestions for new therapies,” *Expert Review of Neurotherapeutics*, vol. 8, no. 5, pp. 809–818, 2008.
125. U. Eichenberger, F. Neff, G. Svetcic et al., “Chronic phantom limb pain: the effects of calcitonin, ketamine, and their combination on pain and sensory thresholds,” *Anesthesia and Analgesia*, vol. 106, no. 4, pp. 1265–1273, 2008.
126. Eichenberger U, Neff F, Svetcic G, Björger S, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Curatolo M. Chronic phantom limb pain: the effects of calcitonin, ketamine, and their combination on pain and sensory thresholds. *Anesth Analg*. 2008 Apr;106(4):1265-73, table of contents..
127. Alviar MJ, Hale T, Dungca M. Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. ; *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7;(12):CD006380
128. Eichenberger U, Neff F, Svetcic G, Björger S, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Curatolo M. Chronic phantom limb pain: the effects of calcitonin, ketamine, and their combination on pain and sensory thresholds. *Anesth Analg*. 2008 Apr;106(4):1265-73.
129. Schley M, Topfner S, Wiech K, Schaller HE, Konrad CJ, Schmelz M, Birbaumer N. Continuous brachial plexus blockade in combination with the NMDA receptor antagonist memantine prevents phantom pain in acute traumatic upper limb amputees. *Eur J Pain*. 2007 Apr;11(3):299-308. Epub 2006 May 22.
130. Nikolajsen L, Gottrup H, Kristensen AG, Jensen TS. Memantine (a N-methyl-D-aspartate receptor antagonist) in the treatment of neuropathic pain after amputation or surgery: a randomized, double-blinded, cross-over study. *Anesth Analg*. 2000 Oct;91(4):960-6.
131. Wiech K, Kiefer RT, Töpfner S, Preissl H, Braun C, Unertl K, Flor H, Birbaumer N. A placebo-controlled randomized crossover trial of the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist, memantine, in patients with chronic phantom limb pain. *Anesth Analg*. 2004 Feb;98(2):408-13.
132. R. J. Hackworth, K. A. Tokarz, I. M. Fowler, S. C. Wallace, and E. T. Stedje-Larsen, “Profound pain reduction after induction of memantine treatment in two patients with severe phantom limb pain,” *Anesthesia and Analgesia*, vol. 107, no. 4, pp. 1377–1379, 2008.
133. M. Schley, S. Topfner, K. Wiech et al., “Continuous brachial plexus blockade in combination with the NMDA receptor antagonist memantine prevents phantom pain in acute traumatic upper limb amputees,” *European Journal of Pain*, vol. 11, no. 3, pp. 299–308, 2007.

134. A. Buvanendran and J. S. Kroin, "Early use of memantine for neuropathic pain", *Anesthesia and Analgesia*, vol. 107, no. 4, pp. 1093–1094, 2008.
135. Borghi B, Bugamelli S, Stagni G, Missiroli M, Genco R, Colizza MT. Perineural infusion of 0.5% ropivacaine for successful treatment of phantom limb syndrome: a case report. *Minerva Anestesiol.* 2009 Nov;75(11):661-4.
136. Grant AJ, Wood C. The effect of intra-neural local anaesthetic infusion on pain following major lower limb amputation. *Scott Med J.* 2008 Feb; 53 (1) :4-6.
137. Jin L, Kollewe K, Krampfl K, Dengler R, Mohammadi B, Treatment of phantom limb pain with botulinum toxin type A.
138. Wu H, R Sultana, Taylor KB, Szabo A. A prospective randomized double-blinded pilot study to examine the effect of botulinum toxin type A injection versus Lidocaine/Depomedrol injection on residual and phantom limb pain: initial report .2012.
139. Kern U, Martin C, Scheicher S, Müller H. Does botulinum toxin A make prosthesis use easier for amputees? 2011 Maio.
140. Charrow A, DiFazio M, Foster L, Pasquina PF, Tsao JW. Intradermal botulinum toxin type A injection effectively reduces residual limb hyperhidrosis in amputees: a case series. 2008 Jul; 89(7):1407-9.
141. Kern KU, Kohl M, Seifert U, Schlereth T; [Effect of botulinum toxin type B on residual limb sweating and pain : Is there a chance for indirect phantom pain reduction by improved prosthesis use?]. 2012 Apr; 26(2):176-84.
142. Kern U, Martin C, Scheicher S, Müller H., Effects of botulinum toxin type B on stump pain and involuntary movements of the stump. 2004; 83(5):396-9.
143. R. Casale, L. Alaa, M. Mallick, and H. Ring, "Phantom limb related phenomena and their rehabilitation after lower limb amputation," *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, vol. 45, no. 4, pp. 559–566, 2009.
144. Dahl E, Cohen SP. Perineural injection of etanercept as a treatment for postamputation pain. *Clin J Pain.* 2008 Feb;24(2):172-5.

145. O Engkvist, Wahren LK, Wallin G, Torebjrk E, Nystrom B. Effects of regional intravenous guanethidine block in posttraumatic cold intolerance in hand amputees. *J Hand Surg Br.* 1985 Jun;10(2):145-50.
146. Kukushkin ML, Ivanova AF, Ovechkin AM, Gnezdilov AV, Reshetniak VK. Differential combined drug therapy of phantom pain syndrome after amputation of extremity. *Anesteziol Reanimatol.* 1996 Jul-Aug;(4):39-42.
147. Lundeberg T. Relief of pain from a phantom limb by peripheral stimulation. *J Neurol.* 1985;.232(2):79-82.
148. Huang CY, Yang RS, Kuo TS, Hsu KH. Phantom limb pain treated by far infrared ray. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009;1589-91.
149. Cantista et al :Estimulação Eléctrica e Analgesia: das técnicas clássicas ao TENS, in *Revista da Sociedade Portuguesa de MFR.*, nº 2, Ano 11, 2ºSemestre, 1993, Pág. 19-24
150. Katz J, Melzack R. Auricular transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) reduces phantom limb pain. *J Pain Symptom Manage.* 1991; 6(2):73-83.
151. Giuffrida O, Simpson L, Halligan PW Contralateral stimulation, using TENS, of phantom limb pain: two confirmatory cases. *Pain Med.* 2010; 11(1):133-41.
152. Mulvey MR, Bagnall AM, Johnson MI, Marchant PR. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for phantom pain and stump pain following amputation in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 12(5):CD007264.
153. Flor H, Denke C, Schaefer M, Grüsser S. Effect of sensory discrimination training on cortical reorganisation and phantom limb pain. *Lancet.* Jun 2001; 2;357(9270):1763-4.
154. Flor H, Diers M. Sensorimotor training and cortical reorganization. *NeuroRehabilitation.* 2009 ; 25(1):19-27.
155. Cathy Stannard, Eija Kalso, Jane Ballantyne. *Evidence-Based Chronic Pain Management*, John Wiley & Sons (2010)
156. Raslan AM, McCartney S, Burchiel KJ. Management of chronic severe pain: cerebral neuromodulatory and neuroablative approaches. *Acta Neurochir Suppl.* 2007; 97(Pt 2):17-26.
157. Krainick JU, Thoden U, Riechert T. Spinal cord stimulation in post-amputation pain. *Surg Neurol.* 1975; 4(1):167-70.

158. Viswanathan A, Phan PC, Burton AW. Use of spinal cord stimulation in the treatment of phantom limb pain: case series and review of the literature. *Pain Pract.* 2010 ; 10(5):479-84.
159. Fagundes-Pereyra WJ, Teixeira MJ, Reyns N, Touzet G, Dantas S, Laureau E, Blond S. Motor cortex electric stimulation for the treatment of neuropathic pain. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010; 68(6):923-9.
160. Saitoh Y, Yoshimine T. Stimulation of primary motor cortex for intractable deafferentation pain. *Acta Neurochir Suppl.* 2007; 97(Pt 2):51-6.
161. Bittar RG, Otero S, Carter H, Aziz TZ. Deep brain stimulation for phantom limb pain. *J Clin Neurosci.* 2005 ; 12(4):399-404.
162. Pinzon, E. Spinal Cord Stimulation. *Practical Pain Management.* 2005
163. Ahmed MA, Mohamed SA, Sayed D. Long-term analgic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex and serum beta-endorphin in patients with phantom pain. *Neurol Res.* 2011; 33(9):953-8
164. Di Rollo A, Pallanti S. Phantom limb pain: low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in unaffected hemisphere. *Case Report Med.*(2011);130751.
165. Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D, Cobb S. Touching the phantom limb. *Nature.* 1995; 377(6549):489-90.
166. Flor H, Nikolajsen L, Staehelin Jensen T. Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nat Rev Neurosci.* 2006a ; 7(11):873-81.
167. Flor H, Diers M, Christmann C. Mirror illusions of phantom hand movements. Brain activity mapped by fMRI. *NeuroImage.* 2006b; 31: S159
168. Seidel S, Kasprian G, Sycha T, Auff E. Mirror therapy for phantom limb pain--a systematic review. *Wien Klin Wochenschr.* 2009; 121(13-14):440-4.
169. Ramachandran VS, Altschuler EL. The use of visual feedback, in particular mirror visual feedback, in restoring brain function. *Brain.* 2009; 132(Pt 7):1693-710.
170. Chan BL, Witt R, Charrow AP, Magee A, Howard R, Pasquina PF, Heilman KM, Tsao JW. Mirror therapy for phantom limb pain. *N Engl J Med.* 2007; 357(21):2206-7.
171. Brodie EE, Whyte A, Niven CA. Analgesia through the looking-glass? A randomized controlled trial investigating the effect of viewing a 'virtual' limb upon phantom limb pain, sensation and movement. *Eur J Pain.* 2007; 11(4):428-36.
172. Diers M, Christmann C, Koeppel C, Ruf M, Flor H. Mirrored, imagined and executed movements differentially activate sensorimotor cortex in amputees with and without phantom limb pain. *Pain.* 2010 May;149(2):296-304. Epub 2010 Mar 31

- 173.Casale R, Damiani C, Rosati V. Mirror therapy in the rehabilitation of lower-limb amputation: are there any contraindications? *Am J Phys Med Rehabil.* 2009 Oct;88(10):837-42.
- 174.Darnall BD. Self-delivered home-based mirror therapy for lower limb phantom pain. *Am J Phys Med Rehabil.* 2009 Jan;88(1):78-81.
- 175.Hanling SR, Wallace SC, Hollenbeck KJ, Belnap BD, Tulis MR. Preamputation mirror therapy may prevent development of phantom limb pain: a case series. *Anesth Analg.* 2010 Feb 1;110(2):611-4.
- 176.Rasmussen KG, Rummans TA. Electroconvulsive therapy for phantom limb pain. *Pain.* 2000 Mar; 85(1-2):297-9.
- 177.Rasmussen KG, Rummans TA. Electroconvulsive therapy in the management of chronic pain. *Curr Pain Headache. Rep.* 2002 Feb;6(1):17-22
- 178.Wu MT, Sheen JM, Chuang KH, Yang P, Chin SL, Tsai CY, Chen CJ, Liao JR, Lai PH, Chu KA, Pan HB, Yang CF. Neuronal specificity of acupuncture response: a fMRI study with electroacupuncture. *Neuroimage.* 2002; 16(4):1028-37.
- 179.Bradbrook D. Acupuncture treatment of phantom limb pain and phantom limb sensation in amputees. *Acupunct Med.* 2004; 22(2):93-7.
- 180.Xing G. Acupuncture treatment of phantom limb pain--a report of 9 cases. *J Tradit Chin Med.* 1988; 18(3):199-201.
- 181.Schmalzl L, Thomke E, Ragnö C, Nilseryd M, Stocksélius A, Ehrsson HH. "Pulling telescoped phantoms out of the stump": manipulating the perceived position of phantom limbs using a full-body illusion. *Front Hum Neurosci.* 2011; 5:121.
- 182.Murray D, Pettifer S, Howard T, Patchick E , Caillette F, Kulkarni J, Bamford C. The treatment of phantom limb pain using immersive virtual reality: Three case studies. *Disabil Rehabil.* 2007; 29(18):1465-1469
- 183.Murray D, Patchick E, Pettifer S, Caillette F, Kulkarni J, Bamford C .Investigating the efficacy of a virtual mirror box in treating phantom limb pain in a sample of chronic sufferers. *Virtual Reality.* 2006; 5(3): 227-234
- 184.MacIver K, Lloyd M., Kelly S., Roberts N., Nurmikko T. Phantom limb pain, cortical reorganization and the therapeutic effect of mental imagery. *Brain.* 2008; 131(8): 2181–2191.
- 185.McAvinue LP, Robertson IH. Individual differences in response to phantom limb movement therapy. *Disabil Rehabil.* 2011; 33(23-24):2186-95.

186. Beaumont G, Mercier C, Michon PE, Malouin F, Jackson PL. Decreasing phantom limb pain through observation of action and imagery: a case series. *Pain Med.* 2011; 12(2):289-99.
187. Moura VL, Faurot KR, Gaylord SA, Mann JD, Sill M, Lynch C, Lee MY. Mind-Body Interventions for Treatment of Phantom Limb Pain in Persons with Amputation. *Am J Phys Med Rehabil.* 2012 Jan 26. [Epub ahead of print]
188. Oakley DA, Whitman LG, Halligan PW. Hypnotic imagery as a treatment for phantom limb pain: two case reports and a review. *Clin Rehabil.* 2002; 16(4):368-77.
189. Morley S, Eccleston C, Williams A. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive behaviour therapy and behaviour therapy for chronic pain in adults, excluding headache. *Pain.* 1999; 80(1-2):1-13.
190. Eccleston C, Williams AC, Morley S. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15;(2):CD007407.
191. Harden RN, Houle TT, Green S, Remble TA, Weinland SR, Colio S, Lauzon J, Kuiken T. Biofeedback in the treatment of phantom limb pain: a time-series analysis. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2005; 30(1):83-93.
192. Sherman RA, Arena JG, Sherman CJ, Ernst JL. The mystery of phantom pain: growing evidence for psychophysiological mechanisms. *Biofeedback Self Regul.* 1989; 14(4):267-80.
193. Schneider J, Hofmann A, Rost C, Shapiro F. EMDR in the treatment of chronic phantom limb pain. *Pain Med.* 2008 Jan-Feb;9(1):76-82.
194. Raichle KA, Hanley MA, Molton I, Kadel NJ, Campbell K, Phelps E, Ehde D, Smith DG. Prosthesis use in persons with lower- and upper-limb amputation. *J Rehabil Res Dev.* 2008; 45(7):961-72.
195. Sherman RA. Stump and phantom limb pain. *Neurol Clin.* 1989; 7(2):249-64.
196. Casale R, Alaa L, Mallick M, Ring H. Phantom limb related phenomena and their rehabilitation after lower limb amputation. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2009; 45(4):559-66.
197. Lotze M, Grodd W, Birbaumer N, Erb M, Huse E, Flor H. Does use of a myoelectric prosthesis prevent cortical reorganization and phantom limb pain? *Nat Neurosci.* 1999; 2(6):501-2.
198. Weiss T, Miltner WH, Adler T, Brückner L, Taub E. Decrease in phantom limb pain associated with prosthesis-induced increased use of an amputation stump in humans. *Neurosci Lett.* 1999; 10;272(2):131-4.

199. Bishnu Subedi and George T. Grossberg. PhantomLimb Pain: Mechanisms and Treatment Approaches; Hindawi Publishing Corporation Pain Research and Treatment, Volume 2011, Article ID 864605, 10.1155/2011/864605; 1 July 2011;
200. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. PainDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1911-1920.
201. Questionários sobre dor crónica. *Revista Dor*, 2007;15(4):10-11, 56.

# Anexos

## Tabelas

Tabela 2 :Factors that may modulate the experience of phantom pain(9)

Internal factors	Genetic predisposition Anxiety/emotional distress Attention/distraction Urination/defaecation Other disease (cerebral haemorrhage, prolapsed intervertebral disc)
External factors	Weather change Touching the stump Use of prosthesis Spinal anaesthesia Rehabilitation Treatment

Tabela 3(199)

### Treatments for phantom limb pain

Pharmacotherapy	Surgical/invasive procedures	Adjuvant therapy
Opioids	Stump revision	Transcutaneous nerve stimulation
Morphine	Nerve block	Mirror therapy
Tramadol	Neurectomy	Biofeedback
Tricyclic Antidepressants	Rhizotomy	Temperature biofeedback
Amitriptyline	Cordotomy	Electro myographic biofeedback
Nortriptyline	Lobectomy	Massage
Imipramine	Sympathectomy	Ultrasound
Desipramine	CNS stimulation	Physiotherapy
AntiConvulsants	Spinal cord stimulation	Sensory discrimination training
Carbamazepine	Deep brain/thalamus stimulation	Prosthesis training
Oxcarbazepine	Cortical stimulation	Cognitive behavioral pain management
Gabapentin		Electroconvulsive therapy
Pregabalin		
Sodium channel blockers		
Lidocaine		
Bupivacaine		
Mexiletine		
NMDA receptor antagonist		
Memantine		
Ketamine		

## Figuras

### QUESTIONÁRIO ESPECÍFICO PARA RASTREIO DE DOR NEUROPÁTICA – DN4

Por favor, responda às seguintes questões, assinalando uma única resposta para cada alínea.

#### QUESTIONÁRIO DO DOENTE

Questão 1: A dor apresenta uma, ou mais, das características seguintes?

	sim	não
1 – Queimadura	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Sensação de frio doloroso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Choques eléctricos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Questão 2: Na mesma região da dor, sente também um ou mais dos seguintes sintomas?

	sim	não
4 – Formigueliro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 – Picadas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 – Dormência	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 – Comichão	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### EXAME DO DOENTE

Questão 3: A dor está localizada numa zona onde o exame físico evidencia:

	sim	não
8 – Hipoestesia ao tacto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9 – Hipoestesia à picada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Questão 4: A dor é provocada ou aumentada por:

	sim	não
10 – Fricção leve ("brushing")	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Figura 3 – Questionário DN4 (201)

**painDETECT** **QUESTIONÁRIO SOBRE DOR**

Data: \_\_\_\_\_ Paciente: Apellido: \_\_\_\_\_ Nome: \_\_\_\_\_

Como avalia a sua dor agora, neste momento?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

ausente máxima

Qual a intensidade da dor mais forte que sentiu nas últimas 4 semanas?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

ausente máxima

Em média, qual a intensidade da dor que sentiu nas últimas 4 semanas?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

ausente máxima

Assinale a imagem que melhor descreve a evolução da sua dor:

Dor constante com ligeiras variações

Dor constante com crises de dor

Crises de dor sem dor nos intervalos

Crises frequentes de dor com dor nos intervalos

Por favor indique a principal zona de dor:

A sua dor espalha-se a outras regiões do corpo?  
sim  não   
Se sim, indique a direcção para onde a dor se espalha.

Sofre de sensação de queimadura ou ardor (p. ex., como se focasse em urtigas) nas zonas indicadas?

nenhuma  insignificante  ligeira  moderada  forte  muito forte

Sente uma sensação de picada ou formigueiro na zona da dor (como formigas a caminhar ou uma vibração eléctrica)?

nenhuma  insignificante  ligeira  moderada  forte  muito forte

Um toque superficial (com roupa, cobertor) nesta zona provoca dor?

nenhuma  insignificante  ligeira  moderada  forte  muito forte

Tem crises repentinas de dor na zona afectada, como choques eléctricos?

nenhuma  insignificante  ligeira  moderada  forte  muito forte

O frio ou o calor (como a água do banho) provoca-lhe dor ocasional nesta zona?

nenhuma  insignificante  ligeira  moderada  forte  muito forte

Sofre de sensação de dormência nas zonas que indicou?

nenhuma  insignificante  ligeira  moderada  forte  muito forte

Uma leve pressão nessa zona, por ex., com um dedo, desperta dor?

nenhuma  insignificante  ligeira  moderada  forte  muito forte

(A preencher pelo médico)

nenhuma insignificante ligeira moderada forte muito forte

x 0 = 0 x 1 = x 2 = x 3 = x 4 = x 5 =

Pontuação total de 35 no máximo

Figura 3a – Questionário painDETECT (200)

Por favor, adicione os valores seguintes de acordo com o padrão de evolução da dor assinalado e a irradiação da dor. Em seguida calcule a pontuação final:

	Dor constante com ligeiras variações	<input type="text" value="0"/>	
	Dor constante com crises de dor	<input type="text" value="-1"/>	se assinalou esta opção ou
	Crises de dor sem dor nos intervalos	<input type="text" value="+1"/>	se assinalou esta opção ou
	Crises frequentes de dor com dor nos intervalos	<input type="text" value="+1"/>	se assinalou esta opção
	Irradiação da dor?	<input type="text" value="+2"/>	se respondeu que sim
<b>Pontuação final</b>		<input type="text"/>	<input type="text"/>

**Resultado do despiste**  
da presença de uma componente de dor neuropática

<b>negativo</b>	<b>indefinido</b>	<b>positivo</b>
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11	12 13 14 15 16 17 18	19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38
Improvável (< 16%) a presença de uma componente de dor neuropática	O resultado é ambíguo, contudo poderá estar presente uma componente de dor neuropática	Provável (> 84%) a presença de uma componente de dor neuropática

Figura 3b – Questionário painDETECT(200)