

INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO

Henrique Faustini Coelho

Ricardo de Oliveira Rodrigues

Sérgio Luiz Evangelista Santos

Lucas Henrique Maia Magalhães

A DOR NO MEMBRO FANTASMA – REVISÃO DE
LITERATURA

IPATINGA

2013

Henrique Faustini Coelho

Ricardo Oliveira Rodrigues

Sérgio Luiz Evangelista Santos

Lucas Henrique Maia Magalhães

**A DOR NO MEMBRO FANTASMA - REVISÃO DE
LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Instituto Metropolitano de Ensino Superior – IMES/Univaço, como requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Prof. orientador: Lucas H. M. Magalhães

IPATINGA

2013

A DOR NO MEMBRO FANTASMA - REVISÃO DE LITERATURA

Henrique Faustini Coelho¹ , Ricardo Oliveira Rodrigues¹, Sérgio Luiz Evangelista Santos¹ & Lucas Henrique Maia Magalhães²

1. Acadêmicos do curso de medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC.

RESUMO

As amputações constituem um relevante problema de saúde em nossa sociedade. Uma importante parcela dos pacientes amputados apresenta um fenômeno conhecido como dor no membro fantasma, que se refere a dor no membro que agora está ausente. Tal quadro representa um desafio ao clínico uma vez que nem todos os tratamentos disponíveis apresentam eficácia. Diversas alternativas terapêuticas foram propostas nos últimos anos, incluso medidas farmacológicas, psicoterápicas e cirúrgicas. O objetivo deste artigo é avaliar, por meio da revisão de literatura, as descobertas e condutas em pacientes com a dor do membro fantasma. **Fonte dos dados:** Revisão integrativa de livros e artigos consultados nas bases de dados Capes, PubMed/MedLine, Scielo e artigos relacionados. Os seguintes termos foram usados na pesquisa: “membro fantasma”, “coto”, “amputação”, “amputado”, “phantom limb”, “amputee”, “phantom pain”. Optou-se pelos artigos que continham informações sobre a gênese da dor e tratamento. Os trabalhos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol que correspondiam ao tema proposto após a leitura dos resumos foram incluídos. **Síntese dos dados:** os artigos apontam diversas causas da dor no membro fantasma, dentre elas a mais bem estabelecida parece ser a desaferentação de estruturas corticais. Contudo, deve-se avaliar os riscos e benefícios dos tratamentos neurocirúrgicos para controle da desaferentação. Outros métodos de tratamento disponíveis apresentam grande amplitude de resultados. **Conclusão:** O fenômeno da DMF é multifatorial. Diversas causas são especuladas e os resultados das pesquisas são muitas vezes controversos. O que se sabe, em consenso, é que a DMF e a dor no coto de amputação são frequentes em amputados, ainda que de forma congênita e que para maximizar os benefícios terapêuticos, as características específicas que distinguem os diversos subgrupos de amputados que vivenciam a sensação fantasma e a DMF precisam ser analisadas cuidadosamente. O modo como o doente percebe sua situação como amputado também condiciona o prognóstico. É preciso esclarecer e oferecer suporte para as mudanças nesta condição de vida. Para os amputados que apresentam condições refratárias aos diversos métodos apresentados, a ECT constitui-se uma opção. As neurocirurgias funcionais podem ser alternativas viáveis desde que avaliadas quanto a relação de custo- benefício.

Palavras-chave: Membro fantasma. Amputado. Dor fantasma. Coto.

THE PHANTOM LIMB PAIN: LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Summary: amputations are a significant health problem in our society. A significant number of amputees present a phenomenon known as phantom limb pain, referred as pain in the limb that is missing now. Such disease represents a challenge to clinician since not all available treatments show efficacy. Several therapeutic options have been proposed in recent years, included pharmacological measures, psychotherapy and surgical. The aim of this paper is to evaluate, through the literature review, the findings and conduct in patients with phantom limb pain. Data Source: Integrative review of books and articles in the databases consulted Capes, PubMed / Medline, SciELO and related articles. The following terms were used in the search: "phantom limb", "stump", "amputation", "amputee", "phantom limb". We opted for articles that contained information on the genesis and treatment of pain. Papers published in portuguese, english and spanish that match to the proposed theme after reading the summaries were included. Data Synthesis: Articles point to several causes of phantom limb pain, among which the most well established seems to be the deafferentation of cortical structures. However, one must assess the risks and benefits of neurosurgical treatments for control of deafferentation. Other treatment methods available show great amplitude results. Conclusions: The phenomenon of PLP is multifactorial. Several causes are speculated and research results are often controversial. What is known, in consensus, is that the PLP and stump pain in amputees are frequent, even in a congenital condition and to maximize the therapeutic benefits, the specific features that distinguish the various subgroups of amputees who experience the PLP need to be analyzed carefully. How the patient perceives his situation as amputee also affects the prognosis. One needs to clarify and support for the changes in this condition of life. For amputees who have conditions refractory to various methods presented, ECT constitutes an option. The functional neurosurgery may be viable alternatives since evaluated the cost-benefit.

Keywords: Members ghost. Amputee. Phantom pain. stub.

INTRODUÇÃO

A sensação do membro ausente é um fenômeno frequente em indivíduos que passaram pelo procedimento de amputação. Estima-se que a sintomatologia descrita por estes indivíduos não tenha sido valorizada adequadamente ao longo da história humana em função das crenças de insanidade mental por parte daquelas pessoas amputadas. Desta maneira, as primeiras descrições a respeito de uma sensação pós-amputação só foram apresentadas no século XVI, por um médico cirurgião francês, Ambroise Paré (1510-1590), que relatou a dor em membros decepados de vários pacientes vítimas de amputação traumática (BARROS, 2005). Porém, somente ao final do século XIX foi noticiada uma caracterização bem detalhada deste fenômeno e o conceito de dor em membro fantasma (DMF) tornou-se então elemento da ciência médica. Hoje em dia, as amputações traumáticas antecedidas por acidentes, conflitos, guerras, doenças (principalmente as de origem vascular e neoplásica), sequelas de hanseníase e malformações congênitas acometem milhares de pessoas pelo mundo.

A designação “membro fantasma” refere-se ao fenômeno no qual o amputado continua a descrever uma percepção consciente daquele membro que agora está ausente. Quando caracterizada como dor, a sensação produzida restringe a qualidade de vida dos pacientes, que passam a fazer uso mais frequente do sistema de saúde, inflacionam a demanda por atendimento e geram consequências administrativas ao planejamento em sistemas de saúde (PROBSTNER; THULER, 2006).

O fantasma, que na maioria das vezes ocorre imediatamente após a cirurgia para amputação (SCHLEY, 2008), por exemplo, é comumente relatado como em posição rígida, ou seja, a imagem de quando o indivíduo perdeu o membro (BARROS, 2005), mas também em menor parte, em posições relaxadas ou distorcidas. Os indivíduos descrevem parestesias, principalmente táteis ou cinestésicas, referentes a sensações cutâneas tais como: frio, calor, formigamento, prurido, sensação de pressão ou dormência (MIDDLETON, 2003). A sensação sofre influência de estímulos externos, como ataduras ou curativos rígidos e pode se dissipar com o tempo, ou persistir por toda a vida (HUNTER et al, 2003).

A expressão “dor no membro fantasma” é empregada para descrever diversos sintomas algícos aludidos ao membro que não mais existe. A concepção de que a dor pode ser sentida e referida ao membro fantasma sugere a ação de mecanismos centrais. Desta forma, o processamento de informações sensorio-perceptivas não

está estagnado, mesmo na falta de estimulação periférica (REILLY; SIRIGU, 2008). O processamento sensorial encefálico continua a operar independentemente da periferia, fato que pode ser corroborado pela propriedade do membro fantasma apresentar a persistência de uma dor originária daquele membro antes da amputação.

Uma das suposições explicativas da DMF propõe que os impulsos do conjunto de nervos lesados pela amputação, ou de células neurais dos gânglios da raiz dorsal da medula correspondentes, produzem sinais que são transmitidos para o sistema nervoso central (SNC), no qual são decodificados como provenientes do membro ausente.

Em pessoas amputadas ocorre uma reorganização funcional dos mapas somatotrópicos no córtex somatossensorial primário que se inicia imediatamente após a amputação com tendência a evoluir por vários anos (ALMEIDA et al, 2009). Sabe-se que a amputação de um membro pode gerar uma percepção corporal anormal, porém o modo pelo qual o SNC constrói e atualiza o esquema corporal após uma lesão é ainda pouco esclarecido.

Uma das consequências do processo de neuroplasticidade somatossensorial em pacientes amputados decorre do fato de que os neurônios que haviam perdido seus impulsos originais (ou seja, estímulos nervosos provenientes do membro removido) passam a responder à estimulação tátil oriunda de outras partes corporais. Desta forma, uma característica observável em pacientes amputados é a de que a estimulação de certas partes da face ou do antebraço pode ser referida como sendo a percepção de que o membro ausente tenha sido tocado (HUNTER et al, 2003).

A DMF pode ainda estar ligada à desaferentação de outras estruturas e é apontada como sendo uma das mais persistentes e de difícil tratamento.

Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi avaliar, por meio da revisão de literatura, as descobertas e condutas em pacientes com a dor do membro fantasma, além de caracterizar a incidência e prevalência deste fenômeno que ainda permanece subdiagnosticado, bem como descrever condutas alternativas que possam contribuir para o alívio da dor em pessoas amputadas.

MÉTODOS

Optou-se pela realização de pesquisa bibliográfica, elaborada a partir de material já publicado, constituída principalmente de livros, artigos de periódicos impressos ou *online*.

Desta forma, procedeu-se a revisão integrativa de livros e artigos consultados nas bases de dados Capes, PubMed/MedLine, Scielo e artigos relacionados. Os seguintes termos foram usados na pesquisa: “membro fantasma”, “coto”, “amputação”, “amputado”, “phantom limb”, “amputee”, “phantom pain”. Optou-se pelos artigos que continham informações sobre a gênese da dor e tratamento. Os trabalhos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol que correspondiam ao tema proposto após a leitura dos resumos foram incluídos.

DESENVOLVIMENTO

Epidemiologia

Não existem dados mundiais fidedignos sobre o número de amputações anuais. No Brasil foram realizados 49.165 procedimentos de amputação no SUS em 2011 (BRASIL, 2012) por diversas causas (Tabela 1). Naquele ano, 94% das amputações ocorreram em membro inferior. Alguns dados mostram que as indicações mais frequentes para amputação em membro inferior acontecem em decorrência de doenças crônico-degenerativas, mais frequentemente encontradas na população idosa (LUCCIA; SILVA, 2003).

TABELA 1 – Frequência de procedimentos de amputação no SUS por causa em 2011.

	Causas	Frequência	%
1	Causas externas	16.294	33,1%
2	Algumas doenças infecciosas e parasitárias	8.808	17,9%
3	Doenças do aparelho circulatório	7.905	16,1%

4	Diabetes	6.672	13,6%
5	Gangrena (não classificada em outra parte)	5.136	10,4%
6	Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo	2.961	6,0%
7	Neoplasias	957	1,9%
8	Doenças da pele e do tecido subcutâneo	230	0,5%
9	Malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas	202	0,4%
	Total:	49.165	100%

Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes de atenção à pessoa amputada. Brasília, DF, 2012.

No Brasil as amputações por causas traumáticas prevalecem em acidentes de trânsito e ferimentos por arma de fogo, esta última constitui-se a segunda maior causa. Entre as amputações não eletivas, o trauma é responsável por cerca de 20% das amputações de membro inferiores, sendo 75% dessas no sexo masculino (BRASIL, 2012).

De modo geral, todos os indivíduos amputados desenvolvem parestesias, dolorosas ou não, seguidamente após a amputação de um determinado membro. A sensação da presença do membro, ou até mesmo de um órgão após sua extirpação, é descrita pela quase totalidade dos doentes submetidos ao procedimento de amputação (DILLINGHAM et al, 2001). Entretanto, apesar do grande número de relatos sobre sensações fantasmas, a DMF constitui-se um achado raro e ainda pouco estudado.

Em um estudo de revisão de literatura sobre a etiologia da DMF realizado por Probstner e Thuler (2006), no período de 2000 a 2005 em diversas bases de dados eletrônicos disponíveis, foram encontrados 11 trabalhos sobre a prevalência da DMF bem como a causa, local e tempo da amputação conforme mostrado na Tabela 2.

TABELA 2 - principais características em estudos de prevalência da DMF – 2000 a 2005.

Autor	Ano	Desenho do estudo	Amostra	Local da amputação	Tempo da amputação	Etiologia da amputação
-------	-----	-------------------	---------	--------------------	--------------------	------------------------

Kooijman et al	2000	Transversal	99	MS = 100%	ND	Trauma=78% Câncer=15% Vascular=3%
Ehde et al	2000	Transversal	225	MI = 100%	6 meses	Trauma=23,5% Infecção=10,2% Câncer=0,8%
Gallager et al	2001	Transversal	104	MI = 100%	ND	Trauma=49% Câncer=23,1% Outras=19,3%
Whyte et al	2001	Coorte prospectivo	89	MI = 100%	ND	ND
Dijkstra et al	2002	Transversal	536	MI = 81% MS = 19%	18,8 anos	Trauma=38% Vascular=23,7% Câncer=9,1%
Lacoux et al	2002	Transversal	40	MS = 100%	22 meses	Trauma=100%
van der Shans et al	2002	Transversal	437	MI = 100%	10 anos	Trauma=34% Vascular=29% Câncer=9%
Tomillero et al	2002	Coorte prospectivo	53	MI = 100%	5 dias	Vascular=100%
Borsje et al	2004	Transversal	536	MI = 81,5% MS = 18,5%	ND	Trauma=38% Vascular=23,7% Câncer=9,1%
Stremmel et al	2005	Coorte prospectivo	39	MI = 100%	ND	Vascular=100%
Ephraim et al	2005	Transversal	914	MI = 88,8% MS = 10,9%	4 anos	Trauma=39% Vascular=37,1% Câncer=23,7%

Abreviações: ND= não disponível; MS=membros superiores; MI= membros inferiores

Fonte: Probstner e Thuler, 2006.

Embora alguns estudos apontem a amplitude da prevalência da DMF de 42.2% a 78.8% (SUBEDI; GROSSBERG, 2011) outros apontam apenas 2% (NIKOLAJSEN; JENSEN, 2001). Neste caso, o que se observa é discordância de dados disponíveis

na literatura médica quanto à incidência e prevalência da DMF na população de amputados.

Uma das possíveis explicações para esta diferença epidemiológica pode estar relacionada à amostra empregada nestes estudos. Em um estudo epidemiológico realizado por Kooijman et al. (2000), a maior parcela da amostra era composta por indivíduos jovens, vítimas de amputação traumática, enquanto demais pesquisas abordaram a população idosa, mais comumente pacientes de amputação causada por doenças vasculares periféricas. Em outro estudo, a prevalência de amputados que apresentavam DMF por origem neoplásica foi de 46.7% (PROBSTER et al., 2010). Atribui-se a esta vasta amplitude na incidência e prevalência da DMF, o fato das pesquisas apresentarem um viés estatístico ao considerar somente o subgrupo que busca auxílio médico para tratamento dos sintomas ao invés de toda a população amputada em geral. Diante desta possibilidade, acredita-se que a prevalência da DMF em pacientes amputados esteja subestimada.

Curiosamente, indivíduos que nasceram sem braços, por malformações genéticas, também relatam sensações fantasmas (WILKINS et al, 2004). Por meio destas observações, torna-se possível deduzir que a representação total do corpo no córtex somatossensorial está presente independentemente da existência das estruturas periféricas. Neste caso, a DMF possui frequência menor em pacientes com amputação congênita.

A dor no membro residual ou no coto de amputação ocorre em cerca de 57% dos indivíduos amputados, segundo estudo de Jensen et al. (1985).

Quadros clínicos

As parestesias apresentadas pelos pacientes nem sempre são bem definidas. Diante da diversidade sintomatológica das manifestações sensoriais oriundas do membro ausente, alguns autores (NIKOLAJSEN; JENSEN, 2001; JENSEN et al, 1985) sugerem a classificação desta enfermidade em três diferentes categorias:

- 1) Dor no coto de amputação ou dor no membro residual;

- 2) Sensação do membro fantasma: qualquer sensação no membro ausente, exceto dor;
- 3) Dor em membro fantasma (DMF): sensação álgica referente ao membro ausente.

Estas categorias clínicas com frequência aparecem conjuntamente no paciente o que torna difícil discriminar qual sensação específica está sendo relatada. Normalmente a sensação fantasma é indolor, apresenta pouco significado clínico e não interfere em um eventual processo de reabilitação protética, principalmente quando os pacientes são conscientizados e tranquilizados sobre sua possibilidade de ocorrência anteriormente à amputação. Contudo, a DMF pode apresentar-se muito intensa, persistente e de difícil controle.

Sabe-se que a DMF comumente se estabelece de forma precoce na maior parte dos doentes. É possível notar o relato de sintomas álgicos no coto de amputação imediatamente após o término da amputação. Neste caso, a dor prossegue em 5% a 10% dos doentes e pode tornar-se mais intensa com o transcorrer do tempo (KOOIJIMAN et al., 2000; DILLINGHAM et al., 2001). Estudos demonstraram que aproximadamente 75% dos amputados afirmaram dor nos primeiros dias após a amputação (NIKOLAJSEN et al., 1997; NIKOLAJSEN; JENSEN, 2001). Em um estudo longitudinal realizado por Jensen et al. (1985), uma semana, seis meses e dois anos após a amputação, verificou-se prevalência da DMF em 72%, 65% e 59% dos sujeitos estudados.

Em outro estudo observou-se que a sensação fantasma e a dor fantasma possuem maior intensidade no primeiro mês após a amputação e um segundo pico ocorre cerca de 12 meses após a amputação (SCHLEY, 2008).

Localização e caracterização

As propriedades do membro fantasma como forma, tamanho e volume assemelham-se as do membro real. Ademais, muitos doentes tem a impressão de que o membro ausente é capaz de produzir movimentos no espaço. Uma explicação para esta sensação decorre do fato de que os neurônios corticais que previamente se relacionavam aos motoneurônios naqueles músculos perdidos agora se dirigem aos motoneurônios nos músculos do coto remanescentes (ALMEIDA et al., 2009). Desta forma, a percepção de que o membro ausente está em movimento, resulta da ativação

voluntária da representação de um dado movimento fantasma no córtex motor, o que gera um padrão eletromiográfico distinto nos músculos do coto. (ALMEIDA et al., 2009). A reorganização cortical acontece porque as representações preservadas dos movimentos da mão amputada são redirecionadas à musculatura do coto para serem expressas e quando essas representações são acessíveis voluntariamente, elas podem instruir os músculos remanescentes a movimentarem-se de forma como se o membro ainda estivesse presente (ALMEIDA et al., 2009). É comum em relatos de amputação de membro superior a percepção de que a mão geralmente apresenta-se fechada, mas muitos amputados conseguem desempenhar movimentos virtuais voluntários com o membro ausente. Em casos de amputação traumática em membro inferior, pode ocorrer uma sensação tão vívida daquele membro que os amputados podem sofrer quedas ao principiar uma marcha sem o devido apoio.

Um fenômeno também relacionado mudanças plásticas corticais refere-se à dimensão do membro fantasma que pode reduzir-se com o decorrer do tempo em cerca de um terço dos doentes. Esse sintoma vivenciado por alguns amputados recebe o nome de fenômeno telescópio ou telescopagem (WOODHOUSE, 2005; ALMEIDA; CAMARGOS; CORRÊA; 2009). Paulatinamente, a parte distal do membro fantasma aproxima-se do coto residual, em alguns casos passa a ser percebida como se estivesse conectada ao coto e em outros pode ser sentida inclusive em seu interior.

A análise de sensibilidade no coto pode demonstrar alodínea e hiperalgesia. Neste último caso, o coto do membro amputado pode ser fonte de dor, caracterizada como: choque, pontada, ardor, pulsátil ou formigamento, entre outras. Em casos de forte intensidade, diz-se que ocorre sob a forma de tempestade nervosa, condição na qual se observam: sudorese, espasmos musculares, alterações da cor e temperatura no coto. A dor no coto é frequentemente refratária ao tratamento e culmina por interferir no processo de reabilitação e uso de próteses.

Estudos demonstram que a presença de dor previamente à amputação constitui fator de risco para o surgimento da DMF (JENSEN et al., 1985). Outras pesquisas não apontaram correlação significativamente estatística entre a dor sentida anteriormente à amputação e a DMF (KOOIJIMAN et al., 2000). Segundo o trabalho de Nikolajsen et al (1997), os sintomas álgicos de pacientes durante o período pré-operatório diferiram daqueles caracterizados no pós-operatório, demonstrando assim que a memória sobre a dor pode não corresponder a atual percepção sobre ela.

A dor que acomete o paciente com DMF é geralmente descrita como: intermitente (poucos doentes queixam-se de dor contínua), de moderada a intensa, em pontada, ardente ou em forma de câibra e, geralmente, na extremidade distal do membro ou órgão fantasma, como mãos, pés e dedos de membros superiores e inferiores (NIKOLAJSEN; JENSEN, 2001; KOOIJIMAN et al., 2000). As características da dor podem modificar-se ao longo do tempo e, geralmente, são agravadas por alterações no humor, tensão emocional, uso de próteses ou condições de temperatura. Os fatores que aliviam a dor são: descanso, distração, movimentos do coto, elevação do coto, percussão ou massagem do coto (DEMIDOFF et al., 2007). O uso de prótese tanto pode agir como fator de melhor ou piora.

A etiopatogenia da DMF ainda não está completamente elucidada. Há diversas possibilidades explicativas para tal fenômeno, sendo que o mais provável seja a concomitância entre mecanismos periféricos, centrais e neurovegetativos.

TEORIAS

Teoria dos mecanismos periféricos

Muitos amputados afirmam alívio da dor ao ser realizado o bloqueio anestésico no local em que a dor é referida (SUBEDI; GROSSBERG, 2011). As manifestações neurovegetativas, com tempestade nervosa na região do coto e a piora da dor em ocasiões em que ocorre hiperatividade visceral, tais como durante a defecação e a micção, também colaboram para uma teoria sobre a causalidade dos mecanismos periféricos (KARL et al, 2001; HUNTER et al., 2003). Outras hipóteses a favor da teoria dos mecanismos periféricos fundamentam-se no fato de que há piora da dor quando ocorre desenvolvimento de neuroma, abscesso, processo inflamatório ou tecido cicatricial na região do coto ou até mesmo irritação mecânica, química ou elétrica no local, e deste desconforto ser atenuado após o bloqueio anestésico (KARL et al, 2001; HUNTER et al., 2003).

De fato, argumentos sobre mecanismos periféricos foram propostos para tentar esclarecer a origem da dor. Contudo, em outro estudo, métodos como a ressecção dos neuromas, rizotomias espinais e bloqueio anestésico da cadeia neurovegetativa simpática não se mostraram eficazes no controle da dor (SUBEDI; GROSSBERG,

2011; GIUMMARRA; MOSELEY, 2011). A rizotomia também não apresenta correlação com a distribuição segmentar dos dermatômos dos nervos seccionados.

Teoria dos mecanismos centrais

A teoria dos mecanismos centrais afirma que o traumatismo decorrente da amputação produz certa hiperatividade anormal nos circuitos neuronais auto-excitatórios no corno dorsal da substância cinzenta da medula espinal (CDME) (SUBEDI; GROSSBERG, 2011). Esta hiperatividade anormal é responsável pela instauração de surtos de potenciais de ação que são então conduzidos ao encéfalo. A reverberação desta atividade pode dispersar-se para a substância cinzenta ventral e lateral da medula espinal, o que implicaria no surgimento dos fenômenos motores e neurovegetativos relatados sobre o membro fantasma. Esta reverberação pode criar ciclos viciosos auto-alimentadores segmentares sob a influência das vias supra-segmentares, o que é compatível com as mudanças observadas na sintomatologia dolorosa frente a alterações no estado emocional-afetivo. Assim, quando a atividade neural segmentar se faz independente, a abolição dos focos periféricos de geração dos pulsos não bloqueia a dor. Ainda de acordo com tal teoria, os processos que regulam a atividade neural segmentar e supra-segmentar podem normalizar a atividade da medula espinal.

Ainda de acordo com esta teoria, especula-se que a formação reticular do tronco encefálico exerça atividade tônico-inibitória sobre os circuitos neurais nociceptivos segmentares. Assim, em ausência de estimulação sensorial, como no membro fantasma, a inibição tônica é reduzida e, então, torna-se possível o surgimento da atividade cíclica ou autoalimentada dos circuitos neurais auto-excitatórios. Logo, a persistência da dor é consequência da constante atividade neuronal anormal segmentar, do recrutamento de unidades neurais adjacentes e do aparecimento de diversos pontos de anormalidades neuronais no SNC. Com a degeneração das projeções centrais dos neurônios aferentes primários este cenário se agrava. Neste caso, a estimulação intensa ou o bloqueio anestésico periférico extinguiriam a atividade autoalimentada e conseqüentemente a dor. A sintomatologia psicológica presente nas manifestações da dor seria decorrente da projeção do córtex cerebral sobre a formação reticular, corroborando a melhora da síndrome dolorosa por meios psicoterápicos (GIUMMARRA; MOSELEY, 2011; KNOTKOVA et al., 2012).

A teoria central também se apoia no conceito de assinatura neural (*neurosignature*) desenvolvido por Ronald Melzack em 1989 (SUBEDI; GROSSBERG, 2011). A assinatura neural se refere aos padrões de atividade intracerebrais que são continuamente atualizadas baseadas na percepção e consciência corporal. Segundo este conceito a rede neural ou neuromatriz (*neuromatrix*) teria um arranjo estrutural inicial geneticamente determinado e que, conseqüentemente, serviria de substrato anátomo-fisiológico para toda atividade sensorial corporal. Assim, a transdução sensorial periférica transformaria o padrão original de conexões neurais desta rede fazendo com que cada indivíduo possua um arranjo arquitetônico único, ontogenético. Portanto, se os impulsos modulatórios advindos da periferia não atingem a neuromatriz, um padrão anormal de assinatura neural se estabelece. Desfazer a neuromatriz seria impossível, dada a sua distribuição difusa por todo encéfalo.

Teoria da reorganização cortical

A principal hipótese para a ocorrência da reorganização cortical se refere à teoria da desaferentação. O mecanismo de desaferentação é definido como uma perda do *input* sensorial de uma porção do corpo (periferia) para o cérebro a qual é causada pela interrupção das fibras sensitivas periféricas (VOJNIKOVIC et al., 2010). A desaferentação pode ser notada na síndrome de Charles-Bonnet caracterizada pela presença de alucinações visuais associadas a déficit visual, ou até mesmo cegueira total, em pacientes sem distúrbios cognitivos ou psiquiátricos, sendo que estes tem consciência da natureza irreal destes fenômenos (CORTIZO et al., 2005). Nesta síndrome as alucinoses consistem de imagens organizadas, nítidas, geralmente com o objeto visto em escala menor do que a normal e os pacientes possuem pouco ou nenhum controle sobre as aparições que costumam ser mais frequentes quando privados de outros estímulos sensoriais, como sons ambientes (MARANHÃO-FILHO, 2009). Neste caso, o decréscimo no *input* sensorial periférico pode estimular o aumento da percepção intracerebral que conseqüente dispara uma descarga neuronal espontânea (manifestada na forma de alucinações) causada primordialmente pela falta de input visual-sensorial para o córtex. A atividade cerebral na ausência de input visual é comparável ao membro fantasma ou dor fantasma (VOJNIKOVIC et al., 2010).

Diversas pesquisas em animais experimentais comprovaram que a desaferentação nervosa acarreta um processo de reorganização do córtex

somatossensorial primário. Estudos com humanos amputados, realizados através de métodos de neuroimagem, demonstraram correlação similar à reorganização cortical encontrada em animais (SUBEDI; GROSSBERG, 2011). A extensão da reorganização cortical é correlacionada diretamente com o grau de dor e tamanho da região desafereçada. Vários estudos de neuroimagem apontaram correlações entre o maior envolvimento do córtex somatossensorial com DMF mais intensa (MACLIVER et al., 2008).

As pesquisas realizadas em humanos demonstraram a existência de uma associação entre a reorganização cortical e o número de locais nos quais os estímulos álgicos pudessem desencadear a DMF (GIUMMARRA; MOSELEY, 2011). Nestes casos, a reorganização cortical somatossensorial estava correlacionada à presença e a intensidade da DMF (GRÜSSER et al, 2001; KARL et al, 2001). As diversas parestesias comprovadamente indolores atribuídas ao membro fantasma não apresentavam correlações consistentes com esta reorganização, bem como outras características relacionadas à amputação tais como: tamanho do coto residual, idade na ocasião da amputação e presença do fenômeno do telescópio. Contudo, amputados com sensações dolorosas atribuídas ao membro fantasma consequentes a estimulação álgica à distância também apresentaram níveis maiores de reorganização do córtex somatossensorial primário.

Segundo Flor et al. (1998), a reorganização cortical em uma amostra de pacientes amputados envolveu quase a totalidade da área de representação somatossensorial anterior ao procedimento cirúrgico da amputação. Neste estudo, propôs-se que a reorganização cortical poderia ser devida à remodelação sináptica das projeções tálamo-corticais para as áreas somatossensoriais que preservaram suas fontes normais de aferências e que são contíguas às áreas somatossensoriais que estavam com suas aferências perdidas.

Em outro estudo, demonstrou-se por meio da ressonância nuclear magnética funcional (RMFf), que amputados que produziam movimentos virtuais voluntários dos membros ausentes exibiam ativação do córtex somatossensorial primário (ROUX et al, 2001).

Lotze et al. (2001) examinaram 14 pacientes amputados por meio da RMNf, dos quais a metade exibia comprovadamente a DMF. Nestes pacientes, o movimento virtual do membro fantasma ativou regiões corticais adjacentes que representavam a face. Esta ativação conjunta também foi verificada quando se estimulavam áreas do

tecido vizinho à boca, quando as sensações no membro fantasma são comumente relatadas (LOTZE et al., 2001).

FATORES PSICOLÓGICOS

Em pacientes com DMF, verifica-se que as crises podem ser desencadeadas ou agravadas por transtornos emocionais e aliviada por métodos hipnóticos, psicoterapia e técnicas comportamentais de relaxamento. Sabe-se que dores crônicas exibem forte componente emocional e que o córtex cingulado anterior exhibe diminuição de ativação quando os pacientes são sujeitos à hipnose, embora o córtex somatossensorial permaneça com ativação elevada em presença da dor. É provável que os pacientes com DMF apresentem transtornos psiquiátricos e uma possível explicação psicológica refere-se ao fato de que existem conflitos gerados pela mutilação e crença de incapacidade mais destacadas naqueles indivíduos que apresentam ansiedade e dificuldades de ajustamento social (CHINI; BOEMER, 2007). Desta forma, a dificuldade em aceitar a nova condição de amputado dificulta a readaptação e serve de fundamento para a ocorrência de alucinações cinestésicas em função de uma imagem corporal ainda percebida como intacta. Todavia, a teoria psicogênica da dor fantasma não encontra fundamento diante do fato de que a DMF pode ser aliviada após bloqueio nervoso e não incide com maior frequência em doentes neuróticos.

Todas as descobertas acima apontam para uma série de estruturas envolvidas na gênese da dor em um membro ausente. De certa forma, é provável que as primeiras ocorrências aconteçam na periferia e posteriormente haja um conjunto de eventos em série, envolvendo partes da medula espinal e do encéfalo.

TRATAMENTOS

O aparecimento da dor fantasma ou uma excessiva preocupação com a sensação fantasma requer a intervenção de uma equipe multidisciplinar. Embora não exista uma única teoria unificadora relativa ao mecanismo causador da DMF, tratamentos baseados em mecanismos específicos estão em desenvolvimento. Contudo, a maior parte das recomendações terapêuticas para a DMF baseia-se no tratamento da dor neuropática (SUBEDI; GROSSBERG, 2011).

Os métodos para o tratamento da DMF e da dor no coto de amputação podem ser classificados em: clínico (farmacológico), cirúrgico e de reabilitação. Todos eles baseiam-se em técnicas não invasivas, uma vez que procedimentos cirúrgicos ablativos correlacionam-se ao maior risco de agravamento da dor por desafferentação. Contudo, a maior parte dos métodos, de acordo com a literatura médica, proporciona resultados insatisfatórios (GIUMMARRA; MOSELEY, 2011).

Como afirmado anteriormente, uma das possíveis medidas a se tomar antes de uma amputação inclui a orientação e esclarecimento a respeito da futura condição, bem como suporte médico e psicológico pré e pós-cirúrgico (BARROS, 2005; CHINI; BOEMER, 2007).

Tratamento farmacológico

A primeira linha de tratamento da DMF constitui-se de antidepressivos tricíclicos e bloqueadores dos canais de sódio. Analgésicos como antiinflamatórios, opióides, moduladores adrenérgicos (propranolol), drogas antiepilépticas (carbamazepina) e/ou psicotrópicos podem proporcionar efeitos benéficos aos amputados e devem ser considerados como adjuvantes do arsenal terapêutico empregado (GIUMMARRA; MOSELEY, 2011).

Nos casos de dor neuropática, os analgésicos opióides são os menos eficazes. O Tramadol é uma alternativa confiável (PRZEWLOCKI; PRZEWLOCKA, 2001). Em um estudo realizado por Huse et al. (2001), o sulfato de morfina de liberação controlada foi utilizado como método de tratamento em uma amostra de doentes amputados. Este tratamento reduziu em mais de 50% a intensidade da dor no membro ausente em aproximadamente 42% dos indivíduos da amostra. Observou-se também que ocorreu redução da reorganização cortical associada à diminuição da intensidade da dor em três pacientes (HUSE et al., 2001).

Sabe-se que os antidepressivos tricíclicos produzem certo alívio da dor neuropática (KALSO et al., 1995; SILVA et al., 2008), contudo, não há experimentos envolvendo a DMF, contudo, tem-se sugerido a administração do cloridrato de amitriptilina como terapia preventiva perioperatória com o objetivo de atenuar os sintomas do membro fantasma (SILVA et al., 2008). Os benzodiazepínicos e os inibidores seletivos da receptação da serotonina não se mostraram eficazes, assim

como o paracetamol e os antiinflamatórios não-hormonais, que não produziram efeitos benéficos para o tratamento da DMF (NIKOLAJSEN; JENSEN, 2001).

Drogas anticonvulsivantes como a carbamazepina apresentam atenuação da dor em alguns casos de DMF. Outros anticonvulsivantes mais recentes como a gabapentina e a lamotrigina também apresentam certa eficácia em alguns casos (RUSY et al, 2001).

A calcitonina foi empregada com algum sucesso no tratamento da DMF. Contudo, sua maior eficácia parece estar condicionada a administração pós-cirúrgica, embora seu mecanismo de ação ainda não esteja totalmente esclarecido e os estudos sobre seu uso sejam inconclusivos (SUBEDI; GROSSBERG, 2011).

A memantina, um antagonista dos receptores NMDA, é utilizado para melhora da dor neuropática e apresenta redução da dor e da hiperalgesia em amputados com DMF (SUBEDI; GROSSBERG, 2011).

Em um levantamento epidemiológico constatou-se que a maioria dos pacientes com DMF utiliza pouco os recursos farmacológicos para o tratamento da dor, provavelmente, pela crença, por parte dos médicos e dos próprios doentes, de que este tipo de dor demonstra pouca resposta aos medicamentos disponíveis (KOOIJIMAN et al., 2000).

Tratamento cirúrgico

A neurectomia apresenta certa eficácia se há lesão específica no coto de amputação. Rizotomia, neurotomia e a retirada cirúrgica de neuromas, geralmente oferecem breve atenuação dos sintomas álgicos. Contudo, nos casos em que a cicatrização do coto de amputação transcorreu sem intercorrências, não está recomendado o prolongamento proximal da amputação, seja pela dor no coto ou pela DMF.

A intervenção cirúrgica por lesão no trato de Lissauer e do corno dorsal da substância cinzenta da medula espinhal (LTLCDME) mostrou melhora satisfatória dos sintomas álgicos. Variáveis relacionadas ao bom prognóstico são: DMF não relacionada à dor no coto de amputação e à incidência de avulsão de raízes nervosas da medula espinhal. As variáveis associadas ao mau prognóstico são: etiologia e local da amputação (a parte distal do membro é sentida com maior frequência), idade dos doentes e intervalo entre a amputação e a LTLCDME (SUBEDI; GROSSBERG, 2011).

De certa forma, o tratamento cirúrgico não tem proporcionado resultados favoráveis aos pacientes com DMF e deve ser realizado quando outros tratamentos não mostraram resultados satisfatórios.

REABILITAÇÃO FUNCIONAL

O processo de reabilitação protético apresenta pior prognóstico quando o paciente possui DMF. Diversos pacientes reclamam desconforto durante o uso da prótese. Além da DMF, entre os fatores que comprometem o uso das próteses encontram-se: dor no coto de amputação e problemas relacionados ao tecido no coto residual. (DILLINGHAM et al., 2001).

Um fator de bom prognóstico refere-se ao uso de próteses que permitam o uso funcional do coto em pacientes com amputação em membros superiores – próteses de *Sauerbruch*. Estes dispositivos seriam mais eficazes no alívio da dor em relação às próteses estéticas. Provavelmente, o uso funcional do coto de amputação aumenta as conexões aferentes ao córtex somatossensorial primário, o que proporciona uma reorganização cortical dependente do uso. Esta nova reorganização possivelmente reverte o processo de reorganização cortical em função do decréscimo das aferências observadas após a amputação e que possivelmente seriam as responsáveis pelas sensações álgicas descritas pelos doentes (WEISS et al., 1999).

Em um estudo longitudinal, o uso de próteses funcionais correlacionou-se com uma percepção mais estável das sensações no membro fantasma enquanto os sujeitos que usaram uma prótese estética tiveram menor percepção do membro fantasma, contudo, o uso frequente deste dispositivo não influenciou a DMF (HUNTER et al., 2008).

A dessensibilização sistemática, orientação e uso precoce do membro residual com uma prótese permanente ou até mesmo temporária, são medidas eficazes para suportar as sensações fantasmas. De certa forma, em alguns casos torna-se melhor não valorizar as sensações fantasmas, mas sim focar o processo de reabilitação protética e o retorno a um determinado estilo de vida.

OUTROS MÉTODOS TERAPÊUTICOS

Não existe nenhum protocolo específico para o tratamento da DMF e da dor no coto de amputação. Diversas propostas terapêuticas incluem: hipnose, psicoterapia, biofeedback, exercícios de relaxamento, estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS), estimulação magnética transcraniana, acupuntura, ultrassom, friccionar suavemente e aplicar pressão ou calor no local do coto podem ser benéficos.

Um método que apresenta certa eficácia no alívio da dor fantasma consiste em colocar um espelho de frente ao membro correspondente ao membro ausente e produzir uma série de movimentos quando algum desconforto ou o quadro álgico se faz presente. Em pacientes com uma das mãos amputadas, constatou-se que a visão dos movimentos de da mão intacta em um espelho demonstrou diminuição da dor fantasma nos pacientes estudados (DIERS et al., 2010).

Em um estudo com pacientes que tiveram um dos membros inferiores amputado, a terapia com espelhos mostrou-se eficaz na redução da dor fantasma (CHAN et al., 2007).

Em outra técnica, relativa somente à imaginação dos movimentos do membro ausente também ocorreu redução dos sintomas de dor (MACLVER et al., 2008), mas em outra pesquisa, tal técnica não mostrou resultados quanto ao alívio da dor (CHAN et al., 2007).

Os dados sugerem que, tanto na técnica dos espelhos quanto na técnica da imaginação ocorre uma coativação seletiva das áreas corticais da mão em pacientes com DMF. Esta mudança na reorganização pode ser o correlato neural da DMF (LOTZE et al., 2001). Outra possível explicação refere-se ao fato de que ocorre uma ativação dos neurônios-espelho no hemisfério contralateral ao membro amputado. Estes neurônios disparam quando uma pessoa desempenha uma ação ou observa outra pessoa desempenhando esta mesma ação (CHAN et al., 2007).

Embora os mecanismos subjacentes ao tratamento com espelhos necessitem ser elucidados, os resultados sugerem que este método pode ser útil e seguro para o alívio do desconforto no membro amputado. Contudo, pesquisas futuras precisam identificar os mecanismos relacionados ao tratamento com espelhos, movimentos imaginados ou movimentos da outra mão e associar estas mudanças na percepção da dor (DIERS et al., 2010).

A eletroconvulsoterapia (ECT) pode ser uma opção a ser considerada em pacientes refratários a todas estas opções terapêuticas supracitadas (RASMUSSEN; RUMMANS, 2000).

Sugere-se ainda a realização de exercícios isométricos em aproximadamente uma semana após a amputação, feitos várias vezes ao dia, como forma de manejo da dor tanto no coto quanto no membro ausente.

CONCLUSÃO

O fenômeno da DMF é multifatorial. Diversas causas são especuladas e os resultados das pesquisas são muitas vezes controversos. O que se sabe, em consenso, é que a DMF e a dor no coto de amputação são frequentes em amputados, ainda que de forma congênita e que para maximizar os benefícios terapêuticos, as características específicas que distinguem os diversos subgrupos de amputados que vivenciam a sensação fantasma e a DMF precisam ser analisadas cuidadosamente.

Várias formas de tratamento foram propostas para reduzir ou eliminar a sintomatologia álgica que interfere no processo de reabilitação protética e na qualidade de vida do amputado. Espera-se que com o desenvolver de novas técnicas de mapeamento cerebral possa-se buscar modos de tratamento mais eficazes e assim desvendar os mecanismos neurofisiológicos subjacentes a esta patologia.

Em todos os casos, faz-se necessário o acompanhamento dos pacientes por uma equipe multidisciplinar que possa ser constituída por médicos, psicólogos, fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais. A utilização de fármacos é uma forma eficaz de atenuar os sintomas da DMF, assim como outras estratégias que envolvam o controle da dor como acupuntura e hipnose.

O modo como o doente percebe sua situação como amputado também condiciona o prognóstico. É preciso esclarecer e oferecer suporte para as mudanças nesta condição de vida.

Para os amputados que apresentam condições refratárias aos diversos métodos apresentados, a ECT constitui-se uma opção. As neurocirurgias funcionais podem ser alternativas viáveis desde que avaliadas quanto à relação de custo-benefício.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, L. F.; CAMARGOS, G. V.; CORRÊA, C. L. Mudanças reorganizacionais nos córtices somatossensorial e motor em amputados: revisão de literatura. *Revista Neurociências*, v.17 (2), p. 146-155, 2009.

BARROS, D.D. Imagem corporal: a descoberta de si mesmo. *História, Ciências, Saúde - Manguinhos*. v.12, n.2, p 547-54, maio – ago. 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes de atenção à pessoa amputada**. Brasília. DF, 2012.

CHAN, B.L. et al. Mirror therapy for phantom limb pain. *The New England Journal of Medicine*, v. 357(21), p. 2206-2207, 2007.

CHINI, G.C.O; BOEMER, M.R. et al. A amputação na percepção de quem a vivencia: um estudo sob a ótica fenomenológica. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v.15(2), 2007.

CORTIZO, V. et al. Síndrome de Charles-Bonnet: alucinações visuais em pacientes com doenças oculares – relato de caso. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, v. 68(1), p. 129-132, 2005.

DEMIDOFF, A.O.; PACHECO, F.G.; SHOLL-FRANCO, A. Membro-fantasma: o que os olhos não vêem, o cérebro sente. *Ciências & Cognição*, v. 12, p. 234-239, 2007.

DIERS, M. et al. Mirrored, imagined and executed movements differentially activate sensorimotor cortex in amputees with and without phantom limb pain. *Pain*. v.149(2), p. 296-304, 2010.

DILLINGHAM, T.R. et al. Use and satisfaction with prosthetic devices among persons with trauma-related amputations: a long term outcome study. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, v.80, p.563-571, 2001.

FLOR, H. et al. Cortical reorganization and phantom phenomena in congenital and traumatic upper-extremity amputees. *Experimental Brain Research*, v. 119, p. 205-212, 1998.

GIUMMARRA, M.J.; MOSELEY, G.L.; Phantom limb pain and bodily awareness: current concepts and future directions. *Current Opinion in Anaesthesiology*, v. 24(5), p. 524-531, 2011.

GRÜSSER, S.M. et al. The relationship of perceptual phenomena and cortical reorganization in upper extremity amputees. *Neuroscience*, v.102, p.263-272, 2001.

HUNTER, J.P.; KATZ, J.; DAVIS, K.D. The effect of tactile and visual sensory inputs on phantom limb awareness. *Brain*, v. 126, p. 579-589, 2003.

HUNTER, J.P.; KATZ, J.; DAVIS, K.D. Stability of phantom limb phenomena after upper limb amputation: a longitudinal study. *Neuroscience*, v. 156(4), p. 939-949, 2008.

HUSE, E. et al. The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain*, v.90, p.47-55, 2001.

JENSEN, T.S. et al. Immediate and long-term phantom limb pain in amputees: incidence, clinical characteristics and relationship to pre-amputation pain. *Pain*, v.21, p.267-278, 1985.

KALSO, E. et al. Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Pain*, v.64, p.293-302, 1995.

KARL, A. et al. Reorganization of motor and somatosensory cortex in upper extremity amputees with phantom limb pain. *Journal of Neuroscience*, v.21, p.3609-3618, 2001.

KNOTKOVA, H. et al. Current and future options for the management of phantom-limb pain. *Journal of Pain Research*, v. 5, p. 39-49, 2012.

KOOIJIMAN, C.M. et al. Phantom limb pain and phantom sensations in upper limb amputees: an epidemiological study. *Pain*, v.87, p.33-41, 2000.

LOTZE, M. et al. Phantom movements and pain: an fMRI study in upper limb amputees. *Brain*, v.124, p.2268-2277, 2001.

LUCCIA, N.; SILVA, E. S. Aspectos técnicos de Amputações de Membros Inferiores. In: PITTA, G. (Ed.). *Angiologia e cirurgia vascular: guia ilustrado*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

MACLVER, K. et al. Phantom limb pain, cortical reorganization and the therapeutic effect of mental imagery. *Brain*, v. 131(8), p. 2181-2191, 2008.

MARANHÃO-FILHO, P.A. Síndrome de Charles-Bonnet: a propósito de um caso. *Revista Brasileira de Neurologia*, v. 45(2), p.21-24, 2009.

MIDDLETON, C. The causes and treatments of phantom limb pain. *Nursing times*, vol. 99(35), p. 30-33, 2003.

NIKOLAJSEN, L. et al. The influence of preamputation pain on postamputation stump and phantom pain. *Pain*, v. 72, p. 393-405, 1997.

NIKOLAJSEN, L.; JENSEN, T.S. Phantom limb pain. *British Journal of Anaesthesia*, v.87, p107-116, 2001.

PRZEWLOCKI, R.; PRZEWLOCKA, B. Opioids in chronic pain. *European Journal of Pharmacology*, v.49, p.79-91, 2001.

PROBSTER, D. et al. Phantom limb phenomena in câncer amputees. *Pain Practice*, v. 10 (3), p. 249 – 256, 2010.

PROBSTER, D.; THULER, L.C.S. Incidência e prevalência de dor fantasma em pacientes submetidos à amputação de membros: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 52(4), p.395-400, 2006.

RASMUSSEN, K.G.; RUMMANS, T.A. Eletroconvulsive therapy for phantom limb pain. *Pain*, v.85, p.297-299, 2000.

REILLY, K.T.; SIRIGU, A.; The motor cortex and its role in phantom limb phenomena. *Neuroscientist*, vol. 14(2), p.195-202, 2008.

ROUX, F.E. et al. Virtual movements activate primary sensorimotor areas in amputees: report of three cases. *Neurosurgery*, v.49, p.736-742, 2001.

RUSY, L.M. et al. Gabapentin in phantom limb pain management in children and young adults: report of seven cases. *Journal of Pain and Symptom Management*, v.21, p. 78-82, 2001.

SCHLEY, M.T. et al. Painful and nonpainful phantom and stump sensations in acute traumatic amputees. *The Journal of Trauma*, vol. 65(4), p. 858-864, 2008.

SILVA, F.C. et al. Prevenção da dor fantasma com uso de cloridrato de amitriptilina. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 54(4), p. 345-349, 2008.

SUBEDI, B.; GROSSBERG, G.T. Phantom limb pain: mechanisms and treatment approaches. *Pain, research and treatment*, p. 1-8, 2011.

VOJNIKOVÍČ, B. et al. What associates Charles Bonnet syndrome with age-related macular degeneration? *Collegium Antropologicum*, v. 34, p.45-48, 2010.

WEISS, T. et al. Decrease in phantom limb pain associated with prosthesis-induced increased use of an amputation stump in humans. *Neuroscience Letters*, v.272, p.131-134, 1999.

WILKINS, K.L. et al. Prospective diary study of nonpainful and painful phantom sensations in a preselected sample of child and adolescent amputees reporting phantom limbs. *Clinical Journal of Pain*, v. 20 (5), p. 293-301, 2004.

WOODHOUSE, A. Phantom limb sensation. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, v.32, p.132 - 134, 2005.