

*You never identify yourself with the shadow cast by your body,
Or with its reflection, or with the body you see in a dream or in your imagination.
Therefore you should not identify yourself with this living body either.*

Shankara, Viveka Chudamani.

Agradecimentos

Agradeço ao Dr. Pedro Rosado, Dr. Martin Diers e Prof. Herta Flor por todo o apoio.

Índice

Lista de tabelas, figuras e gráficos.	Pág. 4
Lista de Abreviaturas.	Pág. 5
Sumário.	Pág. 6
Introdução.	Pág. 7
I – Conceitos Básicos.	Pág. 8
II – Classificação.	Pág. 9
III – Manifestações Clínicas.	Pág. 9
IV – Etiologia.	Pág. 14
V – Fisiopatologia.	Pág. 21
VI – Exemplo na Clínica de Reorganização Cortical.	Pág. 30
VII – Prevenção.	Pág. 31
VIII – Tratamento.	Pág. 32
IX – Prognóstico e Complicações.	Pág. 34
X – Fantasmas em Indivíduos “Normais”.	Pág. 34
Conclusão.	Pág. 36
Referências Bibliográficas.	Pág. 37

Lista de figuras.

Figura 1 – Áreas de processamento somato-sensitivo no córtex.

Figura 2 – Projecções sensitivas e motoras de e para a superfície corporal

Figura 3 – Caixa de realidade virtual.

Figura 4 – Correlação entre o cérebro e o fenómeno de *telescoping*.

Figura 5 – Representação sensitiva de algumas áreas corporais.

Figura 6 – Neuromas como possíveis mecanismos etiológicos da génese dos fantasmas.

Figura 7 – Efeito da estimulação de um microeléctrodo no nervo mediano.

Figura 8 – Diagrama esquemático das áreas envolvidas na formação da dor fantasma.

Figura 9 – Reorganização de S1 num indivíduo com amputação do membro superior.

Figura 10 – Exemplo na Clínica de Reorganização Cortical.

Lista de gráficos.

Gráfico 1 – Alterações da capacidade discriminatória sensitiva.

Gráfico 2 – Efeito do treino na dor fantasma e reorganização cortical.

Lista de Abreviaturas.

GABA – Ácido γ -aminobutírico.

ICD – International Classification of Diseases.

MEG – Magnetoencefalografia.

MI – Córtex motor primário.

MPI – Multidimensional pain inventory.

NMDA – N-Metil-D-Aspartato.

PET – Positron Emission Tomography.

SI – Córtex somato-sensitivo primário.

SII – Córtex somato-sensitivo secundário.

SNC – Sistema Nervoso Central.

TENS – Transcutaneous electrical nerve stimulation.

Fantasmas. A Ciência por detrás do Mito.

Sumário.

O membro fantasma, encarado como um mistério da medicina durante séculos, é uma consequência comum depois de uma amputação, podendo ocorrer em 80% dos casos. As causas centrais devem ser encaradas como *major* já que existe evidência da relação entre alterações corticais e as sensações fantasma (objectivada por exames de imagem como a MEG). Contudo, factores periféricos e psicológicos podem também contribuir. Até hoje poucas abordagens terapêuticas eficazes foram propostas e a maioria dos estudos carece de evidência científica. Os "fantasmas" poderão ser um contributo para a compreensão da organização e plasticidade do cérebro humano.

Abstract.

Phantom limb is a common sequel of amputation of a body part, occurring in up to 80% of people who undergo the procedure, and such phenomenon has been a mysterious part of medicine for many centuries. Central changes seem to be a major determinant as recent studies link changes in cortex with perceptual experience (as we can see in studies using MEG). However, peripheral and psychological factors may contribute to it. As few effective treatments for phantom-limb pain have been proposed and most published reports are based on anecdotal evidence, further study is worthwhile. Phantoms can teach us substantial lessons about the organisation and plasticity of the brain.

Palavras-chave: Membro fantasma, dor fantasma, reorganização cortical, plasticidade neuronal.

Keywords: Phantom limb, phantom pain, remapping, neuronal plasticity.

Introdução.

Um “fantasma”, no sentido em que os neurologistas utilizam o termo, significa uma imagem ou memória que persiste, durante meses ou anos, de uma parte do corpo, normalmente um membro que o indivíduo já não tem.

A expressão “*membro fantasma*” foi introduzida por Silas Weir Mitchell em 1872, ilustre neurologista americano, embora houvesse já descrições deste fenómeno no séc. XVI, feitas pelo cirurgião de guerra Ambroise Paré. Existem assim mais de 500 anos de história com teorias, entre o enigmático e o incrível, acerca da sua possível etiologia, corroborando a tendência da classe médica para reduzi-lo a uma mera curiosidade clínica.

Durante muito tempo foi verdade incontestável nas neurociências que não se conseguiriam formar novas conexões neuronais no cérebro humano adulto. Contudo, nas últimas décadas, a investigação neste campo sugere que se deve rever esta concepção de sistema nervoso e daí o crescente interesse no fenómeno clínico dos membros fantasma.

Os trabalhos desenvolvidos neste âmbito apresentam-se então como uma oportunidade experimental valiosa para se perceber não só como emergem novas conexões neuronais no cérebro adulto, consolidando a existência de plasticidade neuronal, mas também como interage a informação de diferentes módulos sensoriais (ex. tacto, propriocepção e visão). O estudo dos membros fantasma torna-se igualmente útil na descoberta da construção da imagem corporal e como esta imagem é constantemente moldada em resposta às alterações da informação sensorial.

I - Conceitos básicos.

Para uma melhor compreensão da temática dos fantasmas, é útil uma breve e sucinta revisão de alguns conceitos básicos do sistema nervoso. Em primeiro lugar, é importante ter em mente que o córtex somato-sensitivo tem um papel fulcral no processamento de toda a informação somato-sensitiva, e que abrange regiões distintas da parte anterior do lobo parietal, como o córtex somato-sensitivo primário (SI) e córtex somato-sensitivo secundário (SII).

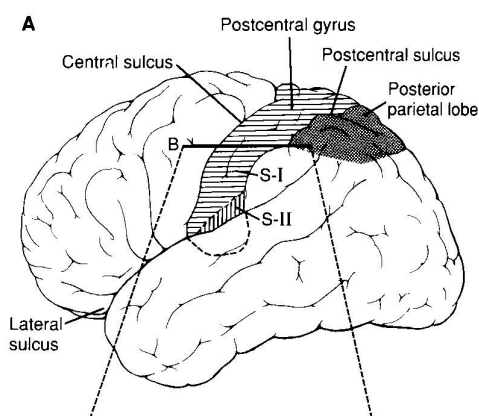
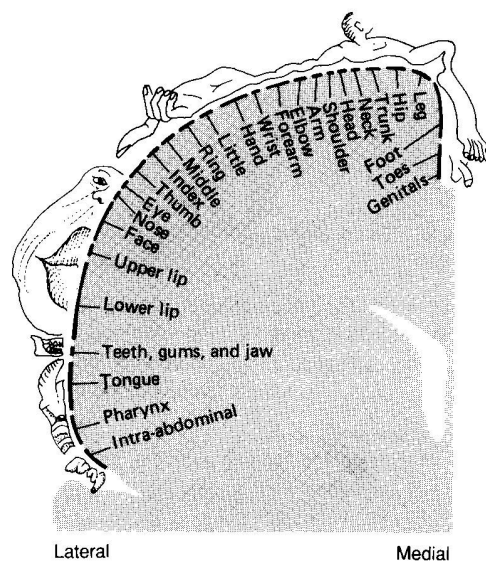


Figura 1 – Áreas de processamento somato-sensitivo no córtex. A figura ilustra a localização do córtex somato-sensitivo primário (S1), córtex somato-sensitivo secundário (S2) e córtex parietal posterior. Schwartz' s Principles of Neurology, 1991. ⁴¹

Outro conceito importante é o do Homúnculo de Penfield. Wilder Penfield, neurocirurgião célebre, estimulou com um eléctrodo vários pontos na área SI durante as suas cirurgias, e perguntou aos seus doentes (sob anestesia local) o que sentiam. Deste modo, conseguiu construir um mapa da representação neuronal de toda a superfície do corpo humano no córtex somato-sensitivo. Como é bem visível na figura 2, cada parte do corpo é

representada proporcionalmente à sua importância na percepção sensitiva – a área da face ou do dedo indicador é enorme comparativamente ao tronco. Estas aparentes distorções reflectem a diferença da intensidade de inervação em diferentes áreas corporais. De forma semelhante, existe um mapa motor no córtex motor.

A Sensory homunculus



B Motor homunculus

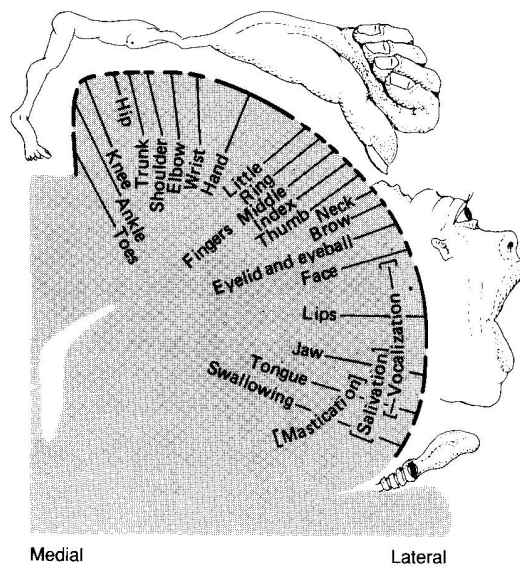


Figura 2 – Projecções sensitivas e motoras de e para a superfície corporal. **(A)** Mapa sensitivo – áreas do corpo importantes para a discriminação táctil como a língua ou as extremidades distais dos dedos têm uma maior representação. **(B)** – Mapa motor análogo. Schwartz' s Principles of Neurology, 1991. ⁴¹

II – Classificação.

De acordo com a Classificação Internacional de Doenças, décima edição (ICD-10), os membros fantasma classificam-se da seguinte forma:

- *Phantom limb syndrome with pain*, **G54.6**.
- *Phantom limb syndrome without pain*, **G54.7**.

III – Manifestações Clínicas.

Em 75% dos casos os fantasmas aparecem assim que o efeito anestésico de uma amputação termina e o doente recupera o seu estado de consciência mas nos outros 25%, o início da sintomatologia pode ser atrasado alguns dias ou semanas¹.

Após uma amputação, 90 a 98% dos doentes consegue sentir a parte do corpo que perderam². As sensações podem ser dolorosas ou não dolorosas³, sendo as não dolorosas mais frequentes e de 3 tipos:

- **Cinestésicas**, envolvendo o comprimento, postura e volume;
- **Cinéticas**, abarcando movimentos espontâneos ou voluntários;
- **Exteroceptivas**, como pressão, prurido, temperatura ou toque.

Em 50 a 80% dos doentes pode mesmo figurar a dor⁴, talvez a experiência sensorial pior conhecida, consistindo muitas vezes numa fonte de grande frustração para o doente e para o próprio médico, devendo ser encarada como um obstáculo importante para uma reabilitação de sucesso. No entanto, a verdadeira prevalência do fenómeno poderá estar subvalorizada já que muitos doentes apresentarão relutância em admiti-lo, com medo de conotações psiquiátricas.

A sua duração é difícil de quantificar. Embora tendencialmente desapareça com o passar do tempo - a maioria desaparece ao fim de um ano após a amputação⁵ - num estudo com centenas de amputados, Sherman *et al.*⁶ observaram que cerca de 75% dos indivíduos continua a sentir dor fantasma, alguns dos quais mesmo 25 anos após a amputação.

Sendo vulgarmente classificada como dor neuropática, assume-se que esteja relacionada com lesão de neurónios, embora factores periféricos e psicológicos também pareçam contribuir activamente. A dor é geralmente mais intensa nos segmentos distais e pode apresentar uma grande diversidade de carácter, trivialmente semelhante à dor prévia à amputação, sendo descrita como "*facada*", "*queimadura*" ou "*pulsátil*".

É mais comum quando o indivíduo já sofria de dor crónica previamente à amputação (pensa-se mesmo que a dor crónica aumenta a área de representação do local da dor em SI, o que é corroborado por estudos em doentes com lombalgia crónica); e é menos frequente quando a amputação é feita numa idade precoce, o que pode levantar a questão se este facto se deve a uma imaturidade da "consolidação" da imagem corporal⁷.

Postura e Movimentos.

Grande parte dos doentes refere que o seu membro fantasma tem uma postura habitual (ex. flexão do cotovelo com pronação do antebraço) e conseguem obter movimentos voluntários, presumivelmente porque os sinais enviados pelos comandos motores são monitorizados no cerebelo e córtex parietal. Existem comumente descrições de movimentos voluntários: os doentes referem ser capazes de mover individualmente os seus dedos ou tentam alcançar objectos.

No entanto, com o passar do tempo, a tendência é para que o fantasma se torne “paralizado”, talvez devido a uma ausência de confirmação proprioceptiva e visual que os comandos estão a ser bem executados. Ramachandran e Hirstein², propuseram ainda outro factor que levasse à ausência de movimentos: se existisse uma lesão nervosa periférica, o fantasma tenderia a adquirir a postura prévia à amputação. Foi o que os investigadores denominaram *learned paralysis*.

Por vezes, posições desconfortáveis ou mesmo dolorosas são também relatadas, como exemplo, são frequentes as descrições de espasmos involuntários que consistem em cravar as unhas na palma da mão. No mesmo artigo acima referido, Ramachandran e Hirstein demonstraram que ao conseguir-se voluntariamente mudar de posição (abrir a mão fantasma), o espasmo seria atenuado. Para tal, os investigadores construíram uma “caixa de realidade virtual”, feita à base de cartão e com um espelho no seu interior. A caixa tinha dois orifícios, um dos quais para o doente inserir o seu membro real e o outro

estava reservado ao membro fantasma. Ao fazê-lo, o doente observava o reflexo da sua mão real no espelho, criando a ilusão de ter de novo duas mãos. Ao mexer a mão real, o doente passava a receber o *feedback* visual que a sua mão fantasma estava a mexer-se correcta e voluntariamente. Com o treino desta técnica, os autores conseguiram aliviar alguns doentes da dor causada pelos espasmos e surgiu a hipótese de adaptá-la à terapêutica de outros síndromas neurológicos (tais como: distonias focais, hemiplegias e apraxias). Estes achados mostraram a importância fulcral da informação visual na construção da imagem corporal, particularmente em situações patológicas.

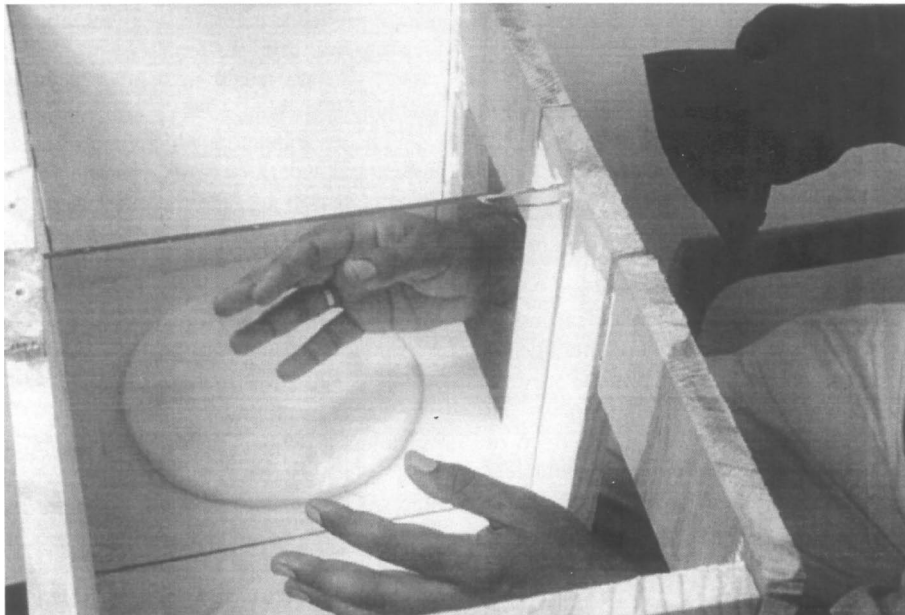


Figura 3 – Caixa de realidade virtual. Um espelho é colocado na vertical, no centro de uma caixa de cartão ou madeira cujo topo e um dos lados foram retirados. O doente posiciona a sua mão num dos lados e olha para o espelho, criando a ilusão que a mão amputada reaparece. Ramachandran, 1998².

O fenómeno de "Telescoping".

Em 50% dos casos, principalmente envolvendo os membros superiores, os fantasmas tornam-se progressivamente menores (em comprimento), ocorrendo uma retracção do fantasma em direcção ao membro residual⁸. A razão pela qual o *telescoping* ocorre não é clara mas pensa-se que tenha a ver com a representação cortical: por exemplo, a mão tem uma grande área de representação no córtex somato-sensitivo (ver representação no Homúnculo de Penfield, figura 2). Este fenómeno foi classicamente descrito como um processo adaptativo, actuando como um factor protector da dor fantasma. Contudo, a evidência sugere que a dor fantasma e o *telescoping* estão positivamente relacionados⁹.

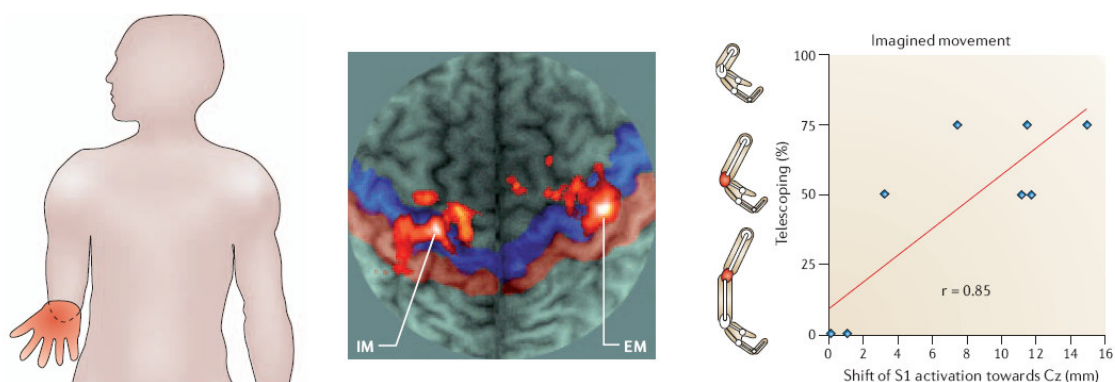


Figura 4 – Correlação entre o cérebro e o fenómeno de *telescoping*. O *telescoping* refere-se à retracção do fantasma em direcção ao membro residual (esquerda). A figura central mostra a activação cerebral relacionada com um movimento imaginado (IM) no membro com *telescoping* e no membro saudável. Os fantasmas com *telescoping* criam actividade na área correspondente ao ombro. A área assinalada com EM é relativa aos movimentos efectivamente executados. Herta Flor, 2006¹⁴.

Memórias.

Um aspecto fascinante mas pouco esclarecido dos membros fantasma prende-se com o aparecimento de “memórias” antigas do fantasma – alguns doentes continuam a sentir a aliança de casamento ou o relógio no membro perdido.

IV – Etiologia.

A causa primordial para o aparecimento de um membro fantasma é a sua perda, qualquer que seja a razão da amputação. Durante muito tempo, a amputação ocorreu como resultado de guerras mas actualmente muitas das amputações cirúrgicas dão-se em tempo de paz, sendo as principais razões: doença vascular periférica (60%), em que cerca de metade dos doentes sofre de Diabetes *mellitus*, e acidentes (20%)³.

Foi inicialmente postulado por Mary Ann Simmel⁷ que crianças com aplasias congénitas de membros não conseguiriam sentir fantasmas, mas cedo se evidenciou que esta convicção não corresponde à verdade. Weisten *et al.*¹⁰ estudaram 13 casos de aplasias congénitas, entre as quais 7 crianças moviam voluntariamente os seus membros fantasma e 4 sentiam o fenómeno de *telescoping*. Contudo, apesar das sensações fantasma poderem estar presentes, é muito raro que exista dor fantasma em indivíduos com aplasia congénita.

A amputação não é condição *sine qua non* para a gênese de fantasmas: menos frequentemente, desenvolvem-se após lesões cerebrais, nomeadamente em lesões do hemisfério direito em indivíduos destros¹¹ ou por exemplo, após lesões do plexo braquial.

A grande maioria das descrições refere-se a doentes que sofreram amputações de membros, embora haja referência a fantasmas após mastectomias, amputações da face¹² ou mesmo cirurgias envolvendo vísceras internas (como as apendicectomias). Aglioti² relatou que 25% das mulheres mastectomizadas que entraram no seu estudo sentiam o mamilo fantasma quando o lóbulo da orelha ipsilateral era estimulado; o que está em concordância com a representação do Homúnculo de Penfield – figura 2).

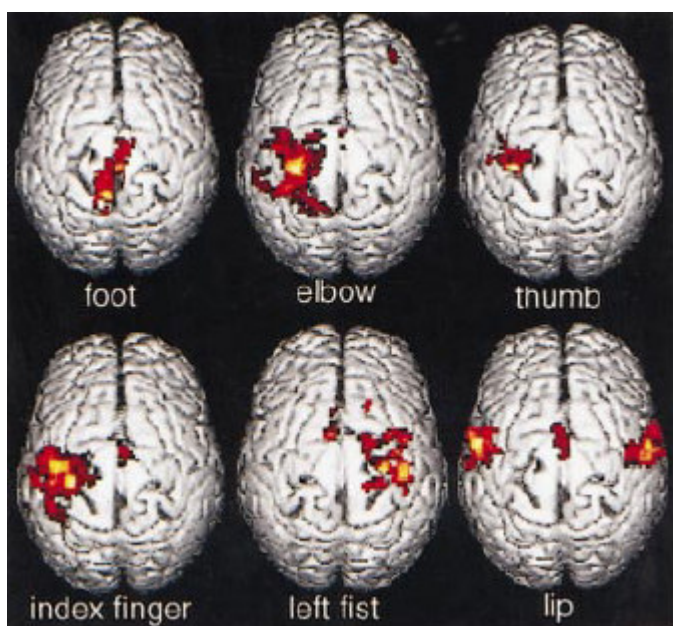


Figura 5 – Representação sensitiva cortical de (esquerda para direita): pé, cotovelo, polegar, indicador, punho e lábio. Herta Flor, 2001³¹.

O fenómeno da dor fantasma abrange componentes perceptuais, emocionais e cognitivos. Os fantasmas são mais intensos e duradouros após uma perda traumática ou após um evento doloroso, em comparação a uma amputação cirúrgica planeada de um membro sem dor. Este facto desperta óbvias implicações terapêuticas, tendo sido sugerido que uma analgesia eficaz no pré-operatório, durante a cirurgia e no período pós-operatório reduziria o risco de aparecimento de dor fantasma¹³. No entanto, o esforço que tem sido feito nas duas últimas décadas no que respeita à analgesia do período peri-operatório (quer na analgesia periférica, quer na central) não resultou numa redução correspondente da dor fantasma¹⁴.

Causas Periféricas.

As alterações periféricas têm sido vistas como um determinante relevante da génese da dor fantasma e é frequentemente assumido que a dor fantasma ocorre como consequência da irritação de axónios terminais do coto cirúrgico e da formação de neuromas. Os neuromas são massas formada por axónios apenas parcialmente conectados, com alterações das propriedades eléctricas das suas membranas celulares, que incluem uma expressão aumentada ou *de novo* de canais de cálcio, uma diminuição da expressão de canais de potássio e um aumento de receptores sensíveis a citocinas e aminas, o que poderá amplificar o processo nociceptivo¹⁴ (Figura 6).

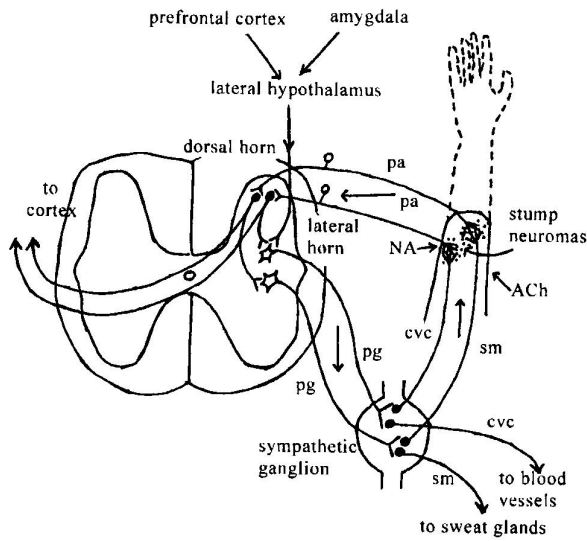


Figura 6 – Neuromas como possíveis mecanismos etiológicos da gênese dos fantasmas. Ramachandran, 1998².

Todas estas alterações contribuem para uma actividade desorganizada das fibras C e das fibras A desmielinizadas e assim, para a gênese de actividade ectópica para estimulações mecânicas, químicas e térmicas. Os neuromas são portanto encarados como uma fonte de *input* aferente aberrante e uma potencial explicação para a dor espontânea (Figura 7).

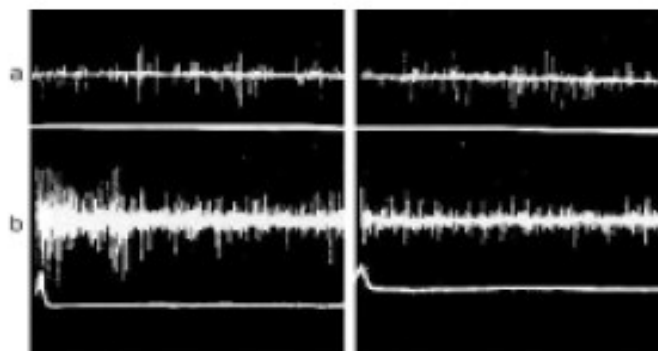


Figura 7 – Efeito da estimulação de um microeléctrodo no nervo mediano num doente com dor fantasma após amputação da mão. A estimulação do neuroma provocou dor. a) actividade eléctrica espontânea no nervo mediano antes (esquerda) e depois (direita) do uso de lidocaína. b) actividade eléctrica no neuroma antes (esquerda) e depois (direita) do uso de lidocaína. Herta Flor, 2001³¹.

Esta teoria foi no entanto considerada redutora por Melzack¹⁵ ao demonstrar que a injeção de anestésico local no coto, ou mesmo a remoção cirúrgica do neuroma, não eram úteis no desaparecimento das sensações fantasma, incluindo a dor. Outra crítica apontada é o facto da dor fantasma estar muitas vezes presente imediatamente após a amputação, antes da formação de um eventual neuroma.

Os gânglios das raízes dorsais são também descritos como potencialmente produtores de actividade ectópica, podendo ocorrer uma potenciação da informação errónea proveniente dos neuromas. A actividade ectópica a este nível poderá também contribuir para a despolarização e activação de neurónios vizinhos, amplificando a actividade errónea.

Outras alterações patológicas no local da amputação podem originar dor, tais como: distúrbios circulatórios ou infecções. Factores exógenos tais como temperatura, oxigenação e inflamação foram também sugeridos como participantes na génese da dor fantasma.

Causas Centrais.

A constatação que o bloqueio simpático do coto cirúrgico aliviava temporariamente a dor fantasma¹⁶, levantou a hipótese de uma possível relação entre a dor fantasma e o sistema nervoso simpático. Estes achados seriam mais tarde confirmados por Katz¹⁷ que postulou que o sistema nervoso simpático seria responsável pela manutenção e amplificação da dor fantasma.

Este facto poderá também explicar como o stress emocional actua como factor desencadeante e agravante.

Existe alguma evidência que a medula espinhal está implicada na dor fantasma, já que o aumento da actividade dos nociceptores periféricos (em resposta à dor) desencadeia alterações sinápticas nos neurónios do corno dorsal – processo denominado "*central sensitization*"¹⁴. Outro possível processo central que pode contribuir para a génese de hiperexcitabilidade medular é a diminuição do número de receptores opióides. Para além disso, existe um aumento da concentração de colecistoquinina, conhecido inibidor endógeno dos receptores opióides. Contudo, Kaas¹⁸ sugeriu que as alterações a níveis mais baixos do sistema nervoso central são secundárias a alterações corticais e não primárias.

São conhecidas alterações a nível supra-espinhal - tronco cerebral, tálamo e córtex cerebral - dependentes da cascata de eventos biológicos que ocorre na medula espinhal após uma lesão nervosa periférica. Um dos processos responsáveis é a potenciação da resposta dos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) ao neurotransmissor glutamato, o que se traduz numa diminuição do limiar aferente. Um mecanismo distinto possivelmente implicado na formação de dor fantasma, é o facto da substância P passar a ser libertada por fibras A β (geralmente portadoras de informação não-nociceptiva), em vez de ser unicamente libertada nas fibras aferentes C e A δ ¹⁴.

Outra possível explicação etiológica foi apontada por Ramachandran² (descrita em detalhe na secção de fisiopatologia), defensor da reorganização cortical na génese dos membros fantasma, que postulou que se a informação

táctil fosse acidentalmente ligada às áreas dolorosas, o doente sentiria dor cada vez que tocasse acidentalmente no coto cirúrgico. Em 1995, Flor et al.¹⁹ objectivaram esta relação entre a reorganização cortical e a existência de dor fantasma.

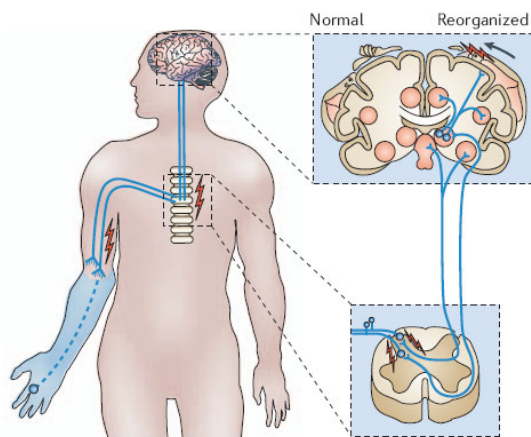


Figura 8 – Diagrama esquemático das áreas envolvidas na formação da dor fantasma. As áreas periféricas incluem o membro residual e o gânglio da raiz dorsal e as áreas centrais incluem a medula espinhal e os centros supra-espinhais, tais como, o tronco cerebral, tálamo e córtex. Herta Flor, 2006¹⁴.

Causas Psicológicas.

Os factores psicológicos foram classicamente associados à dor fantasma. A hostilidade, o sentimento de compaixão e a negação seriam sentimentos mal interpretados como dor, tendo sido propostas intervenções psicológicas como ponto-chave da terapêutica: “*biofeedback*” e técnicas de relaxamento.

Há evidência que o descanso e a distração do doente podem reduzir a severidade da dor fantasma, enquanto o choque emocional pode ser um factor de agravamento. Contudo, Fisher e Hanspal²⁰ postulam que a prevalência de depressão entre os amputados é baixa, o que poderá traduzir-se numa reacção pouco comum à amputação e referem mesmo que a dor fantasma não está relacionada com o stress emocional.

Explicação Multifactorial.

Ramachandran e Hirstein² propuseram um modelo multifactorial para a génese dos membros fantasma. Segundo estes autores, o membro fantasma surgiria por: neuromas do coto cirúrgico; remodelação cortical (a actividade da face seria percebida como tendo origem no membro); imagem corporal geneticamente determinada para cada indivíduo e memórias somáticas de sensações dolorosas prévias à amputação.

V – Fisiopatologia.

Em 1915, o fenómeno dos membros fantasma em indivíduos amputados foi relacionado com a persistência no esquema corporal dos membros perdidos²¹. Desde então muitas teorias surgiram, tendo como base a experiência dos doentes amputados.

a) Neuromatrix.

Melzac²² sugeriu a existência de uma *neuromatrix* – uma rede de neurónios em diversas áreas cerebrais incluindo o tálamo, córtex somato-sensitivo, formação reticular, sistema límbico e córtex parietal posterior – que se comportaria como o substrato anatómico da identidade de cada ser humano, geneticamente determinado embora pudesse ser modificado pela experiência. Uma amputação seria responsável pelo *input* de informação aberrante até à

neuromatrix e consequente percepção do fantasma. A principal crítica apontada a esta teoria é que a *neuromatrix* envolve muitas áreas não específicas, sendo por isso, difícil de estudar e testar. Para além disso, não consegue explicar porque só alguns indivíduos desenvolvem dor fantasma.

b) *Remapping*.

Das inúmeras teorias descritas, sobressai a reorganização do córtex somato-sensitivo primário (SI). Existe referência a alterações na representação cortical e talâmica oriundas da década de 60 do séc. XX² mas a demonstração experimental da plasticidade do sistema nervoso do adulto foi conseguida apenas há alguns anos, inicialmente por Patrick Wall²³ e depois por Merzenich²⁴.

Merzenich e os seus colaboradores foram responsáveis pelo despoletar de um novo ponto de vista sobre os membro fantasma ao conseguirem demonstrar alterações na arquitectura funcional e estrutural de SI de macacos adultos. Até à data pensava-se que tais alterações seriam apenas possíveis durante o período de desenvolvimento do organismo. Para uma melhor compreensão desta teoria, há que ter em conta que toda a informação sensorial, incluindo a dolorosa, é eventualmente processada em S1. Esta área encontra-se organizada em “mapas” que representam uma correspondência ponto-a-ponto entre uma região corporal bem definida e a respectiva localização anatómica cortical (rever figura 2, Homúnculo de Penfield).

O estudo de Merzenich consistiu na amputação dos dedos médios aos animais e observaram que no espaço de tempo de 2 meses, a área do córtex correspondente ao dedo médio começava a responder à estimulação táctil dos dedos adjacentes. Com este estudo, os investigadores teceram duas considerações:

- (i) se um macaco usasse um dedo excessivamente, após 3 meses a área cortical correspondente atingia maiores proporções (do mesmo modo, actualmente sabe-se que os leitores de código Braille apresentam áreas responsáveis pelo tacto mais desenvolvidas que a população geral);
- (ii) se mais do que um dedo fosse utilizado de forma excessiva, não havia expansão superior a 1mm das áreas corticais correspondentes.

Desde então a distância de 1 milímetro foi vulgarmente citada como limite superior da reorganização das vias sensoriais no sistema nervoso de animais adultos. Contudo, esta observação seria contestada por Pons²⁵ que conseguiu demonstrar que após 11 anos da rizotomia dorsal realizada em macacos, a área cortical (SI) originalmente reservada à mão seria ocupada pela face. Uma vez que estas regiões se encontram separadas por 10mm de córtex, pode concluir-se que a reorganização sensorial pode ocorrer pelo menos a esta distância e não apenas ao milímetro original.

Estas experiências em animais trouxeram uma implicação marcante – as conexões neuronais do macaco poderiam ser alteradas – e por isso levantaram uma questão deveras pertinente: poderia existir uma reorganização semelhante do mapa de Penfield no córtex somato-sensitivo humano adulto?

Através da MEG, Gallen *et al.*²⁶ e Yang *et al.*²⁷ obtiveram mapas somato-sensitivos (também de SI) detalhados da mão, face, entre outras áreas corporais. Em colaboração com estes dois autores, Ramachandran² desenvolveu um estudo que seria pioneiro na demonstração da reorganização do mapa de Penfield em humanos adultos: em quatro doentes com amputação de mãos conseguiram testemunhar que as áreas corticais da face e do membro superior “invadiram” a área originalmente destinada à mão e que as sensações referidas eram específicas para cada modalidade. Ou seja, “quente”, “frio”, “vibração” ou “metal” eram precisamente sentidos como “quente”, “frio”, “vibração” ou “metal” em pontos específicos e localizados do membro fantasma. Surgia assim a hipótese da reorganização cerebral, “*remapping*”. Baseados nesta hipótese, os autores conseguiram prever que após uma secção do nervo trigémio se observaria uma “invasão” do mapa da face pela mão, facto confirmado por um estudo de Clarke *et al.*²⁸. No entanto, este fenómeno é relativamente raro, ocorrendo em menos de 7% da população de amputados. Para além disso, as descrições de fantasma de membros superiores amputados, despoletadas a partir de membros inferiores sugere o envolvimento de outras áreas, para além de SI, na origem das sensações referidas²⁹.

Flor *et al.*¹⁹ atestaram pela primeira vez, uma relação entre a existência de reorganização cortical (através da MEG, figura 9) e a existência de dor

fantasma. Num estudo com doentes com amputações dos membros superiores, conseguiram evidenciar a relação entre o grau de “invasão” da área representativa da boca sobre a área original do membro superior e a intensidade da dor fantasma. Pelo contrário, os autores não conseguiram demonstrar uma relação significativa entre a reorganização cortical em SI e as sensações fantasma não dolorosas, o que corrobora a hipótese do fenómeno fantasma não se limitar a SI mas sim a diferentes áreas do sistema nervoso central (por exemplo, SII e córtex parietal posterior).

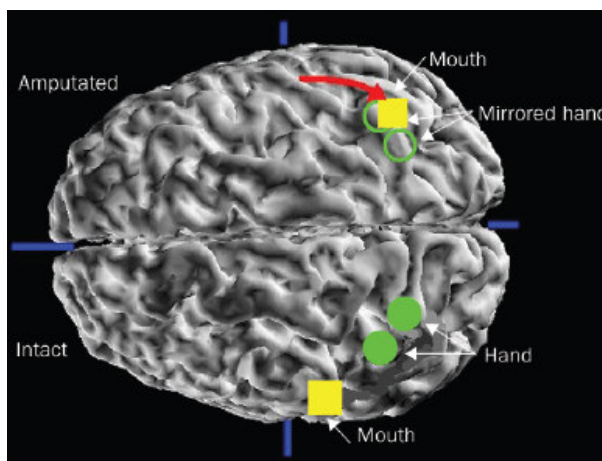


Figura 9 – Reorganização do córtex somato-sensitivo num indivíduo com amputação do membro superior e com dor fantasma. Esta imagem mostra a localização das áreas da mão e boca no hemisfério contralateral à amputação. A representação da mão do lado amputado foi completamente “invadida” pela área responsável pela boca. Herta Flor, 1995³¹.

Em 1998 Liaw *et al.*, comparando amputados em situações com ou sem dor fantasma e utilizando a tomografia computadorizada com emissão de fóton único, também concluíram que a dor fantasma se relaciona com a activação de áreas corticais³⁰.

Em 2001, um estudo liderado por Herta Flor³¹ (ver gráfico 1) sugeriu que o treino na discriminação sensorial poderia ser útil na regressão da

reorganização cortical e conseqüentemente na diminuição da intensidade da dor fantasma. Este trabalho consistiu na estimulação eléctrica do coto cirúrgico, sendo notória a melhoria da discriminação quer da localização quer da frequência do próprio estímulo. Os autores conseguiram ainda demonstrar uma diminuição da magnitude da dor fantasma após a experiência.

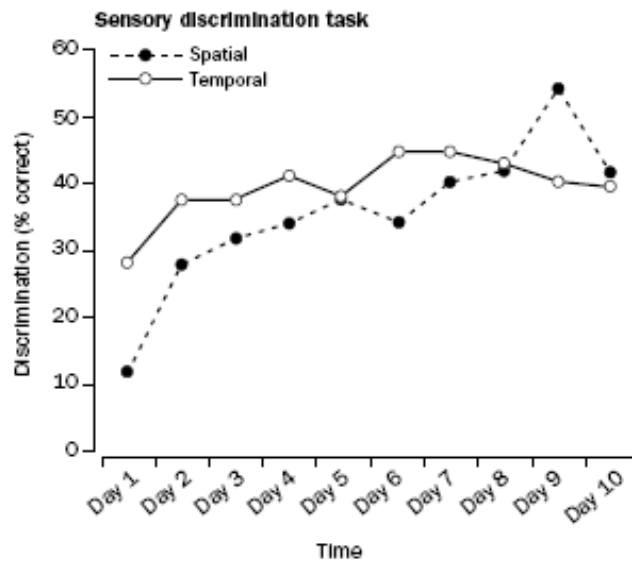


Gráfico 1 – Alterações da capacidade discriminatória sensitiva. Herta Flor, 2001³¹.

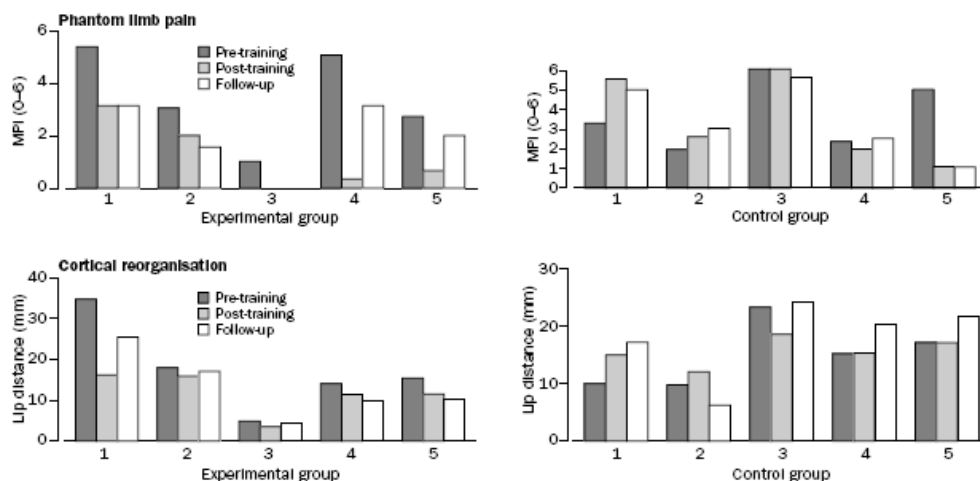


Gráfico 2 – Efeito do treino na dor fantasma e reorganização cortical. Herta Flor, 2001³¹.
(MPI – *Multidimensional pain inventory*).

Estes achados foram corroborados por Huse *et al.*³² que publicaram na revista científica *The Lancet* os resultados da sua investigação experimental: de acordo com Flor e seus colaboradores, concluíram que a dor fantasma está relacionada com as alterações neuroplásticas do córtex somato-sensitivo. Em doentes com amputação dos membros superiores, observaram que as áreas reservadas à face e ao membro residual invadiam a região originalmente destinada ao segmento amputado. Partindo deste pressuposto, estimularam electricamente quer o coto cirúrgico quer a face dos doentes, objectivando uma redução significativa da dor fantasma após o tratamento.

Para além da reorganização do córtex somato-sensitivo, vários estudos referiram a reorganização do córtex motor primário (MI) após uma amputação, utilizando para isso a tomografia de emissão de positrões (vulgo PET na nomenclatura anglo-saxónica), a estimulação magnética transcraniana ou a estimulação directa do córtex. Cohen *et al.*³³ demonstraram que a representação cortical em MI é maior na área correspondente ao coto cirúrgico do que na área contralateral. Conseguiram igualmente evidenciar uma maior percentagem de activação de neurónios motores comparativamente aos relativos ao lado intacto. Pascual-Leone *et al.*³⁴ testemunharam um aumento da representação em MI dos músculos da face e dos bicípetes em doentes com amputação traumática de um membro superior.

A evidência sugere que a reorganização cortical é melhor explicada pela activação de sinapses ocultas previamente existentes do que por alterações anatómicas *de novo*, já que normalmente existe um curto período de tempo entre a amputação e a experiência fantasma – geralmente menos de 24 horas.

De acordo com Florence e Kaas³⁵ estas modificações sinápticas podem ocorrer em qualquer parte da via somato-sensitiva (por exemplo, o tálamo) e não necessariamente apenas no córtex cerebral.

Um dos mecanismos possíveis para a reorganização, segundo os mesmos autores, é a potenciação de sinapses mediadas por receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) que detectam a activação simultânea em duas áreas e fortalecem a conexão entre elas (como foi previamente descrito).

É também conhecido que a redução da actividade por privação sensorial leva à redução do neurotransmissor inibitório ácido γ -aminobutírico (GABA) o que pode desinibir sinapses previamente latentes.

Estes achados apresentam-se como uma provocação a um dos mais básicos conceitos das neurociências: a estabilidade das conexões sinápticas. A rapidez extrema das alterações encontradas sugere que o cérebro humano adulto possui a capacidade latente para uma reorganização funcional, o que poderá ter consequências terapêuticas.

É provável que este fenómeno não seja exclusivo de SI (e eventualmente de MI, tal como foi previamente referido), podendo ocorrer em áreas cerebrais mediadoras das vertentes afectiva e motivacionais da dor, como sejam, a insula, o córtex cingulado anterior e o córtex frontal.

c) Alterações no *feedback* sensitivo e motor.

Alguns estudos sugerem que a dor fantasma resulta do conflito entre o *feedback* visual e as representações proprioceptivas do membro fantasma,

teoria que é apoiada pelo uso da terapia dos espelhos introduzida por Ramachandran, acima descrita. Uma investigação recente³⁶, em 22 doentes com amputação dos membros inferiores, publicada no *New England Journal of Medicine* em Novembro de 2007, corrobora estes achados confirmando que a terapêutica com espelhos reduz a intensidade da dor fantasma.

Foi sugerido que estas sensações dolorosas aberrantes possam estar relacionadas com a incongruência entre a intenção motora e o *feedback* sensitivo e a activação das áreas frontais e parietais correspondentes.

VI – Exemplo na Clínica da Reorganização Cortical.

Depois dos resultados obtidos através da MEG, Ramachandran e Hirstein², tentaram compreender se os estímulos aplicados na face de doentes com amputação de membros superiores seriam bem localizados ou por outro lado, se seriam também percebidos no membro em falta.

Um dos seus doentes, D. S., um rapaz de 17 anos com uma amputação traumática do membro superior esquerdo, foi submetido à seguinte experiência: sempre de olhos fechados, os autores tocaram com algodão pontos aleatórios em toda a superfície corporal e pediram-lhe que localizasse e descrevesse qualquer sensação que sentisse. Descobriram que alguns pontos precisos da região inferior da face esquerda (ipsilateral à amputação) eram sentidos não só na face mas também erroneamente no membro fantasma; e conseguiram delinear um mapa preciso (ex. área malar correspondia à percepção do polegar e o lábio superior correspondia ao dedo indicador, figura

9). Um novo agrupamento de pontos capaz de suscitar percepções mal localizadas foi identificado 7cm acima da linha de amputação (o membro superior fora amputado 6cm acima do cotovelo).

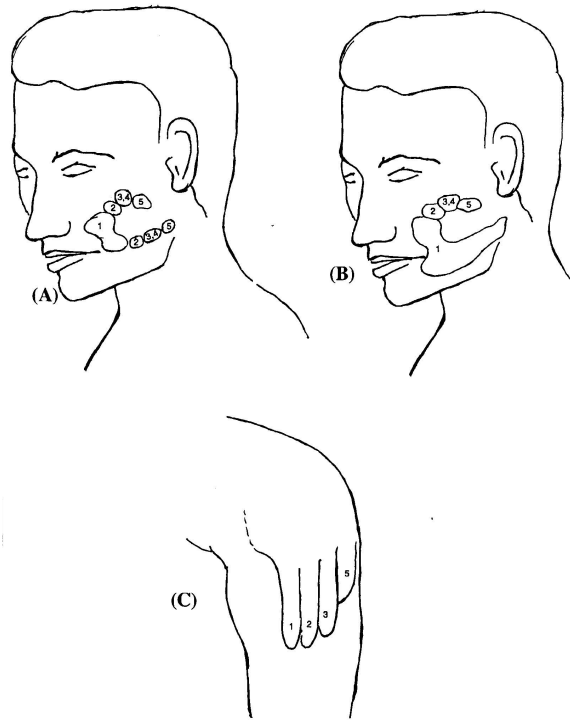


Figura 10. Exemplo na Clínica de Reorganização Cortical (A) – Representação proeminente do polegar, assinalado com 1. (B) – Distribuição passados 6 meses; as representações de alguns dígitos foram alteradas de forma substancial; o que pode resultar do remodelling das conexões neuronais em SI. Se esta representação for correcta, os membros fantasma podem ajudar a compreender como se alteram os mapas sensitivos no sistema nervoso adulto. (C) – Segundo mapa na região do deltóide. Ramachadran, 1998².

VII – Prevenção.

Muitas estratégias têm sido apresentadas para a prevenção da dor após a amputação de um membro. Tendo em consideração o fenómeno da memória da dor já explicado, a sua prevenção poderá ser considerada uma tarefa importante na abordagem da dor crónica destes doentes.

Assim, em primeiro lugar preconizam-se as intervenções precoces quer farmacológicas quer psicológicas (por exemplo, através do *biofeedback*), de modo a que não se formem memórias. Como exemplos de agentes farmacológicos, utilizam-se: agonistas GABA, antagonistas dos receptores NMDA, anticolinérgicos.

Em segundo lugar, recomenda-se o uso de agentes farmacológicos que suprimam a reorganização cortical.

Em terceiro lugar, a dor crónica pode ser revertida por procedimentos de treino que influenciem também a reorganização cortical (como o uso de próteses ou quando este não é possível, a discriminação sensitiva) e por último, conhecendo as substâncias que influenciam a reorganização cortical, recomenda-se o uso dos seus antagonistas.

VIII – Tratamento.

Diversos estudos demonstraram que a maioria das opções terapêuticas para a dor fantasma não é eficaz.

Como princípio fundamental do tratamento da dor fantasma salienta-se a individualização da terapêutica. Em alguns dos doentes com dor fantasma crónica, o alívio total da dor não é possível, conseguindo-se no entanto uma redução da sua intensidade. Actualmente preconiza-se uma abordagem sistemática e sequencial e vários procedimentos têm sido defendidos.

Com base nos achados da plasticidade do SNC, os métodos que afectem a neuroplasticidade e a formação de memórias podem influenciar positivamente

a dor fantasma. Por exemplo, num estudo desenvolvido em 1999, Lotze *et al.*³⁷, utilizando a ressonância magnética funcional, conseguiram demonstrar que o uso intensivo de próteses mioelétricas está associado com a redução da dor fantasma e da reorganização cortical; achados estes que sugerem que uma estimulação continuada, aliada ao treino muscular e ao *feedback* visual da prótese podem ter um efeito benéfico na evicção da dor fantasma. Resultados semelhantes foram obtidos através da imaginação de movimento do fantasma³⁸. Tal como já foi descrito, a utilização de espelhos pode ser eficaz mas serão necessárias amostras maiores para validar esta conclusão.

As intervenções farmacológicas também continuam aquém do desejado e incluem antagonistas dos receptores NMDA, agonistas GABA, agentes anticonvulsivantes, entre outros.

Partindo do princípio que existe uma hiperexcitabilidade cortical, a estimulação de áreas corticais hiperreactivas, directa ou magnética transcraniana, podem ser consideradas opções de tratamento viáveis³⁹.

Terapêutica Não Farmacológica.

- Acupuntura.
- Terapêutica electroconvulsiva.
- Estimulação eléctrica nervosa transcutânea (TENS).
- *Biofeedback*.
- Intervenções psicológicas.

Terapêutica Farmacológica.

- Benzodiazepinas (tais como: Midazolam, Clonazepam).
- Analgésicos Opióides.
- Anti-epiléticos (Por exemplo: Carbamazepina, Gabapentina, Topiramato).
- Antidepressivos (Como: Amitriptilina, Fluoxetina).
- Injecção de anestésico local no neuroma, anestesia intratecal ou epidural.
- Outros: Capsaicina, Ketamina, Calcitonina, Tizanidina.

Procedimentos Neurocirúrgicos.

- Excisão do neuroma.
- Simpaticectomia.
- Tractotomia espinotalâmica.
- Cingulotomia anterior.
- Estimulação cerebral profunda.
- Estimulação do córtex motor.

IX – Prognóstico e Complicações.

A redução gradual da frequência e duração dos episódios dolorosos ocorre em 50% dos casos e a resolução completa da sintomatologia pode levar semanas a anos. Apenas 3% dos doentes amputados refere agravamento sintomatológico ao longo do tempo.

Interrupção das actividades da vida diária, depressão, perda ponderal e isolamento social têm sido consequências apontadas a esta condição e há que realçar todas as implicações económicas e sociais inerentes a esta patologia.

X – Fantasmas em Indivíduos “Normais”.

Os membros fantasma não são exclusivos dos doentes amputados, como de facto já foi referido anteriormente. Mesmo em indivíduos com membros intactos, a imagem corporal é extremamente maleável, o que poderá ajudar uma melhor compreensão dos fenómenos fantasma.

Vilanayur et *al.*, no seu artigo “*Phantom limbs and neuroplasticity*”⁴⁰ descrevem como é possível que indivíduos normais consigam sentir fantasmas: batendo simultaneamente, em perfeita sintonia, numa mesa e no joelho escondido do voluntário, o indivíduo experimentaria as sensações tácteis como tendo origem na própria mesa (achado consonante com a teoria das alterações do *feedback* sensitivo e motor, previamente descrita).

Conclusão.

É frequente existir alguma discussão acerca dos fantasmas: se são ou não patológicos, se são ou não reais. Apesar de serem um fenómeno muito frequente, pouco é conhecido acerca da sua origem e na literatura não existe uma distinção clara e inequívoca entre as expressões “membro fantasma”, “dor fantasma” e “sensações fantasma”. As experiências no âmbito dos fantasmas tornam-se então importantes pelas seguintes razões:

Em primeiro lugar, porque sugerem - ao contrário da figura estática do cérebro apregoada pelos neuroanatomistas - que a topografia cerebral é extremamente lábil, e mesmo no cérebro humano adulto, pode ocorrer uma reorganização massiva em curtos períodos temporais. Do mesmo modo, surge a sugestão que a imagem corporal, apesar da sua aparente durabilidade, é de facto uma construção transitória interna e citando Ramachadran, trata-se de *“a mere shell that our brain creates temporarily for passing our genes to the next generation”*.

Em segundo lugar, porque os resultados destas investigações auxiliam na interligação das sensações subjectivas de cada indivíduo à actividade dos seus “mapas” cerebrais e à sua experiência consciente.

Finalmente, o estudo pode auxiliar a colmatar uma das grandes falhas da medicina contemporânea: a eficácia do tratamento de muitos dos doentes com dor crónica, nos quais se incluem os doentes com dor fantasma.

Referências Bibliográficas.

1. Moser H. 1948, "Schmerzzustände nach amputation", *Arzt/ Mh*, 11: 977.
2. Ramachandran VS, Hirstein W. 1998, "The perception of phantom limbs. The D. O. Hebb lecture", *Brain*, 121, 1603-1630.
3. *No easy answer to the problem of phantom limb pain* 1999, *Drug Ther Perspect* 13(2):9-13, Adis International Limited.
4. Jensen TS, Nikolajsen L. 1999, "Phantom pain and other phenomena after amputation", *Textbook of pain* 4th edn, Edinburgh: Churchill Livingstone, 799-814.
5. Kao J, Wesolowski JA. 1997, "Phantom pain – current insights into its neuropathophysiology and therapy", *Pain Digest*, 7: 333-345.
6. Sherman RA, Sherman CJ, Parker L. 1994, "Chronic phantom and stump pain among american veterans: results of a survey", *Pain*, 18: 83-95.
7. Simmel M. 1962 "The reality of phantom sensations", *Social Res*, 69: 337-356.
8. Jensen TS, Krebs B, Nielsen J, Rasmussen P. 1983, "Phantom limb, phantom pain and stump pain in amputees during first 6 months following limb amputation", *Pain*, 17: 243-256.
9. Montoya P, Larbig W, Grulke N, Flor H, Taub E, Birbaumer N. 1997, "The relationship of phantom pain to other phantom limb phenomena in upper extremity amputees", *Pain*, 72: 87-93.

- 10.** Weinstein S, Sersen EA, Vetter RJ. 1964, "Phantom and somatic sensations in cases of congenital aplasia", *Cortex*, 1: 276-290.

- 11.** Staub F *et al.* 2006, "Intentional Motor Phantom Limb Syndrome", *Neurology*, 2140-2146.

- 12.** Sacks O. 1992, "Phantom faces", *British Medical Journal*, 304:364.

- 13.** Baron R, Wasner G, Lindner V. 1998, "Optimal treatment of phantom limb pain in the elderly", *Drugs Aging*, 12: 361-376.

- 14.** Flor H, Nikolajsen L, Jensen TS. 2006, "Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity?", *Nature Reviews Neuroscience*, 7: 873-881.

- 15.** Melzack R. 1996, "Phantom limbs", *Sci Am*, 166: 120-126.

- 16.** Livingston KE. 1945, "Phantom limb syndrome. A discussion of the role of major peripheral nerve neuromas", *J Neurosurg*, 2:251-255.

- 17.** Katz J. 1993, "Psychophysiological contributions to phantom limbs", *Can J Psychiatr*, 37:282-298.

- 18.** Kaas JH. 1999, "Is most of neural plasticity in the thalamus cortical?", *Proc Nat Acad Sci*, 96: 1622-2623.

- 19.** Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birmauner N *et al.* 1995, "Phantom limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation", *Nature*, 375: 482-484.

- 20.** Fisher K & Hanspal RS. 1998, "Phantom pain, anxiety, depression, and their relation in consecutive patients with amputated limbs: case reports", *British Medical Journal*, 316; 903-904.
- 21.** Pick A. 1915, "Zur pathologie des Beeusstseins vom eigenen Korper", *Neurol Cbl* 34:257.
- 22.** Melzack RA. 1990, "Phantom limbs and a concept of a neuromatrix", *Trends Neurosci* 13:88-92.
- 23.** Wall PD. 1977, "The presence of ineffective synapses and the circumstances which unmask them", *Philos Trans R Soc Lond B*, 278: 361-372.
- 24.** Merzenick MM, Nelson RJ, Stryker MP, Cynader MS, Schoppmann A, Zook JM. 1984, "Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys", *J Comp Neurol*, 224: 591-605.
- 25.** Pons TP, Garraghty PE, Ommaya AK, Kaas JH, Taub E, Mishkin M. 1991, "Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques", *Science*, 252: 1857-1860.
- 26.** Gallen CC, Sobel DF, Waltz T, Aung M, Copeland B, Schwartz BJ, et al. 1993, "Noninvasive presurgical neuromagnetic mapping of somatosensory cortex", *Neurosurgery*, 33: 260-268.
- 27.** Yang TT, Gallen CC, Schwartz BJ, Bloom FE. 1993, "Non-invasive somatosensory homunculus mapping in humans by using a large-array biomagnetometer", *Proc Natl Acad Sci USA*, 90: 3098-3102.
- 28.** Clarke S, Regli L, Janzer RC, Assal G, de Tribolet N. 1996, "Phantom face: conscious correlates of neural reorganization after removal of primary sensory neurons", *Neuroreport*. 7:2853-2857.

- 29.** Grusser SM et al. 2004, "Remote activation of referred phantom sensation and cortical reorganization in human upper extremity amputees", *Exp Brain Res*, 97-102.
- 30.** Liaw M, You D, Cheng P et al. 1998, "Central representation of phantom limb phenomenon in amputees studied with single photon emission computerized tomography", *AM J Phys Med Rehab*, 77: 368-375.
- 31.** Flor H. et al. 2001, "Effect of sensory discrimination training on cortical reorganization and phantom limb pain", *The Lancet*, vol.357, 1763-1764.
- 32.** Huse E, Preissl H, Larbig W & Birbaumer N. 2001, "Phantom limb pain", *The Lancet*, vol.358, 1015.
- 33.** Cohen LG, Bandinelli S, Findley TW, Hallett M. 1991, "Motor reorganization after upper limb amputation in man", *Brain*, 114: 615-627.
- 34.** Pascual-Leone A, Peris M, Tormos JM, Pascual AP, Catala MD. 1996, "Reorganization of human cortical motor output maps following traumatic forearm amputation", *Neuroreport*, 7: 2068-2070.
- 35.** Florence SL, Kaas JH. 1995, "Large-scale reorganization at multiple levels of somatosensory pathways follows therapeutic amputation of the hand in monkeys", *J Neurosci*, 15: 8083-8095.
- 36.** Chan BL et al. 2007, "Mirror therapy for phantom limb pain", *New England Journal of Medicine*, 357;21.
- 37.** Lotze M, Grodd W, Birbaumer N et al. 1999, "Does use of myoelectric prosthesis prevent cortical reorganization and phantom limb pain?", *Nature Neurosci*, 2:501-502.

- 38.** Huse E, Preissl H, Larbig W & Birmaumer N. 2001, "Phantom limb pain", *The Lancet*, vol.358, 1015.
- 39.** Fregni F et al. 2006, "A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury", *Pain*, 122: 197-209.
- 40.** Vilayanur S, Ramachandran MD, Ramachandran DR. 2000, "Phantom Limbs and Neural Plasticity", *Arch Neurol*, 57: 317-320.
- 41.** Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. 1991, *Principles of Neurology*, 3rd Edition, Appleton&Lange, Connecticut, 25:364-373.