



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Dor do Membro Fantasma

Revisão bibliográfica da fisiopatologia

Isabel Maria Veríssimo Moreira de Carvalho e Almeida

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Dr.^a Susana Abreu Macedo

Covilhã, maio de 2017

Agradecimentos

À Universidade da Beira Interior e à Faculdade Ciências da Saúde pelos 6 anos de formação.

À Dr.^a Susana Abreu Macedo, pela disponibilidade, dedicação e apoio durante todo o desenvolvimento deste trabalho.

À Doutora Paula Silva e à Dr.^a Isabel Duque pelo precioso contributo.

À cidade da Covilhã, por me ter acolhido e ter sido a minha casa durante 6 anos.

Ao Fábio, pelo apoio e compreensão.

Aos meus amigos da Covilhã, por me terem acompanhado nesta aventura, em especial aos “CoviDot” e aos “FacFriends”, por todas as palavras amigas, gargalhadas e diversão, todos os momentos e memórias que levarei comigo para a vida.

À Sofia e à Sílvia pela amizade que a distância nunca quebrou.

À C’a Tuna aos Saltos, família que me deu ensinamentos, que me ajudou a crescer.

Por fim e acima de tudo, aos meus pais e aos meus irmãos que mesmo nos momentos mais difíceis sempre acreditaram em mim. Aos meus avós, por serem a minha fonte de inspiração e motivação.

Resumo

Após uma amputação podem surgir diversos sintomas específicos, que incluem a dor somática, originada nas lesões do coto de amputação, a sensação fantasma e a dor fantasma.

A dor fantasma (DF) foi descrita pela primeira vez no século XVI por Ambroise Park. Em 1871, durante a Guerra Civil Americana, surgiu o termo "dor do membro fantasma", criado pelo neurologista Weir Mitchel. A abordagem diagnóstica e terapêutica deste sintoma tem sido um desafio para os clínicos e um campo privilegiado de investigação. Apesar do seu reconhecimento desde essa época, a sua fisiopatologia continua a não ser bem compreendida.

Constatou-se que a sensação fantasma não se restringia aos membros, estendendo-se também à perda de dentes, mama, olho, pénis e língua. Por essa razão, o termo "dor do membro fantasma" foi substituído por "dor fantasma".

O ponto de partida para se entender o fenómeno do membro fantasma - dolorosa ou não - corresponde ao fato de a amputação de parte do corpo poder causar uma desregulação da rede normal de aferentes nervosos e da transmissão nociceptiva. A aferência normal é substituída por outra ainda desconhecida, mas certamente diferente, que fornece à medula espinhal e ao encéfalo, nomeadamente ao córtex somatossensorial, a informação necessária para criar o "fantasma".

Existem inúmeras teorias para tentar explicar a fisiopatologia da DF, que podem ser divididas em três categorias principais: periféricas, espinhais e centrais. As primeiras assumem que a causa reside nas terminações nervosas junto à lesão, enquanto as segundas atribuem a causa a alterações na medula espinhal. Para as categorias centrais a DF tem causa encefálica.

Como a DF é um problema com formas de apresentação tão díspares, com elevadas incidência e prevalência, a par da dificuldade de tratamento nalguns casos, tornam-na um problema emergente. Visto que o tratamento da dor pode ser feito sob terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas, é essencial ter em conta o seu mecanismo. Deste modo, é imprescindível a permanente atualização sobre a sua fisiopatologia.

Esta tese tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a DF, dando a conhecer, de forma mais aprofundada, as teorias desenvolvidas até ao momento.

Palavras-chave

Dor do membro fantasma; patofisiologia, patogênese; etiologia; dor; amputado.

Abstract

After an amputation, various specific symptoms may occur, which include somatic pain that stems from damage made to the amputation stump, phantom sensation and phantom pain.

Phantom pain was first described in the 16th Century, by Ambroise Park. In 1871, during the American Civil War, the term “phantom limb pain” was created by the neurologist Weir Mitchel. The diagnostic approach and the treatment of this symptom has been a challenge for physicians, as well as being a rather privileged field of investigation. Despite its recognition since its discovery, its physiopathology has yet to be fully understood.

Phantom sensations have been reported from other body parts besides limbs, namely from the loss of teeth, breasts, eyes, penis and tongue. As such, the term “phantom limb pain” has been swapped out for “phantom pain”.

The starting point in order to understand the phenomenon of phantom limb - painful or otherwise - is the fact that amputation of a body part causes disruption in the normal network of afferent nerves as well as in the nociceptive transmission. Normal input is lost and replaced by an unknown afferent system, which in turn supplies the spinal cord and encephalon (namely, the somatosensory cortex) with the input necessary to create the “phantom”.

There are several theories that attempt to explain the physiopathology of phantom limbs; these can, however, be divided into three main categories: peripheral, spinal and central. The first group assumes that the cause for phantom pain resides in the nervous ends near the lesion, while the second group attributes the cause to changes that occur in the spinal cord. Lastly, the third group claims that phantom pain is derived from some sort of encephalic mechanism.

Since phantom pain has such a disparate etiology and presentation in amputees, alongside with high incidence and prevalence levels as well as being difficult to appropriately treat, it reverts to an emergent issue. Given that the treatment of pain can be done under pharmacological and non-pharmacological therapies, it is essential to take into account its mechanism. Thus, a permanent update on its pathophysiology is essential. This thesis is a literature review about phantom pain, in an attempt to better understand and explain the theories that have been developed until now.

Keywords

Phantom limb pain; pathophysiology; pathogenesis; etiology; ache; amputated

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	v
Palavras-chave.....	vi
Abstract.....	vii
Keywords	viii
Índice	ix
Lista de Figuras.....	xi
Lista de Tabelas.....	xiii
Lista de Acrónimos.....	xv
Introdução.....	1
Objetivos	2
Metodologia.....	3
Fenómenos pós- amputação	4
Sensação Fantasma	4
Dor no coto.....	5
Dor Fantasma	5
Epidemiologia.....	7
Fatores Moduladores da DF	9
Patofisiologia	11
Teoria Periférica	11
Teoria Central Medular	13
Teoria Central do Cérebro.....	15
Teoria da Neuromatriz.....	18
Teoria Psicogénica	20
Conclusão	21
Referências	23

Lista de Figuras

Figura 1 - efeito da lidocaína sobre a DF	12
Figura 2 - Reorganização do córtex somatossensorial primário e motor	15
Figura 3 - Avaliação da reorganização do córtex somatossensorial primário num indivíduo com amputação do braço e DF	17
Figura 4 - Diagrama esquemático incorporando os que se pensam ser fatores principais para o desenvolvimento de DF	18

Lista de Tabelas

Tabela1 - Incidência da DF reportada em diferentes estudos

8

Lista de Acrónimos

DMF	Dor do membro fantasma
DF	Dor Fantasma
SNC	Sistema Nervoso Central
SN	Sistema Nervoso
NMDA	N-metil-D-aspartato
GABA	Ácido γ -aminobutírico
AMPA	α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico

Introdução

A DF define-se como uma dor sentida como tendo origem num membro amputado (1). Pensou-se que correspondia a um distúrbio psicológico, mas atualmente é considerada uma consequência habitual da amputação (2). Apesar de DF ocorrer maioritariamente em pessoas que sofreram amputação num membro, também pode ocorrer após a remoção doutras partes do corpo, como dentes, mama, pénis, olho e língua (3,4). Neste trabalho apenas será focada a fisiopatologia da DF após amputação dum membro.

Frequentemente o mesmo paciente apresenta uma sobreposição entre a DF, sensações fantasma e dor no coto. Alguns amputados sentem movimentos espontâneos do coto. As sensações fantasma podem incluir sensações cinestésicas de comprimento, volume ou outra sensação espacial do membro amputado (1,3).

O cirurgião francês Ambroise Paré foi o primeiro autor a descrever, em 1552, as queixas de dor severa num membro após sofrer a sua amputação, e propôs fatores de natureza periférica e central para explicar essa sensação. Séculos mais tarde, em 1872, Silas Weir Mitchell usou o termo “dor do membro fantasma” para caracterizar esta entidade (3,5). Sucessivas teorias foram sendo descritas, salientando-se, entre outros nomes, as de Hubel e Wiesel (1963), Mezernich e Kaas (1986), Pons (1995), Ramachandran (1992) e de Ronald Melzack. Nos anos sessenta (1965), Melzack desenvolveu, juntamente com Patrick Wall, a teoria “Gate Control”. Mais de vinte anos depois, esta teoria sofreu uma evolução - “Hipótese da Neuromatriz” - desta vez contando apenas com um dos seus autores, Ronald Melzack.

Apesar do reconhecimento e da extensa literatura, a fisiopatologia da DF continua a não ser bem compreendida. Pensa-se que alterações centrais parecem ser determinantes na DF, no entanto fatores periféricos também podem contribuir para o seu desenvolvimento (3). O aparecimento de modelos animais que mimetizam as condições da dor neuropática tem contribuído significativamente para o seu entendimento, sendo claro que, à lesão do nervo, seguem-se um conjunto de alterações que desempenharão um papel importante na indução e manutenção da DF crónica (6).

Portanto, a terapêutica da dor orientada pelo mecanismo é difícil de realizar, dado que este não está completamente esclarecido. Muito provavelmente envolve várias alterações em diferentes níveis do SN. (6-8). Uma grande variedade de tratamentos tem vindo a ser sugerida, mas a vasta maioria dos estudos sobre o tratamento da DF é baseada em grupos pequenos e sem grupo controlo. Apesar destes constrangimentos, estas teorias têm servido como ponto de partida para o aparecimento de novas terapêuticas para este tipo de dor neuropática, de tão difícil tratamento.

Objetivos

Esta tese tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a fisiopatologia da dor fantasma, dando a conhecer, de forma mais aprofundada, as teorias desenvolvidas até ao momento.

Metodologia

Foi utilizado o motor de busca “*PubMed*” (disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) pela sua credibilidade e impacto na comunidade científica médica.

A pesquisa efetuada teve por base as seguintes palavras-chave:

Phantom limb pain physiopathology

Phantom limb pain etiology

Phantom limb pain pathogenesis

Phantom limb pain

Phantom pain

Deu-se primazia aos artigos de maior impacto ou mais recentes de cada tema, escritos em língua inglesa, francesa ou portuguesa. Após a leitura dos resumos, foram selecionados os artigos com maior relevância. Foram igualmente incluídas algumas publicações referenciadas naqueles.

Fenómenos pós- amputação

À amputação seguem-se uma série de ajustes psicológicos, que podem incluir o luto pela perda do membro (9). Paralelamente também se verificam fenómenos fisiológicos. Os amputados podem relatar sensações desagradáveis (10) que podem coexistir: dor somática, no coto de amputação, relacionada diretamente com o ato cirúrgico; sensação fantasma, ou seja, percepção precoce pós-operatória da presença não dolorosa no membro amputado; e dor fantasma, sensação de dor no membro amputado (3).

A percepção da dor é multifacetada e, como tal diretamente relacionada com a história única do indivíduo (2), pelo que a tentativa de distinção entre elas acarreta um sem-número de questões.

Os diferentes tipos de sensação e de dor devem ser distinguidos através da recolha cuidadosa da história do paciente (10). A distinção entre sensação dolorosa e não dolorosa é altamente subjetiva e por vezes difícil de conseguir. A utilização de descritores incluídos nas escalas de deteção de dor neuropática podem constituir uma preciosa ajuda, ainda que os adjetivos utilizados possam ter significado diferente de amputado para amputado. Por exemplo: pode ser utilizada a palavra “formigueiro” como sendo uma sensação, mas outra pessoa pode descrevê-la como algo doloroso. Tal torna quase impossível saber se a diferente classificação resulta da interpretação individual ou se a qualidade da sensação é realmente diferente (2). Este fato justifica que muitos estudos não estabeleçam uma distinção explícita entre a DF e a sensação fantasma (2).

Sensação Fantasma

Define-se sensação fantasma como a existência de sensações, que não dor, no membro amputado (1,11). Sabe-se que quase todos os amputados a têm após a amputação dum membro (6).

Esta pode ser dividida em três categorias: sensação cinética, ou seja, sensação de movimento; percepção cinestésica, isto é, noção do tamanho, do formato e da posição da parte do corpo, que pode estar normal ou distorcida; percepção exteroceptiva, como sensação de toque, pressão, temperatura e vibração (9).

A sensação fantasma raramente representa um problema clínico. No entanto, em alguns pacientes pode evoluir para uma sensação de dor, eventualmente severa, ou seja DF (6).

Dor no coto

A dor no membro residual é definida como uma dor aguda no local da amputação de uma extremidade (1,2,11), sendo considerada uma resposta previsível à agressão cirúrgica. Pode ocorrer também devido a processos patológicos locais, como distúrbios circulatórios, infecção ou outras lesões da pele, tecidos moles ou osso.

A dor de longa duração é geralmente atribuída a patologia local, tal como infecção, atraso na cicatrização da ferida cirúrgica, recorrência de tumor ou má adaptação protética. Os neuromas, que podem desenvolver-se na extremidade seccionada do nervo periférico, também podem contribuir para a manutenção da dor de longa duração (9). Esta pode funcionar como um estímulo para o aparecimento de DF.

Dor Fantasma

DF é definida como uma dor sentida no membro amputado. Em geral inicia-se na primeira semana após a amputação, mas pode demorar meses ou até anos a manifestar-se (7,11). É considerada uma dor neuropática (12) que é sentida em pontos precisos do membro fantasma.

É encontrada noutras situações, para além da amputação, em que há desafferenciação para além da amputação, tais como esclerose múltipla (13), lesão medular e lepra, todavia muitos autores escrevem a DF como uma entidade autónoma (7). Neste contexto, o presente trabalho baseia-se apenas na informação referente à DF após amputação de um membro. Quanto à caracterização da DF, são muitas as referências publicadas no que toca à sua localização, descrição, evolução e duração.

As descrições mais comumente utilizadas para caracterizar esta dor incluem “queimor”, “prurido”, “picada” ou “espasmo”, mas adjetivos como “perfurante”, “latejante”, “aborrecida” e “penetrante” também são utilizados (2,3,7,11).

A DF pode ser contínua ou intermitente, com várias exacerbações durante o dia. Noutros casos pode ocorrer em intervalos aleatórios mais ou menos frequentes (5,7). A dor pode ter a duração de segundos, minutos ou horas, mas raramente dura mais do que alguns dias (11).

Blumenthal (4,12) sugeriu que a DF é frequentemente acompanhada pela sensação de que o membro fantasma está posicionado de forma divergente em relação à sua posição natural.

Habitualmente está primariamente localizada na porção distal do membro (5,11). Cerca de 30% dos amputados relatam sensação de telescopagem, isto é, que o “fantasma” se torna progressivamente mais curto (3,11).

Embora esta dor possa começar até 15 anos após a amputação, geralmente surge nas primeiras semanas. Pode ocorrer uma diminuição da frequência e duração dos episódios de DF nos primeiros seis meses, mas em geral observam-se poucas alterações após este período (7,11,12,14).

Epidemiologia

Torna-se difícil quantificar o número exato de pessoas que sofrem amputação em todo o mundo, pois muitos países não possuem qualquer registo das cirurgias de amputação realizadas (15).

Atualmente, nos países desenvolvidos, as principais causas de amputação de membros são as complicações de diabetes *mellitus* e de doença vascular periférica. Com menor expressão encontram-se os traumatismos, os tumores e as infecções (5,6,15). Em países menos desenvolvidos, os traumatismos decorrentes de atos violentos em contexto de guerras ou da explosão de minas terrestres são causas importantes de amputação. Contrariamente aos países desenvolvidos atingem caracteristicamente indivíduos mais jovens e saudáveis (5).

A incidência de DF é muito variável, podendo variar entre 2% a 80% dos amputados. Esta discrepância é atribuída a diversos fatores. Em primeiro lugar, pela dificuldade já referida de distinguir a DF da sensação fantasma (5). Em segundo lugar, porque as taxas registadas basearam-se em estudos de solicitação de tratamento pelo paciente. Daí que a real frequência esteja substancialmente subvalorizada (6), já que muitos amputados são relutantes em pedir ajuda, com receio de serem estigmatizados como doentes mentais (5). A apoiar esta opinião, estudos indicam que cerca de 54% a 85% dos pacientes que não procuram tratamento para a sua dor também tem níveis significativos de DF (2), pelo que o indicador “pedido de tratamento” não pode ser considerado fiável. Vários estudos consideram que em cerca de 5% a 10% dos pacientes seria necessário tratamento da dor (11).

A grande diversidade de dados relativamente a este fenómeno pode ser também atribuída ao tempo decorrido após a amputação, ao tipo de amputação (cirúrgica ou traumática), à presença de dor previamente à amputação, à existência de patologias associadas (como diabetes *mellitus* e a doença vascular periférica), a diferentes metodologias escolhidas na recolha de dados e à diversidade das escalas escolhidas para a sua avaliação (2). A Tabela 1, que apresenta uma compilação de vários estudos, espelha essas diferenças: para a avaliação da dor foram utilizados questionários e diferentes métodos de recolha de dados, produzindo valores de incidência tão díspares como 4 e 88%.

Assim, não é de estranhar que, de acordo com Nikolajsen e Jense (6), a ocorrência de DF seja considerada independente da idade, género, do local ou nível da amputação, assim como da causa que lhe deu origem (11,12). Mas segundo outros autores é menos frequente em crianças e jovens, assim como em pessoas com amputação congénita do membro (3,5,11). Há ainda referência a relatos de dor mais elevada em pacientes que têm o membro inferior amputado,

53-85%, comparativamente com os que sofreram amputação do membro superior, 41-59% (16).

Tabela1 - Incidência da DF reportada em diferentes estudos adaptado de (6)

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

Fatores Moduladores da DF

Como referido anteriormente, há autores que defendem a existência de fatores de risco *major* para o desenvolvimento da DF: amputação de um membro inferior, etiologia vascular, amputação a um nível alto ou bilateral, presença de sensação fantasma, dor no membro residual e amputação na idade adulta (11,12).

Roullet (17) afirma que a intensidade da DF imediata após cirurgia depende da intensidade da dor no pré-operativa. De acordo com Hanley (18), este é o único preditivo da presença de DF crónica dois anos após a cirurgia de amputação.

As memórias somatossensoriais de dor previamente à amputação também a influenciam, pois, além da intensidade, alguns dos amputados afirmam ter DF que se assemelha à dor sentida no membro antes da amputação (2). Descobertas mais recentes sugerem que estas “dores de memória somatossensorial” podem basear-se em alterações funcionais e estruturais dentro do sistema nervoso central, como resposta a aferências somatossensoriais nocivas (2). Este assunto será aprofundado mais adiante neste trabalho, no capítulo referente à fisiopatologia.

Os fatores que podem modular a experiência da dor fantasma podem dividir-se em internos e externos. Nos primeiros incluem-se a predisposição genética, a ansiedade e o *stress* emocional, a depressão, os problemas laborais, a atenção/distração, a micção, a dejeção, o orgasmo, as patologias como hemorragia cerebral ou o prolapso do disco intervertebral (6). Os fatores externos dividem-se em alterações climáticas, frio, fim do dia e noite, reabilitação e tratamento, utilização de prótese, anestesia espinhal, toque no coto, irritação local, cateterização vesical, fumo de tabaco (3,12,19-21). O fenómeno de telescopagem também está associado ao desenvolvimento de DF (3).

A redução do fluxo sanguíneo proximal à superfície do membro tem sido relacionada como um preditivo fisiológico associado à DF do tipo “queimor”. O aumento da tensão muscular no coto foi igualmente relacionado com a dor caracterizada como espasmo e aperto (3).

A DF é significativamente mais frequente em amputados com dor no coto de longa duração comparativamente aos que não referem dor persistente (6).

Registam-se evidências de predisposição genética para a dor neuropática. Seltzer (3) sugeriu que vários genes no cromossoma 15 poderiam estar envolvidos na autotomia pós-neurectomia periférica em roedores, que é tida como um modelo animal válido para a DF. No entanto, nos humanos, parece haver uma menor relação.

Existem estratégias que têm como objetivo tentar aliviar a DMF, das quais se destacam a movimentação, a pressão, a massagem ou a percussão do coto, o uso de contenção elástica, a reabilitação, a protetização funcional e a terapia pelo espelho ou com imagem virtual.

Patofisiologia

O mecanismo subjacente da DF ainda não foi completamente clarificado. Várias teorias sobre a sua etiologia têm vindo a ser desenvolvidas (7). Inicialmente foi atribuída à imaginação; no entanto, com o acumular de evidências nas últimas décadas, os paradigmas centraram-se nas alterações múltiplas do eixo neural, especialmente do córtex (22). Mecanismos periféricos e centrais constam das hipóteses que ganharam aceitação ao longo dos últimos anos.

As teorias podem ser categorizadas em periféricas, centrais e psicológicas. Contudo, nenhuma destas construções teóricas parece ser capaz de explicar cabalmente o fenómeno da DF, fazendo supor que podem coexistir múltiplos mecanismos.

Teoria Periférica

O facto de frequentemente coexistirem dor no coto de amputação e DF sugere que eventos periféricos serão importantes no desenvolvimento de DF (11). Quando se observou que a manipulação do coto influenciava a DF, vários investigadores propuseram que a estimulação das terminações nervosas no coto da amputação transmitiria informação ao cérebro, e que este atribui essas sensações à parte do corpo originalmente inervada (7,8,23) sendo reinterpretadas como DF (2).

Após a amputação e secção do nervo, ocorre uma degeneração retrógrada e um encurtamento dos neurónios aferentes como resultado da lesão, do edema e da tentativa de regeneração do axónio (3,5,6,10). As fibras da extremidade seccionada podem crescer e formar nódulos, denominados neuromas, que geram impulsos anormais. Neste fenómeno, conhecido como *sprouting*, as terminações das fibras A e C alargam-se e desorganizam-se, gerando impulsos ectópicos que aumentam após estímulos mecânicos e químicos inócuos (5,6,10). Assim, estes impulsos que ativam o SNC podem manter intacta a percepção da existência do membro e resultar em DF.

A percussão do coto ou de um neuroma podem induzir dor no coto e DF. Nystrom e Hagbarth (6) mostraram que percutir o neuroma está associado ao aumento da atividade aferente das fibras C e, conseqüentemente, ao aumento da dor. De forma consistente, outros estudos demonstraram que existe uma correlação inversa entre a intensidade da DF e o limiar de dor à

pressão do coto logo após a cirurgia (6). As fibras C estão na origem de descargas ectópicas com um padrão irregular lento associado à sobrerregulação ou à expressão *de novo* de canais de sódio, e à subregulação de canais de potássio (5). Por isso entende-se o porque é que, segundo Chabal (6), que a injeção de galamina, que aumenta a condutância do sódio, produz DF. Pelo contrário, a lidocaína, bloqueador não específico dos canais de sódio, quando injetada no neuroma ou tecido subjacente, bloqueia a DF (Figura 1).

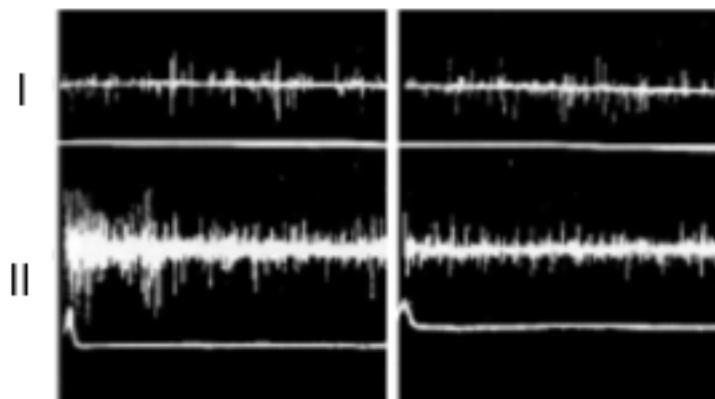


Figura 1 - Efeito da estimulação de um microeléctrodo no nervo mediano num paciente com DF após amputação da mão. Toques no neuroma do coto provocou DF. Em I) atividade com impulsos espontâneos no nervo mediano antes (esquerda) e depois (direita) do bloqueio com lidocaína. Em II) impulsos neuronais evocados pelo toque no neuroma antes (esquerda) e depois (direita) do bloqueio com lidocaína. Adaptado de (3).

A hipótese periférica é também apoiada pelo facto de que, ao examinar o coto, frequentemente são encontrados achados patológicos que podem ser causa de dor: distúrbios da circulação, infeção, exostoses ou neuromas (5,7). A DF é mais vezes observada em pacientes com patologia no coto, sendo que a dor dela decorrente ocorre em simultâneo, em termos de frequência e intensidade, com a DF. Além disso, nalguns casos, a remoção cirúrgica dos neuromas provoca alívio da DF (6).

No entanto, já em 1940, vários autores propuseram que a DF não podia ser explicada somente pelos mecanismos periféricos (2). Esta teoria não só não explica por que a manipulação do coto resulta na percepção de dor e não de sensação inócua, mas também por que motivo o resultado daquela manipulação seja percebido no “fantasma” e não no membro residual.

Apesar destes estudos revelarem que os fatores periféricos desempenham um papel importante na DF, existem evidências que demonstram que eles não são o principal elemento desencadeante: primeiro, a DF está presente em muitos pacientes imediatamente após a cirurgia, antes de surgirem outras complicações ou de se formarem neuromas (2,3,5,8,24). Razão adicional reside no facto de a anestesia local no coto não eliminar esta dor em todos os casos (3). Por outro lado, a DF pode estar presente na ausência de dano do nervo, como na aplasia congénita do membro, ou quando a informação periférica está bloqueada, como na lesão medular (25,26).

Independentemente de existirem provas contrárias à sua pertinência, esta teoria está na base de algumas terapias com sucesso analgésico, como a massagem e a estimulação elétrica do coto (8).

Teoria Central Medular

Em 1945, alguns autores atribuíram a DF a um padrão de disparos anormais pelos interneurónios do corno dorsal da medula (2,27). Argumentaram que um circuito fechado, auto-sustentável e ressonante seria formado em consequência da estimulação periférica crónica e à não receção de impulsos inibitórios (2,28). Quando esses impulsos não regulados atingissem o cérebro, seriam sentidos como dolorosos (2). Uma vez estabelecidos estes circuitos, a remoção cirúrgica da fonte periférica já não teria qualquer efeito e não eliminaria a dor (7). A atividade simpática, que também pode ser causada por sofrimento emocional, poderia ampliar estes padrões de disparo, devido à elevação de epinefrina circulante (3,24). Este facto explica em parte, porque fatores emocionais podem ser considerados desencadeantes e modeladores de manifestações clínicas.

A teoria do “*Gate Control*” publicada em 1965 por Melzack e Wall (28-31), propôs que o corno dorsal da medula espinhal agiria como um “portão”, que permite ou impede a transmissão sináptica de impulsos nervosos de fibras periféricas para as centrais. A estimulação das fibras A β bloquearia a transmissão dos estímulos veiculados pelas fibras C. Este processo seria ainda influenciado por impulsos descendentes vindos do cérebro. Após um grande número de fibras periféricas serem danificadas, a inibição pré-sináptica das aferências pelo sistema de portão não ocorreria. Neste caso, as aferências dolorosas que chegariam através das fibras A δ e C remanescentes, seriam transmitidas sem controlo, aumentando a atividade neuronal auto-sustentável causando dor (7).

De acordo com ambas as teorias explicadas, a DF será resultante da sensitização do sistema nervoso. A perda de impulsos aferentes, juntamente com a formação de neuromas e o *sprouting* de células ganglionares da raiz dorsal levaria à irritação do corno dorsal da medula espinhal, podendo induzir alterações na estrutura sináptica (17,32). Ocorre uma hiperexcitabilidade com diminuição dos processos inibitórios e alterações estruturais nas terminações nervosas sensoriais primárias, interneurónios e projeções neuronais (3,5,10,33,34). Interneurónios GABAérgicos e glicinérgicos podem contribuir para a hiperexcitabilidade da medula espinhal, quando são destruídos por descargas rápidas vindas do tecido lesado ou por sofrerem um *switch* de inibitório para excitatório devido à influência de fatores neurotróficos do cérebro (3,22). Adicionalmente verifica-se uma subregulação dos recetores opióides nos terminais aferentes primários e nos neurónios intrínsecos da medula (5). Por esta razão, a colecistoquina, um recetor inibitório de opioide endógeno, está sobrerregulado, ampliando o efeito não inibitório (5).

Habitualmente a estimulação dos aferentes nociceptivos primários libertam neurotransmissores como o glutamato, que se liga aos receptores pós-sinápticos AMPA, originando potenciais de duração muito limitada. Quando há estimulação intensa e repetida, o glutamato passaria também a ligar-se a recetores NMDA dos neurónios de segunda ordem (3,6,10,17,35,36), desencadeando potenciais de longa duração. Se as fibras A β sofrerem uma mudança fenotípica para fibras nociceptivas, ganham a capacidade de libertarem substância P (3,36,37). Neste caso aferências veiculadas pelas fibras A β , habitualmente inócuas, ou mesmo inibidoras segundo a teoria do *gate control*, passariam a participar na sensitização dos neurónios pós-sinápticos e a contribuir para a DF (22,33).

A agravar este fenómeno, ocorre uma reorganização anatómica com degeneração das fibras C na lâmina II, o que leva as fibras A β a fazerem sinapse nesta área, quando fisiologicamente as suas terminações o fazem apenas nas lâminas III e IV (3,6,26). Assim, as fibras A β que recebem informação de baixo limiar passam a transmitir informação como se fossem de alto limiar, o que terá como consequência a percepção de estímulos táteis como sendo dolorosos, ou seja, clinicamente manifestando-se com alodinia (5).

É concebível que em certos pacientes, nos quais a sensitização tenha sido mais intensa, mecanismos centrais possam subsequentemente ajudar a mantê-la, mesmo na ausência de qualquer aferência nociceptiva adicional. Clinicamente manifesta-se por dor crónica, hiperalgesia mecânica e por expansão dos campos recetivos periféricos (6).

O facto de alguns pacientes não apresentarem mudanças acentuadas na sensibilidade do coto, apesar da DF considerável, pode ser consistente com esta reorganização medular (6). Defensores da teoria medular citam o sucesso de cirurgias ablativas medulares em vários casos, e atribuem a existência de vias alternativas para os tratamentos mal sucedidos (7).

Todavia, estas alterações, que se iniciam uma a duas semanas após a amputação, não explicam os casos que apresentam dor imediatamente após a cirurgia de amputação (7).

Apesar da limitada evidência direta sobre os mecanismos espinhais em humanos, dados experimentais baseados em modelos animais mostram que alterações medulares desempenham provavelmente um papel importante na dor neuropática, incluindo a DF (36).

Teoria Central do Cérebro

Após a amputação existe uma reorganização das estruturas somatossensoriais primárias, do córtex motor e das estruturas subcorticais. Da pesquisa efetuada, esta parece ser a explicação mais citada como sendo a etiologia da DF (6,38,39). Áreas do córtex somatossensorial, que previamente correspondiam ao membro ausente, começam a receber informação sensorial de outras áreas do corpo que apresentam sinapses adjacentes (Figura 2). Pensa-se que a DF possa resultar em consequência de erros que ocorrem neste processo de remapeamento (10,40-42). O córtex somatossensorial primário é conhecido por estar envolvido no processamento da dor, e pode ser um elemento significativo para discriminar as características sensoriais daquela experiência. Existem ainda relatos de que a DF foi abolida após a remoção cirúrgica de partes do córtex somatossensorial primário e que a estimulação deste evoca aquela dor (3).

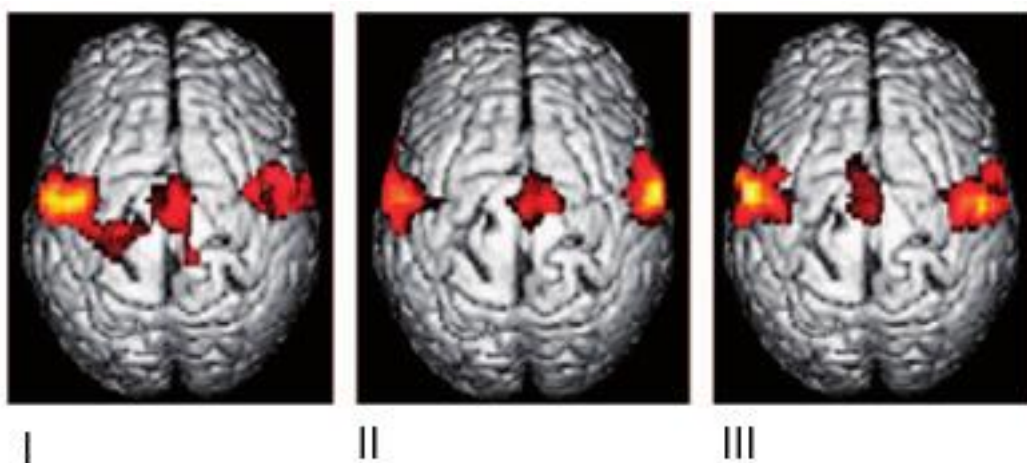


Figura 2 - Reorganização do córtex somatossensorial primário e motor em pacientes que fizeram amputação de um braço com DF (I) e sem DF (II), e um controlo saudável (III). Em amputados com DF ocorreu um deslocamento da representação da boca na representação da mão. Adaptado de (3).

Riddoch (7) aventou a hipótese de que a representação cortical e a imagem corporal desenvolvem-se ao longo do tempo, como resultado de aferências periféricas provenientes de todos os sentidos. Esta imagem corporal torna-se uma parte permanente da percepção pessoal e mantém-se inalterada após a amputação. Serão estas células corticais as responsáveis pelo fenómeno fantasma. O controlo cortical é evidenciado pelo fato de que pacientes com membro amputado conseguem por vezes evocar o “fantasma” e movê-lo voluntariamente. Partes do corpo que apresentam uma maior representação cortical, como os dedos, persistem por mais tempo. Objetos que sejam incorporados na representação cortical, como relógios e anéis, encontram-se frequentemente envolvidos no fantasma.

Uma experiência demonstrou que após a amputação de um dígito num macaco adulto, existe uma invasão das áreas neuronais adjacentes para a área onde o dígito estava representado. Estes resultados são consistentes com as alterações neuroplásticas no córtex motor primário e no córtex somatossensorial primário (5,6). Curiosamente, esta reorganização também já foi observada em humanos através de técnicas de magnetoencefalografia, que revelaram uma forte correlação entre a DF e a extensa reorganização cortical (6,43,44). Um desses casos foi observado por Ramachandran (3), em que em pessoas com braço ou mão amputados foi possível provocar a sensação fantasma pela estimulação da face ipsilateral da amputação (45,46), existindo uma correspondência ponto a ponto entre o local da estimulação da face e a DF (43,47). O estudo imagiológico revelou que a representação da boca se encontrava no local da mão amputada no córtex somatossensorial (3,38). Também foi demonstrado que quanto maior a alteração da representação, maior a DF (3) (Figura 3).

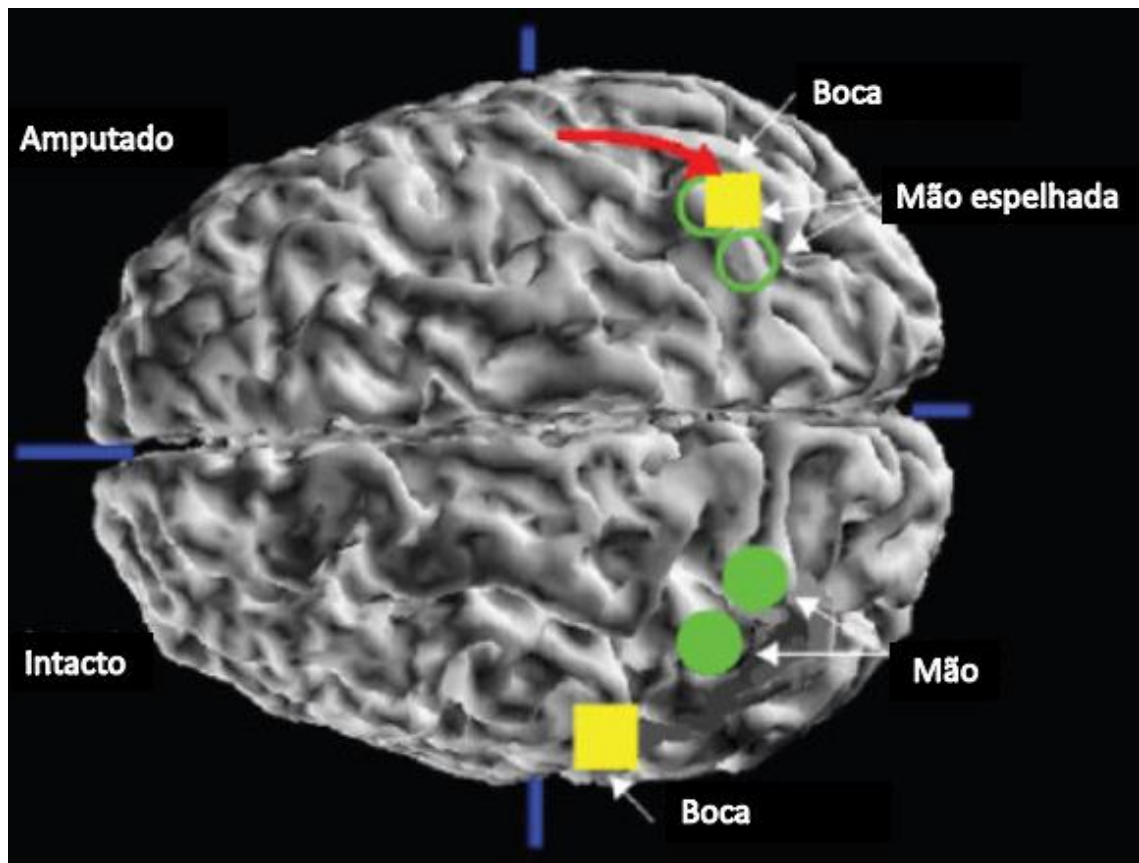


Figura 3 - Reorganização do córtex somatossensorial num indivíduo com DF após amputação do membro superior. Esta imagem mostra a localização das áreas da mão e boca no hemisfério contralateral à amputação. A representação da mão do lado amputado foi deslocada para a área responsável pela boca. Adaptado de (3).

Estas alterações corticais podem ser revertidas pela eliminação das aferências periféricas do coto, e num estudo de Birbaumer a anestesia periférica eliminou completamente a reorganização cortical e a DF em 50% dos pacientes do estudo (3,47). O mesmo estudo sugere que, nalguns indivíduos, a reorganização cortical e a DF podem ser mantidas pelas aferências periféricas, enquanto noutros indivíduos uma alteração central, possivelmente intracortical, parece revelar-se mais importante (3).

Muitas terapias para a DF baseiam-se na ideia de que alterações plásticas após a amputação são maladaptativas e tentam normalizar as representações corticais (38).

De certa forma, o grande problema da teoria central é a sua incapacidade de distinguir sensação fantasma da DF (38). Contudo, modelos computacionais de desaferenciação sugerem que fatores periféricos podem aumentar a reorganização central das redes neuronais. Assim, as aferências anormais, que podem ser originadas por neuromas no membro residual,

aumentam em muito a reorganização do “mapa central”, indicando que os fatores periféricos e centrais podem interagir na criação da experiência da DF (3).

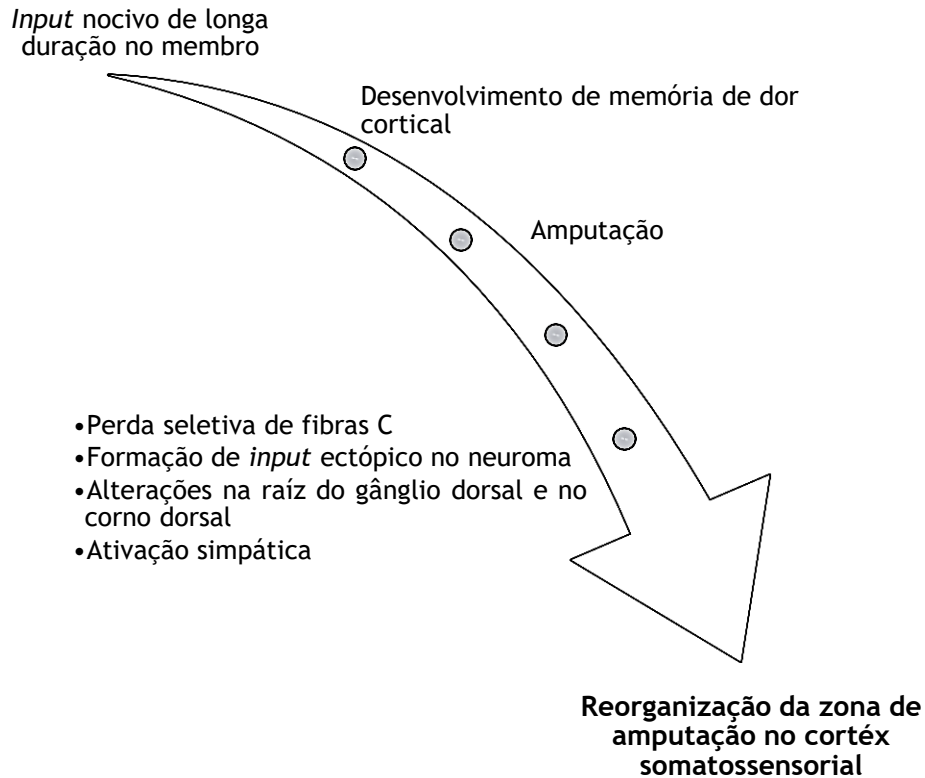


Figura 4 - Diagrama esquemático da interação entre as áreas envolvidas na formação da dor fantasma. Adaptado de (3).

Teoria da Neuromatriz

Roland Melzack (42,48) introduziu a Teoria da Neuromatriz para explicar a sensação e DF percebidas no membro amputado. Esta teoria decorre naturalmente da teoria periférica e das teorias centrais, integrando elementos de ambas. Sustenta a ideia da existência duma matriz neuronal que integra aferências geradas em diferentes partes do corpo, e também incluindo elementos do córtex somatossensorial, do sistema límbico, visual e cortico-talâmicos (2,3,12).

A neuromatriz inclui três dimensões diferentes da dor: sensorial, cognitiva e afetiva (8).

A consciência interna do corpo é criada ao nível cerebral, sendo ativada por impulsos perceptuais. O termo neuroassinatura, que é específico para cada indivíduo (3), foi proposto por Melzack (2,48) para se referir ao padrão gerado pelo cérebro, o qual é constantemente atualizado pela consciência, pelo corpo e pela auto-percepção. O autor afirma que a DF é gerada pela privação de várias aferências que deveriam originar-se no membro em falta para a neuromatriz, causando assim a formação de uma assinatura anormal (8). Como tal, após a amputação, a informação recebida pela neuromatriz altera os padrões gerados pela mesma, o que resulta numa eferência que será sentida como DF. A aferência anormal pode resultar tanto da falta de informação sensorial normal após a amputação, como de percepção de informação excessiva devido à hiperexcitabilidade dos nervos lesados (2,3). Estes conduzem a uma neuroassinatura alternativa e à experiência de “fantasma”, que pode ser ou não doloroso.

Terapêuticas com terapia pelo espelho e a da imagem guiada / “realidade virtual” sustentam esta teoria, sendo que a primeira utiliza informação visual e a segunda também informação doutros sentidos, como o tato e ou a audição. Obtém-se a reestruturação do esquema corporal com o envio de estímulos exteroceptivos e proprioceptivos para a neuromatriz que repõem os impulsos que outrora foram silenciados pela amputação do membro (14).

Melzack (3) argumenta que os componentes primários da neuromatriz devem ser geneticamente programados, apesar de a experiência poder adicionar ou eliminar, fortalecer ou enfraquecer as sinapses existentes. Cita casos em que indivíduos com aplasia congénita do membro experienciam sensação e DF, sendo a base genética a única explicação, uma vez que nestas situações o membro nunca forneceu informação à matriz (2).

No entanto, esta teoria pode ser criticada em várias vertentes. Os mecanismos propostos são quase impossíveis de testar, pois a neuromatriz é por definição difusa. A teoria fornece a explicação plausível para a sensação fantasma, particularmente em casos de aplasia congénita do membro, onde não existe lesão do sistema nervoso periférico. Contudo, não clarifica porque a DF ocorre em resposta ao *output* vindo da matriz, e não ser apenas uma sensação fantasma. Mais ainda, a teoria da neuromatriz não fornece nenhuma explicação para o facto de alguns amputados não sentirem DF (2,3).

Teoria Psicogénica

Os fatores psicológicos, apesar de não parecerem ser etiológicos, podem afetar o curso e a severidade da dor. Um cenário provável é que não só se reorganizam nas áreas envolvidas nas características sensoriais e discriminativas da dor, mas também no giro do cíngulo e no córtex frontal (3,5).

Parkes e Napier propuseram que os aspetos integrantes da DF podem ser explicados pela estrutura psicológica do indivíduo. Teorias psicológicas têm atribuído a dor crónica a distúrbios da personalidade, depressão mascarada, culpa, fadiga, ansiedade, medo, insónia, privação ou trauma na infância, hostilidade reprimida e agressão (2). A personalidade pré-existente tem também sido citada como um aspeto importante no desenvolvimento de DF (2).

Parkes (8) encontrou uma relação positiva entre a DF persistente e dois tipos de personalidade: a rígida, com resistência à mudança, e a autoconfiante, que consiste em querer assumir todas as responsabilidades. A presença destes traços pode ser preditora de DF (2,8).

Weiss e Fishman (49) sugeriram que a DF resulta duma negação individual da perda do membro, sendo assim explicada como funcional, o que “reforça” a presença do membro. Szasz (7) interpreta a DF como uma negação do afeto ligado à perda, em vez duma negação da própria perda. Simmel (7) argumenta que a DF pode persistir por décadas, quando o amputado já se teria ajustado e aceitado a perda. Os pacientes que sofrem de dor pré-operatória severa podem já ter aceitado a amputação, ou estar aliviados por ela. O autor concluiu que quando a negação é persistente, o paciente nega não apenas a dor, mas igualmente a sensação fantasma (7).

Num estudo realizado por Tippens (50), foram identificados alguns fatores que intensificam e têm tendência em tornar crónica a DF, como a ansiedade, a depressão, a reação histérica à perda do membro e um grau elevado de hostilidade (8).

Pucher, Kickinger & Frischenschlager (51) descreveram uma correlação significativa entre estratégias de *coping* e a DF. Pacientes com falta de estratégias de *coping*, que temem o pior, são mais afetados com episódios de dor do que pacientes que apresentam estratégias de *coping* mas eficientes (3,7).

Conclusão

Baseado na literatura revista, conclui-se que vários mecanismos estarão envolvidos no desenvolvimento e manutenção da DF. É possível que as primeiras alterações tenham lugar na periferia onde as terminações nervosas são sensibilizadas pela dor pré-amputação e pela lesão nervosa. A observação clínica que a DF se pode desenvolver logo após a amputação, sugere que outros fatores, para além da formação do neuroma, aparecimento de atividade ectópica, sobrerregulação dos canais de sódio e alterações nos campos recetivos contribuam para o desenvolvimento precoce desta dor (36). A não eliminação da DF crónica pelo bloqueio periférico e pela remoção do neuroma sugere que alterações mais centrais estarão envolvidas.

Os fatores supraespinhais também são importantes para a dor após amputação, uma vez que alterações nas sinapses nervosas sensibilizadas e reorganizadas aumentam a atividade do sistema nervoso e desencadeiam alterações secundárias no processamento somatossensorial. A reorganização do mapa cortical do corpo parece ser um elemento importante para distinguir sensações fantasmas dolorosas de não-dolorosas. No entanto, a extensão em que estas alterações neurológicas dependem de fatores periféricos, da medula espinhal ou da constituição genética ainda não é clara (22).

Continuam a faltar evidências e uma explicação clara porque alguns indivíduos desenvolverem DF e outros não, de certas DF diminuírem ao longo do tempo e outras persistirem, e quais as reações moleculares e biológicas que estão envolvidas neste fenómeno (52). Melhor compreensão dos mecanismos subjacentes à DF e respetivas interações necessitam de ser examinadas com maior pormenor em humanos e em modelos animais de dor relacionada com amputação, pois nenhum mecanismo aventado explica cabalmente todo este fenómeno.

O papel dos fatores genéticos ou da expressão de genes ainda está mal estudado. A identificação de genes relevantes para o desenvolvimento da DF constitui um passo importante e poderá ajudar na identificação dos fatores predisponentes para a DF, assim como para o desenvolvimento de novas intervenções preventivas ou terapêuticas.

Referências

1. IASP. Dor pós-amputação [Internet]. 2014. Available from: http://iasp.files.cms-plus.com/AM/Images/GYAP/Neuropathic/postamputation_pain-pt.pdf
2. Hill A. Phantom limb pain: a review of the literature on attributes and potential mechanisms. *J Pain Symptom Manage*. 1999;17(2):125-42.
3. Flor H. Phantom-limb pain : characteristics , causes , and treatment. *Lancet Neurol*. 2002;1(July):182-9.
4. Blumenthal S. Le traitement de la douleur au quotidien: la douleur fantôme. Société suisse pour l'étude de la douleur. 2003;
5. Angarita MAM, Villa SC, Fernando O, García RG, Sieger FAS. Pathophysiology and treatment of phantom limb pain. *Colomb J Anesthesiol*. 2014;2(1):40-6.
6. Nikolajsen L, Jensen TS. Phantom limb pain. *Br J Anaesth* [Internet]. 2001;87(1):107-16. Available from: <http://bj.oxfordjournals.org/content/87/1/107.abstract>
7. Postone N. Phantom limb pain. A review. *IntJPsychiatry Med*. 1987;17(1):57-70.
8. Ardelean AR, Dafinoiu I. Etiopathogenetic Explanations and Treatment Options in Phantom Limb Syndrome. A Literature Review. *Procedia - Soc Behav Sci* [Internet]. 2015;187:307-11. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877042815018509>
9. Weinstein SM. Phantom limb pain and related disorders. *Neurol Clin*. 1998;16(4):919-35.
10. Kearsley A, Neil MJE. Phantom limb pain [Internet]. *Anaesthesia Tutorial of the week*. 2011. Available from: <http://www.wfsahq.org/resources/login-register-to-access-our-virtual-library>
11. Nikolajsen L, Jensen TS. Phantom limb pain. *Curr Rev Pain*. 2000;4(2):166-70.
12. Pirowska A, Wloch T, Nowobilski R, Plaszewski M, Hocini A, Ménager D. Phantom phenomena and body scheme after limb amputation: A literature review. *Neurol Neurochir Pol* [Internet]. 2014;48(1):52-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pjnns.2013.03.002>
13. Mayeux R, Benson DF. Phantom limb and multiple sclerosis. *Neurology*. 1979;29(5):724-6.
14. Casale R, Alaa L, Mallick M, Ring H. Phantom limb related phenomena and their rehabilitation after lower limb amputation. *Eur J Phys Rehabil Med* [Internet].

- 2009;45(4):559-66. Available from:
<http://europepmc.org/abstract/med/20032915>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20032915>
15. Ziegler-Graham K, MacKenzie E, Ephraim P, Travison T, Brookmeyer R. Estimating the prevalence of limb loss in the United States: 2005 to 2050. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89(3):422-9.
 16. Bosmans JC, Geertzen JH, Post WJ, van der Schans CP, Dijkstra PU. Factors associated with phantom limb pain: a 31/2-year prospective study. *Clin Rehabil* [Internet]. 2010;24:444-53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20442256>
 17. Rouillet S, Nouette-Gaulain K, Brochet B, Sztark F. Douleur du membre fantôme: de la physiopathologie à la prévention. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2009;28(5):460-72.
 18. Hanley MA, Jensen MP, Smith DG, Ehde DM, Edwards WT, Robinson LR. Pre-amputation Pain and Acute Pain Predict Chronic Pain After Lower Extremity Amputation. *J Pain*. 2007;8(2):102-9.
 19. MacIver K, Lloyd D. Management of Phantom Limb Pain. In: Murray C, editor. *Amputation, Prosthesis Use, and Phantom Limb Pain: An Interdisciplinary Perspective* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2010. p. 157-73. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-0-387-87462-3_11
 20. Foell J, Flor H. Phantom Limb Pain. In: Moore RJ, editor. *Handbook of Pain and Palliative Care: Biobehavioral Approaches for the Life Course* [Internet]. Springer-Verlag New York; 2013. p. 417-30. Available from: <http://www.springerlink.com/index/10.1007/978-1-4419-1651-8>
 21. Richardson C. Phantom Limb Pain; Prevalence, Mechanisms and Associated Factors. In: Murray C, editor. *Amputation, Prosthesis Use, and Phantom Limb Pain: An Interdisciplinary Perspective* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2010. p. 137-56. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-0-387-87462-3_10
 22. Flor H, Nikolajsen L, Staehelin Jensen T. Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2006;7(11):873-81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17053811>
 23. Devor ST, Faulkner JA. Regeneration of new fibers in muscles of old rats reduces contraction-induced injury. *J Appl Physiol* [Internet]. 1999 Aug 1;87(2):750 LP-756. Available from: <http://jap.physiology.org/content/87/2/750.abstract>
 24. P.D. Wall MF. Effects of capsaicin applied locally to adult peripheral nerve. I. *Physiology of peripheral nerve and spinal cord*. Pain. 1981;363-77.
 25. Curt A, Yengue CN, Hilti LM, Brugger P. Supernumerary phantom limbs in spinal cord injury. *Spinal Cord* [Internet]. 2011;49(5):588-95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sc.2010.143>

26. Hotz-Boendermaker S, Funk M, Summers P, Brugger P, Hepp-Reymond MC, Curt A, et al. Preservation of motor programs in paraplegics as demonstrated by attempted and imagined foot movements. *Neuroimage*. 2008;39(1):383-94.
27. Taylor NB. Pain Mechanisms. A Physiologic Interpretation of Causalgia and its Related States. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1945;101(4):567-8. Available from: <http://ajp.psychiatryonline.org>
28. Carlen PL, Wall PD, Nadvorna H, Steinbach T. Phantom limbs and related phenomena in recent traumatic amputations. *Neurology* [Internet]. 1978;28(3):211-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/564474>
29. Feldman RS. Current Theories and Treatments Related to Phantom Limb Pain [Internet]. 1981. Available from: http://www.oandplibrary.org/op/pdf/1981_03_026.pdf
30. Wall, Patrick D; Melzack R. Pain Mechanisms: A New Theory. *Science* (80-). 1965;150(3699):971-9.
31. Melzack R. Gate Control Theory, On the Evolution of Pain Concepts. *Pain Forum* [Internet]. 1996;5(2):128-38. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1082-3174\(96\)80050-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1082-3174(96)80050-X)
32. Coderre TJ, Katz J. Peripheral and central hyperexcitability: differential signs and symptoms in persistent pain. *Behav Brain Sci* [Internet]. 1997;20(3):404-419-513. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10097003>
33. Ueda H. Molecular mechanisms of neuropathic pain-phenotypic switch and initiation mechanisms. *Pharmacol Ther*. 2006;109(1-2):57-77.
34. Lasch K, Lynch NT, Rutherford K, Sherman C, Webster D. Chapter 5: Psychological and cultural influences on pain and recovery from landmine injury. *Pain Med*. 2006;7(SUPPL. 2).
35. Woolf CJ, Thompson SWN. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* [Internet]. 1991;44(3):293-9. Available from: http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0025974775&partnerID=40&md5=1c771a8452376e7404b97d487cfd62d1%5Cnhttp://ac.e-ls-cdn.com/030439599190100C/1-s2.0-030439599190100C-main.pdf?_tid=1ac8a69a-6bbe-11e2-98e4-00000aab0f6c&acdnt=1359647681_d19883df
36. Nikolajsen L, Nielsen L, Svensson P, Cognitive-emotional JTS, Lemos A, Historically CB, et al. Postamputation pain : Studies on mechanisms. *Dan Med J* [Internet]. 2012;1-21. Available from: http://www.danmedj.dk/portal/pls/portal/!PORTAL.wwpob_page.show?_docname=9286992.PDF

37. Sandkühler J. Learning and memory in pain pathways. *Pain*. 2000;88(2):113-8.
38. Raffin E, Richard N, Giroux P, Reilly KT. Primary motor cortex changes after amputation correlate with phantom limb pain and the ability to move the phantom limb. *Neuroimage*. 2016;130:134-44.
39. Larbig W, Montoya P, Flor H, Bilow H, Weller S, Birbaumer N. Evidence for a change in neural processing in phantom limb pain patients. *Pain*. 1996;67(2-3):275-83.
40. Melzack R. Evolution of the neuromatrix theory of pain. In: *Third World Congress of World Institute of Pain*. 2004. p. 85-94.
41. Moseley GL. Graded motor imagery for pathologic pain: A randomized controlled trial. *Neurology*. 2006;67(12):2129-34.
42. Melzack R. Phantom limbs. *Sci Am*. 1992;266(4):120-6.
43. Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, et al. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* [Internet]. 1995;375(6531):482-4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/375482a0>
44. Flor H, Elbert T, Mühlnickel W, Pantev C, Wienbruch C, Taub E. Cortical reorganization and phantom phenomena in congenital and traumatic upper-extremity amputees. *Exp Brain Res*. 1998;119(2):205-12.
45. Ramachandran VS, Stewart M, Rogers-Ramachandran DC. Perceptual correlates of massive cortical reorganization. *Neuroreport* [Internet]. 1992;3(7):583-6. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Perceptual+correlat+es+of+massive+cortical+reorganization#0>
46. Ramachandran VS, Altschuler EL. The use of visual feedback, in particular mirror visual feedback, in restoring brain function. *Brain*. 2009;132(7):1693-710.
47. Birbaumer N, Lutzenberger W, Montoya P, Larbig W, Unertl K, Töpfner S, et al. Effects of regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. *J Neurosci* [Internet]. 1997;17(14):5503-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9204932>
48. Melzack R. Phantom limbs and the concept of a neuromatrix. *Trends Neurosci*. 1990;13(3):88-92.
49. Weiss SA, Fishman S. Extended and Telescoped Phantom Limbs in Unilateral Amputees. *J Abnorm Soc Psychol*. 1963;66(5):489-97.
50. Curelli A, Antoine P. Douleur du membre fantôme : influence des facteurs psychologiques. *J Thérapie Comport Cogn* [Internet]. 2004;14:44. Available from: http://www.adepa.fr/wp-content/uploads/2011/07/memoire_anne_curelli.pdf

51. Pucher I, Kicking W, Frischenschlager O. Coping with amputation and phantom limb pain. *J Psychosom Res.* 1999;46(4):379-83.
52. Nikolajsen L, Jensen TS. Phantom Limb Pain. *Curr Rev Pain.* 2010;16(5):9-11.