

# Revisão Sistemática sobre Tratamento Medicamentoso para Dor no Membro Fantasma

*Systematic Review for Drug Treatment in Phantom Limb Pain*

*Sara Socorro Faria<sup>1</sup>, Pedro Leme Silva<sup>2</sup>*

## RESUMO

**Objetivo.** Realizar revisão sistemática da literatura sobre as possíveis condutas farmacológicas utilizadas para tratamento da dor do membro fantasma. **Método.** A estratégia de busca foi realizada nas bases de dados eletrônicas Cochrane, Pubmed e Lilacs através da consulta de descritores específicos. A busca consistiu de artigos apresentados na íntegra, escritos em inglês ou espanhol, adultos humanos de ambos os sexos, publicados no período de 1990 a 2012. **Resultados.** Após a aplicação dos critérios de exclusão, foram selecionados 20 artigos. Através da análise, verificou-se que existem possibilidades terapêuticas positivas a curto prazo a serem utilizadas, dentre elas destacam-se os opióides, gabapentina e a quetamina. A morfina (oral e intravenosa) foi eficaz na diminuição da intensidade da dor a curto-prazo. Com exceção da memantina, os antagonistas do receptor NMDA, morfina e a quetamina apresentaram efeitos analgésicos. Entretanto, os resultados obtidos com a gabapentina em termos de alívio da dor não foram significativos. O direcionamento da eficácia da calcitonina e dextrometorfano necessitam maiores esclarecimentos. **Conclusão.** A morfina e a quetamina demonstraram ser eficazes como analgésicos de curta duração. Maiores estudos tornam-se necessários para esclarecer os reais benefícios da amitriptilina, o cloridrato de tramadol, memantina e a toxina botulínica. Intervenções em pesquisas com maior número de participantes são importantes, a fim de estabelecer recomendações na prática terapêutica.

**Unitermos.** Amputação, Fármacos, Revisão Sistemática.

**Citação.** Faria SS, Silva PL. Revisão Sistemática sobre tratamento medicamentoso para dor no membro fantasma.

## ABSTRACT

**Objective.** To perform a systematic review of the literature on the possible pharmacological strategies used phantom limb pain. **Method.** The survey was held in electronic databases, Pubmed and Lilacs Cochrane through consultation by specific MeSH terms. It was for articles submitted in full, written in English or Spanish, adult human, both sexes, published between 1990 and 2012. **Results.** After the exclusion criteria application, 20 studies were selected. Thorough their analysis, it was found that there are positive pharmacological therapeutic possibilities in the short term to be used, among them include opioids, gabapentin and ketamine. Morphine (oral and intravenous) was effective in decreasing the intensity of the pain in the short term. Excluding memantine, NMDA receptor antagonists, morphine and ketamine showed analgesic effects. However, the results obtained with gabapentin in relation to pain relief were not significant. The targeting of the efficacy of calcitonin, and dextromethorphan requires further studies. **Conclusion.** Morphine, and ketamine demonstrated to be effective as short analgesics. Further studies are necessary to clarify the real benefits of amitriptyline, tramadol hydrochloride, memantine and botulinum toxin. Interventions in studies with larger numbers of participants are important in order to establish recommendations on therapeutic practice.

**Keywords.** Amputation, Drugs, Systematic Review.

**Citation.** Faria SS, Silva PL. Systematic Review for Drug Treatment in phantom limb pain.

Trabalho realizado no Programa de Mastologia, Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia-GO, Brasil.

1. Fisioterapeuta, aluna do Programa de Mastologia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia-GO, Brasil.
2. Fisioterapeuta, Professor Adjunto de Fisiologia, Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

**Endereço para correspondência:**

Sara Socorro Faria  
Universidade Federal de Goiás  
1º Avenida s/n – Setor Leste Universitário  
CEP 74605-050, Goiânia-GO, Brasil.  
Fone/Fax: (62) 3945-4769  
E-mail: sarasfaria@gmail.com

Original  
Recebido em: 17/04/13  
Aceito em: 16/04/14  
Conflito de interesses: não

## INTRODUÇÃO

O Dados recentes indicam que aproximadamente 1,5 milhão de pessoas amputadas vivem nos Estados Unidos, dentre as quais se destacam as amputações de membros inferiores<sup>1</sup>. Da mesma forma que para a sensação fantasma (SF), a taxa de prevalência da dor do membro fantasma (DMbF) para todos os tipos de amputação varia consideravelmente na literatura, situando-se entre 40 e 85%<sup>2-4</sup>. Os dados epidemiológicos brasileiros sobre a incidência e prevalência da DMbF são desconhecidos. Esta ampla variação pode ser atribuída ao tipo de população, local de amputação, desenho do estudo e método de avaliação clínica dos indivíduos. Além disso, a falta de critérios claros para a definição de DMbF e diferenças no limite de corte utilizadas para avaliação de dor podem contribuir para a alta variabilidade da prevalência<sup>5</sup>. Sendo assim, cabe definir sensação fantasma como qualquer sensação de presença do membro (sendo mais vívida na extremidade distal), em contraste com a dor fantasma, um tipo particular de dor neuropática, geralmente de difícil tratamento, originado de uma lesão primária no sistema nervoso periférico ou central. Tal experiência varia em intensidade, qualidade, localização, freqüência e padrão temporal<sup>5,6</sup>. Embora as dores no coto e no membro fantasma sejam discutidas como sendo entidades independentes, dados recentes indicam que elas possam estar relacionadas<sup>7</sup>.

A amputação de um membro induz alterações plásticas nos córtices sensorial e motor primário (S1 e M1, respectivamente)<sup>7</sup>. Os mecanismos subjacentes à DMbF não são totalmente conhecidos, apesar das diversas pesquisas realizadas nesta área. Os resultados obtidos sobre a dor neuropática com modelos animais têm, todavia, contribuído para um entendimento mais aprofundado, evidenciando-se que as lesões nervosas são seguidas por um número de mudanças morfológicas, fisiológicas e químicas, tanto no sistema nervoso central quanto no periférico. A DMbF é uma característica complexa influenciada tanto pela natureza do dano neural quanto por fatores psicossociais e predisposição genética<sup>8</sup>. A deafferentação de um membro leva a formação de neuromas no coto. Estes possuem uma atividade anormal em resposta a estímulos mecânicos, químicos ou atividade espontânea, tornando-se uma fonte de informações aferentes para o

corno posterior da medula. Os neuromas na periferia demonstram atividade evocada espontânea e anormal, que pode ser resultado de um aumento da expressão de canais de sódio<sup>9</sup>. Nas células do gânglio da raiz dorsal (GRD), ocorrem mudanças similares<sup>9</sup>. Acredita-se que o aumento da barragem aferente originada por células GRD, assim como os neuromas induzem mudanças a longo prazo em neurônios que se projetam centralmente no corno dorsal da medula espinal (CDME)<sup>10</sup>.

Embora diversas abordagens medicamentosas tenham sido propostas para o tratamento do quadro algico pós-amputação, há falta de eficácia no prognóstico clínico de pacientes submetidos à amputação. Sendo assim, o objetivo do presente estudo consiste em verificar a eficácia das intervenções farmacológicas (analgésicas e anestésicas) no tratamento da dor fantasma de amputados e associar os possíveis fatores relacionados à falta de eficácia.

## MÉTODO

Realizou-se uma revisão sistemática da literatura referente aos estudos de delineamento prospectivos e randomizados, com enfoque populacional e hospitalar. A busca foi realizada em fevereiro de 2013, nas bases de dados computadorizadas PubMed, Cochrane Pain, Palliative Supportive Care Review Group (PaPaS) Trials Register, Cochrane Controlled Trials Register (CENTRAL, *The Cochrane Library*) e LILACS.

Os limites utilizados para a pesquisa bibliográfica foram: publicações em idiomas inglês ou espanhol, humanos, ambos os sexos, adultos, pesquisados no período de 1990 a 2012. Foram delimitados os últimos 22 anos, uma vez que a Cochrane Library realizou ampla investigação sobre os fatores associados ao desenvolvimento de DMbF, bem como intervenções farmacológicas e anestésicas que objetivaram o seu controle algico, conforme as evidências científicas disponíveis até 2010<sup>11</sup>. Os termos de busca usados para a obtenção dos estudos foram: “*neuropathic pain*” [Mesh terms], “*phantom limb pain*” [Mesh terms], “*residual limb pain*” [Mesh terms], “*stump pain*” [Mesh terms] combinados entre si baseados em operadores booleanos. Em uma pré-análise da busca, foram encontrados diversos estudos, entre ensaios randomizados e não-randomizados. Entretanto, o objetivo do estudo foi a comparação de intervenções farmacológicas (analgésicas

e anestésicas) na DMbF, onde a causalidade pudesse ser evidenciada. Portanto, os estudos não-randomizados foram retirados da busca. Tal estratégia foi utilizada porque diversos estudos que compararam estratégias medicamentosas não informavam de forma clara se os pacientes foram submetidos ou não submetidos a uma randomização prévia.

Os artigos selecionados foram analisados e submetidos aos critérios de inclusão e exclusão ilustrados no Quadro 1. Aqueles selecionados foram submetidos a um roteiro de avaliação que considerou as características do estudo (tipo e desenho da pesquisa, o ano e o local de realização, os grupos e as intervenções utilizados no estudo, o seu tempo de duração e métodos de avaliação); participantes (número de participantes, média de idade, objetivos do estudo – dosagem e via de administração do fármaco); principais desfechos clínicos. Vale ressaltar que tal análise segue critérios preconizados pela diretriz PRISMA<sup>12</sup>.

## RESULTADOS

A estratégia de busca localizou 590 publicações. Após a exclusão dos artigos que não eram prospectivos e randomizados, duplicatas, artigos não apresentados na íntegra, e cuja temática não contemplava nossa aborda-

gem nesse estudo. Foram selecionados 20 estudos, sendo 18 na base Cochrane e dois na Pubmed (Figura 1). Tais artigos foram analisados de acordo com o ano de publicação, intervenções, intervalo de tempo, método de avaliação, objetivos e principais resultados (Quadro 2).

Sete grupos de medicamentos foram revistos, sendo eles: antagonistas do receptor *N-metil-D-aspartato* (NMDA), antidepressivos, anticonvulsivantes, anestésicos, opióides, calcitonina e toxina botulínica (Botox). Observou-se uma ampla heterogeneidade nas intervenções farmacológicas (com diferentes modos de aplicação – via oral, intravenosa e anestésica; variáveis de administração – minutos versus semanas), nas análises, efeitos adversos causados pelos medicamentos e esboços dos estudos.

A eficácia a curto e longo prazos das intervenções farmacológicas na DMbF foi observada para as situações clínicas: dor em geral, fatores psicossociais, sono, qualidade de vida, satisfação. Das sete classes de medicamentos analisadas, os opióides demonstraram relativa eficácia termoalgésica em relação à dor.

A ketamina e o dextrometorfano mostraram-se importantes no alívio da DMbF, corroborando com os efeitos ineficazes da memantina. Já a amitriptilina, calcitonina, anestésicos e toxina botulínica apresentaram dados indefinidos com tendência a eficácia analgésica

Critérios de Inclusão	Estudos randomizados, quase randomizados publicados nas bases de dados PubMed, Cochrane Pain, Palliative Supportive Care Review Group (PaPaS) TrialsRegister, Cochrane Controlled Trials Register; EMBASE e Lilacs entre 1990 e 2012;  Abordar intervenções farmacológicas (analgésicas e/ou anestésicas) objetivando o tratamento das dores do membro fantasma e no coto pós - amputação;  Pacientes adultos (idade maior ou igual a 18 anos, independente do sexo);  Pacientes submetidos à amputação de membros, independente da etiologia (traumática, vascular, cancerígena, pós-herpética).
Critérios de Exclusão	Dores no coto ou no membro fantasma avaliadas isoladamente;  Intervenções medicamentosas visando o controle algico de outros tipos de dores neuropáticas ou dor pós-amputação;  Experimentos com animais pós-amputação;  Relatos de caso, opinião, revisões e resumos.

**Quadro 1.** Critérios de inclusão e exclusão para revisão da literatura.

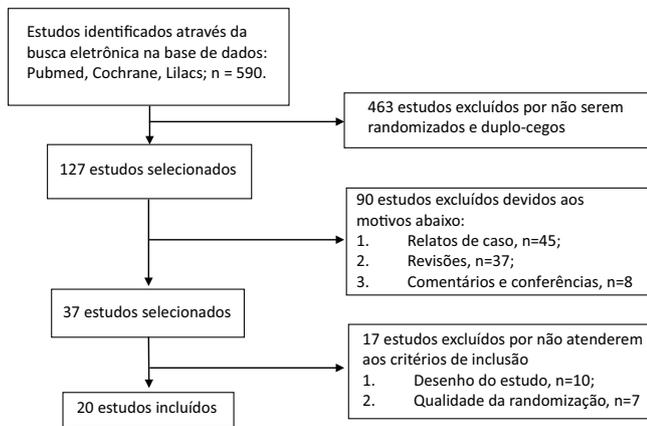


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção do estudo.

apenas a curto prazo. Cabe ressaltar ainda que os resultados foram baseados em amostras pequenas que variaram consideravelmente, assim como careceram de um prazo maior de investigação em termos de alteração na intensidade dolorosa, efeitos adversos e duração do acompanhamento/tratamento.

Verificou-se que a quetamina por via venosa, durante a fase crônica da dor fantasma alterou a intensidade de dor de forma favorável<sup>14,20,23</sup>. A morfina (oral e intravenosa) foi eficaz na redução da intensidade dolorosa a curto prazo, apresentando como principais reações adversas: obstipação intestinal, cansaço, tontura, vertigem, prurido e problemas respiratórios<sup>16</sup>. Excetuando-se a memantina, os antagonistas do receptor N-metil D-aspartato (NMDA)<sup>15,18</sup> (quetamina e dextrometorfano) apresentaram efeitos analgésicos significativos. A gabapentina não mostrou melhoras nos quesitos função, escore de depressão e ansiedade e qualidade do sono quando avaliados<sup>17</sup>. Efeitos adversos como sedação, náuseas, cefaleia, edema periférico se fizeram freqüentes, mas toleráveis pelos pacientes.

Considerando que os antidepressivos tricíclicos atuam em parte via bloqueio dos canais de sódio, seu mecanismo principal de ação envolve a ativação decrescente das vias inibitórias, através da recaptação de serotonina e noradrenalina. Sendo assim, a amitriptilina utilizada com outros medicamentos mostrou-se mais efetiva no controle da dor pós-operatória<sup>19</sup>.

Os estudos referenciados não documentaram o início da DMbF (precoce ou tardio), bem como não descreveram suas características. Grande parte das pesquisas foi limitada devido à pequena amostra e ao tempo de

condução da análise.

## DISCUSSÃO

### Fisiopatologia da dor do membro fantasma

A fisiopatologia das dores no coto e no membro fantasma após a amputação não é completamente compreendida; entretanto acredita-se que tanto o mecanismo periférico quanto o central contribua para os quadros de dor<sup>4,11</sup>. Os mecanismos periféricos incluem atividade neuronal ectópica originária das fibras aferentes em um neuroma e atividade espontânea em neurônios do GRD resultantes da ativação de subtipos de canais de sódio resistentes à tetrodotoxina (TTX-R) (ex: PN3/SNS e NaN/SNS2) que se manifestam em neurônios lesionados<sup>11</sup>. A reorganização cortical e a sensibilização da medula espinhal estão dentre os mecanismos centrais que podem originar e manter os quadros de dor pós-amputação<sup>28</sup>.

Na região supra-espinhal, acontece reorganização do córtex somatossensorial e têm-se visto que há uma correlação entre a DMbF e a quantidade de reorganização, embora não esteja claro se esta é um fator causal, uma consequência ou um epifenômeno da dor fantasma<sup>3</sup>.

Um aspecto particularmente importante da dor na lesão nervosa, incluindo a dor pós-amputação é o surgimento de fibras nervosas periféricas<sup>4</sup>. Quando um nervo periférico é lesionado, várias protuberâncias finas (“brotos”) começam a crescer da extremidade proximal, isto é, a parte continua conectada ao corpo da célula<sup>2</sup>. Em condições normais, estes “brotos” irão alongar-se para formar conexões com seus alvos periféricos correspondentes<sup>2</sup>. Isto não é possível após a amputação do membro, e como consequência, os brotos que estão regenerando formarão um emaranhado na extremidade do nervo, conhecido por “neuroma de amputação”<sup>2</sup>. No nível molecular, as extremidades de axônios atravessadas dentro dos neuromas contêm um acúmulo anormal de canais de sódio e moléculas associadas, tais como a anquirina G e a contactina, o que aumenta a expressão dos canais funcionais na membrana axonal. Este acúmulo pode desempenhar um papel na hiperexcitabilidade e na descarga espontânea observada dentro dos nervos lesionados, que pode gerar a alodinia, que por sua vez, pode ser explicada por uma transformação fenotípica de grandes fibras-A em fibras nervosas do tipo nociceptivas<sup>11</sup>. Esta mudança plástica na organização funcional da medula espinhal com a trans-

**Quadro 2.** Principais características dos estudos sobre intervenções medicamentosas em membros fantasma.

Autor, ano, local	População (n)	Intervenções	Intervalo de tempo	Média da idade	Método de Avaliação	Objetivos do estudo	Principais Resultados
Pinzur et al13, 1996; Illinois	21 Grupo 1: 11, bloqueio perineural com bupivacaína; Grupo 2: 10, bloqueio perineural com solução salina 0,9%	1) Infusão de bupivacaína; 2) Placebo (solução salina).	1993-1994	68,3 anos	Questionário estruturado	Determinar se a infusão contínua de cloridrato de bupivacaína reduz necessidades analgésicas, bem como a dor pós amputação de membro inferior.	A infusão de bupivacaína proporcionou redução da dor, mas não a dor fantasma referida no membro e no coto.
Nikolajsen et al14, 1996; Dinamarca	60 Grupo 1: 29, bupivacaína epidural e morfina; Grupo 2: 31, analgesia sistêmica; bupivacaína epidural e morfina	1) Bupivacaína – 3-7 ml/h; 2) Bolus de morfina – 2-8 mg (ajustadas para cada paciente)	1994-1996	Grupo 1: 72,8 anos; Grupo 2: 70,8 anos	EVA	Investigar a segurança e a eficácia da administração de bupivacaína e morfina durante analgesia peridural, bem como a intensidade de dorosa do membro fantasma e o consumo de opióides para alívio da dor pós-amputação.	O bloqueio peridural produziu semelhança no consumo de opióides pós-amputação em ambos os grupos.
Nikolajsen et al15, 2000; Dinamarca (Danish Pain Reserach Center)	15 Grupo 1: 9, Memantina; Grupo 2: 6, Placebo	1) Memantina intravenosa – doses crescentes de 5 mg/dia – até 20mg/dia; 2) Placebo (solução salina)	1997-1999	51 anos	EVA; Mc Gill Questionário; Testes sensorial e térmico; Alômetro de pressão.	Verificar a eficácia da administração de Memantina no controle da dor neuropática.	A dose média administrada foi de 80 ng/ml. A maior concentração consistiu de 159 ng/ml, sem efeitos colaterais significativos.
Huse et al16, 2001; Tubingen	22 Grupo 1: 11, Sulfato de Morfina; Grupo 2: 11, Placebo	1) Sulfato de morfina – 70 mg – 300 mg/dia – 4 semanas (VO); 2) Placebo.	12 semanas	50,58 anos	Escala MALT; EVA; PES; ZUNG; PRSS; Mc Gill	Verificar a eficácia da morfina no controle da dor do membro fantasma; bem como sua intensidade e duração; efeitos colaterais secundários à morfina; alteração da reorganização cortical por meio da MEG.	A morfina produziu alívio da dor do membro fantasma no período administrado ( $p<0,01$ ) e significativamente menor comparado ao placebo ( $p=0,036$ ). A média da dor avaliada pela EVA foi de 4.65.
Bone et al17, 2002; Irlanda	14 Grupo 1: 8, Gabapentina; Grupo 2: 6, Placebo	1) Gabapentina titulada em 300 mg – 2400 mg – via oral; 2) Placebo	1999-2000	56 anos	EVA; Índice de Bartel; Escala de Ansiedade Depressão; SIS	Investigar a eficácia e segurança da administração oral de uma dose única de gabapentina (2400 mg) no controle da dor do membro fantasma.	Não houve diferenças na terapêutica empregada entre os grupos, sendo que a medicação foi bem tolerada com poucos relatos de efeitos colaterais.

BSS: Brief Stress Scale; CES-D: Center Epidemiologic Studies Depression Scale; CHARI: Craig Handicap Assessment and Reporting Technique; EVA: Escala Visual Analógica; FIM: Functional Independence Measure; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; IM: intra-muscular; IV: intra-venoso; MALT: Munich Alcoholism Test; NPS: Net Promoter Score; NRS: Numerical Rating Scale; PES: Pain Experience Scale; PRSS: Pain Related Self Statement Scale; SIS: Sleep Interference Scale; SWLS: Satisfaction with Life Scale; VO: Via oral; ZUNG: Self Rating Depression Scale.

Quadro 2. *Continuação.*

Autor, ano, local	População (n)	Intervenções	Intervalo de tempo	Média da idade	Método de Avaliação	Objetivos do estudo	Principais Resultados
Wu et al7, 2002; Baltimore	36 Grupo 1: 12, Placebo; Grupo 2: 12, lidocaína; Grupo 3: 12, Morfina. Seqüência de Quadrados Latinos	1) Morfina – 0.2 mg/kg, 40 min, via intravenosa; 2) Lidocaína – 4 mg/kg, 40 min, via intravenosa; 3) Placebo	1997-2001	54 anos	EVA	Comparar os feitos de 2 esquemas analgésicos (lidocaína e morfina) no controle da dor do membro fantasma pós amputação de membro inferior.	A dor residual no coto foi reduzida para ambos os grupos (lidocaína: $p<0,05$ e Morfina: $p<0,01$ ), enquanto a dor do membro fantasma foi diminuída somente no grupo Morfina, sugerindo assim possíveis diferenças quanto ao mecanismo neurofisiológico entre a dor do membro fantasma e a dor residual no coto.
Mäier et al18, 2003; Alemanha	36 Grupo 1: 18, Memantina – 30 mg/dia; Grupo 2: 18, Placebo	1) Memantina 30 mg/dia por 3 semanas, via oral; 2) Placebo.	4 semanas	Grupo 1: 62 anos; Grupo 2: 61 anos	Escala NRS	Investigar a eficácia e segurança da administração oral de uma dose de memantina no controle da dor do membro fantasma.	Os efeitos adversos foram significantes no grupo memantina. Não houve nenhum benefício clínico com o uso do antagonista de NMDA para a dor do membro fantasma.
Abraham et al9, 2003; Israel	30 Grupo 1: 10, Dextrometorfanomorfano – 120 mg via oral; Grupo 2: 10, Dextrometorfanomorfano – 180 mg via oral; Grupo 3: Placebo	1) Dextrometomorfano – 120 mg via oral 2) Dextrometomorfano – 180 mg via oral; 3) Placebo	2001	50 anos	Score de sedação; Avaliação dos efeitos adversos advindos da medicação escote de dor. pressão.	Verificar o uso do dextrometorfano no tratamento da dor do membro fantasma como bloqueador do canal de cálcio.	Todos os pacientes relataram alívio da dor com o uso do medicamento ( $p=0,025$ ). O índice de sedação foi significativamente menor no grupo dextrometorfano ( $p=0,01$ ).
Schwenkreis et al10, 2003; Alemanha	16 Grupo 1: 8, Memantina; Grupo 2: 8, Placebo.	1) Memantina – 30 mg/dia – 3 semanas; 2) Placebo	4 semanas	62 anos	Estimulação magnética transcraniana (EMG)	Verificar a eficiência da memantina no controle da dor fantasma.	Houve diferença na mudança da intensidade da dor em ambos os grupos, com redução significativa no grupo memantina.
Wiech et al8, 2004; Itália	8 Grupo 1: 8, Memantina; Grupo 2: 8, Placebo. Estrudo em Seqüência	1) Memantina – 10/dia – 30 mg/dia, via oral; 2) Placebo	4 semanas	45 anos	EVA; Magnetoencefalografia	Investigar o efeito da memantina (30 mg/dia) na intensidade da dor do membro fantasma, bem como a reorganização cortical.	O impacto da transmissão neural por meio dos antagonistas NMDA pode reduzir a dor em longo prazo. No estudo, porém mostrou-se ineficaz no tratamento da dor crônica, bem como na plasticidade no córtice sensorial primário (S1).

BSS: Brief Stress Scale; CES-D: Center Epidemiologic Studies Depression Scale; CHART: Craig Handicap Assessment and Reporting Technique; EVA: Escala Visual Analógica; FIM: Functional Independence Measure; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; IM: intra-muscular; IV: intra-venoso; MALT: Munich Alcoholism Test; NPS: Net Promoter Score; NRS: Numerical Rating Scale; PES: Pain Experience Scale; PRSS: Pain Related Self Statement Scale; SIS: Sleep Interference Scale; SWLS: Satisfaction with Life Scale; VO: Via oral; ZUNG: Self Rating Depression Scale.

Quadro 2. *Continuação.*

Autor, ano, local	População (n)	Intervenções	Intervalo de tempo	Média da idade	Método de Avaliação	Objetivos do estudo	Principais Resultados
Robinson et al19, 2004; Seattle	39 Grupo 1: 20 Amitriprilina, 125 mg/dia Grupo 2: 19, Mesilato de Benzotropina	1) Amitriprilina 10 mg – 125 mg/dia, via oral; 2) Mesilato de Benzotropina – 0.5 mg/dia, 6 semanas, via oral.		Grupo 1: 44,4 anos Grupo 2: 45,3 anos	FIM; Mc Gill Questionário; Modified Brief Pain Inventory; Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; Satisfaction With Life Scale; Cnaig Handicap Assessment and Reporting Technique.	Comparar os efeitos da amitriprilina e do placebo na eficácia da dor do membro fantasma e no coto.	Não foram encontradas diferenças entre os grupos para o tratamento das respectivas dores.
Hayes et al20, 2004; Newcastle	45 Grupo 1: 22, Quetamina intravenosa; Grupo 2: 23, Solução salina 0,9 %	1) Quetamina intravenosa (0.5 mg/dia); 2) Placebo		Grupo 1: 68,7 anos; Grupo 2: 68,9 anos	Monofilamentos (Von Frey); Questionário estruturado	Verificar se a administração da quetamina IV modifica a sensibilidade central após a amputação de membro inferior, bem como a dor do membro fantasma e dor no coto.	Não houve diferenças entre os grupos quanto à intensidade da dor. A quetamina não reduziu a sensibilidade central, a incidência e a severidade da dor pós- amputação.
Smith et al21, 2005; Moçambique	94 Grupo 1: 30, Amitriprilina – 55 mg/dia; Grupo 2: 33, Tramadol – 448 mg/dia; Grupo 3: 31, Placebo	1) 25 – 75mg; 2) 100 mg – 2x/dia; 3) Placebo		Grupo 1: 34 anos; Grupo 2: 41 anos; Grupo 3: 37 anos	EVA; Teste sensorial	Avaliar a eficácia da amitriprilina e tramadol no tratamento da dor do membro fantasma.	Ambos os analgésicos foram efetivos ( $p < 0,01$ ) no controle da dor do membro fantasma e dor no coto, proporcionando alívio do desconforto algíco, sem efeitos colaterais com o uso dos medicamentos.
Nikolajsen et al6, 2006; Dinamarca	46 Grupo 1: 23, Gabapentina – 1800 mg/dia; Grupo 2: 23, Placebo	1) Gabapentina graduada 300 mg – 2400 mg; 2) Placebo		Grupo 1: 70,8 anos; Grupo 2: 69,8 anos	CES - D; CHART; EVA; Mc Gill Questionário; SWLS; Teste sensorial.	Avaliar a eficácia da gabapentina no controle da dor do membro fantasma.	A gabapentina não reduziu a intensidade e a incidência da dor pós- amputação.
Schley et al22, 2006; Tübingen	19 Grupo 1: 10, Memantina – 20/30 mg/dia Grupo 2: 9, Placebo	1) Memantina (10 – 30 mg, por 4 semanas); 2) Placebo		Grupo 1: 38 anos; Grupo 2: 40 anos	EVA	Investigar se o tratamento precoce com memantina atenua a memória da dor fantasma em amputados traumáticos	A memantina reduziu a intensidade da dor do membro fantasma, assim como preveniu seu desenvolvimento. Não foi observado nenhum efeito evidente a longo prazo.

BSS: Brief Stress Scale; CES-D: Center Epidemiologic Studies Depression Scale; CHART: Craig Handicap Assessment and Reporting Technique; EVA: Escala Visual Analógica; FIM: Functional Independence Measure; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; IM: intra-muscular; IV: intra-venoso; MALT: Munich Alcoholism Test; NPS: Net Promoter Score; NRS: Numerical Rating Scale; PES: Pain Experience Scale; PRSS: Pain Related Self Statement Scale; SIS: Sleep Interference Scale; SWLS: Satisfaction with Life Scale; VO: Via oral; ZUNGG: Self Rating Depression Scale.

Quadro 2. Continuação.

Autor, ano, local	População (n)	Intervenções	Intervalo de tempo	Média da idade	Método de Avaliação	Objetivos do estudo	Principais Resultados
Eichenberger et al23, 2008; Dinamarca	20 Grupo 1: 20, Quetamina Grupo 2: 20, Calcitonina Grupo 3: 20, Quetamina + Calcitonina Grupo 4: 20, Placebo. Estudo em Sequência	1) Quetamina (1 dose), infusão intravenosa; 2) Calcitonina 200 UI – infusão IV; 3) Quetamina combinada com calcitonina 4) Placebo		57 anos	EVA; Testes sensorial e térmico; Algômetro de pressão; Estimulação elétrica	Verificar se a combinação de quetamina e Calcitonina, bem como quetamina e calcitonina isoladamente são eficazes no tratamento da dor do membro fantasma.	Não houve diferenças nas abordagens terapêuticas empregadas para o controle da dor. Análises sensoriais indicaram que mecanismos periféricos são determinantes importantes na dor do membro fantasma. Observou-se que a quetamina afeta o processo de sensibilização central envolvidos na fisiopatologia do membro fantasma.
Wu et al24., 2008; Baltimore	60 Grupo 1: 20, Mexiletina Grupo 2: 20, Morfina Grupo 3: 20, Placebo	1) 75 mg de mexiletina graduada até 1200 mg; 2) 15 mg de morfina – 180 mg; 3) Placebo.		63,4 anos	NRS	Investigar a eficácia dos opioídes e bloqueio dos canais de sódio na dor pós-amputação.	A morfina reduziu a intensidade dolorosa. Não houve melhoras nos níveis de atividade funcional global.
Wilson et al25, 2008; Escócia	53 Grupo 1: 24, Bupivacaína epidural e Quetamina; Grupo 2: 29, Bupivacaína epidural e Solução Salina	1) Infusão debupivacaína com quetamina; 2) Bupivacaína com solução salina		Grupo 1: (H: 69 anos; M: 73 anos); Grupo 2 (H: 73 anos; M: 78 anos)	Questionário modificado de Sherman; Mc Gill Questionário; NPS; HADS	Avaliar o efeito da quetamina no processamento sensorial e no controle da dor pós-amputação	Houve uma redução da dor no coto com o uso da quetamina, bem como na sensibilidade mecânica.
Karanikolas et al26, 2011	165 Grupo 1: 13, Bupivacaína e Fentanil; Grupo 2: 13, Bupivacaína 2mg/ml e Fentanil; Grupo 3: 13, Fentanil Grupo 4: 13, Fentanil Grupo 5: 13, Meperidina	1) Anestesia epidural (10-15 ml de bupivacaína); 5 mg/ml de fentanil; 2) Anestesia epidural com bupivacaína 2mg/ml; fentanil (4-8 ml/h) por 48 h; 3) Fentanil (2ml/h) pré e pós-operatórios IV 48 h antes e após a amputação; 4) Fentanil pré e pós-operatórios; 5) Meperidina IM (50 mg) pré e pós-operatórios; codeína/acetaminofeno (30/500mg) comprimidos.	2003-2008		EVA; Mc Gill Questionário	Investigar se a anestesia no período operatório atenua o desenvolvimento de dor fantasma.	A analgesia no período operatório diminuiu a dor fantasma. A dor no coto foi considerada leve pelos amputados. Os valores segundo o questionário Mc Gil foram respectivamente: Grupo 1) p< 0.001; Grupo 2) p=0.003; Grupo 3) p= 0.208; Grupo 4) p=0.001
Wu et al27, 2012; Wisconsin	14 Grupo 1: 7, Toxina Botulínica Grupo 2: 7 Lidocaína e Depomedrol	1) Botox 1 ml – injetável via intramuscular; 2) Lidocaína e depomedrol injetável	2005-2007		Algômetro de pressão; EVA.	Avaliar se a aplicação de toxina botulínica é eficaz no controle da dor pós-amputação.	Os dois grupos apresentaram redução da dor do membro fantasma. Acredita-se que o Botox possa inibir não só as fibras colinérgicas na junção neuromuscular como também as fibras sensoriais, produzindo denervação química efetiva e atenuando desta forma a dor nos amputados.

BSS: Brief Stress Scale; CES-D: Center Epidemiologic Studies Depression Scale; CHART: Craig Handicap Assessment and Reporting Technique; EVA: Escala Visual Analógica; FIM: Functional Independence Measure; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; IM: intra-muscular; IV: intra-venoso; MALT: Munich Alcoholism Test; NPS: Net Promoter Score; NRS: Numerical Rating Scale; PES: Pain Experience Scale; PRSS: Pain Related Self Statement Scale; SIS: Sleep Interference Scale; SWLS: Satisfaction with Life Scale; VO: Via oral; ZUNG: Self Rating Depression Scale; H: homem; M: mulher.

formação fenotípica das fibras-A pode contribuir para o aparecimento de dor após a lesão nervosa<sup>29</sup>.

### Plasticidade cortical

Sabe-se que a reorganização cortical após a deafe-rentação não ocorre num estágio único e envolve dife-rentes tipos de neurônios GABAérgicos, redução da ex-pressão de receptores opióides e o aumento da facilitação induzida por inflamação dos receptores glutamatérgicos tipo NMDA. A acetilcolina também pode influenciar a reorganização somatossensorial cortical<sup>14</sup>.

Um modelo multifatorial foi sugerido para explicar as sensações fantasmas: elas dependeriam de experiências oriundas do remapeamento cortical, de inputs periféricos (neuromas), das descargas corolárias a partir de comandos motores para o membro, das memórias somáticas vívidas em relação ao membro original e da imagem corporal geneticamente determinada. A comunicação bilateral do membro fantasma com o intacto pode estar relacionada a alterações em conexões comissurais pré-existentes entre as representações corticais dos dois membros<sup>29</sup>.

O mecanismo central da DMbF é provavelmente baseado na reorganização cortical que acontece como re-sultado da amputação, refletindo a plasticidade do córtex somatossensorial<sup>28</sup>. Ainda que não se saiba de forma clara se a reorganização cortical é o resultado ou a causa da DMbF, a representação topográfica da extremidade am-putada pode ser assumida pela entrada sensorial de outras áreas do corpo, resultando em remapeamento sensorial. Sua extensão pode estar relacionada com a intensidade da DMbF. Embora seus mecanismos não estejam claros, a potencialização das sinapses a longo prazo intermediadas por receptores NMDA ou a redução dos neurotransmis-sores inibitórios (ex. GABA – ácido gama-aminobutírico) podem estar envolvidas<sup>29</sup>. Outro possível mecanismo cen-tral de DMbF é a sensibilização de neurônios do CDME intermediada pelo receptor NMDA que resulta em ativi-dade neuronal espontânea, maior resposta à entrada afe-rente e expansão dos campos receptores periféricos<sup>22</sup>. A entrada periférica proveniente da dor no coto (neuroma e lesão nervosa) pode contribuir potencialmente para a ma-nutenção da dor intermediada centralmente<sup>21</sup>. Apesar do fato da dor no membro residual (coto) e/ou do membro fantasma possuir diferentes meios subjacentes, as duas

entidades podem também ser interdependentes, sendo possível que a atividade periférica continuada da dor no coto possa manter o estado de hiperexcitabilidade central da DMbF<sup>25</sup>. Tal fato nos faz questionar se o antagonismo do receptor NMDA pode ser avaliado como uma estra-tégia apropriada no tratamento da DMbF crônica, por induzir alterações sinápticas plásticas a nível medular ou cortical. Entretanto, em pacientes com DMbF crônica, tais mudanças neuroplásticas podem já ter acontecido e assim, os antagonistas NMDA perdem sua utilidade<sup>24</sup>.

Utilizando técnicas de neuroimagem foi visto que a DMbF está associada a modificações persistentes na re-presentação somatotópica de ambos os córtex (S1 e M1), uma vez que pode alterar: a excitabilidade córtico-espi-nhal, o centro de gravidade e volume da representação de músculos e reduzir a espessura de M1 no hemisfério contralateral a dor. Nestas regiões do cérebro, os pacien-tes com DMbF crônica adquirida após a amputação de membro superior demonstraram uma “invasão” de zonas de representação adjacentes (como por exemplo, o lábio inferior) na região deafe-rentada<sup>21,22</sup>. Comparando-se ao lado que não foi afetado, a representação do lábio e da parte inferior da face deslocou-se em direção ao local an-teriormente pertencente ao membro amputado, exposta por uma ativação cortical aumentada e expandida para a região da face em S1 e dentro de áreas adjacentes. Inte-ressante notar que a quantidade de reorganização corti-cal foi diretamente proporcional à magnitude da DMbF, isto é, quanto mais intensa a dor, maior e mais extenso o remapeamento observado no córtex sensorial e motor, levantando a hipótese de que o fenômeno fantasma não doloroso estaria menos relacionado à plasticidade soma-tomotora. Esta concepção está de acordo com a visão de que a estrutura da substância branca é influenciada pelo uso, um tipo de fenômeno descrito como reorganização oriunda do aumento de aferências (“input increase”). As alterações associadas à dor na organização S1 puderam ser revertidas com analgesia periférica<sup>26</sup>. Tais resultados estão em consonância com as observações de um estudo conduzido em 1997, nos quais a diminuição na DMbF durante a anestesia local esteve relacionada a uma rever-são das mudanças reorganizacionais. Alguns pacientes foram resistentes ao tratamento. Tal resistência poderia então ser causada por alterações em nível cortical que po-

dem estar relacionadas a mudanças morfológicas<sup>27</sup>. Entretanto, a atual evidência de modificações na reorganização cortical e, simultaneamente, a redução da dor durante o tratamento com opióides deve ser considerada empírica, sendo necessários estudos controlados mais aprofundados para melhor fundamentar esta relação.

### **Abordagens farmacológicas no tratamento da dor do membro fantasma**

Os mecanismos subjacentes à DMbF não são totalmente conhecidos, apesar das diversas pesquisas realizadas nesta área. Muitos agentes farmacológicos têm sido utilizados de maneira desenfreada com o intuito de controlar a dor pós-amputação. Analgésicos opióides e anestésicos locais são duas classes que têm sido empregados no tratamento da dor no coto e da DMbF. Estudos recentes indicaram efeito benéfico dos opióides em certos quadros neuropáticos, tais como neuralgia pós-herpética e dores de origem cancerosa<sup>4,9</sup>. Além disso, anestésicos locais podem diminuir a dor pós-amputação ao ligarem-se aos canais de sódio, atenuando assim a atividade neuronal ectópica periférica<sup>27</sup>.

A importância dos receptores NMDA para a manutenção dos processos da dor têm dado início aos primeiros estudos (ex: quetamina, memantina) para bloquear o receptor e assim proteger o neurônio da sensibilização<sup>14,15,18,20,23</sup>. Entretanto, a hipótese de que os receptores NMDA são essenciais para a indução desta sensibilização central, bem como sua manutenção, ainda é fonte de debates. Em modelos experimentais de dor crônica, o uso da quetamina levou a uma redução da hiperalgesia mecânica e térmica e da alodinia. Além disso, sua ação foi benéfica em pacientes que sofriam de dor neuropática crônica<sup>18</sup>. Como o uso clínico da quetamina é limitado devido seus efeitos colaterais psicotomiméticos, testes clínicos mais aprofundados foram realizados com antagonistas do receptor NMDA não-competitivos menos potentes, porém mais toleráveis, como a memantina combinada com medicamentos de outras classes, considerando a tolerância e a viabilidade de aplicação oral<sup>15,18</sup>. Em todos os estudos que empregaram a memantina não houve nenhum efeito benéfico no controle da dor, alodinia ou hiperalgesia<sup>15,18</sup>.

Em estudo randomizado, controlado por placebo e duplo-cego observou-se o efeito da quetamina com re-

lação à dor no coto e à DMbF, aos limites à pressão e potencialização da dor, à curva de resposta a estímulos térmicos e somatório temporal de estímulos de calor em 11 amputados<sup>20</sup>. Eles receberam um infusão de quetamina (0,5 mg/kg) ou solução salina durante 45 minutos em duas sessões-teste, com um intervalo de no mínimo 3 dias entre elas. As dores no coto e fantasma foram registradas em intervalos antes, durante e após a infusão utilizando a escala visual analógica (EVA) e o questionário Mc Gill. A quetamina reduziu de maneira significativa a dor fantasma e no coto espontâneas, os limites de dor à pressão e a potencialização da dor, mas não surtiu efeito sobre a resposta aos estímulos térmicos. A quetamina, entretanto, encontra-se disponível apenas na forma injetável e tem seu uso limitado devido aos efeitos colaterais que causa.

A morfina via oral (VO) e intravenosa (IV) reduziram a intensidade dolorosa de maneira significativa em quatro semanas e em 30 minutos, respectivamente<sup>16</sup>. Corroborando com este achado, uma menor eficácia analgésica para a morfina VO em comparação à IV foi constatada, ainda que os participantes referissem um índice de satisfação melhor quando comparado ao grupo placebo<sup>24</sup>.

Em estudo duplo-cego, incluindo 19 pacientes com DMbF foi analisado o efeito da gabapentina<sup>23</sup>. A dose de foi titulada em incrementos de 300 mg até a dosagem máxima de 2400 mg por dia. Após seis semanas de tratamento, notou-se que o fármaco teve melhor desempenho que o placebo na redução da DMbF. Foi administrada gabapentina e placebo durante um período de 6 semanas a 46 amputados de maneira cruzada, com uma dose máxima de 1800 mg<sup>17</sup>. Não houve diminuição na intensidade dolorosa de maneira significativa, mas os participantes classificaram o período do tratamento como aquele em que sentiram uma maior redução da dor<sup>17</sup>.

### **Abordagens anestésicas no controle da DMbF**

Os pacientes que recebem anestesia local resultando em bloqueio dos nervos periféricos experimentam uma reversão da reorganização cortical. Estudos prévios que focaram na redução da dor pré-amputação objetivando o não aparecimento posterior da DMbF não conseguiram sustentar tal hipótese. Ao administrar infusão epidural 18 horas antes do procedimento cirúrgico, pes-

quisadores dinamarqueses não registraram benefício na prevenção da DMbF<sup>28</sup>. Embora estes dados sugiram que a infusão epidural pré-operatória de curta duração não previna o aparecimento da DMbF, há a necessidade da realização de testes aleatórios, cegos e controlados para avaliar se uma infusão de longa ação possa ser útil.

Os efeitos dos bloqueios perineurais locais e sistêmicos utilizando opióides na prevenção da DMbF têm sido estudados em pacientes amputados. Entretanto, os efeitos benéficos ainda permanecem inconsistentes. A infusão de anestesia local foi administrada durante um período de três dias após a cirurgia e o cateter perineural foi removido após nove dias<sup>26,28</sup>. As concentrações de anestésicos locais consistiram de 0,25% de bupivacaína (10 ml/h) e 0,325% de ropivacaína (5 ml/h). Uma comparação direta dos bloqueios perineural e epidural não demonstrou diferença entre as duas técnicas em relação ao controle pós-operatório da dor, bem como dos efeitos a longo prazo nos pacientes.

Verificou-se que após a infusão de 0,5% de ropivacaína, a intensidade da DMbF segundo a EVA diminuiu de nove para um. O paciente interrompeu a infusão por sete dias para avaliar as sensações dolorosas<sup>27</sup>. O cateter foi retirado em razão do paciente não ter relatado sensação fantasma dolorosa no período de 48 horas da infusão perineural. Com base nos pressupostos mecanismos da DMbF e do possível efeito benéfico do bloqueio prolongado das fibras A pela infusão de anestesia local, podemos considerar que o brotamento nervoso anômalo dessas fibras nas lâminas I e II no CDME seja responsável pela ativação patológica de neurônios nociceptivos. Sendo assim, é provável que ao interromper o mecanismo de feedback no corno posterior da medula espinal, a infusão de anestesia local bloqueie a centralização da DMbF e de sintomas a ela relacionadas<sup>31</sup>. Além disso, pode-se propor a hipótese de que prevenindo a transmissão de entrada nociceptiva das fibras A delta e C por um longo período de tempo, torna-se possível evitar o aumento do aquecimento espontâneo das extremidades dos nervos sensoriais que por sua vez podem levar ao desenvolvimento da sensibilização central e às mudanças estruturais permanentes na região sináptica do CDME.

Após a análise sistemática de estudos randomizados foi demonstrada que a morfina e a quetamina foram eficazes como analgésicos de curta duração. Por outro lado, apesar da amitriptilina, o cloridrato de tramadol, a memantina e a toxina botulínica tenham apresentado resultados benéficos em determinados ensaios, há necessidade tanto de estudos com maior amostra populacional, assim como de melhor qualidade, a fim de estabelecer os seus benefícios. De acordo com as evidências até o presente, ainda não é possível indicar tais intervenções medicamentosas.

## REFERÊNCIAS

1. Chen R, Cohen LG, Hallett M. Nervous system reorganization following injury. *Neuroscience* 2002;111:761-73. [http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522\(02\)00025-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00025-8)
2. Nikolajsen L, Jensen TS. Phantom limb pain. *Br J Anaesth* 2001;87:107-16. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/87.1.107>
3. Casale R, Alaa L, Mallick M, Ring H. Phantom limb related phenomena and their rehabilitation after lower limb amputation. *Eur J Phys Rehabil Med* 2009;45:559-66.
4. Nikolajsen L. Postamputation pain: studies on mechanisms. *Dan Med J* 2012;59:1-21.
5. 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* 2010;24:444-53. <http://dx.doi.org/10.1177/0269215509360645>
6. Nikolajsen L, Finnerup NB, Kramp S, Vimtrup AS, Keller J, Jensen TS. A randomized study of the effects of gabapentin on post amputation pain. *Anesthesiology* 2006;105:1008-15.
7. Wu CL, Tella P, Staats PS, Vaslav R, Kazim DA, Wesselmann U, et al. Analgesic effects of intravenous lidocaine and morphine on postamputation pain: a randomized double-blind, active placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology* 2002;96:841-8.
8. Wiech K, Kiefer RT, Töpfner S, Preissl H, Braun C, Unertl K, et al. A Placebo-Controlled Randomized Crossover Trial of the N-Methyl-D-Aspartic Acid Receptor Antagonist, Memantine, in Patients with Chronic Phantom Limb Pain. *Anesth Analg* 2004;98:408-13. <http://dx.doi.org/10.1213/01.ANE.0000096002.53818.BD>
9. Abraham R, Marouani N, Weinbroum A. Dextromethorphan mitigates phantom pain in cancer amputees. *Ann Surg Oncol* 2003;10:268-74. <http://dx.doi.org/10.1245/ASO.2003.08.007>
10. Schwenkreis P, Maier C, Pleger B, Mansourian N, Dertwinkel R, Malin J-P, et al. NMDA-mediated mechanisms in cortical excitability changes after limb amputation. *Acta Neurol Scand* 2003;108:179-84. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0404.2003.00114.x>
11. Alviar MJM, Hale T, Dungca M. Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2011;7:CD006380. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006380.pub2>
12. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339:b2700. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b2700>
13. Pinzur MS, Garla PG, Pluth T, Vrbos L. Continuous post operative in-

## CONCLUSÕES

- fusion of a regional anesthetic after an amputation of the lower extremity. A randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78:1501-5.
14. Nikolajsen L, Hansen CL, Nielsen J, Keller J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. *Pain* 1996;67:69-77. [http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959\(96\)03080-1](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959(96)03080-1)
  15. Nikolajsen L, Gottrup H, Kristensen AG, Jensen TS. Memantine (a N-methyl-D-aspartate receptor antagonist) in the treatment of neuropathic pain after amputation or surgery: a randomized, double-blinded, cross-over study. *Anesth Analg* 2000;91:960-6. <http://dx.doi.org/10.1097/00000539-200010000-00036>
  16. Huse E, Larbig W, Flor H, Birbaumer N. The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain* 2001;90:47-55. [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00385-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00385-7)
  17. Bone M, Critchley P, Buggy DJ. Gabapentin in post amputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo controlled, cross-over study. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:481-6. <http://dx.doi.org/10.1053/rapm.2002.35169>
  18. Maier C, Dertwinkel R, Mansourian N, Hosbach I, Schwenkreis P, Senne I, et al. Efficacy of the NMDA-receptor antagonist memantine in patients with chronic phantom limb pain--results of a randomized double blinded, placebo-controlled trial. *Pain* 2003;103:277-83. [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959\(02\)00456-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959(02)00456-6)
  19. Robinson LR, Czerniecki JM, Ehde DM, Edwards WT, Judish DA, Goldberg ML, et al. Trial of amitriptyline for relief of pain in amputees: results of a randomized controlled study. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:1-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-9993\(03\)00476-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-9993(03)00476-3)
  20. Hayes C, Armstrong-Brown A, Burstal R. Perioperative intravenous ketamine infusion for the prevention of persistent post-amputation pain: a randomized, controlled trial. *Anaesth Inten Care* 2004;32:330-8.
  21. Smith DG, Ehde DM, Hanley MA, Campbell KM, Jensen MP, Hoffman AJ, et al. Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain. *J Rehabil Res Dev* 2005;42:645-54. <http://dx.doi.org/10.1682/JRRD.2005.05.0082>
  22. Schley M, Topfner S, Wiech K, Schaller HE, Konrad CJ, Schmelz M, et al. Continuous brachial plexus blockade in combination with the NMDA receptor antagonist memantine prevents phantom pain in acute traumatic upper limb amputees. *Eur J Pain* 2007;11:299-308. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpain.2006.03.003>
  23. Eichenberger U, Neff F, Svetlicic G, Björger S, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, et al. Chronic Phantom Limb Pain: The Effects of Calcitonin, Ketamine, and Their Combination on Pain and Sensory Thresholds. *Anesth Analg* 2008;106:1265-73. <http://dx.doi.org/10.1213/ane.0b013e3181685014>
  24. Wu CL, Agarwal S, Tella PK, Klick B, Clark MR, Haythornthwaite JA, et al. Morphine versus mexiletine for treatment of post amputation pain: a randomized, placebo controlled, crossover trial. *Anesthesiology* 2008;109:289-96. <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e31817f4523>
  25. Wilson JA, Nimmo AF, Fleetwood-Walker SM, Colvin LA. A randomized double blind trial of the effect of pre-emptive epidural ketamine on persistent pain after lower limb amputation. *Pain* 2008;135:108-18. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2007.05.011>
  26. Karanikolas M, Aretha D, Tzolakis I, Monantera G, Kiekkas P, Papadoulas S, et al. Optimized perioperative analgesia reduces chronic phantom limb pain intensity, prevalence, and frequency: a prospective, randomized, clinical trial. *Anesthesiol* 2011;114:1144-54. <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e31820fc7d2>
  27. Wu H, Sultana R, Taylor KB, Szabo A. A Prospective Randomized Double-blinded Pilot Study to examine the effect of Botulinum Toxin type A injection versus lidocaine/depomedrol injection on residual and phantom limb pain initial report. *Clin J Pain* 2012;28:108-12. <http://dx.doi.org/10.1097/AJP.0b013e3182264fe9>
  28. Nikolajsen L, Ilkjaer S, Christensen JH, Kroner K, Jensen TS. Randomised trial of epidural bupivacaine and morphine in prevention of stump and phantom pain in lower-limb amputation. *Lancet* 1997;350:1353-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)06315-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)06315-0)
  29. Ramachandran, VS, Hirstein W. The perception of phantom limbs. The D. O. Hebb lecture. *Brain* 1998;121:1603-30. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/121.9.1603>
  30. Birbaumer N, Lutzenberger W, Montoya P, Larbig W, Unertl K, Topfner S, et al. Effects of regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. *J Neurosci* 1997;17:5503-8.
  31. 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* 1995;375:482-4.