

Dor fantasma: fisiopatologia e abordagens terapêuticas

Ghost pain: pathophysiology and therapeutic approaches

DOI:10.34117/bjdv7n7-165

Recebimento dos originais: 15/06/2021

Aceitação para publicação: 07/07/2021

Artur Bruno Silva Gomes

Graduando em Medicina no Centro Universitário Tiradentes, Campus Amélia Uchôa
(UNIT)

Instituição de atuação atual: Centro Universitário Tiradentes, Campus Amélia Uchôa
(UNIT)

Endereço Profissional: Centro Universitário Tiradentes, Campus Amélia Uchôa
(UNIT). Av. Comendador Gustavo Paiva, 5017 - Cruz das Almas, Maceió - AL, 57038-
000

E-mail: arturbrunogomes12@gmail.com

Felipe Jatobá Leite Nonato de Sá

Graduando em Medicina no Centro Universitário Tiradentes, Campus Amélia Uchôa
(UNIT)

Instituição de atuação atual: Centro Universitário Tiradentes, Campus Amélia Uchôa
(UNIT)

Endereço Profissional: Centro Universitário Tiradentes, Campus Amélia Uchôa
(UNIT). Av. Comendador Gustavo Paiva, 5017 - Cruz das Almas, Maceió - AL, 57038-
000

E-mail: felipe.jatoba.fj@gmail.com

Julia Gonçalves Ferreira

Graduando em Medicina no Centro Universitário Tiradentes, Campus Amélia Uchôa
(UNIT)

Instituição de atuação atual: Centro Universitário Tiradentes, Campus Amélia Uchôa
(UNIT)

Endereço Profissional: Centro Universitário Tiradentes, Campus Amélia Uchôa
(UNIT). Av. Comendador Gustavo Paiva, 5017 - Cruz das Almas, Maceió - AL, 57038-
000

E-mail :julia.gferreira@souunit.com.br

Juliana Matos Ferreira Bernardo

Graduando em Medicina no Centro Universitário Tiradentes, Campus Amélia Uchôa
(UNIT)

Instituição de atuação atual: Centro Universitário Tiradentes, Campus Amélia Uchôa
(UNIT)

Endereço Profissional: Centro Universitário Tiradentes, Campus Amélia Uchôa
(UNIT). Av. Comendador Gustavo Paiva, 5017 - Cruz das Almas, Maceió - AL, 57038-
000

E-mail: juliana.bernardo@souunit.com.br

Jaim Simões de Oliveira

Doutorado em Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular pela
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Instituição de atuação atual: Centro Universitário Tiradentes, Campus Amélia Uchôa
(UNIT)

Endereço Profissional: Centro Universitário Tiradentes, Campus Amélia Uchôa
(UNIT). Av. Comendador Gustavo Paiva, 5017 - Cruz das Almas, Maceió - AL, 57038-
000

E-mail: jaimsimoes@hotmail.com

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVO: Dor no membro fantasma é uma neuropatia crônica mentalmente debilitante que acomete indivíduos com grandes amputações de extremidades. A prevalência da patologia varia de 33 a 85% dos pacientes amputados, e em 5 a 10% dos casos evolui com persistência da dor. Consequentemente afeta a autonomia e execução de atividades, prejudicando a qualidade de vida. A fisiopatologia deste percorre desde lesões nas inervações periféricas, alterações medulares e de circuitos corticais, como também, fatores psicogênicos. Dessa forma, o presente estudo visa a apresentar as novas abordagens terapêuticas correlacionando à fisiopatogenia da dor fantasma. **CONTEÚDO:** Trata-se de uma revisão de literatura integrativa, realizada nos portais eletrônicos PUBMED, BVS e SCIELO. Utilizou-se como estratégia de busca os descritores: "phantom pain", "physiopathology", "post amputation pain" e "treatment", combinado pelo operador booleano AND. Como critério de inclusão, elegeram-se artigos publicados no período de 2016 a maio de 2020, trabalhos restritos a modelos humanos, sem restrição linguística, enquanto como critério de exclusão, foram descartadas duplicatas e artigos que não abrangeram o recorte de análise. As pesquisas nas bases de dados PUBMED e BVS retornaram respectivamente 142 e 113 resultados, enquanto no SCIELO não houveram títulos pertinentes. Após a interpretação dos títulos e análise dos resumos, selecionaram-se 13 trabalhos. **CONCLUSÃO:** A investigação fisiológica aplicada aos tratamentos propostos possibilita abordagens eficazes no intuito de antever a reabilitação. As imagens motoras, interfaces periféricas, estimulação cerebral e as técnicas cirúrgicas menos invasivas possibilitam melhor controle funcional, concedendo maior autonomia e melhora na qualidade de vida.

Palavras-Chave: Dor-pós amputação, Fisiopatologia, Terapêutica.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Phantom limb pain is a mentally debilitating chronic neuropathy that affects individuals with large limb amputations. The prevalence of this pathology varies from 33 to 85% of amputated patients, and in 5 to 10% of cases it progresses with persistent pain. Consequently it affects the autonomy and execution of activities, impairing the quality of life. Its pathophysiology ranges from lesions in peripheral innervations, spinal and cortical circuit alterations, as well as psychogenic factors. Thus, the present study aims to present new therapeutic approaches correlating to pathophysiology of phantom pain. **CONTENT:** This is an integrative review, carried out on the electronic portals PUBMED, BVS and SCIELO. It was used as search's strategy for the descriptors "Phantom pain", "Physiopathology", "post amputation pain" and "treatment", combined by the boolean operator AND. As inclusion criteria, were elected

articles published in the period from 2016 to May 2020, restricted to human models, without linguistic restriction, while as exclusion criterion, duplicates and articles that didn't cover the analysis clipping were discarded. The search in the PUBMED and BVS databases returned respectively 142 and 113 results, while in SCIELO there were no relevant titles. After the interpretation of titles and analysis of the abstracts, 13 papers were selected. **CONCLUSION:** The physiological investigation applied to the proposed treatments enables effective approaches in order to anticipate rehabilitation. Motor images, peripheral interfaces, brain stimulation and less invasive surgical techniques enable better functional control, granting greater autonomy and improving quality of life.

Keywords: Post-amputation-pain, Pathophysiology, Therapeutics.

1 INTRODUÇÃO

A dor fantasma no membro (PLP, do inglês *phantom limb pain*) é uma dor neuropática que geralmente ocorre em pacientes vítimas de grandes amputações de extremidades superiores ou inferiores, com prevalência variando de 33 a 85% (LIMAKATSO *et al.*, 2019). Essa dor crônica é física e mentalmente debilitante, bem como aumenta o risco de obesidade, doenças cardiovasculares, desordens do sono, dores articulares e lombares. Desta forma, afeta o potencial do indivíduo para o autocuidado e o desempenho de atividades essenciais do cotidiano, o que compromete sua qualidade de vida (LUO; ANDERSON, 2016).

De acordo com o Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIHSUS), entre 2008 e 2015 foram registrados 361.585 procedimentos de amputações de membros no Brasil, com predomínio de amputação de membros inferiores. Estima-se que mais de 400 milhões são gastos apenas para a realização desses procedimentos, desconsiderando o impacto econômico dos benefícios de seguridade social dos indivíduos incapacitados para contribuir para o mercado de trabalho (PEIXOTO *et al.*, 2017). Já nos Estados Unidos da América, segundo o National Center for Biotechnology, são gastos cerca de 600 bilhões de dólares para o tratamento de dores neuropáticas, estimando-se 20 milhões de pessoas com essa condição de saúde (KUFFLER, 2018).

Enquanto a maioria dos pacientes desenvolve PLP entre dias até o primeiro mês, outra parcela apresenta a doença no segundo ano após a amputação. Há controvérsias na literatura sobre a evolução dos sintomas da PLP, todavia, a maioria dos relatos aponta persistência quanto à frequência e à intensidade da dor em 5 a 10% dos casos (KUFFLER, 2018).

Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento da PLP no âmbito biológico, destacam-se: sexo feminino; presença de dor pré-amputação; tempo pós-amputação;

amputação de membros superiores em detrimento dos inferiores; aparecimento de Sensibilidade Fantasma e dor de coto. Além disso, condições psicológicas, como ansiedade, depressão e comportamento negativista também se configuram como risco para PLP (KUFFLER, 2018).

Apesar das primeiras descrições da dor pós-traumática datarem do século XVI, ainda hoje não se tem uma fisiopatologia completamente esclarecida (FUCHS *et al.*, 2018). Nesse ponto, quatro teorias principais são descritas para explicar a variedade de mecanismos, sendo elas: alterações nas propriedades periféricas axonais e nos circuitos neuronais (KUFFLER, 2018); reorganização cortical mal adaptativa sobre a área do cérebro do membro amputado; fatores psicogênicos (FUCHS *et al.*, 2018) e, por fim, alterações no sistema somatossensorial ao longo do eixo neural (MÜNGER *et al.*, 2020). Baseando-se em tal perfil, emergem novas abordagens terapêuticas para a atenuação da frequência e intensidade da dor pós-amputação, destacando-se a utilização das técnicas: imagens motoras (KUFFLER, 2018; SARUCO *et al.*, 2019) e interfaces periféricas (PAGE *et al.*, 2018; WANG *et al.*, 2018), possibilitadoras de melhor controle protético e feedback sensorial; estimulação magnética transcraniana repetitiva e a por corrente contínua mediante a abordagem não invasiva (AKYUZ; GIRAY, 2019).

Nas intervenções cirúrgicas, ressalta-se a reinervação muscular direcionada, utilizada nos nervos residuais para reinervar o terminal motor dos músculos remanescentes (HANYU-DEUTMEYER *et al.*, 2020). O atendimento e acompanhamento desses indivíduos são baseados no apoio da equipe multiprofissional, que implementa um projeto terapêutico singular para assistir esse paciente, no intuito de garantir sua atenção integral e contínua de maneira adequada.

O presente estudo visa mapear os mecanismos fisiopatológicos da dor pós-amputação, correlacionando-os com as abordagens terapêuticas disponíveis na atualidade.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura integrativa, a qual se procedeu por seis etapas descritivas (Figura 1): identificação do tema e questão de pesquisa; busca na literatura; categorização dos estudos; avaliação; interpretação dos resultados e apresentação da revisão.

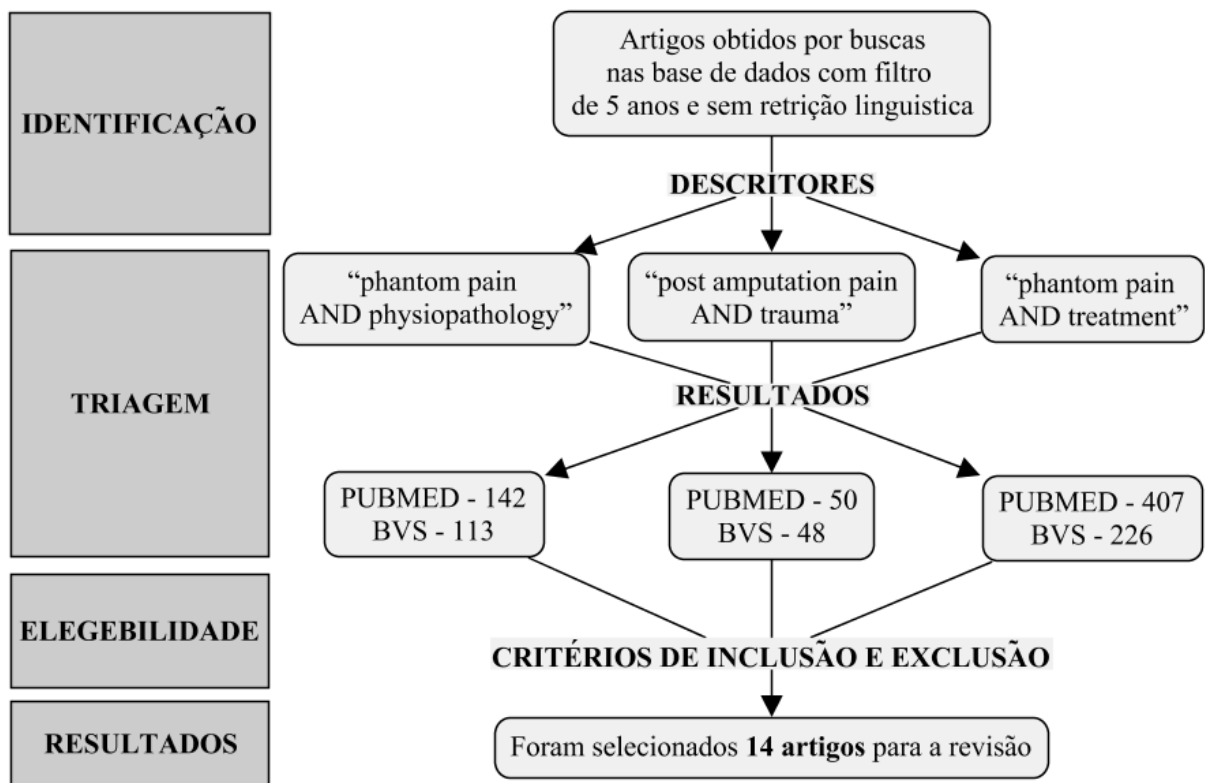
Como critérios de inclusão, foram considerados artigos pertinentes ao tema da pesquisa e que abordavam terapias inovadoras no âmbito da dor fantasma, mediante a

leitura dos títulos e resumos do material retornado na busca. Como critérios de exclusão foram descartados duplicatas em diferentes bases de dados, artigos cujo foco não se adequaram à temática, e que não abrangeram o recorte de análise.

As bases virtuais utilizadas foram PUBMED e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os Descritores em Ciências da Saúde (DECS) foram: “phantom pain”, “physiopathology”, “post amputation pain”, “trauma”, e “treatment”, usando-se o operador booleano AND entre os descritores combinados. Foram utilizados filtros de artigos publicados com versão dos últimos cinco anos e sem restrição linguística.

Com a combinação “phantom pain AND physiopathology” retornou 142 resultados no PUBMED, 113 na BVS. Já o conjunto “post amputation pain AND trauma” alcançou 50 resultados no PUBMED e 48 na BVS. Ao final, a pesquisa referente a “phantom pain and treatment,” resultou em 407 trabalhos no PUBMED e 226 na BVS.

Figura 1. Fluxograma do Percurso Metodológico (Autoria própria, 2020).



3 ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS GARANTIDOS AOS PARTICIPANTES DA PESQUISA

Este estudo segue os fundamentos éticos de não manipular os dados; não omitir participação de colaboradores; não assumir autoria de outro pesquisador e divulgar os resultados de interesse geral. Portanto, tem princípio ético da autonomia (respeito à

dignidade da pessoa humana), beneficência (máximo de benefícios e mínimo de riscos e danos), não maleficência (danos preveníveis serão evitados), justiça e equidade (relevância social da pesquisa e garantias iguais aos participantes). Ao tratar-se de um artigo com caráter de revisão de literatura integrativa, fica dispensada a necessidade de encaminhamento ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

4 RESULTADOS

FISIOPATOLOGIA

A patogênese deste agravo percorre desde as lesões nas inervações periféricas, às mudanças funcionais medulares e às alterações de circuitos corticais, como também fatores psicológicos.

Alterações de Nervos Periféricos

Em razão do trauma nos nervos e tecidos na amputação ocorre a interrupção dos sinais aferentes e eferentes normais com o membro ausente. Nas porções proximais dos nervos seccionados ocorre brotamento de neuromas, e essas estruturas tornam-se hiperexcitáveis devido ao aumento dos canais de sódio, resultando em descargas elétricas (HANYU-DEUTMEYER *et al.*, 2020). Em concordância a essa hipótese, descreveu-se a manutenção desta neuropatia com as alterações nas propriedades periféricas axonais e nos circuitos neuronais do sistema nervoso periférico e central (KUFFLER, 2018).

Alterações da Medula Espinhal

Nessa estrutura ocorre uma sensibilização central, a qual a atividade neural aumenta, o campo receptivo neuronal se expande e os nervos tornam-se hipersensíveis. Isto porque há o acréscimo da atividade do N-metil-aspartato (NMDA) no corno dorsal da medula, tornando os neurônios suscetíveis à ativação pela substância P, taquicininas ou neurocininas, seguidos por regulação positiva dos receptores. Ademais, a reestruturação dos componentes medulares faz com que fibras inibitórias descendentes percam a atuação em seus locais-alvo, contribuindo para neurotransmissão excitatória (JUTZELER *et al.*, 2015).

Teoria das Mudanças Cerebrais

Áreas do córtex que representam a região amputada são ocupadas por novas redes de transmissão tanto no córtex somatossensorial primário quanto no motor. Essa reorganização cortical explica como a estimulação nociceptiva no membro residual e na

área circundante provocam dor e sensação mesmo na ausência do membro (HANYU-DEUTMEYER *et al.*, 2020). Desta forma, essas alterações no sistema somatossensorial ao longo do eixo neural contribuem para PLP e para a dor no coto de amputação (MÜNGER *et al.*, 2020).

Teoria dos Fatores Psicogênicos

A dor crônica demonstrou ser multifatorial, com forte componente psicológico. Logo, a compreensão do medo da dor afirma que o ato de evitar o movimento leva a um processo de condicionamento que favorece a cronicidade. Com o tempo, ocorre a deficiência somática e a dor recorrente, fortalecendo a associação aprendida e a manutenção de um círculo vicioso (FUCHS *et al.*, 2018).

ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

Representações mentais-visuais aliadas aos protótipos de controle protético, como também a inervação periférica e a reinervação possibilitam reorganização cortical e melhora do quadro clínico (KUFFLER, 2018; SARUCO *et al.*, 2019).

Imagens motoras

Propiciam uma representação mental e visual do membro e sua ação, atuantes no processo de reorganização cortical por promoverem um feedback sensorial aos estímulos motores (PAGE *et al.*, 2018; WANG *et al.*, 2018).

Interfaces periféricas

Possibilitam melhor controle protético e atuam no processo de reorganização cortical por promoverem um feedback sensorial aos estímulos motores (AKYUZ; GIRAY, 2019).

Técnicas de neuromodulação não invasivas

Coordenam a neuromodulação cortical desadaptativa, além de estimularem a inervação periférica. Dentre essas, destacam-se a estimulação magnética transcraniana repetitiva e a estimulação magnética por corrente contínua (AKYUZ; GIRAY, 2019).

Reinervação muscular direcionada

Intervenção cirúrgica utilizada nos nervos residuais, em processo de amputação, para reinervação do terminal motor dos músculos remanescentes, promovendo o crescimento e organização do nervo (MCNAMARA; LORIO, 2019).

5 DISCUSSÃO

A dor no membro fantasma (PLP) é frequentemente tratada de maneira ineficaz devido à variação natural que ocorre entre os casos, período após a amputação, país e método de recrutamento implementado nos estudos. Bem como pelas visões conflitantes sobre os mecanismos fisiopatológicos propostos atualmente, a exemplo da incidência de PLP em amputados congênitos, a qual sugere que apenas os processos periféricos são insuficientes para explicar tal fenômeno (AKYUZ; GIRAY, 2019).

Dentre a ampla variedade de tratamentos, destacam-se as categorias farmacológicas, com anti-inflamatórios não esteroides e opióides. A vertente psicológica, através de biofeedback, hipnose, e a intervenção física, que compreende a estimulação elétrica transcutânea de nervos e a fisioterapia, além de procedimentos cirúrgicos (MCNAMARA; LORIO, 2019).

Processos terapêuticos como a clássica utilização de imagens espelhadas podem reverter as alterações corticais, aliviando a sintomatologia da PLP. A técnica de Imagens Motoras (IM) é uma evolução da terapia por imagens espelhadas que utiliza prótese com feedback sensitivo para promover a representação mental de uma ação sem comprometer sua execução real. Em estudo observacional longitudinal que investigou o efeito de um programa de reabilitação por IM, foi demonstrado que a amputação resulta em diminuição severa da mobilidade funcional, afetando a vida independente. Assim como foi observado a eficácia terapêutica da IM na recuperação motora e o alívio da dor nos membros fantasmas (SARUCO *et al.*, 2019).

A partir de avaliações psicométricas e cronométricas da capacidade das IM, demonstraram-se que os pacientes tiveram preservação da relação de equivalência funcional dinâmica da IM com o desempenho motor (SARUCO *et al.*, 2019). Primeiramente, os resultados confirmaram que os padrões cronométricos mudaram ao longo do tempo com a recuperação, sugerindo que estratégias seletivas de tarefas específicas podem ser adotadas para alcançar equivalência no avanço do paciente. Além disso, indicaram consistência entre os lados nos padrões de resposta para tarefas unilaterais; como também, constatou-se que a vivacidade da IM, que foi afetada seletivamente em um estágio subagudo, evoluiu com as capacidades motoras reais e poderia melhorar com o uso posterior de sua prótese.

No que se refere a terapêuticas cirúrgicas, uma alternativa é a reinervação muscular direcionada (TMR do inglês *Targeted Muscle Reinnervation*). Esta técnica é baseada nos princípios de que as propriedades dos nervos eferentes da região amputada

ainda estão contidas nos nervos proximais residuais, assim os grupos musculares agora disfuncionais são passíveis de reinervação (SARUCO, E. *et al.*, 2019).

Os nervos residuais podem ser unidos no terminal motor de um desses músculos inutilizáveis e, ao fazê-lo, fornecem um caminho para seu crescimento organizado. Esses uma vez seccionados pela amputação são preparados para regenerar, e com coaptação, os fascículos crescem pelo nervo motor para a reinervação do músculo. Tal processo de reinervação ainda conduz evidências da minimização da reorganização cortical desadaptativa, um dos principais determinantes da PLP (MCNAMARA; LORIO, 2019).

O padrão atual de cuidados após a amputação de membros superiores inclui, principalmente, quatro abordagens: (1) gancho acionado pelo corpo; (2) gancho mioelétrico ou prótese de mão; (3) prótese estética não funcional do membro residual, ainda que tais medidas sejam pouco eficazes. Já a abordagem de (4) interfaces periféricas nervosas e musculares oferece aos indivíduos melhor controle da prótese e fornecem feedback sensorial (PAGE, D. M. *et al.*, 2018).

Dentre os modelos de intervenção por interface periférica, destaca-se a utilização de matrizes de Eletrodos Inclinados de Utah (USEAs) implantadas nos nervos residuais do braço periférico, e Implantes Eletromiográficos Intramusculares (iEMGs), inseridos nos músculos residuais dos membros. Tais aplicações têm como finalidade fornecer sensação de toque e controle motor em circuito fechado das mãos protéticas físicas e virtuais, além de avaliar a implantação de medidas objetivas (por meio dos desvios proprioceptivos) e subjetivas (segundo as avaliações dos pacientes da amostra). Como resultado, o paciente incorpora as mãos protéticas físicas, no controle motor em malha aberta e obtém feedback sensorial e motor de malha fechada. Paralelamente, o nível de mobilidade da prótese foi aumentado em comparação à condição após fixação visual semelhante à estética (PAGE, D. M. *et al.*, 2018).

Pela avaliação das interfaces periféricas, infere-se que a integração visual-motora acoplada à cópia interna da eferência é gerada durante o controle motor da prótese hábil que representa a convergência de sinais correlativos. Esses parecem não serem apenas capazes de mascarar a percepção da dor fantasma, como também de proporcionar redução substancial da dor. Assim, além dos benefícios psicológicos, propiciam economia de custos para organizações de saúde e gastos para os pacientes (PAGE, D. M. *et al.*, 2018). Outra problemática apresentada é o processo de isquemia dos membros remanescentes (cotos), que atualmente não apresenta terapias não cirúrgicas que melhorem o aporte de nutrientes. Nesse ponto, os estudos sobre a Análise Clínica e Histológica de Células

Estromais Mesenquimais em Amputações (CHAMP) descreveram os mecanismos terapêuticos para a isquemia dos membros. Nos ensaios CHAMP e de medula paralela, um total de 32 extremidades com dor no repouso ou perda de tecido, exigindo BKA (amputação abaixo do joelho) foram inscritos para receber injeções intramusculares de células-tronco mesenquimais alogênicas ou osso concentrado autógeno aspirado de medula óssea, as quais foram aplicadas ao longo do retalho miocutâneo da BKA e tibia (WANG, S. K. *et al.*, 2018).

Na amputação, o músculo esquelético é coletado em incrementos de 2 cm do local da injeção tibial e usado para determinar as citocinas proangiogênicas e quantificação das progenitoras hematopoiéticas. Logo, avaliou-se a perfusão clínica dos membros antes e após o tratamento, usando oximetria transcutânea, índice dedo-braquial e índice tornozelo-braquial, com o intuito de estabelecer uma terapêutica de segurança. E, concomitantemente, reduzir a mortalidade e a revisão da amputação (WANG, S. K. *et al.*, 2018).

Evidências neurofisiológicas recentes associaram a PLP às alterações nos córtices somatossensoriais e motores do telencéfalo contralateral ao membro amputado. Nos pacientes, a representação do membro amputado é “invadida” por áreas adjacentes, com uma correlação equivalente entre a invasão desses componentes corticais e a gravidade patológica (LIMAKATSO, *et al.*, 2019).

Sob o enfoque da neuromodulação em adultos com a PLP, as técnicas moduladoras atuam por meio da alteração da polaridade da membrana neuronal, causando excitabilidade cortical e consequente redução da dor. Assim sendo, observou-se a eficiência da neuromodulação não invasiva para PLP, aplicando esse procedimento como terapêutica para dor crônica por delinear a neuroplasticidade desadaptativa e potencializar a ação das vias inibitórias descendentes. Tais métodos não invasivos compreendem: Estimulação Magnética Transcraniana (EMTr); Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (tDCS) e estimulação elétrica neuromuscular do nervo periférico (AKYUZ; GIRAY, 2019).

A partir disso, os ensaios clínicos evidenciaram resultados benéficos na redução da dor após a aplicação das técnicas de estimulação excitatória do córtex motor primário e de tDCS, com resultado significativo a curto prazo na redução dos escores das escalas dolorosas do membro fantasma. Quanto aos ensaios quase experimentais, constatou-se alta taxa de redução da dor após estimulação elétrica nervosa transcutânea e cerebral profunda (AKYUZ; GIRAY, 2019).

6 CONCLUSÃO

A PLP, uma doença de fisiopatologia complexa e multifatorial, configura-se como dor no membro residual e apresenta-se como sequelas patológicas em cotos, e no membro fantasma, caracterizado pela percepção de dor ou desconforto em um membro que não mais existe. A compreensão de tais mecanismos é de essencial importância, uma vez que contribui para a escolha do tratamento mais adequado para cada paciente.

Quanto ao direito de atenção à pessoa amputada, é vital o desenvolvimento de novas perspectivas, no intuito de antever a reabilitação, conforme as diretrizes de atenção à pessoa amputada. Para tal, a equipe multiprofissional, composta por médicos, enfermeiros, fisioterapeutas e psicólogos devem não somente instruir o paciente no uso do dispositivo protético, como também aliviar suas possíveis queixas biopsicológicas.

Em casos refratários ao tratamento convencional, os pacientes competem serem assistidos por clínicos e encaminhado a especialistas em dor para selecionar uma medida terapêutica apropriada, bem como instruir sobre os métodos farmacológicos disponíveis, sua eficácia e efeitos adversos, como também os não farmacológicos. Assim, essa neuropatia coloca-se como um desafio a nível de tratamento pela sua complexidade, tanto a nível epidemiológico em razão de sua incidência e prevalência, quanto aos mecanismos subjacentes ainda pouco esclarecidos.

REFERÊNCIAS

AKYUZ, G.; GIRAY, E. Noninvasive neuromodulation techniques for the management of phantom limb pain: A systematic review of randomized controlled trials. **International Journal of Rehabilitation Research**, v. 42, n. 1, p. 1–10, 2019.

FUCHS, X. *et al.* Psychological Factors Associated with Phantom Limb Pain: A Review of Recent Findings. **Pain research & management**, v. 5080123. 21 Jun. 2018.

HANYU-DEUTMEYER, A. A., *et al.* Phantom Limb Pain. **StatPearls Publishing**, v. 4 July 2020.

JUTZELER, C. R *et al.* Relationship between chronic pain and brain reorganization after deafferentation: A systematic review of functional MRI findings. **NeuroImage. Clinical.**, v. 9, p.599-606. 3 Oct. 2015.

KUFFLER, D. P. Origins of phantom limb pain. **Molecular Neurobiology**, v. 55, n. 1, p. 60–69, 2018.

LIMAKATSO, K. *et al.* The prevalence of phantom limb pain and associated risk factors in people with amputations: A systematic review protocol. **Systematic Reviews**, v. 8, n. 1, p. 1–5, 2019.

LUO, Y.; ANDERSON, T. A. Phantom Limb Pain A Review of the literature. **International Anesthesiology and Clinics**, v. 54, n. 2, p. 121–139, 2016.

MCNAMARA, C. T.; LORIO, M. L. Targeted Muscle Reinnervation: Outcomes in Treating Chronic Pain Secondary to Extremity Amputation and Phantom Limb Syndrome. **Journal of Reconstructive Microsurgery**, v. 36, n. 4, p. 235–240, 2019.

MÜNGER, M. *et al.* Protective and Risk Factors for Phantom Limb Pain and Residual Limb Pain Severity. **Pain Practice**, 2020.

PAGE, D. M. *et al.* Motor Control and Sensory Feedback Enhance Prosthesis Embodiment and Reduce Phantom Pain After Long-Term Hand Amputation. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 12, 2018.

PEIXOTO, A. M. *et al.* Prevalência de amputações de membros superiores e inferiores no estado de Alagoas atendidos pelo SUS entre 2008 e 2015. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 24, n. 4, p. 378–384, 2017.

SARUCO, E. *et al.* Motor imagery ability of patients with lower-limb amputation: Exploring the course of rehabilitation effects. **European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 55, n. 5, p. 634–645, 2019.

WANG, S. K. *et al.* Rationale and design of the Clinical and Histologic Analysis of Mesenchymal Stromal Cells in Amputations (CHAMP) trial investigating the therapeutic mechanism of mesenchymal stromal cells in the treatment of critical limb ischemia. **Journal of Vascular Surgery**, v. 68, n. 1, p. 176- 181, 2018.