

USO OFF-LABEL DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NO TRATAMENTO DE DOR NEUROPÁTICA PERIFÉRICA REFRACTÁRIA PÓS-CRANIOTOMIA: RELATO DE CASO

Felipe Heringer Alcure Quarto ¹

Karen Martins Quintão ¹

Felipe Duarte Araújo ²

Vitor Guimarães Lage ³

vitorlage@outlook.com

ÁREA DO CONHECIMENTO: Ciências da Saúde.

RESUMO

A dor neuropática periférica refratária apresenta elevada prevalência e importante impacto funcional, frequentemente associada à resposta insatisfatória aos tratamentos convencionais. Nesse contexto, a toxina botulínica tipo A (BTX-A) tem emergido como alternativa terapêutica adjuvante no manejo da dor neuropática focal. O presente estudo relata um caso de dor neuropática occipital refratária pós-craniotomia tratado com BTX-A e discute seus resultados à luz da literatura recente. Paciente do sexo masculino, 36 anos, evoluiu com dor neuropática crônica no território do nervo occipital maior direito, apresentando EVA inicial 10/10, alodinia e refratariedade a múltiplas linhas farmacológicas. Foi submetido à aplicação subcutânea/intradérmica de 60 U de onabotulinumtoxinA em 12 pontos da região occipital direita. Observou-se redução da dor para EVA 4/10 no 10º dia e EVA 2/10 aos 30 e 60 dias, associada à resolução da alodinia, recuperação funcional e ausência de efeitos adversos. Os achados corroboram evidências recentes que demonstram benefício da BTX-A em diferentes síndromes de dor neuropática periférica, especialmente em pacientes refratários às terapias convencionais. Conclui-se que a BTX-A pode representar alternativa terapêutica adjuvante eficaz e segura em casos selecionados de dor neuropática periférica focal refratária pós-cirúrgica.

PALAVRAS-CHAVE: dor neuropática; manejo da dor; neuralgia occipital; toxinas botulínicas tipo A; uso off-label.

1 INTRODUÇÃO

¹ Graduando do 7º período do Curso de Medicina do Centro Universitário Vértice - Univértix

² Médico, Neurocirurgião, Especialista em Dor, Atuante no Hospital Nossa Senhora Auxiliadora - Caratinga/MG

³ Médico especialista em Medicina da Família e Comunidade. Graduado em Medicina pela Universidade Federal de Juiz de Fora. Professor do Centro Universitário Vértice – UNIVÉRTIX, Matipó-MG.

A dor neuropática resulta de lesão ou doença do sistema somatossensorial e acomete cerca de 7–10% da população adulta, podendo ocorrer de forma persistente após procedimentos cirúrgicos e comprometer significativamente a qualidade de vida, o sono, o humor e a funcionalidade dos pacientes (Dekhne *et al.*, 2023; Tauben e Stacey, 2025; Lippi *et al.*, 2022). Caracteriza-se por sintomas como dor contínua ou paroxística, alodinia e hiperalgesia, frequentemente associados a importante impacto físico e emocional.

Apesar da disponibilidade de tratamentos de primeira e segunda linha, incluindo antidepressivos, gabapentinoides, opioides e agentes tópicos, parte significativa dos pacientes apresenta resposta insatisfatória ou limitação terapêutica decorrente de efeitos adversos (Tauben e Stacey, 2025; Oliveira *et al.*, 2024). Nesse contexto, a toxina botulínica tipo A (BTX-A) tem emergido como alternativa terapêutica adjuvante para casos de dor neuropática periférica focal refratária, embora seu uso permaneça *off-label* para essa indicação (Kesdoğan *et al.*, 2024; Sole-Cruz *et al.*, 2025).

Estudos recentes demonstram que a aplicação subcutânea ou intradérmica de BTX-A pode promover redução significativa da intensidade da dor, com melhora progressiva em pacientes com neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética, neuralgia trigeminal e outras síndromes neuropáticas periféricas, especialmente na presença de alodinia (Lippi *et al.*, 2022; Oliveira *et al.*, 2024; Val *et al.*, 2023). Seu mecanismo de ação envolve a modulação da liberação de neurotransmissores pró-nociceptivos e da sensibilização periférica e central, contribuindo para o controle da dor neuropática (Kesdoğan *et al.*, 2024; Dekhne *et al.*, 2023).

Diante disso, o presente estudo tem como objetivo relatar um caso de dor neuropática occipital refratária pós-craniotomia tratado com toxina botulínica tipo A, descrevendo a resposta terapêutica observada e discutindo sua aplicabilidade no manejo da dor neuropática periférica refratária.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A dor neuropática periférica resulta de lesão ou doença do sistema somatossensorial periférico, manifestando-se por sensações de queimação, alodinia,

hiperalgesia e dor paroxística do tipo choque elétrico, com impacto significativo sobre a qualidade de vida e a funcionalidade dos pacientes (Val *et al.*, 2023). Estima-se que aproximadamente 6,9 a 10% da população europeia seja acometida por alguma forma dessa condição, configurando relevante problema de saúde pública com expressivo ônus funcional, psicossocial e econômico (Lippi *et al.*, 2022). Do ponto de vista fisiopatológico, a condição envolve alterações na excitabilidade neuronal periférica e central, com upregulation de canais iônicos, sensibilização de nociceptores e disfunção de interneurônios inibitórios, resultando em processamento anômalo da dor (Dekhne *et al.*, 2023).

O manejo farmacológico convencional inclui, como opções de primeira linha, antidepressivos tricíclicos, gabapentinoides, inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina e agentes tópicos como lidocaína e capsaicina. Como segunda linha, tramadol e opioide mais potentes podem ser considerados em casos selecionados, embora carreguem riscos de dependência e efeitos adversos relevantes. As taxas de sucesso terapêutico são estimadas entre 30% e 50%, e muitos pacientes permanecem com dor residual significativa mesmo sob tratamento otimizado, o que evidencia a necessidade de alternativas terapêuticas adicionais (Dekhne *et al.*, 2023).

Diante dessas limitações, a toxina botulínica tipo A (BTX-A) tem emergido como alternativa de interesse crescente para casos refratários. Derivada do *Clostridium botulinum*, sua ação analgésica é distinta do relaxamento muscular e envolve a supressão da liberação de neuropeptídeos algícos, substância P, glutamato e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), redução da inflamação neurogênica local e modulação da expressão de receptores TRPV1 nas terminações nervosas sensoriais (Cruz *et al.*, 2025). Adicionalmente, estudos recentes indicam que o efeito analgésico da BTX-A é independente do bloqueio de canais de sódio voltagem-dependentes, sugerindo que outros mecanismos são predominantemente responsáveis pela sua ação antinociceptiva (Kesdogan *et al.*, 2024).

A evidência clínica acumulada apoia uma eficácia multidimensional da BTX-A em diferentes etiologias neuropáticas. Em uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, foram demonstrados benefícios significativos em escalas

multidimensionais de dor para neuralgia pós-herpética, lesão de nervo periférico, neuropatia diabética e neuropatia por lesão medular, com impacto positivo também sobre qualidade do sono, humor e função (Lippi *et al.*, 2022). No campo da dor orofacial neuropática, seis ensaios clínicos randomizados evidenciaram superioridade da BTX-A sobre placebo na redução dos escores de dor, com início do efeito entre 7 e 15 dias, duração de até três meses e melhora na qualidade de vida na maioria dos estudos, embora a heterogeneidade dos protocolos de injeção tenha impossibilitado a definição de um esquema terapêutico padronizado (Val *et al.*, 2023).

A BTX-A encontra-se aprovada para diversas indicações clínicas, como distonia cervical, blefaroespasma, espasticidade e enxaqueca crônica, sendo seu uso para dor neuropática periférica considerado *off-label* na maioria dos contextos regulatórios. Sua posição nos algoritmos terapêuticos varia conforme as diretrizes adotadas, sendo posicionada como segunda linha em recomendações francesas e como terceira linha em diretrizes internacionais para dor neuropática periférica focal (Sole-Cruz *et al.*, 2025). As vias de administração variam conforme a indicação, incluindo injeções intradérmicas, subcutâneas, intramusculares e perineurais, com doses habitualmente entre 50 e 300 unidades por ciclo, repetidas em intervalos aproximados de três meses (Lippi *et al.*, 2022).

A evidência científica acumulada sobre a BTX-A na dor neuropática abrange diferentes etiologias e delineamentos de estudo. Em uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, foram observados benefícios significativos em escalas multidimensionais de dor para neuralgia pós-herpética, lesão de nervo periférico, neuropatia diabética e neuropatia por lesão medular, com impacto positivo também sobre qualidade do sono, humor e função (Lippi *et al.*, 2022).

Ademais, no campo da dor orofacial neuropática, ensaios clínicos randomizados evidenciaram superioridade da BTX-A sobre placebo, com início do efeito entre 7 e 15 dias e duração de até três meses, embora a heterogeneidade dos protocolos de injeção tenha impossibilitado a definição de um esquema terapêutico padronizado (Val *et al.*, 2023). De modo geral, o perfil de segurança da BTX-A nessas

condições mostra-se favorável, com efeitos adversos predominantemente leves, transitórios e localizados no sítio de injeção (Dekhne *et al.*, 2023).

Persistem, contudo, lacunas relevantes na literatura quanto à padronização de protocolos de dose, número e distância entre pontos de injeção, intervalos entre ciclos e critérios de seleção de pacientes, o que limita a comparabilidade entre estudos e a tradução clínica dos achados (Val *et al.*, 2023). A identificação de preditores de resposta terapêutica e a definição do número mínimo de ciclos necessários para conclusão de não resposta constituem questões ainda em aberto, que demandam investigações prospectivas com maior rigor metodológico (Sole-Cruz *et al.*, 2025).

3 METODOLOGIA

Trata-se de relato de caso clínico acompanhado de revisão bibliográfica estruturada, conduzida em janeiro de 2026, com busca nas bases PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e UpToDate. A estratégia de busca e seleção dos estudos foi organizada com base nas recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Page *et al.*, 2021). Foram incluídas prioritariamente publicações dos últimos cinco anos (2020–2025), disponíveis integralmente, nos idiomas inglês e português.

Na PubMed, utilizaram-se os descritores “Botulinum toxin type A”, “Neuropathic Pain”, “neuralgia”, “*off-label*”, “unapproved use” e “pain management”, combinados por operadores booleanos. A seleção incluiu ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, meta-análises e estudos observacionais relacionados ao uso *off-label* da toxina botulínica tipo A (BTX-A) em dor neuropática periférica focal.

Na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), foram realizadas buscas equivalentes em português, sem identificação de estudos recentes compatíveis com os critérios estabelecidos. No UpToDate, foram consultados tópicos relacionados ao manejo farmacológico da dor neuropática periférica refratária e ao uso *off-label* da BTX-A.

Foram incluídos estudos em humanos com avaliação da aplicação subcutânea ou intradérmica de BTX-A em dor neuropática periférica. Excluíram-se artigos duplicados, estudos voltados exclusivamente para espasticidade, dor neuropática central sem componente periférico e publicações sem acesso integral gratuito. Ao

final, 10 artigos principais foram utilizados para fundamentação teórica e discussão clínica do caso.

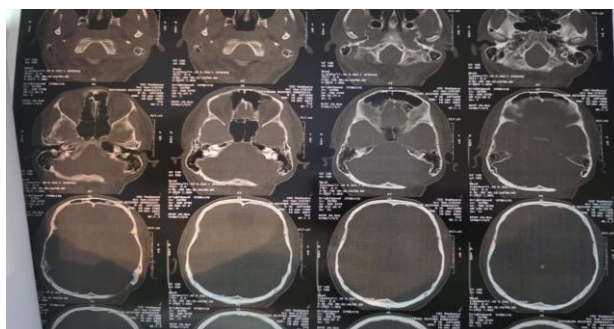
O relato foi conduzido em conformidade com os princípios éticos da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, mediante obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado pelo paciente e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa local.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Relato de caso

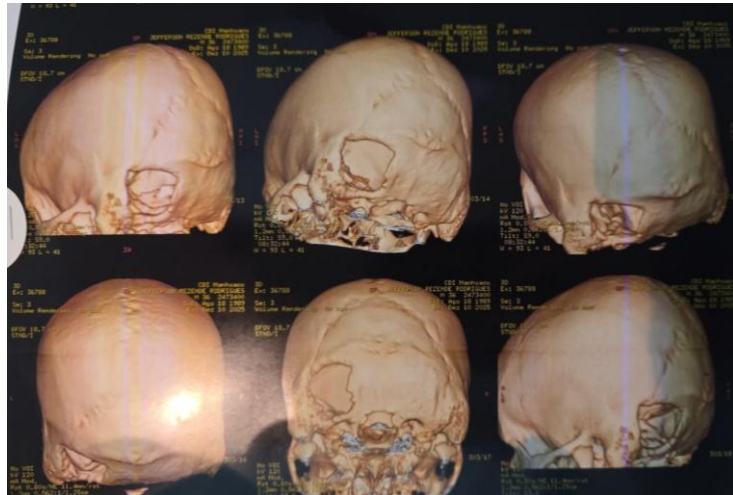
Paciente do sexo masculino, 36 anos, submetido em dezembro de 2022 à craniotomia retrosigmoidea direita para ressecção de tumor cerebral, sem intercorrências neurológicas ou sistêmicas no pós-operatório imediato. A tomografia computadorizada de crânio evidenciou alterações compatíveis com pós-operatório, sem sinais de recidiva tumoral ou complicações agudas (Figuras 1 e 2).

Figura 1 - Tomografia computadorizada de crânio - parte 1.



Fonte: Acervo dos autores (2026).

Figura 2 - Tomografia computadorizada de crânio - parte 2.



Fonte: Acervo dos autores (2026).

Após o procedimento, evoluiu com dor persistente em região occipital direita, no território do nervo occipital maior, caracterizada por queimação contínua, parestesias, episódios paroxísticos em choque, alodinia ao toque leve e hiperalgesia. O quadro apresentou evolução crônica, com duração superior a três anos, EVA inicial 10/10 e importante impacto funcional, incluindo intolerância ao repouso da cabeça no travesseiro e limitação para atividades habituais (Figura 3).

Figura 3 - Tomografia computadorizada de crânio após procedimento.



Fonte: Acervo dos autores (2026).

Foram realizadas múltiplas tentativas de tratamento conservador com antidepressivos tricíclicos, gabapentinoides, inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina, tramadol e lidocaína tópica, sem resposta clínica satisfatória, caracterizando refratariedade terapêutica (Tauben e Stacey, 2025). Ao exame físico, observou-se alodinia estática e dinâmica na distribuição do nervo occipital maior direito, sem déficits sensitivos relevantes.

Diante da persistência dos sintomas e da correlação topográfica da dor, optou-se pela aplicação *off-label* de toxina botulínica tipo A (onabotulinumtoxinA – Botox®). O procedimento foi realizado em regime ambulatorial, mediante aplicação subcutânea/intradérmica em 12 pontos distribuídos ao longo da região occipital direita, totalizando 60 unidades (Figura 3).

Figura 4 - Aplicação da toxina botulínica tipo A.



Fonte: Acervo dos autores (2026).

Após 10 dias, o paciente apresentou redução da dor para EVA 4/10, com diminuição significativa da alodinia. Aos 30 dias, observou-se EVA 2/10, associada à melhora da hipersensibilidade cutânea e recuperação funcional. Aos 60 dias, manteve-se estável em EVA 2/10, sem registro de efeitos adversos locais ou sistêmicos.

4.2 Discussão

O caso apresentado demonstrou resposta clínica rápida e sustentada ao uso de toxina botulínica tipo A (BTX-A) em dor neuropática pós-cirúrgica refratária, com redução da intensidade da dor de EVA 10/10 para EVA 2/10 em 30 dias, além de resolução da alodinia e recuperação funcional. Esses achados são compatíveis com estudos recentes que descrevem melhora progressiva da dor neuropática periférica após aplicação subcutânea ou intradérmica de BTX-A, especialmente em pacientes com alodinia significativa (Sole-Cruz *et al.*, 2025).

Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados demonstram benefício da BTX-A em diferentes síndromes de dor neuropática, incluindo neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética, neuralgia trigeminal e dor pós-traumática, com redução significativa da intensidade da dor e melhora da qualidade de vida em comparação ao placebo (Oliveira *et al.*, 2024; Val *et al.*, 2023; Lippi *et al.*, 2022). No presente caso, a melhora clínica observada após falha de múltiplas linhas terapêuticas reforça o potencial da BTX-A como estratégia adjuvante em pacientes refratários.

A resposta observada pode estar relacionada à modulação da sensibilização periférica e central pela BTX-A, por meio da inibição da liberação de neurotransmissores pró-nociceptivos, como substância P, glutamato e CGRP, mecanismo distinto daquele associado aos bloqueadores de canais de sódio (Kesdoğan *et al.*, 2024; Dekhne *et al.*, 2023).

Além da eficácia analgésica, observou-se excelente tolerabilidade, sem registro de efeitos adversos locais ou sistêmicos. Esse achado está em consonância com a literatura recente, que descreve perfil de segurança favorável e baixa incidência de

eventos adversos associados ao uso da BTX-A em dor neuropática (Sole-Cruz *et al.*, 2025; Tauben e Stacey, 2025).

Embora relatos de casos apresentem limitações inerentes quanto à generalização dos resultados, a resposta clínica observada foi consistente com as evidências disponíveis na literatura. Dessa forma, a BTX-A pode representar alternativa terapêutica promissora em casos de dor neuropática periférica refratária, particularmente em pacientes com alodinia e falha nas terapias convencionais.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A toxina botulínica tipo A demonstrou, no presente caso, potencial como alternativa terapêutica adjuvante eficaz e segura no manejo da dor neuropática periférica focal refratária pós-craniotomia, promovendo melhora significativa da dor, da alodinia e da funcionalidade do paciente. Os achados observados estão em consonância com evidências recentes da literatura, que apontam benefício clínico da BTX-A em diferentes síndromes de dor neuropática periférica, especialmente em pacientes refratários às terapias convencionais.

Apesar dos resultados promissores, estudos clínicos randomizados com maior tempo de seguimento ainda são necessários para definição de protocolos mais padronizados, incluindo dose, intervalos de reaplicação e perfil de pacientes com maior probabilidade de resposta terapêutica.

REFERÊNCIAS

CRUZ, L. L. et al. Assessing the Efficacy of Botulinum Toxin in Treating Neuropathic Pain: A Report of Two Cases. **Cureus**, v. 17, n. 3, e80249, 2025. Disponível em: https://assets.cureus.com/uploads/case_report/pdf/343828/20250407-365249-dhs9d8.pdf. Acesso em: 28 jan. 2026.

DEKHNE, A. et al. Effectiveness of Botulinum Toxin in the Treatment of Neuropathic Pain: A Literature Review. **Cureus**, v. 15, n. 10, e46848, 2023. Disponível em: https://assets.cureus.com/uploads/review_article/pdf/176865/20231110-9921-1vfwml.pdf. Acesso em: 25 jan. 2026.

KESDOĞAN, A. B. et al. Analgesic effect of Botulinum toxin in neuropathic pain is sodium channel independent. **Neuropharmacology**, v. 253, 109967, 2024. Disponível

em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028390824001369>. Acesso em: 28 jan. 2026.

KISSOON, N. R. Postherpetic neuralgia. **UpToDate**, 2025. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/postherpetic-neuralgia>. Acesso em: 02 fev. 2026.

LIPPI, L. et al. Multidimensional Effectiveness of Botulinum Toxin in Neuropathic Pain: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. **Toxins**, v. 14, n. 5, 308, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6651/14/5/308>. Acesso em: 30 jan. 2026.

OLIVEIRA, K. M. et al. The efficacy of botulinum toxin in neuropathic pain: a systematic review. **British Journal of Pain**, 2024. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/20494637241254191>. Acesso em: 28 jan. 2026.

PAGE, Matthew J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, 2021. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71.short>. Acesso em: 25 jan. 2026.

PEARL, C. et al. Management of Trigeminal Neuralgia with Botulinum Toxin Type A: Report of Two Cases. **Dentistry Journal**, v. 10, n. 11, 207, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2304-6767/10/11/207>. Acesso em: 01 fev. 2026.

SOLE-CRUZ, E. et al. Real-World Evaluation of Botulinum Toxin A in Focal Peripheral Neuropathic Pain: Longitudinal Outcomes. **European Journal of Neurology**, 2025. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ene.70362>. Acesso em: 06 fev. 2026.

TAUBEN, D.; STACEY, B. R. Overview of pharmacologic management of chronic pain in adults. **UpToDate**, 2025. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-pharmacologic-management-of-chronic-pain-in-adults>. Acesso em: 27 jan. 2026.

VAL, M. et al. Is Botulinum Toxin Effective in Treating Orofacial Neuropathic Pain Disorders? A Systematic Review. **Toxins**, v. 15, n. 9, 541, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6651/15/9/541>. Acesso em: 28 jan. 2026.