

El uso de toxina botulínica en el tratamiento de la neuralgia del trigémino (V par craneal)

The Use of Botulinum Toxin in the Treatment of Trigeminal Neuralgia (Fifth Cranial Nerve)

Rita Ma. Marín Naranjo MQC, MSc¹

1. Microbióloga y Química Clínica, Máster en Docencia y Curriculum Universitario. Profesora adjunta de la Facultad de Odontología, Universidad de Costa Rica, Costa Rica.

Autor para correspondencia: Dra. Rita Ma. Marín Naranjo - rita.marin@ucr.ac.cr

Recibido: 1-III-2017

Aceptado: 13-VI-2018

Publicado Online First: 26-VI-2018

DOI: <https://doi.org/10.15517/ijds.v0i0.33764>

RESUMEN

La Neuralgia del Trigémino (NT) se describe como un dolor neuropático a nivel orofacial, caracterizado por un dolor insoportable y que puede durar de pocos segundos a varios minutos. Los diferentes tratamientos utilizados para estos pacientes son insensibilizar el nervio, quirúrgico, farmacológico y la administración de toxina botulínica a nivel extra e intraoral, que es una neurotoxina producida en cultivos de la bacteria *Clostridium botulinum* de manera natural; en el proceso de esporulación se encuentran 7 subtipos siendo el subtipo A el más empleado en problemas neurológicos. Este trabajo se realiza para mantener informada a los profesionales en salud, en especial a los de odontología, sobre los avances de la aplicación de la toxina botulínica, como una alternativa acertada en los pacientes con NT. La toxina botulínica funciona como bloqueador neuromuscular, inhibiendo la liberación de la acetilcolina al espacio sináptico, que es un importante neurotransmisor para producir relajación muscular local, y los pacientes informan de reducciones en la frecuencia e intensidad del dolor con mínimos efectos secundarios. La inyección de toxina botulínica produce una eficaz reducción del dolor de origen neuropático en el tejido hiperalgésico y se usa como terapia adyuvante principalmente cuando los medicamentos orales no dan el adecuado control del dolor. Con el tiempo se espera ir reduciendo los fármacos a medida que el paciente refiera que el dolor ha disminuido o se encuentra controlado. A los pacientes se les indica la variación de tiempo en que pueden obtener alivio de su dolor. En pacientes con dolor no controlado del nervio trigémino, la toxina botulínica se coloca de forma extraoral en la región orofacial, con alta efectividad, pero faltan estudios sobre la administración en la submucosa intraoral.

PALABRAS CLAVE

Odontología; Neuralgia del trigémino; Dolor neuropático; Dolor facial; Toxina botulínica; Tratamiento farmacológico.

ABSTRACT

The Trigeminal Neuralgia (TN) is described as neuropathic pain at the orofacial level, characterized by unbearable pain that can last from a few seconds to several minutes. The different treatments used for these patients are to numb the nerve, surgical, pharmacological, and the administration at extra and intraoral level of botulinum toxin, which is a neurotoxin produced in cultures of the bacterium *Clostridium botulinum* in a natural way; in the sporulation process are 7 subtypes being the subtype A the most used in neurological problems. The botulinum toxin acts as a neuromuscular blocker, by inhibiting the release of acetylcholine at the synaptic space, which is an important neurotransmitter to produce local muscle relaxation, and the patients report reductions in the frequency and intensity of pain with minimal side effects. The injection of botulinum toxin produces an effective pain reduction of neuropathic origin in the hyperalgesic tissue and is used as adjuvant therapy when oral medications do not give adequate control of pain. Over time it is expected to reduce the drugs as the patient tells that the pain has decreased or is being controlled. Patients are indicated the variation of time in which they can obtain relief of their pain. In patients with uncontrolled pain of the trigeminal nerve, the toxin is placed extraoral in the orofacial region with high effectiveness, but there is a lack of studies on the administration in the intraoral submucosal.

KEYWORDS

Dentistry; Trigeminal neuralgia; Neuropathic pain; Facial pain; Botulinum toxin; Pharmacological treatment.

INTRODUCCIÓN

La Asociación Internacional para el estudio del Dolor (IASP por sus siglas en inglés) define la neuralgia del trigémino (NT) como: “episodios recurrentes de dolor repentino, normalmente unilateral, intenso, breve, punzante, en la distribución de una o más divisiones del nervio trigémino”(1).

La NT presenta una manifestación neuropática clínica única con episodios de dolor crónico que disminuye su recurrencia con medicamentos o cirugía (2), por lo que el diagnóstico correcto es decisivo para que los pacientes puedan alcanzar una calidad de vida normalmente (3).

El inicio de NT puede ocurrir entre la segunda y tercera décadas y la mayoría de los casos idiopáticos comienzan después de los 50 años,

NT es una de las neuralgias más frecuentes en la población de adultos mayores (4). NT es una extraña condición que afecta más a las mujeres que a los hombres, con una incidencia anual de 4 a 13 por 100,000 personas (5) y la razón de prevalencia entre hombres y mujeres de NT varía de 1:1,5 a 1:1,7 (6,7). Este predominio femenino puede estar relacionado con el aumento de la longevidad de las mujeres en comparación con los hombres y se presenta como casos esporádicos (8).

TRATAMIENTOS

Con la finalidad de apoyar a los pacientes en su proceso de alivio físico y estabilidad emocional ante los dolorosos episodios que tienen en la NT, se han usado varios tratamientos para lograr aliviar y disminuir, los dolorosos episodios dolorosos de esta patología.

INSENSIBILIZAR EL NERVIIO

Aplicando la radiación de rayos G, específicamente en la arteria que esté junto al nervio, es poco invasiva, ya que la exposición es solo una vez y no daña ninguna parte del cerebro ni del nervio; el dolor comienza a desaparecer después de 6 a 8 semanas, pero puede regresar, y una desventaja es que no se elimina el problema de raíz (9).

QUIRÚRGICO

El procedimiento quirúrgico es uno de los abordajes, que consiste en colocar una almohadilla entre el nervio y la arteria para que no tengan contacto y evitar el dolor, es un procedimiento curativo, existen reportes que afirman que los pacientes que se han realizado esta cirugía al despertar ya no presentan dolor (10).

FARMACOLÓGICO

La primera línea de tratamiento para el dolor neuropático es el abordaje farmacológico, con informes que sugieren que 40% a 60% de los pacientes tratados alcanzan un alivio parcial (11), estando como opción clara los bloqueadores de los canales de sodio (gabapentina, oxcarbamazepina) (12,13). Se usan antiepilépticos, que constituyen un grupo de fármacos usados con frecuencia para el tratamiento de la epilepsia y son efectivos para el dolor neuropático, como la pregabalina y la carbamazepina, ya que disminuyen la transmisión exagerada de las neuronas, a dosis bajas son seguros para controlar el dolor sin efectos sanguíneos, pero no se resuelve el problema y se debe aumentar la dosis según lo requiera el paciente, bajo el control del especialista (14). El uso de antidepresivos tricíclicos (amitriptilina), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (duloxetina), los analgésicos opioides y el tramadol también han demostrado ser eficaces, pero se han evitado fuertemente para el manejo

crónico del dolor por sus riesgos asociados con hipogonadismo, cambios inmunológicos, hiperalgesia inducida por opioides, adicción, desviación y sobredosis (15).

Aproximadamente el 70% (16) de los pacientes NT tratados con carbamazepina logran un adecuado control del dolor, pero en pacientes a largo plazo la efectividad cae al 50% (17).

El uso de la poli-farmacoterapia en la mayoría de los pacientes dan resultados eficaces, pero la administración de dosis más elevadas provocan efectos adversos inaceptables, que limitan su potencial terapéutico, lo que motiva a realizar estudios sobre la aplicación tópica de medicamentos para el dolor neuropático de la piel queratinizada (18) y la administración intraoral de la mucosa (19,20). Esta nueva perspectiva permite el uso de medicamentos no tolerables, como la lidocaína y más recientemente la toxina botulínica (21).

TOXINA BOTULÍNICA

La toxina botulínica es una neurotoxina producida en los cultivos de la bacteria *Clostridium botulinum* de manera natural durante la esporulación de su exotoxina de la cual hay 7 subtipos siendo el subtipo A el más empleado en problemas neurológicos (22). Su aplicación conlleva a una parálisis muscular temporal, con el fin de producir un efecto final, que es una denervación química temporal en la unión neuromuscular sin producir ninguna lesión física en las estructuras nerviosas.

MECANISMO DE ACCIÓN

La toxina botulínica trabaja como bloqueador neuromuscular local para inhibir la liberación de la acetilcolina, al espacio sináptico, funcionando como neurotransmisor para producir relajación muscular local, penetrando en los terminales presinápticos de la unión neuromuscular, donde se

une a la proteína clave SNAP-25 en la liberación de la acetilcolina (23). Además puede inhibir la liberación de otros neurotransmisores, inhibiendo la descarga de los usos musculares o la transmisión simpática (24) y la inhibición de la liberación de norepinefrina y el ATP, implicados en la cronificación del dolor (25). La toxina botulínica puede inhibir la liberación de neuropéptidos nociceptivos como la sustancia P, péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP), cuyo aumento a nivel medular aumenta la sensibilización central al dolor, y su inhibición se ha asociado al efecto analgésico de la toxina botulínica; también sobre la expresión del potencial transitorio del receptor vanilloid 1 (TRPV1), que inhibe la actividad neurogénica inflamación y sensibilización periférica (26, 27, 28).

En 1998 se hace la primera referencia como un hallazgo casual, al efecto analgésico de la toxina botulínica en pacientes con neuralgia del trigémino, en el trabajo de Wang y Jankovic, sobre espasmos hemifaciales donde observaron este efecto como hallazgo casual y hasta hoy día se han publicado casos aislados, estudios abiertos, hasta ensayos clínicos aleatorizados frente a placebo (29).

TERAPIA ADYUVANTE

Los estudios clínicos cada vez son más controlados y extensos, para fortalecer la eficacia y la seguridad, en el tratamiento del dolor neuropático causado por la neuralgia del trigémino, en algunos pequeños ensayos aleatorios, a pesar de que la literatura confirma su efectividad, se deben interpretar con cautela (30, 31).

Cuando los medicamentos orales no dan el adecuado control del dolor, la inyección de toxina botulínica se usa como terapia adyuvante, a medida que en el paciente se disminuye o controla el dolor, se continúa con la terapia farmacológica y con el tiempo se espera ir reduciendo los fármacos según cada paciente, ya que pacientes con dolor

orofacial mal controlado pueden beneficiarse con las inyecciones de toxina botulínica con efectos secundarios menores (32).

PROCEDIMIENTO

De acuerdo con la localización del dolor o de los sitios de disparador tipo "gatillo", se seleccionan las áreas para colocar las inyecciones (32) y en pacientes con dolor neuropático no controlado del nervio trigémino, la toxina botulínica se ha usado de forma extraoral en la región orofacial (33). Esta inyección en el tejido hiperalгésico produce una eficaz reducción del dolor espontáneo de origen neuropático (34-40). Se han realizado suficientes estudios que evidencian la efectiva inyección extraoral subcutánea de esta sustancia como tratamiento para aliviar el dolor neuropático como la neuralgia del trigémino, pero faltan estudios sobre la administración en la submucosa intraoral (32).

Los sitios de inyección se definen por el punto de disparador del dolor referido por el paciente y las localizaciones del disparador. Primero se localiza la región desencadenante, se aplica un total de 100 unidades de toxina onabotulínica A (Botox ®), diluido en 0,2 mL de lidocaína al 2% sin vasoconstrictor y se inyecta cuatro inyecciones subcutáneas de 0,05 mL (25 unidades de toxina por inyección) a más o menos 1 milímetro de profundidad (32).

La administración intraoral o extraoral de la toxina botulínica presentaron disminución en la intensidad del dolor, la frecuencia y los episodios dolorosos orofaciales neuropáticos en varios pacientes estudiados con condiciones de dolor neuropático (31,41). La aplicación es simple, rápida y ambulatoria, aplicada por un profesional capacitado en intervalos de 2 o 3 meses (32). La aplicación intraoral de la toxina onabotulínica A, un tipo de Toxina botulínica, da buenos resultados para los dolores neuropáticos refractarios a la farmacología convencional (42), en la neuralgia

del trigémino, se refieren dosis totales de 6 unidades divididas en un número variable de inyecciones (38) hasta 170 unidades divididas en 20 inyecciones (43) a lo largo del nervio trigémino.

VENTAJAS Y DESVENTAJAS

El uso de la toxina botulínica ha generado un gran impacto entre los profesionales en neurología y dolor orofacial, gracias a las múltiples investigaciones que se realizan constantemente. Entre sus principales ventajas destaca que se puede aplicar en cualquier época del año, no es peligrosa, relaja el músculo, no altera la fisonomía, en corto tiempo se pueden retomar las actividades cotidianas. Una parálisis transitoria puede tomarse como su principal desventaja.

Para reducir efectos adversos es importante tener en cuenta cuatro aspectos importantes ocasionados por la difusión de la toxina 1) anatomía de los tejidos y estructuras adyacentes vitales (vasos sanguíneos, glándulas musculatura de soporte de las vías respiratorias, nervio vago); 2) cantidad de volumen inyectado; 3) vasoconstrictor, que determinará la difusión; 4) dosis necesarias para obtener resultados óptimos sin efectos adversos al paciente (32).

La aplicación de la toxina botulínica es un tratamiento adyuvante que permite beneficios analgésicos contra el dolor neuropático intraoral refractario, que involucra áreas dentoalveolares, asociado al disparo neuronal anormal y al procesamiento central del dolor. Los pacientes indicaron disminución del dolor, reducción en la frecuencia del dolor, con raros y transitorios efectos secundarios como sequedad temporal de la mucosa y asimetría muscular con caída de la sonrisa (30), también paresia facial, ptosis, asimetría, disestesia temporal, dificultad para masticar, edema local y hematoma (21,35,44,45). Son varias las desventajas para tomar en cuenta, cuales son, que es un tratamiento costoso y algunos

pacientes refirieron temor a las inyecciones. Muchos pacientes necesitan mantener una terapia de combinación, con fármacos complementarios, tales como gabapentina, pregabalina, baclofeno, lamotrigina, topiramato, valproato u otros (32).

A los pacientes con NT y consientes de la aplicación de toxina botulínica, además se les indica la variación de tiempo en que pueden obtener alivio de su dolor neuropático. Los efectos terapéuticos comenzaron a ser significativos al día 10 y duraron de 30 días a 6 meses (37), el dolor se alivia en unos segundos después de las inyecciones, con un efecto de alivio de 60 días (21, 32), pero en otros casos el inicio de la disminución en el se observa entre 1 y 2 semanas, similar a los datos presentados por Boscá-Blasco *et al.* (32, 37). Cuando el desencadenante extraoral persiste después de la primera sesión de inyecciones, se aconseja repetir las inyecciones en la zona que refiere el paciente para evitar la recurrencia (32).

CONCLUSIONES

Asociado a otros tipos de tratamiento como el farmacológico, la aplicación de la toxina botulínica se considera una opción de tratamiento viable, por su efecto de relajante muscular específico, que promueve la relajación de los músculos masticatorios, disminuyendo el dolor y cediendo la función apropiada de la mandíbula (30). Existen diversos criterios de dosificación de la toxina botulínica con efectiva utilidad para el tratamiento del dolor neuropático pero aún no hay anuencia sobre la dosificación o técnica ideal (38,43).

En el uso intraoral, Babiloni *et al.* son más conservadores con la dosis y el número de inyecciones respecto a las inyecciones extraorales, optando por maximizar la dosis de toxina onabotulínica A, dentro del rango más alto de dosis seguras previamente reportadas, se reconstituyó la toxina en un pequeño volumen de disolvente y pusieron un número pequeño de inyecciones (32).

Utilizaron 17 y 25 unidades por punto de inyección, similar a los datos publicados por Turk *et al.* (46) y Bohlluli *et al.* (44). Sin embargo hasta la fecha no hay estudios que demuestren el disolvente de más superioridad (47), al usar lidocaína al 2% los pacientes refieren alivio adicional del dolor y reducen el malestar asociado con las inyecciones (48), sin alterar la eficacia de la toxina botulínica A (49,50).

La literatura comprueba la efectividad de la toxina botulínica-A, demostrando poca frecuencia de efectos secundarios, que suelen ser transitorios, sin ocasionar mayores problemas a los pacientes. A pesar de ello, los estudios se deben interpretar con cuidado y realizar más investigaciones para probar la efectividad y la seguridad de este tratamiento para el dolor neuropático (30).

REFERENCIAS

- Merskey H., Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptors of chronic pain syndromes and definitions of pain terms, 2nd ed. Available at: www.iasp-pain.org/PublicationsNews/Content.aspx?ItemNumber=1673
- Zakrzewska J. M., Linskey M. E. Trigeminal neuralgia. *BMJ* 2014; 348: g474.
- Cruccu G., Gronseth G., Alksne J., Argoff C., Brainin M., Burchiel K., Nurmikko T., Zakrzewska J. M.; American Academy of Neurology Society; European Federation of Neurological Societies. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol* 2008; 15: 1013-28.
- Childs A. M., Meaney J. F., Ferrie C. D., Holland P. C. Neurovascular compression of the trigeminal and glossopharyngeal nerve: three case reports. *Arch Dis Child* 2000; 82: 311.
- Katusic S., Williams D. B., Beard C. M., et al. Epidemiology and clinical features of idiopathic trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia: similarities and differences, Rochester, Minnesota, 1945-1984. *Neuroepidemiology* 1991; 10:276.
- Katusic S., Beard C. M., Bergstralh E., Kurland L. T. Incidence and clinical features of trigeminal neuralgia, Rochester, Minnesota, 1945-1984. *Ann Neurol* 1990; 27: 89.
- Maarbjerg S., Gozalov A., Olesen J., Bendtsen L. Trigeminal neuralgia--a prospective systematic study of clinical characteristics in 158 patients. *Headache* 2014; 54: 1574.
- Fleetwood I. G., Innes A. M., Hansen S. R., Steinberg GK. Familial trigeminal neuralgia. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 2001; 95: 513.
- Balasubramaniam, R. & Klasser, G. Orofacial pain syndromes, evaluation and management. *MedClin N A.* 2014; 98: 1385-1405.
- Chumpitaz, V., Sayán, C., Ruíz, E., Franco, C., Herrera, E., Cueva, V., Castro, Y., y Erazo, C. Actualización de criterios diagnósticos y tratamiento de la neuralgia del trigémino. *Odontología Sanmarquina.* 2013; 16 (1): 44-48.
- Dworkin R. H., O'Connor A. B., Backonja M., Farrar J. T., Finnerup N. B., Jensen T. S., Kalso E. A., Loeser J. D., Miaskowski C., Nurmikko T. J., Portenoy R. K., Rice A. S., Stacey B. R., Treede R. D., Turk D. C., Wallace M. S. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237-251.
- Moulin D. E., Clark A. J., Gilron I., Ware M. A., Watson C. P., Sessle B. J., Coderre T., Morley-Forster P. K., Stinson J., Boulanger A., Peng P., Finley G. A., Taenzer P., Squire P., Dion D., Cholkani A., Gilani A., Gordon A., Henry J., Jovey R., Lynch M., Mailis-Gagnon A., Panju A., Rollman G. B., Velly A., Canadian Pain Society. Pharmacological management of chronic neuropathic pain-consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* 2007; 12: 13-21.
- Attal N., Cruccu G., Haanpaa M., Hansson P., Jensen T. S., Nurmikko T., Sampaio C.,

- Sindrup S., Wiffen P., EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1153-1169.
14. Robaina, F. Neuralgia del Trigémino. Revisión del tratamiento médico y quirúrgico. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2008; 4: 248-256.
 15. Dworkin R. H., O'Connor A. B., Audette J., Baron R., Gourlay G. K., Haanpaa M. L., Kent J. L., Krane E. J., Lebel A. A., Levy R. M., Mackey S. C., Mayer J., Miaskowski C., Raja S. N., Rice A. S., Schmader K. E., Stacey B., Stanos S., Treede R. D., Turk D. C., Walco G. A., Wells C. D. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: S3-14.
 16. Zakrzewska J. M. Trigeminal neuralgia: unilateral episodic facial pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2015; 29: 182-184.
 17. Zakrzewska J. M., Linskey M. E. Trigeminal neuralgia. *BMJ Clin Evid* 2014; 2014: 1207.
 18. Finnerup N. B., Attal N., Haroutounian S., McNicol E., Baron R., Dworkin R. H., Gilron I., Haanpaa M., Hansson P., Jensen T. S., Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith B. H., Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162-173.
 19. Padilla M., Clark G. T., Merrill R. L. Topical medications for orofacial neuropathic pain: a review. *J Am Dent Assoc* 2000; 131: 184-195.
 20. Nasri-Heir C., Khan J., Heir G. M. Topical medications as treatment of neuropathic orofacial pain. *Dent Clin North Am* 2013; 57: 541-553.
 21. Zuniga C., Piedimonte F., Diaz S., Micheli F. Acute treatment of trigeminal neuralgia with onabotulinum toxin A. *Clin Neuropharmacol* 2013; 36: 146-150.
 22. K. R. Aoki, B. Guyer. Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: A comparative review of biochemical and pharmacological actions. *Eur J Neurol*, 8 (Suppl 5) (2001), pp. 21-29.
 23. S. Aurora. Botulinum toxin type A for the treatment of migraine. *Expert Opin Pharmacother*, 7 (2006), pp. 1085-1095.
 24. S. O. Mittal, D. Safarpour, B. Jabbari. Botulinum toxin treatment of neuropathic pain. *Semin Neurol.*, 36 (2016), pp. 73-83.
 25. S. Mense. Neurobiological basis for the use of botulinum toxin in pain therapy. *J Neurol*, 251 (Suppl 1) (2004), pp. I1-I7.
 26. G. Verma. Role of botulinum toxin type-A (BTX-A) in the management of trigeminal neuralgia. *Pain Res Treat.*, 2013 (2013), p. 831094.
 27. Aoki K. R. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology* 2005; 26: 785-793.
 28. Oh H. M., Chung M. E. Botulinum Toxin for Neuropathic Pain: A Review of the Literature. *Toxins (Basel)* 2015; 7: 3127-3154.
 29. Federico Castillo-Álvarez, Ignacio Hernando de la Bárcena, María Eugenia Marzo-Sola. Botulinum toxin in trigeminal neuralgia. *Medicina Clínica (English Edition)*, Volume 148, Issue 1, 6 January 2017, Pages 28-32.
 30. Filho R. R., Zimmermann G. S., Gonçalves B. M. Applications of Botulinum Toxin in Dentistry - Literature Review. *J Dent Oral Biol.* 2016; 1 (3): 1013.
 31. Hu Y., Guan X., Fan L., Li M., Liao Y., Nie Z., Jin L. Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia: a systematic review. *J Headache Pain* 2013; 14: 72-2377-14-72.
 32. Babiloni A. H., Kapos F. P., Nixdorf D. R. Intraoral Administration of Botulinum Toxin for Trigeminal Neuropathic Pain. *Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016; 121: e148-e153.
 33. Kowacs P.A., Utiumi M.A., Nascimento F.A., Piovesan E. J., Teive H. A. Onabotulinumtoxin

- A for trigeminal neuralgia: a review of the available data. *Arq Neuropsiquiatr* 2015; 73: 877-884.
34. Micheli F., Scorticati M. C., Raina G. Beneficial effects of botulinum toxin type A for patients with painful tic convulsif. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25: 260-262.
 35. Borodic G. E., Acquadro M. A. The use of botulinum toxin for the treatment of chronic facial pain. *J Pain* 2002; 3: 21-27.
 36. Felicio A. C., Godeiro C. de O., Jr., Borges V., Silva S. M., Ferraz H. B. Bilateral hemifacial spasm and trigeminal neuralgia: a unique form of painful tic convulsif. *Mov Disord* 2007; 22: 285-286.
 37. Bosca-Blasco M. E., Burguera-Hernandez J. A., Roig-Morata S., Martinez-Torres I. Painful tic convulsif and Botulinum toxin. *Rev Neurol* 2006; 42: 729-732.
 38. Volcy M., Tepper S. J., Rapoport A. M., Sheftell F. D., Bigal M. E. Botulinum toxin A for the treatment of greater occipital neuralgia and trigeminal neuralgia: a case report with pathophysiological considerations. *Cephalalgia* 2006; 26: 336-340.
 39. Ngeow W. C., Nair R. Injection of botulinum toxin type A (BOTOX) into trigger zone of trigeminal neuralgia as a means to control pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 109: e47-50.
 40. Uluduz D., Karaali-Savrun F., Gunduz A., Kiziltan M. E. An unusual case of vascular loop syndrome. *J Headache Pain* 2007; 8: 242-244.
 41. Fabregat G., De Andres J., Villanueva-Perez V. L., Asensio-Samper J. M. Subcutaneous and perineural botulinum toxin type A for neuropathic pain: a descriptive review. *Clin J Pain* 2013; 29: 1006-1012.
 42. Albanese A. Terminology for preparations of botulinum neurotoxins: what a difference a name makes. *JAMA* 2011; 305: 89-90.
 43. Li S., Lian Y. J., Chen Y., Zhang H. F., Ma Y. Q., He C. H., Wu C. J., Xie N. C., Zheng Y. K., Zhang Y. Therapeutic effect of Botulinum toxin-A in 88 patients with trigeminal neuralgia with 14-month follow-up. *J Headache Pain* 2014; 15: 43-2377-15-43.
 44. Bohluli B., Motamedi M. H., Bagheri S. C., Bayat M., Lassemi E., Navi F., Moharamnejad N. Use of botulinum toxin A for drug-refractory trigeminal neuralgia: preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 111: 47-50.
 45. Allam N., Brasil-Neto J. P., Brown G., Tomaz C. Injections of botulinum toxin type a produce pain alleviation in intractable trigeminal neuralgia. *Clin J Pain* 2005; 21: 182-184.
 46. Turk U., Ilhan S., Alp R., Sur H. Botulinum toxin and intractable trigeminal neuralgia. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 161-162.
 47. Walker T. J., Dayan S. H. Comparison and overview of currently available neurotoxins. *J. Clin Aesthet Dermatol* 2014; 7: 31-39.
 48. Kim A., Jung J., Pak A. Botulinum toxin type A reconstituted in lidocaine with epinephrine for facial rejuvenation: results of a participant satisfaction survey. *Cutis* 2013; Suppl: 13-18.
 49. Gassner H. G., Sherris D. A. Addition of an anesthetic agent to enhance the predictability of the effects of botulinum toxin type A injections: a randomized controlled study. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 701-704.
 50. Vadoud-Seyedi J., Simonart T. Treatment of axillary hyperhidrosis with botulinum toxin type A reconstituted in lidocaine or in normal saline: a randomized, side-by-side, double-blind study. *Br J Dermatol* 2007; 156: 986-989.



Attribution (BY-NC) - (BY) You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggest the licensor endorses you or your use. (NC) You may not use the material for commercial purposes.