

# **Tratamento da Disfunção Neurogênica do Detrusor por Fotobiomodulação.**

Maria Verônica de Araújo Pires ; Carlos José de Lima <sup>1,2</sup>

1. Instituto de Engenharia Biomédica ,Universidade Anhembi Morumbi, São José dos Campos, SP, Brasil
2. Centro de Inovação, Tecnologia e Educação (CITÉ), Parque Tecnológico São José dos Campos, SP, Brasil

## **RESUMO**

**A disfunção neurogênica do trato urinário inferior apresenta impacto negativo na qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Os sintomas variam de bexiga hiperativa com urgência e incontinência a hipoatividade vesical com retenção urinária ou dificuldade de esvaziamento. O objetivo do tratamento é a adequação da capacidade de armazenamento e esvaziamento vesical evitando infecções urinárias recorrentes e protegendo o trato urinário superior. A necessidade de uso contínuo de medicações, efeitos colaterais e baixa resposta terapêutica comprometem os resultados. Evidências em modelos animais de recuperação e regeneração de células nervosas através da fotobiomodulação, com recuperação neurosensorial estimulam a pesquisa dos possíveis efeitos em portadores de disfunção neurogênica do detrusor.**

## **1. INTRODUÇÃO**

A função vesical normal consiste no armazenamento de urina sob baixa pressão, seguido por contração eficaz da musculatura detrusora e relaxamento adequado do esfíncter uretral, promovendo um esvaziamento quase completo [1-2].

Disfunções do trato urinário inferior associadas a distúrbios do controle neurológico da micção são causadas por danos ao sistema nervoso central (SNC), sistema nervoso periférico (SNP) e/ou sistema nervoso autônomo (SNA). Prejudicam a qualidade de vida dos indivíduos afetados, associados a alterações no armazenamento e esvaziamento da bexiga [1,3-4]. As complicações relacionadas são incontinência urinária, infecção recorrente do trato urinário inferior, septicemia e envolvimento do trato urinário superior com insuficiência renal..

Em crianças, a disfunção miccional é um fator de risco significativo para pielonefrite e doença renal crônica, ocorrendo em 22% dos casos [5]. Essa condição pode surgir de uma variedade de causas congênitas ou adquiridas. O problema mais comum nessa faixa etária é o disrafismo neuroespinhal manifesto ou oculto. A síndrome de Hinman, caracterizada por disfunção vesical sem lesões na coluna [5-7], geralmente ocorre em crianças na primeira infância e na pré-escola com infecção recorrente do trato urinário, constipação, enurese e esvaziamento vesical prejudicado com aumento do resíduo pós-miccional [5].

O tratamento visa proteger o trato urinário superior, adequar a capacidade de armazenamento vesical, determinante dos sintomas de urgência e /ou incontinência, e o comprometimento do esvaziamento responsável pela retenção urinária [5,9]. A disfunção da musculatura vesical,

impedindo contração sustentada necessária à adequação do esvaziamento, não apresenta terapia efetiva [8]. O comprometimento do esvaziamento, em muitos casos, determina a necessidade de cateterismo vesical intermitente.

A terapia a laser de baixa intensidade (*Low Level Laser Therapy* — LLLT) ou, mais propriamente, fotobiomodulação (*Photobiomodulation Therapy* — PBM) envolve a aplicação de luz a um sistema biológico induzindo processo fotoquímico, especialmente ao nível mitocondrial [9,10]. Este processo estimula a produção de adenosina trifosfato (ATP) e aumento do metabolismo celular [9,10]. Pesquisa em modelos animais demonstram que PBM pode auxiliar na recuperação e regeneração de células nervosas [11 -16].

Estas evidências estimulam a investigação da resposta à fotobiomodulação em portadores de disfunção neurogênica do trato urinário inferior.

## **2. HIPÓTESE**

A terapia a laser de baixa intensidade ou o uso de LEDs teriam um impacto positivo no tratamento de disfunções neurogênicas do trato urinário inferior?

## **3. JUSTIFICATIVA**

Os resultados promissores da fotobiomodulação e na recuperação e regeneração neurossensorial em modelos animais, juntamente com uma possível influência no metabolismo bioenergético de células-tronco, são encorajadores na verificação da aplicabilidade em indivíduos portadores de disfunção neurogênica do trato urinário inferior, especialmente nos quadros associados à hipocontratilidade de detrusor com comprometimento do esvaziamento vesical.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar, por meio de parâmetros urodinâmicos, questionários relacionados as disfunções vesicais e biomarcadores neurotróficos se a Fotobiomodulação influencia positivamente o quadro clínico de indivíduos portadores de disfunção neurogênica do trato urinário inferior.

### **4.2 OBJETIVO ESPECÍFICO**

Avaliar através de parâmetros urodinâmicos e biomarcadores neurotróficos a progressão dos possíveis efeitos da fotobiomodulação na disfunção neurogênica do trato urinário inferior.

## **5. EQUIPE**

Doutoranda: Maria Verônica de Araújo Pires – Universidade Anhembí Morumbi

Responsável Principal: Prof. Dr. Carlos José de Lima – Universidade Anhembí Morumbi

---

## **6. METODOLOGIA**

### **6.1 DESENHO DO ESTUDO**

Estudo clínico prospectivo, intervencional, longitudinal, de braço único, que investiga o impacto da fotobiomodulação em indivíduos com disfunção do trato urinário inferior, com ou sem a presença de condições neurológicas centrais, ou periféricas. O protocolo contempla a inclusão de adultos, crianças pequenas (1-5 anos) e jovens na faixa etária escolar (5-16 anos). Após a conclusão do tratamento, os pacientes serão monitorados por um período mínimo de um ano.

A pesquisa será desenvolvida na Unidade Ambulatorial da Associação Distal Nefrologia e Urologia, locada na Rua Ramira Cabral, n.º 326, Centro, CEP: 12.327.300, fones: (12) 3354-4104 / 3354-4109, e-mail: distal@distal.com.br, município de Jacareí, São Paulo, Brasil.

### **6.2 CRITÉRIOS ÉTICOS**

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob CAAE: 88080525.2.0000.5492, parecer: 7.536.132. Os princípios da Declaração de Helsinki, que define padrões éticos para procedimentos clínicos de pesquisa que envolvem seres humanos, serão implementados.

Os indivíduos elegíveis para o estudo serão submetidos à assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O documento foi elaborado conforme as disposições do Código de Ética Médica, definido pela Resolução Conselho Federal de Medicina n.º 2217, publicado em 30 de abril de 2019, e Resolução n.º 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

### **6.3 AMOSTRA**

O estudo prevê a participação de cinquenta (50) pacientes portadores de Disfunção do Trato Urinário Inferior.

### **6.4 CRITÉRIOS INCLUSÃO**

Portadores de patologias congênitas ou adquiridas do trato urinário inferior, determinantes de comprometimento da capacidade de armazenamento ou esvaziamento vesical, confirmadas por meio de avaliação clínica e parâmetros urodinâmicos.

### **6.5 CRITÉRIOS EXCLUSÃO**

Indivíduos com neoplasia vesical, ginecológica ou do trato gastrointestinal, bem como gestantes. Crianças com indicação de cirurgia do trato urinário inferior que ainda não tenham sido submetidas ao procedimento.

### **6.6 INVESTIGAÇÃO CLÍNICA**

A disfunção do detrusor será abordada por dados obtidos na história clínica, exame físico, métodos diagnósticos, escores de sintomas e questionários estabelecidos na prática urológica. O Quadro 1 apresenta as informações a serem coletadas na história clínica, enquanto o Quadro 2 cita os parâmetros do exame físico.

### Quadro 1: Dados da História Clínica

|                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Doenças associadas</b>               | Diabetes Mellitus<br>Patologias trato intestinal<br>Doenças Neurológicas: Esclerose Múltipla, Acidente Vascular Cerebral, Lesão medula espinhal, Espinha Bífida, Síndrome Cauda Equina, Neuropatia periférica, Doença Parkinson, Demência Alzheimer<br>Doenças Urológicas: Bexiga Hiperativa Idiopática, Válvula uretra posterior, Infecção de Trato Urinário Recorrente, Hiperplasia Prostática.<br>Doenças Ginecológicas: Menopausa, Síndrome vulvovaginal |
| <b>Medicamentos</b>                     | Anticolinérgicos, Bloqueadores canais cálcio, Diuréticos, Sedativos, Antidepressivos Tricíclicos, Alfa-agonistas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Avaliação dos sintomas urinários</b> | <b>Questionário de O’Leary-Sant:</b> Medida de autorrelato de sintomas urinários e da percepção de problemas [17].<br><br><b>Escore Internacional de Sintomas Prostáticos (I-PSS)</b> [18].                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Diário Miccional de 24 horas</b>     | Fornecer informações objetivas dos sintomas e alterações urinárias da DNTUI [19-21].                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

### Quadro 2: Dados Exame Físico

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Abdominal</b>   | Pesquisa de massas abdominais, Tumores, Bexigoma                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Genital</b>     | Prolapso de órgãos pélvicos (POP): Cistocele, enterocele, retoccele ou prolapso uterino.<br>Vaginite atrófica: mucosa vaginal pálida com redução de rugosidades                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Retal</b>       | Impacção fecal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Neurológico</b> | Alterações do estado mental, Alterações de mobilidade e função de membros inferiores, Sinais neuropatia periférica, Sinais de disfunção autonômica: Hipotensão ortostática, Avaliação área do pescoço: Espondilose ou Estenose de canal cervical, Avaliação da Coluna: Cirurgias prévias, deformidades. Sinais de disfunção tubo neural: escavações, tufo de pelos. |

## 6.7 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

A investigação e definição diagnóstica incluem dados obtidos por exames laboratoriais, ultrassonografia e métodos urodinâmicos. Exames especiais, como Cistouretrografia Miccional (UCM), Cistoscopia, Tomografia Computadorizada (TC), Cintilografia Renal com ácido dietilenotriaminopentacético (DTPA marcado com tecnécio-99m) e dimetil-sulfosuccinato (DMSA) serão utilizados em situações especiais.

### 6.7.1 AVALIAÇÃO URODINÂMICA

A avaliação urodinâmica é considerada “padrão – ouro” para diagnóstico de disfunção do trato urinário inferior e preditor de resultados após intervenções terapêuticas [22]. Permite avaliação precisa do mecanismo fisiopatológico envolvido na disfunção urinária e do risco de lesão do trato urinário superior [23].

O estudo prevê realização de urodinâmica completa na admissão e ao final do período de seguimento e Urofluxometria após cada ciclo de Fotobiomodulação (1º e 2º ciclos). A técnica utilizada deve estar de acordo com os critérios estabelecidos pela Sociedade Internacional de Continência (ICS) [22 -23].

#### 6.7.1.1 UROFLUXOMETRIA

Teste urodinâmico não invasivo (dispensa o uso de sondas uretrais) que registra a curva do fluxo urinário obtida durante o esvaziamento vesical. O método apresenta limitações diagnósticas com a análise baseada nos parâmetros rotineiramente utilizados. No entanto, a associação de variações do volume vesical aos parâmetros de fluxo e tempo de esvaziamento promovem uma maior qualidade das informações obtidas [24-25].

A contração do detrusor em micções com cateter não reflete circunstâncias naturais, podendo desestabilizar o reflexo da micção com fadiga prematura da musculatura, além de associar um componente obstrutivo inexistente [24-25].

A curva obtida na Urofluxometria livre será abordada por meio de modelo matemático agregando valor diagnóstico que possibilite a identificação de disfunção do detrusor. As variáveis obtidas através da urofluxometria serão: taxas de fluxo máximo ( $Q_{MAX}$  – mL/s) e médio ( $Q_{MED}$  - mL/s), duração de fluxo (s), volume (mL) eliminado e volume de resíduo pós-miccional (RPM), este último verificado, no momento do exame, imediatamente após esvaziamento por ultrassonografia.

#### 6.7.1.2 CISTOMETRIA

Exame urodinâmico que avalia a atividade do detrusor relacionando pressão-volume vesical durante o enchimento vesical. O método permite identificar alterações motoras, sensoriais, de capacidade e complacência da bexiga urinária [24-25].

#### 6.7.1.3 ESTUDO FLUXO-PRESSÃO

Avaliação da função mecânica do detrusor fornecendo informações quanto a capacidade de contração da musculatura vesical e existência de componente obstrutivo infravesical.

A Figura 1 apresenta o Fluxograma de utilização do método diagnóstico proposto para seguimento do protocolo.



Figura 1: Programação de realização de avaliação urodinâmica de acordo com protocolo terapêutico

## 6.8 ATRIBUIÇÃO DE GRAVIDADE

O nível de acometimento funcional vesical encontrados na abordagem inicial determinará a atribuição de gravidade para cada indivíduo elegível para o protocolo terapêutico. A atribuição de gravidade será utilizada na dosimetria do tratamento e posteriormente na análise dos resultados obtidos.

A Figura 2 apresenta Fluxograma de atribuição de gravidade que será utilizada no protocolo.

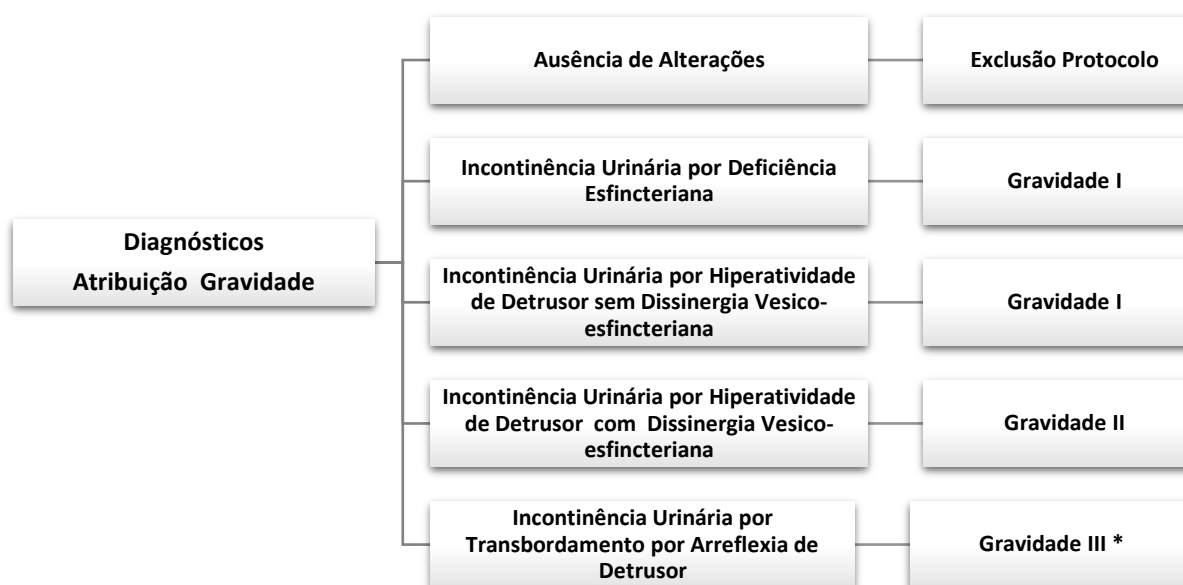


Figura 2: Fluxograma de Atribuição de Gravidade

\*Alteração com atribuição de gravidade III apresenta indicação de autocateterismo e ausência de tratamento medicamentoso de eficácia comprovada.

## 6.9. PROTOCOLO TERAPÊUTICO

### 6.9.1 FOTOBIMODULAÇÃO

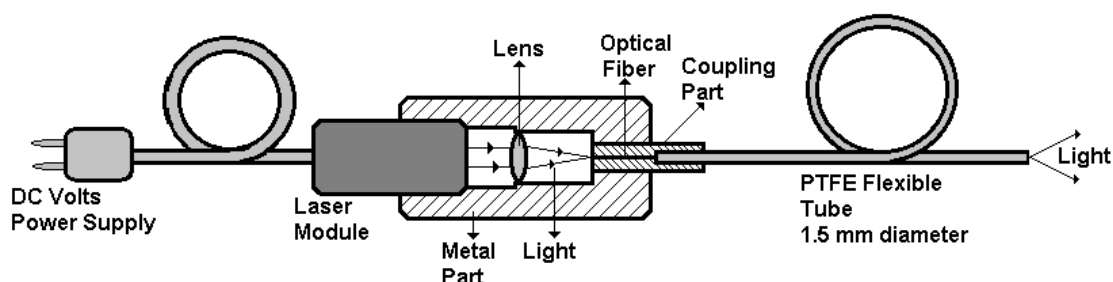
#### 6.9.1.1 DISPOSITIVOS

##### A. SISTEMA SONDA COM LASER ACOPLADO AO CATETER DE FIBRAS ÓPTICAS

##### A.1. DESCRIÇÃO

O dispositivo para incidência de luz em adultos, será realizado via acoplamento utilizando lente convergente em um cateter com sete fibras ópticas, com diâmetro unitário de 0,25mm. Os guias fotônicos são inseridos em um cateter (duto flexível) constituído de material polimérico

(Politetrafluoroetileno — PTFE), biocompatível, transparente e selado com diâmetro externo de 1,1 mm (milímetro). A Figura 3 apresenta o diagrama esquemático do dispositivo.



**Figura 3:** Cateter de fibra óptica com sistema de laser optomecânico para terapia fotônica em disfunção neurogênica do trato urinário inferior.

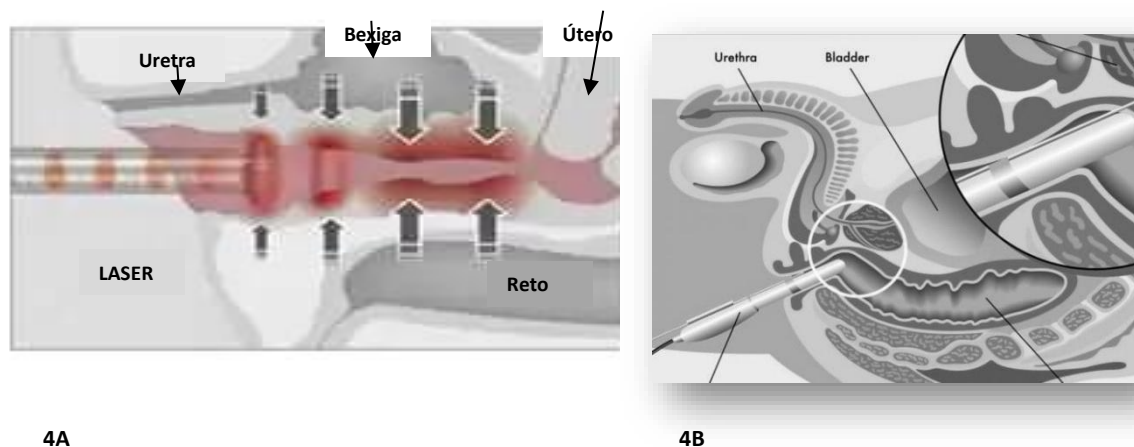
## A.2 DOSIMETRIA

Os pacientes serão submetidos ao protocolo de incidência da luz por meio da extremidade distal do cateter de fibra óptica, acoplado ao laser de diodo e sistema optomecânico, com emissão fotônica localizada na região do infravermelho ( $\lambda = 980\text{nm}$ ), e potência nominal de 50 mW (miliwatts), atuando numa faixa de dosagem óptica entre  $12 \text{ J/cm}^2$  a  $20 \text{ J/cm}^2$ . A duração da estimulação será de 20 minutos. Os pacientes admitidos, utilizarão a dose menor com ajuste progressivo, dentro da faixa estabelecida, de acordo com parâmetros de resposta terapêutica.

## A.3 METODO DE APLICAÇÃO

O cateter será introduzido por meio de sonda uretral, código 12 “French”, com diâmetro interno e externo de 4,0 mm. A extremidade distal do cateter, ou seja, a ponta da sonda óptica flexível com fibras onde emergirá a luz, estará posicionada na região vaginal em indivíduos femininos e retal em homens. Os pacientes serão orientados a não realizar esvaziamento vesical no período imediatamente anterior ao início da Fotobiomodulação.

A introdução do dispositivo ocorrerá sob técnica asséptica, com uso de Clorexidina Solução Aquosa 2%, para limpeza externa e lubrificação da sonda uretral usando Cloridrato de Lidocaína Gel na concentração de 0,02 g / g. A Figura 4 demonstra a forma de aplicação do laser.



**Figura 4:** Imagem ilustrativa indicando a introdução do dispositivo sonda óptica, para a realização do protocolo de fototerapia no tratamento da disfunção neurogênica do trato urinário inferior. 4A: Introdução em indivíduos femininos. 4B: Introdução em indivíduos masculinos

## B. SISTEMA OPTOELETRÔNICO COM LEDS PARA ADMINISTRAÇÃO SUPRAPÚBICA

### B.1 DESCRIÇÃO

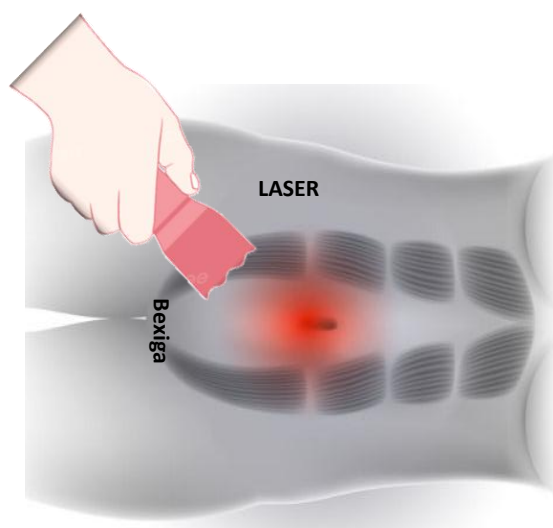
Em crianças, a incidência de luz será realizada por um tubo cilíndrico, rígido, fechado em ambas as extremidades, feito de material polimérico (Policloreto de Vinila, “PVC”). Em uma das extremidades há um flange em forma de disco, onde são montados 35 componentes optoeletrônicos emissores de luz (*“Light Emitting Diodes”* LEDs). Cada componente, em sua estrutura, apresenta um encapsulamento com diâmetro de 5 mm que, quando polarizado eletricamente, emite luz na banda do infravermelho próximo no comprimento de onda especificado pelo fabricante de  $\lambda = 940$  nm. O feixe de luz emitido por esses componentes optoeletrônicos forma um ângulo com cone de incidência de  $30^\circ$ . A potência óptica total é de 0,60 Watts distribuída em um disco acoplado ao tubo rígido de PVC com diâmetro de 5 cm, resultando em uma densidade de potência óptica de  $0,032 \text{ Watt/cm}^2$  ( $\text{W/cm}^2$ ).

### B.2 DOSIMETRIA

A faixa de atuação de dosagem óptica recomendada é de 4 a 10 Joules por centímetro quadrado ( $4\text{-}10 \text{ J/cm}^2$ ). Considerando a incidência de luz sobre a região abdominal externa, próxima à bexiga (região suprapúbica), e uma dosagem óptica de  $10 \text{ J/cm}^2$ , o tempo de aplicação será de 5 minutos e 10 segundos.

### B.3 MÉTODO DE APLICAÇÃO

Em crianças, será utilizando o sistema optoeletrônico com LEDs com luz incidente na região abdominal próxima a sínfise púbica. O dispositivo será recoberto por uma fina película plástica transparente, descartável, para fins de higiene. A Figura 5 demonstra a aplicação do Laser em região suprapúbica.



**Figura 5:** Imagem ilustrativa indicando o posicionamento do sistema óptico em região suprapúbica de crianças portadoras de disfunção de detrusor

#### 6.10 CICLOS DE TRATAMENTO

O regime inicial de tratamento prevê a realização de três ciclos de fotobiomodulação. Cada ciclo compreende quatro semanas de tratamento com frequência semanal de duas a três sessões. O intervalo entre os ciclos será de trinta (30) dias.

Os pacientes serão mantidos em seguimento por período de seis meses, com avaliação realizada após este intervalo de tempo, quando será definida a realização de novo protocolo. A Figura 6 apresenta o Fluxograma do Estudo.

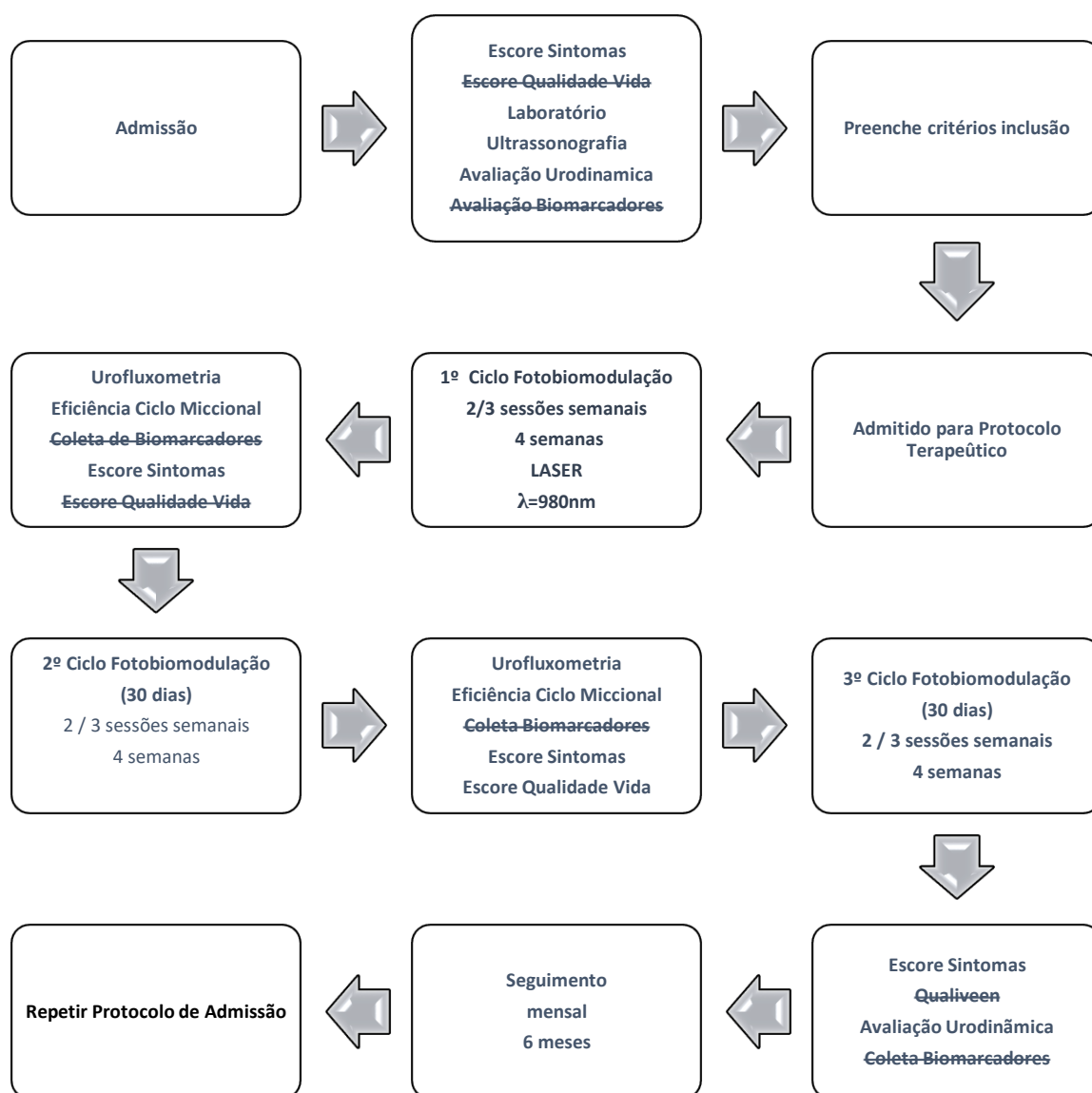


Figura 5: Fluxograma do Estudo

### 6.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados quantitativos serão avaliados por média, desvio padrão e os qualitativos através de mediana e quartis. A redução percentual dos valores obtidos será utilizada para avaliação do padrão de resposta. O teste de Kolmogorov- Smirnov será utilizado para definição do padrão de normalidade. Dados paramétricos serão avaliados através do teste t bicaudal para análise intragrupo. Dados não paramétricos serão avaliados através do teste de Mann-Whitney. O nível de significância será de 0,05. O programa Prima 8.0 será disponibilizado para obtenção das informações estatísticas.

## 7. PERSPECTIVA

Desenvolvimento de método terapêutico de baixa agressividade clínica, em pacientes portadores de Disfunção Neurogênica de Trato Urinário Inferior que não apresenta até o momento terapêutica definida.

## 8. RISCOS

A terapia a laser de baixa potência produz efeito terapêutico não térmico tecidual. O método proposto apresenta um risco estimado mínimo, uma vez que será aplicado em doses controladas. O desconforto previsto pela utilização do dispositivo de aplicação é pequeno e realizado de forma segura por profissional médico capacitado para controle de possíveis intercorrências. Não há nenhum relato de efeitos colaterais relevantes ao protocolo de fototerapia (*Photobiostimulation*) por meio da incidência de radiação laser, considerando a faixa de dosagem proposta.

## 9. BENEFÍCIOS

Os pacientes que serão incluídos no presente estudo apresentam baixa perspectiva terapêutica tradicional medicamentosa, especialmente os portadores de comprometimento do esvaziamento vesical. Com base em evidências científicas de recuperação e regeneração de células nervosas, adequação neurosensorial e possibilidade das alterações biológicas desencadeadas pela fotobiomodulação alterando o metabolismo bioenergético de células-tronco e de vias de transdução de sinal, a terapia apresenta perspectivas de redução dos danos vesicais associados à disfunção neurogênica.

## 10. DESFECHO PRIMÁRIO

Estima-se que o estudo contribuirá para elucidar se a fotobiomodulação apresenta efeito na regeneração neurosensorial da disfunção neurogênica vesical.

## 11. DESFECHO SECUNDÁRIO

A relação dose- resposta a ser avaliada tornasse-a fundamental para o desenvolvimento de estudos direcionados a aplicação de fotobiomodulação em disfunções neurogênicas vesicais.

## REFERÊNCIAS

1. AMARENCO, G.; Ismaël, S.; Chesnel, C. Charlanes, A.; Le Breton, F. (2017): **Diagnosis and clinical evaluation of neurogenic bladder**. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine* 2017 December; 53 (6):975-80. DOI: 10.23736/S1973-9087.17.04992-9.

2. TSENG, L.H., Liang, CC, Tsay PK., Wang A.C Lo TS, Lin YH. (2008): **Factors Affecting Voiding Function in Urogynecology patients.** *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2008 Dec;47(4):417-21. doi: 10.1016/S1028-4559(09)60009-7. PMID: 19126508.
3. KUO. H.C. **Individualizing medical treatment of overactive bladder.** *Tzu Chi Med J.* 2018 Oct-Dec;30(4):195-199. doi: 10.4103/tcmj.tcmj\_83\_18. PMID: 30305780; PMCID: PMC6172903.
4. PANICKER, J.N **Neurogenic Bladder: Epidemiology, Diagnosis, and Management.** *Semin Neurol.* 2020 Oct;40(5):569-579. doi: 10.1055/s-0040-1713876. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33065745; PMCID: PMC9715349.
5. EL DESOKY SM, Banakhar M, Khashoggi K, Zaher ZF, Kari JA. **Voiding dysfunction in children causes, management, and prognosis: A single-center retrospective study.** *Saudi Med J.* 2021 Aug;42(8):869-877. doi: 10.15537/smj.2021.42.8.20210327. PMID: 34344811; PMCID: PMC9195553.
6. TASKINEN S, Heikkilä J, Rintala R. **Effects of posterior urethral valves on long-term bladder and sexual function.** *Nat Rev Urol.* 2012 Dec;9(12):699-706. doi: 10.1038/nrurol.2012.196. Epub 2012 Nov 13. PMID: 23147930.
7. CHASE J, Austin P, Hoebeke P, McKenna P; International Children's Continence Society. **The management of dysfunctional voiding in children: a report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society.** *J Urol.* 2010 Apr;183(4):1296-302. doi: 10.1016/j.juro.2009.12.059. Epub 2010 Feb 19. PMID: 20171678.
8. PEVRONNET B, Mironska E, Chapple C, Cardozo L, Oelke M, Dmochowski R, Amarenco G, Gamé X, Kirby R, Van Der Aa F, Cornu JN. **A Comprehensive Review of Overactive Bladder Pathophysiology: On the Way to Tailored Treatment.** *Eur Urol.* 2019 Jun;75(6):988-1000. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.038. Epub 2019 Mar 26. PMID: 30922690.
9. ANDERS, J.J.; Lanzafame, R.J; Arany PR. **Low-Level Light/Laser Therapy Versus Photobiomodulation Therapy.** *Photomed Laser Surg.* 2015 Apr;33(4):183-4. doi: 10.1089/pho.2015.9848. PMID: 25844681; PMCID: PMC4390214.
10. RAVERA S, Colombo E, Pasquale C, Benedicenti S, Solimei L, Signore A, Amaroli A. **Mitochondrial Bioenergetic, Photobiomodulation and Trigeminal Branches Nerve Damage, What's the Connection? A Review.** *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 21;22(9):4347. doi: 10.3390/ijms22094347. PMID: 33919443; PMCID: PMC8122620.
11. CHAVES, M.E.; Araújo, A.R.; Piancastelli, A. C.; Pinotti, M. (2014): **Effects of low-power light therapy on wound healing: LASER x LED.** *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 2014; 89(4):616-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142519>.
12. ARANY PR. **Photobiomodulation Therapy: Communicating with Stem Cells for Regeneration?** *Photomed Laser Surg.* 2016 Nov;34(11):497-499. doi: 10.1089/pho.2016.4203. PMID: 27841966.

13. De MARTINS, D Martinez dos Santos F, Evany de Oliveira M, de Britto LR, Benedito Dias Lemos J, Chacur M. **Laser therapy and pain-related behavior after injury of the inferior alveolar nerve: possible involvement of neurotrophins.** *J Neurotrauma*. 2013 Mar 15;30(6):480-6. doi: 10.1089/neu.2012.2603. Epub 2013 Mar 20. PMID: 23190308; PMCID: PMC3627421.
14. DIKER, ND Aytac D, Helvacioglu F, Oguz Y. **Comparative effects of photobiomodulation therapy at wavelengths of 660 and 808 nm on regeneration of inferior alveolar nerve in rats following crush injury.** *Lasers Med Sci*. 2020 Mar;35(2):413-420. doi: 10.1007/s10103-019-02838-w. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31273571.
15. HAKIMIHA, N.; Dehghan MM, Manaheji H, Zaringhalam J, Farzad-Mohajeri S, Fekrazad R, Moslemi N. **Recovery of inferior alveolar nerve by photobiomodulation therapy using two laser wavelengths: A behavioral and immunological study in rat.** *J Photochem Photobiol B*. 2020 Mar;204:111785. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2020.111785. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31954267.
16. ROCHKIND, S. (2017): **Photobiomodulation in Neuroscience: A Summary of Personal Experience.** *Photomedicine and Laser Surgery* Volume 35, Number 11, 2017. doi: 10.1089/pho.2017.4381.
17. O'LEARY MP, Sant GR, Fowler FJ Jr, Whitmore KE, Spolarich-Kroll J. **The interstitial cystitis symptom index and problem index.** *Urology*. 1997 May;49(5A Suppl):58-63. doi: 10.1016/s0090-4295(99)80333-1. PMID: 9146003.
18. ITO H, Young GJ, Lewis AL, Blair PS, Cotterill N, Lane JA, Sakamaki K, Drake MJ, Abrams P. **Grading Severity and Bother Using the International Prostate Symptom Score and International Consultation on Incontinence Questionnaire Male Lower Urinary Tract Symptoms Score in Men Seeking Lower Urinary Tract Symptoms Therapy.** *J Urol*. 2020 Nov;204(5):1003-1011. doi: 10.1097/JU.0000000000001149. Epub 2020 May 29. PMID: 32469267.
19. FITZGERALD MP, Brubaker L. **Variability of 24-hour voiding diary variables among asymptomatic women.** *J Urol*. 2003 Jan;169(1):207-9. doi: 10.1016/S0022-5347(05)64069-4. PMID: 12478137.
20. LATINI JM, Mueller E, Lux MM, Fitzgerald MP, Kreder KJ. **Voiding frequency in a sample of asymptomatic American men.** *J Urol*. 2004 Sep;172(3):980-4. doi: 10.1097/01.ju.0000135890.08541.02. PMID: 15311017.
21. WYMAN JF, Zhou J, Yvette LaCoursiere D, Markland AD, Mueller ER, Simon L, Stapleton A, Stoll CRT, Chu H, Sutcliffe S. **Normative noninvasive bladder function measurements in healthy women: A systematic review and meta-analysis.** *Neurourol Urodyn*. 2020 Feb;39(2):507-522. doi: 10.1002/nau.24265. Epub 2020 Jan 9. PMID: 31917870; PMCID: PMC7012752.
22. ROSIER PFWM. **Good urodynamic practice: Pressure signal quality immediately after catheter insertion for cystometry with a water-filled pressure transducer system and its**

- 
- relevance for the ICS zero procedure. *Neurourol Urodyn.* 2021 Jan;40(1):319-325. doi: 10.1002/nau.24561. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33141486; PMCID: PMC7821252.**
23. ROSIER PF, Gajewski JB, Sand PK, Szabó L, Capewell A, Hosker GL; **International Consultation on Incontinence 2008 Committee on Dynamic Testing. Executive summary: The International Consultation on Incontinence 2008--Committee on: "Dynamic Testing"; for urinary incontinence and for fecal incontinence. Part 1: Innovations in urodynamic techniques and urodynamic testing for signs and symptoms of urinary incontinence in female patients. *Neurourol Urodyn.* 2010;29(1):140-5. doi: 10.1002/nau.20764. PMID: 19693949.**
  24. BLAIVAS JG, Groutz A. **Bladder outlet obstruction nomogram for women with lower urinary tract symptomatology. *Neurourol Urodyn.* 2000;19(5):553-64. doi: 10.1002/1520-6777(2000)19:5<553::aid-nau2>3.0.co;2-b. PMID: 11002298.**
  25. GRIFFITHS DJ, Constantinou CE, van Mastrigt R. **Urinary bladder function and its control in healthy females. *Am J Physiol.* 1986 Aug;251(2 Pt 2):R225-30. doi: 10.1152/ajpregu.1986.251.2.R225. PMID: 3740303.**

