



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0718863-3 A2



* B R P I 0 7 1 8 8 6 3 A 2 *

(22) Data de Depósito: 12/11/2007
(43) Data da Publicação: 15/07/2014
(RPI 2271)

(51) Int.Cl.:
A61F 9/00

(54) Título: MÉTODO E APARELHO PARA
FOTOMANIPULAÇÃO NÃO DISRUPTIVA OU
MINIMAMENTE DISRUPTIVA DO OLHO

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 10/11/2006 DK PA 2006 01468

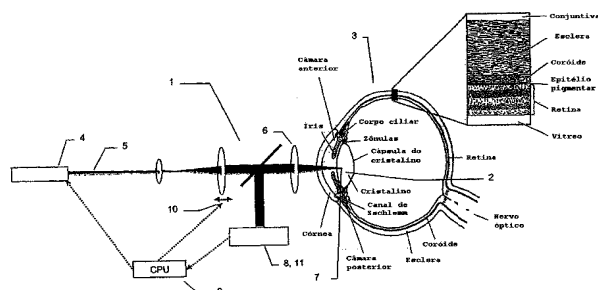
(73) Titular(es): Lars Michael Larsen

(72) Inventor(es): Lars Michael Larsen

(74) Procurador(es): Orlando de Souza

(86) Pedido Internacional: PCT DK2007000495 de
12/11/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/055506de
15/05/2008



MÉTODO E APARELHO PARA FOTOMANIPULAÇÃO NÃO DISRUPTIVA OU MINIMAMENTE DISRUPTIVA DO OLHO

Todas as referências de patentes e não patentes citadas neste pedido, ou no presente pedido, também são
5 aqui incorporadas por referência em sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção está relacionada a um método para fotomanipulação não disruptiva ou minimamente disruptiva do cristalino e/ou de seus constituintes, coletiva ou
10 seletivamente, de um olho animal ou humano.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

As opacidades no olho são causadas primariamente por catarata, que é globalmente a principal causa de cegueira, enquanto o endurecimento do cristalino está relacionado
15 primariamente à presbiopia. A presbiopia é definida como uma diminuição da amplitude acomodativa do olho que causa uma incapacidade de focalizar corretamente os raios luminosos na retina vindos de objetos em uma distância variável. Isso é normalmente percebido por indivíduos
20 emétopes (pessoas que não precisam de correção visual com óculos ou lentes de contato para a visão para longe) entre os 40-50 anos de idade como uma incapacidade de ver nitidamente objetos próximos.

Quando nasce um ser humano, o cristalino é
25 transparente até à luz ultravioleta, e o teor de proteína densa do cristalino forma uma substância bem organizada, elástica e flexível. A partir dos 10 anos de idade, um amarelecimento progressivo começa a mudar o cristalino, concomitantemente ou muito próximo à perda da amplitude
30 acomodativa. Finalmente, na 7ª ou 8ª década de vida, uma

grande proporção das pessoas terá desenvolvido déficit visual secundário à catarata, ou seja, opacificação do cristalino.

No nível global, milhares de pessoas ficam cegas
5 anualmente por catarata e, no momento, a única cura é a remoção do cristalino por cirurgia. Para muitas pessoas, a cirurgia não é uma opção, por causa da ausência de acesso aos padrões modernos do tratamento cirúrgico. Até mesmo nos países industrializados, os custos do tratamento criam
10 problemas para os sistemas de assistência médica. Dessa forma, um instrumento para restaurar a função visual (amplitude acomodativa e nitidez) por tratamento do cristalino, preferivelmente não invasivo, será de grande valor para a prevenção e o tratamento de disfunção visual.

15 Acredita-se que a coloração amarela do cristalino seja causada pela formação de entrecruzamentos covalentes e agregação de proteínas degradadas no cristalino. Entrecruzamentos moleculares e outros tipos de degradação rompem as propriedades ópticas e mecânicas do cristalino. A
20 fluorescência de componentes moleculares cíclicos dos entrecruzamentos é uma evidência precoce desse processo.

A aplicação de luz de laser para fotomanipulação do olho é bem conhecida no campo da oftalmologia. Nesse contexto, luz de laser significa a luz que é
25 suficientemente monocromática para permitir foco suficiente. Um exemplo da aplicação de luz de laser é a Patente U.S. 6.322.556, em que a luz de laser é aplicada para extirpar e, dessa forma, remover pequenas porções do cristalino com a finalidade de corrigir a visão. Uma
30 aplicação diferente é descrita na Patente U.S. 6.726.679,

em que a luz de laser é aplicada para dissolver opacidades e/ou endurecimentos de um olho não operado. No entanto, esse método possui várias desvantagens. Em primeiro lugar, com o olho fechado não é possível determinar exatamente
5 onde, no cristalino, o olho está sendo tratado, o que, por sua vez, pode causar danos, na medida em que a mesma posição pode ser tratada, erroneamente, várias vezes. Em segundo lugar, a dose correta de luz de laser aplicada em uma posição dentro dos olhos para se obter um resultado
10 clínico significativo é altamente individual e pode variar com a posição no cristalino. Com os valores ajustados do laser, isso pode resultar em tratamento insuficiente ineficaz ou tratamento excessivo lesivo. Os danos podem ocorrer em função da evaporação local dos constituintes no
15 cristalino, formando bolhas de gás (bolhas de cavitação). Essas bolhas são consideradas inevitáveis e, em alguns casos, preferíveis na Patente U.S. 6.726.679; no entanto, seu surgimento e seu colapso podem induzir estresse mecânico significativo sobre o cristalino e/ou nos tecidos
20 circundantes e, portanto, a formação de bolhas de gás deve ser evitada, ou ser evitável, de uma forma que possam ser controladas pelo médico ou terapeuta responsável pelo tratamento ou por um instrumento terapêutico automatizado. Por outro lado, quando são utilizados métodos como
25 descritos, por exemplo, na Patente U.S. 6.726.679, é difícil ajustar a quantidade de energia, de modo a se obter um efeito de tratamento suficiente, ao mesmo tempo em que se evita ou minimiza efeitos indesejados, por exemplo, bolhas de gás ou fotolesão da córnea ou das camadas vivas
30 do cristalino. Apesar desses riscos, não há dúvidas de que

a redução ou remoção não invasiva da opacidade e de endurecimentos no cristalino é um objetivo clínico importante. Portanto, é um objetivo da presente invenção fornecer um método e um aparelho para fotomanipulação não
5 invasiva do cristalino e/ou de seus constituintes, coletiva ou seletivamente, que assegurem, ao mesmo tempo, a eficiência e/ou que somente a quantidade minimamente não disruptiva ou não disruptiva de energia fotônica seja transmitida ao olho.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção está relacionada a um método e um sistema para fotobranqueamento (*photobleaching*) ou outra fotomanipulação não disruptiva ou minimamente disruptiva do cristalino do olho do olho animal ou humano e/ou de seus
15 componentes constituintes, seletiva ou coletivamente. O objetivo é alterar as propriedades ópticas ou mecânicas do cristalino de modo a aumentar sua transmitância óptica e/ou aumentar sua amplitude acomodativa ou sua capacidade para sofrer deformação durante o processo fisiológico de
20 acomodação, ou seja, o ajuste dinâmico do comprimento focal do olho. O efeito desejado (ou efeitos desejados) sendo obtido por indução de branqueamento de cromóforos, resolubilização de matéria precipitada com propriedades refrativas ou de dispersão luminosa anormais, disjunção de
25 moléculas que passaram por desnaturação que envolve entrecruzamento, alteração de características físico-químicas dos constituintes do cristalino por ruptura de ligações covalentes. Isso é feito preferivelmente sob controle contínuo por retroalimentação das alterações das
30 características ópticas do cristalino de modo a evitar ou

minimizar os danos que resultam de cavitações ou outros efeitos disruptivos que levam ao dano da célula como um todo, opacificação, endurecimento ou outro efeito indesejável no cristalino.

5 Em particular, observa-se que a fotomanipulação ótima, embora assegure que os efeitos indesejados sejam evitados ou minimizados, pode ser obtida por um método para fotomanipulação não disruptiva ou minimamente disruptiva do cristalino e/ou de seus constituintes, coletiva ou
10 seletivamente, de um olho animal ou humano, que compreende:

 a) a focalização de um raio laser para tratamento em uma parte selecionada do cristalino e/ou de seus constituintes, coletiva ou seletivamente, onde se deseja que ocorra o tratamento;

15 b) a pulsação do referido raio laser para tratamento;

 c) a medida de um ou mais tipos de radiação da referida parte selecionada e a utilização dessa medida para decidir interromper o referido raio laser para tratamento ou ajustar pelo menos um dos seguintes parâmetros: foco,
20 intensidade, comprimento de onda, comprimento de pulso, frequência de repetição e comprimento do trem de pulso do referido raio laser para tratamento, pelos quais a fotomanipulação é eficazmente monitorada, o que permite uma aplicação precisa e ótima da fotoenergia.

25 Além disso, um segundo aspecto da invenção está relacionado a um sistema para fotomanipulação não disruptiva ou minimamente disruptiva do cristalino e/ou de seus constituintes, coletiva ou seletivamente, de um olho animal ou humano, que compreende:

30 d) um sistema de laser para tratamento para emissão de

pelo menos um raio laser para tratamento;

e) meios de focalização para focalizar o referido raio laser para tratamento em uma parte selecionada do cristalino e/ou de seus constituintes, coletiva ou
5 seletivamente, onde se deseja que ocorra o tratamento;

f) meios para a pulsação do referido raio laser para tratamento;

g) meios para a medida de um ou mais tipos de radiação da referida parte selecionada;

10 h) meios para processamento dos referidos (um ou mais) tipos de radiação da referida parte selecionada;

i) meios para ajuste, com base em pelo menos parte dos dados de saída dos meios para processamento, de pelo menos um dos parâmetros para o referido raio laser para
15 tratamento: foco, intensidade, comprimento de onda, comprimento de pulso, frequência de repetição e comprimento do trem de pulso do referido raio laser para tratamento.

Em um terceiro aspecto, a invenção está relacionada a um sistema e um método para imobilizar mecanicamente o olho
20 vivo, como um todo ou parcialmente, durante o tratamento, por contato mecânico com a superfície do olho ou por contato mecânico com uma lente de contato montada no olho, bem como um sistema para imobilizar mecanicamente o olho vivo, como um todo ou parcialmente, durante o tratamento,
25 que compreende meios para o contato mecânico com a superfície do olho e/ou meios para o contato mecânico com uma lente de contato montada no referido olho.

Em um quarto aspecto, a invenção está relacionada a um método de rastreamento do movimento ocular por criação de
30 imagens do olho em pelo menos um detector de luz, bem como

um sistema de rastreamento do movimento ocular que compreende meios para a criação de imagens do olho em pelo menos um detector de luz.

Em um quinto aspecto, a invenção está relacionada a um
5 método para o monitoramento da orientação de um olho no espaço por monitoramento simultâneo da superfície ou da parte anterior do olho e do fundo (parte interna posterior do olho) e para o cálculo da orientação do olho no espaço, bem como um sistema para monitoramento da orientação de um
10 olho no espaço que compreende meios para o monitoramento da superfície ou da parte anterior do olho e meios para o monitoramento do fundo e meios para o cálculo da orientação do olho no espaço.

Em um sexto aspecto, a invenção está relacionada a um
15 método para o condicionamento do olho antes do tratamento, durante o tratamento, antes da avaliação ou durante a avaliação, por aplicação de pelo menos um dos seguintes: calor, frio e campo magnético, bem como um sistema para condicionamento do olho que compreende meios para aplicação
20 de pelo menos um dos seguintes: calor, frio e campo magnético.

Em um sétimo aspecto, a invenção está relacionada a um método de tratamento de uma pessoa ou animal que necessita de tratamento para catarata, pré-catarata ou presbiopia por
25 fotomanipulação não disruptiva ou minimamente disruptiva do cristalino e/ou de seus constituintes, coletiva ou seletivamente, de um olho animal ou humano, que compreende:

j) a focalização de um raio laser para tratamento em uma parte selecionada do cristalino e/ou de seus
30 constituintes, coletiva ou seletivamente, onde se deseja

que ocorra o tratamento;

k) a pulsação do referido raio laser para tratamento;

l) a medida de um ou mais tipos de radiação da referida parte selecionada e a utilização dessa medida para
5 decidir interromper o referido raio laser para tratamento ou ajustar pelo menos um dos seguintes parâmetros: foco, intensidade, comprimento de onda, comprimento de pulso, frequência de repetição e comprimento do trem de pulso do referido raio laser para tratamento.

10 com isso realizando o fotobranqueamento da referida catarata, pré-catarata ou presbiopia e, dessa forma, tratando a doença. Além disso, a invenção está relacionada a um sistema para tratamento de uma pessoa ou animal que necessita de tratamento para catarata, pré-catarata ou
15 presbiopia por fotomanipulação não disruptiva ou minimamente disruptiva do cristalino e/ou de seus constituintes, coletiva ou seletivamente, de um olho animal ou humano, que compreende:

m) meios para a focalização de um raio laser para
20 tratamento em uma parte selecionada do referido cristalino e/ou de seus constituintes, coletiva ou seletivamente, onde se deseja que ocorra o tratamento;

n) meios para a pulsação do referido raio laser para tratamento;

25 o) meios para a medida de um ou mais tipos de radiação da referida parte selecionada;

p) meios para processamento dos referidos (um ou mais) tipos de radiação da referida parte selecionada;

q) meios para ajuste de pelo menos um dos parâmetros
30 para o referido raio laser para tratamento: foco,

intensidade, comprimento de onda, comprimento de pulso, frequência de repetição e comprimento do trem de pulso do referido raio laser para tratamento.

Com isso realizando de forma ótima o fotobranqueamento da referida catarata, pré-catarata ou presbiopia e, dessa forma, tratando a doença.

Em um oitavo aspecto, a invenção está relacionada a um método para o tratamento não invasivo do cristalino e/ou de seus constituintes, coletiva ou seletivamente, de um olho animal ou humano, que compreende:

r) a focalização de um raio laser para tratamento em uma parte selecionada do cristalino e/ou de seus constituintes, coletiva ou seletivamente, onde se deseja que ocorra o tratamento;

s) a pulsação do referido raio laser para tratamento;

t) a varredura do raio laser para tratamento sobre o cristalino ou pelo menos partes deste com uma velocidade constante ou variável;

u) a medida de um ou mais tipos de radiação da referida parte selecionada e a utilização dessa medida para decidir interromper o referido raio laser para tratamento ou ajustar pelo menos um dos seguintes parâmetros: foco, intensidade, comprimento de onda, comprimento de pulso, frequência de repetição, comprimento do trem de pulso, velocidade de varredura, tamanho do volume de varredura, repetições da varredura e padrão de varredura do referido raio laser para tratamento.

Em um nono aspecto, a invenção está relacionada a um sistema para tratamento não invasivo do cristalino e/ou de seus constituintes, coletiva ou seletivamente, de um olho

animal ou humano, que compreende:

v) meios para a focalização de um raio laser para tratamento em uma parte selecionada do cristalino e/ou de seus constituintes, coletiva ou seletivamente, onde se
5 deseja que ocorra o tratamento;

w) meios para a pulsação do referido raio laser para tratamento;

x) meios para efetuar a varredura do raio laser para tratamento sobre o cristalino ou pelo menos partes deste
10 com uma velocidade constante ou variável;

y) meios para a medida de um ou mais tipos de radiação da referida parte selecionada e meios para utilização dessa medida para decidir interromper o referido raio laser para tratamento ou ajustar pelo menos um dos seguintes
15 parâmetros: foco, intensidade, comprimento de onda, comprimento de pulso, frequência de repetição, comprimento do trem de pulso, velocidade de varredura, tamanho do volume de varredura, repetições da varredura e padrão de varredura do referido raio laser para tratamento.

20 Em um décimo aspecto, a invenção fornece um método e um sistema para uso simultâneo de múltiplos feixes de sondagem que penetram no olho, cada um formando seu próprio foco ou volume-alvo separado onde ocorre uma resposta desencadeada pela luz desejada, essa resposta sendo, por
25 exemplo, fluorescência ou outra emissão que permita o controle da posição, foco e intensidade-alvos no cristalino.

Em um décimo primeiro aspecto, a invenção fornece um método e um sistema para uso simultâneo de múltiplos feixes
30 de tratamento que penetram no olho, cada um formando seu

próprio foco ou volume-alvo separado onde ocorre uma reação química ou alteração estrutural desencadeada pela luz desejada, evitando efeitos colaterais que seriam causados caso a energia total fosse liberada ao olho concentrada em um único foco.

DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A seguir, a invenção será descrita com mais detalhe com referência aos desenhos que a acompanham, nos quais:

A Fig. 1 mostra uma visão geral esquemática de um sistema de acordo com a invenção.

A Fig. 2 mostra uma visão geral esquemática de um sistema de acordo com a invenção que inclui várias características como, por exemplo, ópticas adaptativas.

A Fig. 3 mostra várias das diferentes formas de informações que os meios para processamento podem receber como dados de entrada e gerar como dados de saída.

A Fig. 4 mostra um sistema de laser adequado.

A Fig. 5 mostra um sistema de laser adequado.

A Fig. 6 mostra um olho no qual uma lente de contato está colocada, bem como uma conexão de fluido entre o olho e a referida lente de contato.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Retroalimentação

A emissão de radiação, por exemplo, autofluorescência, emitida de proteínas entrecruzadas pode ser usada para monitorar reações fotoquímicas. Prefere-se que pelo menos um dos referidos tipos de radiação se origine do referido raio laser para tratamento. Com isso, as características da referida radiação, cuja análise é usada para ajustar o raio laser para tratamento, dependerá diretamente do referido

raio laser para tratamento. No entanto, também pode ser vantajoso que pelo menos um dos referidos tipos de radiação se origine de uma fonte de radiação secundária como, por exemplo, um laser. Com isso, a referida parte selecionada
5 pode, por exemplo, ser manipulada em um comprimento de onda, mas sondada para caracterização da radiação com o uso de um comprimento de onda diferente.

Uma modalidade preferida do método de acordo com a invenção ainda compreende uma fase de inicialização, em que
10 a intensidade não manipulativa é direcionada à referida parte selecionada e um ou mais tipos de radiação, causados pela interação entre a referida parte e a referida intensidade não manipulativa, são medidos, e a utilização dessa medida para decidir não fotomanipular a referida
15 parte selecionada ou decidir prosseguir com a fotomanipulação. Com isso, pode ser avaliada a adequabilidade da referida parte selecionada para fotomanipulação. Além disso, prefere-se que a referida fase de inicialização seja ainda utilizada para ajustar pelo
20 menos um dos seguintes: foco, intensidade, comprimento de onda, comprimento de pulso, frequência de repetição, comprimento do trem de pulso, velocidade de varredura, tamanho do volume de varredura, repetições da varredura e padrão de varredura do referido raio laser para tratamento.
25 Com isso, o ajuste dos parâmetros para a fotomanipulação é pré-otimizado, de modo que seja minimizada a probabilidade de efeito indesejado decorrente da primeira fotomanipulação.

Uma segunda modalidade preferida do método de acordo
30 com a invenção compreende uma fase de avaliação após a

aplicação do referido raio laser para tratamento, em que a intensidade não manipulativa é direcionada à referida parte selecionada e a medida de um ou mais tipos de radiação causados pela interação entre a referida parte e a referida intensidade não manipulativa, e a utilização dessa medida para decidir interromper tratamento adicional da referida parte ou retomar o tratamento, com ou sem ajuste de pelo menos um dos seguintes: foco, intensidade, comprimento de onda, comprimento de pulso, frequência de repetição, comprimento do trem de pulso, velocidade de varredura, tamanho do volume de varredura, repetições da varredura e padrão de varredura do referido raio laser para tratamento. Com isso, pode ser verificado se ocorreu fotomanipulação suficiente ou não, e os resultados da referida avaliação podem ser usados para otimizar ainda mais a fotomanipulação.

Em um método preferido de acordo com a invenção, a referida medida envolve a determinação da assinatura óptica da referida parte selecionada, que compreende pelo menos um dos seguintes: características transitórias que surgem como um efeito do pulso de tratamento ou qualquer característica que possa ser registrada com o uso de espectroscopia no estado estacionário e resolvida no tempo (como, por exemplo, uma mudança de cor e de absorção), espectroscopia de Raman (como, por exemplo, uma mudança no *Stoke's shift* e intensidade da dispersão de Raman), espectroscopia por correlação de fótons (como, por exemplo, uma mudança no peso molecular aparente, rigidez e composição), espectroscopia por fluorescência (uma redução, um aumento, mudança espectral ou outra mudança na fluorescência do

cristalino) e/ou espectroscopia por fosforescência (uma redução, um aumento, mudança espectral ou outra mudança na fosforescência do cristalino).

Além disso, prefere-se que a referida medida envolva a
5 detecção de efeitos acústicos registrados com a utilização
de sensor (sensores) de não contato e/ou um sensor acústico
colocado em contato direto ou contato indireto com o olho
ou tecido adjacente. Sensores acústicos de não contato são
bem conhecidos na técnica estabelecida como, por exemplo,
10 microfones ou interferometria a laser de luz de laser
refletida por uma superfície.

Os efeitos acústicos, em conjunto com a
fotomanipulação do cristalino, surgem da formação e,
especialmente, do colapso de bolhas de gás e de outros
15 tipos de interação entre a luz e os tecidos.
Conseqüentemente, a inclusão do referido sensor acústico
permite, dessa forma, uma detecção primária da formação de
bolhas de gás que se formam em conseqüência da
fotomanipulação. Com uma detecção direta, é então possível
20 verificar positivamente se ocorreu ou não o borbulhamento
de gás, e/ou para interromper a progressão da
fotomanipulação, caso ele tenha ocorrido.

Em um método mais preferido de acordo com a invenção,
as referidas medidas, análises e ajustes formam uma alça de
25 retroalimentação e, portanto, as referidas etapas de
medida, análise e ajuste ocorrem substancialmente
continuamente. Prefere-se ainda que a referida alça de
retroalimentação opere substancialmente em tempo real.
Prefere-se que a referida medida, processamento de dados
30 resultantes, os referidos ajustes e fotomanipulação

renovada da referida parte selecionada ocorram pelo menos em até substancialmente 0,1 segundo ou em um período de tempo mais curto que seja substancialmente menor do que os movimentos espontâneos dos olhos (olhares sacádicos) e, preferivelmente, em um período de tempo menor do que 0,01 segundo. Em um tempo de resposta dessa ordem, os micromovimentos do olho podem ser ignorados, de tal forma que o local do qual a referida radiação é medida corresponde ao local subseqüentemente irradiado.

10 Ópticas adaptativas

Prefere-se que o raio laser para tratamento e/ou qualquer fonte de radiação secundária seja focalizada com o uso de ópticas adaptativas. As ópticas adaptativas foram aplicadas inicialmente no campo da astronomia, em que a distorção do campo luminoso de uma estrela distante causada pela atmosfera da terra é removida por adaptação do formato de um espelho deformável ao campo luminoso de entrada. Freqüentemente é usada uma denominada estrela-guia, que é criada por um raio laser potente que se reflete na atmosfera externa. O espelho deformável é então ajustado até que a imagem da estrela-guia esteja nítida. No contexto da oftalmologia, as ópticas adaptativas podem ser aplicadas para compensar aberrações causadas por imperfeições no tecido ocular, de tal forma que o foco do referido raio laser para tratamento seja otimizado. É preferível que as referidas ópticas adaptativas ainda compreendam o uso de um espelho deformável.

Além disso, prefere-se que as referidas ópticas adaptativas ainda compreendam o uso de um sensor de Hartmann-Schack bem conhecido em astronomia e oftalmologia,

aplicações oftálmicas, incluindo o mapeamento de aberrações ópticas do olho, antes e depois da ablação personalizada da córnea, atualmente realizada com o uso de evaporação de tecido com excimer laser. Embora seja possível o ajuste *single-shot* com o uso de ópticas adaptativas, pode ser preferível, para algumas aplicações, que as ópticas adaptativas formem uma alça de retroalimentação em que o ajuste e a medida do resultado sejam um processo interativo. As ópticas adaptativas podem ser guiadas por fontes luminosas dedicadas a essa finalidade, mas, de preferência, são guiadas por reflexão ou outras radiação causadas pelo referido raio laser para tratamento ou pela referida fonte de radiação secundária.

Tipos de radiação

Em uma versão do método de acordo com a invenção, a referida radiação compreende pelo menos um dos seguintes: fluorescência (detecção de emissão luminosa de banda larga do alvo, em um comprimento de onda mais longo do que aquele da luz de entrada), dispersão (detecção de luz emitida do alvo no comprimento de onda da luz de entrada), dispersão de Raman (detecção de emissão luminosa de banda estreita do alvo, em comprimento de onda mais longo ou mais curto do que aquele da luz de entrada), reflexão (reflexão especular da luz de entrada), fosforescência (detecção de emissão luminosa de banda larga do alvo, em um comprimento de onda mais longo do que aquele da luz de entrada e com um retardo de mais de 100 nanossegundos) e radiação de frenagem (*bremsstrahlung*) (detecção de emissão luminosa de banda larga do alvo, em comprimentos de onda mais longos e mais curtos do que aquele da luz de entrada). Especificamente,

pode ser útil medir a distribuição espectral da referida radiação e, dessa forma, a utilização daquela radiação espectral é freqüentemente específica para sua origem molecular. Similarmente, constantes de tempo diferentes
5 como, por exemplo, tempo de relaxamento, podem revelar propriedades do local de tratamento. Portanto, em uma modalidade da invenção, prefere-se analisar a medida da referida radiação por análise resolvida temporalmente.

Retroalimentação relaciona ao objetivo

10 No sistema de retroalimentação descrito acima, um ou mais entre vários objetivos físicos podem ser considerados na programação do sistema de retroalimentação. Conseqüentemente, o sistema de retroalimentação pode ser programado para observar propriedades físicas específicas e
15 ajustar o laser e/ou a decisão de progredir ou interromper o tratamento com base nessa propriedade. Em uma modalidade preferida da invenção, esse monitoramento pode ser feito pelas seguintes etapas:

- a) fotomanipulação da referida parte selecionada
- 20 b) detecção da radiação da referida parte selecionada
- c) aumento gradual da energia da referida fotomanipulação
- d) o registro de quando a referida radiação está abaixo de um limiar definido.

25 Similarmente, em outra modalidade preferida da invenção, a eficiência do tratamento é investigada por medida da radiação causada por uma intensidade não manipulativa direcionada à referida parte selecionada. Finalmente, essa investigação da eficiência pode ser
30 realizada ou suplementada por comparação de valores da

referida radiação obtidos antes do tratamento com os dados obtidos pela referida verificação.

Em geral, o objetivo do sistema de retroalimentação pode ser fazer com que a referida radiação aumente, diminua, apareça, desapareça ou tenha um nível adequado. Entre os objetivos preferidos do ajuste do laser para tratamento de acordo com a presente invenção estão o ajuste para se obter branqueamento, mudança de cor, desagregação de componentes do cristalino, despolimerização de proteínas do cristalino ou de outros constituintes do cristalino, ou re-solubilização de proteínas do cristalino ou de outros constituintes do cristalino. Isso é feito preferivelmente evitando-se ou minimizando-se cavitação, efeitos mecânicos, efeitos acústicos e/ou efeitos térmicos sobre moléculas, componentes ou células que não formam um alvo para tratamento ou que estão fora da referida área selecionada. No esforço de evitar o referido evento, o sistema pode monitorar a mesma radiação ou outra radiação que a radiação(s) usada para determinar a obtenção do referido objetivo.

Entre outros objetivos preferidos do ajuste de acordo com a invenção estão o ajuste do raio laser para tratamento para se obter clivagem molecular de moléculas maiores específicas ou adutos macromoleculares, por exemplo, proteínas do cristalino ou entrecruzamentos de proteínas do cristalino, sem danificar proteínas saudáveis do cristalino, membranas celulares ou outros componentes saudáveis do cristalino, e evitando ou minimizando ainda cavitação, efeitos mecânicos, efeitos acústicos e/ou efeitos térmicos sobre moléculas, componentes ou células

que não formam um alvo para tratamento ou que estão fora da referida área selecionada. Mais especificamente, a referida radiação pode ser fluorescência e o sistema se ajusta para minimizar ou evitar simultaneamente um aumento da dispersão.

Efeito multifótons

A excitação fotônica de constituintes moleculares específicos do olho humano com a utilização de luz azul ou ultravioleta é problemática, já que os fótons energéticos danificam a córnea e as camadas vivas do cristalino. Problemas adicionais incluem toxicidade retiniana e penetração baixa de cristalinos com catarata. Um método de evitar esse problema é o uso de excitação multifótons. A excitação com dois fótons obtém excitação eletrônica específica por luz de laser com uma intensidade elevada e metade do comprimento de onda necessário para induzir o efeito desejado pode meio de um único fóton. A intensidade elevada da luz aumenta a probabilidade de excitação da fluorescência por um processo em duas etapas, em que inicialmente a molécula é excitada até um nível virtual pelo primeiro fóton e subsequente por outro fóton que atinge o elétron dentro da vida útil do estado fluorescente. Na medida em que a vida útil do nível virtual é muito curta, um segundo fóton deve estar disponível em um espaço de tempo muito curto e, portanto, a intensidade elevada. Por outro lado, a energia de pulso deve ser mantida para evitar danos térmicos ou químicos ao tecido circundante. Conseqüentemente, a luz é preferivelmente pulsada de tal forma que a necessidade de intensidade elevada pode ser satisfeita por meio de uma intensidade de

alto pico. Uma energia de alto pico, mas com pulso de energia baixa, é obtida com o uso de um laser de picossegundo, nanossegundo ou femtossegundo e focalizando-se a luz de laser na região do tecido de interesse. A
5 combinação de focalização e excitação com dois fótons reduz significativamente o risco de danos no tecido circundante, já que o fluxo de energia necessário pra se obter excitação existe somente no ponto focal. Dessa forma, a excitação ultravioleta é possível profundamente dentro de uma
10 substância que possua uma alta absorção de ultravioleta, por exemplo, o cristalino. Só existe luz vermelha ou radiação infravermelha sem efeito foto-tóxico significativo em frente e atrás do foco. Durante o tratamento, a fluorescência observada ao longo do raio laser para
15 tratamento no cristalino em consequência de processos de dois fótons pode ser utilizada para ajustar o plano focal do raio laser para tratamento em relação ao cristalino.

Conseqüentemente, em uma modalidade preferida, o raio laser para tratamento se origina de um sistema de laser
20 para tratamento que compreende pelo menos um laser ultrarrápido para permitir o efeito multifótons como, por exemplo, o efeito de dois fótons. O referido sistema de laser para tratamento emite luz a substancialmente 800 nm, preferivelmente 1.030 nm. De preferência, o sistema de
25 laser para tratamento emite luz de laser na faixa de comprimento de onda de 200-1.500 nm, preferivelmente na faixa de 300-550 nm, na faixa de 550-700 nm, na faixa de 700-1.000 nm, na faixa de 1.000-1.500 nm. Em uma modalidade preferida, o raio laser para tratamento se origina de um
30 laser de titânio-safira que emite a 800 nm ou uma banda ou

linha dentro de ± 300 nm de 800 nm.

Em segundo lugar, o raio laser para tratamento preferivelmente pulsa com uma largura de pulso mais curta do que substancialmente 60 picossegundos, mais
5 preferivelmente com uma largura de pulso mais curta do que substancialmente 30 picossegundos, com uma largura de pulso mais curta do que substancialmente 10 picossegundos, com uma largura de pulso mais curta do que substancialmente 1 picossegundo, com uma largura de pulso mais curta do que
10 substancialmente 500 femtossegundos, com uma largura de pulso mais curta do que substancialmente 200 femtossegundos, com uma largura de pulso mais curta do que substancialmente 100 femtossegundos, com uma largura de pulso mais curta do que substancialmente 50 femtossegundos,
15 com uma largura de pulso mais curta do que substancialmente 5 femtossegundos.

Em terceiro lugar, a pulsação do referido raio laser para tratamento preferivelmente compreende a pulsação com uma energia de pulso menor do que substancialmente 200
20 microjoules, mais preferivelmente substancialmente 100 microjoules, substancialmente 50 microjoules, substancialmente 25 microjoules, substancialmente 10 microjoules, ou substancialmente 3 microjoules.

Em quarto lugar, o raio laser para tratamento é
25 focalizado preferivelmente em uma área delimitada com um diâmetro de substancialmente 100 microns, mais preferivelmente 50 microns, substancialmente 20 microns, substancialmente 10 microns, substancialmente 5 microns, ou substancialmente 1 micron.

30 Em quinto lugar, a densidade da energia de pulso do

raio laser para tratamento é preferivelmente menor do que substancialmente 1 Joule por centímetro quadrado, menor do que substancialmente 500 milijoules por centímetro quadrado, menor do que substancialmente 250 milijoules por centímetro quadrado, menor do que substancialmente 100 milijoules por centímetro quadrado, menor do que substancialmente 50 milijoules por centímetro quadrado, menor do que substancialmente 25 milijoules por centímetro quadrado, menor do que substancialmente 10 milijoules por centímetro quadrado.

Freqüentemente não é suficiente fotomanipular o cristalino apenas em uma posição. Conseqüentemente, em uma modalidade preferida da invenção, o foco do raio laser faz uma varredura de modo a tratar pelo menos um volume predefinido, o referido volume sendo de um tamanho que permita o direcionamento seletivo à substância do cristalino e suas sub-regiões, sem danificar tecido saudável ou não saudável adjacente. De preferência, o tamanho do referido volume possui um corte transversal observado pelo instrumento que corresponde a todo o cristalino ou a partes específicas deste, ou até cerca de 100 milímetros quadrados, 10 milímetros quadrados, 1 milímetro quadrado, mais preferivelmente até cerca de 0,6 milímetro quadrado, até cerca de 0,3 milímetro quadrado, até cerca de 0,1 milímetro quadrado, até cerca de 0,01 milímetro quadrado, até cerca de 1.000 microns quadrados, até cerca de 100 microns quadrados, até cerca de 10 microns quadrados, até cerca de 1 micron quadrado.

Fonte luminosa

A fonte luminosa preferivelmente compreende uma fonte

de laser compacta que libera pulsos de luz de laser curtos, ajustáveis, com um retardo ajustável de duração muito curta entre pulsos consecutivos. A referida duração é preferivelmente mais curta do que o tempo de decaimento dos compostos excitados, cada um em uma faixa espectral desejada, para excitação seqüencial com dois fótons de proteínas do cristalino. A disponibilidade de trens pulsos luminosos intimamente espaçados visa despertar efeitos sutis localizados que induzirão clivagem dos entrecruzamentos de proteínas do cristalino por excitação seqüencial de ligações moleculares, em etapas de excitação que utilizam pulsos muito fracos para induzir clivagem em uma única etapa de excitação. Pulsos únicos para excitação multifótons padronizada também estarão disponíveis.

Uma solução possível é a construção da fonte luminosa como um oscilador paramétrico óptico ajustável (OPO) bombeado por um laser de titânio-safira de frequência dupla que, por sua vez, é bombeado por um laser de Nd:YAG ou Nd:YVO4 bombeado por diodo de frequência dupla de onda contínua. O laser de titânio-safira de frequência dupla ajustável fornece um fóton de excitação na faixa de comprimento de onda do azul até próximo ao faixa de comprimento de onda UV (aproximadamente 350-450 nm).

Conseqüentemente, em uma modalidade preferida da invenção, o sistema de laser para tratamento compreende um oscilador paramétrico óptico ajustável bombeado por um laser de titânio-safira de frequência dupla, em que o referido laser de titânio-safira de frequência dupla é, por sua vez, bombeado por um laser bombeado por diodo de frequência dupla de onda contínua.

Outra solução possível é a construção da fonte luminosa como um oscilador paramétrico óptico ajustável (OPO) bombeado por um laser de titânio-safira, em que o referido laser de titânio-safira é, por sua vez, bombeado por um laser de diodo. O laser de titânio-safira ajustável pode fornecer um fóton de excitação na faixa de 650-1.100 nm. O OPO permite a quebra desse fóton em dois, um em um comprimento de onda maior do que a metade do fóton de titânio-safira (o pulso de sinal), e o outro de comprimento de onda menor do que a metade do fóton de titânio-safira (o pulso ocioso). Um retardo de 0 a poucos nanossegundos é introduzido entre os dois pulsos do OPO por uma linha de decaimento óptico ajustável. Uma especificação da faixa de ajuste exata para os pulsos do OPO exige um cálculo detalhado das condições de combinação de fases com parâmetros inseridos a partir do cristal de OPO escolhido (por exemplo, LBO), mas pode ser esperada uma faixa de ajuste de cerca de 50 nm com base nas informações disponíveis por investigações anteriores.

Conseqüentemente, em uma modalidade preferida da invenção, o sistema de laser para tratamento compreende um oscilador paramétrico óptico ajustável bombeado por um laser de titânio-safira, em que o referido laser de titânio-safira é, por sua vez, bombeado por um laser de diodo. Em uma modalidade preferida, o laser de titânio-safira emite luz em um comprimento de onda de (ou próximo a) 800 nm, com uma taxa de repetição de 31 kHz ou 275 kHz. A intensidade do raio laser de titânio-safira está na faixa de 50 mJ/cm² a 300 mJ/cm², e o comprimento de pulso abaixo de 250 femtossegundos.

Em outra modalidade preferida, o sistema de laser para tratamento compreende um oscilador paramétrico óptico ajustável, um laser de titânio-safira e um laser de diodo, em que o referido oscilador paramétrico óptico é bombeado
5 pelo referido laser de titânio-safira que é, por sua vez, bombeado pelo referido laser de diodo.

Ainda em outra modalidade preferida, o sistema de laser para tratamento compreende uma fibra de cristal fotônico, em que a referida fibra é preferivelmente
10 bombeada por um laser de diodo.

Varredura de feixes em relação ao cristalino.

Durante o tratamento do cristalino, o raio laser pode fazer uma varredura sobre pelo menos a parte do cristalino. A varredura pode ser realizada com o uso de vários padrões
15 de varredura, por exemplo, uma varredura em meandro, uma varredura descontínua linha por linha, uma varredura contínua linha por linha, uma varredura em espiral e/ou uma varredura circular. Além disso, a velocidade de varredura pode ser ajustada entre varreduras ou durante uma
20 varredura. A varredura pode ainda ser repetida uma ou várias vezes. Uma velocidade de varredura preferida é entre 1 e 1.000 microns por segundo, mais preferivelmente entre 10 e 500 microns por segundo, ainda mais preferivelmente entre 50 e 250 microns por segundo, mais preferivelmente
25 entre 75 e 125 microns por segundo.

Em algumas modalidades, o volume do cristalino que é tratado pelos raios laser é de 1 milímetro vezes 1 milímetro vezes 1 milímetro.

Os meios para a varredura de um feixe sobre um objeto
30 podem compreender os meios conhecidos por aqueles

habilitados na técnica.

Imobilização

O olho humano exhibe micromovimentos com uma frequência na ordem de 10 Hz. Esses micromovimentos são involuntários e, portanto, não é possível para uma pessoa que recebe fotomanipulação suprimir esses movimentos voluntariamente. Em uma modalidade preferida da presente invenção, a fotomanipulação espacialmente precisa é obtida por imobilização mecânica do olho vivo, como um todo ou parcialmente, durante o tratamento, por contato mecânico com a superfície do olho ou por contato mecânico com uma lente de contato montada no olho. Além disso, essa imobilização mecânica preferivelmente ainda compreende uma interface fluida no referido contato mecânico, como conhecido na técnica, e/ou uma aplicação de sucção para reforçar o referido contato mecânico, também conhecido na técnica.

Rastreamento do movimento e da orientação

O rastreamento de movimentos e/ou orientação oculares é uma alternativa ou complemento à imobilização do olho, gerando um alto potencial para precisão. Especificamente se acoplado ao sistema de resposta que fornece ajuste do feixe em tempo real, de tal forma que os movimentos oculares são anulados em relação ao sistema.

Conseqüentemente, uma modalidade preferida da invenção compreende um método de rastreamento do movimento ocular por criação de imagens do olho em pelo menos um detector de luz. De preferência, pelo menos um dos detectores de luz compreende uma câmera e, preferivelmente, o movimento ocular é encontrado por rastreamento de pontos de

referência no olho. Para se obter uma precisão ainda maior, os referidos detectores de luz podem ser separados espacialmente a fim de que uma perspectiva 3D possa ser calculada. Conseqüentemente, prefere-se que cada detector
5 de luz visualize o olho de ângulos diferentes.

Em outra modalidade preferida do rastreamento ocular de acordo com a invenção, a orientação de um olho no espaço é monitorada por monitoramento simultâneo da superfície ou da parte anterior do olho e do fundo (parte interna
10 posterior do olho) e para o cálculo da orientação do olho no espaço.

Condicionamento e administração de substâncias farmacêuticas adjuvantes

Para tornar o cristalino mais suscetível à
15 fotomanipulação e/ou mais suscetível à remoção de subprodutos da fotomanipulação, para algumas aplicações é vantajoso condicionar o olho antes, durante ou depois da fotomanipulação ou da avaliação. Conseqüentemente, em uma modalidade preferida, a invenção compreende um método para
20 o condicionamento do olho antes do tratamento, durante o tratamento, depois do tratamento, antes da avaliação, durante a avaliação ou depois da avaliação, por aplicação de pelo menos um dos seguintes: calor, frio e campo magnético.

25 Similarmente, em outra modalidade preferida, a invenção compreende a administração de substâncias farmacêuticas adjuvantes. De preferência, essas substâncias farmacêuticas extinguem radicais livres no olho. Esses radicais livres podem surgir como um subproduto indesejado
30 da fotomanipulação, e são preferivelmente descartados por

outros meios que não impliquem na interação com tecido saudável.

DESCRIÇÃO DETALHADA DOS DESENHOS

O método e o sistema de acordo com a presente invenção
5 são ilustrados por meio de exemplos não limitantes nas figuras 1-6.

A Fig. 1 mostra um exemplo de um sistema (1) de acordo com a invenção adequado à fotomanipulação não disruptiva ou minimamente disruptiva do cristalino (2) e/ou de seus
10 constituintes, coletiva ou seletivamente, de um olho animal ou humano (3), que compreende:

e) um sistema de laser para tratamento (4) para a emissão de pelo menos um raio laser para tratamento (5);

f) meios de focalização (6) para focalizar o referido
15 raio laser para tratamento (5) em uma parte selecionada do cristalino (7) e/ou de seus constituintes, coletiva ou seletivamente, onde se deseja que ocorra o tratamento;

g) meios (8) para a medida de um ou mais tipos de radiação da referida parte selecionada;

20 h) meios (9) para o processamento dos referidos (um ou mais) tipos de radiação da referida parte selecionada;

i) meios (10) para ajuste, com base em pelo menos parte dos dados de saída dos meios para processamento.

A Fig. 2 mostra outro exemplo de um sistema de acordo
25 com a presente invenção, que ainda compreende:

a) meios (11) para a determinação da assinatura óptica da referida parte selecionada, por exemplo, um espectrômetro resolvido no tempo,

b) meios (12, 13) para detecção dos efeitos acústicos
30 onde o sensor foi colocado em contato mecânico com o olho,

c) ópticas adaptativas (14) aqui exemplificadas por um espelho deformável,

d) meios (15) para varredura do foco do referido raio laser para tratamento em pelo menos um volume predefinido, em que a profundidade do foco passa por uma varredura por movimentação do cristalino (22) na configuração inicial, e a posição passa por uma varredura por movimentação do espelho plano (23) e do espelho curvo (24),

e) meios para a criação de imagens da íris ou de movimentos desta (25),

f) meios para a geração de um alvo de fixação, aqui mostrado como LED (26), o referido alvo sendo projetado (27) sobre a retina,

g) meios para a criação de imagens do fundo ou de movimentos deste (27),

h) e meios para a criação de imagens do alvo (28).

A Fig. 3 mostra um exemplo de fluxo de informações para e dos meios para processamento (9). Embora esquematizada como uma caixa única, a invenção não se limita a ter os meios de processamento confinados em uma unidade única. Em vez disso, o processamento pode ser feito por vários computadores e/ou por unidades de hardware dedicadas. Alguns processos também podem ser analisados manualmente.

A Fig. 4 mostra um exemplo de um sistema de laser para tratamento adequado (4) que compreende um oscilador paramétrico óptico ajustável (16), um laser de titânio-safira de frequência dupla (17) e um laser bombeado por diodo de frequência dupla de onda contínua (18), em que o referido oscilador paramétrico óptico (16) é bombeado pelo

referido laser de titânio-safira de frequência dupla (17) que é, por sua vez, bombeado pelo referido laser bombeado por diodo de frequência dupla de onda contínua (18).

5 A Fig. 5 mostra um exemplo de um sistema de laser para tratamento adequado (4) que compreende uma fibra de cristal fotônico (19) e um laser bombeado por diodo de frequência dupla de onda contínua (18), em que o referido oscilador paramétrico óptico é bombeado pelo referido laser de titânio-safira de frequência dupla que é, por sua vez,
10 bombeado pelo referido laser bombeado por diodo de frequência dupla de onda contínua.

A Fig. 6 mostra um aspecto da invenção, no qual o olho vivo (3) é imobilizado mecanicamente como um todo ou parcialmente, durante o tratamento, por meios para contato
15 mecânico com uma lente de contato (20) montada no referido olho (3). Além disso, para melhorar a conexão, é utilizada uma interface fluida (21) nos referidos meios para contato mecânico.

EXEMPLOS

20 O exemplo seguinte fornece mais detalhes de um sistema de acordo com a invenção como, por exemplo, aquele mostrado na Fig. 1. O presente exemplo mostra um sistema para fototerapia do cristalino que utiliza uma ou mais fontes de luz para objetivar e fotomanipular um volume selecionado do
25 cristalino do olho de um ser humano ou animal. Uma modalidade específica da invenção usa um laser de titânio-safira de 800 nm em uma taxa de repetição de 275 kHz, uma duração de pulso de 238 femtossegundos, uma energia de pulso de 0,04 μ J, potência de pico de 0,18 MW e raio da
30 área-alvo transversal de 10-200 μ m. Após adquirir uma área-

alvo no cristalino pela utilização de ópticas de imagem clássicas, que podem incluir iluminação com feixe de fenda e/ou fotografia de Scheimpflug em tempo real (não mostrada), um pulso de laser ou um trem de pulsos é
5 aplicado em etapas de energia incrementais para desencadear uma sucessão de eventos no volume-alvo, cuja natureza (desses eventos) é detectável pela assinatura óptica registrada pelo espectrômetro. Esses eventos incluem, sem limitação, *backscatter*, fluorescência, dispersão de Raman e
10 radiação de frenagem pela formação de plasma. Com a utilização de um ou mais desses sinais de retorno dos tecidos, ao mesmo tempo em que são geradas imagens do formato e da extensão do volume-alvo, uma alça de retroalimentação de ópticas adaptativas permite o controle
15 de um espelho flexível e a focalização otimizada da energia do laser. Pela focalização rápida do feixe de entrada e pelo ajuste da energia necessária para produzir fluorescência ou qualquer outra medida de resposta do tecido isoladamente ou em combinação, o pulso luminoso
20 subliminal de sondagem é seguido por um pulso de laser supraliminal que obtém o resultado óptico final desejado, por exemplo, branqueamento do fluoróforo, uma mudança na dispersão, do índice refrativo, ou da transparência. Subseqüentemente, o foco do instrumento é movido através de
25 uma série de localizações do volume-alvo, permitindo, dessa forma, que todo o cristalino ou um subvolume predefinido deste seja fotomanipulado. Uma modalidade adicional da invenção utiliza um laser de fibra de cristal de 1.030 nm para evocar fluorescência de dois fótons, observada através
30 de um filtro-barreira ou por meio de um espectrômetro para

cobrir uma largura de banda de aproximadamente 530 a 630 micrômetros e, logo após, aumentar a energia gradualmente, pulso por pulso, até que a fluorescência de três fótons se aproxime da largura de banda de 320-420 nm, e subsequente
5 decaimento da fluorescência da área-alvo, o que é indicativo de que ocorreu branqueamento multifótons ou de outra mudança óptica dentro do tecido no local-alvo, desde que não ocorra nenhum movimento ocular. A posição do volume-alvo dentro do cristalino é monitorada
10 constantemente por análise em tempo real das imagens do fundo (parte interna posterior do olho) e das estruturas da extremidade anterior do olho, notavelmente a íris, com o tempo de resposta do sistema de controle da posição do olho sendo de menos de 0,1 segundo e a duração da aquisição do
15 alvo, sondagem e tratamento estando completos em até 0,1 segundo.

Referências

- Birgit Sander, Larsen M: "Photochemical Modulation of Non-Enzymatic Glucosylation". "European Association for
20 the Study of Diabetic Eye Complications". Londres, 9. setembro de 1991.

- Birgit Sander, Larsen M: "Photochemical bleaching of fluorescent glycosylation products". "VI Meeting of the Int. Soc. of Ocular Fluorophotometry", Bruxelas, 27 de maio
25 de 1992.

- Sander B, Larsen M: "Photochemical bleaching of fluorescent glycosylation products". *Int. Ophthalmol.* 18: 195-198, 1995.

REIVINDICAÇÕES

1. Sistema para fotomanipulação não disruptiva ou minimamente disruptiva do cristalino de um olho animal ou humano, caracterizado por compreender:

5 a) um sistema de laser para tratamento para emissão de pelo menos um feixe de laser para tratamento com comprimento de onda da luz na faixa de 700-1.000 nm ou na faixa de 1.000-1.500 nm;

10 b) meios de focalização para focalizar o referido feixe de laser para tratamento em uma parte selecionada do cristalino onde se deseja que ocorra o tratamento;

 c) meios para a pulsação do referido feixe de laser para tratamento;

15 d) meios para a medida de um ou mais tipos de radiação da referida parte selecionada;

 e) meios para o processamento dos referido um ou mais tipos de radiação da referida parte selecionada;

20 f) meios para o ajuste, com base em pelo menos parte dos dados de saída dos meios para processamento, de pelo menos um dos parâmetros para o referido feixe de laser para tratamento: foco, intensidade, comprimento de onda, comprimento de pulso, frequência de repetição e comprimento do trem de pulso do referido feixe de laser para tratamento.

25 2. Sistema, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado ainda por compreender meios para a varredura do feixe de laser para tratamento em relação ao cristalino, e em que a parte (f) ainda compreende meios para o ajuste, com base em pelo menos parte dos dados de saída dos meios
30 para processamento, de pelo menos um dos parâmetros: a

velocidade de varredura, o tamanho do volume submetido à varredura, as repetições da varredura e o padrão de varredura.

3. Sistema, de acordo com qualquer uma das
5 reivindicações 1 ou 2, caracterizado por compreender meios para a emissão de intensidade não manipulativa direcionada à referida parte selecionada pelo referido sistema de laser para tratamento ou de meios secundários para a emissão de radiação.

10 4. Sistema, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado ainda por compreender um segundo meio para medida e/ou processamento de um ou mais tipos de radiação, causados pela interação entre a referida parte selecionada e a referida intensidade não manipulativa.

15 5. Sistema, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que os dados de saída dos referidos meios para processamento são usados para obter dados de entrada para os referidos meios para o ajuste de pelo menos um dos referidos parâmetros para o referido
20 feixe de laser para tratamento ou para determinar se a intensidade manipulativa deve ser aplicada.

6. Sistema, de acordo com qualquer uma das
reivindicações 1, 2, 3, 4 ou 5, caracterizado por
compreender meios para determinação da assinatura óptica da
25 referida parte selecionada, que compreende pelo menos um dos seguintes: características transitórias que surgem como um efeito da referida pulsação do referido feixe de laser para tratamento ou qualquer característica que possa ser registrada com o uso de espectroscopia no estado
30 estacionário ou resolvida no tempo, espectroscopia de

Raman, espectroscopia por correlação de fótons, espectroscopia por fluorescência e/ou espectroscopia por fosforescência.

7. Sistema, de acordo com qualquer uma das
5 reivindicações 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, caracterizado pelo fato de que o referido meio para medida compreende meios para a detecção de efeitos acústicos.

8. Sistema, de acordo com a reivindicação 7,
10 caracterizado pelo fato de que o referido meio para a detecção de efeitos acústicos compreende um ou mais sensores de não contato e/ou um ou mais sensores acústicos colocados em contato direto ou indireto com o olho ou com tecido adjacente.

9. Sistema, de acordo com qualquer uma das
15 reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8, caracterizado pelo fato de que os referidos meios para medida, processamento e ajuste formam uma alça de retroalimentação, de preferência a referida alça de retroalimentação opera substancialmente em tempo real.

20 10. Sistema, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9, caracterizado pelo fato de que a referida medida, processamento de dados resultantes, os referidos ajustes e irradiação renovada da referida parte selecionada ocorrem pelo menos em até
25 substancialmente 0,1 segundo, de preferência pelo menos dentro de um período de tempo que seja substancialmente menor do que os movimentos espontâneos dos olhos (olhares sacádicos) e, preferivelmente, em um período de tempo menor do que 0,01 segundo.

30 11. Sistema, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10, caracterizado pelo fato de que o referido feixe de laser para tratamento e/ou qualquer fonte de radiação secundária é focalizado com o uso de ópticas adaptativas, as referidas
5 ópticas adaptativas preferivelmente compreendem um espelho deformável e/ou um sensor de Hartmann-Schack.

12. Sistema, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que as ópticas adaptativas formam uma alça de retroalimentação.

10 13. Sistema, de acordo com a reivindicação 11 ou 12, caracterizado pelo fato de que as ópticas adaptativas são guiadas por radiação causada pelo referido feixe de laser para tratamento ou pela referida fonte de radiação secundária.

15 14. Sistema, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13, caracterizado pelo fato de que o referido meio para a medida de radiação compreende meios para a detecção de pelo menos um dos seguintes: fluorescência, dispersão, dispersão
20 de Raman, reflexão, fosforescência e radiação de frenagem (*bremsstrahlung*).

15. Sistema, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ou 14, caracterizado pelo fato de que o referido meio para a
25 medida compreende meios para a medida da distribuição espectral da referida radiação e/ou meios para análise temporal e/ou espectralmente resolvida.

16. Sistema, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13,
30 14 ou 15, caracterizado pelo fato de que o referido feixe

de laser para tratamento é ajustado para obter branqueamento, mudança de cor, desagregação de componentes do cristalino, despolimerização de proteínas do cristalino ou de outros constituintes do cristalino, ou re-
5 solubilização de proteínas do cristalino ou de outros constituintes do cristalino, ao mesmo tempo em que evita ou minimiza cavitação, efeitos mecânicos, efeitos acústicos, e/ou efeitos térmicos sobre moléculas, componentes ou células que não formam um alvo para tratamento ou que estão
10 fora da referida área selecionada.

17. Sistema, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ou 16, caracterizado pelo fato de que o referido feixe de laser para tratamento é ajustado para obter
15 clivagem molecular de moléculas maiores específicas ou adutos macromoleculares, por exemplo, proteínas do cristalino ou entrecruzamentos de proteínas do cristalino, sem danificar proteínas saudáveis do cristalino, membranas celulares ou outros componentes saudáveis do cristalino, e
20 ainda evita ou minimiza cavitação, efeitos mecânicos, efeitos acústicos e/ou efeitos térmicos sobre moléculas, componentes ou células que não formam um alvo para tratamento ou que estão fora da referida área selecionada.

18. Sistema, de acordo com qualquer uma das
25 reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ou 17, caracterizado pelo fato de que o referido sistema de laser para tratamento compreende pelo menos um laser ultra-rápido para permitir o efeito multifótons como, por exemplo, efeito de dois fótons.

30 19. Sistema, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 ou 18, caracterizado pelo fato de que a referida pulsação compreende a pulsação do feixe de laser para tratamento com uma largura de pulso mais curta do que
5 substancialmente 1 picossegundos, mais preferivelmente mais curta do que substancialmente 500 femtossegundos, mais curta do que substancialmente 200 femtossegundos, mais curta do que substancialmente 100 femtossegundos, mais curta do que substancialmente 50 femtossegundos, mais curta
10 do que substancialmente 5 femtossegundos.

20. Sistema, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 ou 19, caracterizado pelo fato de que a referida pulsação compreende a pulsação do feixe de laser
15 para tratamento com energia de pulso menor do que substancialmente 200 microjoules, mais preferivelmente menor do que substancialmente 100 microjoules, menor do que 50 microjoules, menor do que 25 microjoules, menor do que 10 microjoules, menor do que 3 microjoules.

20 21. Sistema, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20, caracterizado ainda por compreender meios para a varredura do foco do referido feixe de laser para tratamento pelo menos um volume
25 predefinido, o referido volume sendo de um tamanho que permita o direcionamento seletivo à substância do cristalino e suas sub-regiões, sem danificar tecido saudável ou não saudável adjacente.

22. Sistema para tratamento de uma pessoa ou animal
30 que necessita de tratamento para catarata, pré-catarata ou

presbiopia por fotomanipulação não disruptiva ou minimamente disruptiva do cristalino de um olho animal ou humano, caracterizado por compreender:

a) meios para a focalização de um feixe de laser para
5 tratamento em uma parte selecionada do referido cristalino onde se deseja que ocorra o tratamento, o referido feixe de laser para tratamento com comprimento de onda da luz na faixa de 700-1.000 nm ou na faixa de 1.000-1.500 nm;

b) meios para a pulsação do referido feixe de laser
10 para tratamento;

c) meios para a medida de um ou mais tipos de radiação da referida parte selecionada;

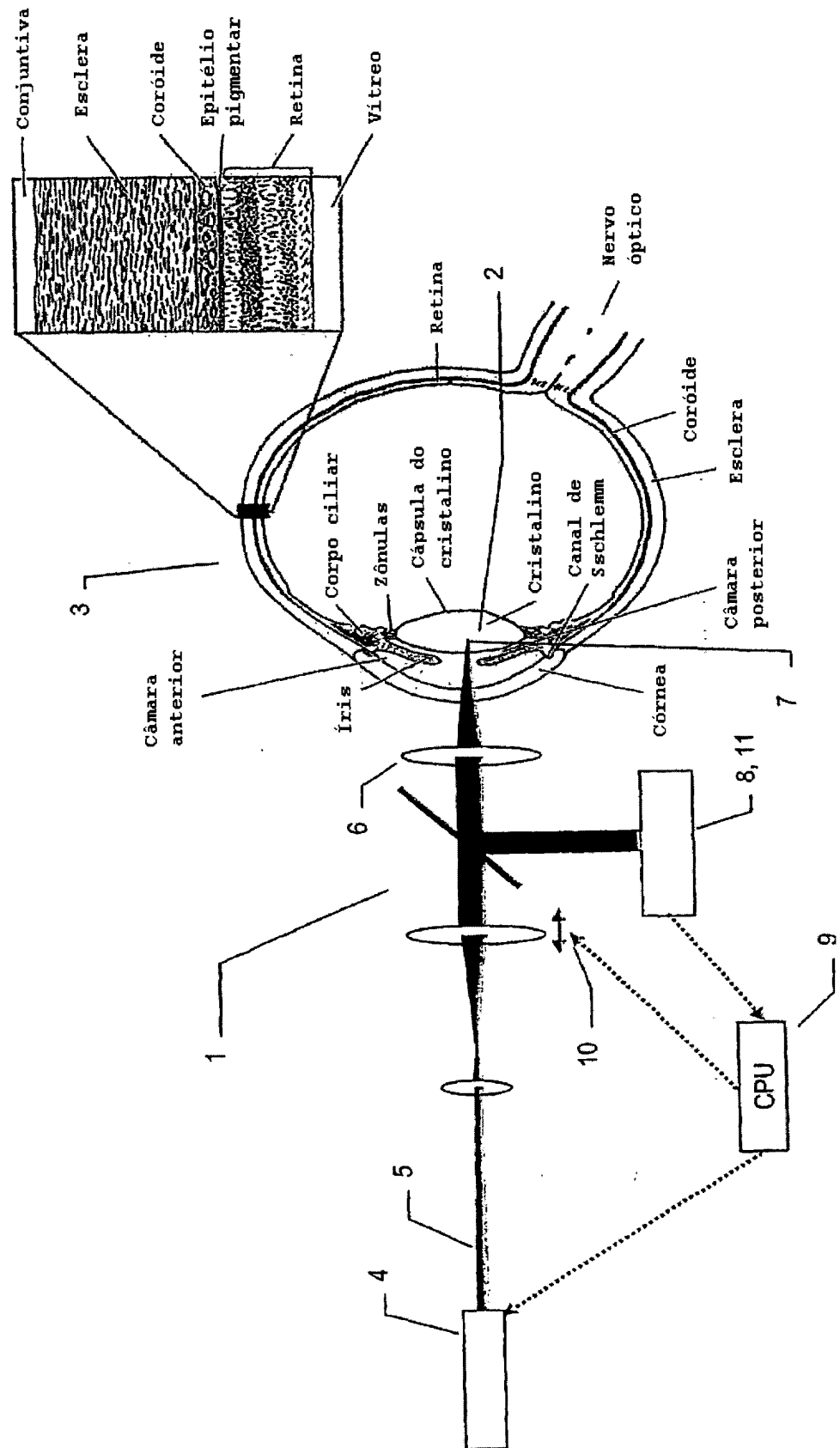
d) meios para o processamento dos referido um ou mais tipos de radiação da referida parte selecionada;

15 e) meios para o ajuste de pelo menos um dos parâmetros para o referido feixe de laser para tratamento: foco, intensidade, comprimento de onda, comprimento de pulso, frequência de repetição e comprimento do trem de pulso do referido feixe de laser para tratamento,

20 realizando assim de forma ótima o fotobranqueamento da referida catarata, pré-catarata ou presbiopia e, dessa forma, tratando a doença.

23. Sistema para tratamento de uma pessoa ou animal que necessita de tratamento para catarata, pré-catarata ou
25 presbiopia, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado ainda por compreender qualquer uma das características das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 ou 21.

Fig. 1



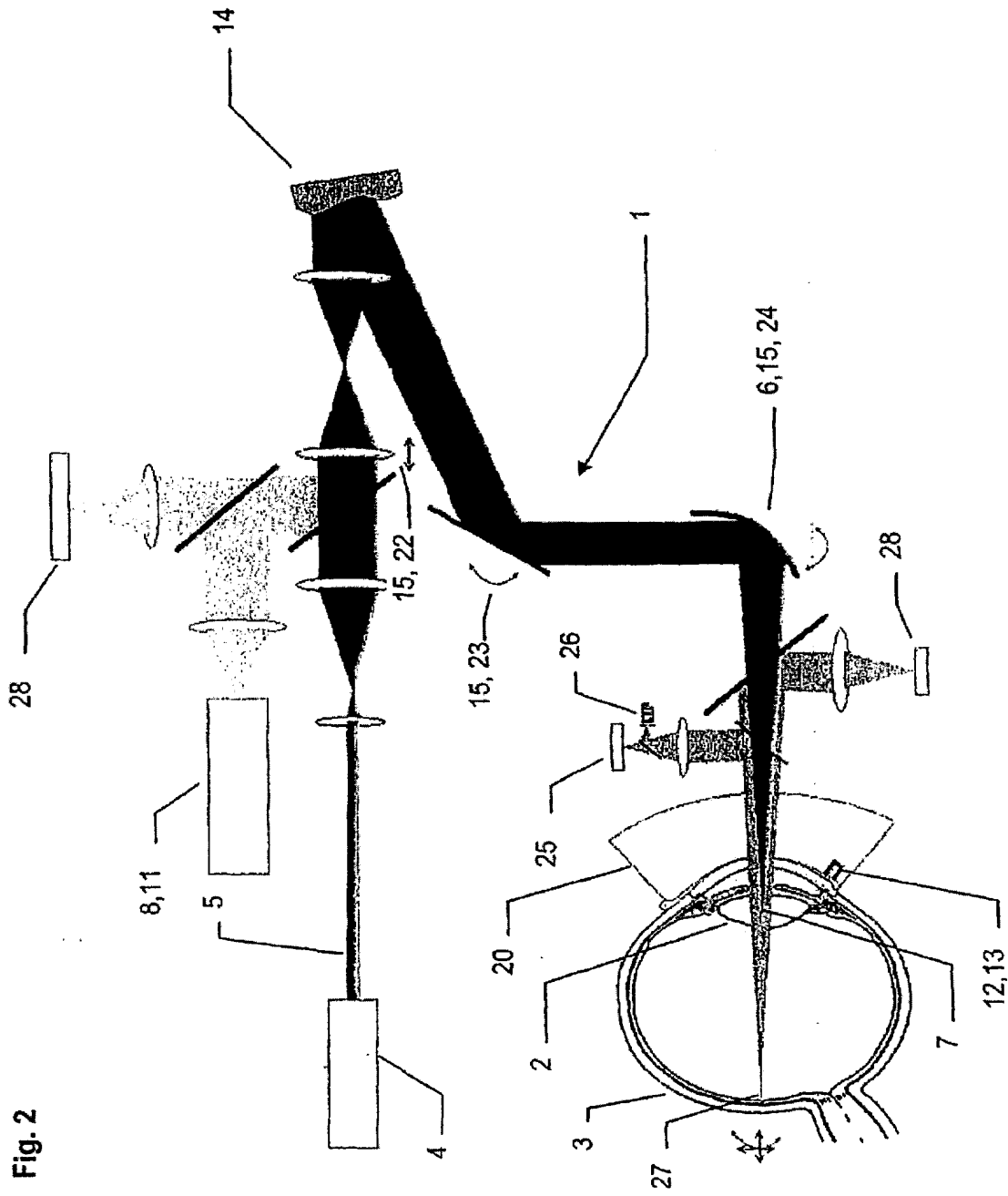


Fig. 3

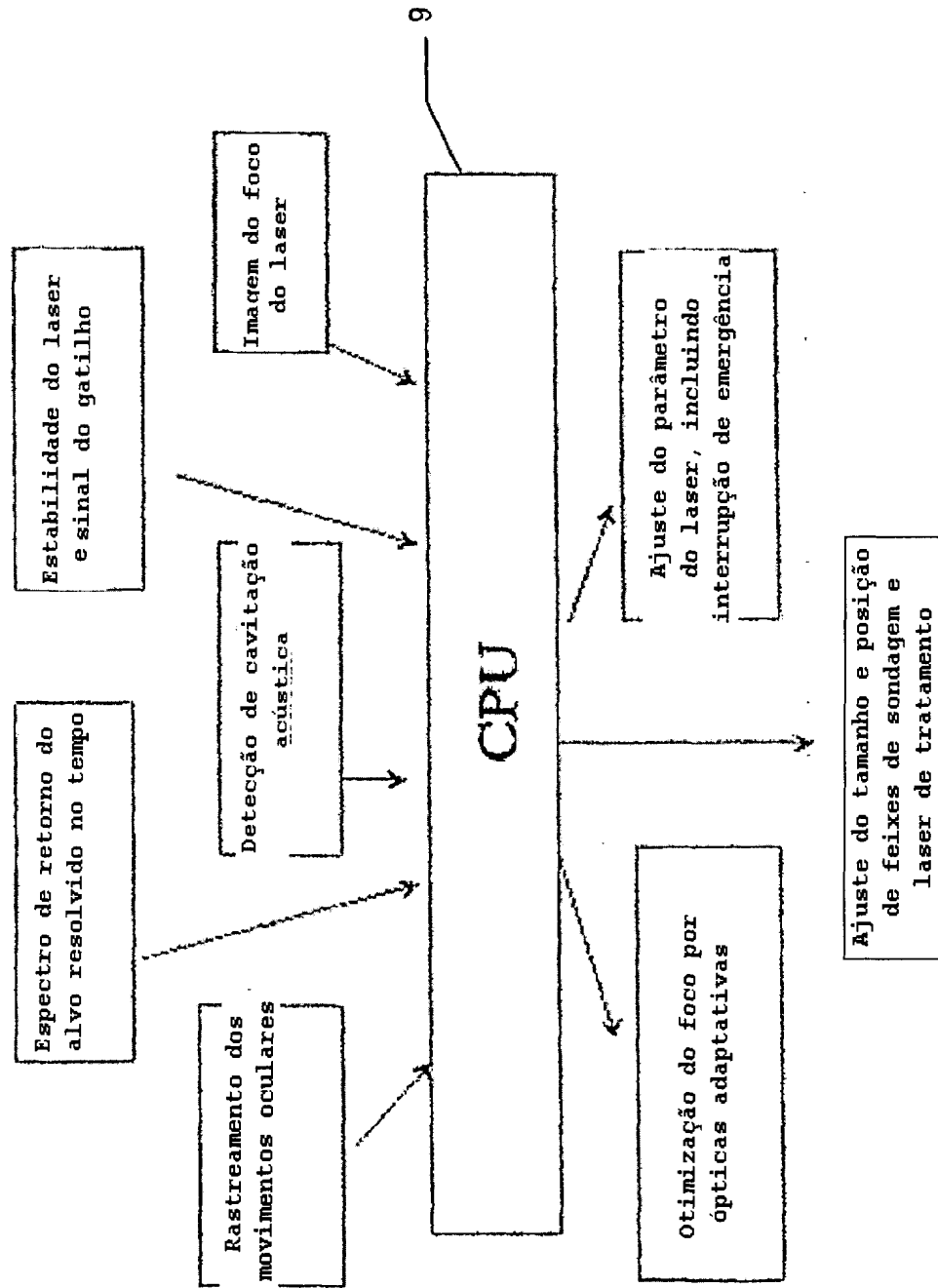


Fig. 4

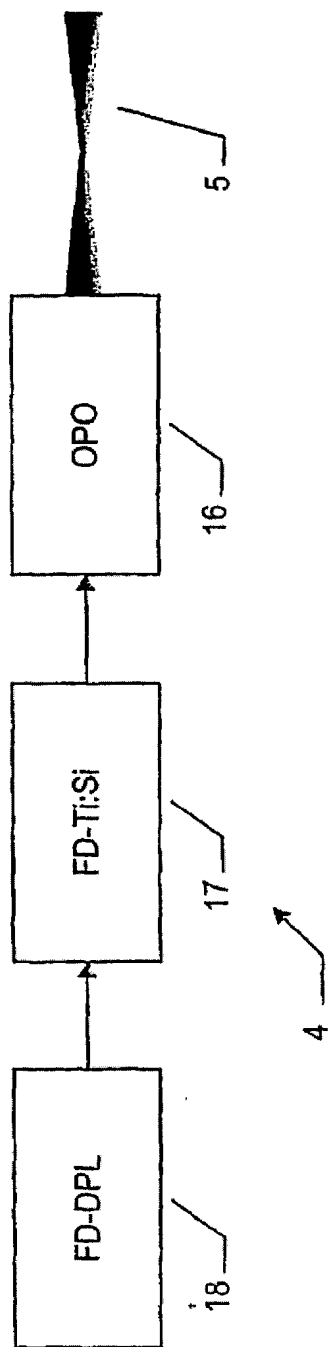
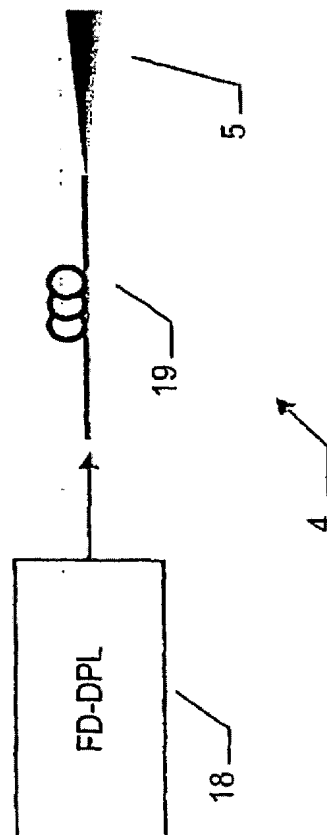


Fig. 5



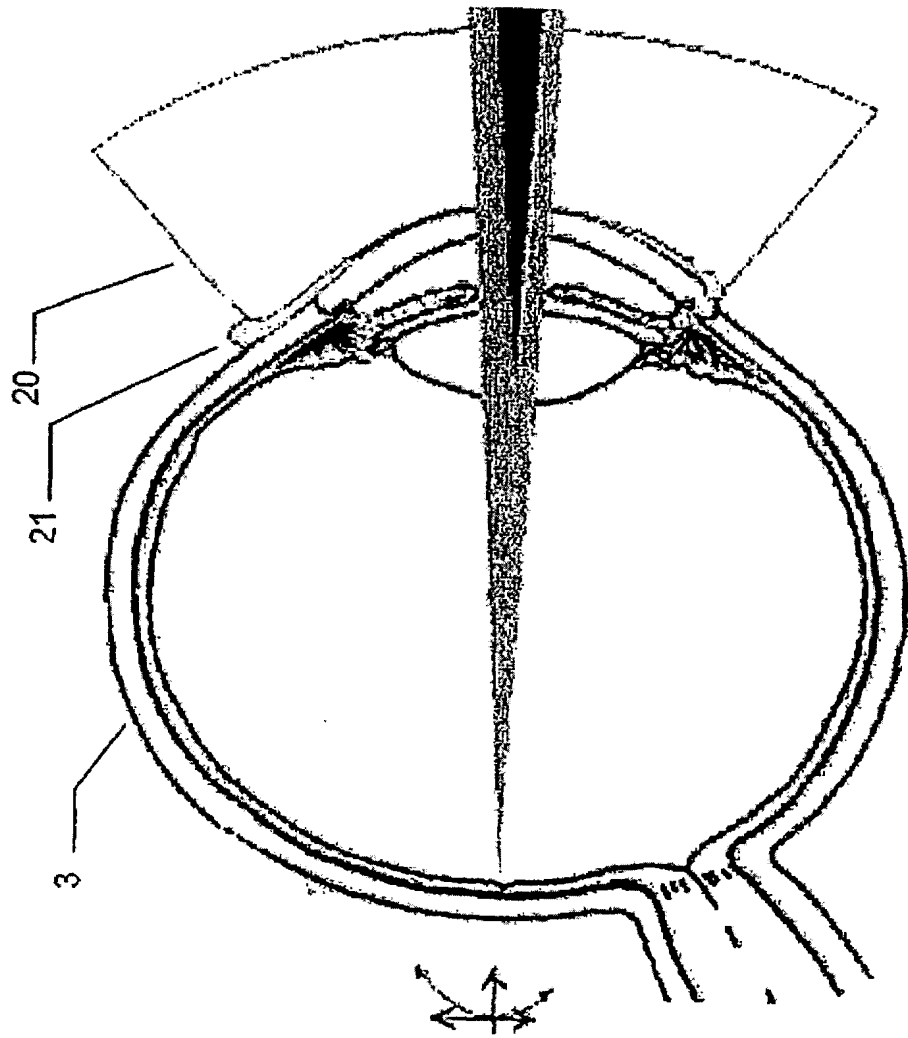


Fig. 6

RESUMO**MÉTODO E APARELHO PARA FOTOMANIPULAÇÃO NÃO DISRUPTIVA OU
MINIMAMENTE DISRUPTIVA DO OLHO**

A invenção está relacionada a um método e a um sistema
5 para fotomanipulação não disruptiva ou minimamente
disruptiva do cristalino e/ou de seus constituintes,
coletiva ou seletivamente, de olho um animal ou humano, que
compreende a focalização de um raio laser para tratamento
em uma parte selecionada do cristalino e/ou de seus
10 constituintes, coletiva ou seletivamente, onde se deseja
que ocorra o tratamento, a pulsação do referido raio laser
de tratamento, a varredura do feixe sobre pelo menos uma
parte do cristalino, a medida de um ou mais tipos de
radiação da referida parte selecionada e a utilização dessa
15 medida para decidir interromper o referido raio laser para
tratamento ou ajustar pelo menos um dos seguintes
parâmetros: foco, intensidade, comprimento de onda,
comprimento de pulso, frequência de repetição, comprimento
do trem de pulso, velocidade de varredura, tamanho do
20 volume de varredura, repetições de varredura e padrão de
varredura do referido raio laser para tratamento.