

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2003.07.17</b>	(73) Titular(es): <b>UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE CITÉ SCIENTIFIQUE F-59655 VILLENEUVE D ASCQ</b> <b>FR</b>
(30) Prioridade(s): <b>2002.07.18 FR 0209132</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2005.04.20</b>	
(45) Data e BPI da concessão: <b>2008.04.23 149/2008</b>	(72) Inventor(es): <b>JAOUAD ZEMMOURI</b> <b>FR</b> <b>IGOR RAZDOBREEV</b> <b>FR</b> <b>ANDREY KURKOV</b> <b>RU</b>
	(74) Mandatário: <b>LUÍS MANUEL DE ALMADA DA SILVA CARVALHO</b> <b>RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA</b> <b>PT</b>

(54) Epígrafe: **APARELHO PARA O TRATAMENTO DA DEGENERESCÊNCIA MACULAR LIGADA À IDADE (DMLI)**

(57) Resumo:

**RESUMO****"APARELHO PARA O TRATAMENTO DA DEGENERESCÊNCIA MACULAR  
LIGADA À IDADE (DMLI) "**

Aparelho para o tratamento da degenerescência macular ligada à idade, que compreende uma fonte de luz (20) que em funcionamento permite a emissão de um feixe luminoso terapêutico (20a), que apresenta um comprimento de onda de emissão compreendida entre 1,2  $\mu\text{m}$  e 1,3  $\mu\text{m}$  e de preferência igual a 1,26  $\mu\text{m}$ -1,27  $\mu\text{m}$ . De preferência, a fonte de laser (20) contém um laser Raman a fibra.

## DESCRIÇÃO

### **"APARELHO PARA O TRATAMENTO DA DEGENERESCÊNCIA MACULAR LIGADA À IDADE (DMLI) "**

O presente invento diz respeito a um aparelho utilizado em oftalmologia para tratar por meio de um feixe luminoso, e mais em particular de um laser "não térmico", a degenerescência macular ligada à idade (DMLI), e mais em particular a DMLI do tipo exsudativo.

A degenerescência macular ligada à idade (DMLI) constitui uma ameaça severa para a visão, a frequência dos casos de DMLI tende a aumentar pelo facto do alongamento da duração da vida e por diferentes factores ambientais e de exposição quotidiana à luz, factores estes que se vêm juntar às predisposições genéticas.

A DMLI traduz-se pela perda progressiva das células visuais maculares. A primeira causa da má visão nos países industrializados nas pessoas com mais de cinquenta anos, ela só ataca a mácula. Também, ela não pode ser responsável pela cegueira completa.

Existem duas formas principais da DMLI:

A DMLI seca ou atrópica que se caracteriza por

uma formação de pequenas manchas ou "*drusen*" sob a retina e uma atrofia do epitélio pigmentar da retina. Não existe tratamento, nomeadamente com o laser, para este tipo da DMLI.

A DMLI húmida ou exsudativa caracteriza-se pela presença de vasos sanguíneos anormais ou neo-vasos. Estes vasos são frágeis, podem sangrar, apresentar fugas, desenvolverem-se e destruir progressivamente a mácula. Para ser posta em evidência, o mais frequentemente, é necessária uma angiografia que os visualiza com precisão. A angiografia em fluoresceína mostra as fugas dos fluidos e os neo-vasos retinianos e a angiografia em verde de indocianina mostra os neo-vasos coroidianos e ocultos. A angiografia consiste em injectar colorante nas veias a fim de melhor observar os vasos sanguíneos retinianos e coroidianos e fotografar a retina depois de esperas variáveis.

Os primeiros sinais da doença só são visíveis pelos oftalmologistas e são despistados com um exame ao fundo do olho completado eventualmente por meio de uma angiografia à fluoresceína e ao verde da indocianina. O paciente só se apercebe dos sintomas num estado já evoluído da doença. Não há qualquer dor.

O sinal mais comum é a baixa da acuidade visual; primeiro sob a forma do aumento da necessidade de luz para a leitura. Vêm-se então menos pormenores, alguns traços do

rosto desaparecem ou certas letras ou palavras numa frase aquando da leitura. Um outro sintoma deve alarmar e decidir por uma consulta rapidamente: é o aparecimento de linhas direitas que se tornam deformadas.

Aquando de um estado mais avançado, a visão central é muito alterada (manchas negras no centro do campo de visão): os rostos já não são reconhecidos, a leitura e a escrita tornam-se impossíveis. A visão periférica é conservada permitindo ao paciente deslocar-se e continuar autónomo.

Diferentes tratamentos são propostos aos pacientes atingidos pela DMLI. As indicações terapêuticas não podem ser mais determinadas, na medida em que numerosos tratamentos estão em curso de evolução. Além disso, nenhum destes tratamentos permite curar a DMLI. Só é possível parar a degradação ou retardar o processo de evolução da doença.

Distinguem-se os tratamentos do tipo térmico, nos quais um efeito de aquecimento é determinado e utilizado, dos outros tratamentos.

Os dois tratamentos do tipo térmico são o tratamento com laser por foto-coagulação, e a terapia trans-pupilar térmica.

Tratamento a laser por foto-coagulação:

É o primeiro tratamento a ter feito prova da sua eficácia sob uma forma clínica nos neo-vasos; neo-vasos visíveis, extra ou justa-foveolares.

Trata-se de um tratamento de realização delicada. O objectivo do tratamento consiste em queimar os neo-vasos fazendo liberar um calor forte na proximidade destes. Mais precisamente, o feixe coerente do laser interage com a parte posterior da retina (o epitélio pigmentar) que absorve a luz. Esta reacção vai arrastar uma libertação de calor atrás do epitélio, o que implica também de maneira prejudicial uma lesão definitiva dos foto-detectores.

A terapia trans-pupilar térmica (TTT):

A terapia trans-pupilar térmica é um tratamento que consiste em utilizar um laser para aquecer a zona a tratar como no tratamento com laser por foto-coagulação. Por outro lado, neste tratamento, utiliza-se o feixe laser de modo a que ele aqueça com menos força do que com um tratamento por foto-coagulação clássico. Tenta-se assim evitar as lesões mencionadas mais atrás devido à utilização de um laser que liberte um calor forte. No entanto, para obter um efeito terapêutico aquecendo menos forte, é preciso aplicar o feixe laser durante um tempo muito maior (várias dezenas de segundos). É o que descreve o pedido de patente internacional WO 02/45633. Em particular, a duração

da irradiação preconizada com este tratamento varia de 30 a 40 segundos. Porém, todo o tratamento a laser é um tratamento de precisão que impõe que a zona a tratar esteja fixa enquanto o tratamento dura. Manter o olho de um paciente fixo durante várias dezenas de segundos é irrealizável, a menos que se aplique o tratamento sob anestesia.

Por outro lado, os dois tratamentos do tipo não térmico são tratamentos medicamentosos clássicos e a fototerapia dinâmica.

#### Tratamentos medicamentosos:

Actualmente, nenhum tratamento medicamentoso deu até agora provas. Os tratamentos mais estudados são aqueles que utilizam um contributo suplementar em oligo-elementos e vitaminas: vitamina A, E, selénio, zinco,... Sendo o objectivo colocar a retina nas melhores condições metabólicas de funcionamento e portanto de limitar o risco de acumulação de resíduos ligados ao envelhecimento.

#### A fototerapia dinâmica (PDT):

A fototerapia dinâmica é um método recente, que consiste em combinar um medicamento foto-sensível e um laser "não-térmico" (não queimando a retina), por oposição aos lasers utilizados na foto-coagulação.

O medicamento foto-sensível, tal como por exemplo aquele que é comercializado sob a marca Visudyne®, é injectado por meio intravenoso no corpo do paciente. Este medicamento atinge rapidamente os vasos sanguíneos anormais da retina, e fixa-se então sobre as paredes internas destes neo-vasos. Ilumina-se em seguida a parte da mácula a tratar com um laser vermelho, por exemplo com um comprimento de onda da ordem de 689 nm, com uma duração de 90 segundos. Este feixe laser activa então o medicamento foto-sensível, que vai ocasionar uma sequência de reacções químicas nos neo-vasos, terminando com uma oclusão dos vasos retinianos anormais que vão desaparecer em seguida. Mais particularmente, a acção do feixe de laser nas moléculas do produto foto-sensível permite principalmente gerar oxigénio singuleto ( $^1O_2$ ), que é o agente principal que permite obter a oclusão dos vasos retinianos anormais.

Os últimos estudos demonstraram resultados muito satisfatórios, com 60 % dos pacientes tratados apresentando uma acuidade visual estabilizada ou melhorada. No entanto, este método apresenta vários inconvenientes. O primeiro inconveniente está ligado à foto-sensibilização dos pacientes, que os obriga a evitar qualquer exposição solar durante um tempo relativamente longo, geralmente da ordem das 48 h. Um outro inconveniente está ligado à injeção de um medicamento (produto foto-sensível) que é dispendioso, o que torna este tratamento dispendioso, devendo precisar-se que o tratamento deve ser repetido para ser eficaz. Enfim, a injeção de um medicamento foto-sensível pode, em certos

pacientes, ocasionar efeitos secundários prejudiciais.

Um objectivo do presente invento é portanto propor um aparelho e um método de tratamento da DMLI e em particular da DMLI húmida que de forma comparável à fototerapia dinâmica utiliza um feixe luminoso terapêutico não térmico e não destrutivo (contrariamente ao laser utilizado na foto-coagulação ou na terapia trans-pupilar térmica), mas que não necessita da injeção de um medicamento foto-sensível.

A solução do invento repousa sobre a utilização de uma fonte laser que apresenta um comprimento de onda de emissão compreendido entre 1,26  $\mu\text{m}$  e 1,27  $\mu\text{m}$ .

O invento tem assim como objectivo um aparelho para o tratamento por laser da degenerescência macular ligada à idade contendo, de maneira em si conhecida, uma fonte de luz que em funcionamento permite a emissão de um feixe luminoso terapêutico não térmico.

De maneira característica de acordo com o invento, a referida fonte de luz é concebida para emitir um feixe luminoso terapêutico não térmico que apresenta um comprimento de onda da emissão compreendido entre 1,26  $\mu\text{m}$  e 1,27  $\mu\text{m}$ , de modo a se situar numa gama de comprimento de onda correspondente à precisa transição molecular do oxigénio, permitindo assim gerar directamente e em quantidade suficiente oxigénio singuleto e intracelular.

O invento tem igualmente como objectivo um método de tratamento da degenerescência macular ligada à idade que consiste em iluminar a mácula com um feixe luminoso terapêutico não térmico que apresenta um comprimento de onda da emissão compreendido entre 1,26  $\mu\text{m}$  e 1,27  $\mu\text{m}$ , de modo a situar-se dentro de uma gama de comprimento de onda que corresponde à precisa transição molecular do oxigénio, permitindo assim gerar directamente e em quantidade suficiente oxigénio singuleto em intracelular.

De preferência a fonte de luz é uma fonte laser (feixe luminoso terapêutico coerente).

De preferência mas de maneira não limitativa do invento, a fonte laser utilizada é um laser Raman a fibra.

Mais particularmente, a potência da fonte laser está compreendida entre 1 mW e 1 W, e de preferência compreendida entre 10 mW e 1 W.

Foi constatado que a utilização de um feixe luminoso terapêutico com as frequências particulares acima referidas que permite com vantagem e de forma surpreendente, obter resultados satisfatórios no que respeita ao tratamento da DMLI (retardamento da perda da acuidade visual, e vir a proporcionar mesmo uma melhoria da acuidade visual) sem que seja necessário utilizar um medicamento. A posteriori, pode-se supor que a acção deste feixe luminoso terapêutico dentro da gama do comprimento de

onda acima referida permitindo gerar oxigénio singuleto, directamente a partir do sangue contido nos neo-vasos, e isto em quantidade suficiente para obter os efeitos terapêuticos comparáveis aos que foram obtidos com a injeção de um medicamento foto-sensível. Assim contrariamente ao método PDT acima referido, o feixe luminoso não age sobre um produto intermediário (medicamento foto-sensível) para gerar o oxigénio singuleto, mas tendo em conta a gama do comprimento de onda particularmente acima referida do feixe luminoso utilizado no invento, o referido feixe age directamente sobre o oxigénio contido nos neo-vasos para gerar o oxigénio singuleto. A requerente não está no entanto ligada por esta explicação.

Outras características e vantagens do invento aparecerão mais claramente à luz da descrição que se segue de uma variante de realização preferida de um aparelho de tratamento do invento e da sua utilização, descrição esta que é dada a título de exemplo não limitativo e com referência aos desenhos anexos, nos quais:

- a figura 1 representa um exemplo de aparelho de tratamento do invento, do tipo de lâmpada com fenda,
- a figura 2 é um esquema que pormenoriza as duas principais fontes luminosas (fonte terapêutica e fonte para iluminação) montadas no interior da unidade de tratamento do aparelho da figura 1,

- a figura 3 é um esquema de um laser Raman a fibra aplicado no aparelho da figura 1.

Representou-se na figura 1, um exemplo de realização de um aparelho do invento, que permite tratar a DMLI e que é do tipo de lâmpada com fenda.

Este aparelho contém essencialmente, e de maneira usual no domínio das lâmpadas com fenda:

- uma unidade óptica 1 para a observação pelo executante do olho a tratar,
- uma unidade de tratamento 2 que permite gerar um feixe luminoso 3, o qual é nesta circunstância orientado verticalmente ao sair da unidade de tratamento 2,
- um espelho 4 que permite desviar de 90° o feixe luminoso 3, de tal forma que este fica orientado horizontalmente segundo o mesmo eixo óptico de observação da unidade óptica 2;
- meios 5, do tipo de apoio para o queixo, que permitem posicionar a cabeça do paciente, e da mesma forma o olho a tratar, em relação à unidade óptica 1 e ao feixe luminoso 3.

Fazendo referência à figura 2, a unidade de tratamento 2 integra uma fonte luminosa terapêutica 20 e uma fonte luminosa 22 que é usual em si e que permite a iluminação do olho (lâmpada de iluminação normalizada). O

feixe luminoso terapêutico 20a proveniente da fonte 20 é acoplado da maneira usual ao feixe para iluminação 22a que provém da fonte luminosa 22 por meio de um sistema óptico de acoplamento 23, depois de ter sido regulado de maneira igualmente conhecida (sistema óptico de colimação 21). Em funcionamento, saindo da unidade de tratamento 2, é emitido o feixe luminoso 3 já citado, que compreende ao mesmo tempo um feixe de luz terapêutica e um feixe de luz não terapêutica que permite a iluminação do olho com vista à observação do olho por meio da unidade óptica 1.

O invento reside na fonte luminosa 20 da unidade 2 que vai em seguida ser pormenorizada. Os outros elementos do aparelho sendo aqueles usualmente utilizados nas lâmpadas com fenda da técnica anterior, eles não serão mais amplamente descritos no seguimento desta descrição.

De uma maneira geral de acordo com o invento, a fonte luminosa 20 é concebida para emitir um feixe de luz terapêutico 20a que apresenta um comprimento de onda da emissão compreendido entre 1,26  $\mu\text{m}$  e 1,3  $\mu\text{m}$ .

De preferência, o feixe de luz terapêutico 20a é um feixe de luz coerente (laser). Todavia, numa outra realização, o feixe de luz terapêutica 20a poderá ser um feixe de luz incoerente, gerado a partir de uma fonte luminosa de potência suficiente seguida de uma filtragem óptica para só conservar os componentes com frequências dentro da gama de 1,26  $\mu\text{m}$  a 1,3  $\mu\text{m}$ .

Tratando-se de um feixe 20a de luz coerente, no seu alcance mais geral, o invento não fica limitado a um tipo particular de fonte de laser 20, qualquer fonte laser permitindo a emissão de um feixe laser que preencha a condição de comprimento de onda acima, e conhecida do pessoal desta técnica, podem ser utilizados. Em particular, e de maneira não exaustiva, podem-se utilizar os tipos de fonte laser seguintes:

- Laser Raman de fibra contínua ou de impulsos;
- Laser Cr: Forsterite ( $\text{Cr}_4 + \text{Mg}_2\text{SiO}_4$ ) pulsado ou contínuo, bombeado por um laser sólido ou de fibra estimulada néodyme (Nd), por um laser sólido ou de fibra estimulada Ytterbium, ou bombeado por diodo;
- Oscilador paramétrico pulsado ou contínuo, bombeado por uma outra fonte de laser,
- Diodo laser,
- Laser ou conversor Raman sólido contínuo ou de impulsos bombeado por uma outra fonte de laser.

Entre os lasers acima, utiliza-se de preferência um laser Raman a fibra pelas seguintes razões principais:

- a saída fibrada do laser facilita o transporte do feixe até à saída da unidade de tratamento 2;
- o feixe laser 20a gerado apresenta uma boa qualidade espectral e espacial;
- a fonte laser 20 é vantajosamente compacta,
- a fonte laser 20 é fiável e não necessita de

qualquer manutenção;

- este tipo de fonte laser oferece o melhor compromisso dualidade/ custo de fabrico do laser.

Exemplo preferido de realização de um laser Raman a fibra com um comprimento de onda compreendido entre 1,26  $\mu\text{m}$  a 1,3  $\mu\text{m}$  (Figura 3)

A fonte laser 20 utilizada na unidade de tratamento 2 é de preferência um laser Raman a fibra, concebido para emitir um feixe laser 20a terapêutico com um comprimento de onda de 1,26  $\mu\text{m}$  a 1,27  $\mu\text{m}$ , com uma potência compreendida entre 1 mW e 1 W, e de preferência compreendida entre 10 mW e 1 W.

Fazendo referência à figura 3, este laser Raman a fibra contém um díodo laser de bomba 201 com um comprimento de onda de 910-930 nm ou 970-980 nm, um laser a fibra enriquecido Ytterbium Yb 202, e um conversor Raman 204 que tem como função transpor o comprimento de onda do feixe à saída do laser a fibra 202, de forma a obter um feixe laser com comprimento de onda de 1260 nm-1270 nm.

O laser a fibra enriquecido Yb 202 é constituído por uma fibra de ganho duplo 205 cujo coração é enriquecido com Ytterbium e por duas redes Bragg 207a na entrada e na saída que são foto-inscritas na fibra. A saída 203 da fibra do laser Yb 202 é soldada directamente à entrada do conversor Raman 204.

O conversor Raman 204 compreende uma fibra 206 cujo coração é estimulado em fósforo em duas redes de Bragg (207b) na entrada e na saída que são reguladas para um comprimento de onda dentro da gama 1260-1270 nm. Este conversor permite efectuar a transposição do comprimento da emissão do laser Yb (202) num só passo.

Numa outra variante, é possível utilizar uma fibra mono-modo ou multi-modo, diferente da fibra precedente; convém nesse caso adaptar o número de passos de conversão do conversor Raman 204 em função da natureza da fibra e nomeadamente do tipo de estimulante utilizado.

É possível igualmente substituir as redes de Bragg por acopladores mono-modo.

O controlo de potência efectua-se via de um acoplador 208 que apresente uma reduzida taxa de acoplamento; e um foto-díodo 209 ligado a uma electrónica de controlo 210, a qual permite controlar a potência de saída 215, agindo, por exemplo directamente sobre a corrente do díodo de bomba 201. A electrónica de controlo 210 permite ao executante regular manualmente a potência do feixe laser terapêutico 20a, entre 1 mW e 1 W, e de preferência entre 10 mW e 1 W.

A saída 215 do laser Raman a fibra é por exemplo equipada com um conector de saída não representado nas figuras (conector do tipo FC, SMA ou outro), permitindo

facilmente voltar a ligá-la fácil e directamente à óptica de colimação 21 da lâmpada com fenda.

Um pedal de accionamento 211 ou equivalente ligado à electrónica de controlo 210 é igualmente previsto a fim de permitir ao executante comandar ou disparo do feixe a laser terapêutico 20a.

De acordo com uma característica adicional, a fonte de laser 20 integra igualmente os meios para fazer pontaria (212, 213, 214). Mais em particular, estes meios para fazer pontaria compreendem um diodo laser vermelho fibrado 212 que emite na gama dos comprimentos de onda 60 - 690 nm, e que está acoplado à saída do laser Raman a fibra via de um atenuador 213 e um acoplador WDM 214 mono-modo. O diodo 212 serve de fonte para fazer pontaria, e permite ao executante (via da unidade óptica 1) visualizar o ponto de impacto do feixe de laser terapêutico.

O laser Raman a fibras a fibras que acaba de ser descrito com referência à figura 3, e que permite a emissão de um feixe laser terapêutico tem um comprimento de onda compreendido entre 1,26  $\mu\text{m}$  a 1,3  $\mu\text{m}$  é uma novidade em si, e pode portanto ser com vantagem igualmente utilizado em outras aplicações medicinais ou não, fora do domínio particular do tratamento da DMLI.

A utilização do aparelho do invento é a seguinte. O paciente posiciona a sua cabeça sobre o apoio para o

queixo 5. O executante regula de maneira muito precisa e conhecida em si a posição espacial do olho a tratar em relação ao feixe 3, visualizando o impacto do feixe laser terapêutico 20a por meio do feixe para fazer pontaria produzido continuamente pelo díodo 212. Logo que o alinhamento esteja perfeito, o executante regula a potência da emissão do feixe terapêutico 20a, e acciona o pedal ou equivalente de comando 211, durante uma duração predeterminada, o que dispara a emissão do feixe terapêutico (iluminação da zona a tratar da mácula). A duração do tratamento é calculada pelo executante. Eventualmente, os meios electrónicos de controlo desta duração do tratamento podem ser previstas no aparelho. Logo que a zona alvo da mácula estiver tratada, o executante reitera estas operações sobre uma nova zona doente (novo alinhamento do olho em relação ao feixe 3).

Lisboa, 21 de Julho de 2008

## REIVINDICAÇÕES

1. Aparelho para o tratamento da degenerescência macular ligada à idade, que compreende uma fonte luminosa que em funcionamento permite a emissão de um feixe luminoso terapêutico de forma semelhante à fonte de luz utilizada no quadro da fototerapia dinâmica, **caracterizado por** a referida fonte de luz ser concebida para emitir um feixe luminoso terapêutico (20a) que apresenta um comprimento de onda de emissão compreendido entre 1,26  $\mu\text{m}$  e 1,27  $\mu\text{m}$ , de forma a gerar oxigênio singuleto em intracelular directamente e na quantidade suficiente.

2. Aparelho de acordo com a reivindicação 1 **caracterizado por** a potência do feixe luminoso terapêutico (20a) estar compreendida entre 1 mW e 1 W, e de preferência entre 10 mW e 1 W.

3. Aparelho de acordo com uma das reivindicações 1 e 2 **caracterizado por** a fonte de luz terapêutica ser uma fonte laser.

4. Aparelho de acordo com a reivindicação 3 **caracterizado por** a fonte laser conter um laser Raman a fibra (20).

5. Aparelho de acordo com a reivindicação 4

**caracterizado por** o laser Raman a fibra compreender um díodo laser de bomba (201), um laser a fibra estimulado Ytterbium (202), e um conversor Raman (204) que tem como função transpor o comprimento de onda do feixe emitido pelo laser a fibra estimulado Ytterbium (202).

Lisboa, 21 de Julho de 2008

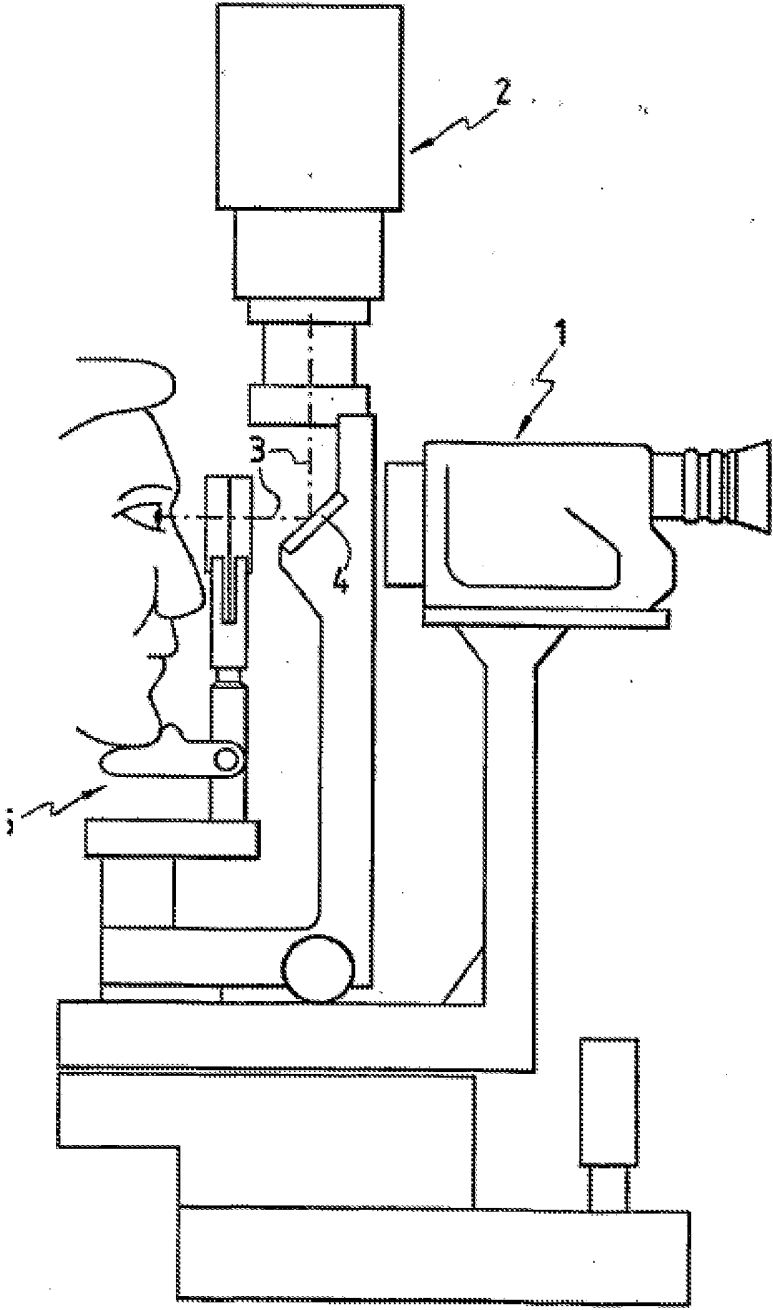


FIG.1

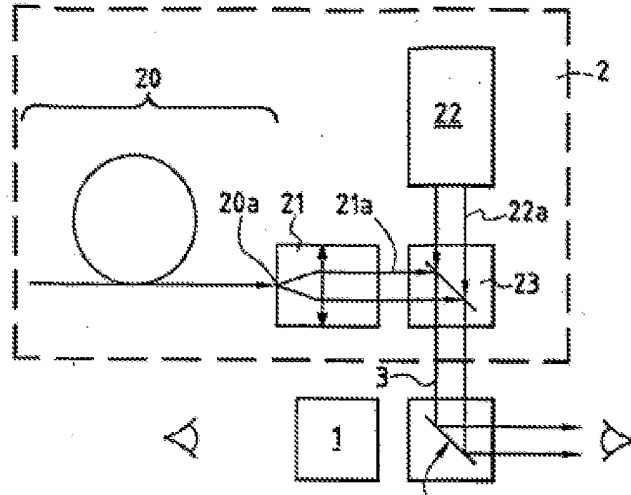


FIG. 2

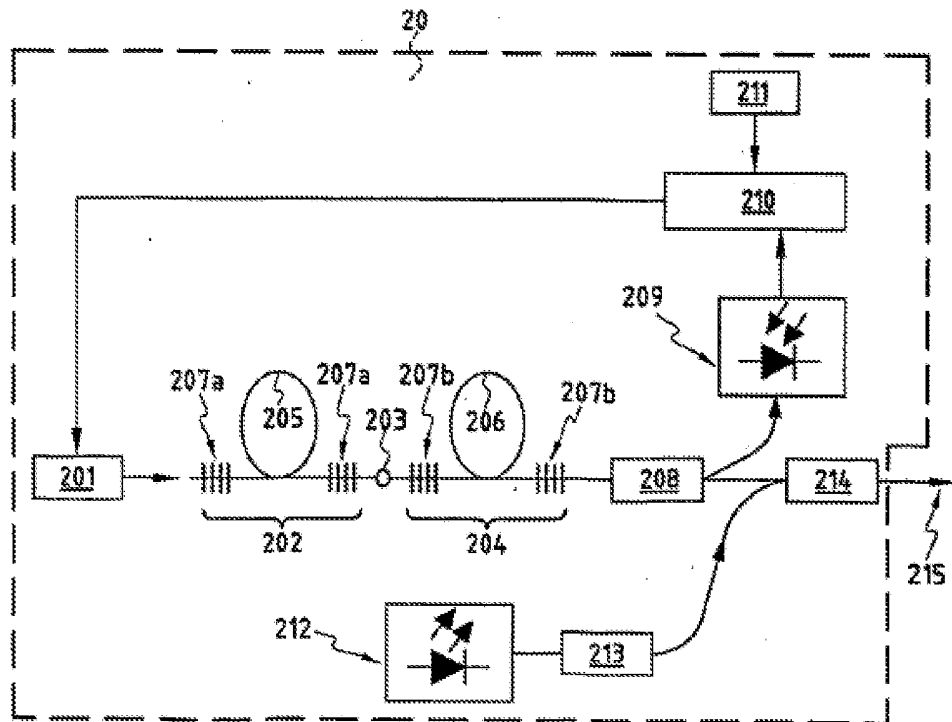


FIG. 3

## REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

*Esta lista de referências citada pelo requerente visa unicamente auxiliar os leitores e não faz parte do documento da Patente Europeia. Mesmo que tenha sido aplicado o maior cuidado na sua concepção, não podem ser excluídos erros ou omissões e a OEB rejeita qualquer responsabilidade no que a isto respeita.*

**Documentos de patentes citados na descrição**

- WO 0245833 A