

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

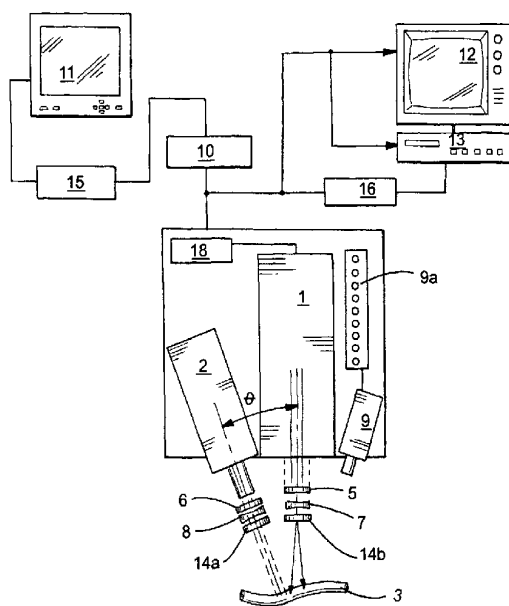
|  |   |
|--|---|
| (22) Data de pedido: <b>2000.08.11</b>                             | (73) Titular(es):<br><b>NATIONAL RESEARCH COUNCIL OF CANADA</b><br><b>1200 MONTREAL ROAD OTTAWA ONTARIO</b><br><b>K1A 0R6</b> <b>CA</b>   |
| (30) Prioridade(s): <b>1999.09.24 US 155652 P</b>                  |   |
| (43) Data de publicação do pedido: <b>2001.10.17</b>               |   |
| (45) Data e BPI da concessão: <b>2007.10.17</b><br><b>117/2007</b> | (72) Inventor(es):<br><b>JOHN C. DOCHERTY</b> <b>CA</b><br><b>MARK HEWKO</b> <b>CA</b><br><b>GURPREET MANGAT</b> <b>CA</b><br><b>ROBERT W. FLOWER</b> <b>US</b><br><b>SESHADRI M. CHARI</b> <b>CA</b> |
|  | (74) Mandatário:<br><b>PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA</b><br><b>RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA</b> <b>PT</b>   |

(54) Epígrafe: **APARELHO PARA REALIZAÇÃO DE ANGIOGRAFIA INTRA-OPERATÓRIA**

(57) Resumo:

## RESUMO

### "APARELHO PARA REALIZAÇÃO DE ANGIOGRAFIA INTRA-OPERATÓRIA"



Dispositivo proporcionado com um laser (1) para excitação do agente de visualização fluorescente que emite radiação a um comprimento de onda que provoca a emissão de radiação de um comprimento de onda particular por parte de qualquer agente situado no interior da vasculatura ou tecido (3) de interesse irradiado por esse meio. Pode ser, vantajosamente, utilizada uma câmara susceptível de obter múltiplas imagens num determinado período de tempo, tal como uma câmara (2) CCD, para a captura das emissões provenientes do agente de visualização. Um filtro (6) passa-banda impede a captura de radiação que não seja a emitida por intermédio do agente de visualização. Um sensor (9) de distância incorpora um dispositivo (9a) de visualização proporcionando ao médico a informação de que o laser está situado a uma distância do vaso de interesse que é óptima para a captura de imagens de elevada qualidade.

## **DESCRIÇÃO**

### **"APARELHO PARA REALIZAÇÃO DE ANGIOGRAFIA INTRA-OPERATÓRIA"**

#### **CAMPO TÉCNICO DA INVENÇÃO**

Esta divulgação refere-se, de um modo geral, a procedimentos de observação de fluxo sanguíneo no sistema cardiovascular de um animal.

#### **ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

As doenças e lesões que afectam o sistema cardiovascular dos animais, e particularmente dos seres humanos, são comuns na sociedade actual. Uma destas doenças é a aterosclerose. Esta doença é caracterizada por obstrução parcial (estenose) de um vaso sanguíneo, tipicamente por intermédio de um estreitamento de uma ou mais artérias. Na sua forma mais severa, o vaso estreita-se ao ponto de ficar completamente obstruído (fechado). Nas artérias coronárias, a estenose e a oclusão manifestam-se, frequentemente, na forma de fortes dores no peito e, potencialmente, enfarte de miocárdio (ataque cardíaco). Não se limitando às artérias coronárias, a aterosclerose também pode afectar a vasculatura periférica, *i. e.*, artérias (e veias) onde se processa a circulação sanguínea nos braços e nas pernas, as artérias carótidas, *i. e.*, artérias que transportam o sangue para o cérebro, e as artérias intracranianas, *i. e.*, artérias que distribuem sangue no interior do cérebro.

Uma terapia geralmente empregue, num esforço para vencer os efeitos da aterosclerose nos vasos coronários e periféricos, consiste na cirurgia com enxerto de *bypass*. Durante este procedimento, um enxerto vascular, e. g., uma veia ou artéria ou, alternativamente, um tubo artificial flexível, é cirurgicamente inserido de um modo que permite que o sangue contorne a porção em estenose ou fechada de um vaso nativo. O exemplo mais conhecido de cirurgia com enxerto de *bypass* é, provavelmente, a cirurgia coronária com enxerto de *bypass* (CABG). No CABG, um enxerto, geralmente uma veia safena ou artéria mamária interna, é respectivamente colhido ou dissecado, do doente, e depois colocado no doente para permitir que o fluxo sanguíneo contorne a porção de vaso em estenose ou fechada. Alternativamente, ou além disso, pode utilizar-se um enxerto para permitir que o sangue flua directamente desde a aorta até uma localização a jusante de uma porção em estenose ou fechada de uma artéria.

O sucesso dos enxertos de *bypass*, pelo menos em termos de melhoria do estado clínico, depende significativamente da aptidão do vaso tratado de permanecer livre de oclusões tanto a curto como a longo prazo. Esta ausência de oclusões é, geralmente, referida como desobstrução de vaso. Pensa-se que uma má desobstrução nos primeiros meses após a cirurgia seja resultado de diversos factores, acreditando-se serem os seguintes os mais significativos: deficiente circulação sanguínea, deficiente escoamento arterial coronário, lesão no enxerto durante a preparação ou técnica cirúrgica imperfeita.

Embora, nos últimos anos, a cirurgia cardíaca se tenha concentrado em estratégias para minimizar os traumatismos no miocárdio, estas estratégias podem aumentar a probabilidade de

aparecimento de problemas se utilizadas durante os procedimentos de enxertia de vasos. Por exemplo, embora, actualmente, as técnicas cirúrgicas permitam que se realize a CABG num coração a bater para minimizar o traumatismo, existe uma preocupação no que se refere à qualidade do enxerto resultante. A utilização de incisões de acesso limitado durante os procedimentos de CABG tem sido desenvolvida para, pelo menos, a revascularização da artéria descendente anterior esquerda utilizando uma artéria mamária interna esquerda, com a expectativa de uma recuperação mais rápida, uma estadia no hospital mais curta e uma redução nos custos. Contudo, este método também tem motivado preocupações no que se refere à qualidade do enxerto. De facto, existem relatórios de falha prematura em enxertos finalizados com a utilização de incisões de acesso limitado.

Outras questões que afectam os procedimentos de CABG são as que se relacionam com o diagnóstico, e incluem a identificação relativamente lenta e imprecisa de vasos em estenose e fechados durante a fase inicial dos procedimentos de CABG (como alguns destes vasos que se situam no interior do tecido de coração o que inibe a identificação visual), e uma incapacidade para determinar, de um modo rápido e preciso, a extensão do fluxo sanguíneo através dos vasos relativamente mais pequenos a jusante (e, mais geralmente, se o enxerto foi bem sucedido na restituição de fluxo sanguíneo ao tecido afectado) após o enxerto estar finalizado.

Podem surgir questões de desobstrução arterial em terapias que não incluam enxertos. Por exemplo, é desejável a avaliação da desobstrução nas artérias carótidas durante e após uma endarterectomia, nos vasos cranianos durante e após uma neurocirurgia, e no contexto de hemodiálise em insuficiência

renal, em que é desejável uma avaliação da desobstrução de fístula AV. Embora a informação de desobstrução de vaso nestes contextos possa ser obtida utilizando-se tecnologia de raios X, as desvantagens previamente mencionadas permanecem.

A extensão de fluxo sanguíneo no interior de um tecido particular ou sua porção, geralmente referida como uma perfusão, é importante em associação com o diagnóstico e tratamento de uma variedade de doenças. Por exemplo, seria desejável uma análise de perfusão no contexto de um tratamento concebido para reduzir fluxo sanguíneo indesejado para o tecido, e. g., detendo o fluxo sanguíneo para um tumor. Actualmente, pode utilizar-se o MRI para obter informação de perfusão, mas esta informação é imprecisa e apenas está disponível após o tratamento estar finalizado. Isto diminui a probabilidade de um médico poder identificar e solucionar problemas durante aquele mesmo procedimento, evitando, desse modo, a necessidade de um procedimento correctivo subsequente.

Outra doença que exige tratamento do sistema circulatório é a falha renal. Em muitos casos de falha renal, é desejável criar uma fístula AV para proporcionar acesso vascular para a hemodiálise. A fístula é criada unindo uma artéria e uma veia por intermédio de um procedimento cirúrgico, proporcionando um vaso possuindo uma variação de fluxo sanguíneo relativamente elevada. Embora se possa utilizar a tecnologia de raios X para auxiliar o médico a determinar se é possível a criação de uma fístula com funcionamento apropriado, e o tipo de fístula que deve ser criada, a tecnologia padece das limitações mencionadas previamente. Conhece-se, do documento WO 9609792, uma câmara fundoscopia para angiografia ICG.

Considerando o anterior, existe uma necessidade de um procedimento de diagnóstico que permita a um médico avaliar a desobstrução de um vaso particular, e, particularmente, vasos que tenham sido submetidos a um procedimento invasivo, tal como um procedimento com enxerto de *bypass*. Existe ainda uma necessidade de um método de localização rápido e preciso de um particular vaso em estenose ou fechado, tal como uma artéria coronária durante a fase inicial de cirurgia CABG. Além disso, são necessários métodos melhorados de avaliação da extensão do fluxo sanguíneo a jusante de um enxerto, e. g., nas artérias coronárias e vasculatura periférica, visto serem métodos mais precisos para a determinação da extensão de perfusão sanguínea no tecido corporal seleccionado. Também existe uma necessidade de um meio melhorado de identificação de vasos candidatos a fístulas AV, e de obtenção de informação relevante para uma determinação do tipo de fístula que deve ser criada num doente com insuficiência renal.

#### **BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

A presente divulgação satisfaz o anterior e outras necessidades por proporcionar, num aspecto, um método para avaliação da desobstrução de um vaso sanguíneo de animal, vantajosamente durante um procedimento invasivo em que o vaso é tratado. O método compreende os passos de, administração de um corante fluorescente ao animal; obtenção de, pelo menos, uma imagem angiográfica da porção de vaso; e avaliação da, pelo menos uma, imagem angiográfica para avaliar a desobstrução da porção de vaso.

Um aspecto relacionado proporciona a avaliação de fluxo sanguíneo numa porção de tecido num animal em que o tecido é um candidato para um procedimento invasivo, é submetido a um procedimento invasivo, ou foi submetido a um tal procedimento, compreendendo a identificação da porção de tecido no animal; a administração de um corante fluorescente ao animal; a obtenção de, pelo menos, uma imagem angiográfica de sangue fluindo através da porção de tecido; e a inspecção da, pelo menos uma, imagem angiográfica para avaliar o fluxo sanguíneo na porção de tecido.

Um outro aspecto da presente invenção permite a um médico determinar de modo preciso a extensão para a qual uma porção seleccionada de tecido corporal, e. g., tecido de coração, tumor, é bem perfundida, para auxiliar na identificação e diagnóstico de tecido incorrectamente (ou correctamente) perfundido. O método compreende os passos de, selecção de uma porção de tecido corporal a analisar; administração de um corante fluorescente ao doente; obtenção de, pelo menos, uma imagem angiográfica do tecido seleccionado; e a inspecção da, pelo menos uma, imagem angiográfica para avaliar a extensão de fluxo sanguíneo no interior da porção seleccionada de tecido corporal.

Num aspecto relacionado, a presente divulgação proporciona um método de avaliação de agentes químicos e outras terapias propostas em termos do seu efeito na vasculatura. O método compreende, a obtenção de uma primeira imagem angiográfica da vasculatura seleccionada; a administração de um agente terapêutico; a obtenção de uma segunda imagem angiográfica da vasculatura seleccionada num dia subsequente; e a comparação das, primeira e segunda, imagens angiográficas para determinar



se existe alguma alteração na densidade vascular naquele período de tempo.

Noutro aspecto da presente divulgação, proporciona-se um método de localização, num animal de, pelo menos, um vaso (ou sua porção) situando-se por baixo da superfície de tecido vascularizado. O método compreende os passos de, administração de um corante fluorescente ao animal; obtenção de, pelo menos, uma imagem angiográfica da vasculatura situada por baixo da superfície do tecido; e inspecção da, pelo menos uma, imagem angiográfica para localizar o, pelo menos um, vaso situando-se por baixo da superfície do tecido.

Num outro aspecto, proporciona-se um aparelho para a determinação do diâmetro de um vaso sanguíneo. Mais especificamente, o aparelho compreende: um dispositivo que emite radiação susceptível de provocar fluorescência ao corante fluorescente; uma câmara susceptível de capturar a radiação emitida por intermédio do corante em fluorescência no interior do vaso sanguíneo como uma imagem angiográfica dotada de uma diversidade de pixéis; e um computador compreendendo um programa de software que calcula o diâmetro de um vaso sanguíneo por intermédio da comparação do número de pixéis que correspondem ao diâmetro de vaso sanguíneo com o número de pixéis associado a uma unidade de medida predefinida. Um dispositivo de acordo com a invenção é divulgado na reivindicação 1.

Estas e outras características e vantagens da presente invenção tornar-se-ão evidentes após análise da figura seguinte e descrição detalhada das formas de realização preferidas da presente invenção.

## **BREVE DESCRIÇÃO DO DESENHO**

A FIGURA 1 ilustra, esquematicamente, uma forma de realização preferida do aparelho da presente invenção.

## **DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

Os métodos da presente divulgação são aqui reivindicados e descritos como uma série de passos de tratamento. Deve compreender-se que estes métodos e passos associados podem ser realizados por qualquer ordem lógica. Além disso, os métodos podem ser realizados por si só, ou em combinação com outros procedimentos de diagnóstico e tratamentos administrados antes, durante ou após tais métodos e passos aí apresentados sem divergir do âmbito e espírito da presente invenção. É ainda pressuposto que o termo, animais, como aqui se utiliza, inclui, mas não se limita a, seres humanos.

Regressando a um aspecto da presente divulgação, proporciona-se um método de análise da desobstrução de uma porção de um vaso sanguíneo de animal. O método compreende os passos de, administração de um corante fluorescente ao animal; obtenção de, pelo menos, uma imagem angiográfica da porção de vaso; e avaliação da, pelo menos uma, imagem angiográfica para avaliar a desobstrução da porção de vaso.

Um exemplo dos vasos cuja desobstrução pode ser avaliada de acordo com o método inventivo inclui, artérias coronárias, a vasculatura periférica, artérias carótidas, vasos intracranianos e fístulas AV. Pode ser conduzida, de um modo qualitativo, uma avaliação da desobstrução de vaso por intermédio de uma

inspecção visual das imagens e, se desejado, de um modo quantitativo, por obtenção de uma medida do diâmetro de vasos, em que é desejado um diâmetro substancialmente uniforme de um lúmen de porção particular de vaso.

A desobstrução de vaso pode ser, vantajosamente, determinada durante um procedimento invasivo. Para fins destes e de outros aspectos da presente invenção, um procedimento invasivo é aquele em que se realiza uma ou mais incisões no tecido de um animal, ou se introduz um instrumento num orifício de um animal, para diagnosticar ou tratar um sofrimento ou condição que, directa ou indirectamente, afecte a vasculatura ou tecido. Deve compreender-se que o procedimento invasivo se prolonga até que as incisões sejam, respectivamente, suturadas ou que o instrumento seja retirado do animal, respectivamente.

A título exemplificativo, este aspecto pressupõe que um médico, durante um único procedimento invasivo, obtenha imagens angiográficas de uma artéria coronária, tanto antes como após o tratamento (e. g., *bypass*). Neste sentido, o médico é capaz de avaliar rapidamente a desobstrução do vaso tratado. Isto é benéfico porque permite a um médico, após verificar um problema no vaso tratado, tomar medidas correctivas durante o mesmo procedimento invasivo, poupando o animal do trauma associado a um subsequente procedimento invasivo correctivo.

Exemplos de porções de vasos que podem beneficiar da utilização do método incluem, mas não se limitam a, vasos que tenham sido submetidos a: reparação (devido a lesão, aneurisma e/ou malformação) ou *bypass* (de artérias coronárias ou vasculatura periférica); endarterectomias; cirurgia intracraniana; criação de fístulas AV; e procedimentos

cirúrgicos conduzidos com a utilização de um endoscópio ou dispositivos relacionados.

Exemplos dos tipos de reparação incluem, mas não se limitam a: vasos lacerados fechados por sutura ou adesivo; remoção de um aneurisma ou de outra malformação de vaso por remoção da porção indesejada de um vaso seguida de, quer da união das duas extremidades remanescentes do vaso uma à outra, quer da interposição e subsequente união de um enxerto de vaso natural ou sintético às extremidades remanescentes de vaso.

O *bypass* é geralmente utilizado quando uma porção de um vaso sanguíneo, tipicamente uma porção em estenose ou fechada, necessita de ser neutralizada. O *bypass* inclui, mas não se limita a, ligação das extremidades de um vaso de enxerto em localizações a montante e a jusante da estenose, oclusão ou outro problema, bem como a enxertia de uma extremidade de uma artéria relativamente saudável no vaso indesejado numa localização a jusante da estenose, oclusão ou outro problema. Um exemplo específico desta última consiste num procedimento em que uma extremidade de uma artéria saudável proveniente da parede do tórax é enxertada numa artéria coronária a jusante de uma sua porção em estenose ou fechada. O método inventivo é, de um modo preferido, utilizado em cirurgia envolvendo o *bypass* de artérias coronárias, e. g., cirurgia de CABG.

Quando o *bypass* é efectuado, é criada uma anastomose, i. e., a união dos vasos nativos e de enxerto. A desobstrução de anastomoses é de particular interesse para os médicos. Num aspecto preferido, o método inventivo pressupõe a avaliação da desobstrução de anastomoses, de um modo mais preferido durante o procedimento invasivo, e de um modo muito preferido enquanto o

coração está a bater.

Um outro aspecto da presente divulgação proporciona um método para avaliação de fluxo sanguíneo numa porção de tecido de animal em que o tecido é um candidato a um procedimento invasivo, está a ser ou foi submetido a um procedimento invasivo. No último caso, uma avaliação da extensão de fluxo sanguíneo através da vasculatura situada a jusante de um vaso tratado auxilia um médico na avaliação do sucesso do tratamento. O método compreende, a identificação de uma porção de tecido de animal; a administração de um corante fluorescente ao animal; a obtenção de, pelo menos, uma imagem angiográfica de sangue fluindo através da porção de tecido; e a avaliação da, pelo menos uma, imagem angiográfica para avaliar o fluxo sanguíneo na porção de tecido.

Este método pode ser vantajosamente utilizado na avaliação de fluxo em artérias coronárias e vasculatura periférica, e ser, de um modo preferido, utilizado durante um procedimento invasivo. Num aspecto preferido, o método pressupõe a obtenção de uma imagem angiográfica da vasculatura situada a jusante de um particular vaso sanguíneo, e. g., uma artéria coronária, que tenha sido submetida a tratamento, e. g., *bypass*, para avaliar o sucesso do procedimento de *bypass*. Noutro aspecto preferido, o método pressupõe a obtenção de uma imagem angiográfica da vasculatura situada a jusante de um particular vaso periférico que tenha sido submetido a tratamento, e. g., *bypass* de vaso periférico, em que a imagem é obtida sem incisão na pele que reveste a vasculatura a jusante. No último aspecto, o vaso periférico tratado e/ou vasculatura a jusante está, de um modo preferido, situado a uma profundidade abaixo da superfície de pele que permite que a vasculatura de interesse seja avaliada.

De um modo preferido, esta profundidade é, pelo menos, cerca de 0,5 cm, e de um modo mais preferido, pelo menos, cerca de 1 cm, abaixo da superfície de pele.

Este aspecto pressupõe ainda a avaliação do fluxo sanguíneo noutros tecidos corporais incluindo, mas não se limitando a, tecido de músculo, estômago, fígado, intestino, bexiga, esófago, pulmão, rim e cérebro. As imagens angiográficas podem ser obtidas por baixo da superfície destes tecidos até uma profundidade que não exceda a que permite que a vasculatura de interesse seja avaliada. De novo, e de um modo preferido, esta profundidade é, pelo menos, cerca de 0,5 cm a partir da superfície de quaisquer dos tecidos anteriores, e de um modo mais preferido pelo menos, cerca de 1 cm, sendo a endoscopia uma via preferida de acesso ao tecido. Este método pode ser utilizado em associação com uma variedade de procedimentos invasivos, tais como os que avaliam se a hemorragia interna foi resolvida. Por exemplo, um médico será capaz de determinar rapidamente se um tratamento cirúrgico resolveu com sucesso uma hemorragia naquilo que era previamente uma úlcera hemorrágica.

O método proporciona ainda um meio de avaliação de diversas terapias, em que o sucesso de tais terapias é conhecido, pelo menos em parte, por intermédio da extensão de fluxo sanguíneo num, ou em torno de um, tecido particular. O método pressupõe a obtenção de uma primeira imagem angiográfica de um tecido seleccionado; a administração da terapia (e. g., um composto terapêutico proposto) ao animal; a obtenção de uma segunda imagem angiográfica do mesmo tecido seleccionado num momento posterior (e. g., horas, dias ou meses após); e a comparação das, primeira e segunda, imagens para determinar se existe alguma alteração na densidade vascular e/ou fluxo sanguíneo no

interior do tecido. Uma utilização deste método consiste na avaliação de agentes angiogénicos e anti- angiogénicos, bem como na investigação de tais potenciais terapias. Por exemplo, pode utilizar-se um endoscópio para avaliar o impacto, se existir algum, de uma particular terapia de diminuição do fluxo de sangue para e/ou através de tumores, tais como os tumores de pulmão ou de cólon.

Noutro aspecto da presente divulgação, proporciona-se um método de localização de um vaso sanguíneo, situando-se por baixo da superfície de tecido vascularizado, e. g., uma artéria ou vasos em estenose ou fechados, adequados para a criação de uma fístula AV. O método compreende os passos de administração de um corante fluorescente a um animal; a obtenção de, pelo menos, uma imagem angiográfica da vasculatura situada por baixo da superfície do tecido; e a inspeção da, pelo menos, uma imagem angiográfica para localizar, pelo menos, um vaso situando-se por baixo da superfície do tecido.

Como o método permite rápida visualização de vasos situados até, pelo menos, cerca de 0,5 cm, e de um modo preferido até, pelo menos, cerca de 1 cm abaixo da superfície de tecido, um médico é potencialmente capaz de finalizar em menos tempo um *bypass* ou outro procedimento coronário envolvendo a localização de vasos em estenose ou fechados situando-se abaixo da superfície de tecido, simplesmente devido ao tempo poupado na localização do vaso a tratar.

No contexto de falha renal, o método proporciona um meio de localização de artérias e veias que sejam adequadas para a criação de uma fístula AV fístula, bem como proporciona informação que auxilia um médico a determinar qual o tipo de

fístula a criar baseada na estrutura da vasculatura. Num aspecto preferido, o método permite imagens angiográficas da vasculatura periférica situada até às profundidades previamente descritas a obter sem exigir uma incisão na pele para expor a vasculatura de interesse.

As imagens angiográficas obtidas sem uma incisão também podem ser úteis na avaliação de um *bypass* (avaliando o fluxo sanguíneo através da vasculatura a jusante do *bypass*) de vasculatura periférica (extremidades superior e inferior), e na avaliação de disfunção endotelial através da base de unha (avaliando a extensão de fluxo de sopro através dos capilares situados debaixo da base de unha).

As imagens angiográficas obtidas de acordo com diversos aspectos da presente divulgação retratam o lúmen (espaço) interior das artérias e veias situadas no interior do tecido objecto. Uma linha relativamente espessa indica uma artéria maior, enquanto que uma linha relativamente fina indica uma artéria mais pequena. Uma linha de espessura, substancialmente uniforme, indica um vaso que está livre de placas ateroscleróticas. Em contraste, uma linha que seja irregular, ou que fique mais fina em determinadas secções, indica a existência de estenose, enquanto que uma descontinuidade de uma linha indica a existência de uma oclusão.

Num ainda outro aspecto, a presente divulgação proporciona um aparelho e método relacionado para proporcionar imagens de elevada resolução que permitem a um médico determinar diâmetros de vaso até, cerca de 30  $\mu\text{m}$  e menos. Este aspecto será discutido com mais detalhe em parágrafos subsequentes.



Com o fim de obter uma imagem, administra-se um agente de visualização fluorescente ao doente. O agente fluorescente deve ser seleccionado de forma a que, quando ele passa através da vasculatura de interesse, se possa obter, pelo menos, uma imagem útil da vasculatura.

Os corantes fluorescentes emitem radiação, de um comprimento de onda conhecido, quando são excitados por intermédio de uma radiação com um particular comprimento de onda. A radiação emitida por intermédio dos corantes excitados é detectável, e pode ser capturada por intermédio de um dispositivo adequado que converta a radiação numa imagem passível de ser visualizada.

Embora se possa utilizar qualquer corante fluorescente que proporcione uma imagem como aqui se descreveu, prefere-se indocianina verde (ICG) (IC-GREEN, CARDIO-GREEN, comercializado por Akorn, Inc.), constituintes análogos aos corantes de tricarbocianina, e suas misturas. A ICG é preferida devido à sua pronta disponibilidade, e por estar aprovada para administração em seres humanos para angiografia oftálmica, análise de débito cardíaco e outras indicações.

Os comprimentos de onda, tanto para a radiação de absorção como para a de emissão, associados a tais corantes são bem conhecidos, e não serão aqui repetidos. A título exemplificativo, contudo, como a absorção e emissão de pico da ICG se situa no intervalo de 800 - 850 nm, deve utilizar-se uma fonte de radiação emitindo tais comprimentos de onda para obter uma ou mais imagens dos vasos ou tecido de interesse.

Tipicamente, o agente fluorescente é administrado num composto que inclui um veículo aceitável do ponto de vista farmacêutico. O composto deve ser aplicado numa determinada quantidade, e o agente fluorescente presente numa concentração, suficientes para proporcionar o grau de detalhe desejado para as imagens. O agente é, vantajosamente, apresentado numa quantidade de, desde, cerca de 1 até cerca de 10 mg/ml, de um modo preferido desde, cerca de 3 até cerca de 7 mg/ml, e de um modo mais preferido, cerca de 5 mg/ml do composto, com o veículo constituindo a sua proporção.

O veículo, que, vantajosamente, dissolve mas que pode, meramente, emulsionar ou suspender o agente, é proporcionado para melhorar a administração do agente a um doente. A administração é, tipicamente, efectuada via parenteral, injeção IV, ou outro meio adequado, sendo preferida a injeção IV do composto em bólus, sendo o veículo seleccionado em função do modo de administração desejado.

Veículos exemplificativos que podem ser utilizados incluem, água, soro fisiológico, álcoois, glicerina, polietileno glicol, propileno glicol, polisorbato 80, Tweens, lipossomas, aminoácidos, lecitina, dodecil sulfato, laurissulfato, fosfolípido, Cremofor, desoxicolato, óleo de soja, óleo vegetal, óleo de açafrão, óleo de sésamo, óleo de amendoim, óleo de semente de algodoeiro, sorbitol, acácia, monoestearato de alumínio, ácidos gordos polioxietilados, povidona e suas misturas. Vantajosamente, o veículo compreende água e/ou soro fisiológico.

Os componentes opcionais que podem ser apresentados com o agente no composto incluem reguladores de tonicidade e/ou pH,

e. g., NaOH, HCl, tampões fosfato, tampão Tris e semelhantes.

O composto que compreende o agente pode ser inicialmente proporcionado em qualquer formulação adequada, por exemplo, como um liofilizado para reconstituição antes da utilização, ou como uma pré-mistura líquida, num frasco ou seringa.

Após a administração do agente de visualização, é activado um dispositivo susceptível de excitar qualquer dos agentes que possam estar presentes na vasculatura ou tecido de interesse, e um dispositivo susceptível de detectar a radiação emitida a partir de qualquer desses tais agentes. Embora cada dispositivo possa ser proporcionado num alojamento separado, também podem ficar juntos num alojamento único sem depreciação para a presente invenção. Regressando à FIG. 1, o dispositivo para excitação do agente compreende, vantajosamente, um laser 1 que emite radiação a um comprimento de onda que obriga qualquer dos agentes situados no interior da vasculatura 3 ou tecido de interesse, desse modo irradiados, a emitir radiação de um particular comprimento de onda.

Os lasers que são susceptíveis de proporcionarem radiação adequada para excitar suficientemente o agente de modo a permitir a detecção de emissões são bem conhecidos dos especialistas na técnica (e. g., Magnum 3000, Lasiris St-Laurent, Québec, Canadá), e como tal não serão aqui descritos em detalhe. Geralmente, contudo, os dispositivos compreendem um programa de controlo de laser e díodo, e, vantajosamente, um filtro 5 passa-banda. O filtro 5 auxilia na optimização da qualidade de imagem assegurando que a radiação que atinge o vaso possui um comprimento de onda substancialmente uniforme, i. e., o comprimento de onda que provoca a fluorescência do agente.

Como o campo de iluminação proporcionado apenas pelo laser é insuficiente para irradiar uma anastomose ou outra área relativamente grande, o laser inclui, vantajosamente, uma óptica 7 que faz divergir a luz de laser para abranger a área de interesse. A título exemplificativo, verificou-se que a óptica que proporciona irradiação uniforme de uma área de 7,5 cm x 7,5 cm é suficiente para irradiar a maioria das anastomoses. Uma tal óptica é bem conhecida, e, por esse motivo, não será aqui descrita em detalhe. De um modo preferido, a óptica deve permitir uma variação no campo de iluminação, visto que é, por vezes, desejável concentrar a radiação de laser numa área relativamente pequena para melhorar a resolução de imagem.

Numa outra melhoria opcional, a emissão de laser pode ser pulsada, sincronizada com a velocidade de captura de imagem de câmara por intermédio de utilização de um dispositivo, tal como um gerador 18 de impulsos. Isto reduz a quantidade de radiação de laser recebida pelo vaso ou tecido mantendo a qualidade de imagem.

Dispositivos susceptíveis de detectarem emissões provenientes de agentes de visualização, e particularmente os corantes fluorescentes preferidos, também são bem conhecidos. Pode ser, vantajosamente, utilizada uma câmara susceptível de obter múltiplas imagens num determinado período de tempo, tal como uma câmara 2 CCD (e. g., Hitachi KP-M2, KP-M3), para a captura de emissões provenientes do agente de visualização. A câmara seleccionada deve ser, naturalmente, susceptível de capturar radiação do comprimento de onda emitido pelo agente de visualização. A câmara deve, de um modo preferido, capturar tais imagens a uma velocidade de, pelo menos, 15 imagens/s, e de um modo mais preferido a uma velocidade de, pelo menos, cerca

de 30 imagens/s. A câmara também pode ser equipada com um filtro 6 passa-banda para impedir a captura de outra radiação que não a emitida pelo agente de visualização.

A focagem de câmara pode ser realizada por intermédio de um meio automático ou manual. Se desejado, a câmara pode ainda incluir um sistema 8 de lentes que possibilite a ampliação de uma área de interesse. De um modo preferido, a utilização de um tal sistema de lentes está ligada ao laser de forma a que, quando o sistema de lentes estiver em funcionamento, o campo de iluminação proporcionado por intermédio do laser se reduza em conformidade para se adaptar ao campo de visão proporcionado por intermédio do sistema de lentes. Esta coordenação resulta numa resolução melhorada. Também se pode adaptar, se desejado, filtros 14a, 14b de polarização ao laser e/ou câmara para melhorar a resolução.

Um sensor 9 de distância (e. g., WTA 24, Sick Optic-Electronic, Inc., Eden Prairie, MN) é, vantajosamente, incluído como parte do aparelho. Este sensor, que, de um modo preferido, incorpora um dispositivo 9a de visualização, proporciona feedback a um médico de forma a que o laser e câmara estejam situados a uma distância óptima, do vaso ou tecido de interesse, para a captura de imagens de elevada qualidade, minimizando, desse modo, a necessidade de focagem da câmara durante o procedimento.

O posicionamento relativo da câmara e laser também pode afectar a nitidez de imagem, também referida como ruído visual. De um modo preferido, e como se mostra na FIG. 1, o laser está situado com um ângulo  $\theta$  menor do que cerca de  $85^\circ$ , e de um modo mais preferido entre cerca de  $20^\circ$  e  $70^\circ$ , em relação aos eixos do

laser e da câmara. A introdução da radiação de laser, na cavidade corporal, com estes ângulos reduz a quantidade de brilho que entra na câmara proveniente do líquido presente na cavidade.

Embora a câmara e o laser possam estar situados externamente em relação ao doente, como se mostra na FIG. 1, também se pressupõe que possa ser utilizado, pelo menos, um endoscópio para obtenção de imagens do tipo aqui descrito. Por exemplo, o endoscópio poderia ser inserido no corpo através de uma incisão e/ou cavidade corporal, e colocado adjacente à área de interesse. Um primeiro instrumento, tipicamente uma fibra óptica de laser, seria inserido no endoscópio, e utilizado para proporcionar radiação com um comprimento de onda apropriado de modo a provocar a emissão de radiação detectável por parte de qualquer dos agentes de visualização previamente administrados no vaso ou tecido objecto. Um segundo instrumento inserido no endoscópio que permitiria uma imagem da radiação - agente emissor no interior do vaso ou tecido a obter. Por exemplo, pode adaptar-se facilmente um dispositivo óptico ligado a uma câmara CCD, tal como os que se utilizam para realizar uma colonoscopia, para utilização em combinação com o procedimento de endoscopia contemplado na presente invenção. Crê-se que o fabrico de um dispositivo adequado, considerando a divulgação aqui proporcionada, está ao alcance da aptidão de um técnico comum, e não será aqui descrito em detalhe.

De um modo preferido, a câmara transmite as imagens capturadas para um conversor 10 de analógico para digital (tipicamente uma placa situada no interior do PC 15), e depois através de um software de captura de imagem e processamento correndo num PC 15. Uma imagem digital do agente fluorescente

(que corresponde ao lúmen da veia, artéria e/ou anastomose de interesse) pode depois ser apresentada num monitor 11, e gravada pelo PC ou um dispositivo periférico em qualquer meio adequado, e. g., disco rígido, disco óptico, fita magnética, ou semelhante. A câmara também pode dirigir as imagens directamente para um sistema 12/VCR 13 de televisão, em que as imagens podem ser apresentadas em tempo real e/ou gravadas para reprodução num momento posterior. De um modo preferido, o monitor e/ou televisão está situada na sala de cirurgia, permitindo a visualização em tempo real de diversos aspectos dos vasos tratados e circundantes. Também pode ser ligada uma impressora 16 à câmara, PC e/ou VCR para permitir cópias em papel de uma ou mais imagens angiográficas a obter.

Os conversores de analógico para digital são bem conhecidos. Estes dispositivos, como o seu nome sugere, convertem uma série de imagens analógicas capturadas por intermédio da câmara em imagens digitais. O software de processamento de imagens também é bem conhecido, com uma variedade de software actualmente disponível susceptível de analisar os vasos tratados e adjacentes.

Na prática, prefere-se que a câmara, laser e monitor de vídeo estejam em local oposto ao do cirurgião, para assegurar que o cirurgião possui o máximo espaço, para colocar o dispositivo, relativamente ao doente. Os componentes restantes podem ser colocados em qualquer localização conveniente. De um modo preferido, o laser, câmara e/ou monitores de vídeo são montados numa ou mais armaduras que proporcionam liberdade de movimento ao longo dos eixos x, y e z de modo a proporcionar uma capacidade máxima de manobra, e que permanecem numa posição desejada após a colocação.

Num aspecto preferido, o software de captura de imagem e processamento é susceptível de proporcionar uma medição do diâmetro de um vaso sanguíneo, e. g., o diâmetro da porção tratada de um vaso e as porções de extremidade do vaso original adjacente à porção tratada. Embora se possa utilizar diferentes metodologias para proporcionar esta medição, segue-se um tal método. É pressuposto que a câmara esteja colocada numa localização diferente para cada doente, ou para obter imagens de mais do que um vaso num único doente, o software inclui, vantajosamente, um algoritmo de calibração que permite a um operador atribuir uma distância a um número especificado de pixéis de imagem. Embora a calibração possa ser finalizada utilizando qualquer método adequado, um método envolve a utilização de um tubo capilar, com um diâmetro interno conhecido, cheio de um corante fluorescente, e. g., ICG. O corante, no tubo capilar, é excitado por intermédio de radiação proveniente de um laser, e a imagem resultante do líquido em fluorescência detectada pela câmara, e processada por intermédio do software, é utilizada para atribuir um comprimento ao número de pixéis que correspondem ao diâmetro interno do tubo capilar.

O software inclui, de um modo preferido, uma outra característica de selecção das imagens óptimas para análise. A necessidade de se possuir uma tal característica baseia-se no fluxo relativamente rápido do agente de visualização através do tecido ou vaso tratado de interesse, em condições normais. Devido ao momento da passagem do agente de visualização através do tecido ou vaso de interesse (se algum for susceptível de passar através dele) não poder ser determinado com precisão, existe um número de imagens anteriores e posteriores capturadas antes e após as imagens de interesse. O software é, de um modo preferido, susceptível de determinar o contraste de uma imagem



relativamente a outra, e, deste modo, seleccionar os fotogramas que possuam o contraste mais elevado para análise, *i. e.*, no caso em que o agente é susceptível de entrar no vaso ou tecido de interesse, os fotogramas em que o agente de visualização está presente e a emitir radiação detectável. Esta série seleccionada de imagens pode, depois, ser analisada para se determinar o diâmetro do vaso tratado (ou qualquer outro vaso) numa particular localização, bem como a variação e volume do fluxo sanguíneo através do vaso tratado e vaso original adjacente.

O software também pode ser utilizado para comparar imagens de vasos de pré e pós tratamento para determinar a velocidade de fluxo relativo de sangue a jusante do sítio de tratamento. Esta comparação é realizada por intermédio de cálculo e comparação da área de fluorescência (*i. e.*, o número de pixéis associado ao corante fluorescente) nas imagens de pré e após tratamento associadas a uma secção pré-seleccionada do vaso, e/ou comparando a média relativa de intensidade de fluorescência máxima de uma secção pré-seleccionada do vaso em cada uma de tais imagens. Um número maior de pixéis, ou maior média de intensidade de fluorescência máxima, respectivamente, nas imagens de após tratamento indicam um fluxo sanguíneo melhorado na secção de vaso pré-seleccionado em resultado do tratamento.

Similarmente, o dispositivo permite que o diâmetro de um vaso seja calculado e comparado tanto antes como após a estimulação, *e. g.*, a administração de acetilcolina. Esta comparação é significativa, devido a um aumento no diâmetro de vaso demonstrar que o vaso manteve função endotelial, que é uma indicação positiva de futura desobstrução de vaso.

As vantagens da presente invenção são posteriormente ilustradas por intermédio do exemplo seguinte. Os detalhes particulares aí apresentados não devem ser interpretados como uma limitação nas reivindicações da presente invenção.

### **EXEMPLO**

Este exemplo demonstra a utilização de um aparelho preferido na observação do fluxo de um corante fluorescente através de um vaso particular, *i. e.*, uma artéria femoral de rato, e coração perfundido de Langendorff, e também demonstra a capacidade do aparelho para determinar o diâmetro de um vaso femoral de rato tanto em condições normais como sob a influência de acetilcolina aplicada topicamente.

Neste exemplo, injectou-se um corante fluorescente (ICG) no leito vascular (por meio de canulação jugular no rato: por meio de uma linha de infusão no coração perfundido de Langendorff) e foi excitado utilizando-se radiação proveniente de uma fonte de laser (806 nm). A fluorescência (radiação) emitida pelo corante (830 nm) foi capturada como uma série de angiogramas utilizando uma câmara CCD. A câmara transmitiu os angiogramas para o software de conversão de analógico para digital, correndo num PC, que digitalizou os angiogramas. As imagens digitalizadas foram depois analisadas tanto qualitativamente (observando-as no monitor) como quantitativamente. Um exemplo de avaliação quantitativa efectuada foi a determinação do diâmetro de artéria femoral de rato utilizando software compreendendo um sistema de detecção de bordo de subpixel correndo no PC.

A técnica de visualização de fluorescência anterior foi utilizada, *in vivo*, na artéria femoral de rato. Nos parágrafos seguintes apresenta-se uma explicação mais detalhada de cada componente do aparelho, preparação do animal, injeção de ICG, e método analítico.

O dispositivo de laser incluía um Programa de Controlo de Díodo de Laser SDL-820 (SDL Inc., San Jose, CA) que manteve uma saída contínua média de corrente de 3,95 A, e um díodo de laser SDL-2382-P1 (SDL Inc.). O díodo de laser foi utilizado para iluminar a área de interesse e para excitar o corante de ICG, induzindo, desse modo, fluorescência na região visualizada. Utilizou-se um díodo de laser devido a, contrariamente a uma fonte de luz incandescente, um laser emitir fótons numa estreita gama de frequências, e, desse modo, eliminar a necessidade de um filtro de excitação e o problema associado de dissipação de calor. Devido aos comprimentos de onda emitidos por laser serem limitados, o filtro de excitação pode ser suprimido, melhorando a fluorescência. Consequentemente, uma proporção mais elevada da luz emitida a partir do díodo de laser possui o comprimento de onda absorvido pela ICG. Verificou-se que a utilização de um filtro passa-banda 800DF20 (Omega Optical Inc., Brattleboro, VT) em combinação com a fonte luminosa de laser melhorou os resultados por passar selectivamente fótons emitidos a 806 nm (*i. e.*, o comprimento de onda ao qual a ICG é excitada).

As imagens angiográficas foram recolhidas utilizando uma câmara de video KP-160 (Hitachi Denshi, Ltd., Tóquio, Japão). A câmara KP-160 foi seleccionada devido à sua sensibilidade mais elevada na proximidade da região dos infra-vermelhos do espectro electromagnético (que é também onde a ICG entra em fluorescência), optimizando, deste modo, a captura de radiação

emitida a partir da ICG excitada. Ligou-se um filtro passa-banda 845DF25 (Omega Optical Inc., Brattleboro, VT) à câmara para excluir todos os fótons que não possuíam o comprimento de onda associado à fluorescência da ICG. Colocou-se o diodo de laser num ângulo de 45° relativamente à área de investigação com o fim de minimizar a reflectância especular (i. e., brilho), surgindo da água de superfície, que entra na câmara. O brilho representa a maior fonte de ruído visual durante a visualização.

Empregou-se um conversor de analógico para digital (752 x 480 pixéis, processador de imagem de 8-bit, Modelo PIXCI-SV4, EPIX Inc., Buffalo Grove, IL) para digitalizar o sinal de saída de vídeo composto proveniente da câmara.

Após cada injeção IV de um bólus de corante ICG, captou-se uma série de 264 imagens entrelaçadas a uma velocidade de 30 por segundo.

Preparou-se o rato induzindo-se anestesia numa caixa anestésica com a utilização de isofluorano (Ohmeda Pharmaceutical Products, Mississauga, ON, Canada) (4% em ar medicinal, 4 L/min) e mantida por intermédio de utilização de uma máscara de inalação proporcionando isofluorano a uma razão de 1,5 - 2,0% em ar medicinal (400 mL/min). Durante a experiência, o rato foi colocado numa almofada de água de temperatura controlada, sendo a temperatura corporal monitorizada por intermédio de uma sonda de temperatura rectal. Para facilitar a visualização dos vasos de interesse, cortou-se o pêlo das áreas torácica, abdominal e inguinal do rato, colocou-se o rato sobre o seu dorso, e fez-se a ressecção da pele sobre a vasculatura femoral para expor a vasculatura de

interesse. A veia jugular foi canulada utilizando-se uma peça de tubo PE10 esticado cheio de soro fisiológico contendo 50 U heparina/mL.

Após a preparação do rato, administrou-se 10 µl de ICG por injeção IV em bólus, seguida por uma injeção IV de 50 µl de soro fisiológico. Para preparar o bólus dissolveu-se 4 µg/mL de ICG (CARDIO-GREEN™) de graduação clínica num solvente aquoso estéril no prazo de uma hora de injeção. Todas as injeções foram administradas por meio da cânula colocada na veia jugular. O soro fisiológico foi utilizado para limpar a linha e para assegurar a passagem de um bólus intacto através da vasculatura femoral, produzindo uma frente de onda bem definida.

A análise de imagem foi realizada utilizando o XCAP para Windows 95/98/NT versão 1.0 (EPIX Inc., Buffalo Grove, IL). O algoritmo de processamento de imagem incluiu os passos seguintes.

1. Selecção de vasos de interesse. A anatomia da vasculatura varia entre animais. Consequentemente, foi necessário desenvolver critérios para a selecção de uma área de interesse. Este processo começou com a colocação da câmara. A câmara foi colocada de forma a que o campo de visão incluísse a artéria femoral e suas ramificações. Com o objectivo de análise de imagem, os vasos de interesse foram a artéria femoral e as ramificações que proporcionavam a resolução mais elevada e o maior grau de ramificação, normalmente terciário ou quaternário.

2. Calibração. A colocação da câmara em relação à área a ser visualizada variou para cada animal, e, por isso, foi necessário calibrar a câmara para todas as imagens recolhidas.

Para calibrar as imagens utilizou-se um tubo (TSP320450; Polymicro Technologies, LLC, Phoenix, AZ) capilar de pequeno diâmetro (320  $\mu\text{m}$ ) cheio com ICG. O software de processamento de imagem inclui uma função de calibração integrada que permite a especificação de um conjunto de coordenadas de pixel e a atribuição de um valor definido pelo utilizador para a distância entre estas coordenadas. Utilizou-se o detector de bordo de software para determinar as coordenadas dos bordos do corante em fluorescência no tubo capilar. O diâmetro interno do tubo capilar, em micrones, foi depois atribuído ao "comprimento" da distância entre estes pontos. Devido a esta ser uma característica integrada do software, todas as medições subsequentes em todos os fotogramas da imagem foram estabelecidas em unidades de micrones, em vez de pixéis.

Para evitar distorções devido a movimento de câmara ou outro fenómeno estocástico, todas as imagens foram calibradas. As vantagens desta técnica residem no facto do mesmo método ter sido utilizado tanto para medir o dispositivo de calibração como utilizado para medir o vaso, e o dispositivo de calibração é medido no mesmo fotograma com as mesmas condições ópticas dos vasos.

3. Medição de diâmetro utilizando delimitador de subpixel. Todos os diâmetros de vaso foram medidos utilizando o delimitador de subpixel integrado.

4. Selecção de fotogramas baseada em resistência de bordo. A análise de imagens de ICG implica a selecção de fotogramas para análise. A necessidade de seleccionar fotogramas é uma consequência da rápida variação de fluxo de ICG através da artéria femoral em relação à velocidade de recolha de imagem.

Isto resulta numa sequência de fotogramas anteriores e posteriores que foram capturados antes e após a ICG ser detectável na área visualizada. A resistência de bordo, que é calculada automaticamente por intermédio do detector de bordo no software, é uma medida da resistência relativa do bordo, *i. e.*, a razão do valor dos pixels num lado do bordo para o valor deles no outro lado. A razão é mais elevada quando o contraste é maior, o que corresponde à maior intensidade de fluorescência de ICG. Os vasos que foram medidos possuem dois bordos, deste modo, 10 fotogramas em que o produto das resistências de bordo foi o maior onde seleccionado para análise.

Após o anterior ser finalizado, os diâmetros de vaso e erros padrão foram calculados como se descreveu anteriormente. Aplicou-se o teste t de Student para valores emparelhados para determinar a significância estatística entre as medições (limite de significância,  $p=0,01$ ).

Os dados preliminares relativos aos efeitos de vasos de diferentes tamanhos no rato (artéria femoral) são apresentados na Tabela. Os dados confirmam a aptidão para monitorizar alterações em vasos pequenos (*e. g.*, 58 micrones) mesmo quando é aplicada uma baixa concentração de acetilcolina ( $0,01 \mu\text{M}$ ).

**TABELA**

Efeitos da Acetilcolina

|                           | Diâmetro de Vaso (mícrones) |                |                |                |                |
|---------------------------|-----------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Concentração Acetilcolina | Controlo                    | 0,01 $\mu$ M   | ,01 $\mu$ M    | 1,0 $\mu$ M    | 10,0 $\mu$ M   |
| Primário                  | 92,7 $\pm$ 1,2              | 58,2 $\pm$ 1,3 | 61,5 $\pm$ 1,7 | 58,3 $\pm$ 1,5 | 64,6 $\pm$ 1,5 |
| Secundário                | 69,4 $\pm$ 0,3              | 67,0 $\pm$ 1,3 | 75,1 $\pm$ 1,2 | 90,0 $\pm$ 1,8 | 75,0 $\pm$ 1,4 |
| Terciário                 | 57,5 $\pm$ 0,7              | 42,9 $\pm$ 0,6 | 44,9 $\pm$ 0,6 | 47,1 $\pm$ 1,2 | 42,9 $\pm$ 0,8 |

p &lt; 0,05

A tabela anterior demonstra a aptidão do presente dispositivo para vigiar o fluxo de sangue através de um vaso, para determinar o diâmetro de um vaso, e para monitorizar alterações na reactividade de um vaso após a administração de acetilcolina.

Além disso, e a não ser que indicado de outro modo, as referências aqui feitas a um único componente, estrutura ou passo devem ser interpretadas como podendo também incluir mais do que um desses componente, estrutura ou passo, *i. e.*, pelo menos um, ou um ou mais.

Embora esta invenção tenha sido descrita com ênfase nas formas de realização preferidas, será óbvio para os especialistas na técnica que podem ser utilizadas variações das formas de realização preferidas e que se pretende que a invenção possa ser concretizada de um modo diferente daquele que aqui é especificamente descrito.

Lisboa, 24 de Outubro de 2007



## **REIVINDICAÇÕES**

1. Dispositivo para visualização de movimento de um corante fluorescente transportado na corrente sanguínea de um enxerto de *bypass* cardiovascular durante um procedimento cirúrgico, compreendendo o dispositivo

um meio susceptível de fornecer radiação adequada para excitar o corante fluorescente;

uma câmara susceptível de capturar, como uma imagem angiográfica, a radiação emitida a partir do corante fluorescente no interior do vaso sanguíneo; e

em que a câmara captura imagens à velocidade de, pelo menos, 15 imagens por segundo;

em que o corante fluorescente é ICG e/ou possui um pico de absorção e emissão na gama de 800 a 850 nm;

em que a câmara é susceptível de obter múltiplas imagens do enxerto de *bypass* cardiovascular enquanto o coração está a bater; e

em que o dispositivo é adequado para converter as imagens numa imagem observável.

2. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, em que a câmara captura imagens à velocidade de, pelo menos, 30 imagens por segundo.

3. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o meio fornecendo radiação e a câmara são colocados, um em relação ao outro, de um modo tal que um ângulo, entre um eixo óptico da câmara e o feixe de energia irradiante proveniente do meio, é menor do que 85°.

4. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que o meio susceptível de fornecer radiação é um laser e o dispositivo compreende ainda uma óptica colocada para fazer divergir o feixe de energia irradiante de modo a abranger a área de interesse.
5. Dispositivo de acordo com a reivindicação 4, em que o laser e a câmara são colocados, um em relação ao outro, de um modo tal que um ângulo, entre um eixo óptico da câmara e a energia irradiante proveniente do laser, está compreendido entre  $20^{\circ}$  e  $70^{\circ}$ .
6. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, compreendendo ainda um endoscópio para fornecer radiação à área de interesse e obtenção da, pelo menos uma, imagem angiográfica.
7. Dispositivo de acordo com a reivindicação 4, em que a óptica é ajustável, permitindo uma variação do campo de iluminação.
8. Dispositivo de acordo com a reivindicação 4, compreendendo ainda um filtro passa-banda colocado relativamente ao feixe de energia irradiante, para limitar o feixe de energia irradiante a um comprimento de onda substancialmente uniforme.
9. Dispositivo de acordo com a reivindicação 4, em que o laser é pulsado e sincronizado com uma velocidade de captura da câmara.

10. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, compreendendo ainda um filtro passa-banda colocado para impedir que a câmara capture radiação que não seja a emitida por intermédio do corante fluorescente.
11. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, em que a câmara compreende um sistema de lentes para ampliação de um campo de visão.
12. Dispositivo de acordo com a reivindicação 4, em que o sistema de lentes é susceptível de ser ligado ao laser para ajustar em conformidade um campo de iluminação proporcionado por intermédio do laser enquanto função do campo de visão da câmara.
13. Dispositivo de acordo com a reivindicação 4, compreendendo ainda um sensor de distância para indicar uma distância desde, pelo menos, a câmara ou o laser até à área alvo.
14. Dispositivo de acordo com a reivindicação 4, em que a óptica proporciona a irradiação uniforme de uma área de 7,5 cm x 7,5 cm.

Lisboa, 24 de Outubro de 2007

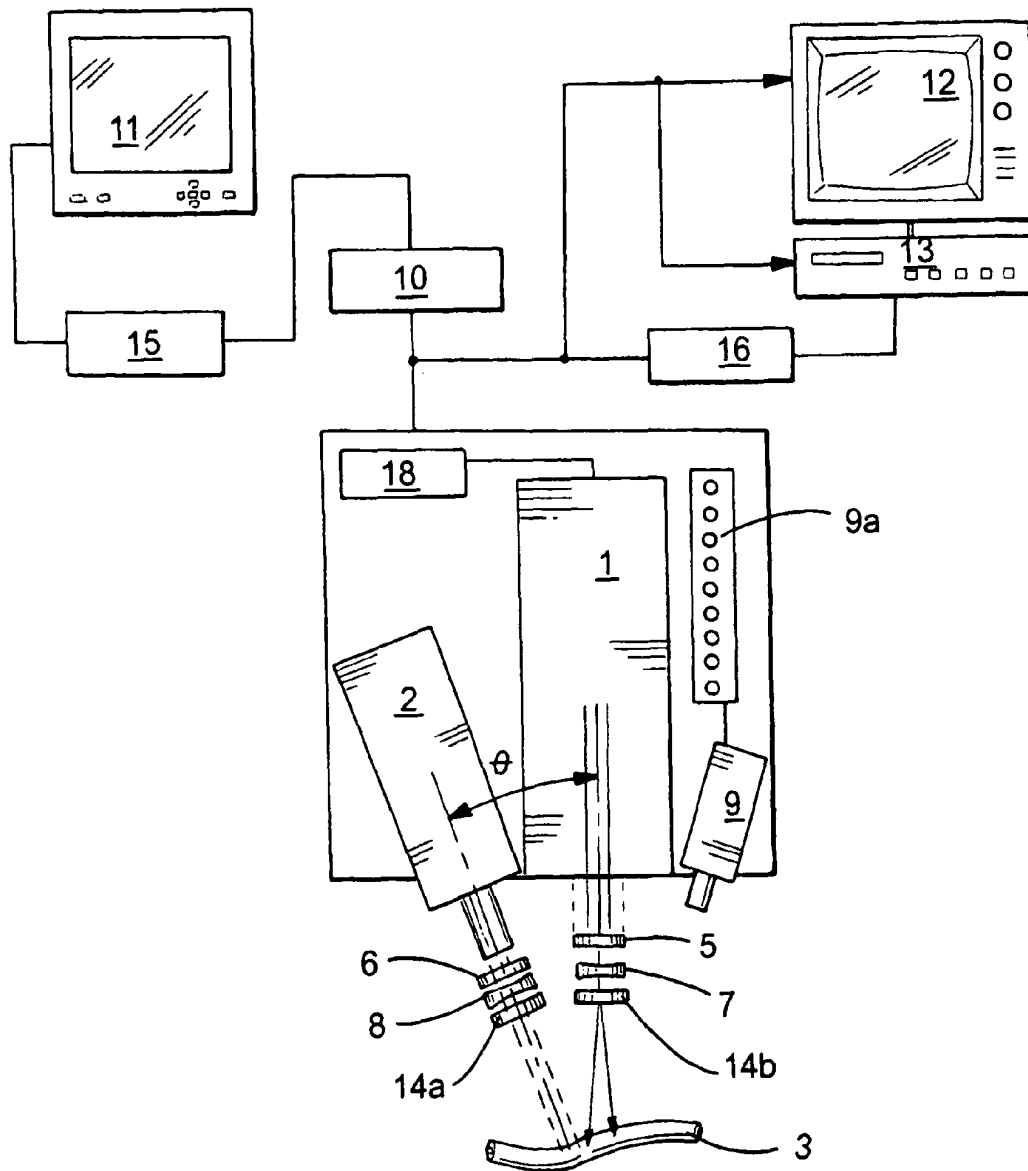


Fig. 1