



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112019023061-0 A2



(22) Data do Depósito: 05/12/2017

(43) Data da Publicação Nacional: 09/06/2020

(54) Título: PROCESSO PARA PREVENIR OU TRATAR MIOPIA

(51) Int. Cl.: A61B 17/00; A61B 18/00; A61B 18/04; A61B 18/12; A61B 18/18; (...).

(30) Prioridade Unionista: 01/05/2017 US 15/583,096; 21/06/2017 US 15/629,002.

(71) Depositante(es): OJAI RETINAL TECHNOLOGY, LLC.

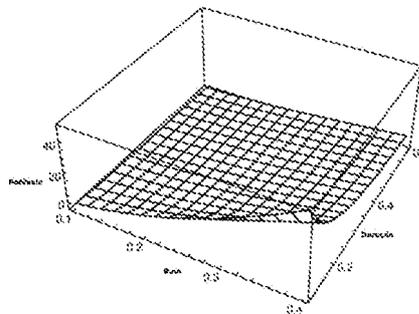
(72) Inventor(es): JEFFREY K. LUTTRULL; DAVID B. CHANG; BENJAMIM W. L. MARGOLIS.

(86) Pedido PCT: PCT US2017064708 de 05/12/2017

(87) Publicação PCT: WO 2018/203930 de 08/11/2018

(85) Data da Fase Nacional: 01/11/2019

(57) Resumo: Processo para prevenir ou tratar a miopia inclui aplicar uma energia pulsada, como um feixe de laser pulsado, no tecido de um olho com miopia ou um risco de ter miopia. A fonte de energia pulsada possui parâmetros de energia, incluindo comprimento de onda ou frequência, ciclo de trabalho e duração de sucessão de pulsos, selecionados de modo a elevar a temperatura do tecido ocular até onze graus Celsius para obter efeito terapêutico ou profilático, como estimular a ativação da proteína de choque térmico no tecido ocular. O aumento médio da temperatura do tecido ocular durante vários minutos é mantido em ou abaixo de um nível predeterminado, para não danificar permanentemente o tecido ocular



PROCESSO PARA PREVENIR OU TRATAR MIOPIA**DESCRIÇÃO****PEDIDOS RELACIONADOS**

[0001] Este pedido é uma continuação em parte do Pedido US **15/583.096** depositado em 1 de maio de 2017, que é uma continuação em parte do Pedido US15 / 214.726 depositado em 20 de julho de 2016, que é uma continuação em parte do Pedido US 15/922.885 depositado em 26 de outubro de 2015 (agora Patente 9.427.602) (que reivindica prioridade do Pedido Provisório US 62/153.616 depositado em 28 de abril de 2015), que é uma continuação em parte do Pedido US 14/607.959 depositado em 28 de janeiro de 2015 (agora Patente 9.168.174), que é uma continuação em parte do Pedido US 13/798.523 depositado em 13 de março de 2013, que é uma continuação em parte do Pedido US 13/481.124 depositado em maio 25 de 2012 (agora Patente 9.381.115) e também é uma continuação em parte do Pedido US 15/232.320 depositado em 9 de agosto de 2016, que é uma continuação em parte do Pedido US 15/188.608 depositado em 21 de junho de 2016, que é uma continuação em parte do Pedido US 15/148.842 depositado em 6 de maio de 2016, que é uma continuação em parte do Pedido US 14/921.890 depositado em 23 de outubro de 2015 (agora Patente 9.381.116), que é uma continuação em parte do Pedido US 14/607.959 depositado em 28 de janeiro de 2015 (agora Patente 9.168.174). Este pedido também é uma continuação em parte do Pedido US **15/460,821** depositado em 16 de março de 2017, que é uma continuação em parte do Pedido US 15/214.726, depositado em 20 de julho de 2016, que é uma continuação em parte do Pedido US 14/922.885, depositado em 26 de outubro de 2015, agora Patente US 9.427.602 (que reivindica o benefício do Pedido US 62/153.616,

depositado em 28 de abril de 2015), que é uma continuação em parte do Pedido US 14/607.959 depositado em 28 de janeiro de 2015, agora Patente US 9.168.174, que é uma continuação em parte do Pedido US 13/798.523, depositado em 13 de março de 2013, que é uma continuação em parte do Pedido US 13/481.124, depositado em 25 de maio de 2012, agora Patente US 9.381.115, e também é uma continuação em parte do Pedido US 15/148.842, depositado em 6 de maio de 2016, que é uma continuação em parte do Pedido U.S 14/921.890, depositado em 23 de outubro de 2015, agora Patente US 9.381.116, que é uma continuação em parte do Pedido US 14/607.959, depositado em 28 de janeiro , 2015, agora Patente US 9.168.174, que é uma continuação em parte do Pedido US 13/798.523, depositado em 13 de março de 2013, que é uma continuação em parte do Pedido US 13/481.124, depositado em 25 de maio de 2012, agora Patente US 9.381.115; e também uma continuação em parte do Pedido US 15/075.432, depositado em 21 de março de 2016, que é uma continuação do Pedido US 13/798.523, depositado em 13 de março de 2013, que é uma continuação em parte do Pedido US 13/481.124, depositado em 25 de maio de 2012, agora Patente US 9.381.115. Este pedido também é uma continuação em parte do Pedido US **15/332.132** depositado em 24 de outubro de 2016, que é uma divisão do Pedido US 15/232.320, depositado em 9 de agosto de 2016, que é uma continuação em parte do Pedido US 15/148.842, depositado em 6 de maio de 2016, que é uma continuação em parte do Pedido US 14/921.890, depositado em 23 de outubro de 2015 (agora Patente US 9.381.116), que é uma continuação em parte do Pedido US 14/607.959, depositado em 28 de janeiro de 2015 (agora Patente US 9.168.174), que é uma continuação em parte do Pedido US 13/798.523, depositado em 13 de março de

2013, que é uma continuação em parte do Pedido US 13/481.124 depositado em 25 de maio de 2012 (agora Patente US 9.381.115); e também é uma continuação em parte do Pedido US 15/188.608, depositado em 21 de junho de 2016, que é uma continuação do Pedido US 13/481.124, depositado em 25 de maio de 2012 (atualmente Patente US 9.381.115); e é uma continuação em parte do Pedido US 13/798.523, depositado em 13 de março de 2013, que é uma continuação em parte do Pedido US 13/481.124, depositado em 25 de maio de 2012 (agora Patente US 9.381.115). Este pedido também é uma continuação em parte do Pedido US **15/291.796** depositado em 12 de outubro de 2016, que é uma divisão do Número de Série US 15/148.842, depositado em 6 de maio de 2016, que é uma continuação em parte do Pedido US 14/921.890, depositado em 23 de outubro de 2015, que é uma continuação em parte do Pedido US 14/607.959, depositado em 28 de janeiro de 2015 (agora US9.168.174), que é uma continuação em parte do Pedido US 13/798.523, depositado em 13 de março de 2013, que é uma continuação em parte do Pedido US 13/798.523, depositado em 25 de maio de 2012; e também é uma continuação em parte do Pedido US 15/075.432, depositado em 21 de março de 2016, que é uma continuação do Pedido US 13/798.523, depositado em 13 de março de 2013, que é uma continuação em parte do Pedido US 13/481.124, depositado em 25 de maio de 2012. Este pedido também é uma continuação em parte do Pedido US **15/232.320** depositado em 9 de agosto de 2016, que é uma continuação em parte do Pedido US 15/148.842, depositado em 6 de maio de 2016, que é uma continuação em parte do Pedido US 14/921.890, depositado em 23 de outubro de 2015 (agora Patente US 9.381.116), que é uma continuação em parte do Pedido US 14/607.959, depositado em 28 de janeiro de 2015 (agora Patente

US 9.168.174), que é uma continuação em parte do Pedido US 13/798.523, depositado em 13 de março de 2013, que é uma continuação em parte do Pedido US 13/481.124 depositado em 25 de maio de 2012 (agora Patente US 9.381.115); e também é uma continuação em parte do Pedido US 15/188.608, depositado em 21 de junho de 2016, que é uma continuação do Pedido US 13/481.124, depositado em 25 de maio de 2012 (atualmente Patente US 9.381.115); e é uma continuação em parte do Pedido US 13/798.523, depositado em 13 de março de 2013, que é uma continuação em parte do Pedido US 13/481.124, depositado em 25 de maio de 2012 (agora Patente US 9.381.115). Este pedido também é uma continuação em parte do Pedido US **15/214.726** depositado em 20 de julho de 2016, que é uma continuação em parte do Pedido US 14/922.885, depositado em 26 de outubro de 2015 (que reivindica o benefício do Pedido US 62/153.616, depositado em 28 de abril de 2015), que é uma continuação em parte do Pedido U.S 14/607.959 depositado em 28 de janeiro de 2015, agora Patente 9.168.174, que é uma continuação em parte do Pedido US 13/798.523, depositado em 13 de março de 2013, que é uma continuação em parte do Pedido US 13/481.124, depositado em 25 de maio de 2012, agora Patente 9.381.115. Este pedido também é uma continuação em parte do Pedido US **15/188.608** depositado em 21 de junho de 2016, que é uma continuação do Pedido US 13/481.124 depositado em 25 de maio de 2012. Este pedido também é uma continuação em parte do Pedido US **15/148.842** depositado em 6 de maio de 2016, que que é uma continuação em parte do Pedido US 14/921.890, depositado em 23 de outubro de 2015, que é uma continuação em parte do Pedido US 14/607.959, depositado em 28 de janeiro de 2015 (agora US9.168.174), que é uma continuação em parte do Pedido

US 13/798.523, depositado em 13 de março de 2013, que é uma continuação em parte do Pedido US 13/798.523, depositado em 25 de maio de 2012; e também é uma continuação em parte do Pedido US 15/075.432, depositado em 21 de março de 2016, que é uma continuação do Pedido US 13/798.523, depositado em 13 de março de 2013, que é uma continuação em parte do Pedido US 13/481.124, depositado em 25 de maio de 2012. Este pedido também é uma continuação em parte do Pedido US **15/075.432** depositado em 21 de março de 2016, que é uma continuação do Pedido US 13/798.523, depositado em 13 de março de 2013, que é uma Continuação em Parte do Pedido US 13/481.124, depositado em 25 de maio de 2012.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[0002] A presente invenção refere-se geralmente a sistemas e processos para o tratamento de doenças oculares. Mais particularmente, a presente invenção reside em sistemas e processos para prevenir ou tratar a miopia aplicando energia pulsada ao tecido de um olho com miopia ou o risco de ter miopia para aumentar a temperatura do tecido ocular o suficiente para fornecer benefícios ao tratamento sem danificar permanentemente o tecido ocular.

[0003] A miopia é a condição conhecida como "vista curta", onde a imagem na frente do olho é focada na frente da retina, e não exatamente na retina. Esse foco da imagem na retina também é conhecido como "emetropia". A imagem na miopia pode ser focada na frente da retina por um ou pelos seguintes motivos: a força de refração da frente do olho na córnea e na lente é excessiva; e/ou o comprimento axial do olho é muito longo, de modo que a retina é posterior ao ponto focal da

imagem, causando visão embaçada. Para combater esse desfoque visual, os afetados se aproximam do objeto a ser visto. Isso move o ponto focal da imagem para trás e para mais perto da retina, tornando a visão mais clara.

[0004] A miopia é epidêmica pelas definições médicas usuais, afetando até 50% dos adultos, com aumentos de incidentes em crianças em idade escolar nas gerações recentes em 200% ou mais. Esse rápido aumento e prevalência foram atribuídos a melhores oportunidades educacionais com maior tempo de leitura, além do aumento do uso de dispositivos e mídias eletrônicas.

[0005] As causas da miopia típica parecem ser genéticas e ambientais. Sabe-se que o ensino superior e o maior tempo gasto no trabalho e na leitura são fatores de risco para a miopia. O estímulo para o trabalho próximo causando miopia sugere que isso influencia, possivelmente em parte via acomodação da lente cristalina, mediadores neurológicos e/ou químicos do crescimento ocular, para aumentar o comprimento axial do olho. A evidência para esse fenômeno é que a paralisação da acomodação com atropina tópica em crianças é capaz de reduzir o grau e a incidência de miopia adquirida.

[0006] O fator ou fatores "emetrópicos" que promovem o crescimento e formação normais dos olhos e o comprimento axial e que são diminuídos, bloqueados ou inibidos pelo trabalho próximo levam a um aumento no comprimento dos olhos, provavelmente surgindo na retina central ou "mácula" onde as imagens visuais são normalmente focados. Por mecanismos neurológicos e/ou difusíveis de feedback químico, a autorregulação do crescimento ocular é perturbada para adaptar o olho ao ponto focal míope, incentivando ativamente ou

permitindo passivamente pela perda de estímulo emetrópico, um aumento no comprimento axial do olho, aumentando a condição da miopia.

[0007] A disfunção retiniana e alteração da autorregulação retiniana em resposta a fatores ambientais é um fenômeno comum e um achado comum na maioria das retinopatias progressivas crônicas, incluindo degeneração macular relacionada à idade e retinopatia diabética, doenças neurológicas oculares, como glaucoma crônico de ângulo aberto, e retinopatias herdadas, incluindo retinite pigmentosa e doença de Stargardt. No glaucoma, um cenário análogo ao desenvolvimento da miopia, a economia seletiva complementar de defeitos no campo visual demonstrou comunicação direta e neurológica e/ou química entre olhos mediados pelo sistema nervoso central para minimizar a incapacidade visual total. Em resposta à alta pressão ocular no glaucoma, o tecido do nervo óptico é sacrificado de forma a aumentar a probabilidade de campo visual preservado em um olho, cobrindo o campo visual perdido no outro olho, maximizando a função visual total quando ambos os olhos são usados juntos. Assim, há uma clara resposta anatômica mediada pela sinalização da retina que altera a estrutura retiniana e neurológica para acomodar a qualidade dos estímulos visuais e maximizar a função visual.

[0008] A miopia pediátrica parece se desenvolver e progredir da mesma maneira e por mecanismos semelhantes às de outras doenças oculares progressivas crônicas. Um estímulo anormal (quase trabalho crônico e acomodação da lente) causando alteração da função da retina e autorregulação em resposta ao ambiente anormal, torna-se anormal e causa crescimento prolongado do olho para restaurar a visão de perto

com menos esforço acomodativo e, portanto, a condição da miopia se desenvolve.

[0009] Embora a miopia axial ou refrativa típica possa ser corrigida por óculos, lentes de contato ou cirurgia refrativa, a miopia também é frequentemente associada à função visual reduzida e aumenta os riscos de perda da visão devido ao descolamento da retina, neovascularização coroide, atrofia macular e glaucoma. Juntas, a necessidade de correção refrativa da miopia e as consequências médicas constituem um problema significativo de saúde pública e um ônus socioeconômico.

[00010] Consequentemente, existe uma necessidade contínua de sistemas e métodos que possam prevenir e/ou tratar o problema ocular da miopia. Esse sistema ou método deve ser capaz de modificar fatores biológicos que podem contribuir para a miopia adquirida, de modo a retardar ou impedir a miopia adquirida. Esse sistema e método de tratamento devem ser relativamente fáceis de executar e inofensivos. A presente invenção atende estas necessidades e fornece outras vantagens relacionadas.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[00011] A presente invenção reside em um processo para prevenir ou tratar a miopia. Uma fonte de energia pulsada com parâmetros de energia, incluindo comprimento de onda ou frequência, ciclo de serviço e duração de pulsos é fornecida. Os parâmetros de energia são selecionados de modo a elevar a temperatura do tecido ocular até 11°C para obter um efeito terapêutico ou profilático. O aumento médio da temperatura do tecido ocular durante vários minutos é mantido em ou abaixo

de um nível predeterminado, para não danificar permanentemente o tecido ocular. Pode ser determinado que o olho tenha miopia ou corre o risco de ter miopia. A energia pulsada é aplicada ao tecido de um olho com miopia ou risco de ter miopia para estimular a ativação da proteína de choque térmico no tecido ocular.

[00012] A energia pulsada pode compreender um feixe de luz pulsada tendo um comprimento de onda entre 530 nm a 1300 nm e, mais particularmente, entre 80 nm e 1.000 nm. O feixe de luz pode ter um ciclo de trabalho inferior a 10% e, mais preferencialmente, entre 2,0% e 5%. O feixe de luz pulsada pode ter uma potência entre 0,5 e 74 watts. O feixe de luz pulsada pode ter uma duração de sucessão de pulsos entre 0,1 e 0,6 segundo.

[00013] Tipicamente, o tecido ocular ao qual a energia pulsada é aplicada compreende tecido retiniana e/ou foveal. Os parâmetros de energia da fonte de energia pulsada são selecionados para que a temperatura do tecido ocular seja aumentada entre 6°C e 11°C, pelo menos durante a aplicação da fonte de energia pulsada. No entanto, o aumento médio da temperatura do tecido ocular é mantido a aproximadamente 1°C ou menos por vários minutos, como por um período de seis minutos.

[00014] A energia pulsada pode ser aplicada a uma pluralidade de áreas do tecido ocular, em que as áreas adjacentes do tecido ocular são separadas por pelo menos uma distância predeterminada para evitar danos no tecido térmico. A energia pulsada pode ser aplicada a uma primeira área do tecido ocular e, após um período de tempo predeterminado dentro de uma única sessão de tratamento, a energia pulsada é

reaplicada à primeira área do tecido ocular. Durante um intervalo entre aplicações de energia pulsada na primeira área do tecido ocular, a energia pulsada é aplicada a uma segunda área do tecido ocular.

[00015] Outras características e vantagens da presente invenção ficarão evidentes na seguinte descrição mais detalhada, tomada em conjunto com os desenhos anexos que ilustram, a título de exemplo, os princípios da invenção.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[00016] Os desenhos anexos ilustram a invenção. Em tais desenhos:

[00017] A FIGURA 1 é um gráfico que ilustra uma potência média de uma fonte de laser com um comprimento de onda em comparação com o raio da fonte e a duração de sucessão de pulsos do laser;

[00018] A FIGURA 2 é um gráfico semelhante à FIG. 1, ilustrando a potência média de uma fonte de laser de maior comprimento de onda em comparação com o raio da fonte e a duração da sucessão de pulsos do laser;

[00019] A FIGURA 3 é uma vista esquemática que ilustra um sistema usado para tratar um olho de acordo com a presente invenção;

[00020] A FIGURA 4 é uma vista em diagrama de uma lente ou máscara óptica exemplificativa usada para gerar um padrão geométrico, de acordo com a presente invenção;

[00021] A FIGURA 5 é uma vista esquemática que ilustra uma modalidade alternativa de um sistema usado para tratar o tecido ocular de acordo com a presente invenção;

[00022] A FIGURA 6 é uma vista esquemática que ilustra ainda outra modalidade alternativa de um sistema usado para tratar o tecido ocular de acordo com a presente invenção;

[00023] A FIGURA 7 é uma vista frontal de uma câmera incluindo uma abertura de íris da presente invenção;

[00024] A FIGURA 8 é uma vista frontal de uma câmera incluindo uma abertura de LCD, de acordo com a presente invenção;

[00025] A FIGURA 9 é uma vista superior de um mecanismo de varredura óptico, utilizado de acordo com a presente invenção;

[00026] A FIGURA 10 é uma vista parcialmente explodida do mecanismo de varredura óptico da FIG. 9, ilustrando as várias partes dos componentes do mesmo;

[00027] A FIGURA 11 é uma vista em diagrama que ilustra o deslocamento controlado da exposição de uma grade de padrão geométrico exemplificativo de pontos de laser para tratar o tecido ocular, de acordo com a presente invenção;

[00028] A FIGURA 12 é uma vista diagramática que ilustra unidades de um objeto geométrico na forma de uma linha digitalizada de modo controlável para tratar uma área de tecido ocular, de acordo com a presente invenção;

[00029] A FIGURA 13 é uma vista esquemática semelhante à da FIG. 12, mas que ilustra a linha ou barra geométrica girada para tratar uma área da retina, de acordo com a presente invenção;

[00030] As FIGURAS 14A - FIGURA 14D são vistas em diagrama que ilustram a aplicação da luz de laser em diferentes áreas de tratamento durante um intervalo de tempo predeterminado, dentro de uma única sessão de tratamento, e

reaplicando a luz de laser em áreas previamente tratadas, de acordo com a presente invenção; e

[00031] As FIGURAS 15 a 17 são gráficos que representam a relação entre a potência de tratamento e o tempo de acordo com as modalidades da presente invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS MODALIDADES PREFERIDAS

[00032] Como mostrado nos desenhos anexos, e como aqui mais detalhadamente descrito, a presente invenção é direcionada a um processo para prevenir ou tratar a miopia. Isso é obtido fornecendo uma fonte de energia pulsada com parâmetros de energia selecionados de modo a aumentar a temperatura do tecido ocular o suficiente para obter um efeito terapêutico ou profilático, mantendo a elevação média da temperatura do tecido ocular ao longo do tempo em um nível predeterminado ou abaixo de um nível predeterminado para não danificar permanentemente o tecido ocular.

[00033] Como indicado acima, a prevalência de miopia aumentou dramaticamente em todo o mundo nas últimas décadas. Estudos recentes mostraram que o desenvolvimento refrativo ou a miopia são influenciados por fatores ambientais, comportamentais e herdados. Os inventores acreditam que existem fatores biológicos modificáveis por trás do desenvolvimento de miopia simples adquirida. O laser micropulsado de diodo sublimiar (SDM) de baixa intensidade e alta densidade foi demonstrado pelos inventores para melhorar a função fisiológica e psicofísica do olho e nervo óptico em uma miríade de doenças progressivas crônicas da retina e glaucoma de ângulo aberto. A pesquisa indicou que o SDM faz isso normalizando a função da retina e a autorregulação por um

mecanismo referido pelos inventores como efeito de "redefinição para o padrão" ou homeotrofia. Ao direcionar e normalizar seletivamente a função do epitélio pigmentar da retina (RPE), que é o principal fator para a função e autorregulação da retina, a função biológica do RPE, se tornada anormal devido a causas ambientais ou outras, é redefinida para o padrão, ou retornada à função normal. Ao fazer isso, a progressão da doença é lenta, interrompida ou mesmo revertida. Os inventores acreditam que a terapia homeotrópica SDM, restaurando a fisiologia normal da retina e a autorregulação, deve retardar, interromper ou até reverter a progressão da miopia, e particularmente a miopia pediátrica, da mesma maneira que faz outras retinopatias e glaucoma progressivos crônicos. A experiência clínica e o uso em outros distúrbios oculares, incluindo retinopatia diabética, degeneração macular relacionada à idade, glaucoma e retinopatias herdadas, sugerem que a terapia homeotrópica eficaz do SDM deve ser robusta e renovável por tratamentos repetidos periodicamente.

[00034] Os inventores descobriram que a radiação eletromagnética, tal como na forma de vários comprimentos de onda de luz de laser, pode ser aplicada ao tecido retiniano de uma maneira que não destrua ou danifique o tecido enquanto alcança efeitos benéficos em doenças oculares. Acredita-se que isto pode ser devido, pelo menos em parte, à estimulação e ativação de proteínas de choque térmico e à facilitação do reparo de proteínas no tecido. Acredita-se que a criação de um curso do tempo térmico estimula a ativação ou produção da proteína de choque térmico e facilita o reparo da proteína sem causar nenhum dano.

[00035] O inventores descobriram que pode ser gerado um feixe de luz de laser que é terapêutico, mas subletal às células do tecido retiniana e evita assim a fotocoagulação prejudicial no tecido retiniana que provê um tratamento preventivo e protetor do tecido retiniana do olho. Vários parâmetros do feixe de luz devem ser levados em consideração e selecionados de forma que a combinação dos parâmetros selecionados atinja o efeito terapêutico sem danificar permanentemente o tecido. Esses parâmetros incluem comprimento de onda do laser, raio da fonte do laser, potência média do laser, duração de pulso total e ciclo de trabalho da sucessão de pulsos. Embora um feixe de luz de laser seja usado em uma modalidade particularmente preferida, outras fontes de energia pulsada, incluindo ultrassom, frequência ultravioleta, frequência de micro-ondas e semelhantes, com parâmetros de energia selecionados adequadamente, também podem ser usadas, mas não são tão convenientes no tratamento de distúrbios oculares e doenças, incluindo miopia, como outras doenças e distúrbios.

[00036] A seleção desses parâmetros pode ser determinada exigindo que a integral de Arrhenius para ativação da HSP seja maior que 1 ou unidade. As integrais de Arrhenius são usadas para analisar os impactos das ações no tecido biológico. Veja, por exemplo, *The CRC Handbook of Thermal Engineering*, ed. Frank Kreith, Springer Science and Business Media (2000). Ao mesmo tempo, os parâmetros selecionados não devem danificar permanentemente o tecido. Assim, a integral de Arrhenius para dano também pode ser usada, onde a integral de Arrhenius resolvida é menor que 1 ou unidade.

[00037] Alternativamente, as restrições do FDA/FCC sobre a deposição de energia por unidade de grama de tecido e o aumento da temperatura medido em períodos de minutos são satisfeitas de modo a evitar danos permanentes nos tecidos. Os requisitos do FDA/FCC sobre a deposição de energia e aumento de temperatura são amplamente utilizados e podem ser referenciados, por exemplo, em www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm073817.htm#attacha para fontes eletromagnéticas e Anastosio e P. LaRivero, ed., *Emerging Imaging Technologies*. CRC Press (2012), para fontes de ultrassom.

[00038] De um modo geral, a temperatura do tecido aumenta entre 6° C e 11° C pode criar efeito terapêutico, como ativando proteínas de choque térmico, mantendo a temperatura média do tecido por um período prolongado, como por vários minutos, como seis minutos, abaixo de uma temperatura predeterminada, como 6° C e até mesmo 1° C ou menos em determinadas circunstâncias, não danificará permanentemente o tecido.

[00039] A fotocoagulação da retina do sublimiar, por vezes referida como "limiar verdadeiro", da invenção é definida como aplicações a laser na retina biomicroscopicamente invisíveis no momento do tratamento. A fotocoagulação de "sublimiar verdadeiro", como resultado da presente invenção, é invisível e inclui tratamento a laser não discernível por qualquer outro meio conhecido, como FFA, FAF ou mesmo SD-OCT. A fotocoagulação de "sublimiar verdadeiro" é, portanto, definida como um tratamento a laser que não produz absolutamente nenhum dano retiniana detectável por qualquer meio no momento do tratamento ou a qualquer momento

posteriormente por meios conhecidos de detecção. Como tal, "sublimiar verdadeiro" é a ausência de lesões e outros danos e destruição dos tecidos. A invenção pode ser referida com mais precisão como fotoestimulação do que fotocoagulação devido à ausência de dano típico da fotocoagulação.

[00040] Vários parâmetros foram determinados para atingir a fotocoagulação eficaz com "sublimiar verdadeiro" ou "baixa intensidade". Isso inclui fornecer energia suficiente para produzir um tratamento eficaz à exposição ao laser na retina, mas não muito alto para criar danos ou destruição nos tecidos. As aplicações de laser com sublimiar verdadeiro podem ser aplicadas isoladamente ou para criar um objeto ou padrão geométrico de qualquer tamanho e configuração para minimizar a acumulação de calor, mas asseguram uma distribuição uniforme de calor e maximizam a dissipação de calor, usando um ciclo de trabalho baixo. O inventor descobriu como obter tratamento com laser da retina com limiar verdadeiro, terapeuticamente eficaz e inofensivo. O inventor também descobriu que a colocação de aplicações de laser sublimiar verdadeiro de forma confluyente e contígua na superfície da retina melhora e maximiza os benefícios terapêuticos do tratamento sem danos ou danos na retina.

[00041] Verificou-se que a intensidade ou potência de um feixe de laser de 810 nm de baixo ciclo de serviço entre 100 watts e 590 watts por centímetro quadrado é eficaz e segura. Uma intensidade ou potência particularmente preferida do feixe de luz de laser é de aproximadamente 250 a 350 watts por centímetro quadrado para um laser de diodos micropulsados de 810 nm.

[00042] As limitações de potência nos lasers de diodo micropulsados atuais exigem uma duração de exposição razoavelmente longa. Quanto maior a exposição ao laser, mais importante é a capacidade de dissipação de calor do ponto central em relação ao tecido não exposto nas margens do ponto do laser e em direção aos coriocabilares subjacentes. Assim, o feixe radiante de um laser de diodo de 810 nm deve ter uma duração de envelope de exposição de 500 milissegundos ou menos e, de preferência, aproximadamente 100-300 milissegundos. É claro que, se os lasers de diodo micropulsados se tornarem mais poderosos, a duração da exposição será diminuída de acordo. Será entendido que a duração do envelope de exposição é uma duração em que o raio laser micropulsado seria exposto ao mesmo ponto ou local da retina, embora o tempo real de exposição do tecido ao laser seja muito menor, pois o pulso da luz do laser tem menos de um milissegundo de duração e normalmente entre 50 microssegundos a 100 microssegundos.

[00043] A fototerapia invisível ou a fotocoagulação com sublimiar verdadeiro, de acordo com a presente invenção, pode ser realizada em vários comprimentos de onda da luz do laser, tais como de uma faixa de 532 nm a 1300 nm. O uso de um comprimento de onda diferente pode afetar a intensidade ou potência preferida do feixe de luz do laser e a duração do envelope de exposição para que o tecido retiniano não seja danificado, mas o efeito terapêutico é alcançado.

[00044] Outro parâmetro da presente invenção é o ciclo de trabalho (a frequência da sucessão de micropulsos, ou a duração do tempo de relaxamento térmico entre pulsos consecutivos). Verificou-se que o uso de um ciclo de trabalho de 10% ou superior ajustado para fornecer laser micropulsado a

uma irradiância em níveis de MPE semelhantes aumenta significativamente o risco de lesão celular letal. No entanto, ciclos de trabalho inferiores a 10% e, de preferência, aproximadamente 5% ou menos demonstraram aumento térmico adequado e tratamento no nível da célula RPE para estimular uma resposta biológica, mas permaneceram abaixo do nível esperado para produzir lesão celular letal, mesmo em fundos escuros pigmentados. Além disso, se o ciclo de trabalho for menor que 5%, a duração do envelope de exposição em alguns casos pode exceder 500 milissegundos.

[00045] Numa modalidade particularmente preferida, é utilizada a utilização de pequenas manchas de laser na retina. Isso se deve ao fato de pontos maiores poderem contribuir para uma distribuição desigual de calor e dissipação insuficiente de calor no grande ponto do laser na retina, causando danos aos tecidos ou até mesmo a destruição do tecido no centro do ponto maior do laser. Nesse uso, "pequeno" geralmente se aplica a pontos da retina com menos de 3 mm de diâmetro. No entanto, quanto menor o ponto da retina, mais ideal se torna a dissipação de calor e a aplicação uniforme de energia. Assim, na intensidade de potência e duração de exposição descritas acima, pequenos pontos, como 25-300 micrômetros de diâmetro, ou pequenas linhas geométricas ou outros objetos são preferidos, a fim de maximizar a distribuição de calor e a dissipação de calor para evitar danos aos tecidos.

[00046] Assim, os seguintes parâmetros-chave foram encontrados para criar um feixe de luz de laser micropulsado subletal inofensivo, "sublimiar verdadeiro", para atingir os objetivos da presente invenção, incluindo comprimento de onda ou frequência, ciclo de trabalho e duração de pulso. O feixe

de luz de laser deve ter um comprimento de onda maior que 532 nm para evitar efeitos fotoquímicos citotóxicos, como um comprimento de onda entre 550 nm e 1300 nm, e em uma modalidade particularmente preferida entre 810 nm e 1.000 nm. O ciclo de trabalho deve ser inferior a 10% e, de preferência, entre 2,5% e 5%. A duração da sucessão de pulsos ou o tempo de exposição deve estar entre 100 e 600 milissegundos. A intensidade ou a potência do feixe de luz de laser deve estar entre 100-590 watts por centímetro quadrado na retina ou aproximadamente 1 watt por ponto do laser para cada ponto de tratamento na retina. Isso é energia suficiente para produzir exposições a laser na retina entre 18-55 vezes a Exposição Máxima Permissível (MPE) e irradiância retiniana entre 100-590 W/cm². De preferência, é utilizado um pequeno tamanho de ponto para minimizar a acumulação de calor e garantir uma distribuição uniforme de calor dentro de um determinado ponto de laser, de modo a maximizar a dissipação de calor.

[00047] Usando os parâmetros anteriores, pode ser alcançado um tratamento de fototerapia "sublimiar verdadeiro" inofensivo, mas terapeuticamente eficaz, ou invisível, no qual a fotoestimulação retiniana de todas as áreas do RPE pode ser exposta à radiação laser e preservada e disponível para contribuir terapeuticamente. Verificou-se que a presente invenção produz os benefícios da fotocoagulação e fototerapia convencionais, evitando as desvantagens e complicações da fototerapia convencional. De acordo com a presente invenção, o médico pode aplicar o feixe de luz de laser para tratar toda a retina, incluindo áreas sensíveis, como a mácula e até a fóvea, sem criar perda visual ou outros danos. Isso não é

possível usando fototerapias convencionais, pois isso pode causar danos aos olhos ou até cegueira.

[00048] É pensamento convencional que danos e lesões nos tecidos devem ser criados para ter um efeito terapêutico. No entanto, os inventores descobriram que isso simplesmente não é o caso. Na ausência de dano retiniano induzido por laser, não há perda de tecido funcional da retina nem resposta inflamatória ao tratamento. Os efeitos adversos do tratamento são assim completamente eliminados e a retina funcional é preservada em vez de sacrificada. Isso pode produzir resultados superiores de acuidade visual em comparação com o tratamento convencional de fotocoagulação.

[00049] A presente invenção poupa a retina neurosensorial e é absorvida seletivamente pelo RPE. As teorias atuais da patogênese da doença vascular da retina envolvem especialmente citocinas, fatores vasoativos extracelulares potentes produzidos pelo RPE, como importantes mediadores da doença vascular da retina. A presente invenção direciona seletivamente e evita o acúmulo letal dentro do RPE. Assim, com a presente invenção, a capacidade do RPE tratado de participar de uma resposta terapêutica é preservada e até melhorada, em vez de eliminada, como resultado da destruição do RPE em terapias convencionais de fotocoagulação.

[00050] Observou-se que os efeitos clínicos das citocinas podem seguir uma "curva em forma de U", em que pequenas alterações fisiológicas na produção de citocinas, indicadas no lado esquerdo da curva, podem ter grandes efeitos clínicos comparáveis à terapia com doses elevadas (farmacológicas) (indicado pelo lado direito da curva). O uso de exposições subletais a laser de acordo com a presente invenção pode estar

funcionando no lado esquerdo da curva, onde a resposta ao tratamento pode se aproximar mais de um fenômeno "liga/desliga" em vez de uma resposta à dose. Isto pode explicar a eficácia clínica da presente invenção observada com baixas irradiâncias relatadas. Isso também é consistente com a experiência clínica e estudos in vitro de interação tecido-laser, em que o aumento da irradiância pode simplesmente aumentar o risco de dano térmico da retina sem melhorar o efeito terapêutico.

[00051] Outro mecanismo pelo qual se acredita que o SDM funcione é a ativação das proteínas de choque térmico (HSPs). Apesar de uma variedade quase infinita de possíveis anormalidades celulares, as células de todos os tipos compartilham um mecanismo comum e altamente conservado de reparo: as proteínas de choque térmico (HSPs). As HSPs são provocadas quase imediatamente, em segundos a minutos, por quase qualquer tipo de estresse ou lesão celular. Na ausência de lesão celular letal, as HSPs são extremamente eficazes em reparar e retornar a célula viável em direção a um estado funcional mais normal. Embora as HSPs sejam transitórias, geralmente atingindo o pico em horas e persistindo por alguns dias, seus efeitos podem ser duradouros. As HSPs reduzem a inflamação, um fator comum em muitos distúrbios da retina, incluindo retinopatia diabética (DR) e AMD.

[00052] O tratamento a laser induz a ativação da HSP e, no caso de tratamento da retina, altera e normaliza a expressão de citocinas da retina. Quanto mais repentino e severo o estresse celular não letal (como a irradiação a laser), mais rápida e robusta a ativação da HSP. Assim, uma ruptura dos picos térmicos repetitivos de baixa temperatura a

uma taxa de variação muito íngreme ($\sim 7^\circ \text{C}$ de elevação com cada micropulso de 100 μs , ou 70.000 $^\circ\text{C/s}$) produzida por cada exposição ao SDM é especialmente eficaz para estimular a produção de HSPs, particularmente em comparação à exposição não letal ao tratamento sublimiar com lasers de onda contínua, que pode duplicar apenas o aumento médio da temperatura do tecido.

[00053] Comprimentos de onda de laser abaixo de 532 nm produzem efeitos fotoquímicos cada vez mais citotóxicos. A 532 nm - 1300 nm, e particularmente 880 nm - 1.000 nm, o SDM produz estresse celular fototérmico, e não fotoquímico. Assim, o SDM é capaz de afetar o tecido, incluindo RPE, sem danificá-lo. Consistente com a ativação da HSP, o SDM produz efeitos clínicos imediatos, como melhora rápida e significativa na eletrofisiologia da retina, acuidade visual, acuidade visual de contraste e sensibilidade macular aprimorada medida por microperimetria, além de efeitos a longo prazo, como redução de DME e involução de neovascularização da retina.

[00054] Na retina, os benefícios clínicos do SDM são assim produzidos pela ativação fototérmica subletal do RPE HSP. Nas células de RPE disfuncional, o estímulo da HSP por SDM resulta em expressão de citocinas normalizadas e, conseqüentemente, melhora a estrutura e função da retina. Os efeitos terapêuticos dessa interação laser/tecido de "baixa intensidade" são amplificados pela aplicação de laser de "alta densidade", recrutando todo o RPE disfuncional na área direcionada, maximizando assim o efeito do tratamento. Estes princípios definem a estratégia de tratamento do SDM aqui descrita. A capacidade do SDM de produzir efeitos terapêuticos semelhantes às drogas e à fotocoagulação indica que o dano

retiniana induzido por laser (para outros efeitos que não o cautério) é desnecessário e não terapêutico; e, de fato, prejudicial por causa da perda da função da retina e incitação à inflamação.

[00055] Em virtude de as células que funcionam normalmente não precisarem de reparo, o estímulo da HSP nas células normais tenderia a não ter nenhum efeito clínico notável. A "patosseletividade" dos efeitos do laser no infravermelho próximo, tal como o SDM, afetando as células doentes, mas não afetando as normais em vários tipos de células, é consistente com as observações clínicas do SDM. Esta facilidade é fundamental para a adequação do SDM para o tratamento precoce e preventivo dos olhos com doença progressiva crônica e olhos com anormalidade mínima e disfunção mínima da retina. Finalmente, foi relatado que o SDM tem uma faixa terapêutica clinicamente ampla, singular entre as modalidades de laser da retina, consistente com as previsões do "National Maximum Standards Institute" de "exposição máxima permitida". Embora o SDM possa causar efeitos fototérmicos diretos, como desdobramento e desagregação de proteínas entrópicas, o SDM parece otimizado para estimulação clinicamente segura e eficaz de reparo retiniana mediado por HSP.

[00056] Como o SDM não produz dano retiniana induzido por laser (fotocoagulação), e não tem nenhum efeito adverso conhecido, e tem sido relatado como sendo um tratamento efetivo em vários distúrbios da retina (incluindo retinopatia diabética proliferativa (PDR) do edema macular diabético (DME), edema macular devido à oclusão da veia central da retina (BRVO), coriorretinopatia serosa central (CSR),

reversão da tolerância a drogas e tratamento profilático de retinopatias degenerativas progressivas, como degeneração macular relacionada à idade, doença de Stargard, distrofias cônicas e retinite pigmentosa. A segurança do SDM é tal que ele pode ser usado transfovealmente nos olhos com acuidade visual 20/20 para reduzir o risco de perda visual devido ao DME envolvendo a fóvea precoce.

[00057] Como observado anteriormente, enquanto a estimulação SDM de HSPs é inespecífica no que diz respeito ao processo da doença, o resultado do reparo mediado por HSP é, por sua natureza, específico do estado da disfunção. As HSPs tendem a consertar o que está errado, seja o que for. Assim, a eficácia observada de SDM em condições da retina é tão diferente quanto o BRVO, DME, PDR, CSR, retinopatia relacionada à idade e genética e NAMD tolerante ao fármaco. Conceitualmente, esse recurso pode ser considerado uma espécie de modo "Redefinir para Padrão" da ação do SDM. Para a ampla faixa de desordens nas quais a função celular é crítica, o SDM normaliza a função celular acionando um "redefinir" (para as "configurações padrão de fábrica") por meio de reparo celular mediado por HSP.

[00058] Os inventores descobriram que o tratamento de SDM de pacientes que sofrem de degeneração macular relacionada com a idade (AMD) pode retardar o progresso ou mesmo parar a progressão da AMD. A maioria dos pacientes apresentou melhora significativa na acuidade visual mesóptica logMAR funcional dinâmica e na acuidade visual do contraste mesóptico após o tratamento SDM. Acredita-se que SDM funciona direcionando, preservando e "normalizando" (indo para o normal) a função do epitélio pigmentar da retina (RPE).

[00059] SDM também demonstrou parar ou reverter as manifestações do estado da doença de retinopatia diabética sem danos associados ao tratamento ou efeitos adversos, apesar da persistência da diabetes mellitus sistêmica. Com base nisto, há uma teoria de que SDM pode funcionar induzindo um retorno a uma função celular mais normal e expressão de citocinas em células RPE afetadas por diabetes, análogo a pressionar o botão "redefinir" de um dispositivo eletrônico para restaurar as configurações padrão de fábrica. Com base nas informações e estudos anteriores, o tratamento SDM pode afetar diretamente a expressão de citocinas por meio da ativação da proteína de choque térmico (HSP) no tecido alvo.

[00060] Tal como indicado anteriormente, a fotoestimulação por laser micropulsado de diodo sublimar (SDM) foi eficaz na estimulação da reparação direta de proteínas levemente dobradas anormalmente no tecido ocular. Além da ativação da HSP, outra forma que pode ocorrer é porque os picos de temperatura causados pelos micropulsos na forma de um tempo térmico permitem a difusão da água dentro das proteínas e isso permite a quebra das ligações de hidrogênio peptídeo-peptídeo que impedem que a proteína volte ao seu estado nativo. A difusão da água nas proteínas resulta em um aumento no número de ligações de hidrogênio restritivas por um fator da ordem de mil. Assim, acredita-se que este processo pode ser aplicado a outras doenças também vantajosamente.

[00061] Como explicado anteriormente, a fonte de energia a ser aplicada ao tecido alvo terá parâmetros energéticos e operacionais que devem ser determinados e selecionados de modo a alcançar o efeito terapêutico ao mesmo tempo em que não danifica permanentemente o tecido. Usando

uma fonte de energia de feixe de luz, como um feixe de luz de laser, por exemplo, os parâmetros de comprimento de onda, ciclo de trabalho e duração da sucessão de pulsos total do laser devem ser levados em conta. Outros parâmetros que podem ser considerados incluem o raio da fonte de laser, bem como a potência média do laser. Ajustar ou selecionar um desses parâmetros pode ter um efeito em pelo menos um outro parâmetro.

[00062] As FIGURAS 1 e 2 ilustram gráficos que mostram a potência média em watts em comparação com o raio da fonte de laser (entre 0,1 cm e 0,4 cm) e a duração da sucessão de pulsos (entre 0,1 e 0,6 segundo). A FIG. 1A mostra um comprimento de onda de 880 nm, enquanto a FIG. 1B tem um comprimento de onda de 1.000 nm. Pode-se ver nestas figuras que a potência requerida diminui monotonicamente à medida que o raio da fonte diminui, à medida que a duração total da sucessão aumenta e à medida que o comprimento de onda diminui. Os parâmetros preferidos para o raio da fonte de laser são de 1 mm a 4 mm. Para um comprimento de onda de 880 nm, o valor mínimo de energia é de 0,55 watts, com um raio da fonte de laser de 1 mm e a duração total da sucessão de pulsos é de 600 milissegundos. O valor máximo de energia para o comprimento de onda de 880 nm é de 52,6 watts quando o raio da fonte do laser é de 4 mm e a duração total da sucessão de pulsos é de 100 milissegundos. No entanto, ao selecionar um laser com um comprimento de onda de 1.000 nm, o valor mínimo de energia é de 0,77 watts com raio de fonte laser de 1 mm e duração total da sucessão de pulsos de 600 milissegundos e um valor máximo de energia de 73,6 watts quando o raio é de 4 mm e a duração total do pulso é de 100 milissegundos. As potências de pico

correspondentes, durante um pulso individual, são obtidas das potências médias dividindo-se pelo ciclo de trabalho.

[00063] O volume da região de tecido a ser aquecido é determinado pelo comprimento de onda, o comprimento de absorção no tecido relevante e pela largura do feixe. A duração total do pulso e a potência média do laser determinam a energia total fornecida para aquecer o tecido, e o ciclo de trabalho da sucessão de pulsos fornece a potência associada de pico ou pico associada à potência média do laser. Preferivelmente, os parâmetros de energia da fonte de energia pulsada são selecionados de modo que aproximadamente 20 a 40 joules de energia sejam absorvidos por cada centímetro cúbico do tecido alvo.

[00064] Foi determinado que o tecido alvo pode ser aquecido até aproximadamente 11° C por um curto período de tempo, como menos de um segundo, para criar o efeito terapêutico da invenção, mantendo a temperatura média do tecido alvo em uma faixa de temperatura mais baixa, como menos de 6° C ou até mesmo 1° C ou menos por um período prolongado, como alguns minutos. A seleção do ciclo de trabalho e a duração total da sucessão de pulsos fornecem intervalos de tempo nos quais o calor pode se dissipar. Um ciclo de trabalho inferior a 10% e, preferivelmente entre 2,5% e 5%, com uma duração de pulso total entre 100 milissegundos e 600 milissegundos, foi considerado eficaz.

[00065] Verificou-se que o aumento médio da temperatura da região alvo desejada aumentando pelo menos 6° C e até 11° C, e de preferência aproximadamente 10° C, durante o período total de irradiação resulta na ativação da HSP. O controle da temperatura do tecido alvo é determinado escolhendo os

parâmetros de fonte e alvo, de modo que a integral da Arrhenius para ativação da HSP seja maior que 1, ao mesmo tempo garantindo a conformidade com os requisitos conservadores do FDA/FCC para evitar danos ou uma integral de Arrhenius de danos menor que 1.

[00066] A fim de atender às restrições conservadoras do FDA/FCC para evitar danos permanentes nos tecidos, os feixes de luz e outras fontes de radiação eletromagnética, ou aumento médio da temperatura do tecido alvo em qualquer período de seis minutos é de 1° C ou menos. Os tempos típicos de queda necessários para que a temperatura na região-alvo aquecida diminua por difusão térmica a partir de um aumento de temperatura de aproximadamente 10° C a 1° C quando o comprimento de onda é de 880 nm e o diâmetro da fonte é de 1 milímetro, o tempo de queda da temperatura é de 16 segundos. O tempo de queda da temperatura é de 107 segundos quando o diâmetro da fonte é de 4 mm. Quando o comprimento de onda é de 1.000 nm, o tempo de queda de temperatura é de 18 segundos quando o diâmetro da fonte é de 1 mm e 136 segundos quando o diâmetro da fonte é de 4 mm. Isso está bem dentro do tempo em que o aumento médio da temperatura é mantido ao longo de vários minutos, como 6 minutos ou menos. Enquanto a temperatura do tecido alvo é aumentada, tal como a aproximadamente 10 C, muito rapidamente, tal como em uma fração de segundo durante a aplicação da fonte de energia ao tecido, o ciclo de trabalho relativamente baixo provê períodos de tempo relativamente longos entre os pulsos de energia aplicados ao tecido e a duração da sucessão de pulsos relativamente curta asseguram a difusão e a queda de temperatura suficientes dentro de um período de tempo

relativamente curto compreendendo vários minutos, como 6 minutos ou menos, que não há dano tecidual permanente.

[00067] O modo da sucessão de pulsos do fornecimento de energia tem uma vantagem distinta sobre um único pulso ou modo gradual de fornecimento de energia, no que diz respeito à ativação das HSPs reparadoras e à facilitação do reparo das proteínas. Há duas considerações que entram nessa vantagem: primeiro, uma grande vantagem para a ativação da HSP e reparo da proteína em um modo de fornecimento de energia SDM vem da produção de uma temperatura de pico na ordem de 10°C. Este grande aumento na temperatura tem um grande impacto nas integrais de Arrhenius que descrevem quantitativamente o número de HSPs que são ativadas e a taxa de difusão de água nas proteínas, que facilita o reparo das proteínas. Isso ocorre porque a temperatura entra em um exponencial que tem um grande efeito de amplificação. Em segundo lugar, é importante que o aumento da temperatura não permaneça no valor alto (10° C ou mais) por muito tempo, porque então violaria os requisitos do FDA e FCC que, em períodos de minutos, o aumento médio da temperatura deve ser inferior a 1° C (ou no caso de ultrassom 6° C).

[00068] Um modo SDM de fornecimento de energia satisfaz exclusivamente estas duas considerações anteriores por escolha criteriosa da potência, tempo de pulso, intervalo de pulso e o volume da região alvo a ser tratada. O volume da região de tratamento entra porque a temperatura deve cair do seu alto valor da ordem de 10 °C muito rapidamente para que o aumento da temperatura média em longo prazo não exceda o limite do FDA/FCC em longo prazo de 6° C para frequências de ultrassom e

1° C ou menos para fontes de energia de radiação eletromagnética.

[00069] Com referência agora à FIG. 3, é mostrado um diagrama esquemático de um sistema para realizar o processo da presente invenção. O sistema, geralmente referido pelo número de referência 30, inclui um console de laser 32, tal como, por exemplo, o laser de diodos micropulsados de infravermelho próximo de 810 nm na modalidade preferida. O laser gera um feixe de luz de laser que é passado através da óptica, tal como uma lente ou máscara óptica ou uma pluralidade de lentes e/ou máscaras ópticas 34 conforme necessário. A óptica do projetor a laser 34 passa o feixe de luz modelada para um sistema/câmera de visualização óptica digital sem contato coaxial de campo amplo 36 para projetar a luz do feixe de laser no olho 38 do paciente. Ficará entendido que a caixa rotulada 36 pode representar tanto o projetor de feixe laser quanto um sistema de visualização/câmera, o qual pode na realidade compreender dois componentes diferentes em uso. O sistema de visualização/câmera 36 fornece informação para um monitor de visualização 40, que também pode incluir o hardware computadorizado, entrada e controle de dados, etc. necessários para manipular o laser 32, a óptica 34 e/ou os componentes de projeção/visualização 36.

[00070] Como discutido acima, o tratamento atual requer a aplicação de um grande número de pontos individuais de feixe de laser aplicados isoladamente no tecido alvo a ser tratado. Eles podem numerar centenas ou até milhares para a área de tratamento desejada. Isso é muito tempo intensivo e trabalhoso.

[00071] Com referência agora à FIG. 4, em uma modalidade, o feixe de luz de laser 42 é passado através de uma lente colimadora 44 e depois através de uma máscara 46. Em uma modalidade particularmente preferida, a máscara 46 compreende uma grade de difração. A grade de máscara/difração 46 produz um objeto geométrico ou mais tipicamente um padrão geométrico de múltiplos pontos de laser produzidos simultaneamente ou outros objetos geométricos. Isto é representado pelos múltiplos feixes de luz de laser marcados com o número de referência 48. Alternativamente, os múltiplos pontos de laser podem ser gerados por uma pluralidade de fios de fibra ótica. Qualquer método de geração de pontos de laser permite a criação de um número muito grande de pontos de laser simultaneamente em um campo de tratamento muito amplo, tal como consistindo de toda a retina. De fato, um número muito elevado de pontos de laser, talvez numerando em centenas, mesmo milhares ou mais, poderia cobrir todo o fundo ocular e toda a retina, incluindo a mácula e a fóvea, os vasos sanguíneos da retina e o nervo ótico. A intenção do processo na presente invenção é assegurar melhor cobertura completa e total e tratamento não poupando a retina pelo laser, a fim de melhorar a visão.

[00072] Usando recursos ópticos com um tamanho de recursos equivalente ao comprimento de onda do laser empregado, por exemplo, usando uma grade de difração, é possível aproveitar os efeitos mecânicos quânticos que permitem a aplicação simultânea de um número muito grande de pontos de laser por uma área alvo muito grande. Os pontos individuais produzidos por essas grades de difração são todos de geometria óptica semelhante ao feixe de entrada, com variação mínima de

potência para cada ponto. O resultado é uma pluralidade de pontos de laser com irradiância adequada para produzir uma aplicação de tratamento inofensiva, mas eficaz, simultaneamente em uma grande área alvo. A presente invenção também contempla o uso de outros objetos e padrões geométricos gerados por outros elementos ópticos difrativos.

[00073] A luz de laser que passa através da máscara 46 difrata, produzindo um padrão periódico a uma distância da máscara 46, mostrada pelos raios de laser marcados 48 na FIG. 4. O feixe de laser único 42 foi assim formado em múltiplos, até centenas ou até milhares, de raios laser individuais 48 de modo a criar o padrão desejado de pontos ou outros objetos geométricos. Estes feixes de laser 48 podem ser passados através de lentes adicionais, colimadores, etc. 50 e 52 para transmitir os feixes de laser e formar o padrão desejado na retina do paciente. Essas lentes adicionais, colimadores, etc. 50 e 52 podem ainda transformar e redirecionar os feixes de laser 48, conforme necessário.

[00074] Padrões arbitrários podem ser construídos controlando a forma, o espaçamento e o padrão da máscara óptica 46. O padrão e os pontos de exposição podem ser criados e modificados arbitrariamente conforme desejado, de acordo com os requisitos de aplicação por especialistas no campo da engenharia óptica. Técnicas fotolitográficas, especialmente as desenvolvidas no campo da fabricação de semicondutores, podem ser usadas para criar o padrão geométrico simultâneo de pontos ou outros objetos.

[00075] Embora centenas ou mesmo milhares de pontos de laser simultâneos possam ser gerados e criados e formados em padrões a serem aplicados ao tecido ocular, devido aos

requisitos de não superaquecimento do tecido ocular e, principalmente, da lente ocular, há restrições no número de pontos ou vigas de tratamento que podem ser utilizados simultaneamente de acordo com a presente invenção. Cada feixe ou ponto de laser individual requer uma potência média mínima durante a duração da frequência para ser eficaz. No entanto, ao mesmo tempo, o tecido ocular não pode exceder certos aumentos de temperatura sem ser danificado. Por exemplo, existe uma restrição de 4° C no aumento da temperatura da lente ocular, que definiria um limite superior à potência média que pode ser enviada através da lente para não superaquecer e danificar a lente do olho. Por exemplo, usando um laser de comprimento de onda de 810 nm, o número de pontos simultâneos gerados e usados pode variar de 1 e até 100 quando um ciclo de trabalho de 0,04 (4%) e uma duração total da frequência de 0,3 segundo (300 milissegundos) é usada para cobertura panretinal. A absorção pela água aumenta à medida que o comprimento de onda aumenta, resultando em aquecimento ao longo do caminho longo através do humor vítreo na frente da retina. Para comprimentos de onda mais curtos, por exemplo, 577 nm, o coeficiente de absorção na melanina do RPE pode ser maior e, portanto, a potência do laser pode ser menor. Por exemplo, a 577 nm a potência pode ser diminuída em um fator de 4 para que a invenção seja eficaz. Conseqüentemente, pode haver apenas um ponto de laser ou até aproximadamente 400 pontos de laser quando se utiliza a luz de laser de 577 nm, sem prejudicar ou danificar o olho.

[00076] A presente invenção pode usar uma infinidade de feixes de luz ou pontos terapêuticos gerados simultaneamente, como numeração em dezenas ou até centenas, pois os parâmetros

e a metodologia da presente invenção criam tratamento terapeuticamente eficaz, mas não destrutivo e não permanente, permitindo que os pontos de luz de laser sejam aplicados a qualquer parte da retina, incluindo a fóvea, enquanto as técnicas convencionais não são capazes de usar um grande número de pontos de laser simultâneos e geralmente são restritas a apenas um feixe de laser de tratamento, a fim de evitar exposição acidental de áreas sensíveis da retina, como a fóvea, pois elas serão danificadas pela exposição às metodologias convencionais de feixe de laser, que podem causar perda de visão e outras complicações.

[00077] A FIGGURA 5 ilustra esquematicamente um sistema que acopla múltiplas fontes de luz no subconjunto óptico que gera os padrões descritos anteriormente. Especificamente, este sistema 30' é semelhante ao sistema 30 descrito na FIG. 3 anterior. As principais diferenças entre o sistema alternativo 30' e o sistema anteriormente descrito 30 são a inclusão de uma pluralidade de consoles de laser 32, cujas saídas são cada uma alimentadas a um acoplador de fibra 54. O acoplador de fibra produz uma única saída que é passada na óptica do projetor a laser 34 conforme descrito no sistema anterior. O acoplamento da pluralidade de consoles de laser 32 em uma única fibra óptica é alcançado com um acoplador de fibra 54 como é conhecido na técnica. Outros mecanismos conhecidos para combinar múltiplas fontes de luz estão disponíveis e podem ser usados para substituir o acoplador de fibra aqui descrito.

[00078] Neste sistema 30' as múltiplas fontes de luz 32 seguem um caminho semelhante ao descrito no sistema anterior 30, isto é, colimado, difratado, recolimado e direcionado para

a retina com um mecanismo de direção. Neste sistema alternativo 30', o elemento difrativo deve funcionar de maneira diferente da que foi descrita anteriormente, dependendo do comprimento de onda da luz que passa através dele, o que resulta em um padrão ligeiramente variável. A variação é linear com o comprimento de onda da fonte de luz sendo difratado. Em geral, a diferença nos ângulos de difração é pequena o suficiente para que os diferentes padrões sobrepostos possam ser direcionados ao longo do mesmo caminho óptico através do mecanismo de direção 36 para a retina 38 para tratamento. A pequena diferença nos ângulos de difração afetará como o padrão de direção atinge a cobertura da retina.

[00079] Como o padrão resultante varia um pouco para cada comprimento de onda, um deslocamento sequencial para obter uma cobertura completa será diferente para cada comprimento de onda. Este deslocamento sequencial pode ser realizado em dois modos. No primeiro modo, todos os comprimentos de onda da luz são aplicados simultaneamente sem cobertura idêntica. Um padrão de direção de deslocamento para obter cobertura completa para um dos múltiplos comprimentos de onda é usado. Assim, enquanto a luz do comprimento de onda selecionado atinge uma cobertura completa da retina, a aplicação dos outros comprimentos de onda atinge uma cobertura incompleta ou sobreposta da retina. O segundo modo aplica sequencialmente cada fonte de luz de um comprimento de onda variável ou diferente com o padrão de direção adequado para alcançar uma cobertura completa da retina para esse comprimento de onda específico. Este modo exclui a possibilidade de tratamento simultâneo usando múltiplos comprimentos de onda, mas permite que o método óptico atinja cobertura idêntica para cada

comprimento de onda. Isso evita uma cobertura incompleta ou sobreposta para qualquer um dos comprimentos de onda ópticos.

[00080] Esses modos também podem ser misturados e combinados. Por exemplo, dois comprimentos de onda podem ser aplicados simultaneamente com um comprimento de onda atingindo uma cobertura completa e o outro atingindo uma cobertura incompleta ou sobreposta, seguido por um terceiro comprimento de onda aplicado sequencialmente e obtendo uma cobertura completa.

[00081] A FIGURA 6 ilustra esquematicamente ainda outra modalidade alternativa do sistema inventivo 30''. Este sistema 30'' é configurado geralmente o mesmo que o sistema 30 representado na FIG. 3. A principal diferença reside na inclusão de múltiplos canais de subconjuntos que geram padrões sintonizados em um comprimento de onda específico da fonte de luz. Vários consoles de laser 32 são dispostos em paralelo, cada um levando diretamente a sua própria óptica do projetor a laser 34. A óptica do projetor de laser de cada canal 58a, 58b, 58c compreende um colimador 44, máscara ou rede de difração 48 e re-colimadores 50, 52, como descrito em conjunto com a FIG. 4 anterior - todo o conjunto de lentes sintonizadas para o comprimento de onda específico gerado pelo console de laser correspondente 32. A saída de cada conjunto de óptica 34 é então direcionada para um divisor de feixe 56 para combinação com os outros comprimentos de onda. Versados na técnica sabem que um divisor de feixe usado em reverso pode ser usado para combinar múltiplos feixes de luz em uma única saída.

[00082] A saída combinada do canal a partir do divisor de feixe final 56c é então direcionada através da câmara 36, a

qual aplica um mecanismo de direção para permitir a cobertura completa da retina 38.

[00083] Neste sistema 30'', os elementos ópticos para cada canal são sintonizados para produzir o padrão exato especificado para o comprimento de onda do canal. Consequentemente, quando todos os canais são combinados e estão alinhados adequadamente, um único padrão de direção pode ser usado para obter uma cobertura completa da retina para todos os comprimentos de onda.

[00084] O sistema 30' pode usar tantos canais 58a, 58b, 58c, etc. e divisores de feixe 56a, 56b, 56c, etc., pois existem comprimentos de onda de luz sendo usados no tratamento.

[00085] A implementação do sistema 30'' pode tirar proveito de diferentes simetrias para reduzir o número de restrições de alinhamento. Por exemplo, os padrões de grade propostos são periódicos em duas dimensões e direcionados em duas dimensões para obter cobertura completa. Como resultado, se os padrões de cada canal forem idênticos, conforme especificado, o padrão real de cada canal não precisaria ser alinhado para o mesmo padrão de direção para obter cobertura completa para todos os comprimentos de onda. Cada canal só precisaria estar alinhado opticamente para conseguir uma combinação eficiente.

[00086] No sistema 30'', cada canal começa com uma fonte de luz 32, que pode ser de uma fibra óptica como em outras modalidades do subconjunto que gera padrões. Esta fonte de luz 32 é direcionada para o conjunto óptico 34 para colimação, difração, recolimação e direcionada para o divisor de feixe que combina o canal com a saída principal.

[00087] O campo da fotobiologia revela que diferentes efeitos biológicos podem ser alcançados pela exposição de

tecidos alvo a lasers de diferentes comprimentos de onda. O mesmo também pode ser alcançado pela aplicação consecutiva de múltiplos lasers de comprimento de onda diferente ou igual em sequência com períodos de tempo variáveis de separação e/ou com diferentes energias irradiantes. A presente invenção prevê o uso de múltiplos comprimentos de onda de laser, luz ou radiante (ou modos) aplicados simultaneamente ou em sequência para maximizar ou personalizar os efeitos de tratamento desejados. Este método também minimiza os potenciais efeitos prejudiciais. Os métodos e sistemas ópticos ilustrados e descritos anteriormente fornecem a aplicação simultânea ou sequencial de múltiplos comprimentos de onda.

[00088] A invenção aqui descrita é geralmente segura para tratamento panretinal e/ou trans-foveal. No entanto, é possível que um usuário, isto é, cirurgião, esteja se preparando para limitar o tratamento a uma área específica da retina onde estão localizados marcadores de doenças ou para impedir o tratamento em uma área específica com pigmentação mais escura, como tecido cicatricial. Neste caso, a câmera 36 pode ser equipada com uma abertura de íris 72 configurada para ampliar ou estreitar seletivamente a abertura através da qual a luz é direcionada para o olho 38 do paciente. A FIG. 7 ilustra uma abertura 74 em uma câmera 36 equipada com essa abertura de íris 72. Alternativamente, a abertura da íris 72 pode ser substituída ou suplementada por uma tela de cristal líquido (LCD) 76. O LCD 76 atua como uma abertura dinâmica, permitindo que cada pixel no visor transmita ou bloqueie a luz que passa através dele. Um tal LCD 76 é representado na FIG. 8.

[00089] De preferência, qualquer um dos sistemas inventivos 30, 30', 30'' inclui uma exibição em uma interface de usuário com uma imagem ao vivo da retina, como pode ser visto através da câmera 36. A interface do usuário pode incluir uma sobreposição dessa imagem ao vivo da retina para selecionar áreas onde a luz de tratamento será limitada ou excluída pela abertura da íris 72 e/ou pelo LCD 76. O usuário pode desenhar um contorno na imagem ao vivo como em uma tela de toque e depois selecionar dentro ou fora desse contorno para ter cobertura limitada ou excluída.

[00090] A título de exemplo, se o usuário identificar tecido cicatricial na retina que deve ser excluído do tratamento, ele traçará um contorno ao redor do tecido cicatricial e marcará o interior desse contorno para exclusão do tratamento a laser. O sistema de controle e a interface do usuário enviarão o sinal de controle adequado ao LCD 76 para bloquear a luz de tratamento projetada através dos pixels sobre o tecido cicatricial selecionado. O LCD 76 fornece um benefício adicional de ser útil para atenuar regiões do padrão projetado. Esse recurso pode ser usado para limitar a potência de pico de certos pontos dentro do padrão. A limitação do pico de potência de certos pontos no padrão com a maior potência possível pode ser usada para tornar o poder de tratamento mais uniforme na retina.

[00091] Como alternativa, o cirurgião pode usar o monitor do fundo para delinear uma área da retina a ser tratada ou evitada; e a área designada então tratada ou evitada por software direcionando as vigas de tratamento para tratar ou evitar as referidas áreas sem necessidade ou uso de um diafragma de LCD 76 obstrutivo.

[00092] Tipicamente, o sistema da presente invenção incorpora um sistema de orientação para garantir o tratamento completo e total da retina com fotoestimulação da retina. Este sistema de orientação deve ser diferenciado dos sistemas tradicionais de orientação a laser da retina, empregados para direcionar o tratamento a um local específico da retina; e para direcionar o tratamento para longe de locais sensíveis, como a fóvea que seria danificada pelo tratamento a laser convencional, como o método de tratamento da presente invenção é inofensivo, toda a retina, incluindo a fóvea e até o nervo óptico, pode ser tratada. Além disso, a proteção contra perda visual acidental por movimento acidental do paciente não é uma preocupação. Em vez disso, o movimento do paciente afetaria principalmente a orientação no rastreamento da aplicação da luz de laser para garantir uma cobertura adequada. Os sistemas de fixação/rastreamento/registro que consistem em um alvo de fixação, mecanismo de rastreamento e vinculado à operação do sistema são comuns em muitos sistemas de diagnóstico oftalmológico e podem ser incorporados na presente invenção.

[00093] Em uma modalidade particularmente preferida, o padrão geométrico dos pontos de laser simultâneos é deslocado sequencialmente de modo a conseguir um tratamento confluyente e completo da superfície retiniana. Embora um segmento da retina possa ser tratado de acordo com a presente invenção, mais idealmente toda a retina será tratada dentro de uma sessão de tratamento. Isso é feito de maneira a economizar tempo, colocando uma pluralidade de pontos sobre todo o fundo ocular de uma só vez. Esse padrão de pontos simultâneos é varrido, deslocado ou redirecionado como um arranjo inteiro

sequencialmente, de modo a cobrir toda a retina em uma única sessão de tratamento.

[00094] Isso pode ser feito de maneira controlada usando um mecanismo de varredura óptica 60. As FIGS. 9 e 10 ilustram um mecanismo de varredura óptica 60 que pode ser utilizado na forma de um espelho MEMS, com uma base 62 com controladores 64 e 66 acionados eletronicamente que servem para inclinar e movimentar o espelho 68 à medida que a eletricidade é aplicada e removida do mesmo. A aplicação de eletricidade ao controlador 64 e 66 faz com que o espelho 68 se mova e, assim, o padrão simultâneo de pontos de laser ou outros objetos geométricos refletidos nele se movem de acordo na retina do paciente. Isto pode ser feito, por exemplo, de maneira automatizada, utilizando um programa de software eletrônico para ajustar o mecanismo de varredura óptica 60 até que a cobertura completa da retina, ou pelo menos a porção da retina desejada a ser tratado, seja exposta ao fototerapia. O mecanismo de varredura óptica também pode ser um sistema de espelho galvo de varredura de pequeno diâmetro de feixe, ou sistema semelhante, tal como o distribuído pela Thorlabs. Tal sistema é capaz de varrer os lasers no padrão de deslocamento desejado.

[00095] Uma vez que os parâmetros da presente invenção determinam que a energia radiante ou luz de laser aplicada não é destrutiva ou prejudicial, o padrão geométrico de pontos de laser, por exemplo, pode ser sobreposto sem destruir o tecido ou criar nenhum dano permanente. Contudo, em uma modalidade particularmente preferida, como ilustrado na FIG. 11, o padrão de pontos é compensado em cada exposição de modo a criar espaço entre a exposição imediatamente anterior para permitir

a dissipação de calor e evitar a possibilidade de dano por calor ou destruição de tecido. Assim, como ilustrado na FIG. 11, o padrão, ilustrado para fins exemplificativos como uma grade de dezesseis pontos, é compensado por cada exposição, de tal modo que os pontos de laser ocupam um espaço diferente das exposições anteriores. Será entendido que a utilização diagramática de círculos ou pontos vazios, bem como pontos preenchidos, serve apenas para ilustrar exposições anteriores e subsequentes do padrão de pontos para a área, de acordo com a presente invenção. O espaçamento dos pontos de laser evita o superaquecimento e danos ao tecido. Será entendido que isso ocorre até que toda a retina, a metodologia preferida, receba fototerapia ou até que o efeito desejado seja alcançado. Isto pode ser feito, por exemplo, por um mecanismo de varredura, tal como aplicando torque eletrostático a um espelho microusinado, como ilustrado nas FIGS. 9 e 10. Combinando o uso de pequenos pontos de laser de retina separados por áreas livres de exposição, evitando o acúmulo de calor e grades com um grande número de pontos por lado, é possível tratar de forma não traumática e invisível grandes áreas alvo com durações de exposição curtas muito mais rapidamente que é possível com as tecnologias atuais.

[00096] Repetindo ou redirecionando rápida e sequencialmente o redirecionamento de todo arranjo de grade ou objetos geométricos aplicado simultaneamente, pode-se obter uma cobertura completa do alvo, tal como uma retina humana, rapidamente, sem lesão tecidual térmica. Esse deslocamento pode ser determinado por algoritmos para garantir o tempo de tratamento mais rápido e o menor risco de danos devido ao

tecido térmico, dependendo dos parâmetros do laser e da aplicação desejada.

O seguinte foi modelado usando a aproximação de Fraunhofer. Com uma máscara com uma matriz quadrada de nove por nove, com um raio de abertura de 9 µm, um espaçamento de abertura de 600 µm, usando um laser de comprimento de onda de 890 nm, com uma separação máscara-lente de 75 mm e máscara secundária de 2,5 mm por 2,5 mm, os seguintes parâmetros produzirão uma grade com dezenove pontos por lado separados por 133 µm com um raio de tamanho de ponto de 6 µm. O número de exposições "m" necessárias para tratar (cobrir confluentemente com aplicações de pontos pequenos) dado o comprimento lateral da área desejada "A", dados pontos de padrão de saída por lado quadrado "n", separação entre pontos "R", raio local "r" "e o comprimento do lado quadrado desejado para tratar a área "A" pode ser dado pela seguinte fórmula:

$$m = \frac{A}{nR} \text{ piso} \left(\frac{R}{2r} \right)^2$$

[00097] Com a configuração anterior, pode-se calcular o número de operações m necessárias para tratar diferentes áreas de campo de exposição. Por exemplo, uma área de 3 mm x 3 mm, que é útil para tratamentos, exigiria 98 operações de compensação, exigindo um tempo de tratamento de aproximadamente trinta segundos. Outro exemplo seria uma área de 3 cm x 3 cm, representando toda a superfície retiniana humana. Para uma área de tratamento tão grande, um tamanho de máscara secundária muito maior de 25 mm por 25 mm poderia ser usado, produzindo uma grade de tratamento de 190 pontos por lado separada por 133 µm com um raio de tamanho de ponto de 6 µm. Uma vez que o tamanho da máscara secundária foi aumentado

pelo mesmo fator que a área de tratamento desejada, o número de operações de deslocamento de aproximadamente 98 e, portanto, o tempo de tratamento de aproximadamente trinta segundos é constante. Esses tempos de tratamento representam uma redução de pelo menos dez a trinta vezes nos tempos de tratamento em comparação com os métodos atuais de aplicações sequenciais individuais de pontos a laser. Tamanhos de campo de 3 mm permitiriam, por exemplo, o tratamento de toda a mácula humana em uma única exposição, útil para o tratamento de condições de cegueira comuns, tais como edema macular diabético e degeneração macular relacionada à idade. Realizar todos os 98 ajustes sequenciais garantiria a cobertura total da mácula.

[00098] Naturalmente, o número e o tamanho dos pontos retiniais produzidos em um arranjo de padrões simultâneos podem ser fácil e altamente variados, de modo que o número de operações de deslocamento sequencial necessárias para completar o tratamento possa ser facilmente ajustado, dependendo dos requisitos terapêuticos da aplicação dada.

[00099] Além disso, em virtude das pequenas aberturas empregadas na grade ou máscara de difração, pode ser observado um comportamento mecânico quântico que permite a distribuição arbitrária da energia de entrada do laser. Isso permitiria a geração de quaisquer formas ou padrões geométricos arbitrários, como uma pluralidade de pontos no padrão de grade, linhas ou qualquer outro padrão desejado. Outros métodos que geram formas geométricas ou padrões, tais como o uso de múltiplas fibras ou microlentes de fibra óptica, também podem ser usados na presente invenção. A economia de tempo do uso de projeção simultânea de formas ou padrões geométricos

permite os campos de tratamento de novo tamanho, como a área de 1,2 cm² para realizar o tratamento retiniano completo, em um único ambiente clínico ou sessão de tratamento.

[000100] Com referência agora às FIGS. 12 e 13, em vez de um padrão geométrico de pequenos pontos de laser, a presente invenção contempla o uso de outros objetos ou padrões geométricos. Por exemplo, pode ser criada uma única linha 70 de luz de laser, formada continuamente ou por meio de uma série de pontos estreitamente espaçados. Um mecanismo de varredura óptico de deslocamento pode ser usado para digitalizar sequencialmente a linha sobre uma área, ilustrada pela seta para baixo na FIG. 12. Com referência agora à FIG. 13, o mesmo objeto geométrico de uma linha 70 pode ser girado, como ilustrado pelas setas, de modo a criar um campo circular de fototerapia. O potencial negativo desta abordagem, no entanto, é que a área central será repetidamente exposta e poderá atingir temperaturas inaceitáveis. Isso pode ser superado, no entanto, aumentando o tempo entre as exposições ou criando uma folga na linha de forma que a área central não seja exposta.

[000101] As limitações de potência nos lasers de diodo pulsados atuais exigem uma duração de exposição razoavelmente longa. Quanto maior a exposição, mais importante é a capacidade de dissipação de calor do ponto central em relação ao tecido não exposto nas margens do ponto do laser e em direção aos coriôcapilares subjacentes como a retina. Assim, o feixe de luz de laser pulsado de um laser de diodo de 810 nm deve ter uma duração de envelope de exposição de 500 milissegundos ou menos e, preferivelmente, aproximadamente 300 milissegundos. É claro que, se os lasers de diodo

micropulsados se tornarem mais poderosos, a duração da exposição deve ser diminuída de acordo.

[000102] Além das limitações de potência, outro parâmetro da presente invenção é o ciclo de trabalho ou a frequência da sucessão de micropulsos ou o comprimento do tempo de relaxamento térmico entre pulsos consecutivos. Verificou-se que o uso de um ciclo de trabalho de 10% ou superior ajustado para fornecer laser micropulsado a uma irradiância em níveis de MPE semelhantes aumenta significativamente o risco de lesão celular letal. No entanto, ciclos de menos de 10%, e preferivelmente 5% ou menos, demonstram aumento térmico e tratamento adequados no nível da célula MPE para estimular uma resposta biológica, mas permanecem abaixo do nível esperado para produzir lesão celular letal, mesmo em fundos escuros pigmentados. Quanto menor o ciclo de trabalho, no entanto, maior a duração do envelope de exposição e, em alguns casos, pode exceder 500 milissegundos.

[000103] Cada micropulso dura uma fração de milissegundos, normalmente entre 50 microssegundos e 100 microssegundos de duração. Assim, para a duração do envelope de exposição de 300 a 500 milissegundos e em um ciclo de trabalho de menos de 5%, há uma quantidade significativa de tempo gasto entre os micropulsos para permitir o tempo de relaxamento térmico entre pulsos consecutivos. Tipicamente, é necessário um atraso entre 1 e 3 milissegundos e, preferivelmente, aproximadamente 2 milissegundos, do tempo de relaxamento térmico entre pulsos consecutivos. Para um tratamento adequado, as células retiniais são tipicamente expostas ou atingidas pela luz de laser entre 50 e 200 vezes e, preferivelmente, entre 75 e 150 em cada local. Com os 1 a 3 milissegundos de tempo de

relaxação ou de intervalo, o tempo total de acordo com as modalidades descritas anteriormente para tratar uma dada área ou, mais particularmente, os locais na retina que estão sendo expostos aos pontos de laser está entre 200 milissegundos e 500 milissegundos, em média. O tempo de relaxamento térmico é necessário para não superaquecer as células dentro desse local ou ponto e para evitar que as células sejam danificadas ou destruídas. Embora períodos de tempo de 200 a 500 milissegundos não pareçam longos, dado o pequeno tamanho dos pontos de laser e a necessidade de tratar uma área relativamente grande da retina, o tratamento de toda a mácula ou de toda a retina pode levar uma quantidade significativa de tempo, particularmente da perspectiva de um paciente em tratamento.

[000104] Por conseguinte, a presente invenção pode utilizar o intervalo entre aplicações consecutivas de luz de laser no mesmo local (tipicamente entre 1 a 3 milissegundos) para aplicar a luz a uma segunda área de tratamento, ou áreas adicionais, da retina e/ou fóvea que é espaçada da primeira área de tratamento. Os feixes de laser são devolvidos ao primeiro local de tratamento, ou locais de tratamento anteriores, dentro do intervalo de tempo predeterminado, de modo a proporcionar tempo de relaxamento térmico suficiente entre pulsos consecutivos, mas também tratar suficientemente as células nesses locais ou áreas adequadamente, aumentando suficientemente a temperatura dessas células ao longo do tempo aplicando repetidamente a luz de laser a esse local de modo a alcançar os benefícios terapêuticos desejados da invenção.

[000105] É importante retornar a um local tratado anteriormente dentro de 1-3 milissegundos e, de preferência,

aproximadamente 2 milissegundos, para permitir que a área esfrie o suficiente durante esse período, mas também para tratá-la dentro da janela de tempo necessária. Por exemplo, não se pode esperar um ou dois segundos e depois retornar a uma área previamente tratada que ainda não recebeu o tratamento completo necessário, pois o tratamento não será tão eficaz ou talvez nem seja eficaz. No entanto, durante esse intervalo de tempo, tipicamente cerca de 2 milissegundos, pelo menos uma outra área e tipicamente múltiplas áreas, podem ser tratados com uma aplicação de luz de laser, uma vez que os pulsos de luz de laser são tipicamente de 50 microssegundos a 100 microssegundos de duração. O número de áreas adicionais que podem ser tratadas é limitado apenas pela duração do micropulso e pela capacidade de mover de forma controlada os feixes de luz de laser de uma área para outra. Atualmente, cerca de quatro áreas adicionais que estão suficientemente espaçadas umas das outras podem ser tratadas durante os intervalos de relaxamento térmico começando com uma primeira área de tratamento. Assim, múltiplas áreas podem ser tratadas, pelo menos parcialmente, durante o envelope de exposição de 200 a 500 milissegundos para a primeira área. Assim, em um único intervalo de tempo, em vez de apenas 100 pontos de luz simultâneos serem aplicados a uma área de tratamento, aproximadamente 500 pontos de luz podem ser aplicados durante esse intervalo de tempo em diferentes áreas de tratamento. Este seria o caso, por exemplo, de um feixe de luz de laser com um comprimento de onda de 810 nm. Para comprimentos de onda mais curtos, como 570 nm, até mesmo um número maior de locais individuais pode ser exposto aos feixes de laser para criar pontos de luz. Assim, em vez de um máximo

de aproximadamente 400 pontos simultâneos, aproximadamente 2.000 pontos poderiam ser cobertos durante o intervalo entre os tratamentos com micropulso para uma determinada área ou localização.

[000106] Como mencionado acima, tipicamente, cada local tem entre 50 e 200 e, mais tipicamente, entre 75 e 150, aplicações leves aplicadas ao longo da duração do envelope de exposição (tipicamente 200 a 500 milissegundos) para alcançar o tratamento desejado. De acordo com uma modalidade da presente invenção, a luz de laser seria reaplicada a áreas previamente tratadas em sequência durante os intervalos de tempo de relaxamento para cada área ou localização. Isto ocorreria repetidamente até que um número predeterminado de aplicações de luz de laser em cada área a ser tratada fosse alcançado.

[000107] Isto é ilustrado esquematicamente nas FIGS. 14A-14D. A FIG. 14A ilustra com círculos sólidos uma primeira área com luz de laser aplicada a ela como uma primeira aplicação. Os feixes de laser são deslocados ou microsdeslocados para uma segunda área de exposição, seguidos por uma terceira área de exposição e uma quarta área de exposição, como ilustrado na FIG. 14B, até que os locais na primeira área de exposição necessitem ser novamente tratados por meio de luz de laser aplicada novamente dentro do intervalo de tempo de relaxamento térmico. Os locais dentro da primeira área de exposição teriam então a luz de laser reaplicada, como ilustrado na FIG. 14C. Exposições secundárias ou subseqüentes ocorreriam em cada área de exposição, como ilustrado na FIG. 14D pelos pontos ou círculos cada vez mais sombreados até que o número desejado de exposições ou golpes ou aplicações de luz tenha sido alcançado para tratar terapeuticamente estas áreas,

ilustradas diagramaticamente pelos círculos em preto na área de exposição 1 na FIG. 14D. Quando uma primeira área de exposição ou área anterior for concluída, isso permite que o sistema adicione uma área de exposição adicional, processo esse que é repetido até que toda a área da retina a ser tratada tenha sido totalmente tratada. Deve ser entendido que o uso de círculos sólidos, círculos de linha quebrada, círculos parcialmente sombreados e círculos totalmente sombreados são apenas para fins explicativos, como de fato a exposição da luz de laser de acordo com a presente invenção é invisível e não detectável tanto ao olho humano quanto por dispositivos e técnicas de detecção conhecidos.

[000108] Áreas de exposição adjacentes devem ser separadas por pelo menos uma distância mínima predeterminada para evitar danos térmicos ao tecido. Tal distância é de pelo menos 0,5 de diâmetro da localização ou área tratada imediatamente precedente e mais preferivelmente entre 1 e 2 distâncias de diâmetro. Tal espaçamento refere-se aos locais realmente tratados em uma área de exposição anterior. É contemplado pela presente invenção que uma área relativamente grande pode realmente incluir múltiplas áreas de exposição que são deslocadas de uma maneira diferente da ilustrada na FIG. 14. Por exemplo, as áreas de exposição podem compreender as linhas finas ilustradas nas FIGS. 12 e 13, que seriam repetidamente expostas em sequência até que todas as áreas necessárias estivessem totalmente expostas e tratadas. De acordo com a presente invenção, isso pode compreender uma área limitada da retina, toda a mácula ou tratamento panmacular ou toda a retina, incluindo a fóvea. No entanto, devido à metodologia da presente invenção, o tempo necessário para tratar essa área

da retina a ser tratada ou toda a retina é significativamente reduzido, tal como por um fator de 4 ou 5 vezes, de tal modo que uma única sessão de tratamento leva muito menos tempo para que o médico e o paciente não precisem ficar desconfortáveis por um período tão longo de tempo.

[000109] De acordo com esta modalidade da invenção de aplicar um ou mais feixes de tratamento à retina de uma só vez, e mover os feixes de tratamento para uma série de novos locais, então devolver os feixes para retratar o mesmo local ou área repetidamente também requer menos energia em comparação com a metodologia de manter os feixes de laser nos mesmos locais ou área durante toda a duração do envelope de exposição. Com referência às FIGS. 15 a 17, existe uma relação linear entre o comprimento do pulso e a potência necessária, mas existe uma relação logarítmica entre o calor gerado.

[000110] Com referência à FIG. 15, é apresentado um gráfico em que o eixo x representa o Log da potência média em watts e o eixo y representa o tempo de tratamento, em segundos. A curva inferior é para tratamento panmacular e a curva superior é para tratamento panretinal. Isso seria para um feixe de luz de laser com um tempo de micropulsos de 50 microssegundos, um período de 2 milissegundos de período de tempo entre os pulsos e a duração da sucessão em um ponto de 300 milissegundos. As áreas de cada ponto da retina são de 100 microns, e a potência do laser para esses pontos de 100 microns na retina é de 0,74 watts. A área panmacular é de 0,55 cm², exigindo 7.000 pontos panmaculares totais e a área panretinal é de 3,30 cm², exigindo 42.000 pontos de laser para cobertura total. Cada ponto de RPE requer uma energia mínima para que o seu mecanismo de reposição seja adequadamente ativado, de acordo com a presente

invenção, a saber, 38,85 joules para panmacular e 233,1 joules para panretinal. Como seria de esperar, quanto menor o tempo de tratamento, maior a potência média necessária. No entanto, existe um limite superior na potência média permitida, o que limita o quão curto o tempo de tratamento pode ser.

[000111] Como mencionado anteriormente, não há apenas restrições de energia em relação à luz de laser disponível e usada, mas também com relação à quantidade de energia que pode ser aplicada no olho sem danificar o tecido ocular. Por exemplo, o aumento de temperatura na lente do olho é limitado, tal como entre 4°C, de modo a não sobreaquecer e danificar a lente, tal como causar cataratas. Assim, uma potência média de 7,52 watts poderia elevar a temperatura da lente para aproximadamente 4°C. Esta limitação de potência aumenta o tempo mínimo de tratamento.

[000112] Contudo, com referência à FIG. 16, a potência total por pulso requerida é menor no caso do microdeslocamento de mover repetida e sequencialmente os pontos de laser e regressar para locais previamente tratados, de modo que a energia total distribuída e a potência média total durante o tempo de tratamento sejam as mesmas. As FIGS. 16 e 17 mostram como a potência total depende do tempo de tratamento. Isto é apresentado na FIG. 16 para tratamento panmacular e na FIG. 17 para tratamento panretinal. A linha ou curva superior e sólida representa a modalidade onde não existem microdeslocamentos aproveitando o intervalo de tempo de relaxamento térmico, tal como descrito e ilustrado na FIG. 11, enquanto que a linha tracejada inferior representa a situação para tais microdeslocamentos, tal como descrito e ilustrado na FIG. 14. As FIGS. 16 e 17 mostram que, para um dado tempo de

tratamento, a potência total de pico é menor com os microdeslocamentos que sem os microdeslocamentos. Isto significa que menos energia é necessária para um dado tempo de tratamento, utilizando a modalidade do microdeslocamento da presente invenção. Alternativamente, a potência de pico permitida pode ser usada com vantagem, reduzindo o tempo total de tratamento.

[000113] Assim, de acordo com as FIGS. 15 a 17, uma potência de log de 1,0 (10 watts) exigiria um tempo total de tratamento de 20 segundos, utilizando a modalidade do microdeslocamento da presente invenção, como aqui descrito. Isso levaria mais de 2 minutos sem os microdeslocamentos e, em vez disso, deixaria os feixes de luz micropulsados no mesmo local ou área durante toda a duração do envelope de tratamento. Existe um tempo mínimo de tratamento de acordo com a potência. No entanto, este tempo de tratamento com microdeslocamento é muito menor que sem microdeslocamento. Uma vez que a potência do laser requerido é muito menor com o microdeslocamento, é possível aumentar a potência em alguns casos, a fim de reduzir o tempo de tratamento para uma dada área de tratamento da retina. O produto do tempo de tratamento e a potência média são fixados para uma dada área de tratamento, de modo a conseguir o tratamento terapêutico de acordo com a presente invenção. Isto pode ser implementado, por exemplo, aplicando um número maior de feixes ou pontos terapêuticos de luz de laser simultaneamente a uma potência reduzida. Evidentemente, uma vez que os parâmetros da luz de laser são selecionados para serem terapêuticamente eficazes, mas não destrutivos ou permanentemente prejudiciais para as células, não são necessários feixes de orientação ou rastreamento, apenas os

feixes de tratamento, uma vez que todas as áreas da retina, incluindo a fóvea, podem ser tratadas de acordo com a presente invenção. De fato, em uma modalidade particularmente preferida, toda a retina, incluindo a fóvea, é tratada de acordo com a presente invenção, o que simplesmente não é possível usando técnicas convencionais.

[000114] Devido às características únicas da presente invenção, permitindo um único conjunto de parâmetros de laser otimizados, que não são significativamente influenciados pela opacidade da mídia, pelo espessamento da retina ou pela pigmentação do fundo, é permitida uma interface de usuário simplificada. Embora os controles operacionais possam ser apresentados e funcionem de várias maneiras diferentes, o sistema permite uma interface de usuário muito simplificada que pode empregar apenas duas funções de controle. Ou seja, um botão "ativar", em que uma única depressão desse botão enquanto estiver em "espera" atuaria e iniciaria o tratamento. Uma pressão desse botão durante o tratamento permitiria a interrupção prematura do tratamento e o retorno ao modo "espera". A atividade da máquina pode ser identificada e exibida, como por um LED adjacente ou dentro do botão. Uma segunda função controlada pode ser um botão de "tamanho do campo". Um único pressionamento desse botão pode programar a unidade para produzir, por exemplo, um ponto focal de 3 mm ou um campo "macular". Uma segunda depressão desse botão pode programar a unidade para produzir um ponto de 6 mm ou "pólo posterior". Uma terceira depressão deste botão pode programar a unidade para produzir uma "retina panorâmica" ou área de cobertura panorâmica da retina panorâmica de aproximadamente 160°-220°. A rotação manual desse botão pode produzir vários

tamanhos de campos pontuais entre eles. Dentro de cada tamanho de campo, a densidade e a intensidade do tratamento seriam idênticas. A variação do tamanho do campo seria produzida por máscaras ou aberturas ópticas ou mecânicas, como as aberturas de íris ou LCD descritas abaixo.

[000115] O software de fixação pode monitorar a imagem exibida do fundo ocular. Antes de iniciar o tratamento de um ponto de referência do fundo, como o nervo óptico ou qualquer parte ou característica de qualquer olho do paciente (assumindo ortoporia), poderia ser marcado pelo operador na tela do monitor. O tratamento poderia ser iniciado e o software monitoraria a imagem do fundo ou qualquer outra imagem registrada em qualquer parte do olho do paciente (assumindo ortoporia) para garantir a fixação adequada. Uma quebra na fixação interromperia automaticamente o tratamento. Uma quebra na fixação pode ser detectada opticamente; ou pela interrupção dos feixes de infravermelho de baixa energia projetados paralelamente às margens externas do feixe de tratamento e nas margens externas do feixe de tratamento pela borda da pupila. O tratamento seria retomado automaticamente até a conclusão assim que a fixação fosse estabelecida. Na conclusão do tratamento, determinada pela conclusão da distribuição confluyente da energia desejada do laser para o alvo, a unidade terminaria automaticamente a exposição e o padrão seria o modo "ligado" ou "espera". Devido às propriedades exclusivas deste tratamento, a interrupção da fixação não causaria danos ou risco de lesão ao paciente, mas apenas prolongaria a sessão de tratamento.

[000116] O laser pode ser projetado através de uma lente sem contato de amplo campo para o fundo ocular. A direção

personalizada dos campos do laser ou alvo ou área específica do fundo ocular que não seja a área central pode ser realizada por um joystick do operador ou pelo olhar excêntrico do paciente. A óptica de distribuição a laser pode ser acoplada coaxialmente a um sistema de visualização de fundo ocular digital de campo amplo sem contato. A imagem do fundo ocular produzido pode ser exibida em um monitor de vídeo visível ao operador do laser. A manutenção de uma imagem nítida e focada do fundo ocular pode ser facilitada por um joystick no conjunto da câmera direcionado manualmente pelo operador. Como alternativa, a adição de um sistema de registro e rastreamento de alvo ao software da câmera resultaria em um sistema de tratamento completamente automatizado.

[000117] Uma imagem de fixação pode ser exibida coaxialmente ao paciente para facilitar o alinhamento ocular. Essa imagem mudaria de forma e tamanho, cor, intensidade, taxa de piscada ou oscilação ou outra modificação regular ou contínua durante o tratamento para evitar a exaustão dos fotorreceptores, a fadiga do paciente e facilitar a boa fixação.

[000118] Além disso, os resultados ou imagens de outras modalidades de diagnóstico da retina, como OCT, angiografia da retina ou fotografia com fluorescência automática, podem ser exibidos em paralelo ou por superposição na imagem de exibição do fundo do paciente para orientar, auxiliar ou facilitar o tratamento. Essa paralela ou superposição de imagens pode facilitar a identificação de doenças, lesões ou tecido cicatricial na retina.

[000119] Os inventores descobriram que o tratamento de acordo com a invenção de pacientes que sofrem de degeneração macular relacionada com a idade (AMD) pode retardar o progresso ou

mesmo parar a progressão da AMD. Outra evidência desse efeito de tratamento restaurador é a descoberta do inventor de que o tratamento pode reduzir exclusivamente o risco de perda de visão na AMD devido à neovascularização coroidal por 80%. A maioria dos pacientes observou uma melhoria significativa na acuidade visual logMAR funcional dinâmica e acuidade visual de contraste após o tratamento de acordo com a invenção, com alguns experimentando uma melhor visão. Acredita-se que isso funciona direcionando, preservando e "normalizando" (indo para o normal) a função do epitélio pigmentar da retina (RPE).

[000120] O tratamento de acordo com a invenção também demonstrou parar ou reverter as manifestações do estado da doença de retinopatia diabética sem danos associados ao tratamento ou efeitos adversos, apesar da persistência da diabetes mellitus sistêmica. Estudos publicados pelo inventor mostraram que o efeito restaurador do tratamento pode reduzir exclusivamente o risco de progressão da retinopatia diabética em 85%. Com base nisto, há uma teoria de que a invenção pode funcionar induzindo um retorno a uma função celular mais normal e expressão de citocinas em células RPE afetadas por diabetes, análogo a pressionar o botão "redefinir" de um dispositivo eletrônico para restaurar as configurações padrão de fábrica.

[000121] Com base nas informações e estudos anteriores, o tratamento de SDM pode afetar diretamente a expressão de citocinas e a ativação da proteína de choque térmico (HSP) no tecido alvo, particularmente na camada do epitélio pigmentar da retina (RPE). A SDM panretinal e panmacular foi observada pelos inventores para reduzir a taxa de progressão de muitas doenças da retina, incluindo retinopatia diabética não

proliferativa e proliferativa grave, AMD, DME, etc. Os benefícios do tratamento terapêutico conhecido de indivíduos com estas doenças da retina, juntamente com a ausência de efeitos adversos conhecidos do tratamento, permitem a consideração de tratamento precoce e preventivo, aplicação liberal e retratamento conforme necessário. A teoria de reinicialização também sugere que a invenção pode ter aplicação em muitos tipos diferentes de distúrbios retiniais mediados por RPE. Na verdade, o inventor demonstrou recentemente que o tratamento panmacular pode melhorar significativamente a função e a saúde da retina, a sensibilidade da retina e a acuidade visual logMAR dinâmica e a acuidade visual de contraste na degeneração macular relacionada à idade seca, retinite pigmentosa, degenerações retiniais cone-bastão e doença de Stargardt em que nenhum outro tratamento foi previamente encontrado.

[000122] Atualmente, os exames de imagem da retina e o teste de acuidade visual orientam o controle das doenças retiniais crônicas e progressivas. Como os danos estruturais nos tecidos e/ou órgãos e a perda de visão são manifestações tardias da doença, o tratamento instituído neste momento deve ser intensivo, muitas vezes prolongado e caro e, frequentemente, não melhora a acuidade visual e raramente restaura a visão normal. Como a invenção demonstrou ser um tratamento eficaz para inúmeros distúrbios da retina sem efeitos adversos de tratamento e em virtude de sua segurança e eficácia, ela também pode ser usada para tratar um olho para parar ou retardar o aparecimento ou sintomas de distúrbios da retina profilaticamente ou como tratamento preventivo para tais doenças da retina. Qualquer tratamento que melhore a

função da retina e, portanto, a saúde, também deve reduzir a gravidade, a progressão, os eventos adversos e a perda visual da doença ou distúrbio. Ao iniciar o tratamento precocemente, antes da alteração estrutural patológica e manter o benefício do tratamento por meio do retratamento regular guiado por função, a degeneração estrutural e a perda visual podem, assim, ser retardadas, se não evitadas. Mesmo reduções precoces modestas na taxa de progressão da doença ou distúrbio podem levar a reduções significativas em longo prazo e complicações na perda visual. Ao mitigar as consequências do defeito primário, o curso da doença pode ser silenciado, a progressão diminuída e as complicações e a perda visual reduzidas. Isso se reflete nos estudos do inventor, descobrindo que o tratamento reduz o risco de progressão e a perda visual na retinopatia diabética em 85% e na AMD em 80%.

[000123] Como o SDM foi usado com sucesso na homeotrofia ou "redefinido para o padrão" normalizando a função do RPE, a função retiniana e a autorregulação da retina e a função biológica do RPE, acredita-se que a aplicação do SDM possa restaurar a fisiologia e a autorregulação normal da retina, assim como retardar, interromper ou até reverter a progressão da miopia, e particularmente a miopia pediátrica, da mesma maneira que faz outras retinopatias progressivas crônicas.

[000124] Um feixe de luz de laser, que é subletal e cria fotocoagulação com sublimar verdadeiro ou fotoestimulação do tecido retiniana, é gerado e pelo menos uma porção do tecido retiniana é exposta ao feixe de luz de laser gerado sem danificar o tecido retiniana ou foveal exposto, de modo a fornecer tratamento preventivo e protetor do tecido retiniana do olho. A retina tratada pode compreender a fóvea, foveola,

epitélio pigmentar da retina (RPE), coroide, membrana neovascular coroideia, fluido subretinal, mácula, edema macular, parafóvea e/ou perifóvea. O feixe de luz de laser pode ser exposto apenas a uma porção da retina ou substancialmente a toda a retina e fóvea, ou outro tecido ocular. Este procedimento é aplicado ao tecido ocular, como retina e/ou tecido foveal, de um olho com miopia ou risco de miopia.

[000125] Embora pareça que a maioria dos efeitos do tratamento é duradouro, se não permanente, as observações clínicas sugerem que, às vezes, pode parecer que ele se desgasta. Por conseguinte, a retina é periodicamente retirada. Isso pode ser feito de acordo com um cronograma definido ou quando é determinado que a retina do paciente deve ser tratada novamente, tal como monitorando periodicamente a função visual e/ou da retina ou a condição do paciente.

[000126] Embora várias modalidades tenham sido descritas em detalhe para fins de ilustração, podem ser feitas várias modificações sem sair do âmbito e espírito da invenção. Desta forma, a invenção não deve ser limitada, exceto conforme as reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1. SISTEMA PARA PREVENIR OU TRATAR MIOPIA, compreendendo:

uma fonte de energia pulsada com parâmetros de energia incluindo comprimento de onda ou frequência, ciclo de trabalho e duração de sucessão de pulsos, em que os parâmetros da fonte de energia pulsada são selecionados de modo a elevar a temperatura do tecido ocular até onze graus Celsius para alcançar um efeito terapêutico ou profilático, em que os parâmetros selecionados da fonte de energia mantêm um aumento médio da temperatura do tecido ocular por vários minutos a um nível predeterminado ou abaixo de um nível predeterminado, de modo a não danificar permanentemente o tecido ocular e estimular a ativação da proteína de choque térmico no tecido ocular;

caracterizado por:

os parâmetros de energia pulsada compreenderem um feixe de luz pulsada com um comprimento de onda entre 530nm e 1.300nm, um ciclo de trabalho inferior a 10% e uma duração de sucessão de pulsos entre 0,1 e 0,6 segundo.

2. Sistema, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por incluir determinar qual o olho tem miopia ou está em risco de ter miopia.

3. Sistema, de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por os parâmetros de energia da fonte de energia pulsada serem selecionados para que a temperatura do tecido ocular seja aumentada entre seis graus Celsius e onze graus Celsius pelo menos durante a aplicação da fonte de energia pulsada.

4. Sistema, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por os parâmetros de energia da fonte de

energia pulsada serem selecionados para que o aumento médio da temperatura do tecido ocular seja mantido a aproximadamente um grau Celsius ou menos ao longo de vários minutos.

5. Sistema, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por os parâmetros de energia da fonte de energia pulsada serem selecionados para que a temperatura média do tecido ocular seja mantida a um grau Celsius ou menos durante um período de seis minutos.

6. Sistema, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado por a fonte de energia pulsada ser formada para ser aplicável a uma pluralidade de áreas de tecido ocular separadas por pelo menos uma distância predeterminada para evitar danos no tecido térmico.

7. Sistema, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por a fonte de energia pulsada ser formada para ser aplicável a uma primeira área de tecido ocular e, após um período de tempo predeterminado dentro de uma única sessão de tratamento, a fonte de energia pulsada é reaplicada à primeira área de tecido ocular, e durante um intervalo entre aplicações de energia pulsada na primeira área do tecido ocular, a fonte de energia pulsada é aplicada a uma segunda área do tecido ocular.

8. Sistema, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado por o feixe de luz pulsada ter um comprimento de onda entre 880 nm e 1000 nm e um ciclo de trabalho entre 2,5% e 5%.

9. Sistema, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado por o feixe de luz pulsada ter uma potência entre 0,5 e 74 watts.

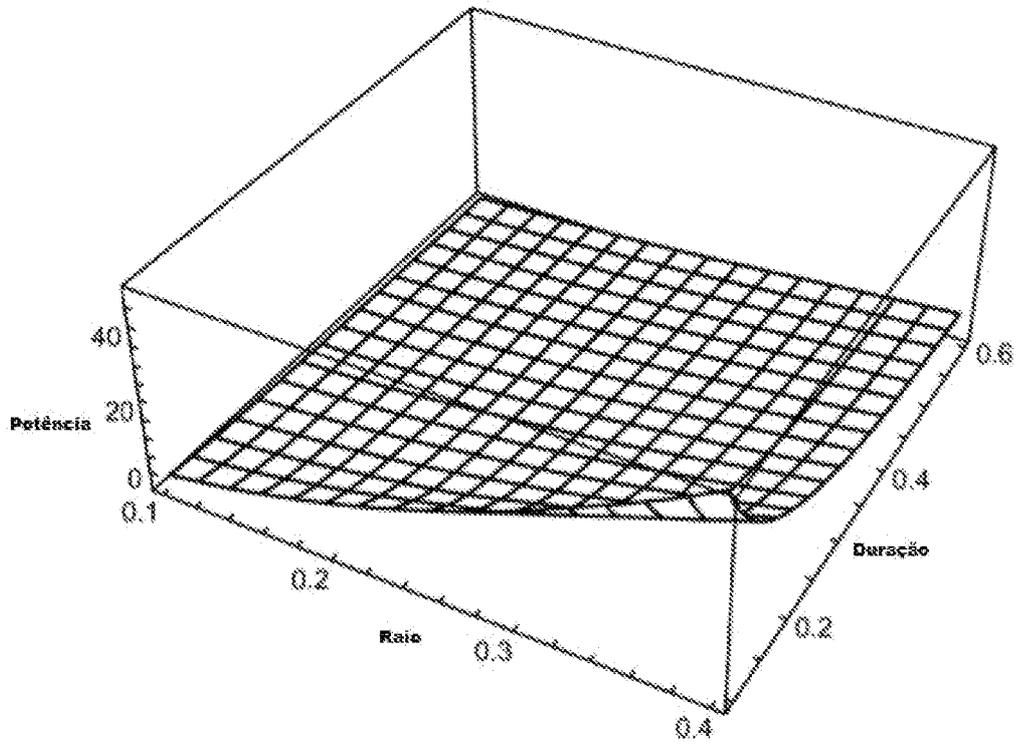


FIG. 1

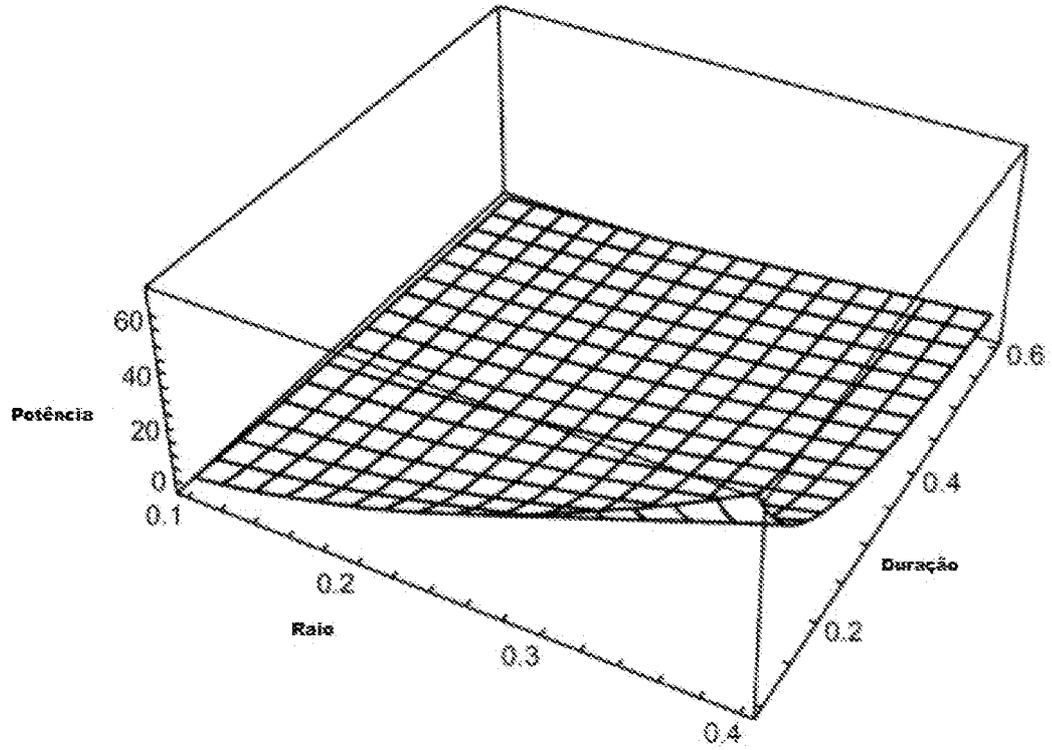


FIG. 2

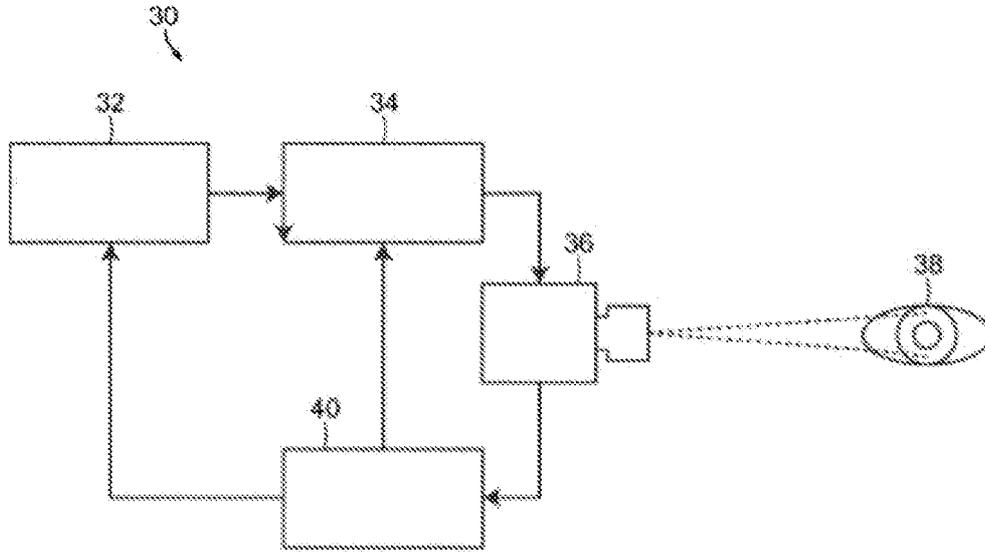


FIG. 3

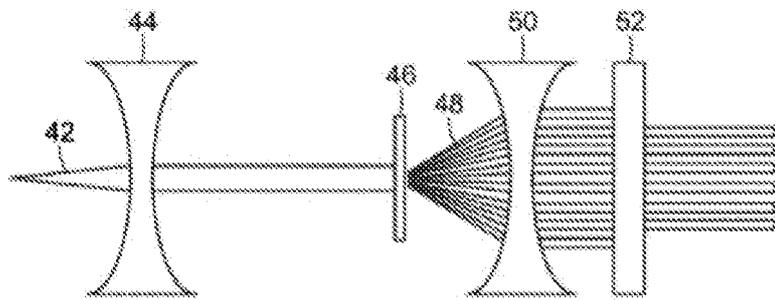


FIG. 4

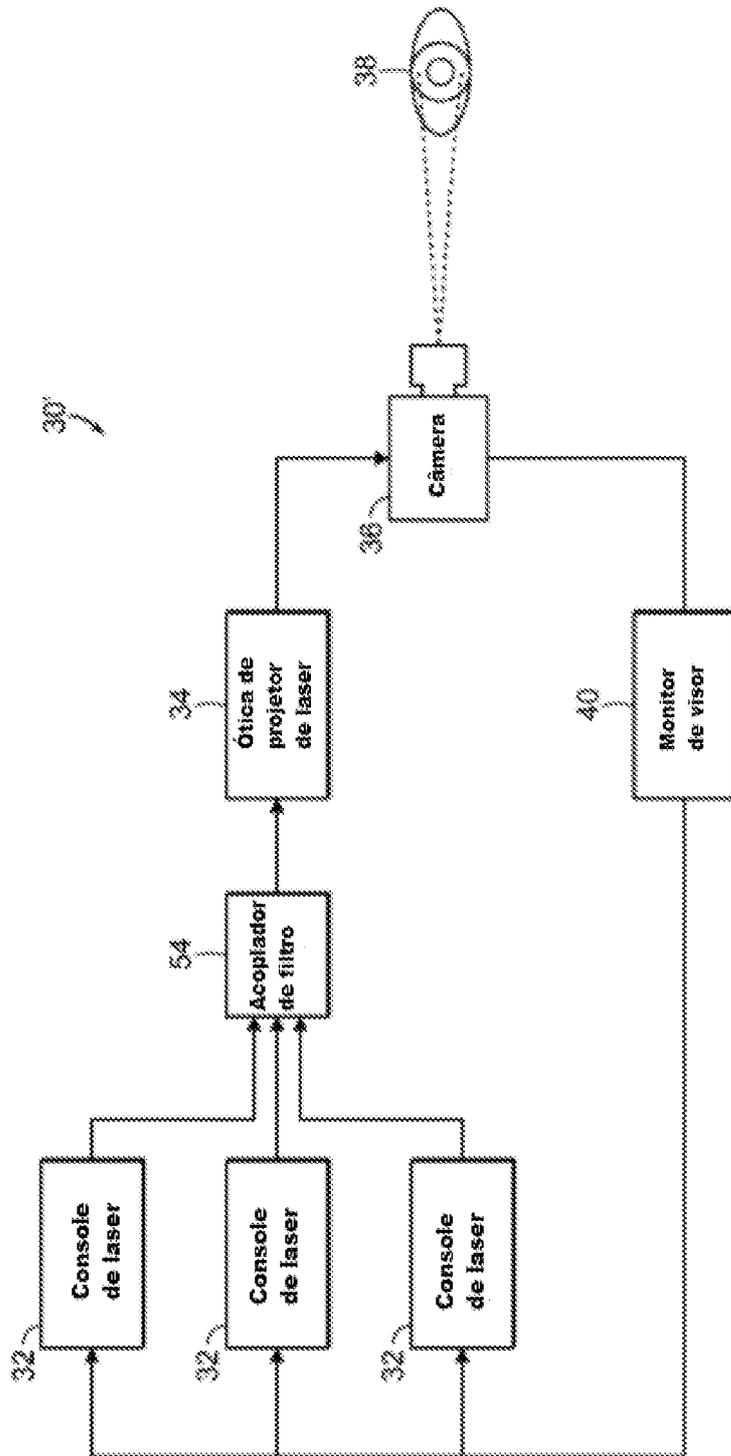


FIG. 5

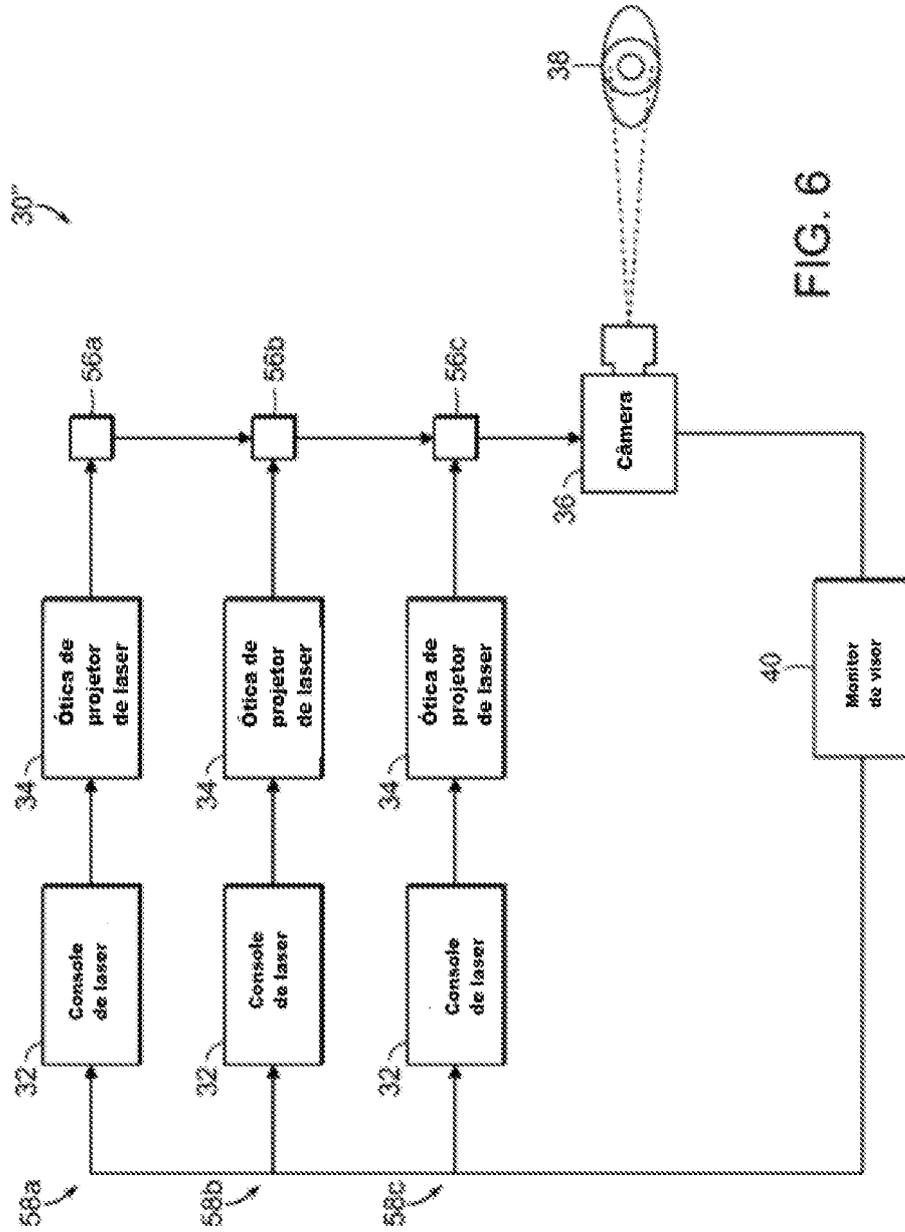


FIG. 6

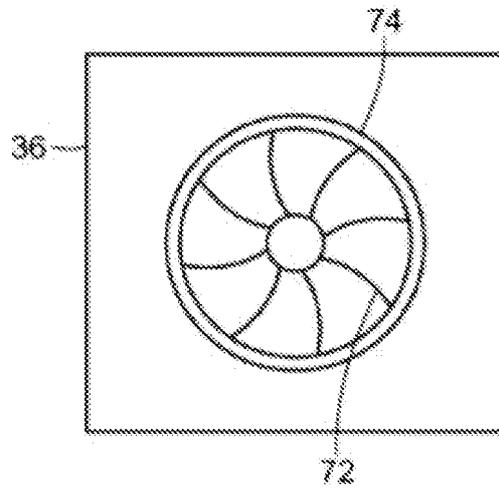


FIG. 7

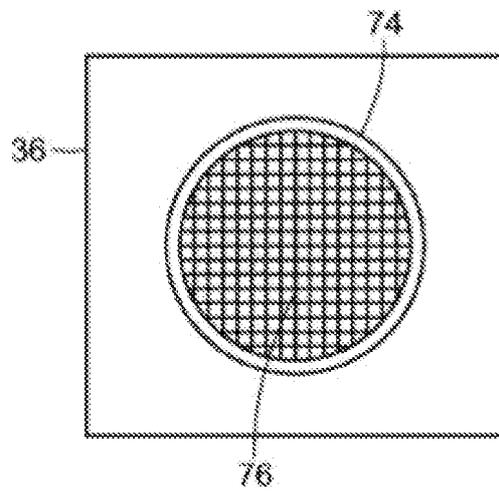


FIG. 8

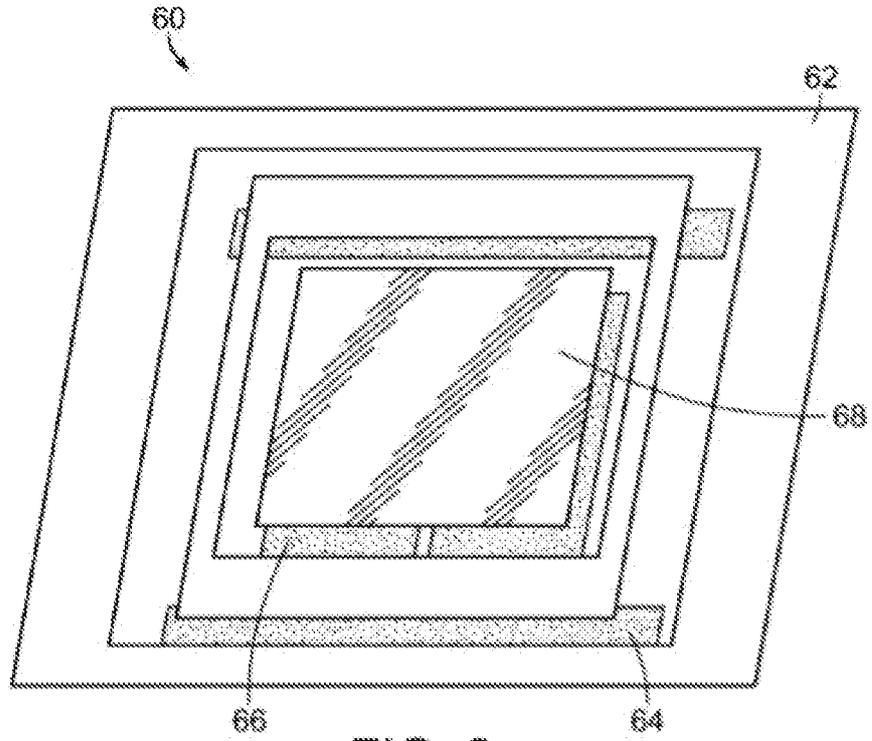


FIG. 9

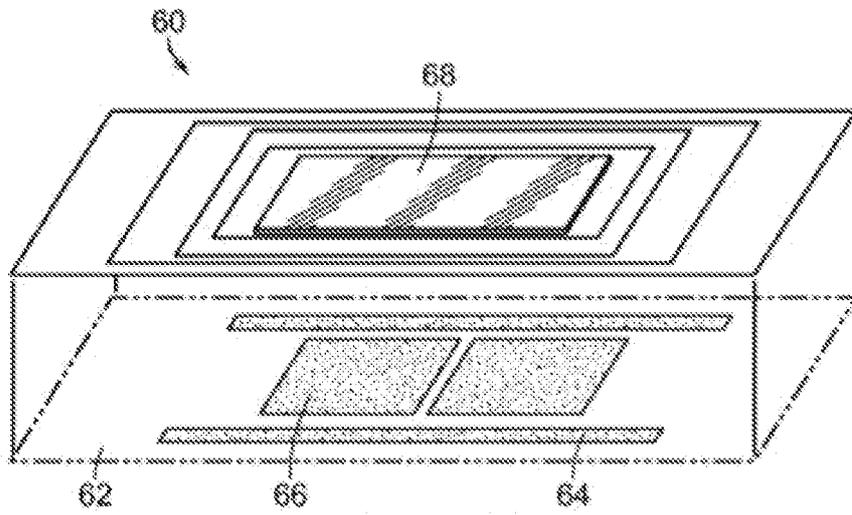


FIG. 10

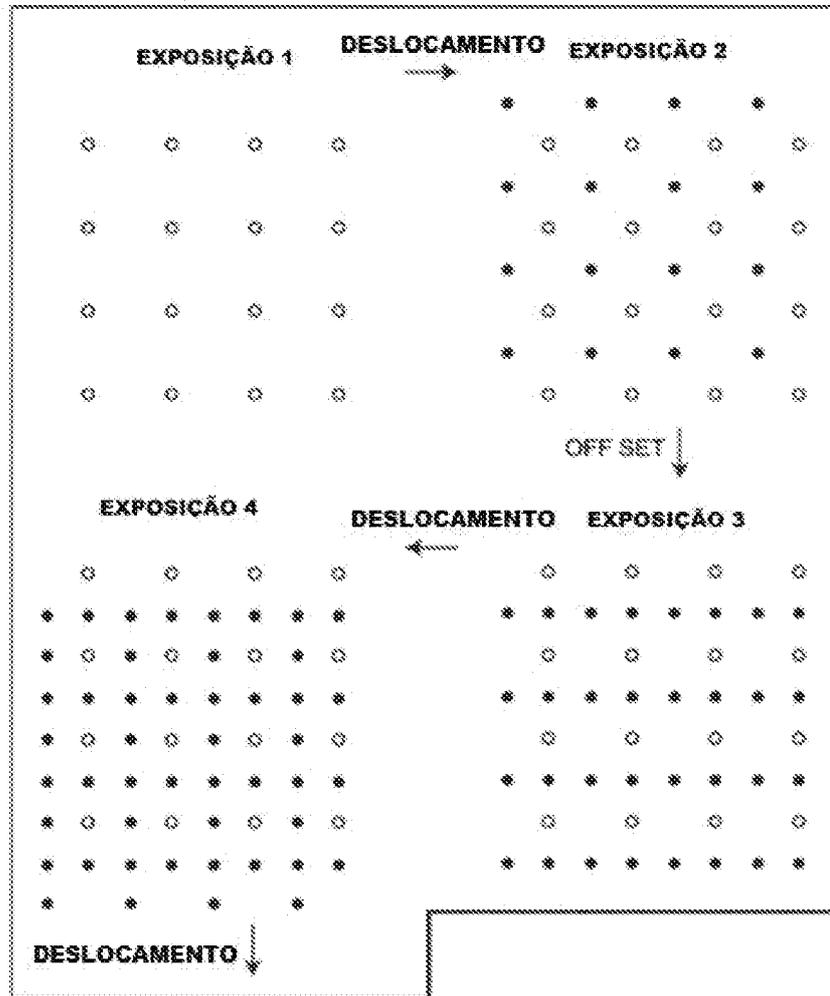


FIG. 11

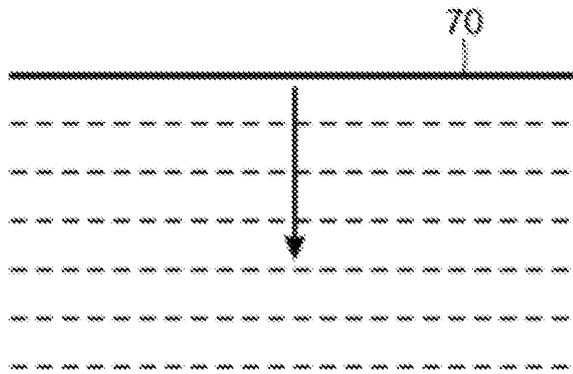


FIG. 12

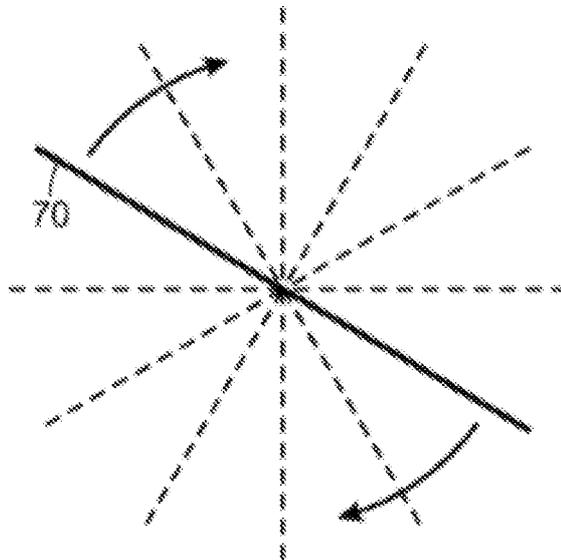


FIG. 13

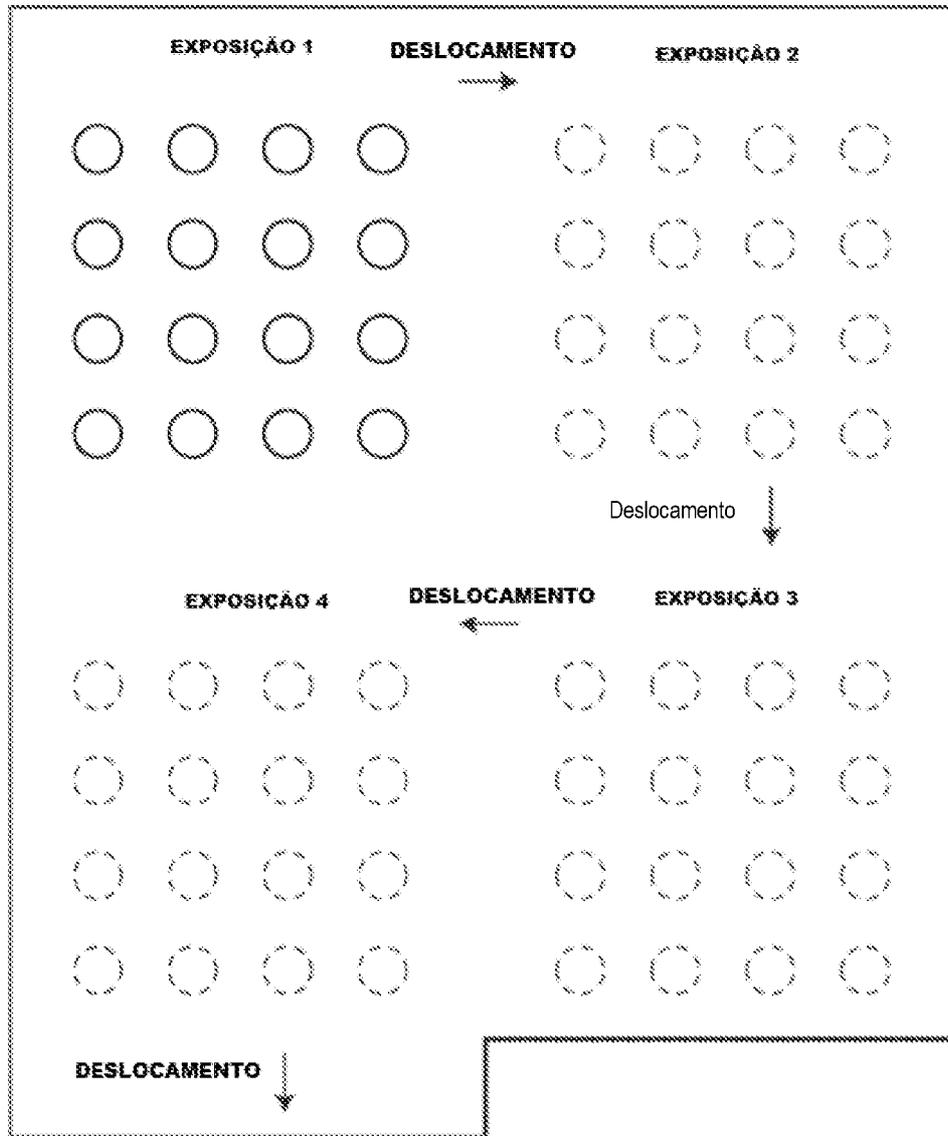


FIG. 14A

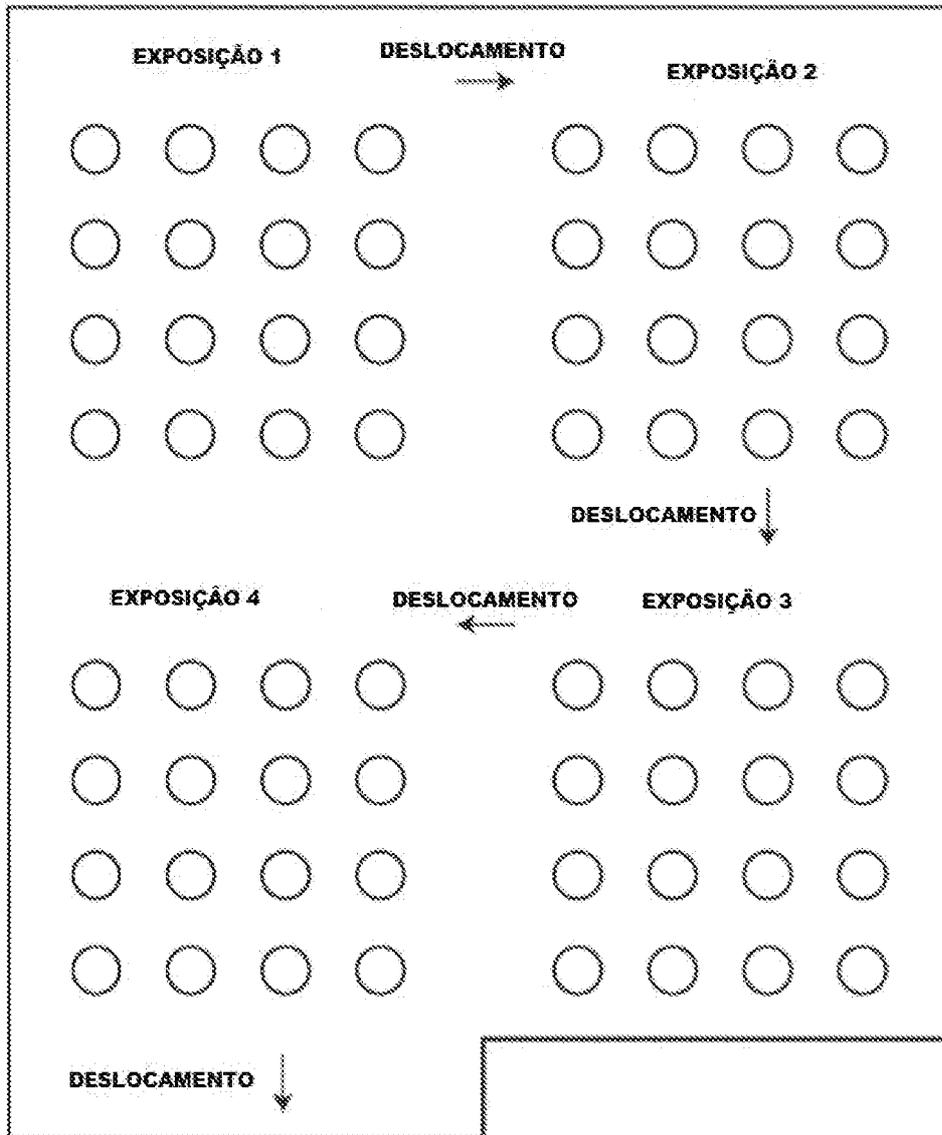


FIG. 14B

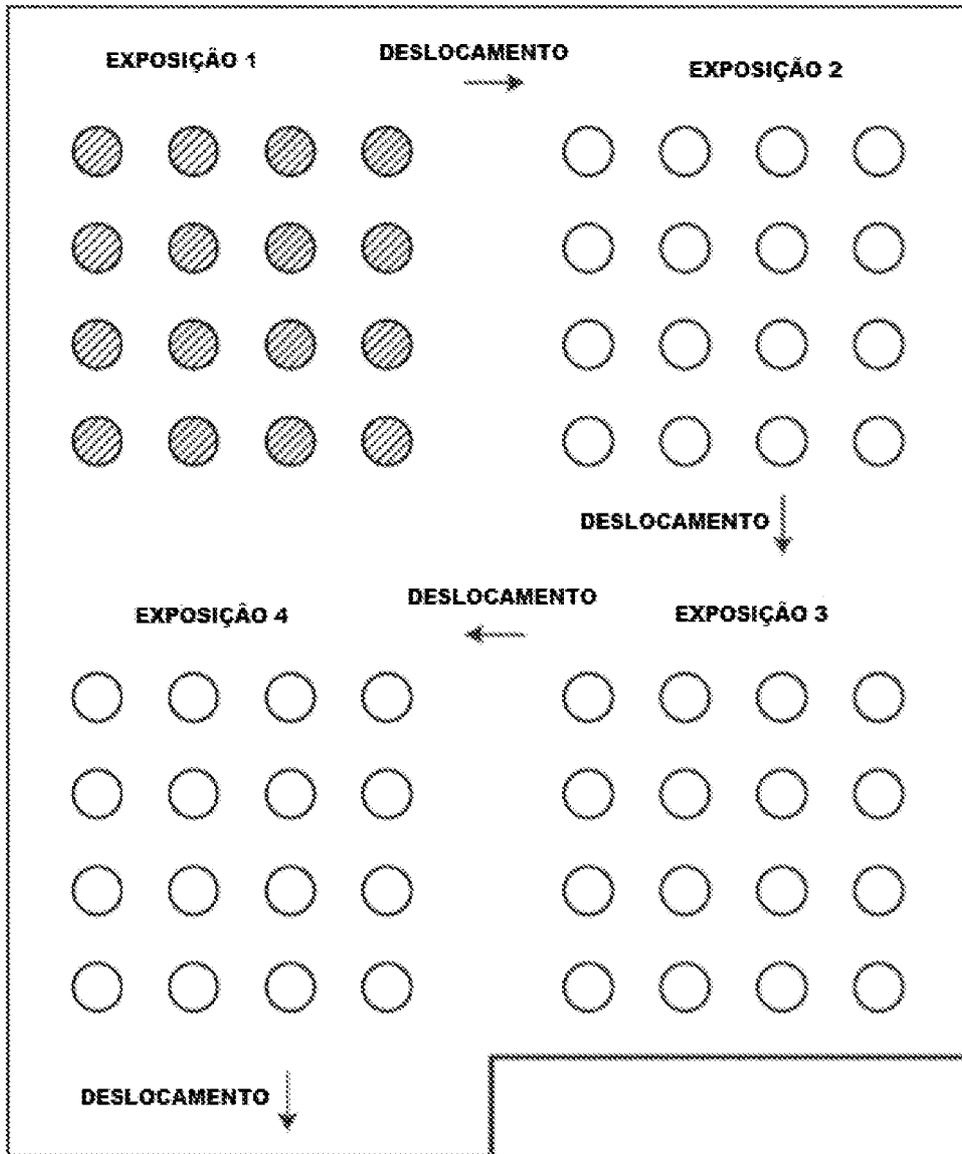


FIG. 14C

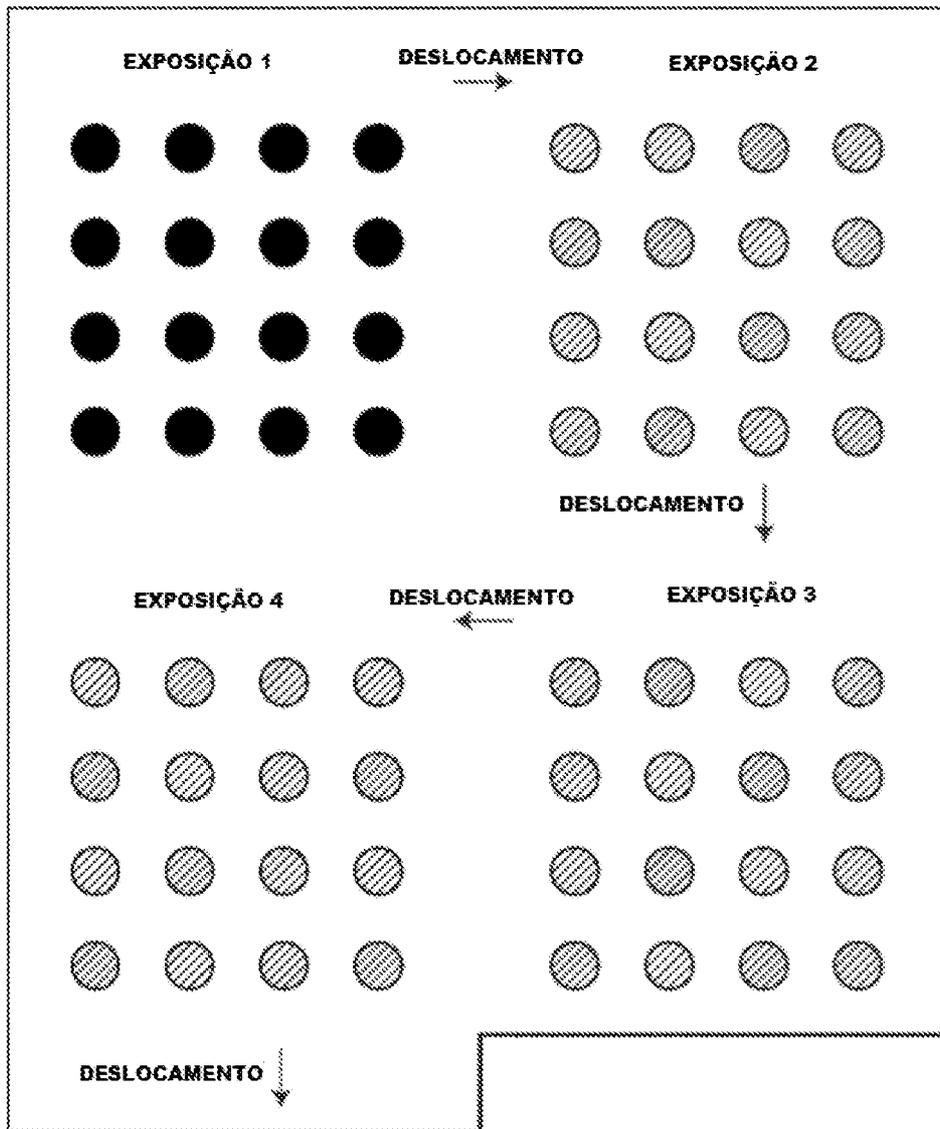


FIG. 14D

FIG. 15

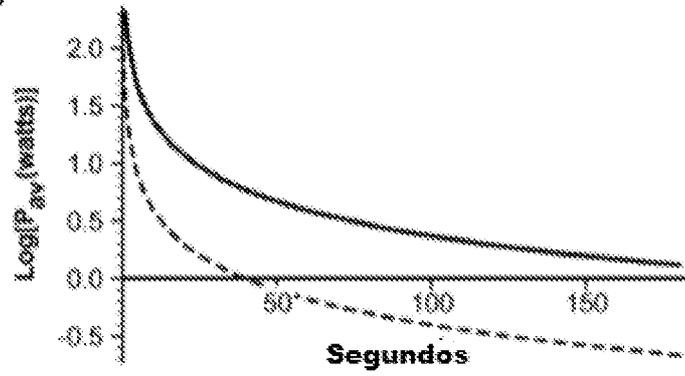


FIG. 16

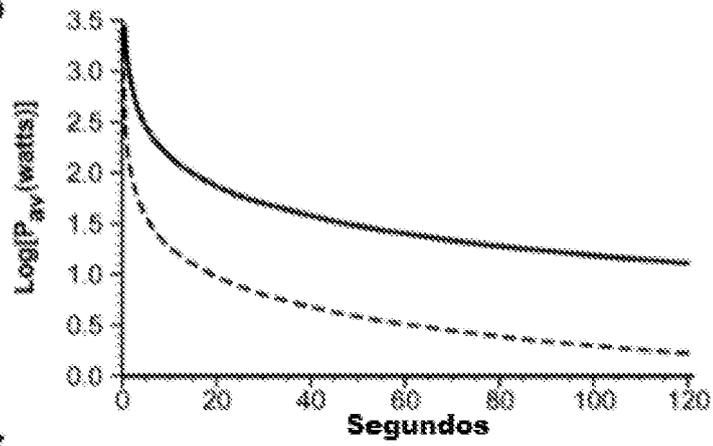
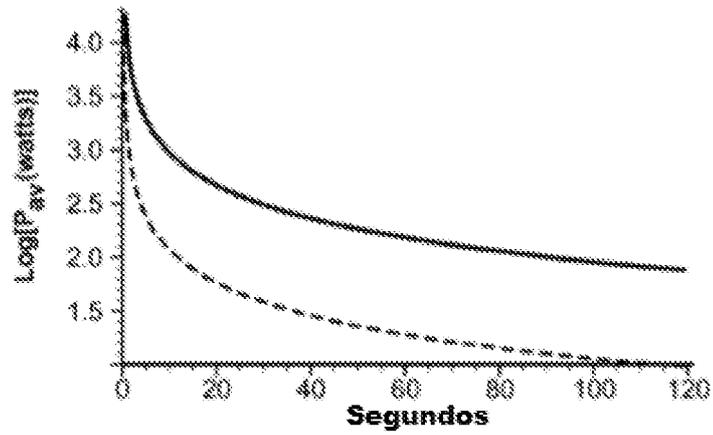


FIG. 17



RESUMO**PROCESSO PARA PREVENIR OU TRATAR MIOPIA**

Sistema para prevenir ou tratar a miopia inclui uma fonte de energia pulsada, como um feixe de laser pulsado, formado para ser aplicável ao tecido de um olho com miopia ou um risco de ter miopia. A fonte de energia pulsada possui parâmetros de energia, incluindo comprimento de onda ou frequência, ciclo de trabalho e duração de sucessão de pulsos, selecionados de modo a elevar a temperatura do tecido ocular até onze graus Celsius para obter efeito terapêutico ou profilático, como estimular a ativação da proteína de choque térmico no tecido ocular. Os parâmetros de energia da fonte de energia pulsada são selecionados para que o aumento médio da temperatura do tecido ocular durante vários minutos seja mantida em ou abaixo de um nível predeterminado, para não danificar permanentemente o tecido ocular.