



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

(21) BR 112021009783-0 A2



(22) Data do Depósito: 27/09/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 17/08/2021

(54) **Título:** PROCESSO PARA FORNECER FOTOTERAPIA DA RETINA COM SEGURANÇA, E SISTEMA PARA FORNECER FOTOTERAPIA DA RETINA COM SEGURANÇA

(51) **Int. Cl.:** A61F 9/00; A61F 9/008; A61N 5/06.

(30) **Prioridade Unionista:** 29/11/2018 US 16/203,970.

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

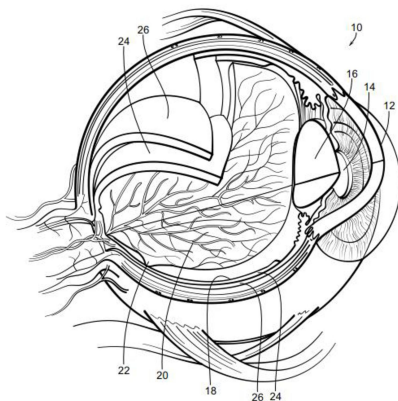
(72) **Inventor(es):** JEFFREY K. LUTTRULL; DAVID B. CHANG.

(86) **Pedido PCT:** PCT US2019053553 de 27/09/2019

(87) **Publicação PCT:** WO 2020/112234 de 04/06/2020

(85) **Data da Fase Nacional:** 20/05/2021

(57) **Resumo:** PROCESSO PARA FORNECER FOTOTERAPIA DA RETINA COM SEGURANÇA, E SISTEMA PARA FORNECER FOTOTERAPIA DA RETINA COM SEGURANÇA. Um sistema e processo para fornecer fototerapia da retina com segurança inclui a geração do primeiro e do segundo feixes de luz de um comprimento de onda diferente. O primeiro e o segundo feixes de luz são aplicados a um epitélio do pigmento da retina (RPE) (24) e a uma coróide (26) de um olho (10). A quantidade de luz refletida do olho do primeiro feixe de luz e do segundo feixe de luz é medida, tal como usando um refletômetro (110). O nível ou concentração da melanina dentro do olho é calculado usando a quantidade medida de luz refletida do olho do primeiro e do segundo feixes de luz. Quando o teor ou densidade de melanina no RPE excede uma quantidade predeterminada, um ou mais parâmetros de tratamento da fototerapia da retina são ajustados.



PROCESSO PARA FORNECER FOTOTERAPIA DA RETINA COM SEGURANÇA, E  
SISTEMA PARA FORNECER FOTOTERAPIA DA RETINA COM SEGURANÇA  
DESCRIÇÃO

CAMPO DA INVENÇÃO

[0001] A presente invenção geralmente se refere a um sistema e processo para fornecer fototerapia de retina com segurança. Mais particularmente, a presente invenção é direcionada para fornecer fototerapia da retina com segurança ajustando os parâmetros de tratamento da fototerapia da retina com base nos níveis de melanina do epitélio do pigmento da retina (RPE) determinados, tal como usando um processo de refletometria simples.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[0002] A importância do pigmento macular para a saúde do olho despertou o desenvolvimento e o interesse por métodos para medir sua densidade ou concentração na retina. Os sistemas e métodos anteriores, no entanto, foram baseados em equipamentos que não estão comumente disponíveis, são demorados ou complicados e caros.

[0003] Com referência agora à FIG. 1, uma vista diagramática de um olho, geralmente referido pelo número de referência 10, é mostrada. O olho 10 inclui uma córnea 12 que é uma parte frontal transparente do olho que cobre a íris e a pupila 14 que é a abertura circular preta de tamanho variável ou em formato de fenda no centro da íris que regula a quantidade de luz que entra o olho. A lente 16 é uma estrutura biconvexa transparente no olho que, junto com a córnea 12, ajuda a refratar a luz a ser focada na retina 18. A retina é uma fina camada de células neurais que revestem a parte posterior do

globo ocular, que captura a luz e a transforma em sinais elétricos para o cérebro. Ela tem muitos vasos sanguíneos 20 para nutri-la. A região da fóvea e a macular, referida pelo número de referência 22, é uma parte do olho usada para visão de cores e visão de detalhes finos. O epitélio pigmentado da retina (RPE) 24 é a camada de células pigmentadas logo fora da retina neurosensorial 18 que nutre as células visuais da retina. Ele está firmemente fixado a uma coróide 26 subjacente que é uma camada vascular do olho 10 revestida entre a retina 18 e a esclera. A coróide 26 fornece oxigênio e nutrição para as camadas externas da retina 18.

[0004] Muitas doenças do olho estão relacionadas à retina e foram desenvolvidas metodologias, incluindo fotocoagulação e fotoestimulação da retina, para tratar essas doenças e condições. A fotocoagulação e a fotoestimulação dependem do aquecimento do tecido da retina para criar seus efeitos terapêuticos. O aquecimento excessivo pode danificar ou mesmo destruir o tecido da retina, que em algumas metodologias de tratamento é intencional, mas em outras é evitado. Foi observado que níveis anormais de pigmentação, particularmente níveis ou concentrações de melanina no RPE, podem causar calor excessivo e inesperado durante tais tratamentos e potencialmente danificar o tecido da retina.

[0005] A melanina no olho tem muitas funções importantes que ainda não são completamente compreendidas. A melanina no olho fornece proteção aos olhos ao absorver a radiação ultravioleta prejudicial. A melanina promove a acuidade visual dispersando a luz dispersa para longe dos bastonetes e cones e absorvendo a luz refletida na parte de trás do olho. A melanina também serve como um antioxidante para auxiliar na prevenção de

doenças da retina, tal como a degeneração macular relacionada à idade.

[0006] Muitas dessas propriedades resultam do fato de que o espectro de absorção da melanina é muito amplo. Nesse aspecto, ele é único entre os pigmentos. Muitos mecanismos foram sugeridos para este comportamento exclusivo. Como exemplos, a absorção de banda larga foi atribuída à heterogeneidade química, semicondutor amorfo e dispersão. No entanto, foi demonstrado que as perdas por dispersão representam apenas uma pequena porcentagem da atenuação da banda larga. Existem também problemas com a heterogeneidade química e a hipótese de semicondutores amorfos. Alguns propuseram saltos de carga poliméricos. Outros salientaram a importância da hidratação e da introdução de radicais livres na melanina. Outros ainda sugeriram que os éxcitons da melanina podem desempenhar um papel na sua absorção de banda larga. Não parece haver um acordo universal de que qualquer explicação particular possa ser responsável por todas as propriedades elétricas e ópticas da melanina.

[0007] Como indicado acima, a melanina dentro do olho atende muitas funções importantes. Pode ser importante averiguar a determinação dos níveis ou concentrações de melanina no olho. Por exemplo, os tratamentos a laser de doenças oculares são baseados na indução de aumentos de temperatura no RPE, o que ativa os mecanismos naturais de reparo do olho. No infravermelho próximo, isso resulta da absorção da radiação infravermelha pelo pigmento de melanina no RPE. Melanina considerável também existe na coroide atrás do RPE, mas a absorção pela melanina na coroide não desempenha um papel significativo no aumento da temperatura do RPE devido à falta

de transferência de calor difusiva para o RPE durante os tempos de tratamento relativamente curtos e devido ao resfriamento convectivo pelos vasos sanguíneos na coroide e nos coriocalilares.

[0008] Em tratamentos de danos a laser subliminares de doenças oculares, o tratamento a laser é eficaz, desde que o aumento da temperatura não exceda a ordem de 10 °C. Essa limitação do aumento de temperatura determina a energia máxima do laser que pode ser absorvida pelo RPE durante o tempo de tratamento. Uma possível preocupação, entretanto, é que para potências de laser que são adequadas para a maioria dos pacientes, o aumento de temperatura pode exceder o limite para danos se o teor ou concentração de melanina do RPE do paciente for anormalmente muito grande.

[0009] Consequentemente, há uma necessidade contínua de um processo simples e relativamente barato para determinar os níveis ou concentrações de melanina dentro do olho, e particularmente dentro do RPE do olho, de modo que um ou mais parâmetros de tratamento do tratamento de fototerapia da retina possam ser ajustados como necessário para evitar ferir os olhos do paciente que têm um teor ou concentração anormalmente grande de melanina no RPE. A presente invenção atende estas necessidades e fornece outras vantagens relacionadas.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[00010] A presente invenção é direcionada a um sistema e processo para fornecer fototerapia da retina com segurança ajustando um ou mais parâmetros de tratamento da fototerapia da retina se o teor ou concentração de melanina no RPE do olho exceder uma quantidade predeterminada. A presente invenção usa

um processo de refletometria de dois comprimentos de onda para determinar os níveis ou concentrações de melanina no RPE e na coroide do olho, que é relativamente simples e barato.

[00011] O sistema para fornecer fototerapia da retina com segurança compreende um primeiro feixe de luz e um segundo feixe de luz, cada um com um comprimento de onda entre 550nm e 900nm, em que o primeiro e o segundo feixes de luz têm um comprimento de onda diferente e em que o primeiro e o segundo feixes de luz são aplicados a um epitélio do pigmento da retina e uma coroide de um olho, e um refletômetro que mede a quantidade de luz refletida do epitélio do pigmento da retina (24) e da coroide (26) pelos primeiro e segundo feixes de luz para determinar um teor de melanina dentro epitélio do pigmento da retina do olho. O sistema é caracterizado por ajustar um ou mais parâmetros de um feixe de luz pulsada de terapia de retina se o teor de melanina no epitélio do pigmento da retina do olho exceder uma quantidade predeterminada.

[00012] Mais particularmente, de acordo com a presente invenção, é gerado um primeiro feixe de luz com um comprimento de onda entre 550 nm e 900 nm. O primeiro feixe de luz pode ter um comprimento de onda entre 600 nm e 850 nm. O primeiro feixe de luz é aplicado no olho, como sendo aplicado a um epitélio do pigmento da retina (RPE) e a uma coroide do olho. A quantidade de luz refletida do olho do primeiro feixe de luz é medida. Isso pode ser feito usando um refletômetro para medir a quantidade de luz refletida do olho do primeiro feixe de luz.

[00013] Um segundo feixe de luz com um comprimento de onda entre 550 nm e 900 nm é gerado. O segundo feixe de luz pode

ter um comprimento de onda entre 600 nm e 850 nm. O segundo feixe de luz tem um comprimento de onda diferente do primeiro feixe de luz. O primeiro e o segundo feixes de luz diferem preferencialmente de comprimento de onda em pelo menos 25 nm. O segundo feixe de luz é aplicado no olho, tais como no RPE e na coroide do olho. A quantidade de luz refletida do olho do segundo feixe de luz é medida, tal como usando um refletômetro.

[00014] O nível de melanina dentro do olho é calculado usando a quantidade medida de luz refletida do olho do primeiro e do segundo feixes de luz. Mais particularmente, a etapa de cálculo inclui a etapa de distinguir a quantidade de luz refletida pelos primeiro e segundo feixes de luz do RPE e da coroide.

[00015] Um ou mais parâmetros de tratamento da fototerapia da retina são ajustados se o teor ou concentração de melanina no RPE do olho exceder uma quantidade predeterminada. Isso pode compreender o ajuste de pelo menos um dentre um tamanho de ponto da retina de um feixe de luz de tratamento, uma duração de trem de pulso do feixe de luz de tratamento, um ciclo de trabalho do feixe de luz de tratamento ou uma potência do feixe de luz de tratamento. Por exemplo, um tamanho de ponto da retina do feixe de luz de tratamento pode ser aumentado. A duração do trem de pulso do feixe de luz de tratamento pode ser reduzida. Um ciclo de trabalho do feixe de luz de tratamento pode ser reduzido. A potência do feixe de luz de tratamento pode ser reduzida.

[00016] Um ou mais parâmetros de tratamento são ajustados quando o teor de melanina no RPE do olho é determinado como sendo pelo menos quatro vezes maior do que um teor normal de

melanina no RPE. Por exemplo, se o teor de melanina no RPE for determinado ser quatro a oito vezes o teor de melanina normal do RPE, para durações de trem de pulso da terapia de retina por feixe de luz pulsada variando de 0,2 a 0,5 segundos, um ou mais tratamentos os parâmetros são ajustados. Por exemplo, um ou mais parâmetros de tratamento são ajustados quando o teor de melanina no RPE é determinado como sendo maior do que  $8 \times 10^{10} \text{cm}^{-3}$ .

[00017] Um ou mais parâmetros de tratamento do sistema de terapia de retina podem ser ajustados automaticamente quando o teor de melanina no RPE do olho excede a quantidade predeterminada. Uma notificação pode ser fornecida de que um ou mais parâmetros de tratamento da retina foram ajustados.

[00018] Outras características e vantagens da presente invenção ficarão evidentes pela seguinte descrição mais detalhada, tomada em combinação com os desenhos anexos que ilustram, a título de exemplo, os princípios da invenção.

#### BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[00019] Os desenhos anexos ilustram a invenção. Em tais desenhos:

A FIGURA 1 é uma vista esquemática de um olho;

A FIGURA 2 é uma vista esquemática de um sistema usado de acordo com a presente invenção para determinar as concentrações de melanina dentro de porções de um olho;

A FIGURA 3 é um gráfico que ilustra a dependência do comprimento de onda da absorção de pigmentos oculares primários;

A FIGURA 4 é um gráfico que ilustra a absorbância da eumelanina em função do comprimento de onda;

A FIGURA 5 é um gráfico que representa a transmissão

bidirecional através da melanina no RPE em concentrações ordinárias;

A FIGURA 6 é um gráfico que ilustra a variação da transmissão de melanina no RPE em diferentes comprimentos de onda;

A FIGURA 7 é um gráfico que ilustra a distribuição angular de uma função de intensidade que é proporcional à seção transversal diferencial para difusão de um esferóide prolato e esferas;

A FIGURA 8 é um gráfico que representa uma comparação do coeficiente de absorção de melanina no RPE, coeficiente de dispersão de melanina e coeficiente de dispersão de matriz estrutural;

A FIGURA 9 é um gráfico que representa uma comparação do coeficiente de absorção da melanina na coroide, coeficiente de difusão da melanina na coroide e coeficiente de difusão da matriz estrutural da coroide;

A FIGURA 10 é um gráfico que representa a refletividade da coroide em função do comprimento de onda em uma densidade de melanossoma da coroide normal;

A FIGURA 11 é um gráfico que representa a refletividade de RPE em função do comprimento de onda em RPE normal e densidades de melanossoma da coroide;

A FIGURA 12 é um gráfico que representa um fator de transmissão da retina anterior versus comprimento de onda;

A FIGURA 13 é um gráfico que representa as mudanças percentuais na refletividade total em função do comprimento de onda, uma vez que as densidades do RPE e da melanossoma da coroide variam do normal;

A FIGURA 14 é um gráfico de contorno em um primeiro

comprimento de onda de mudança percentual na refletividade total de acordo com refletometria de dois comprimentos de onda, de acordo com a presente invenção;

A FIGURA 15 é um gráfico de contorno em um segundo comprimento de onda da mudança percentual na refletividade total de acordo com refletometria de dois comprimentos de onda, de acordo com a presente invenção;

A FIGURA 16 é um gráfico que mostra a razão de danos do teor de melanina no RPE anormal para o teor de melanina no RPE normal no qual o dano pode ocorrer em comparação com uma duração de trem de pulso de fototerapia com luz pulsada; e

A FIGURA 17 é um gráfico semelhante à FIG. 16, ilustrando a razão de danos em uma faixa de 200 milissegundos a 500 milissegundos de duração do trem de pulso de fototerapia.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DAS MODALIDADES PREFERIDAS

[00020] Para fins de ilustração, a presente invenção é direcionada a um sistema e processo para fornecer fototerapia da retina com segurança determinando as concentrações de melanina dentro de um olho, e particularmente dentro do epitélio do pigmento da retina (RPE) e coroide do olho. A determinação das concentrações ou níveis de melanina no RPE e na coroide do olho pode ser importante para determinar a saúde do olho. Por exemplo, a melanina funciona como um antioxidante para auxiliar na prevenção de doenças da retina, tal como a degeneração macular relacionada à idade. A determinação das concentrações de melanina no RPE ou na coroide do olho também pode ser importante para determinar o tratamento de doenças oculares. Por exemplo, se um indivíduo tiver concentrações anormalmente elevadas ou níveis de melanina dentro do RPE,

isso pode causar aquecimento elevado inesperado e, portanto, destruição do tecido ao tratar o olho, e particularmente a retina, com fontes de luz, tais como feixes de luz de laser infravermelho ou próximo a infravermelho, tais como os usados na fototerapia da retina, tal como a fotocoagulação ou fotoestimulação.

[00021] As camadas de melanina dentro da coroide podem variar significativamente. No entanto, é o nível ou as concentrações de melanina dentro do RPE que é frequentemente importante determinar, uma vez que esta é a camada que pode causar aquecimento excessivo e danos quando a retina é exposta a fontes de luz durante tratamentos de fotocoagulação ou fotoestimulação. A invenção leva em consideração a luz absorvida e dispersa por ambas as camadas RPE e coroide, a fim de obter uma imagem precisa da quantidade de melanina no RPE. A invenção, como será mais completamente descrito neste documento, utiliza dois comprimentos de onda dentro de uma faixa predeterminada de comprimentos de onda em que a melanina absorve e reflete esses comprimentos de onda. Os comprimentos de onda são distintos um do outro, de preferência em direção à extremidade inferior e superior da faixa de comprimento de onda predeterminada, e a presente invenção mede a quantidade ou grau de reflexões e então determina os níveis ou concentrações de melanina dentro do RPE e da coroide levando em conta a absorção e o difusão ou reflexos dos dois comprimentos de onda.

[00022] Com referência agora à FIG. 2, é mostrado um sistema 100 que é usado de acordo com a presente invenção. O console de laser 102 gera um primeiro feixe de luz tendo um comprimento de onda dentro de uma faixa predeterminada. A

faixa pode ser entre 550 nm e 900 nm, normalmente entre 600 nm e 850 nm. Comprimentos de onda abaixo da faixa de comprimento de onda predeterminada começam a absorver e dispersar luz de outros pigmentos, e comprimentos de onda acima da faixa predeterminada de comprimentos de onda da presente invenção são cada vez mais absorvidos pela água. No entanto, a faixa de comprimento de onda predeterminada da presente invenção é ideal para medir os níveis de melanina do RPE e da coroide.

[00023] O feixe de luz gerado é então passado através da óptica 106, que pode ser usada para focar o feixe de luz, filtrar o feixe de luz, gerar uma pluralidade de feixes de luz do primeiro feixe de luz gerado ou semelhantes. O feixe de luz é então passado através do projetor 108, que pode ser uma câmera de retina ou semelhante, para projeção no olho 10 e, mais particularmente, de modo a aplicar o primeiro feixe de luz ao RPE 24 e à coroide 26 do olho 10. As reflexões do RPE e da coroide são detectadas pelo detector 110. O detector 110 em uma modalidade particularmente preferida é um refletômetro, embora outros dispositivos detectores possam ser utilizados, tais como aqueles que usam interferometria, tal como um dispositivo de Tomografia de Coerência Óptica (OCT).

[00024] Continuando com referência à FIG. 2, um segundo feixe de luz é gerado, tal como pelo console de laser 104. O segundo feixe de luz tem um comprimento de onda entre 550 nm e 900 nm, de preferência 600 nm-850 nm, que é um comprimento de onda diferente do primeiro feixe de luz. O primeiro e o segundo feixes de luz diferem preferencialmente no comprimento de onda em pelo menos 25 nm, e mais preferencialmente estão próximos às extremidades ou faixas opostas da faixa de comprimento de onda, de modo que elas podem ser mais facilmente distinguidas

uma da outra quando a luz refletida por cada um é detectada.

[00025] O segundo feixe de luz pode passar através da óptica 106, como descrito acima, e então através do projetor 108 para o olho 10 e, particularmente, o RPE e a coroide 24 e 26 do olho 10. A luz dispersa e refletida pelo segundo feixe de luz é detectada e medida pelo detector 110. Será entendido que o primeiro e o segundo feixes de luz gerados pelos consoles 102 e 104 podem ser aplicados ao olho 10 sequencialmente ou simultaneamente.

[00026] A quantidade de luz refletida do RPE e da coroide pelos primeiro e segundo feixes de luz é medida e então uma concentração de melanina dentro do RPE e da coroide do olho é determinada usando a quantidade medida de luz refletida do RPE e da coroide dos primeiro e segundo feixes de luz. A invenção distingue a quantidade de luz refletida pelos primeiro e segundo feixes de luz do RPE e da coroide e as medições da quantidade de luz refletida dos primeiro e segundo feixes de luz podem ser aplicadas a cálculos e / ou gráficos ou tabelas para determinar os níveis ou concentrações de melanina na coroide e mais particularmente no RPE. O nível determinado ou concentração de melanina dentro do RPE pode então ser comparado aos níveis antecipados ou médios de melanina dentro do RPE para determinar se os níveis de melanina dentro do RPE desse olho estão elevados ou fora da faixa antecipada.

[00027] A melanina no olho é principalmente a eumelanina e seu monômero tem a fórmula química  $C_{18}H_{10}N_2O_4$ , e um peso molecular de 318,283, com uma densidade de 1,7 g / cc e um índice de refração de 1,772. Tanto no RPE quanto na coroide, a melanina está em organelas codificadas por proteínas, chamadas melanossomas. Dentro das melanossomas, os monômeros

de melanina, que têm dimensões de menos de dez Angstroms, se combinam para formar agregados. Os agregados têm dimensões de diversas dezenas de Angstroms e são constituídos de folhas empilhadas de monômero ligado covalentemente, com as folhas tendo separações de 3,4 Angstroms. As folhas são mantidas entre si por forças de ligação pi-pi mais fracas.

[00028] A melanina no RPE é derivada do ectoderma neural, enquanto a melanina da coroide é derivada da crista neural. As melanossomas no RPE são diferentes daquelas na coroide. No RPE, as melanossomas são localizadas principalmente na região apical das células do RPE e são de formato alongado, com a dimensão longa alinhada com os ápices para fazer contato próximo com os bastonetes e cones. As larguras típicas de todas as melanossomas no RPE estranhos são 250-500 nm e os comprimentos típicos são 640-800 nm. Isso dá  $6,5 \times 10^{-14}$  centímetros cúbicos para um volume típico de melanossoma. A melanina é densamente compactada nas melanossomas no RPE, a densidade da melanina em um monômero sendo 1,7 g / cc.

[00029] Na coroide, os melanossomas não precisam ser alongados e acredita-se que tenham formato globular. A densidade da melanina na coroide é menor do que no RPE, com faixas de 3,61-8,05 mmol / L para a melanina no RPE e 0,07-9,15 mmol / L para a melanina na coroide. No entanto, uma vez que a profundidade da coroide é de 200 microns em comparação com 6-10 microns para o REP, há muito mais melanina na coroide do que no RPE.

[00030] No RPE, a partir dos números anteriores, a densidade numérica da melanina é  $3,38 \times 10^{18} \text{ cm}^{-3}$  com uma densidade de massa de  $1,8 \times 10^{-3} \text{ g / cc}$ , e uma vez que a melanina é toda contida nas melanossomas, a densidade numérica correspondente das

melanossomas no RPE é  $10 \times 10^{10} \text{ cm}^{-3}$ . Isso dá uma separação linear entre as melanossomas no RPE de 3,68 microns. Por outro lado, na coroide, a densidade da melanina é de  $0,49 \times 10^{-3} \text{ g / cc}$ , correspondendo a uma densidade numérica da melanossoma de  $5,4 \times 10^9 \text{ cm}^{-3}$ . Assim, na coroide, o espaçamento linear entre as melanossomas é  $5,7 \times 10^{-4} \text{ cm}$ , ou 5,7 microns.

[00031] Com referência agora à FIG. 3, é ilustrada a absorção de sangue, melanina, pigmentos maculares, a lente, água, pigmentos visuais sensíveis a comprimentos de onda longos (LWS) e pigmentos visuais sensíveis a comprimentos de onda médios (MWS) principalmente dentro da faixa visível de comprimentos de onda. A camada de sangue tem 23 microns de espessura e uma oxigenação de 95%. A densidade de melanina é de 1,32 a 500 nm e a densidade macular é de 0,54 a 460 nm. A densidade da lente é 0,54 a 420 nm e a densidade da água é 0,025 a 740 nm. As densidades visuais de pigmento são ambas 0,57 em seus picos. No olho, a melanina domina a absorção de luz laser na faixa de comprimento de onda geralmente entre 550 nm e 900 nm, e mais particularmente entre 600 nm e 850 nm, como mostrado na FIG. 3.

[00032] A modelagem anterior da refletância espectral do olho humano usou valores de 3,61-8,05 mmol / L para melanina no RPE e valores de 0,07-9,15 mmol / L para melanina na coroide. A espessura da camada de melanina no RPE é menor que 10 microns, tipicamente em torno de 6 microns, enquanto a espessura da coroide é da ordem de 200 microns, ou aproximadamente 30 vezes mais espessa. Assim, geralmente existe muito mais melanina na coroide do que no RPE. Além disso, observou-se que o teor de melanina no RPE geralmente não varia muito de paciente para paciente, embora a melanina na coroide possa variar

amplamente.

[00033] Como visto na FIG. 3, o coeficiente de absorção da melanina diminui consideravelmente à medida que o comprimento de onda aumenta. Assim, na extremidade inferior a 600 nm da janela de absorção dominada pela melanina, a absorção de melanina no RPE é muito maior do que na extremidade superior a 850 nm de uma faixa particularmente preferida de comprimentos de onda. No entanto, não há um acordo geral sobre como a absorção de melanina varia com o comprimento de onda.

[00034] A FIGURA 4 é um gráfico que ilustra a absorbância da eumelanina em função do comprimento de onda, particularmente entre 250 nm e 700 nm. A eumelanina é o componente dominante da melanina no olho. Embora não haja um acordo geral sobre a variação da densidade óptica com o comprimento de onda, a presente invenção considera dependência exponencial de  $\exp[-0,062\lambda \text{ (nm)}]$ , o que é refletido na FIG. 4. Se este resultado for combinado com a descoberta anterior de uma densidade óptica de 0,22 a 500 nm, isso dá para a transmissão bidirecional através do RPE de:

$$\text{Transmissão} = \exp[-2\alpha L] = \exp[-22,72 \exp[-0,0062 \lambda \text{ (nm)}]] \quad [1]$$

[00035] Por outro lado, se uma densidade óptica de 0,29 a 500 nm for usada, então o resultado produzirá:

$$\text{Transmissão} = \exp[-2\alpha L] = \exp[-29,973 \exp[-0,0062 \lambda \text{ (nm)}]] \quad [2]$$

[00036] As equações [1] e [2] são representadas graficamente na FIG. 5, que é um gráfico que representa a transmissão bidirecional (como determinado pela seção transversal de absorção grande) através da melanina no RPE em concentrações comuns. A curva superior considera que a densidade óptica é 0,22 a 500 nm, enquanto a curva inferior considera que a

densidade óptica a 500 nm é 0,29. Pode ser visto que em direção ao limite de 850 nm da janela de absorção dominada pela melanina, o coeficiente de absorção da melanina no RPE é pequeno, permitindo que o sinal refletido da coroide passe através do detector 110. No entanto, no limite inferior de 600 nm, o coeficiente de absorção da melanina no RPE torna-se suficientemente grande que menos do sinal refletido da coroide possa passar para o detector. A níveis elevados e potencialmente perigosos de melanina no RPE, o sinal refletido da coroide a 600 nm diminui consideravelmente ao passar pelo RPE, enquanto a 800 nm não diminui tanto.

[00037] A FIGURA 6 é um gráfico que ilustra a variação da transmissão da melanina no RPE (como determinado pelo coeficiente de absorção grande) a 750 nm (curva superior) e a 600 nm (curva inferior), uma vez que a concentração de melanina no RPE varia do normal ( $n = 1$ ) a um limite de perigo elevado de três vezes o normal ( $n = 3$ ). Na FIG. 6, considera-se que a densidade óptica de 500 nm seja 0,22 para uma concentração normal de RPE. Continuando com referência à FIG. 6, o gráfico mostra o comportamento da transmissão da melanina no RPE a 600 nm e 750 nm, uma vez que a concentração varia de normal ( $n = 1$ ) a um nível perigoso de três vezes o normal ( $n = 3$ ). O gráfico da FIG. 6 mostra que a 600 nm o sinal transmitido é diminuído por um fator próximo a 4, enquanto a 750 nm ele é diminuído apenas por um fator de aproximadamente 1,5. Essa grande diferença, no entanto, pode ser atenuada um pouco por outros fatores na expressão de refletividade.

[00038] Ao contrário, o caminho óptico da melanina na coroide é maior. Foi estimado que a densidade típica da melanina no RPE é de 5,82 mmol / L e, uma vez que o peso molecular do

monômero de melanina é 318,283, é dada uma densidade de peso de  $1,86 \times 10^{-3} \text{g} / \text{cc}$ . Isso ocupa uma região de espessura de 6 a 10 microns. Para a coroide, uma densidade típica de 1,59 mmol / L, isto é,  $0,51 \times 10^{-3} \text{g} / \text{cc}$ , mas a espessura da coroide é de 200 microns. Assim, se a densidade óptica da melanina no RPE for 0,22 a 500 nm, a melanina na coroide terá uma densidade óptica a 500 nm de 2,00. Assim, a transmissão unilateral de trás para a frente da coroide é apenas  $\exp [-2,303 \times 2,00] = 0,01$ . Assim, a maior parte da radiação é absorvida. Isso significa que a reflexão da esclera não contribui de forma apreciável para o sinal de reflexão. No entanto, existe uma variação considerável no teor de melanina na coroide em diferentes olhos e pacientes, de modo que é importante, em geral, levar em consideração a contribuição de um reflexo da esclera.

[00039] A melanina é densamente armazenada nas melanossomas. Como descrito acima, no RPE as melanossomas são de formato alongado e fazem contato próximo com os bastonetes e cones. Na coroide, por outro lado, acredita-se que as melanossomas tenham formato globular. As melanossomas são considerados as entidades básicas de dispersão. As melanossomas têm dimensões comparáveis aos comprimentos de onda a 600 nm-850 nm de interesse. Uma melanossoma de RPE típico tem dimensões de 250-400 nm (média de 300 nm) de largura por 640 nm-800 nm (média de 720 nm) de comprimento. Considera-se que uma melanossoma coroide globular tem um volume comparável a uma melanossoma de RPE, de modo que tenha um raio de  $2,5 \times 10^{-5} \text{cm}$ , isto é, 250 nm.

[00040] Para dispersores dielétricos esféricos, quando o comprimento de onda da radiação é muito maior do que o tamanho da dispersão, a seção transversal para a dispersão pode ser

dada pela expressão de Rayleigh:

$$\sigma_{\text{Rayleigh}} = (8\pi/3) (ka)^4 a^2 \{ (K_{\text{rel}}-1) / (K_{\text{rel}}+2) \}^2 \quad [3a]$$

[00041] Ao passo que quando o comprimento de onda é comparável ao tamanho do dispersor, a seção transversal é expressa em termos da soma de Mie sobre uma série infinita de polinômios de Legendre. A pequenos comprimentos de onda, a expressão de Mie para a seção transversal de espalhamento total reduz ao valor assintótico:

$$\sigma_{\text{esfera}} = 2\pi a^2 \quad [3b]$$

[00042] Em eqs. [3a] e [3b], o número de onda  $k$  é:

$$k = 2\pi n_{\text{med}} / \lambda \quad [3c] \text{ e}$$

- $a$  = raio da esfera de dispersão
- $n_{\text{med}}$  = índice de refração do meio em que a esfera está imersa

- $\lambda$  = comprimento a vácuo de onda da radiação
- $K_{\text{rel}} = n_{\text{esfera}} / n_{\text{med}}$
- $n_{\text{esfera}}$  = índice de refração da esfera

[00043] Quando  $ka = 0$  (1), a seção transversal oscila um pouco à medida que se aproxima de seu valor assintótico de  $\sigma_{\text{esfera}} = 2\pi a^2$ .

[00044] Outra diferença importante no comportamento do dispersão em comprimentos de onda longos e curtos é que, em comprimentos de onda longos, há aproximadamente tantos eventos de dispersão na direção para frente quanto na direção para trás. Em comprimentos de onda curtos, entretanto, isso muda drasticamente quando  $ka > 1$ , a dispersão é predominantemente na direção para frente. Os ângulos de dispersão são contidos principalmente em um cone de ângulo:

$$\vartheta = O(1/ka) \quad [4]$$

[00045] Assim, ao aplicar a aproximação de Born a um dispersor esférico de raio  $a$ , pode-se mostrar que:

$$\langle \cos\vartheta \rangle = g[2kasin\vartheta] \quad [5a] \text{ onde}$$

$$g(x) = (\sin x - x \cos x)^2 / x^6 \quad [5b]$$

[00046] Quando  $ka \gg 1$ , isso se reduz a:

$$\langle \cos\vartheta \rangle = 1 - (5/4)(1/(ka))^2 \quad [5c]$$

mostrando que em comprimentos de onda curtos, o ângulo de dispersão é muito pequeno.

[00047] A seção transversal  $\sigma_s$  para uma esfera se dispersar em direções para trás quando  $ka \gg 1$  é então:

$$\sigma_{\text{ESFERA}} = 2\pi a^2 [1 - \langle \cos\vartheta \rangle] = 2\pi a^2 (5/4) (1/(ka))^2 = (5/8\pi)\lambda^2 = 0,08 \lambda^2 \quad [5d]$$

na aproximação de Born, independente de seu raio, e apenas proporcional ao quadrado do comprimento de onda. Uma vez que eq. [5d] é derivado usando a aproximação de Born, o coeficiente de 0,08 pode não estar correto, mas a dependência de  $\lambda^2$  é crível, uma vez que resulta da difração em uma esfera de raio  $a$ .

[00048] As melanossomas no RPE não têm formato esférico, mas são alongados com suas dimensões longas orientadas paralelamente aos eixos dos bastonetes e cones. As melanossomas são compreendidos de agregados de melanina feitos de folhas empilhadas de monômeros de melanina covalentemente ligados.

[00049] Com referência à FIG. 7, um gráfico fornece as informações necessárias para estimar a seção transversal de dispersão de um esferóide prolato que tem as dimensões de uma melanossoma em RPE. A FIG. 7 mostra a distribuição angular de

uma função de intensidade que é proporcional à seção transversal diferencial para dispersão de um esferóide prolato com  $a / b = 2$  e  $kc = 5$  (linha tracejada) e de três esferas para comparação (linhas cheias). A curva de linha cheia rotulada "2" é para uma esfera do mesmo volume de um esferóide prolato. A figura mostra a semelhança do comportamento de dispersão com o descrito por dispersão de esferas de Mie.

[00050] Na FIG. 7, o semieixo maior do esferóide prolato é denotado por "a" e corresponde a metade da dimensão de 720 nm (640-800 nm) da melanossoma em RPE. O semieixo menor do esferóide prolato é denotado por "b" e corresponde a metade da dimensão de 300 nm (250-400 nm) da melanossoma em RPE. O número de onda definido na equação [3c] é "k". A distância semifocal é  $c = (a^2 - b^2)^{1/2}$ . A radiação é considerada incidente no esferóide prolato ao longo de seu eixo principal. A razão de aspecto ( $a / b = 2$ ) do esferóide prolato na FIG. 7 é comparável ao de uma melanossoma em RPE ( $a / b = 2,4$  em média).

[00051] A seção transversal diferencial para dispersão é proporcional à função de intensidade da ordenada na figura. Consequentemente, a medição das áreas sob a curva tracejada e sob a curva sólida da esfera de igual volume (marcada como "2") na figura revela que a seção transversal para a dispersão direta (0 a 90 graus) no esferóide prolato é 1,45 vez que para a dispersão direta de uma esfera de igual volume. Além disso, a seção transversal para espalhamento para trás (90-180 graus) no esferóide prolato é 0,6 que para espalhamento para trás de uma esfera de igual volume. Isso significa que uma melanossoma da coróide é 1,65 vez mais eficaz do que uma melanossoma em RPE na radiação de dispersão na direção para trás. Para a

esfera, a razão entre a seção transversal de dispersão para trás e a seção transversal de dispersão total é de 0,018, ou seja, apenas 1,8% da radiação dispersa está na direção para trás. Isso é consistente com nossa observação anterior de que a maior parte da radiação é dispersa em um pequeno cone na direção para frente (eq. [4]).

[00052] Tomando a seção transversal de dispersão total da esfera para ser  $2\pi a^2$  (eq. [3b]), a última observação nos permite dizer que a seção transversal da esfera para dispersão para trás é:

$$\sigma_s \text{ (esfera)} = 0,018 \times 2\pi a^2 = 0,018 \times 2\pi \times (2,5 \times 10^{-5})^2 = 0,707 \times 10^{-10} \text{ cm}^2 \quad [6]$$

em um comprimento de onda correspondente a  $kc = 5$ .

[00053] Para determinar o comprimento de onda para o qual eq. [6] se aplica, examine a expressão para  $kc = 5$ :

$$Kc = ka[1 - (b/a)^2]^{1/2} = 5 \quad [7a]$$

isto é,

$$(2\pi/\lambda)360[1 - 0,25]^{1/2} = 5 \quad [7b]$$

[00054] Isso dá  $\lambda = 39 \text{ nm}$ . Consequentemente, uma vez que eq. [5d] indica que a seção transversal de dispersão para trás deve ser proporcional a  $\lambda^2$ , encontramos para um comprimento de onda geral menor que  $2\pi a = 1.571 \text{ nm}$ ,

$$\sigma_{sCH} \approx 0,43 \times 10^{-10} (\lambda_{nm}/392)^2 = 0,05 \lambda^2 \text{ cm}^2 \quad [8a]$$

[00055] Isso é um pouco menor que o resultado da aproximação de Born de  $0,08 \lambda^2 \text{ cm}^2$  da eq. [5d]. A partir da razão de 0,6 medida das seções transversais de dispersão para trás de esferóides prolatos e esferas do mesmo volume na FIG. 7, e a origem relacionada à difração esperada da dependência  $\lambda^2$ ,

escrevemos então para a seção transversal de dispersão para trás de uma melanossoma em RPE:

$$\sigma_{\text{SRPE}} \approx 0,03 \lambda^2 \text{ cm}^2 \quad [8b]$$

[00056] Quando  $\lambda$  é expresso em termos de nm, eqs. [8] e [9] tornam-se:

$$\sigma_{\text{SCH}} \approx 0,03 \times 10^{-14} \lambda_{\text{nm}}^2 \text{ cm}^2 \quad [9a]$$

$$\sigma_{\text{SRPE}} \approx \approx 0,05 \times 10^{-14} \lambda_{\text{nm}}^2 \text{ cm}^2 \quad [9b]$$

[00057] Embora a absorção seja dominada pela melanina na faixa de comprimentos de onda de 600 nm-800 nm, a dispersão também pode resultar da matriz estrutural na qual as melanossomas estão embutidos. Pesquisas anteriores determinaram as propriedades de dispersão da retina e da coróide em exames de OCT. Para um comprimento de onda de 855 nm:

[00058] Retina:

- Coeficiente de dispersão  $1,64 \times 10^{-4} \lambda_{\text{nm}}^2 \tau_{\text{RET}} = 120 \text{ cm}^{-1}$
- Fator anisotrópico  $g_{\text{RET}} = \langle \cos\theta \rangle = 0,97$

[00059] Coróide:

- Coeficiente de dispersão  $\mu_{\text{scatCH}} = 275 \text{ cm}^{-1}$
- Fator anisotrópico  $g_{\text{CH}} = 0,90$

[00060] Com o grande fator anisotrópico, o coeficiente de dispersão para trás é obtido a partir do coeficiente de dispersão multiplicando-o por  $(1-g)$ .

[00061] A dispersão ocorre devido a incompatibilidades no índice de refração dos diferentes componentes do tecido, variando de membranas celulares a células totais. Os núcleos celulares e as mitocôndrias são os dispersores mais

importantes. Suas dimensões variam de 100 nm a 6 µm e assim estão dentro da janela NIR. A maioria dessas organelas cai na região de Mie e exibe dispersão direcionada para frente altamente anisotrópica.

[00062] Como o anterior dá apenas um fator anisotrópico de coeficiente de dispersão para toda a retina, e não para a camada de RPE que forma a camada posterior da retina individualmente, o coeficiente de dispersão de RPE e um fator anisotrópico são aproximados usando as quantidades de retina totais. Como o coeficiente de espalhamento é dado apenas em um único comprimento de onda e como o espalhamento foi determinado como sendo principalmente na região de Mie,

[00063] Devemos aplicar o fator  $\lambda^2$  da eq. [5.9] para determinar os coeficientes de dispersão em outros comprimentos de onda:

- $\mu_{\text{backscatRET}} = (1-0,97) 120 (\lambda_{\text{nm}} / 855)^2 = 4,92 \times 10^{-6} \lambda_{\text{nm}}^2 \text{ cm}^{-1}$   
[10a]

- $\mu_{\text{backscatCH}} = (1-0,90) 275 (\lambda_{\text{nm}} / 855)^2 = 3,76 \times 10^{-5} \lambda_{\text{nm}}^2 \text{ cm}^{-1}$   
[10b]

[00064] Estes podem ser comparados com os coeficientes de dispersão da melanina para densidades normais de melanossomas ( $N_{\text{RPE}} = 2 \times 10^{10} \text{ cm}^{-3}$  e  $N_{\text{CH}} = 5,4 \times 10^9 \text{ cm}^{-3}$ )

- $\mu_{\text{sRPE}} = 2 \times 10^{10} \times 0,05 \times 10^{-14} \lambda_{\text{nm}}^2 = 1 \times 10^{-5} \lambda_{\text{nm}}^2 \text{ cm}^{-1}$  [densidade de melanina no RPE normal] [11a]

- $\mu_{\text{sCH}} = 5,4 \times 10^9 \times 0,03 \times 10^{-14} \lambda_{\text{nm}}^2 = 1,62 \times 10^{-6} \lambda_{\text{nm}}^2 \text{ cm}^{-1}$  [densidade de melanina na coroide normal] [11b]

[00065] Vemos que a dispersão da matriz estrutural no RPE é menor do que o da melanina, enquanto na coroide a dispersão da matriz estrutural é maior em uma ordem de magnitude.

[00066] Os coeficientes de dispersão são menores do que os coeficientes de absorção em densidades normais de melanina

$$\bullet \quad \mu_{aRPE} = 2 \times 10^{10} \times 9,47 \times 10^{-7} \exp[-0,0062\lambda_{nm}] = 1,89 \times 10^4 \exp[-0,0062\lambda_{nm}] \quad [12a]$$

$$\bullet \quad \mu_{aCH} = 5,4 \times 10^9 \times 9,47 \times 10^{-7} \exp[-0,0062\lambda_{nm}] = 5,11 \times 10^3 \exp[-0,0062\lambda_{nm}] \quad [12a]$$

[00067] As densidades de número de melanossomas e seções transversais de dispersão indicam que não ocorre muita dispersão ao deslocar o RPE ou a coroide para radiação com comprimentos de onda na faixa de 600-800 nm de comprimentos de onda. Para a coroide de 200 microns de espessura, a densidade típica da melanossoma é  $5,4 \times 10^9 \text{ cm}^{-3}$ , e com um coeficiente de retrodispersão igual à soma das eqs. [10b] e [11b], isso dá um caminho livre médio eficaz para a dispersão de um fóton de 800 nm:

$$\Lambda_{mfp} = 1/25 = 0,04 \text{ cm, isto é, } 400 \text{ microns.} \quad [12]$$

[00068] Isso é maior do que a espessura da coroide. A densidade óptica para dispersão na coroide é:

$$\text{Dispersão}_{OD} \text{ em coroide} = \mu_{scat} L_{CH} = (200/400) (1/2,303) = 0,22 \quad [13]$$

[00069] Isso é muito menor do que a densidade óptica para absorção pela melanina. A densidade óptica de dispersão na retina anterior também é pequena.

[00070] No RPE com uma densidade de melanossoma normal de  $2 \times 10^{10} \text{ cm}^{-3}$ , o caminho livre médio dado pelas eqs. [10a] e [11a] é:

$$\Lambda_{mfp} = 1 / 9,54 = 0,0,1 \text{ cm, isto é, } 1.000 \text{ microns.} \quad [14]$$

[00071] Isso é muito maior do que a espessura de 6-10 microns do RPE, então a probabilidade de que um fóton se disperse ao

deslocar o RPE é realmente muito pequena. A densidade óptica para dispersão no RPE é:

$$\text{Dispersão}_{\text{OD em RPE}} = \mu_{\text{scat}}W = 9,54 \times 0,0006 / 2,303 = 0,004. \quad [15]$$

[00072] Como na coróide, isso é um pouco menor do que a densidade óptica para absorção pela melanina.

[00073] Consequentemente, na faixa de comprimentos de onda de 600-850 nm, a absorção é mais importante do que a dispersão tanto no RPE quanto na coróide. Isso leva às equações simples de transporte de fótons.

[00074] Usamos as equações de Kubelka-Munk simples neste documento, a fim de desenvolver uma intuição simples para a dependência dos resultados da refletometria nos parâmetros relevantes.

[00075] Considere primeiro o RPE. As equações de transporte aproximadas no estado estacionário são:

$$dI (+) / dx = - [N(\sigma_s + \sigma_a) + \mu_{\text{back scat}}] I (+) + [N\sigma_s + \mu_{\text{back scat}}] I (-) \quad [16]$$

$$dI (-) / dy = - -[N(\sigma_s + \sigma_a) + \mu_{\text{back scat}}] I (-) + [N\sigma_s + \mu_{\text{back scat}}] I (-) \quad [17]$$

[00076] Neste documento,

- $I (+)$  é a intensidade da radiação de entrada à medida que desloca através do RPE
- $I (-)$  é a intensidade da radiação refletida à medida que ela desloca para trás através do RPE para a frente do RPE.
- $x$  é a distância no RPE medida a partir da frente do RPE
- $y = w - x$ , onde  $w$  é a espessura da camada de

melanina no RPE

- $N$  é a densidade numérica dos agregados de melanina que absorvem e dispersam a radiação
- $\sigma_s$  denota a seção transversal de um agregado de melanina para dispersão para trás
- $\sigma_a$  denota a seção transversal de um agregado de melanina para absorção
- $\mu_{\text{backscat}}$  é o coeficiente de retrodispersão para a matriz estrutural

[00077] Foi previamente demonstrado experimentalmente que  $\sigma_a/(\sigma_s + \sigma_a)$  é bastante grande, a dispersão contribuindo com menos de 6% para a atenuação óptica total em todos os comprimentos de onda no UV e na faixa óptica.

[00078] A quantidade  $N(\sigma_s + \sigma_a)w$  é simplesmente 2,303 x a atenuação total (absorção mais dispersão) densidade óptica da camada de melanina no RPE.

[00079] As equações [16] e [17] podem ser ainda mais simplificadas, ignorando-se o termo  $+N\sigma_s I(-)$  na eq. [16], a justificativa para isso é que o sinal refletido  $I(-)$  é muito menor do que o sinal de entrada  $I(+)$ . Então, ao exigir que:

$I(+)$  em  $x = 0$  é igual à intensidade de entrada  $I_0$ . [18a]

$I(-)$  em  $x = w$  é igual a  $R_{\text{CH}}I(+)$  em  $x = w$  [18b]

onde:

- $R_{\text{CH}}$  é o coeficiente de reflexão na interface entre a ROE e a coroide.

[00080] Os coriocapilares ricos em sangue com 10 microns de espessura não contêm nenhuma melanina e podem ser ignorados na faixa de comprimentos de onda de 600 nm - 750 nm.

[00081] As equações podem ser resolvidas diretamente para dar

o coeficiente de reflexão  $R_{RPE}$  em  $x = 0$

$$R_{RPE} = I(-) \text{ em } x = 0 / I_0$$

$$= \{N\sigma_s + \mu_{\text{backscat}}\}_{RPE} / \{2N(\sigma_s + \sigma_a) + \mu_{\text{backscat}}\}_{RPE} + \exp[-2w\{N(\sigma_s + \sigma_a) + \mu_{\text{backscat}}\}_{RPE}] [R_{CH} - \{N\sigma_s + \mu_{\text{backscat}}\}_{RPE} / \{2N(\sigma_s + \sigma_a) + \mu_{\text{backscat}}\}_{RPE}] \quad [19]$$

[00082] O subscrito "RPE" foi adicionado na eq. [19] para indicar que as quantidades são para o RPE.

[00083] Da mesma maneira, uma expressão para o coeficiente de reflexão  $R_{CH}$  na interface RPE / coróide pode ser obtida:

$$R_{CH} = \{N\sigma_s + \mu_{\text{backscat}}\}_{CH} / \{2N(\sigma_s + \sigma_a) + \mu_{\text{backscat}}\}_{CH} + \exp[-2d_{CH} \{N(\sigma_s + \sigma_a) + \mu_{\text{backscat}}\}_{CH}] [R_{SC} - \{N\sigma_s + \mu_{\text{backscat}}\}_{CH} / \{2N(\sigma_s + \sigma_a) + \mu_{\text{backscat}}\}_{CH}] \quad [20]$$

[00084] Finalmente, o coeficiente de reflexão total (na frente da retina) é dado pelas mesmas equações como:

$$R_{TOT} = 1 - (1 - R_{RPE}) \exp[-2 \mu_{\text{backscatRET}} d_{RET}] \quad [21]$$

onde  $\mu_{\text{backscatRET}}$  é o coeficiente de dispersão para trás da matriz estrutural da retina.

[00085] Nessas expressões,

- o subscrito "CH" foi adicionado para denotar que as quantidades correspondentes devem ser avaliadas para a coróide
- $d_{CH}$  denota a espessura da coróide (200 microns)
- $d_{RET}$  é a espessura da retina anterior (200 microns)
- $R_{SC} = 0,5 \exp[-0,00261 (\lambda_{nm} - 675)]$  denota o coeficiente de reflexão na esclera na parte posterior da coróide.

[00086] Inserção das eqs. [19] e [20] na eq. [21] resulta no coeficiente de reflexão geral desejado.

[00087] Na refletividade, as seções transversais para as melanossomas no RPE e para as melanossomas na coroide aparecem. Como indicado acima, esses melanossomas são bastante diferentes. A melanina no RPE é derivada do ectoderma neural, enquanto a melanina na coroide é derivada da crista neural. Observou-se que as melanossomas no RPE são diferentes daqueles na coroide. No RPE, as melanossomas são localizadas principalmente na região apical das células do RPE e são de formato bastante alongado, com a dimensão longa alinhada com os ápices para fazer contato próximo com os bastonetes e cones. Observou-se que uma largura típica para uma melanossoma na RPE é de aproximadamente 300 nm, enquanto o comprimento típico é de 720 nm. Na coroide, as melanossomas não precisam ser alongados e têm formato principalmente globular. As diferenças nos formatos levam às diferenças nas seções transversais, como observado acima. As folhas de melanina se empilham para formar os agregados em uma melanossoma e assim as melanossomas no RPE são representadas como esferóides prolatos dielétricos com perdas. As melanossomas globulares da coroide são representadas por dielétricos esféricos com perdas.

[00088] Com relação aos resultados numéricos para o olho, as quantidades dependentes do comprimento de onda no coeficiente de reflexão são sumarizadas abaixo:

[00089] A partir da Matriz Estrutural:

$$\mu_{\text{backscatRET}} = 4,92 \times 10^{-6} \lambda_{\text{nm}}^2 \text{ cm}^{-1} \quad [22a]$$

$$\mu_{\text{backscatRPE}} = 4,92 \times 10^{-6} \lambda_{\text{nm}}^2 \text{ cm}^{-1} \quad [22b]$$

$$\mu_{\text{backscatCH}} = 3,76 \times 10^{-5} \lambda_{\text{nm}}^2 \text{ cm}^{-1} \quad [23]$$

[00090] Relacionado à Melanina:

$$\sigma_{\text{SRPE}} = 0,03 \times 10^{-14} \lambda_{\text{nm}}^2 \text{ cm}^2 \quad [24]$$

$$\sigma_{\text{SCH}} = 0,05 \times 10^{-10} \lambda_{\text{nm}}^2 \text{ cm}^2 \quad [25]$$

$$\sigma_a = 9,47 \times 10^{-7} \exp[-0,0062 \lambda_{\text{nm}}] \text{ cm}^2 \quad [26]$$

$$N_{\text{RPE}} = 2 \times 10^{10} \text{ cm}^{-3} \text{ para um paciente normal} \quad [27a]$$

$$N_{\text{CH}} = 5,4 \times 10^9 \text{ cm}^{-3} \text{ para um paciente normal} \quad [27b]$$

[00091] Dimensões Relevantes:

$$w = 0,0006 \text{ cm} \quad [28a]$$

$$d_{\text{CH}} = 0,0200 \text{ cm} \quad [28b]$$

[00092] É interessante que a eq. [23] para a refletividade dependa apenas das cinco combinações de parâmetros:

$$\{\sigma_s/2(\sigma_s + \sigma_a)\}_{\text{CH}}$$

$$\{\sigma_s/2(\sigma_s + \sigma_a)\}_{\text{RPE}}$$

$$\exp[-2\mu_{\text{backscatRET}} d_{\text{RET}}]$$

$$\exp[-2(\{N(\sigma_s + \sigma_a)\}_{\text{RPE}} + \mu_{\text{backscatRPE}}) w]$$

$$\exp[-2\{N(\sigma_s + \sigma_a)\}_{\text{CH}} + \mu_{\text{backscatCH}} d_{\text{CH}}]$$

[00093] A quarta combinação de parâmetros (exponencial) fornece a medida sensível desejada da concentração de melanina no  $N_{\text{RPE}}$  de RPE.

[00094] As FIGURAS 8-15 são gráficos que fornecem as implicações das equações [19] - [21] e, particularmente, da equação [21] para a refletividade geral da retina anterior, RPE e coróide. Elas exibem variações nos parâmetros com comprimentos de onda, densidades numéricas de melanossoma no RPE e coróide.

[00095] Com referência à FIG. 8, é mostrada uma comparação do coeficiente de absorção de melanina no RPE (curva superior), coeficiente de dispersão de melanina no RPE (curva do meio) e coeficiente de dispersão de matriz estrutural RPE (curva inferior). Os logaritmos (para a base 10) dos coeficientes são

mostrados, com os coeficientes expressos em  $\text{cm}^{-1}$ . Os logaritmos são representados em gráfico versus comprimentos de onda e nanômetros entre 600 nm e 800 nm. Uma concentração de melanossoma no RPE normal de  $2 \times 10^{10} \text{cm}^{-3}$  foi considerada. A FIG. 8 mostra que no RPE em densidades normais de melanossomas, o coeficiente de absorção é o maior seguido pelo coeficiente de dispersão devido à melanina e o coeficiente de dispersão da matriz estrutural. Uma redução drástica na densidade da melanossoma teria que ocorrer antes que os coeficientes de dispersão se tornassem tão grandes quanto o coeficiente de absorção.

[00096] Com referência agora à FIG. 9, é mostrada uma comparação do coeficiente de absorção da melanina na coroide (curva superior), coeficiente de dispersão da melanina na coroide (curva inferior) e coeficiente de dispersão da matriz estrutural da coroide (curva do meio). Os logaritmos (para a base 10) dos coeficientes são mostrados, com os coeficientes expressos em  $\text{cm}^{-1}$ . Os logaritmos são representados em gráfico versus comprimentos de onda e nanômetros entre 600 nm e 800 nm. Uma concentração de melanossoma coroide normal de  $5,4 \times 10^9 \text{cm}^{-3}$  foi considerada nesses gráficos. Na coroide em densidades de melanossomas normais, o coeficiente de absorção devido às melanossomas é o maior, seguido pelo coeficiente de dispersão da matriz estrutural, com um coeficiente de dispersão muito menor das melanossomas. No entanto, a diferença entre o coeficiente de absorção da melanossoma e o coeficiente de dispersão da matriz é pequena a 800 nm. Se a densidade da melanossoma da coroide diminuir, o coeficiente de dispersão da matriz pode se tornar maior do que o coeficiente de absorção da melanossoma. Isso é especialmente verdadeiro a comprimentos

de onda próximos a 800 nm.

[00097] Como visto nas eqs. [19] - [21], a refletividade total é determinada pelas refletividades do RPE e da coroide, isto é, por  $R_{RPE}$  e  $R_{CH}$ . Estas são mostradas nas FIGS. 10 e 11.

[00098] A FIGURA 10 é um gráfico que ilustra a refletividade  $R_{CH}$  da coroide (curva superior) em função do comprimento de onda (em nm), a uma densidade de melanossoma da coroide normal ( $5,4 \times 10^9 \text{cm}^{-3}$ ). Duas outras curvas também são mostradas, uma para cada um dos componentes da eq. [20] compreendendo a expressão para  $R_{CH}$ . A curva do meio é o termo fracionário que contém os coeficientes de dispersão da coroide no numerador e a soma dos coeficientes de dispersão e absorção no denominador. A curva inferior é o termo exponencial com seu fator. A FIG. 10 mostra que a refletividade aumenta à medida que o comprimento de onda aumenta. Isso resulta do aumento do coeficiente de dispersão (para trás) com comprimento de onda no regime de dispersão de Mie. De longe, a contribuição dominante para a refletividade da coroide em densidades normais de melanossoma da coroide é a fração que contém as razões dos coeficientes de dispersão e absorção. O termo exponencial é bastante insignificante.

[00099] A FIGURA 11 é um gráfico que representa a refletividade  $R_{RPE}$  de RPE (curva superior) em função do comprimento de onda (em nm), em RPE normal e densidades de melanossoma da coroide ( $2 \times 10^{10} \text{cm}^{-3}$  e  $5,4 \times 10^9 \text{cm}^{-3}$ , respectivamente). Duas outras curvas também são mostradas, uma para cada um dos componentes da eq. [19] compreendendo a expressão para  $R_{RPE}$ . A curva do meio é o termo fracionário que contém os coeficientes de dispersão do RPE no numerador e a soma dos coeficientes de dispersão e absorção no denominador.

A curva inferior é o termo exponencial com seu fator que contém  $R_{CH}$ . A FIG. 11 mostra que a refletividade aumenta à medida que o comprimento de onda aumenta, assim como com a refletividade da coroide. Novamente, isso resulta do aumento do coeficiente de dispersão (para trás) com comprimento de onda no regime de dispersão de Mie. De longe, a contribuição dominante para a refletividade da RPE em densidades normais de melanossoma do RPE e coroide é a fração que contém as razões dos coeficientes de dispersão e absorção de RPE. O termo exponencial é muito menor, devido ao grande coeficiente de absorção do RPE devido às melanossomas.

[000100] A FIGURA 12 ilustra que a equação [21] mostra como a refletividade total  $R_{TOT}$  é derivada da refletividade do  $R_{RPE}$  de RPE, contém um fator de atenuação exponencial que contém o coeficiente de extinção devido a dispersão na retina anterior. A FIG. 12 ilustra o fator de transmissão da retina anterior como dado pelo fator exponencial da equação [21] versus o comprimento de onda em nanômetros. A transmissão da radiação refletida através da retina anterior é bastante boa, variando de 93 +% a 600 nm a 88 +% a 800 nm.

[000101] Deve-se notar que a concentração de melanina no RPE varia com a posição lateral do olho. Ela atinge o pico no centro da mácula e então diminui em ambos os lados ao longo de uma faixa de aproximadamente  $5^\circ$  até um valor relativamente constante por cerca de  $10^\circ$  em ambos os lados, antes de subir novamente em direção ao equador a  $-20^\circ$  e  $+15^\circ$ . Para obter resultados consistentes, é melhor operar o detector 110, de preferência um refletômetro de acordo com a presente invenção, nas regiões onde a concentração é relativamente constante, ou em outras palavras na ordem de aproximadamente  $10^\circ$  de

distância do centro da mácula.

[000102] As figuras anteriores, incluindo as FIGS. 5-12, mostram o comportamento em densidades normais de melanossoma de RPE e coroide ( $2 \times 10^{10} \text{cm}^{-3}$  e  $5,4 \times 10^9 \text{cm}^{-3}$  respectivamente). A presente invenção está particularmente interessada em como a refletividade total  $R_{\text{TOT}}$  muda à medida que as densidades das melanossomas no RPE mudam. Isto é ilustrado e descrito em combinação com as FIGS. 13-15.

[000103] A FIGURA 13 ilustra as mudanças percentuais no  $R_{\text{TOT}}$  de refletividade total em função do comprimento de onda em nanômetros, já que as densidades de melanossoma de RPE e coroide variam do  $n_{\text{RPE}} = 2 \times 10^{10} \text{cm}^{-3}$  e  $n_{\text{CH}} = 5,4 \times 10^9 \text{cm}^{-3}$ . Quatro curvas são mostradas. A curva superior é para uma densidade RPE normal e uma densidade de coroide que é 1/6 normal ( $n_{\text{RPE}}$  e  $(1/6)n_{\text{CH}}$ ). A curva média superior é para  $(1/6) n_{\text{RPE}}$  e  $n_{\text{CH}}$ . A curva do meio inferior é para  $n_{\text{RPE}}$  e  $6n_{\text{CH}}$ . A curva mais baixa (a 600 nm) é para  $6n_{\text{RPE}}$  e  $n_{\text{CH}}$ . A FIG. 13 mostra que mudanças percentuais comparáveis ocorrem no  $R_{\text{TOT}}$  a partir de mudanças comparáveis nas densidades da melanossoma no RPE e nas densidades da melanossoma na coroide, mas que as mudanças nas densidades RPE têm uma dependência de comprimento de onda diferente das mudanças nas densidades da coroide. Conseqüentemente, as medições das mudanças percentuais na refletividade total em dois comprimentos de onda diferentes podem determinar exclusivamente quais são as mudanças nas densidades de melanossoma de RPE e coroide.

[000104] O uso de refletometria de comprimento de onda duplo para determinar a densidade ou concentração de melanossomas do RPE e a densidade ou concentração de melanossoma do coroide é ainda ilustrado nas FIGS. 14 e 15. As FIGS. 14 e 15 são

gráficos de contorno de mudança percentual na refletividade total em função de  $r = n_{RPE}(\text{anormal}) / n_{RPE}(\text{normal})$  na abcissa (eixo x) e  $c = n_{CH}(\text{anormal}) / n_{CH}(\text{normal})$  na ordenada (eixo y). A FIG. 14 mostra o gráfico a 600 nm e a FIG. 15 mostra o gráfico a 800 nm. É aparente que os contornos de variação percentual a 600 nm têm uma forma diferente dos contornos a 800 nm. Uma determinada alteração percentual a 600 nm e outra determinada alteração percentual a 800 nm fornecem dois contornos diferentes, e a interseção desses dois contornos fornece exclusivamente as densidades anormais de melanossoma tanto para o RPE quanto para a coroide. Uma maneira de resolver as expressões para as densidades únicas de RPE e melanossoma da coroide que fornecem as refletividades medidas nos dois comprimentos de onda pode ser simplesmente armazenar na memória do computador uma tabela de consulta dos contornos de refletividade em dois comprimentos de onda diferentes a faixa de 600-800 nm de comprimentos de onda, e para procurar os dois contornos correspondentes às medições para encontrar um par comum de densidades do RPE e coroide. Alternativamente, as equações pertinentes acima podem ser resolvidas, tal como usando um computador ou outro dispositivo eletrônico.

[000105] As curvas nas figuras neste documento foram geradas com expressões aproximadas, de modo que as magnitudes absolutas do coeficiente de reflexão mostrado (da ordem de alguns por cento) devem ser tomadas como estimativas do coeficiente de reflexão real. O valor real dependerá das especificações da óptica e da geometria do detector. Uma linha de base pode ser estabelecida a partir de uma população de pacientes normais, a partir da qual desvios podem ser estabelecidos. Assim, as FIGS. 14 e 15 mostram contornos de

mudança percentual para anormalidades, em vez de contornos de valor absoluto da refletividade.

[000106] A Tabela 1 abaixo mostra a potência de pico do laser que manterá a integral de Arrhenius para a ativação de HSP em um valor conservador de unidade quando o teor de melanina no RPE assume valores diferentes. A potência de pico para diferentes valores de raio do ponto, duração do trem, ciclo de trabalho e teor anormal da taxa de melanina no RPE é mostrada. A tabela considera um comprimento de onda de pulso de tratamento a 810 nm.

TABELA 1:

R (micron)	dc tF (s)	$\alpha$ (%)	$\alpha$ / $\alpha_{normal}$	Psdm (watts)
100	0,2	2	1	3,44
			3	3,14
			5	0,69
			8	0,43
100	0,2	3	1	2,29
			3	0,76
			5	0,46
			8	0,29
100	0,2	4	1	1,72
			3	0,57
			5	0,34
			8	0,21
100	0,2	5	1	1,38
			3	0,46
			5	0,28
			8	0,17

100	0,3	2	1	2,68
			3	0,89
			5	0,54
			8	0,33
100	0,3	3	1	1,79
			3	0,6
			5	0,36
			8	0,22
100	0,3	4	1	1,34
			3	0,45
			5	0,27
			8	0,17
100	0,3	5	1	1,07
			3	0,36
			5	0,21
			8	0,14
100	0,4	2	1	2,14
			3	0,71
			5	0,43
			8	0,27
100	0,4	3	1	1,43
			3	0,48
			5	0,29
			8	0,18
100	0,4	4	1	1,07

			3	0,36
			5	0,21
			8	0,13
100	0,4	5	1	0,86
			3	0,29
			5	0,17
			8	0,11
100	0,5	2	1	1,72
			3	0,57
			5	0,34
			8	0,21
100	0,5	3	1	1,15
			3	0,38
			5	0,23
			8	0,14
100	0,5	4	1	0,86
			3	0,29
			5	0,17
			8	0,11
100	0,5	5	1	0,69
			3	0,23
			5	0,14
			8	0,09
200	0,2	2	1	6,88
			3	2,29

			5	1,38
			8	0,86
200	0,2	3	1	4,59
			3	1,53
			5	0,92
			8	0,57
200	0,2	4	1	3,44
			3	1,15
			5	0,69
			8	0,43
200	0,2	5	1	2,75
			3	0,92
			5	0,55
			8	0,34
200	0,3	2	1	5,36
			3	1,79
			5	1,07
			8	0,67
200	0,3	3	1	3,57
			3	1,19
			5	0,71
			8	0,45
200	0,3	4	1	2,68
			3	0,89
			5	0,54

			8	0,33
200	0,3	5	1	2,14
			3	0,71
			5	0,43
			8	0,27
200	0,4	2	1	4,28
			3	1,43
			5	0,86
			8	0,54
200	0,4	3	1	2,85
			3	0,95
			5	0,57
			8	0,36
200	0,4	4	1	2,14
			2	0,71
			5	0,43
			8	0,27
200	0,4	5	1	1,71
			3	0,57
			5	0,34
			8	0,21
200	0,5	2	1	3,44
			3	1,15
			5	0,69
			8	0,43

200	0,5	3	1	2,3
			3	0,77
			5	0,28
			8	0,29
200	0,5	4	1	1,72
			3	0,57
			5	0,34
			8	0,22
200	0,5	5	1	1,38
			3	0,46
			5	0,28
			8	0,17

[000107] Como mostrado na Tabela 1 acima, a faixa da razão do teor anormal de melanina no RPE para o teor normal de melanina no RPE foi tomada a uma faixa entre um e oito. A potência do pico de laser depende do raio do ponto do laser na retina, da duração do trem de micropulso e do ciclo de trabalho. Para cada um desses casos, a razão do teor de melanina no RPE anormal para o normal foi considerada como sendo um, três, cinco e oito.

[000108] Qualquer teor anormal de melanina do RPE se manifesta através de uma mudança no coeficiente de absorção do RPE para a radiação de laser de entrada: o coeficiente de absorção é proporcional ao teor total de melanina no RPE. Conseqüentemente, na tabela, o teor de melanina no RPE é representado por 4 valores da razão do coeficiente de absorção  $\alpha$  para o coeficiente de absorção normal  $\alpha_{\text{normal}}$ :

$$\alpha / \alpha_{\text{normal}} = 1, 3, 5, 8.$$

[000109] O efeito do teor de melanina na potência do tratamento do pico de laser  $P_{sdm}$  depende do raio do ponto na retina do laser (R), da duração da sequência de micropulso ( $t_F$ ) e do ciclo de trabalho (dc) da sequência de micropulso ( $t_F$ ). Na tabela, exemplos são dados para  $P_{sdm}$  (em watts) para todas as combinações possíveis de:

R = 100 microns, 200 microns

$t_F$  = 0,2 s, 0,3 s, 0,4 s e 0,5 s

dc = 2%, 3%, 4%, 5%

para cada um dos 4 valores da razão  $\alpha / \alpha_{normal}$ .

[000110] O valor de  $\lambda_{nm}$  mostrado é o valor da potência de pico que mantém a integral de Arrhenius para a ativação da proteína de choque térmico (HSP)  $\Omega_{hsp}$  a um valor de tratamento (conservador) de unidade:

$$\Omega_{hsp} = 1.$$

[000111] E foi considerado que o comprimento de onda do laser de tratamento é 810 nm - para o qual  $\alpha_{normal} = 104 \text{ cm}^{-1}$ .

[000112] Para um comprimento de onda de IR próximo arbitrário (em nanômetros)  $\lambda_{nm}$ , as potências de tratamento na tabela devem ser multiplicadas pelo fator  $\xi(\lambda_{nm})$ :

$$\xi(\lambda_{nm}) = \text{Exp} [0,0062 (810 - \lambda_{nm})]$$

isto é,

$$P_{sdm}(\lambda_{nm}) = P_{sdm} \xi(\lambda_{nm}) = P_{sdm} (\text{valor da tabela}) \times \text{Exp} [0,0062 (810 - \lambda_{nm})].$$

[000113] A partir do exposto, pode ser visto que  $P_{sdm}$  diminui à medida que  $\alpha / \alpha_{normal}$  aumenta; os valores de  $P_{sdm}$  são maiores quanto maior for o raio do ponto (R); os valores de  $P_{sdm}$  são maiores quanto menor for a duração do trem  $t_F$ ; e os valores de  $P_{sdm}$  são maiores quanto menor for o ciclo de trabalho (dc).

[000114] As FIGURAS 16 e 17 são gráficos que mostram a razão

$r_{\text{dano}}$  entre o teor anormal de melanina no RPE e o teor normal de melanina no RPE no qual o dano pode ocorrer. Esses gráficos são baseados em expressões aproximadas para as integrais de Arrhenius para ativação de HSP e para dano que dá correspondências surpreendentemente próximas às expressões exatas. Ambos os gráficos representam a razão  $r_{\text{dano}}$  vs a duração do trem de pulso  $t_F$ . O gráfico da FIG. 16 cobre a faixa de  $t_F$  de 0,01 s a 1 s. O gráfico da FIG. 17 cobre uma faixa clínica mais realista de  $t_F$  de 0,2 a 0,5 s.

[000115] Como pode ser visto nas FIGS. 16 e 17, a razão crítica  $r_{\text{danos}}$  do teor anormal de melanina no RPE para o teor normal de melanina no RPE no qual o dano pode ocorrer varia de 4 a cerca de 8 para durações de trem de pulso que variam de 0,2 s a 0,5 s. Assim, um ou mais parâmetros de tratamento, como descrito acima, são ajustados quando o teor de melanina no RPE é determinado ser pelo menos quatro vezes maior do que um teor normal de melanina no RPE. Assim, considerando uma densidade de RPE normal de  $2 \times 10^{10} \text{ cm}^{-3}$ , um ou mais parâmetros de tratamento são ajustados quando o teor de melanina no RPE é determinado ser maior do que  $8 \times 10^{10} \text{ cm}^{-3}$ .

[000116] Nessa razão crítica, o dano pode ser evitado e a ativação eficaz do HSP pode ser garantida, mudando os parâmetros de tratamento de seus valores normais. Por exemplo, para a maioria dos parâmetros de tratamento clínico de interesse:

[000117] A potência de pico  $P$  pode ser reduzida de seu valor normal  $P_{\text{normal}}$  para ficar na faixa

$$P_{\text{normal}} / r_{\text{danos}} < P < P_{\text{normal}}$$

se o ciclo de trabalho e o raio do ponto da retina forem deixados em seus valores normais.

[000118] O ciclo de trabalho  $dc$  pode ser reduzido de seu valor normal  $dc_{normal}$  para ficar na faixa

$$dc_{normal} / r_{danos} < dc_{normal}$$

se a potência de pico do laser e o raio do ponto da retina forem mantidos em seus valores normais

[000119] O raio do ponto da retina  $R$  pode ser aumentado de seu valor normal  $R_{normal}$  para ficar na faixa

$$R_{normal} < R_{normal} r_{danos}$$

se a potência de pico do laser e o ciclo de trabalho forem mantidos em seus valores normais.

[000120] Embora um único parâmetro de fototerapia a laser possa ser ajustado, será entendido que mais de um desses parâmetros também podem ser ajustados simultaneamente. Por exemplo, o raio do ponto do laser pode ser aumentado em diâmetro e a potência reduzida, mas não diminuído na extensão que seria necessária se apenas a potência fosse reduzida. Da mesma forma, todos os parâmetros podem ser ajustados levemente, tal como aumentar levemente o tamanho do ponto da retina para o feixe de luz de tratamento, diminuindo a duração do trem de pulso do feixe de luz de tratamento, diminuindo o ciclo de trabalho do feixe de luz de tratamento e diminuindo a potência do feixe de luz de tratamento de modo que a unidade na integral de Arrhenius seja alcançada a fim de evitar danos à retina e ao olho do paciente com uma concentração ou quantidade anormalmente grande de melanina em seu RPE.

[000121] Embora diversas modalidades tenham sido descritas em detalhe para fins de ilustração, podem ser feitas várias modificações sem fugir do escopo e espírito da invenção. Conseqüentemente, a invenção não deve ser limitada, exceto pelas reivindicações anexas.

- REIVINDICAÇÕES -

1. PROCESSO PARA FORNECER FOTOTERAPIA DA RETINA COM SEGURANÇA, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

gerar um primeiro feixe de luz e um segundo feixe de luz, cada um tendo um comprimento de onda entre 550nm e 900nm, em que o primeiro e o segundo feixes de luz têm um comprimento de onda diferente;

aplicar o primeiro e o segundo feixes de luz a um epitélio do pigmento da retina (24) e a uma coroide (26) de um olho (10);

medir a quantidade de luz refletida do epitélio do pigmento da retina (24) e da coroide (26) pelo primeiro feixe e o segundo feixe de luz;

determinar um teor de melanina dentro do epitélio do pigmento da retina (24) do olho (10) usando a quantidade medida de luz refletida do epitélio do pigmento da retina (24) e a coroide (26) do olho (10) do primeiro e segundos feixes de luz; e

ajustar um ou mais parâmetros de tratamento da fototerapia da retina se o teor de melanina no epitélio do pigmento da retina (24) do olho (10) exceder uma quantidade predeterminada.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a etapa de medição compreende o uso de um refletômetro (110) para medir a quantidade de luz refletida do epitélio do pigmento da retina (24) e da coroide (26) do olho (10) dos primeiro e segundo feixes de luz.

3. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, caracterizado pelo fato de que o

primeiro e o segundo feixes de luz diferem em comprimento de onda em pelo menos 25 nm.

4. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o primeiro e o segundo feixes de luz têm, cada um, um comprimento de onda entre 600 nm e 850 nm.

5. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que inclui a etapa de distinguir a quantidade de luz refletida pelos primeiro e segundo feixes de luz do epitélio do pigmento da retina (24) e da coroide (26).

6. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que a etapa de ajuste compreende ajustar pelo menos um dentre um tamanho de ponto da retina de um feixe de luz de tratamento, uma duração do trem de pulso do feixe de luz de tratamento, um ciclo de trabalho do feixe de luz de tratamento, ou uma potência do feixe de luz de tratamento.

7. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que a etapa de ajuste compreende aumentar o tamanho do ponto da retina de um feixe de luz de tratamento.

8. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que a etapa de ajuste compreende diminuir a duração da sequência de pulsos de um feixe de luz de tratamento.

9. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que a etapa de ajuste compreende diminuir um ciclo de trabalho de um feixe de luz de tratamento.

10. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que a etapa de ajuste compreende diminuir a potência de um feixe de luz de tratamento.

11. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que inclui a etapa de ajustar automaticamente um ou mais parâmetros de tratamento de um sistema de terapia da retina (100) quando o teor de melanina no epitélio do pigmento da retina (24) do olho (10) excede a quantidade predeterminada.

12. Processo, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que inclui a etapa de notificar um ou mais parâmetros de tratamento da retina que são ajustados.

13. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que um ou mais parâmetros de tratamento são ajustados quando o teor de melanina no epitélio do pigmento da retina (24) do olho (10) é determinado ser pelo menos quatro vezes maior do que um teor normal de melanina no epitélio do pigmento da retina.

14. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que um ou mais parâmetros de tratamento são ajustados quando o teor de melanina no epitélio do pigmento da retina (24) do olho (10) é determinado ser maior do que  $8 \times 10^{10} \text{ cm}^{-3}$ .

15. PROCESSO PARA FORNECER FOTOTERAPIA DA RETINA COM SEGURANÇA, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

gerar um primeiro feixe de luz e um segundo feixe de luz, cada um tendo um comprimento de onda entre 550nm e 900nm, em que o primeiro e o segundo feixes de luz têm um comprimento

de onda diferente;

aplicar o primeiro e o segundo feixes de luz a um epitélio do pigmento da retina (24) e a uma coroide (26) de um olho (10);

usar um refletômetro (110) para medir a quantidade de luz refletida do epitélio do pigmento da retina (24) e da coroide (26) pelos primeiro e segundo feixes de luz;

determinar um teor de melanina dentro do epitélio do pigmento da retina (24) do olho (10) usando a quantidade medida de luz refletida do epitélio do pigmento da retina e da coroide (26) do olho dos primeiro e segundo feixes de luz; e

ajustar um ou mais parâmetros de tratamento de uma terapia de retina por feixe de luz pulsada se o teor de melanina no epitélio do pigmento da retina (24) do olho (10) for determinado ser quatro a oito vezes o teor de melanina normal do epitélio do pigmento da retina do olho para durações de trem de pulso da terapia de retina por feixe de luz pulsada variando de 0,2 a 0,5 segundos.

16. Processo, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que a etapa de ajuste inclui a etapa de aumentar o tamanho do ponto da retina do feixe de luz de tratamento, reduzir a potência do feixe de luz de tratamento, reduzir o ciclo de trabalho do feixe de luz de tratamento ou reduzir a duração do trem de pulso do feixe de luz de tratamento.

17. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 ou 16, caracterizado pelo fato de que o primeiro e o segundo feixes de luz diferem em comprimento de onda em pelo menos 25 nm.

18. Processo, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 15 a 17, caracterizado pelo fato de que o primeiro e o segundo feixes de luz cada um tem um comprimento de onda entre 600nm e 850nm.

19. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 18, caracterizado pelo fato de que inclui a etapa de distinguir a quantidade de luz refletida pelos primeiro e segundo feixes de luz do epitélio do pigmento da retina (24) e da coroide (26).

20. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 19, caracterizado pelo fato de que inclui a etapa de ajustar automaticamente um ou mais parâmetros de tratamento de um sistema de terapia da retina (100) quando a concentração melanina no epitélio do pigmento da retina (24) do olho (10) excede a quantidade predeterminada.

21. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 20, caracterizado pelo fato de que inclui a etapa de notificar um ou mais parâmetros de tratamento da retina que são ajustados.

22. SISTEMA PARA FORNECER FOTOTERAPIA DA RETINA COM SEGURANÇA, caracterizado pelo fato de que compreende:

um primeiro feixe de luz e um segundo feixe de luz, cada um tendo um comprimento de onda entre 550nm e 900nm, em que o primeiro e o segundo feixes de luz têm um comprimento de onda diferente e em que o primeiro e o segundo feixes de luz são aplicados a um epitélio do pigmento da retina (24) e uma coroide (26) de um olho (10); e

um refletômetro (110) que mede a quantidade de luz refletida do epitélio do pigmento da retina (24) e da coroide (26) pelos primeiro e segundo feixes de luz para determinar um teor de melanina dentro do epitélio do pigmento da retina do

olho;

caracterizado por:

ajuste de um ou mais parâmetros de um feixe de luz pulsada da terapia de retina se o teor de melanina no epitélio do pigmento da retina (24) do olho (10) exceder uma quantidade predeterminada.

23. Sistema, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que um ou mais parâmetros do feixe de luz pulsada da terapia de retina compreendem pelo menos um dentre um tamanho de ponto da retina do feixe de luz de terapia, uma duração de trem de pulso do feixe de luz de terapia, um ciclo de trabalho do feixe de luz de terapia ou uma potência do feixe de luz de terapia.

24. Sistema, de acordo com as reivindicações 22 ou 23, caracterizado pelo fato de que um ou mais parâmetros do feixe de luz pulsada de terapia de retina são ajustados aumentando o tamanho do ponto da retina do feixe de luz de terapia, diminuindo a potência do feixe de luz de terapia, diminuindo o ciclo de trabalho do feixe de luz de terapia ou diminuindo a terapia duração do trem de pulso do feixe de luz.

25. Sistema de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 24, caracterizado pelo fato de que o primeiro e o segundo feixes de luz diferem no comprimento de onda em pelo menos 25 nm.

26. Sistema, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 25, caracterizado pelo fato de que o primeiro e o segundo feixes de luz cada um tem um comprimento de onda entre 600nm e 850nm.

27. Sistema, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 26, caracterizado pelo fato de que o

refletômetro (110) distingue a quantidade de luz refletida pelos primeiro e segundo feixes de luz do epitélio do pigmento da retina (24) e da coroide (26).

28. Sistema, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 27, caracterizado pelo fato de que um ou mais parâmetros de tratamento são ajustados quando a concentração de melanina no epitélio do pigmento da retina (24) do olho (10) excede uma quantidade predeterminada.

29. Sistema, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que um ou mais parâmetros de tratamento são ajustados quando a concentração de melanina no epitélio do pigmento da retina (24) do olho (10) é determinada ser quatro a oito vezes um teor normal de melanina do epitélio do pigmento da retina do olho para durações de trem de pulso do feixe de luz pulsada de terapia de retina variando de 0,2 a 0,5 segundos.

30. Sistema, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 29, caracterizado pelo fato de que um ou mais parâmetros de tratamento são ajustados quando o teor de melanina no epitélio do pigmento da retina (24) do olho (10) é determinado ser maior do que  $8 \times 10^{10} \text{ cm}^{-3}$ .

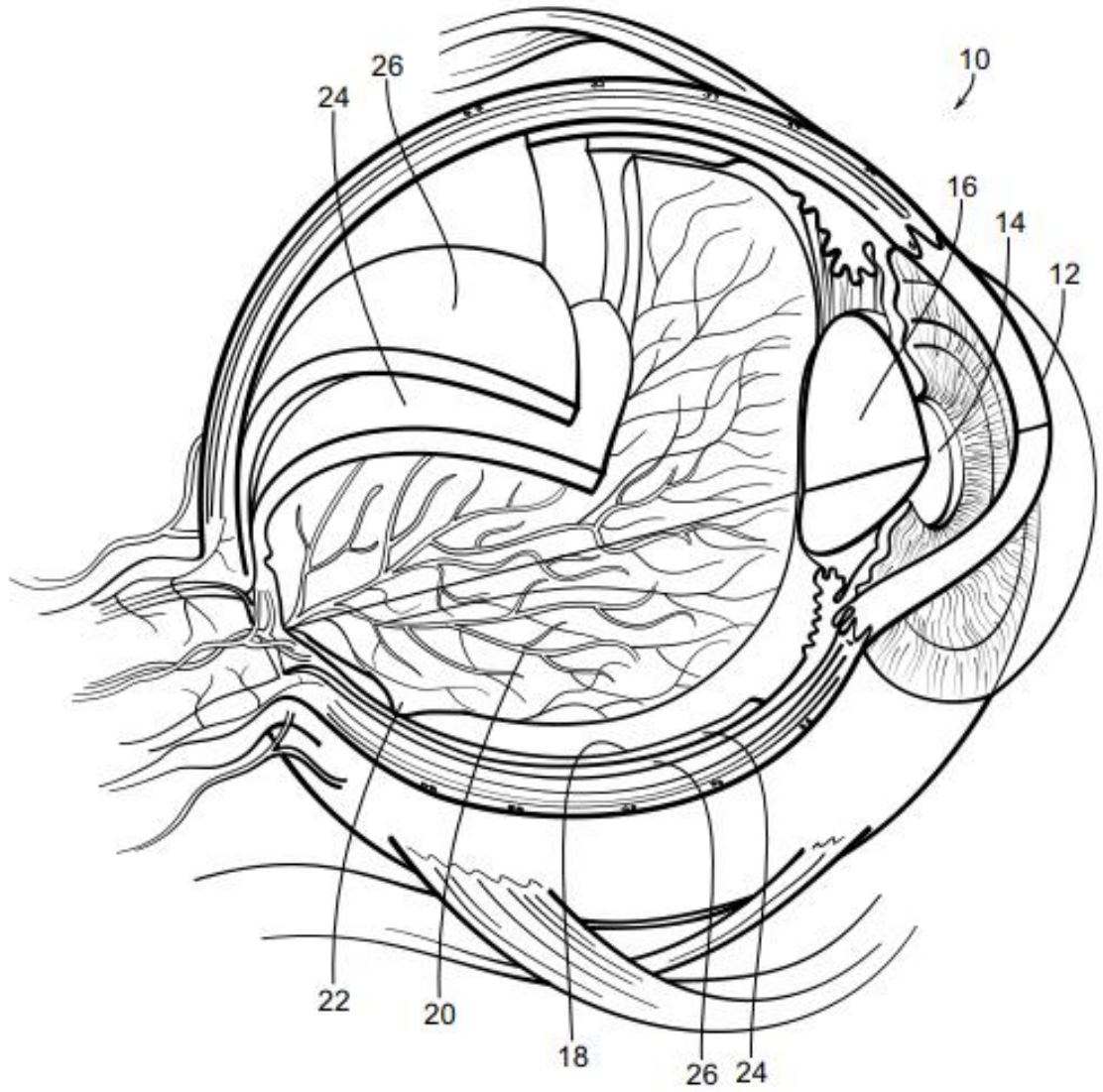


FIG. 1

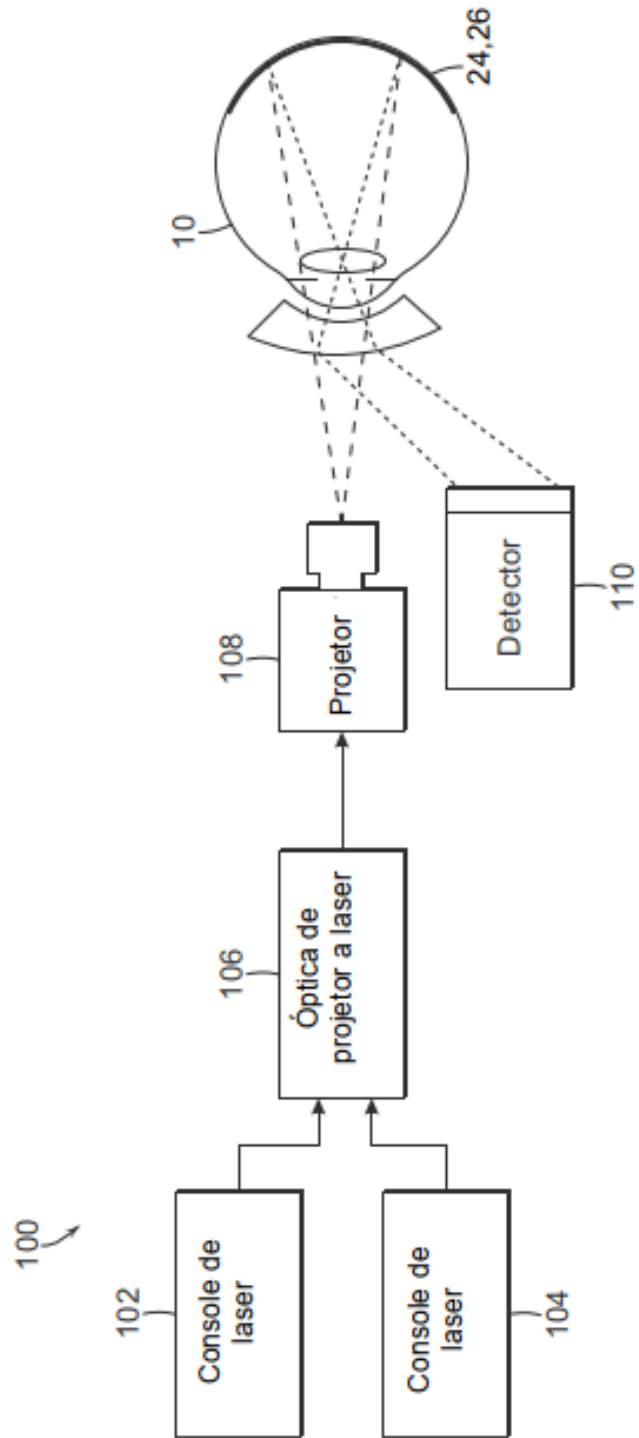


FIG. 2

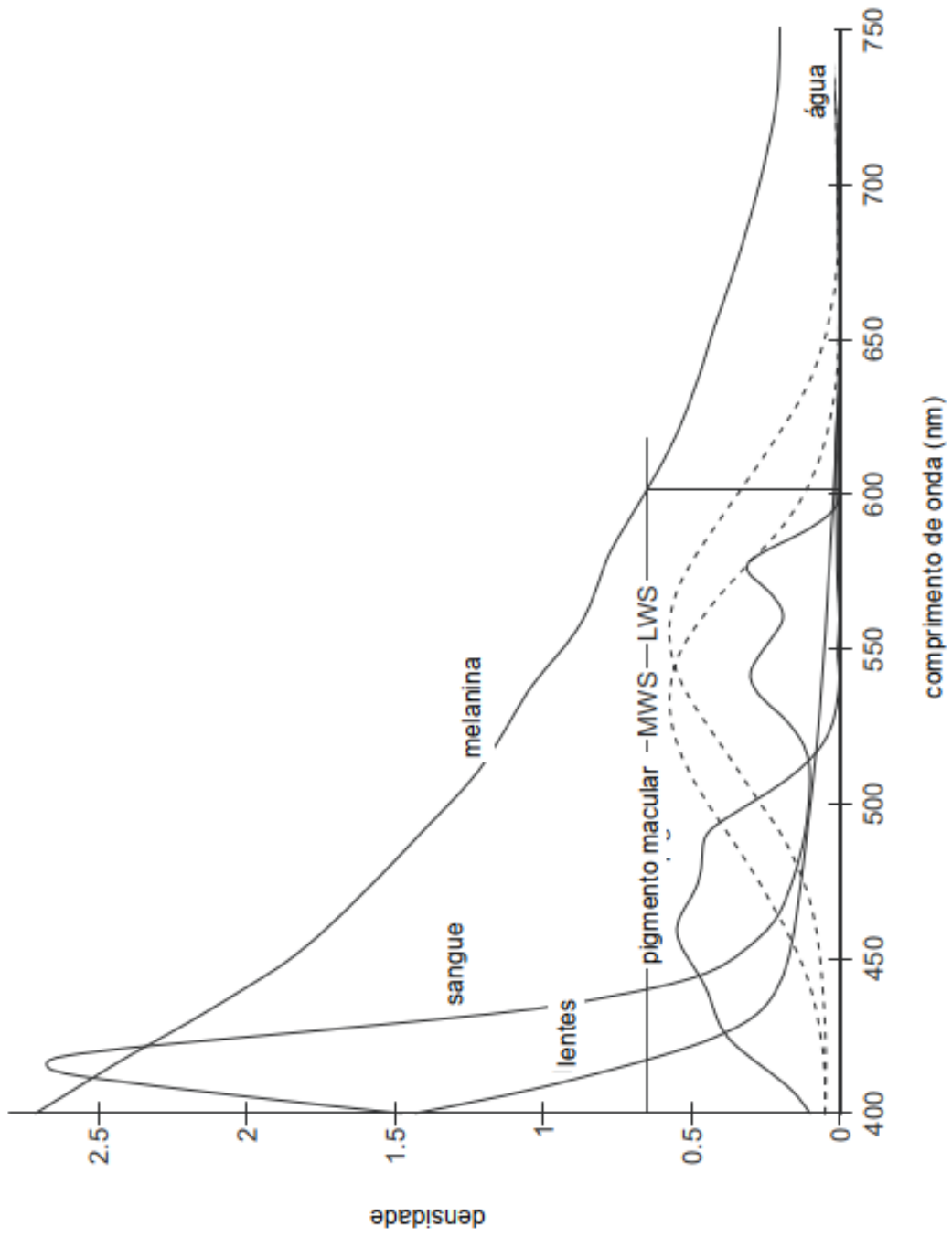


FIG. 3

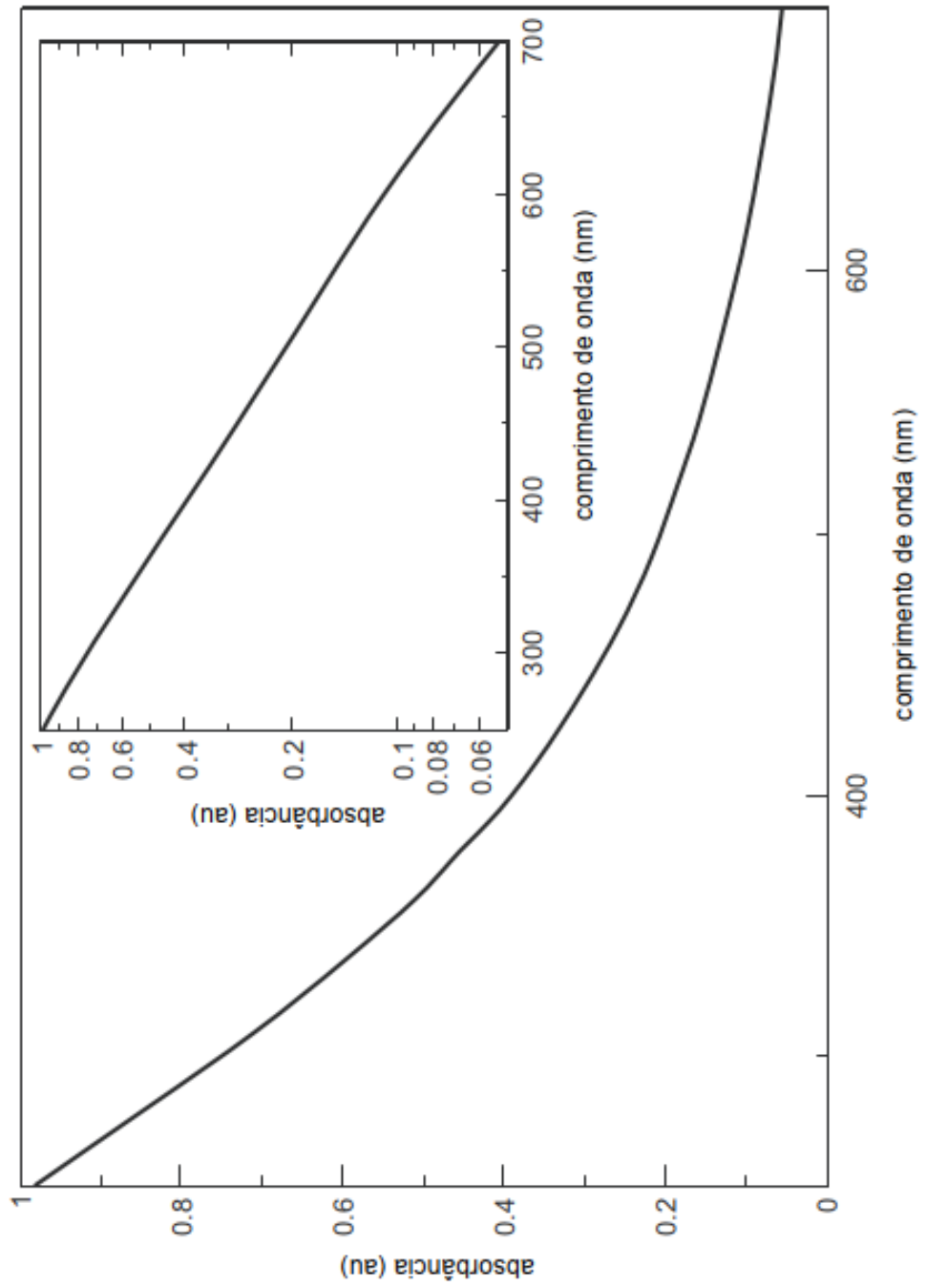


FIG. 4

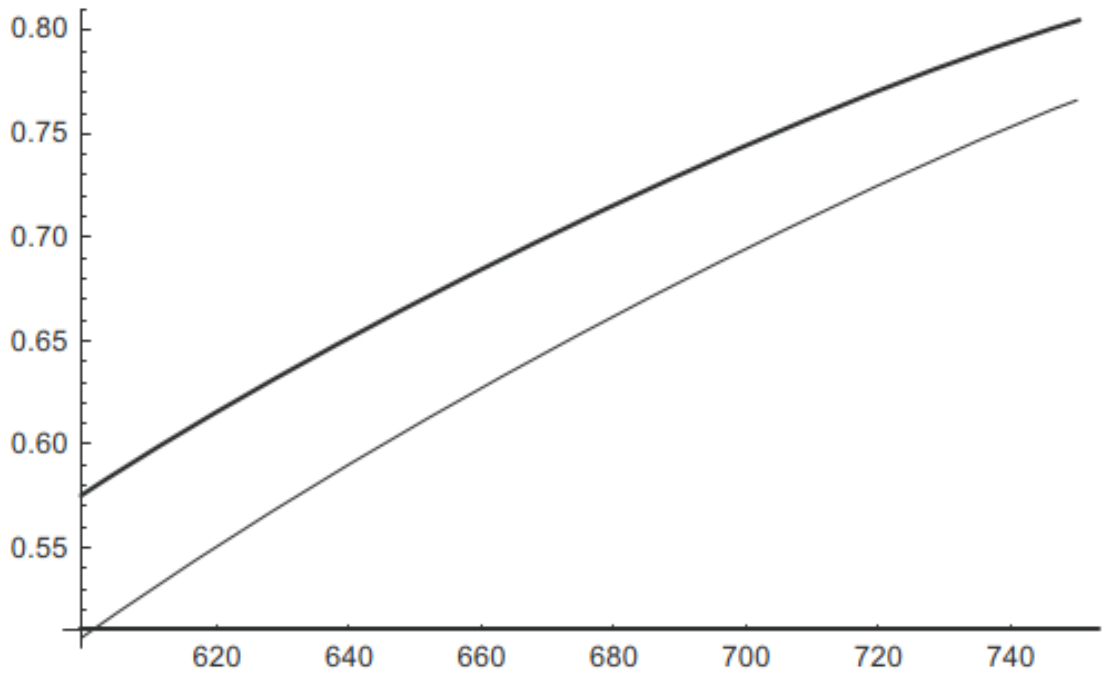


FIG. 5

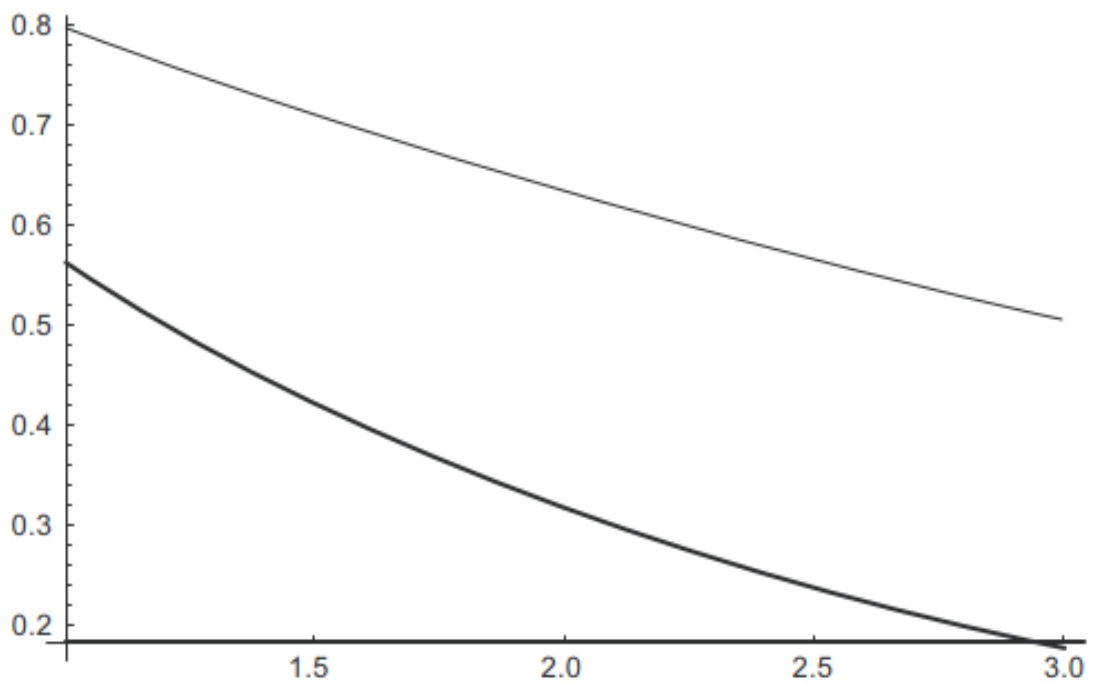
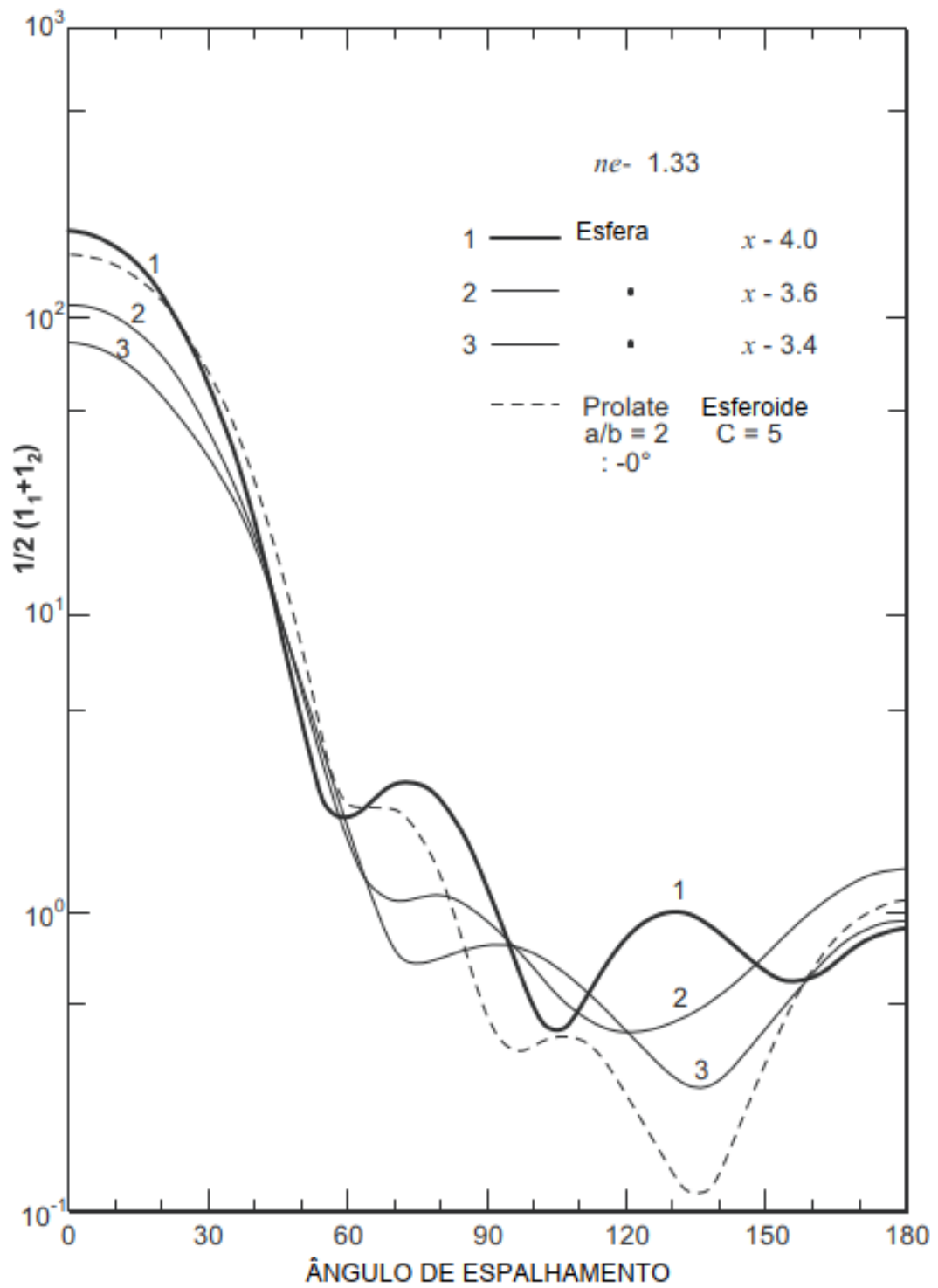


FIG. 6



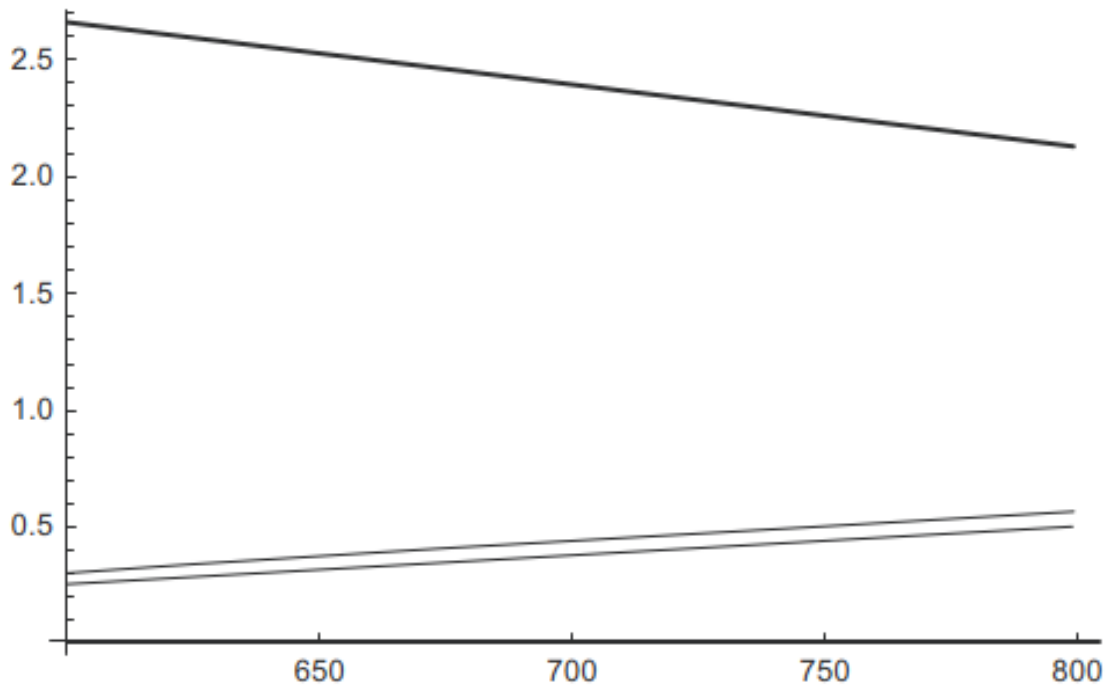


FIG. 8

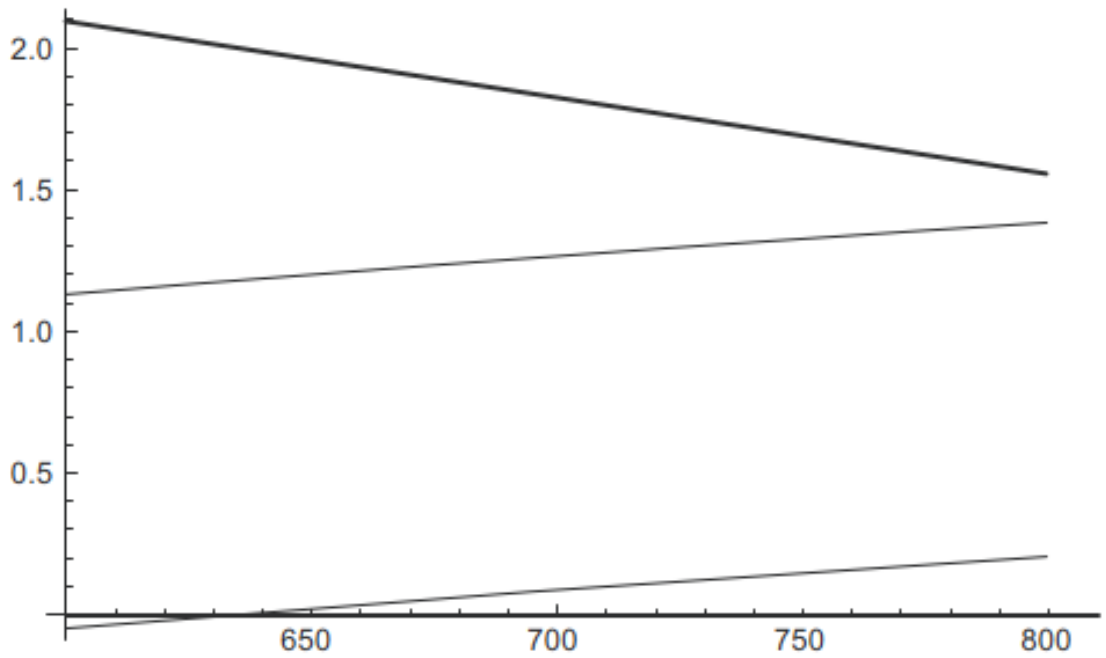


FIG. 9

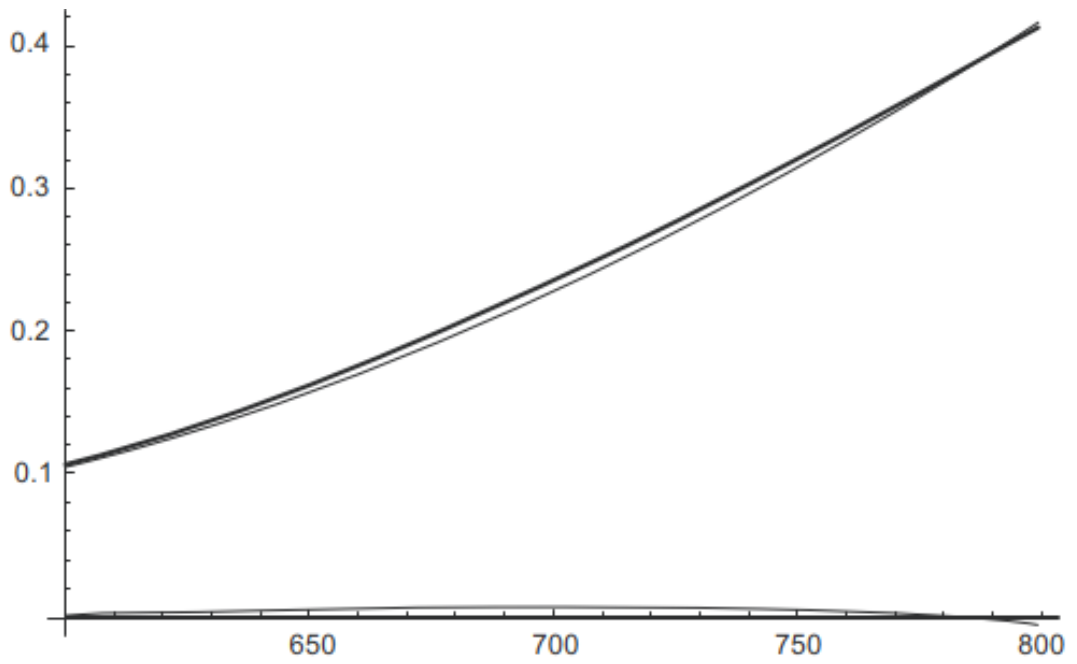


FIG. 10

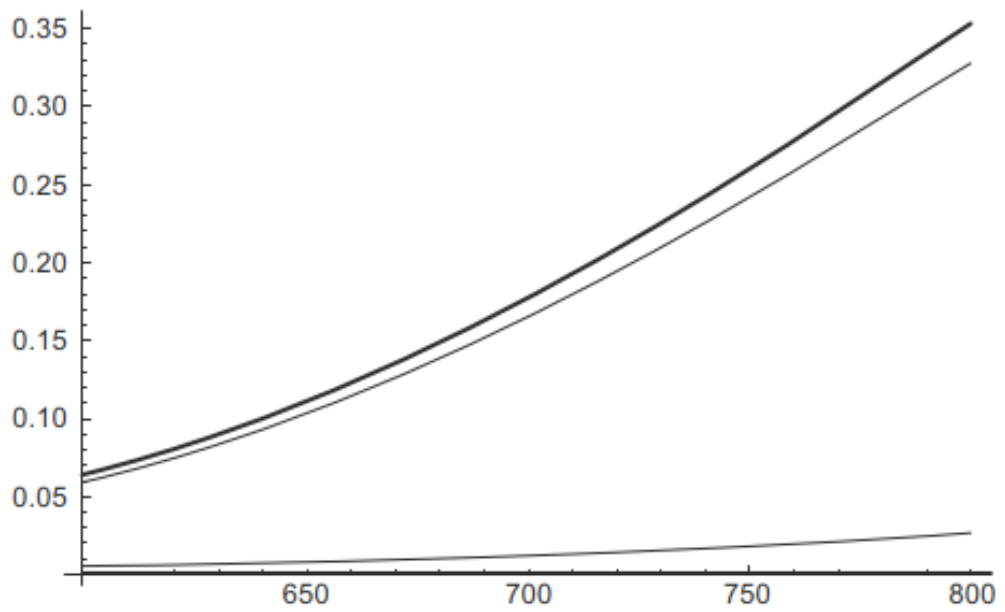


FIG. 11

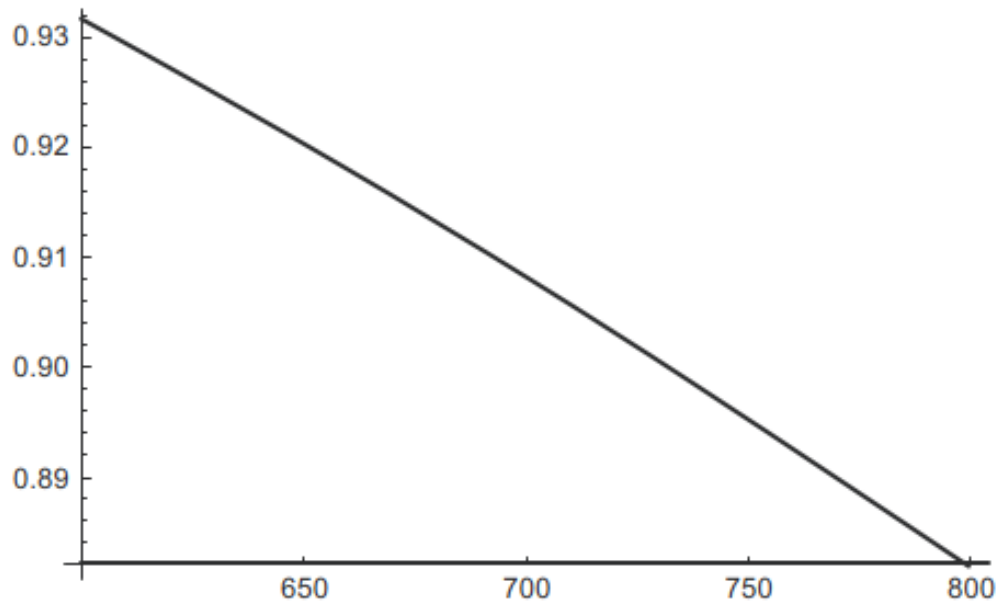


FIG. 12

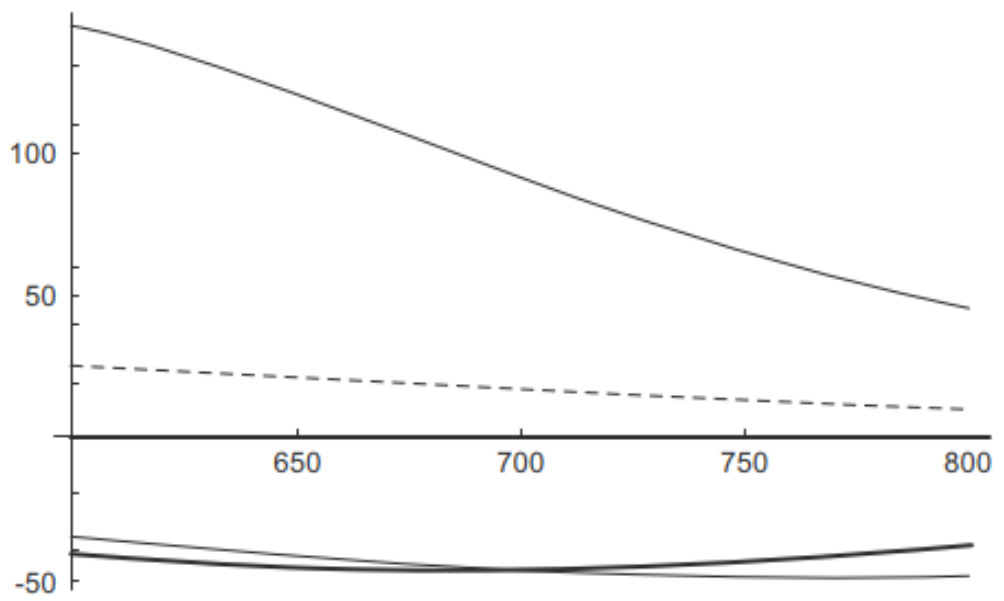


FIG. 13

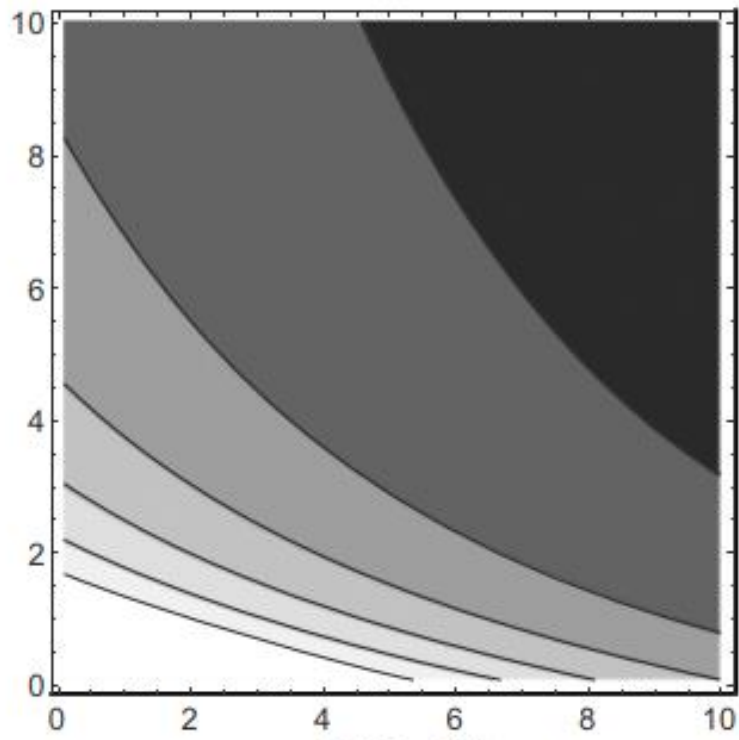


FIG. 14

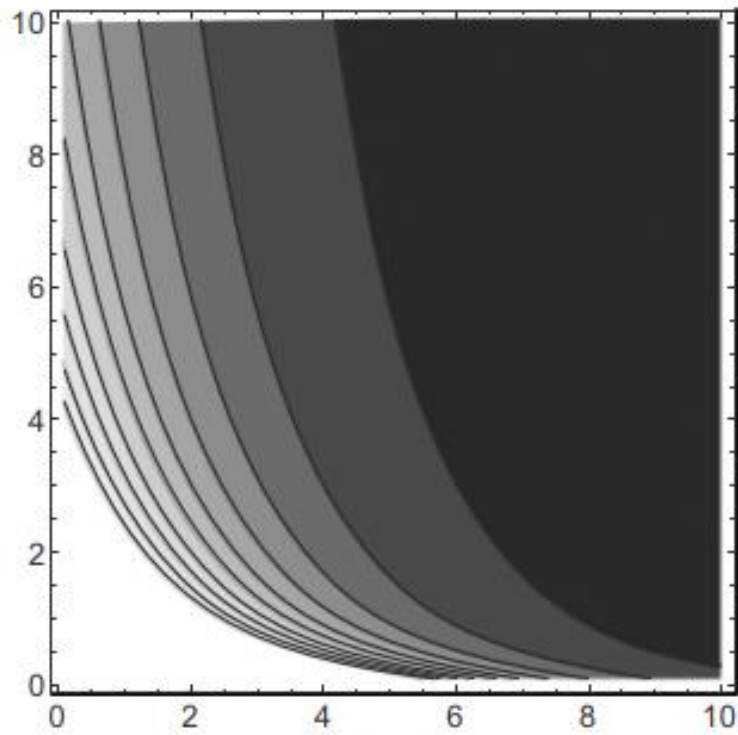


FIG. 15

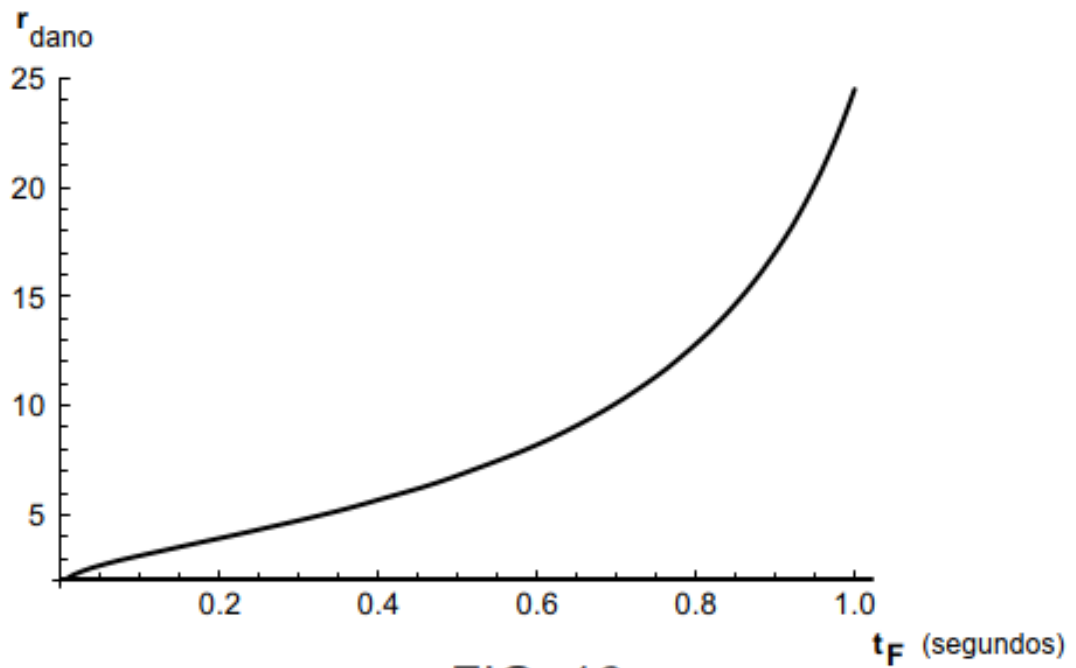


FIG. 16

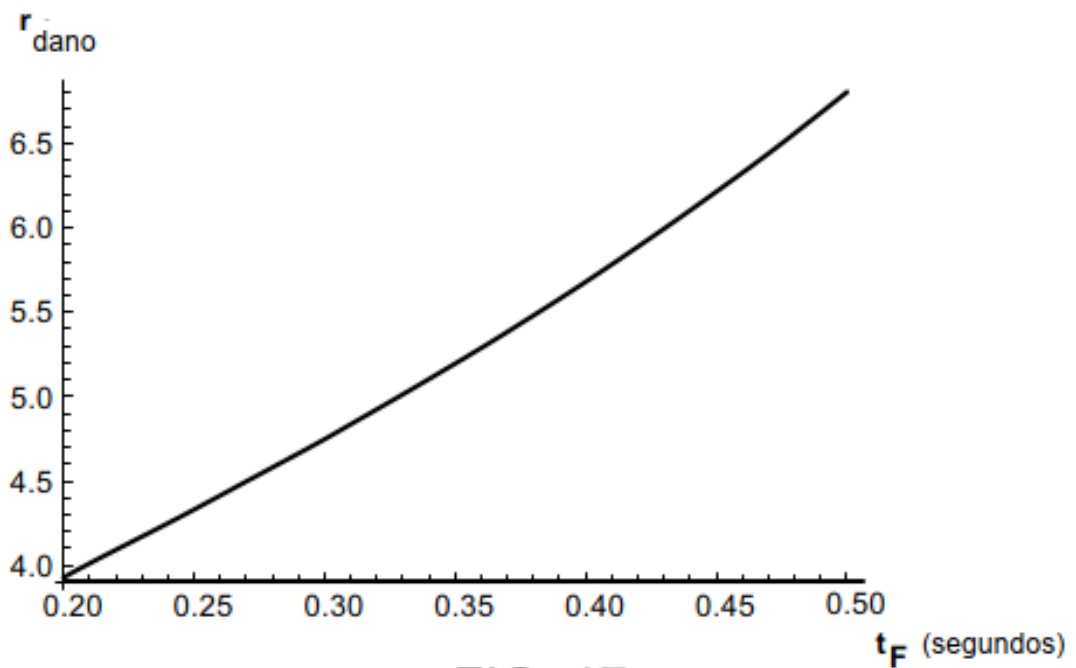


FIG. 17

## - RESUMO -

PROCESSO PARA FORNECER FOTOTERAPIA DA RETINA COM SEGURANÇA, E SISTEMA PARA FORNECER FOTOTERAPIA DA RETINA COM SEGURANÇA

Um sistema e processo para fornecer fototerapia da retina com segurança inclui a geração do primeiro e do segundo feixes de luz de um comprimento de onda diferente. O primeiro e o segundo feixes de luz são aplicados a um epitélio do pigmento da retina (RPE) (24) e a uma coroide (26) de um olho (10). A quantidade de luz refletida do olho do primeiro feixe de luz e do segundo feixe de luz é medida, tal como usando um refletômetro (110). O nível ou concentração da melanina dentro do olho é calculado usando a quantidade medida de luz refletida do olho do primeiro e do segundo feixes de luz. Quando o teor ou densidade de melanina no RPE excede uma quantidade predeterminada, um ou mais parâmetros de tratamento da fototerapia da retina são ajustados.