

## Lasers e Óptica Biomédica

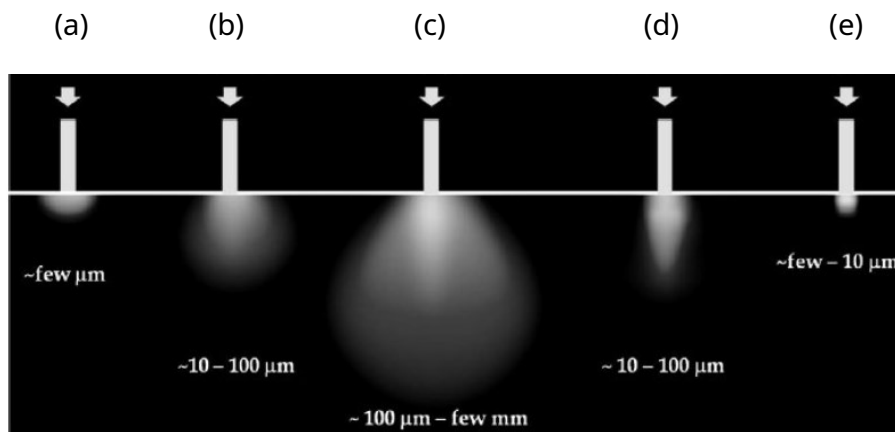
Teste

4-de maio de 2018

Duração: 1h 30 m

1. [5] Considere a imagem abaixo, representando o comportamento da radiação ao entrar nos tecidos humanos.

- Explique o comportamento observado em termos de propriedades ópticas.
- Indique aproximadamente o comprimento de onda de cada feixe (de (a) a (e)).
- Indique qual faixa (a a e) está incluída na chamada "Janela Terapêutica"
- Explique o termo "janela terapêutica".



2. [6] Considere que você deseja realizar uma cirurgia refrativa da córnea usando processos ablativos a laser. Para esta tarefa você tem disponível um laser Nd:YAG com energia de 2 mJ, tempo de pulso de 12 ns e fator de qualidade de feixe de 6, com diâmetro de saída de 2 mm. Sabendo que o início da degradação óptica no tecido da córnea é de aproximadamente  $2,31 \times 10^{10} \text{C/cm}^2$ , configure uma "sonda óptica" usando o sistema de lentes necessário, que permitirá que você faça o trabalho.

Conjunto de lentes: +100 mm; +50mm; +25mm; -50mm; -25 milímetros.

- Calcule a densidade de energia no ponto focal na saída da sua sonda.
- Faça um esquema simples da sonda óptica, indicando componentes e distâncias. Justifique suas escolhas.
- Estime sua tolerância de trabalho, ou seja, a que distância a superfície da córnea pode estar do ponto focal e ainda assim ser ablacionada? Considere um feixe limitado por difração.

3. [3] Considere o processo de terapia fotodinâmica e explique brevemente:
- Como funciona?
  - Quais são as etapas do tratamento.
  - Que estratégias podem ser usadas para tratar tumores em tecidos profundos ou no interior do corpo?
4. [6] Considere a tabela abaixo mostrando lasers de diferentes comprimentos de onda e o correspondente coeficiente de absorção de água.
- Imagine que você tem um laser Nd:YAG e um laser Ho:YAG. Cada um é capaz de fornecer 150 mJ por pulso, com um feixe com seção de 0,5 mm<sup>2</sup>. Calcule o aumento de temperatura quando você usa cada laser para aplicar dois pulsos na superfície de um tecido humano com uma temperatura superficial inicial de 37°C.
  - Descreva os efeitos observados em cada caso.
  - Com base apenas nesses resultados, para qual tipo de aplicação você usaria melhor cada um dos lasers.
  - Dos outros Lasers da mesa, qual você usaria para realizar a fotoablação? Justifique a sua escolha e explique brevemente os mecanismos envolvidos.

Table 3.3. Absorption coefficients  $\alpha$  and absorption at different wavelengths. Data calculated from Hale and Q

Wavelength (nm)	Laser type	$\alpha$ (cm <sup>-1</sup> )
193	ArF	0.1
248	KrF	0.018
308	XeCl	0.0058
351	XeF	0.0023
514	Argon ion	0.00029
633	He-Ne	0.0029
694	Ruby	0.0056
800	Diode	0.020
1053	Nd:YLF	0.57
1064	Nd:YAG	0.61
2120	Ho:YAG	36
2940	Er:YAG	12 000
10600	CO <sub>2</sub>	860

## Formulário

### Propriedades físicas da Água a 37°C

$n = 1,330$

$\rho = 0,99318 \text{ g/cm}^3$

Calor específico

$C = 4,175 \text{ KJ}/(\text{Kg} \cdot \text{K})$

$$dQ = m c dT$$

Calor da vaporização

$P_{\text{vapor}} = 2257 \text{ KJ/Kg}$

### Propriedades Físicas dos Tecidos Biológicos a 37°C

Calor específico

$$c \approx \left( 1,55 + 2,8 \frac{\rho_w}{\rho} \right) (\text{kJ kg}^{-1} \text{K}^{-1})$$

Condutividade térmica

$$k \approx \left( 0,06 + 0,57 \frac{\rho_w}{\rho} \right) (\text{W m}^{-1} \text{K}^{-1})$$

Constante de difusão térmica

$$k \approx \frac{k}{\rho c} (\text{m}^2 \text{s}^{-1}), \quad k = 1.4 \times 10^{-7} \text{ m}^2/\text{s}$$

### Interações com tecidos a laser

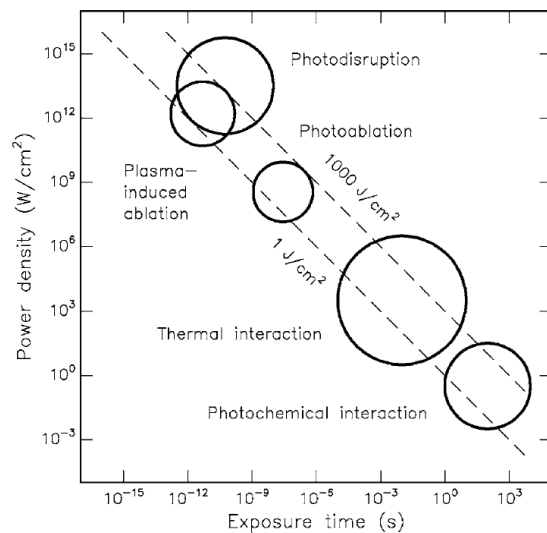


Fig. 3.1. Map of laser-tissue interactions. The circles give only a rough estimate of the associated laser parameters. Modified from Boulnois (1986)

## Vigas Gaussianas

$$I(r, z) = I_0 \left( \frac{w_0}{w(z)} \right)^2 \exp \left( -\frac{2r^2}{w(z)^2} \right)$$

$$2z_0 = \frac{2\pi n w_0^2}{\lambda}$$

$$w(z)^2 = w_0^2 \left[ 1 + \left( \frac{z}{z_0} \right)^2 \right]$$

$$2w_0 = \frac{4\lambda}{\pi} \frac{f}{D} = 1.27\lambda \ f_{\#}$$

$$I_0 = \frac{\pi E_L D^2}{4\tau_L f^2 \lambda^2} \times \frac{1}{(M^2)^2} = \frac{I'_0}{(M^2)^2}$$

## Formação de imagem

$$\frac{n_1}{s_o} + \frac{n_2}{s_i} = \frac{n_2 - n_1}{R} \quad \frac{1}{f} = \frac{1}{s_o} + \frac{1}{s_i} \quad \frac{1}{f} = \frac{1}{f_1} + \frac{1}{f_2} - \frac{d}{f_1 f_2} \quad f/\# = \frac{f}{D} \quad r_{Airy} = 1.22 \lambda \times \left( \frac{f}{D} \right)$$

eqs. Fresnel

$$(s \equiv \perp) \quad r_{\perp} = \frac{n_1 \cos \theta_1 - n_2 \cos \theta_2}{n_1 \cos \theta_1 + n_2 \cos \theta_2} \quad t_{\perp} = \frac{2n_1 \cos \theta_1}{n_1 \cos \theta_1 + n_2 \cos \theta_2}$$

$$(p \equiv \parallel) \quad r_{\parallel} = \frac{n_2 \cos \theta_1 - n_1 \cos \theta_2}{n_1 \cos \theta_2 + n_2 \cos \theta_1} \quad t_{\parallel} = \frac{2n_1 \cos \theta_1}{n_1 \cos \theta_2 + n_2 \cos \theta_1}$$

$$\mathbf{M} = \mathbf{f}_2/\mathbf{f}_1 = \mathbf{R}_2/\mathbf{R}_1 = \mathbf{h}_2/\mathbf{h}_1$$

## Absorção e dispersão

$$I(z) = I(0) \exp[-\mu_a z]$$

$$\mu'_s = (1 - g) \mu_s$$

$$\alpha_t = \alpha_s + \alpha_a$$

$$L_{eff} = \frac{1}{k} = \frac{1}{\sqrt{3\alpha\alpha'_t}}$$

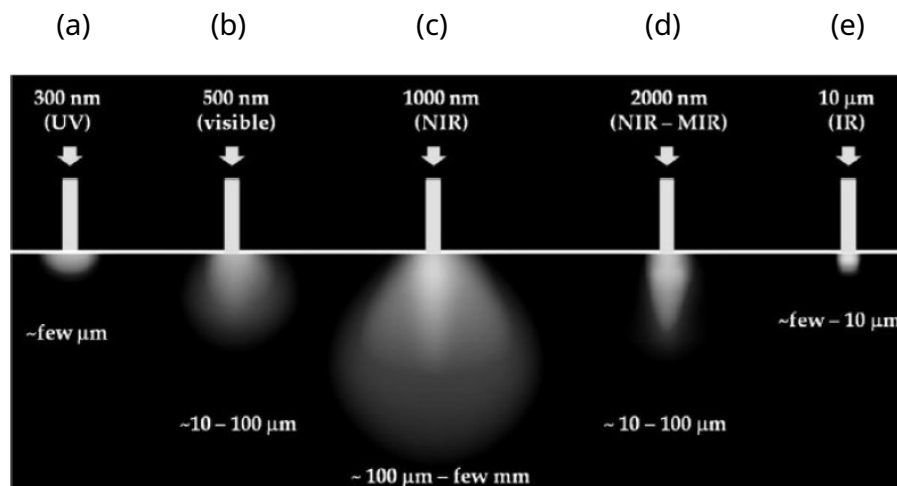
$$\alpha_{eff} = \frac{1}{L_{eff}} = \sqrt{3\alpha\alpha'_t}$$

## Soluções

1

a) Os dois principais mecanismos que governam a propagação óptica nos tecidos são absorção e espalhamento, o espalhamento é maior para comprimentos de onda mais baixos, sendo máximo na faixa UV, onde a absorção também é alta. Portanto nesta faixa a profundidade de penetração é muito pequena e a luz é altamente difundida pelo tecido. À medida que avançamos em direção às faixas do visível e do NIR, o espalhamento diminui, mas a absorção diminui ainda mais, atingindo seu mínimo em torno de 1064 nm. Então vemos que a profundidade de penetração aumenta muito, mas o espalhamento ainda é relativamente alto criando um ponto difuso profundo. Progredindo ainda mais para a absorção de IR começa a dominar fortemente, e a dispersão é minimizada, de modo que obtemos pontos concentrados rasos.

b)



c) A janela terapêutica compreende aproximadamente a faixa entre 600 nm e 1200 nm.

d) Essa faixa é chamada de janela terapêutica porque inclui o comprimento de onda onde a absorção é mínima nos tecidos biológicos, proporcionando a máxima profundidade de penetração. Portanto, é compatível com o uso do laser como ferramenta de diagnóstico e terapia em tecidos relativamente profundos (até alguns mm).

2

A densidade de potência de um laser focado é dada por:

$$I_0 = \frac{\pi E_L D^2}{4 \tau_L f^2 \lambda^2} \times \frac{1}{(M^2)^2} = \frac{I'_0}{(M^2)^2}$$

Considerando os dados do nosso laser:  $E = 2 \text{ mJ}$ ,  $t = 12 \text{ ns}$ ,  $M^2 = 6$ ,  $D = 2 \text{ mm}$  e usando a lente mais potente (+25 mm) disponível obtemos uma densidade de potência de apenas:

$$E_u = 2,06 \times 10^9 \text{ W/cm}^2$$

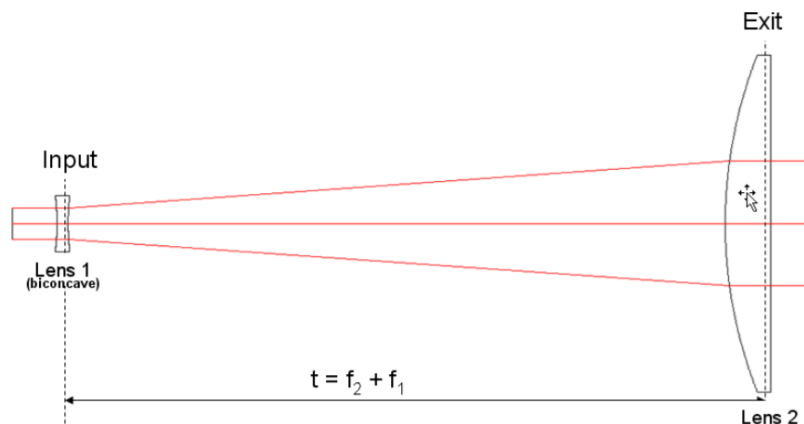
que é menor que o limite de  $2,31 \times 10^{10} \text{ W/cm}^2$  por um fator de 11,2.

Portanto, para ultrapassar o limite de formação de plasma, temos que aumentar a densidade de potência em pelo menos 12 vezes.

Olhando para a relação acima, vemos que se o diâmetro inicial do feixe for aumentado por um factor de 2, podemos conseguir um aumento de 4 vezes na densidade de potência. Portanto, para atingir um incremento de aproximadamente 12 vezes, precisamos expandir o nosso feixe pelo menos 3,5 vezes.

Olhando para as lentes disponíveis vemos que podemos usá-las para expandir e focar o feixe.

(b) Se pegarmos -25 mm e +100 mm e construirmos um expensor de feixe da seguinte forma:



Isso nos dá um fator de ampliação de  $M = -f_2/f_1 = -100/25 = -4$

Portanto a entrada de 2 mm se transformará em um feixe de saída com 8 mm de diâmetro. Se aplicarmos a lente de +25 mm na saída do expensor, obteremos agora:

(a)  $E_u = 3,29 \times 10^{10} \text{ W/cm}^2$  que está bem acima do limite.

c) Temos no foco uma densidade de potência de  $I = 3,29 \times 10^{10} \text{ W/cm}^2$  que é o limite de  $1,4 \times I$ .

Isso significa que se a área do ponto for ampliada por um fator de 1,4, ficaremos abaixo da densidade de potência necessária. Um fator de 1,4 na área corresponde a um fator de  $1,4^{-1/2}$  no raio. Ou seja, se o raio do ponto aumentar em  $1,4^{-1/2} = 1,2$  perdemos a condição do plasma.

$$2w_0 = \frac{4\lambda}{\pi} \frac{f}{D} = 1.27\lambda f_{\#}$$

Por outro lado de

Podemos estimar que temos no ponto focal um raio de  $w_0 = 2,11 \times 10^{-6} \text{m}$ .

Então, queremos descobrir a que distância do foco o raio  $w(z)$  se torna igual a  $1,2 w_0$ .

Considerando

$$w(z)^2 = w_0^2 \left[ 1 + \left( \frac{z}{z_0} \right)^2 \right]$$

$W(z) = 1,2W_0$

$$2z_0 = \frac{2\pi n w_0^2}{\lambda}$$

Obtemos  $Z = 0,63Z_0$

Calculando  $Z_0$ , assumindo  $n=1$ , obtemos

$Z_0 = 1,323 \times 10^{-5} \text{m}$

Então  $z = 8 \text{ um}$ .

Desta forma, o laser fará ablação apenas em uma região ao redor do foco de  $\pm 8 \text{ um}$ .

3.

- a) A terapia fotodinâmica explora o fato de que algumas moléculas só se tornam citotóxicas após exposição à radiação de uma faixa específica de comprimento de onda, e que os tecidos cancerosos tendem a acumular tais moléculas quando injetados, ao contrário dos tecidos saudáveis que desaparecem após um período de espera. Dessa forma, a PDT funciona injetando essas moléculas no corpo, seguida de irradiação das regiões tumorais, com densidades de potência relativamente baixas, após um necessário período de espera. As moléculas tornam-se então tóxicas, criando necrose dos tecidos patológicos.
- b) Tipicamente o paciente é injetado com o agente molecular. Segue-se um período de espera de várias horas, onde os tecidos saudáveis são eliminados e o agente se acumula no tumor. Após esse período, a região tumoral é irradiada em um comprimento de onda específico gerando agentes citotóxicos e matando as células cancerígenas. O paciente geralmente tem que esperar alguns dias na escuridão total, para garantir a eliminação total das moléculas fotossensíveis. Suplementos de antioxidantes como carotenos são geralmente tomados como medida de proteção.
- c) O tratamento mais profundo dos tecidos pode ser alcançado usando a combinação de moléculas PDT padrão com nanopartículas de conversão ascendente. Os últimos trabalham por absorção multifóton, podem ser excitados por radiação na faixa NIR, sendo assim alcançáveis em maiores profundidades de tecidos. Além da sua emissão

ocorre em comprimentos de onda mais baixos, que servem para excitar localmente as moléculas de PDT.

Além desta estratégia, sondas endoscópicas ou agulhas baseadas em fibra óptica poderiam ser usadas para irradiação em cavidades corporais ou tecidos internos.

4.

a) Para ambos os lasers  $E = 150 \text{ mJ}$  e  $A = 0,5 \text{ mm}^2$  e também  $T_0 = 37^\circ\text{C}$ .

Para Nd:YAG temos  $\lambda = 1064 \text{ nm}$  e  $\mu = 0,61 \text{ cm}^{-1}$

e para o Ho:YAG  $\lambda = 2120 \text{ nm}$  e  $\mu = 36 \text{ cm}^{-1}$

Podemos fazer uma estimativa aproximada do aumento de temperatura em cada caso, assumindo que toda a energia dos dois pulsos será absorvida.

Começamos estimando o volume irradiado em cada caso. Considerando as absorções correspondentes, podemos estimar a profundidade de penetração como  $Z = 1/\mu$

o que resulta para Ho:Yag  $Z = 0,28 \text{ mm}$  e para Nd:Yag  $Z = 16,39 \text{ mm}$ .

Conhecendo a seção do feixe, podemos calcular o volume irradiado em cada caso. No entanto, particularmente no caso do Nd:YAG, esta será uma estimativa muito aproximada, uma vez que a dispersão aumentará muito o tamanho do volume irradiado. No entanto, sem levar em conta o coeficiente de espalhamento em nenhum dos casos, procedemos sabendo que o volume será subestimado e, portanto, a temperatura será superestimada.

Para cada caso temos:

$$V_{\text{Ho}} = 0,5 \times 0,28 \times 0,15 \text{ mm}^3 = 0,000139 \text{ centímetros}^3$$

$$V_{\text{Nd}} = 0,5 \times 16,39 \times 8,20 \text{ mm}^3 = 0,008197 \text{ centímetros}^3$$

Considerando a densidade da água, e que cerca de 80% da massa é composta por moléculas de água, podemos calcular as massas irradiadas correspondentes como:

$$m_{\text{Ho}} = 0,00011 \text{ gr}$$

$$m_{\text{Nd}} = 0,00651 \text{ gr}$$

Sabendo que a energia absorvida se transformará em calor de acordo com:  $dQ = m c dT$

Se os dois pulsos forem absorvidos, a energia total em ambos os casos será  $E = dQ = 300 \text{ mJ}$ .

A partir destes dados podemos estimar que no caso do laser Nd:YAG a temperatura da massa irradiada aumentará em  $\sim 11^\circ\text{C}$ , atingindo assim a temperatura final de  $\sim 48^\circ\text{C}$ . (a temperatura real



será menor, pois negligenciamos o espalhamento, que é relevante neste comprimento de onda, e portanto subestimamos o volume).

Para o caso do Ho:YAG o aumento de temperatura é muito maior. Então temos que particionar o cálculo de 37°C a 100°C, calcular o calor de vaporização e o restante aumento de temperatura:

Para aquecer a água até 100°C precisamos:

$$dQ = mc(100-37) = mc(63) = 29 \text{ mJ}$$

Para vaporização gastamos a energia dada por  $Q_{\text{vap}} = 249 \text{ mJ}$

Então ainda temos  $300 - 29 - 249 = 22 \text{ mJ}$

Isto aumentará ainda mais a temperatura em ~48°C acima de 100°C, então a temperatura final ficará em torno de 150°C. (esta é novamente uma estimativa aproximada, pois as constantes térmicas da água tendem a mudar com a temperatura e usamos os valores a 37°C).

b) Dessa forma, com o laser Nd aquecemos o tecido abaixo da temperatura de coagulação, causando apenas um aquecimento não prejudicial ao tecido. Porém, no caso do laser Ho, a energia é suficiente para vaporizar o tecido.

b) Desta forma, o Nd, poderia ser utilizado para aquecimento ou bioestimulação dos tecidos, eventualmente para PDT utilizando materiais conversores. O laser Ho, por outro lado, causando vaporização na superfície do tecido (a profundidade de penetração é muito pequena) poderia ser usado para ablação localizada do tecido para limpeza de superfícies (pele ou dente, por exemplo).

d) A fotoablação requer fóton energético, capaz de romper moléculas por processo fotoquímico. Portanto, qualquer laser abaixo de 350 deve ser capaz de induzir processos de ablação. Porém, apenas o 193 (ArF) introduziria um processo puramente ablativo. Os demais também teriam componente térmico. Além disso, o laser XeCl, coincidindo com as bandas de absorção do DNA, poderia criar graves efeitos secundários fototóxicos. Portanto, a escolha certa seria o laser ArF.