

PHEMA: PROPRIEDADES, SÍNTESE E CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS¹

*Marcele Fonseca Passos²
 Carmen Gilda Barroso Tavares Dias³
 Rubens Maciel Filho⁴*

Resumo

A crescente necessidade de suprir tecidos doentes ou danificados, a fim de melhorar a qualidade de vida das pessoas, vem gerando uma revolução na busca de materiais que possam satisfazer as funções biológicas dos órgãos substituídos. Um dos materiais comumente utilizados na área médica é o poli 2-hidróxiethylmetacrilato (Phema). Este biomaterial apresenta características interessantes para aplicações como substitutos da cartilagem articular natural e para cultura de células. Associado a outros polímeros ou diferentes técnicas de processamento, obtém-se produtos com propriedades específicas e aplicações diferenciadas, baseados simplesmente na fácil manipulação do grupamento funcional do Phema. Tal característica é o principal critério de diferenciação deste polímero frente a outros materiais. Ainda, a flexibilidade de síntese pode auxiliar na regeneração de tecidos que cresçam e/ou remodelam em conjunto com as necessidades do corpo humano, desafio básico da engenharia tecidual. Este artigo, portanto, apresenta uma revisão do poli 2-hidróxiethylmetacrilato (Phema) na área científica. Relata as contribuições técnicas, aplicações, síntese e tecnologias aplicadas no desenvolvimento deste biomaterial e de seus derivados.

Palavras-chave: Phema; Biomateriais.

PHEMA: PROPERTIES, SYNTHESIS AND SCIENTIFIC CONTRIBUTIONS

Abstract

The growing need to substitute diseased or damaged tissue, in order to improve people life quality, is creating a revolution on material searching that fulfills the biological functions of the replaced organs. Poly 2-hydroxyethylmethacrylate (Phema) is one of the materials commonly used in the medical field. This biomaterial shows interesting characteristics for applications such as substitute for natural articular cartilage and cell culture. It can be obtained products with specific properties for different applications when it is associated with other polymers or different processing techniques, due to the easy manipulation of the Phema functional group. This feature is the main criteria which differentiates this polymer from the other materials. Besides, the synthesis flexibility can help with tissue regeneration that grow and / or reshape together with the human body needs, a tissue engineering basic challenge. This paper, therefore, presents a review of poly 2-hydroxyethyl methacrylate (Phema) in scientific area. It is reported technique contributions, applications, synthesis and applied technologies in the development of this biomaterial and its derivatives.

Keywords: Phema; Biomaterials.

¹ *Contribuição técnica ao 68^o Congresso Anual da ABM - Internacional, 30 de julho a 2 de agosto de 2013, Belo Horizonte, MG, Brasil.*

² *Tecnóloga em Processos de Polimerização. Mestre em Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, SP, Brasil.*

³ *Engenheira Química. Prof.^a Dr.^a em Engenharia Química, Universidade Federal do Pará - UFPA, Cidade, PA, Brasil*

⁴ *Engenheiro Químico. Prof. Dr. em Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, SP, Brasil.*

1 INTRODUÇÃO

A síntese de novos materiais com propriedades superiores às de origem é um campo de pesquisa constante e multidisciplinar, envolvendo biólogos, engenheiros, químicos e médicos. Polímeros, metais e cerâmicas são comumente usados e, conceitos como, biomateriais, engenharia tecidual e *scaffolds*, tornam-se bem difundidos na área acadêmica.

Os polímeros, naturais ou sintéticos, tem adquirido grande importância. Podem ser utilizados para regeneração óssea, tecidos duros, cartilagem ou cultura de células. São materiais compatíveis que tendem a imitar as características físicas, químicas e biológicas dos tecidos naturais – biomateriais. Contudo, necessitam satisfazer critérios e padrões confiáveis, como biocompatibilidade e mínima ou nenhuma resposta biológica inflamatória, a fim de serem utilizados no campo biomédico. As interações entre os biomateriais poliméricos e fluidos corpóreos, no entanto, envolvem muitas questões complexas, tais como, superfície do biomaterial, microestrutura ou hidrofiliabilidade. Esforços continuam crescentes para adequar os biomateriais ao redor dos tecidos.

Alguns exemplos de polímeros usados para esta finalidade são: polimetacrilato de metila (PMMA), poli 2-hidróxiethylmetacrilato (Phema), poliuretano (PU), PVAI (polivinil álcool), poli ácido láctico (PLA), poli ácido glicólico (PLGA) e polietileno de ultra alto peso molecular (PEUAPM). A importância dos polímeros no campo dos biomateriais pode ser refletida em um tamanho de mercado impressionante, estimado, grosseiramente, em 1 bilhão de dólares, a crescimento inicial de 10 - 20%.⁽¹⁾

Dentre os vários biomateriais comercialmente avaliáveis, o PHEMA tem sido bastante utilizado para aplicações médicas. É um hidrogel transparente, biocompatível, estável e com boas propriedades mecânicas. Neste artigo, conceitos, características e síntese do Phema estão demonstrados. São esforços de diversos colaboradores e embasamentos teóricos para a obtenção de biomateriais com propriedades específicas: biomimetismo, bioatividade, biocompatibilidade.

2 BIOMATERIAIS

Biomateriais é um campo científico extremamente empolgante e multidisciplinar. Definidos como quaisquer materiais que possam substituir tecidos doentes ou danificados, desde que possuam biocompatibilidade e requisitos químicos biológicos adequados, apresentam-se como elementos chaves para o aumento da qualidade de vida. Divididos em três categorias: metais, cerâmicas e polímeros, apresentam inúmeras aplicações, como, biossensores, implantes médicos, substituição da cartilagem, engenharia tecidual e cultura celular. Contudo, vista a versatilidade dos polímeros frente aos outros materiais, este ramo vem se desenvolvendo intensamente no uso de materiais poliméricos para aplicações médicas.

O desenvolvimento e sucesso destes biomateriais, por sua vez, estão associados a estudos científicos em três áreas principais: propriedades físicas e mecânicas, propriedades de transporte de massa e biocompatibilidade/biomimetismo.⁽²⁾ É essencial, a um biomaterial, a ausência de toxicidade e a interação célula-biomaterial ou substrato-célula, evitando rejeições e/ou respostas inflamatórias. Tais fatores estão diretamente relacionados à aceitação e sucesso clínico do produto. Diante disso, muitos estudos sobre a influência das propriedades vêm sendo reportados na literatura, melhorando a compatibilidade ou adesão celular.

Alguns biomateriais frequentemente estudados, assim como as demais aplicações, estão listados na Tabela 1.

Tabela 1. Biomateriais e aplicações

<i>Biomateriais</i>	<i>Aplicações</i>
Poli 2-hidróxietil metacrilato (PHEMA)	Lentes de contato. ⁽³⁾
Polivinil pirrolidona e Poli vinil álcool (PVAI)	Reparo de cartilagem. ⁽⁴⁾
Polietilenoglicol (PEG)	Liberção controlada de proteínas. ⁽⁵⁾
Poliuretano (PU)	Engenharia tecidual. ^(6, 7)
Polidimetilsioxano (PMDS)	Liberção de drogas. ⁽⁸⁾
Polietileno de ultra alto peso molecular (PEUAPM)	Próteses ortopédicas. ⁽⁹⁾
Poli ácido láctico (PLA)	<i>Scaffolds, engenharia tecidual.</i> ⁽¹⁰⁾

3 HIDROGÉIS POLIMÉRICOS

Hidrogéis é uma classe de biomateriais poliméricos conceitualmente estudados e difundidos no campo da engenharia tecidual. Suas similaridades estruturais aos tecidos vivos, bem como a facilidade de obtenção em diferentes estruturas, o tornam adequado para inúmeras aplicações médicas.⁽¹¹⁾ Comumente, são estudados no campo farmacêutico para liberção controlada de moléculas bioativas ou em engenharia tecidual para encapsulamento de células.⁽¹⁰⁾

Definidos como polímeros tridimensionais que possuem alta capacidade de absorção de água (>38%),⁽³⁾ sem se dissolver, podem ser obtidos através de reticulações físicas ou químicas. Ao mesmo tempo, apresentam características de sólidos e líquidos. Como sólidos, deformam sob aplicação de uma força, retornando à forma original quando a mesma é removida. Como líquidos, permitem a convecção e difusão de solutos que são menores que o tamanho da rede polimérica.^(12,13) É um gel transparente e elástico quando intumescido em água, mas, quando seco, torna-se quebradiço. São complacentes e, a natureza hidrofílica, permite características semelhantes aos tecidos naturais.

Parâmetros como densidade de reticulação, grau de inchamento, comonômeros e condições de síntese são de suma importância nas propriedades finais dos hidrogéis. A presença de grupos hidrofílicos aumenta a capacidade de absorção de água. Em contrapartida, um alto teor desta, pode levar a deficiências nas características térmicas e mecânicas do polímero. Além disso, temperatura, pH, tipo de agente de reticulação e/ou monômeros podem afetar o grau de inchamento. Densidades de reticulação elevadas podem ser favorecidas através de agentes de reticulação. Por outro lado, um excesso destes, leva a formação de estruturas rígidas e quebradiças, devido à limitada movimentação entre as cadeias. Consequentemente, o comportamento elástico e a rigidez do material são dependentes da estrutura molecular, formação de ligações covalentes, impedimentos estéricos, densidade de reticulação ou ligações iônicas. Também, o estudo do tamanho, tipo, arranjo espacial e interações entre as cadeias poliméricas podem interferir em algumas características dos hidrogéis.^(12,14-16)

4 PHEMA

Inicialmente estudado por Witcherle e Lim,⁽¹⁷⁾ no desenvolvimento de lentes de contato, o hidrogel de PHEMA possui excelentes precedentes na área biomédica. Tais méritos estão associados à ótima biocompatibilidade, similaridade com os tecidos vivos e facilidade de síntese, embora não seja biodegradável e seja insolúvel em água a altas massas moleculares (> 2000 Da). Contudo, a incorporação de elementos biodegradáveis entre a rede polimérica do PHEMA pode fornecer biodegradabilidade, cujos produtos da degradação deste polímero tornam-se solúveis em água e são excretados via mecanismos renais.⁽¹⁸⁾

Do ponto de vista estrutural, o PHEMA fornece um grupo funcional atrativo, a fim de ligar covalentemente biomoléculas para aplicações particulares.⁽¹⁹⁾ Pertence a classe dos hidroxialquil metacrilatos ou acrilatos e possui um grupo hidroxila e um grupo carbonila em cada sítio da cadeia polimérica (Figura 1). Tais grupamentos químicos possibilitam interações físicas ou químicas (ex: $\text{OH}\cdots\text{O}=\text{C}$; $\text{OH}\cdots\text{OH}$) formando redes tridimensionais.

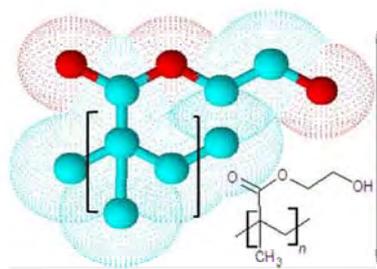


Figura1. Estrutura química do PHEMA.

4.1 Síntese do PHEMA

Homopolímeros e copolímeros do PHEMA podem ser sintetizados via radiação ultravioleta (UV), fonte térmica e agente químico. Um esquema ilustrativo da reação deste hidrogel, em etapas, é demonstrado na Figura 2. A estrutura resultante (linear ou reticulada) tem relação intrínseca com as propriedades físico-químicas finais dos mesmos, direcionando a aplicação.

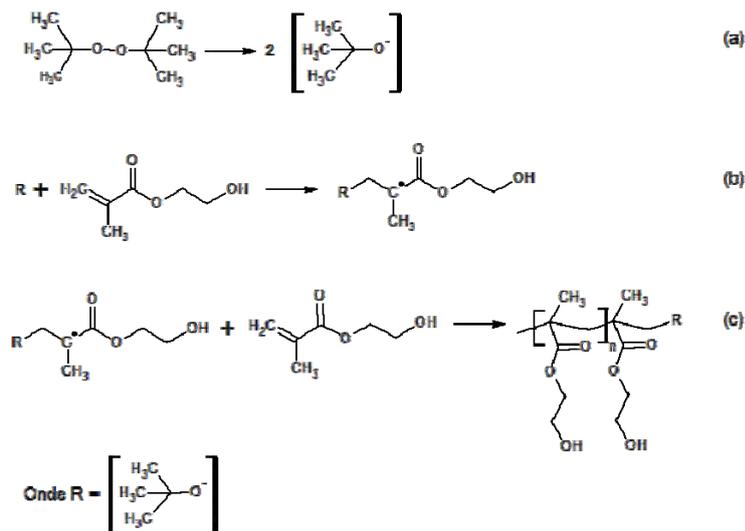


Figura 2. Síntese do Phema. (a) Decomposição (cisão homolítica) de iniciadores termicamente instáveis (di-terc-butil peróxido), formando dois centros ativos. (b) Ataque do radical ativo do di-terc-butil peróxido (R) à dupla ligação do monômero HEMA (C=C), havendo a transferência do centro ativo, e conseqüente, início da polimerização (Etapa de iniciação). (c) Transferência de centro ativo de monômero a monômero, com o crescimento da cadeia (Etapa de propagação). Formação do hidrogel de PHEMA linear através de interações físicas com grupamentos polares da cadeia polimérica.

A obtenção de um Phema insolúvel e infusível (3D), conforme demonstrado na Figura 3, utiliza agentes de reticulação, como o etileno glicol dimetacrilato (EGDMA). São esperadas reações inter e intra moleculares com o aumento da conversão do monômero HEMA e com a presença do reagente químico EGDMA.

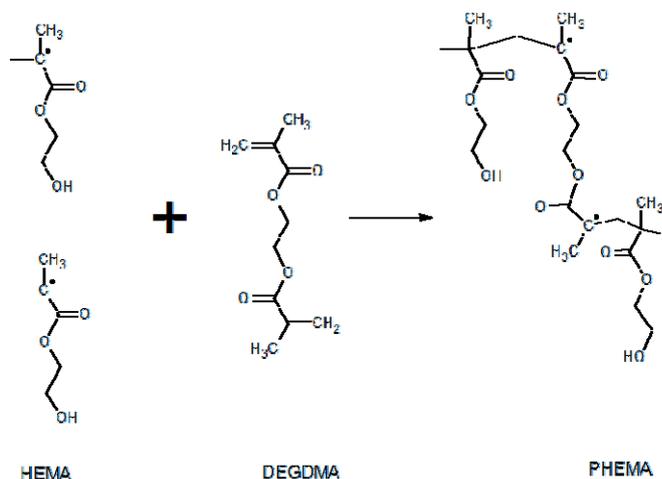


Figura 3. Estrutura química do PHEMA reticulado com EDGDMA.⁽³⁾

4.2 Técnicas de Síntese

Algumas técnicas de obtenção do Phema discutidas na literatura, a fim de obter hidrogéis com propriedades físico-químicas adequadas a aplicações médicas são apresentadas a seguir:

- *Deposição química a vapor iniciada quimicamente (iCVD)*: Síntese de polímeros conformes e livre de solventes residuais. PHEMA lineares e reticulados são obtidos a partir de vapores do monômero 2-hidróxiethyl metacrilato (HEMA), em uma única etapa de processamento, sem necessidade de purificação ou secagem.⁽²⁰⁾ É uma técnica versátil e dinâmica, cujo produto final apresenta funcionalidade e respostas a estímulos. Hidrogéis podem ser sintetizados com baixa adsorção de proteínas não-específicas, boa adesão e proliferação celular.⁽¹¹⁾
- *Ultravioleta (UV)*: Esta técnica utiliza radiação ultravioleta como fonte de radicais. Apresenta a vantagem da ausência de agentes químicos, os quais podem comprometer a utilização dos produtos, decorrentes da presença de monômeros tóxicos residuais. Além disso, permite a síntese e esterilização dos hidrogéis em uma única etapa de processamento.
- *Polimerização induzida por separação de fases*: permite a obtenção de hidrogéis esponjosos com poros interconectados de dimensões 10 μ L, adequados ao crescimento celular.⁽¹⁸⁾
- *In situ*: Há a injeção do material no lugar do defeito. Após gelificação, o gel pode atuar como sistema de depósito para liberação de drogas ou compostos bioativos. O uso dos hidrogéis, neste caso, pode melhorar a eficácia, a conformidade dos agentes terapêuticos e, ainda, reduzir a toxicidade.⁽¹⁰⁾
- *Redes interpenetrantes*: São hidrogéis baseados na interpenetração das redes de dois polímeros diferentes. Ambos os materiais contribuem com efeitos sinérgicos nas propriedades físico-químicas e na liberação de drogas.⁽¹⁰⁾

4.3 Caracterização

Técnicas de caracterização de polímeros como espectroscopia por transformada de Fourier (FTIR), Ressonância Magnética Nuclear (RMN), capacidade de absorção de água (EWC) e calorimetria exploratória diferencial (DSC) são muito comentadas na literatura, a fim de identificar e qualificar hidrogéis de PHEMA. As Figuras 4 a 6 foram analisadas a partir do Phema comercial, obtido da Sigma-Aldrich, massa molecular (M_v) 300.000, como critério de comparação dos polímeros mencionados em artigos acadêmicos.

A Figura 4 mostra um espectro FTIR típico do Phema. As bandas na faixa de 3200-3600 cm^{-1} podem ser interpretadas para estiramento dos grupos hidroxilas (O-H); 2840-2950 cm^{-1} são atribuídos ao estiramento C-H dos grupos metilas (-CH₃) e metilenos (-CH₂-); 1720 cm^{-1} relativa à banda do estiramento éster dos grupos carboxilas (C=O), e ainda, a banda a 1450 cm^{-1} , atribuída à flexão -C-H.^(7,8,19,21-23)

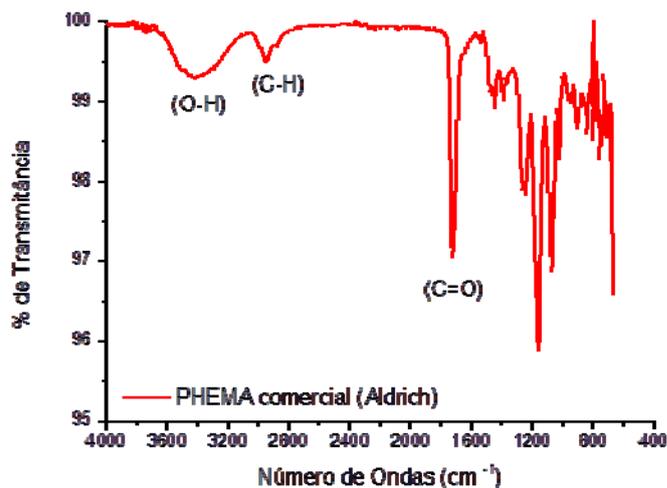


Figura 4. Espectro típico FTIR do PHEMA comercial;

Análise do PHEMA via ressonância magnética nuclear de hidrogênio é apresentada na Figura 5. Espectros H^1 RMN do PHEMA comercial mostram a matriz polimérica contendo os prótons do grupo metila (a) a 0,778 e 0,946 ppm; dos grupos metilenos (b) e (c) a 3,896 e 3,519 ppm; dos grupos β -metilenos (d) entre 1,861 e 1,790 ppm e do grupo hidroxila a 4,793 ppm. Tais resultados concordam com aqueles reportados na literatura.^(21,22,24)

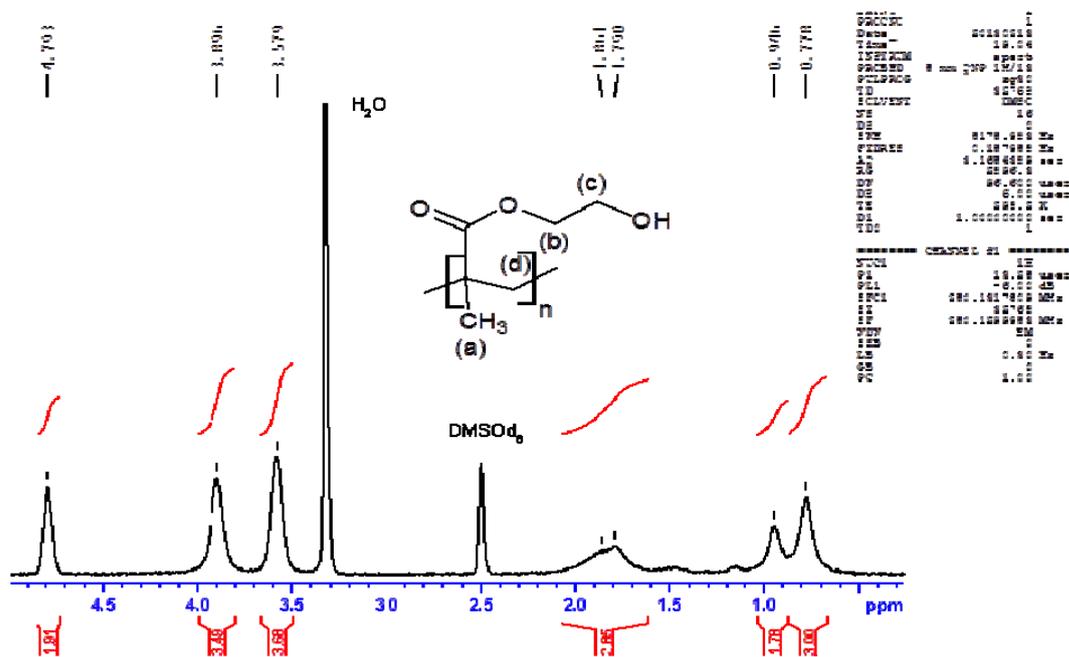


Figura 5. Espectro típico de H^1 RMN do PHEMA comercial.

Caracterizado como um polímero amorfo, normalmente, o PHEMA não apresenta picos de fusão e cristalização. Associa-se apenas uma temperatura de transição

vítrea (T_g), ou seja, mudanças na capacidade calorífica, as quais podem ser detectadas por calorimetria exploratória diferencial (DSC), dependendo do método empregado. A Figura 6 mostra a T_g do Phema comercial, a $10^\circ \text{C}/\text{min}$. O valor obtido foi de $103,97^\circ \text{C}$, condizente com Holmes et al.⁽²³⁾

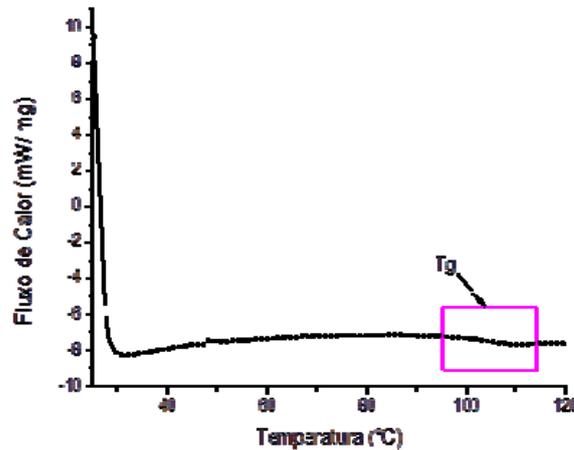


Figura 6. T_g do Phema comercial.

A técnica de capacidade de absorção de água (EWC) é um método simples e rápido que permite determinar o teor de água absorvido entre os espaços vazios (poros) da cadeia molecular dos hidrogéis. Como as propriedades mecânicas destes polímeros estão diretamente relacionadas ao grau de reticulação, normalmente, quanto menor a capacidade de absorção de água maior o número de ligações cruzadas, maior a força de ligação intramolecular e menor a capacidade de movimentação entre as cadeias (hidrogéis menos elásticos quando inchados).⁽¹²⁾ Este parâmetro pode ser calculado pela Equação (1):

$$x_i = \frac{m_i}{m_{gel}} \cdot 100 \quad (1)$$

Onde: m_i é a massa de água absorvida pelo hidrogel (massa de hidrogel seco subtraída da massa de hidrogel inchado).

m_{gel} é a massa da amostra de hidrogel inchada.

Phema para aplicação como cartilagem articular artificial, por exemplo, necessita de uma quantidade de água similar à da região substituída. A cartilagem humana contém grandes quantidades de água presentes em uma matriz extracelular, em torno de 65-85%. Dois terços desta água, porém, é fracamente ligada à rede tridimensional, sendo exsudada após aplicação de cargas durante ciclos de movimento.^(12,25,26)

4.4 Solubilidade

Dois estágios resumem a solubilização de um polímero: (1) Gel inchado – o polímero incha em contato com o solvente, devido à difusão das moléculas para dentro da cadeia polimérica, formando um gel inchado e; (2) Solução verdadeira – desintegração do gel inchado, devido a maior entrada de solvente na massa polimérica. Em ambos os estágios, porém, a presença de ligações cruzadas,

cristalinidade, pontes de hidrogênio e interações polímero-solvente, podem inviabilizar ou prejudicar os eventos.⁽²⁷⁾ Polímeros apresentando altas densidades de ligações cruzadas são insolúveis e infusíveis. Ou seja, são materiais termofixos que não sofrem nenhum efeito de solubilização, inertes, a exemplo do Phema obtido utilizando-se agentes de reticulação. Contudo, tais polímeros apresentam a desvantagem do uso de técnicas analíticas convencionais para caracterização, como cromatografia por permeação em gel (GPC), ressonância magnética nuclear de próton (^1H RMN) e outras que necessitam de solubilização do material. As informações obtidas não são suficientes. Técnicas como MALDI-ToF (*Matrix-assisted laser desorption/ionization*) e RMN de sólido (RMN MAS) apresentam-se como alternativas. Já o Phema linear é solúvel em metanol, piridina, dimetilsulfóxido e dimetilformamida, sendo insolúvel em, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, acetonitrila, nitrobenzeno, tetrahidrofurano, tolueno, clorofórmio, água, benzeno.

4.5 Aplicações

Devido às suas propriedades e versatilidade, é possível manipular estruturalmente o Phema para aplicações diversas. Materiais porosos a base deste polímero são usados como componentes de córneas artificiais, *scaffolds* para regeneração neural e sistemas de liberação controlada de drogas.⁽²⁸⁻³¹⁾ Ainda, a associação com nanopartículas inorgânicas permitem a obtenção de estruturas híbridas. Tais materiais ganham destaque por obter propriedades derivadas de ambos compostos, orgânicos e inorgânicos.⁽³²⁾

Acrescenta-se também, o grande interesse dos pesquisadores na aplicação do Phema para lentes de contato, já que a excelente biocompatibilidade e aceitação são completamente documentadas e garantidas. O uso de lentes de contato terapêuticas como sistema de liberação de drogas apresenta-se como uma alternativa a nível ocular e, no tratamento de olhos secos, glaucoma, respostas inflamatórias e infecciosas, administração médica pós-operatória e pós-traumática.⁽³⁾

Já no que se refere a aplicações como *scaffolds* (arcabouço tridimensional), o Phema necessita de grupos funcionais que possibilitem o ataque e crescimento de células, assim como a adsorção de proteínas. Incorpora-se, para tanto, comonômeros reativos. A presença de certo teor de comonômeros hidrofóbicos no Phema, aumenta a adesão celular.⁽³³⁾ Outras alternativas residem em modificações na superfície do hidrogel, incluindo balanços entre micro domínios hidrofílicos e hidrofóbicos.⁽³³⁾

Modificações de poli 2-hidróxietil metacrilato (Phema) com derivados de laminina têm sido desenvolvidas para construir *scaffolds* que promovam adesão celular e diferenciação neural. Copolimerização radicalar de 2-hidróxietil metacrilato na presença de cristais de oxalato de amônio resultam na formação de hidrogéis superporosos de PHEMA.⁽³⁴⁾ Filmes de Phema utilizando a técnica de deposição química a vapor (CVD) também demonstraram possuir propriedades adequadas para suportar a adesão e proliferação celular, aspecto relevante para uso em aplicações como biomateriais.⁽¹¹⁾

Por outro lado, redes interpenetrantes (IPN) de Phema, em anos recentes, têm recebido especial atenção.^(35- 40) Tang et al.⁽³⁵⁾ prepararam redes de Phema/poli (N-vinil pirrolidona) e estudou suas propriedades morfológicas para uso biomédico. Rezaei e Ishak⁽¹⁹⁾ avaliaram a biocompatibilidade e hidrofiliidade do colágeno

grafitizado com blendas de Phema/poli(dimetilsiloxana). Conforme comentado pelos autores, o Phema forneceu um grupo funcional atrativo para unir covalentemente biomoléculas para aplicações particulares. Embora o Phema apresente propriedades instáveis devido a alta higroscopicidade, segundo estes autores, redes poliméricas semi-interpenetrantes criam uma oportunidade para sintetizar compósitos baseados em Phema, adquirindo maior estabilidade, resistência mecânica e menor absorção de água. Além disso, a resistência mecânica do hidrogel de Phema pode ser melhorada aumentando-se a densidade de reticulação ou reforçando a natureza hidrofóbica do hidrogel, como, por exemplo, a adição de dimetacrilamida ou N-isopropilacrilamida dentro de um hidrogel baseado em acrilamida ou adição de policaprolactonas em hidrogéis de Phema.⁽⁴¹⁻⁴³⁾

5 CONCLUSÃO

A ininterrupta necessidade de substituir tecidos doentes ou danificados, devido à falta de órgãos disponíveis ou, ainda, rejeições biológicas, continuam a incentivar pesquisas com biomateriais. A resposta de perguntas complexas entre interações material-célula são alvos de estudo. Polímeros devem satisfazer exigências governamentais antes do uso clínico. Devem ser biocompatíveis e evitar reações indesejadas, além de tentar imitar as propriedades do local afetado. Embora inúmeros materiais venham sendo estudados, o Phema apresenta um alto nível de citações. Similaridades com os tecidos moles do organismo, facilidade de síntese e capacidade de absorção de água, possibilitam inúmeros usos. Blendas, copolímeros e redes IPN são obtidos com o objetivo de adaptar o hidrogel de Phema às aplicações finais desejadas, como cartilagem artificial, sistema de liberação controlada de drogas ou cultura de células. É um polímero com alto valor agregado e de conhecimentos difundidos sobre estrutura e propriedades.

De fato, os biomateriais poliméricos, a exemplo do Phema, têm tido grande impacto nas pesquisas biomédicas. Com a crescente compreensão entre as respostas biológicas, superfície dos biomateriais e interações materiais-célula, um melhor gerenciamento das doenças pode ser alcançado e a humanidade pode estar caminhando a uma futura revolução científica.

Agradecimentos

À Fapesp pelo suporte à pesquisa e apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

- 1 HE, W.; BENSON, R. 5 - Polymeric Biomaterials. In: (Ed.). *Handbook of Biopolymers and Biodegradable Plastics*. Boston: William Andrew Publishing, p.87-107, 2013.
- 2 HOLT, B.; TRIPATHI, A.; MORGAN, J. R. Designing polyHEMA substrates that mimic the viscoelastic response of soft tissue. *Journal of Biomechanics*, v. 44, n. 8, p. 1491-1498, 2011.
- 3 NOGUEIRA, N. et al. Characterization of poly(2-hydroxyethyl methacrylate) (PHEMA) contact lens using the Langmuir monolayer technique. *Journal of Colloid and Interface Science*, v. 385, n. 1, p. 202-210, 2012.
- 4 SPILLER, K. L. et al. Superporous hydrogels for cartilage repair: Evaluation of the morphological and mechanical properties. *Acta Biomaterialia*, v. 4, n. 1, p. 17-25, 2008.

- 5 HIEMSTRA, C. et al. In vitro and in vivo protein delivery from in situ forming poly(ethylene glycol)–poly(lactide) hydrogels. *Journal of Controlled Release*, v. 119, n. 3, p. 320-327, 2007.
- 6 PATEL, A.; MEQUANINT, K. Synthesis and characterization of polyurethane-block-poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels and their surface modification to promote cell affinity. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, v. 26, p. 114, 2011.
- 7 HE, C.; WANG, M. et al. Chemically induced graft copolymerization of 2-hydroxyethyl methacrylate onto polyurethane surface for improving blood compatibility. *Applied Surface Science*, v. 258, n. 2, p. 755-760, 2011.
- 8 TANG, Q. et al. Poly (dimethyl siloxane)/poly (2-hydroxyethyl methacrylate) interpenetrating polymer network beads as potential capsules for biomedical use. *Current Applied Physics*, v. 11, n. 3, p. 945-950, 2011.
- 9 CZAJA, K.; SUDOL, M. Studies on electron-beam irradiation and plastic deformation of medical-grade ultra-high molecular weight polyethylene. *Radiation Physics and Chemistry*, v. 80, p. 514-521, 2011.
- 10 PESCOLIDO, L. et al. In situ forming IPN hydrogels of calcium alginate and dextran-HEMA for biomedical applications. *Acta Biomaterialia*, v. 7, n. 4, p. 1627-1633, 2011.
- 11 BOSE, R. K.; LAU, K. K. S. Initiated chemical vapor deposition of poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels. *Thin Solid Films*, v. 519, n. 14, p. 4415-4417, 2011.
- 12 PASSOS, M.F. *Desenvolvimento de Tecnologia de Biofabricação com Laser Infravermelho para Recobrimento de Próteses Articulares com Hidrogel*. Campinas: Faculdade de Engenharia, Universidade Estadual de Campinas. Dissertação (Mestrado), 181 p., 2011.
- 13 GONG, P.J. Friction and lubrication of hydrogels-its richness and complexity. *Journal The Royal Society of Chemistry-Soft Matter*. v.2, p.544-552, 2006.
- 14 BAVARESCO, V.P. *Estudo tribológico de hidrogéis poliméricos para serem utilizados como cartilagem articular artificial*. Campinas: Faculdade de Engenharia Mecânica, Universidade Estadual de Campinas. Tese (Doutorado), 123 p., 2004.
- 15 ANSETH, K.S.; BOWMAN, C.N.; PEPPAS, L.B. Mechanical properties of hydrogels and their experimental determination. *Biomaterials*, v.17, p.1647-1657, 1996.
- 16 GONZALEZ, N. et al. Hidrogeles síntesis, propiedades y aplicaciones. *Revista Latinoamericana de Polímeros*, v.1, p.79-92, 1992.
- 17 WITCHERLE, O.; LIM, D. Hydrophilic gels for biological use. *Nature*, v.185, p. 117–118, 1960.
- 18 PATERSON, S. M. et al. The synthesis and degradation of collagenase-degradable poly(2-hydroxyethyl methacrylate)-based hydrogels and sponges for potential applications as scaffolds in tissue engineering. *Materials Science and Engineering: C*, v. 32, n. 8, p. 2536-2544, 2012.
- 19 REZAEI, S. M.; ISHAK, Z.A. M. The biocompatibility and hydrophilicity evaluation of collagen grafted poly(dimethylsiloxane) and poly (2-hydroxy ethyl methacrylate) Blends. *J Polymer Testing*, v.30, p. 69–75, 2011.
- 20 CHAN, K.; GLEASON, K. K. Initiated CVD of Poly(methyl methacrylate) Thin Films. *Chemical Vapor Deposition*, v. 11, n. 10, p. 437-443, 2005.
- 21 BACH, L. G. et al. Synthesis and characterization of chemically anchored adenosine with PHEMA grafted gold nanoparticles. *Applied Surface Science*, v. 258, n. 7, p. 2816-2822, 2012.
- 22 CASIMIRO, M. H. et al. Synthesis and characterization of novel γ -induced porous PHEMA–IL composites. *Materials Chemistry and Physics*, v. 138, n. 1, p. 11-16, 2013.
- 23 HOLMES, R. L. et al. In-situ preparation of poly(2-hydroxyethyl methacrylate)-titania hybrids using γ -radiation. *Polymer*, v. 52, n. 20, p. 4471-4479, 2011.
- 24 WOLF, F. F.; FRIEDEMANN, N.; FREY, H. Poly(lactide)-block-Poly(HEMA) Block Copolymers: An Orthogonal One-Pot Combination of ROP and ATRP, Using a Bifunctional Initiator. *Macromolecules*, v. 42, n. 15, p. 5622-5628, 2009.

- 25 GÄBLER, S. et al. Determination of the viscoelastic properties of hydrogels based on polyethylene glycol diacrylate (PEG-DA) and human articular cartilage . *Int. J. Materials Engineering Innovation*, v. 1, n. 1, 2009.
- 26 BADER, D.; LEE, D. "Structure-properties of soft tissues – articular cartilage", in Elices, M. (Ed.). *Structural Biological Materials*, Pergamon Materials Series, vol. 4, p.75–103, Elsevier Science, Oxford, 2000.
- 27 CANEVAROLO, JR. S.V. *Ciência dos Polímeros: Um texto básico para tecnólogos e engenheiros*, São Paulo: Artliber Editora, p.56-57, 2002.
- 28 CHIRILA, T.V. *Biomaterials*, v. 22, p. 3311–3317, 2001.
- 29 HICKS, C.R. et al. *Constable, Brit. J. Ophthalmol.*, v. 83, p. 616–621, 1999.
- 30 LOU, X.; MUNRO, S.; WANG, S. *Biomaterials*, v. 25, p. 5071–5080, 2004.
- 31 CASADIO, Y.S. et al. *Biomacromolecules*, v. 11, p. 2949–2959, 2010.
- 32 MIMURA, K.-I. et al. Synthesis of BaTiO₃ nanoparticle/poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hybrid nanofibers via electrospinning. *Composites Science and Technology*, v. 70, n. 3, p. 492-497, 2010.
- 33 KUBINOVÁ, S.; HORAK, D.; SYKOVA, E. Cholesterol-modified superporous poly (2-hydroxyethyl methacrylate) scaffolds for tissue engineering. *Biomaterials*, v. 30, p. 4601–4609, 2009.
- 34 KUBINOVÁ, S. et al. The use of superporous Ac-CGGASIKVAVS-OH-modified PHEMA scaffolds to promote cell adhesion and the differentiation of human fetal neural precursors. *Biomaterials*, v. 31, p. 5966-5975, 2010.
- 35 TANG, Q. et al. Preparation and properties of morphology controlled poly (2-hydroxyethyl methacrylate)/poly(n-vinyl pyrrolidone) double networks for biomedical use. *Current Applied Physics*, v. 10, p. 766-770, 2010.
- 36 MYUNG, D. et al. Progress in the development of interpenetrating polymer network hydrogels, *Polym. Adv. Technol.* v .19, p. 647–657, 2008.
- 37 TOMINAGA, T. et al. Thermodynamic interactions in double-network hydrogels, *J. Phys. Chem. B*, v. 112 p. 3903– 3909, 2008.
- 38 TANAKA, Y. et al. Determination of fracture energy of high strength double network hydrogels, *J. Phys. Chem. B*, v. 109, p. 11559–11562, 2005.
- 39 AZUMA, C. et al. Biodegradation of high-toughness double network hydrogels as potential materials for artificial cartilage, *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, v. 81, p. 373–380, 2007.
- 40 TIRUMALA, V.R. et al. Molecular model for toughening in double-network hydrogels, *J. Phys. Chem. B*, v. 112, p. 8024–8031, 2008.
- 41 OMIDIAN, H. et al. G. Swelling and mechanical properties of modified hema-based superporous hydrogels. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, v. 25, p.483, 2010.
- 42 ABDURRAHMANOGLU, S.; CAN, V.; OKAY, O. Equilibrium Swelling Behavior and Elastic Properties of Polymer-Clay Nanocomposite Hydrogels, *Journal of Applied Polymer Science*, v. 109(6), p. 3714–3724, 2008.
- 43 ESCHBACH, F.O.; HUANG, S.J. Hydrophilic-hydrophobic Interpenetrating Polymer Networks and Semi-Interpenetrating Polymer Networks, *Interpenetrating Polymer Networks*, v. 239, p. 205–219, 1994.