



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**ESTERILIZAÇÃO DE HIDROGELES PARA LENTES DE  
CONTACTO: EFEITO DA RADIAÇÃO GAMA E DO CALOR  
HÚMIDO NAS PROPRIEDADES ÓTICAS, INTUMESCIMENTO E  
MOLHABILIDADE**

Trabalho submetido por  
**Bárbara Sofia Larisma Alves**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Outubro de 2016**





**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**ESTERILIZAÇÃO DE HIDROGELES PARA LENTES DE  
CONTACTO: EFEITO DA RADIAÇÃO GAMA E DO CALOR  
HÚMIDO NAS PROPRIEDADES ÓTICAS, INTUMESCIMENTO E  
MOLHABILIDADE**

Trabalho submetido por  
**Bárbara Sofia Larisma Alves**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutora Ana Paula Serro**

**Outubro de 2016**



## **Agradecimentos**

Venho agradecer a todas as pessoas que estiveram envolvidas na concretização do meu trabalho:

Agradeço à Professora Doutora Ana Paula Serro por ter aceite o convite para ser minha orientadora, colaborando comigo de maneira muito próxima desde o início até à conclusão do trabalho. Por ter dado a oportunidade de realizar um trabalho experimental no Instituto Superior Técnico, demonstrando sempre uma generosidade e disponibilidade para comigo, permitindo-me aprofundar os conhecimentos exigidos ao longo deste percurso académico.

Às colegas do laboratório de química do Instituto Superior Técnico, Raquel Galante e Ana Topete, que demonstraram sempre disponibilidade, paciência e voluntariedade para ajudarem-me em questões relevantes no decorrer do trabalho.

Aos meus familiares, Pai, Mãe e Avô, agradeço pelo amor, dedicação e apoio constante para a realização da minha dissertação. A vossa presença foi imprescindível!

Ao Hélder Piazzentin, agradeço por ter estado sempre presente em todos os bons e maus momentos ao longo da minha vida académica. Por ter depositado em mim confiança para alcançar os meus objectivos.

Muito Obrigada, pela vossa preciosa ajuda.



## **Resumo**

Nos últimos anos tem-se assistido a uma série de inovações científicas e tecnológicas que permitiram a produção de lentes de contacto para uma variedade de deficiências visuais, utilizando diversos materiais. Esses materiais são, de um modo geral, hidrogeles com elevada capacidade de absorção de água e propriedades ópticas e mecânicas adequadas. A esterilização dos hidrogeles é um passo indispensável que é necessário assegurar no processo de fabrico das lentes.

Neste trabalho fez-se uma revisão detalhada sobre os materiais usados para produzir lentes de contacto e respectivas propriedades, e sobre os principais métodos de esterilização de lentes de contacto. Conclui-se que, atualmente, os materiais mais usados para lentes de contacto dividem-se em hidrogeles convencionais e silicone-hidrogeles. As propriedades mais relevantes dos materiais para lentes de contacto são a biocompatibilidade, propriedades ópticas como transparência e o índice de refração, propriedades mecânicas como módulo de elasticidade, hidrofiliçidade, permeabilidade iónica e permeabilidade ao oxigénio. Os métodos de esterilização mais usados são autoclave e a radiação gama. A escolha do método mais adequado para cada caso depende de diversos factores como a eficácia da esterilização, as características dos hidrogeles, questões ambientais, rapidez, custo e facilidade de utilização do método. Seja qual for o método escolhido, não deverá comprometer as propriedades físico-químicas dos materiais essenciais para a sua funcionalidade, nem pôr em causa a sua biocompatibilidade devido à reminiscência de resíduos tóxicos. Selecionaram-se dois métodos de esterilização (calor húmido e radiação gama) e estudou-se o seu efeito sobre as diversas propriedades de dois tipos de hidrogeles para lentes de contacto produzidos em laboratório (um convencional, à base de hidroximetilmetacrilato e outro de silicone). Os testes realizados contemplaram a avaliação das seguintes propriedades dos hidrogeles: capacidade de absorção de água, transmitância, índice de refração e molhabilidade. Os métodos utilizados não afectaram significativamente essas propriedades, revelando-se promissores para a esterilização de lentes de contacto fabricadas a partir destes hidrogeles.

**Palavras-Chaves:** Esterilização; Hidrogeles; Silicone Hidrogeles; Lentes de Contacto.



## **Abstract**

In recent years there have been a number of scientific and technological innovations which allowed the production of contact lenses for a variety of visual issues. Various types of materials have been tested and studied. These materials are, in general, hydrogels with higher water absorption capacity and suitable optical and mechanical properties. Sterilization of hydrogels is a necessary step to ensure that the manufacturing process of the lens is efficient and successful. This work was done a detailed review of the materials used to produce contact lenses, their properties and the main contact lens sterilization methods. It concludes that currently the most widely used materials to manufacture contact lenses are divided into: conventional hydrogels and silicon hydrogels. The most relevant properties of materials for the production of contact lenses are: bio-compatibility, optical properties such as transparency and refractive index, mechanical properties such as modulus of elasticity, hydrophilicity, ion permeability and oxygen permeability. The sterilization methods most used are autoclave and gamma radiation. The choice of the most suitable method in each case depends on several factors such as the efficacy of sterilization, the characteristics of the hydrogels, environmental issues, speed of manufacturing, cost and ease of use of the method. Whatever method you choose, should not compromise the physical and chemical properties of materials essential to its functionality, or question its bio-compatibility due to the reminiscence of toxic waste. We selected two sterilization methods commonly used (moist heat and gamma radiation) and studied its effect on the various properties of two types of hydrogels to contact lenses produced in the laboratory (a conventional, based on hydroxy methylmetacrilate and other silicon). Tests conducted allowed to evaluate the following properties of the hydrogels: water absorbency, transmittance, refractive index, and wettability. The methods used did not significantly affect those properties and proved to be promising for sterilizing contact lenses made from such hydrogels.

**Keywords:** Sterilization; Hydrogels; Silicon Hydrogels; Contact Lenses.



## Índice

Índice de Figuras.....	10
Índice de Tabelas.....	11
Lista de Abreviaturas.....	12
Enquadramento e Objetivo.....	13
1. Fundamentos Teóricos.....	15
1.1 Anatomia e Fisiologia do Olho Humano.....	15
1.2 Lentes de contacto.....	17
1.2.1 Indicações para o uso de lentes de contacto.....	17
1.2.2 Hidrogeles para lentes de contacto.....	21
1.2.2.1 Evolução.....	21
1.2.2.2 Propriedades.....	24
1.2.3 Tipos de Lentes de Contacto.....	32
1.2.4 Produção de lentes de contacto.....	35
1.3 Esterilização de Hidrogeles.....	37
1.3.1 Noções Gerais de Esterilização.....	37
1.3.2 Métodos de Esterilização de Hidrogeles.....	43
2. Materiais e Métodos Experimentais.....	46
2.1 Preparação dos Hidrogeles.....	46
2.2 Caracterização dos hidrogeles.....	47
2.2.1 Intumescimento.....	47
2.2.2 Transmitância.....	49
2.2.3 Índice de Refracção.....	50
2.2.4 Molhabilidade.....	51
2.3 Esterilização dos Hidrogeles.....	52
2.3.1 Autoclave.....	52
2.3.2 Radiação Gama.....	53
3. Resultados e Discussão.....	54
3.1 Esterilização em Autoclave.....	54
3.1.1 Intumescimento.....	54
3.1.2 Transmitância.....	56
3.1.3 Índice de Refracção.....	57
3.1.4 Molhabilidade.....	59
3.2 Esterilização com Radiação Gama.....	61
3.2.1 Intumescimento.....	61
3.2.2 Transmitância.....	62
3.2.3 Índice de Refracção.....	64
3.2.4 Molhabilidade.....	66
4. Conclusão.....	68
5. Bibliografia.....	70

## Índice de Figuras

<b>FIGURA 1</b> - ANATOMIA DO OLHO HUMANO (ADAPTADO DE MUSOM GRAPHIC DESIGN, 2015).....	15
<b>FIGURA 2</b> - REPRESENTAÇÃO DA VISÃO POR MIOPIA (ADAPTADO DE UPOOP, 2016) .....	18
<b>FIGURA 3</b> - REPRESENTAÇÃO DA VISÃO POR HIPERMETROPIA (ADAPTADO DE UPOOP, 2016) .....	18
<b>FIGURA 4</b> - REPRESENTAÇÃO DA VISÃO POR ASTIGMATISMO (ADAPTADO DE UPOOP, 2016) .....	19
<b>FIGURA 5</b> - REPRESENTAÇÃO DA VISÃO POR PRESBIOPIA (ADAPTADO DE ISOOLHOS, 2016).....	20
<b>FIGURA 6</b> - ESTRUTURAS QUÍMICAS DE MONÓMEROS UTILIZADOS EM LENTES DE CONTACTO (ADAPTADO DE MEÍJOME, 2007) .....	22
<b>FIGURA 7</b> - RELAÇÃO ENTRE O CONTEÚDO DE ÁGUA E O ÍNDICE DE REFRAÇÃO EM LENTES DE CONTACTO DE HIDROGEL (ADAPTADO DE NICHOLS E BERNTSEN, 2003).....	27
<b>FIGURA 8</b> - MATERIAIS USADOS NO FABRICO DE LENTES DE CONTACTO (ADAPTADO DE KHUTORYANSKIY & CALÓ, 2015).....	34
<b>FIGURA 9</b> - TÉCNICA “LATHE CUTTING” (ADAPTADO DE MALDONADO-CODINA & EFRON, 2011).....	36
<b>FIGURA 10</b> - TÉCNICA “SPIN CASTING” (ADAPTADO DE MALDONADO-CODINA & EFRON, 2011) .....	36
<b>FIGURA 11</b> - TÉCNICA “CAST MOLDING” (ADAPTADO DE MALDONADO-CODINA & EFRON, 2011).....	37
<b>FIGURA 12</b> - DIAGRAMA ESQUEMÁTICO DO INTUMESCIMENTO DOS HIDROGELES QUANDO IMERSOS EM UM SOLVENTE (ADAPTADO DE IMRAN & TAKEOKA, 2014).....	47
<b>FIGURA 13</b> – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA LUZ INCIDENTE SOBRE UM MATERIAL (ADAPTADO DE HEAT-TECH, 2016).....	49
<b>FIGURA 14</b> - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO MÉTODO DA GOTA SÉSSIL E BOLHA CATIVA NA MEDIÇÃO DO ÂNGULO DE CONTACTO (ADAPTADO DE USA KINO, 2016) .....	52
<b>FIGURA 15</b> - RAZÃO DE INTUMESCIMENTO VERSUS TEMPO PARA OS HIDROGELES HEMA/PVP E TRIS/NVP/HEMA EM ÁGUA DESTILADA, ANTES DOS ENSAIOS DE ESTERILIZAÇÃO. ....	54
<b>FIGURA 16</b> - RAZÃO DE INTUMESCIMENTO VERSUS TEMPO PARA O HIDROGEL HEMA/PVP ANTES E DEPOIS DA ESTERILIZAÇÃO EM AUTOCLAVE A 121°C. ....	55
<b>FIGURA 17</b> - RAZÃO DE INTUMESCIMENTO <i>VERSUS</i> TEMPO PARA O HIDROGEL TRIS/NVP/HEMA ANTES E DEPOIS DA ESTERILIZAÇÃO EM AUTOCLAVE A 121°C. ....	55
<b>FIGURA 18</b> - TRANSMITÂNCIA DO HIDROGEL HEMA/PVP ANTES E DEPOIS DA ESTERILIZAÇÃO EM AUTOCLAVE A 121°C. ....	56
<b>FIGURA 19</b> - TRANSMITÂNCIA DO HIDROGEL TRIS/NVP/HEMA ANTES E DEPOIS DA ESTERILIZAÇÃO EM AUTOCLAVE A 121°C. ....	57
<b>FIGURA 20</b> - ÍNDICE DE REFRAÇÃO DO HIDROGEL HEMA/PVP ANTES E DEPOIS DA ESTERILIZAÇÃO EM AUTOCLAVE A 121°C. ....	58
<b>FIGURA 21</b> - ÍNDICE DE REFRAÇÃO DO HIDROGEL TRIS/NVP/HEMA ANTES E DEPOIS DA ESTERILIZAÇÃO EM AUTOCLAVE A 121°C.....	58
<b>FIGURA 22</b> - ÂNGULO DE CONTACTO COM A ÁGUA COM O HIDROGEL HEMA/PVP ANTES E DEPOIS DA ESTERILIZAÇÃO EM AUTOCLAVE A 121°C. ....	59
<b>FIGURA 23</b> - ÂNGULO DE CONTACTO COM A ÁGUA COM O HIDROGEL TRIS/NVP/HEMA ANTES E DEPOIS DA ESTERILIZAÇÃO EM AUTOCLAVE A 121°C. ....	60
<b>FIGURA 24</b> - RAZÃO DE INTUMESCIMENTO VERSUS TEMPO PARA O HIDROGEL HEMA/PVP APÓS IRRADIAÇÃO GAMA COM DIFERENTES DOSES. ....	61
<b>FIGURA 25</b> - RAZÃO DE INTUMESCIMENTO <i>VERSUS</i> TEMPO PARA O HIDROGEL TRIS/NVP/HEMA APÓS IRRADIAÇÃO GAMA COM DIFERENTES DOSES. ....	62
<b>FIGURA 26</b> - TRANSMITÂNCIA DO HIDROGEL HEMA/PVP ANTES E DEPOIS DA ESTERILIZAÇÃO COM RADIAÇÃO GAMA COM DIFERENTES DOSES. ....	63
<b>FIGURA 27</b> - TRANSMITÂNCIA DO HIDROGEL TRIS/NVP/HEMA ANTES E DEPOIS DA ESTERILIZAÇÃO COM RADIAÇÃO GAMA COM DIFERENTES DOSES. ....	63
<b>FIGURA 28</b> - ÍNDICE DE REFRAÇÃO PARA O HIDROGEL HEMA/PVP ANTES E DEPOIS DA ESTERILIZAÇÃO COM RADIAÇÃO GAMA COM DIFERENTES DOSES. ....	64
<b>FIGURA 29</b> - ÍNDICE DE REFRAÇÃO PARA O HIDROGEL TRIS/NVP/HEMA ANTES E DEPOIS DA ESTERILIZAÇÃO COM RADIAÇÃO GAMA COM DIFERENTES DOSES.....	65
<b>FIGURA 30</b> - ÂNGULO DE CONTACTO DA ÁGUA COM O HIDROGEL HEMA/PVP ANTES E DEPOIS DA ESTERILIZAÇÃO COM RADIAÇÃO GAMA EM DIFERENTES DOSES. ....	66
<b>FIGURA 31</b> - ÂNGULO DE CONTACTO DA ÁGUA COM O HIDROGEL TRIS/NVP/HEMA ANTES E DEPOIS DA ESTERILIZAÇÃO COM RADIAÇÃO GAMA EM DIFERENTES DOSES. ....	66

## **Índice de Tabelas**

<b>TABELA 1 - PRINCIPAIS TIPOS DE LENTES DE CONTACTO E RESPECTIVAS VANTAGENS E DESVANTAGENS (ADAPTADO DE MEDICAL DEVICE CONTROL OFFICE, DEPARTMENT OF HEALTH, 2014) .....</b>	<b>34</b>
---	-----------

## **Lista de Abreviaturas**

HEMA 2 - hidroxietil metacrilato

TRIS 3-[Tris(trimetilsiloxi)sil]-propilmetacrilato

NVP N-Vinilpirrolidona

PVP Polivinilpirrolidona

PMMA Polimetilmetacrilato

AIBN 2, 2'-azobisisobutironitrilo

EGDMA Etilenoglicol-dimetacrilato

## **Enquadramento e Objetivo**

O ser humano, como tantos outros seres vivos, possui sentidos essenciais para a perceção e o reconhecimento do meio ambiente, nos quais está incluída a visão. É através deste sentido que consegue captar as imagens do mundo que o rodeia e interpretá-las, num processo que envolve alguns órgãos como os olhos e o cérebro (Preto & Courrol, 2011).

Entre os problemas mais comuns de visão contam-se a miopia, a hipermetropia, o astigmatismo e a presbiopia (vista cansada). Todos eles conduzem a uma redução de visão que pode ser corrigida através do uso de óculos. Uma alternativa possível, que também pode ser utilizada para fins terapêuticos e estéticos, é a utilização de lentes de contacto (Leitão et al., 2009).

Na constituição de uma lente de contacto encontramos biomateriais, como os hidrogeles, que são redes tridimensionais de polímeros que aumentam de volume em meios aquosos ou em fluidos biológicos, como por exemplo o filme lacrimal. Estes têm a capacidade de reter uma grande quantidade de água na sua estrutura, sem se dissolverem (Peppas, 1991).

As lentes de contacto, sendo produtos oftalmológicos, necessitam de ser esterilizadas. Existem vários métodos de esterilização. Seja qual for o método escolhido, deverá ser eficaz e garantir a esterilidade do produto, sem afetar o normal funcionamento do mesmo, ou seja, as propriedades físico-químicas dos hidrogeles que constituem as lentes (Missel et al., 2009).

Este trabalho teve um duplo objetivo:

- Fazer uma revisão detalhada sobre os materiais usados para produzir lentes de contacto e respectivas propriedades, bem como sobre os principais métodos de esterilização de lentes de contacto;
- Investigar o efeito de dois desses métodos (calor húmido e radiação gama) sobre diversas propriedades de dois tipos de hidrogeles para lentes de contacto produzidos em laboratório (um convencional, à base de hidroximetilmetacrilato e outro de silicone).

O trabalho está dividido em cinco capítulos: fundamentos teóricos, materiais e métodos experimentais, resultados e discussão, conclusões e a bibliografia.

No primeiro capítulo é dada uma visão geral sobre a anatomia e fisiologia do olho humano e feita uma revisão sobre lentes de contacto (e.g os diferentes tipos existentes no mercado, as suas características e métodos de produção) e sobre os métodos

utilizados na esterilização deste tipo de materiais.

No segundo capítulo, descrevem-se detalhadamente todos os materiais e métodos experimentais utilizados neste trabalho. Começa-se por apresentar o procedimento de preparação de dois tipos de hidrogeles utilizados no estudo. Em seguida são descritas as técnicas de caracterização dos referidos hidrogeles (intumescimento, transmitância, índice de refração e molhabilidade) e os procedimentos utilizados na esterilização.

No terceiro capítulo relatam-se todos os resultados e procede-se à sua análise e discussão. Este capítulo divide-se em dois sub-capítulos principais: a esterilização por autoclave e a esterilização por radiação gama, onde se avaliam os efeitos de cada um dos métodos de esterilização nas propriedades investigadas.

No quarto capítulo apresentam-se as principais conclusões do trabalho, inferindo-se sobre se os métodos de esterilização escolhidos são adequados ou não para os materiais utilizados neste trabalho.

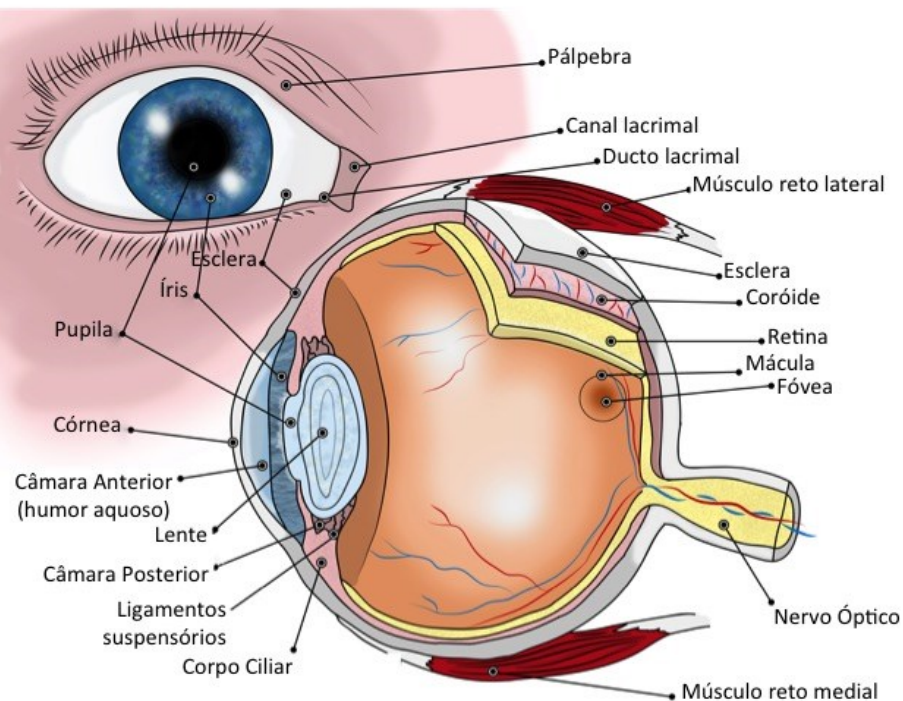
Finalmente, no quinto capítulo, apresentam-se todas as referências bibliográficas utilizadas durante a elaboração desta tese de mestrado.

## 1. Fundamentos Teóricos

### 1.1 Anatomia e Fisiologia do Olho Humano

O olho humano transmite ao cérebro informações indispensáveis para uma visão tridimensionalmente mais precisa (Preto & Courrol, 2011).

Na figura 1 encontra-se a ilustração de um olho humano. Este possui um diâmetro de aproximadamente de 24 mm com uma forma esférica e encontra-se numa cavidade da face designada órbita, rodeado por pálpebras que têm um papel de proteção e músculos que controlam os seus movimentos (Watcher, Oliveira, Azambuja, 2002).



**Figura 1** - Anatomia do olho humano (adaptado de Musom Graphic Design, 2015)

O globo ocular é composto por três camadas: externa, média e interna. Na camada externa encontra-se a córnea, a conjuntiva e a esclerótica. A córnea é um tecido transparente e avascular sendo nutrida pela difusão de meios líquidos circundantes. Situa-se na parte frontal da esclerótica, protegendo a parte anterior do globo ocular e permitindo a transmissão e refração da luz no olho. A conjuntiva reveste interiormente a pálpebra e a parte exterior do olho. É uma membrana transparente que protege a superfície ocular contra substâncias de origem externa e lubrifica o olho. A esclerótica

ou esclera é a parte branca e mais sólida do revestimento do olho, responsável pela conservação da forma do olho (Preto & Courrol, 2011).

A camada média é formada pelos seguintes componentes: coróideia, e íris. A coróideia é uma membrana situada entre a esclerótica e a retina que nutre a retina, sendo muito vascularizada para fornecer às restantes partes do olho nutrientes. A coróideia apresenta uma pigmentação escura devido à presença de melanina, pigmento que ajuda a absorver luz que chega ao olho e a prevenir a sua reflexão. A íris confere a coloração do olho e delimita duas câmaras, a anterior localizada à frente da íris e a posterior, situada entre a íris e o cristalino. Essas câmaras estão preenchidas pelo humor aquoso. Posicionada no centro da íris encontra-se a pupila por onde passa a luz do meio exterior até aos órgãos sensoriais da retina. A íris possui músculos que se podem contrair ou relaxar, diminuindo ou aumentando o tamanho da pupila de acordo com a iluminação do ambiente, por forma a regular a intensidade de luz que entra no olho (Watcher, Oliveira, Azambuja, 2002).

Da camada interna fazem parte as seguintes estruturas: a retina e o nervo óptico. A retina é a estrutura mais importante do olho: é a membrana mais interior do olho, sensível à luz. A sua função é captar as imagens, formá-las e enviá-las pelo nervo óptico para o cérebro. Essas imagens são primeiramente construídas pela fóvea na parte central da mácula. O nervo óptico é o prolongamento das células nervosas da retina, que permite conduzir as imagens captadas na retina para o cérebro e produzir visão (Preto & Courrol, 2011).

Além das estruturas mencionadas em cada camada, destaca-se o cristalino, que é uma lente transparente e elástica posicionada atrás da íris, responsável pela focagem dos objetos próximos e distantes. Esta lente perde elasticidade com o passar dos anos, endurecendo.

Relativamente aos fluídos existentes no olho, na câmara anterior encontra-se, como se disse anteriormente, o humor aquoso, que é um líquido constituído essencialmente por água (98%) e sais minerais, embora também contenha glucose, cloretos, proteínas e aminoácidos. Este líquido permite a nutrição da córnea e do cristalino. O humor vítreo ou corpo vítreo é um gel que se encontra na cavidade interna do olho e tem a função de evitar a deslocação da retina. Refira-se ainda a lágrima ou fluido lacrimal, um líquido composto por água, sais minerais, proteínas e gordura, produzido pelas glândulas lacrimais e que tem como função lubrificar e limpar a superfície externa do olho. O olho

deve estar sempre rodeado de fluídos capazes de manter a nutrição essencial para o bom funcionamento de todas as estruturas (Watcher, Oliveira, Azambuja, 2002).

## 1.2 Lentes de contacto

As lentes de contacto utilizam-se para efeitos de correção visual, cosmética e terapêutica. Basicamente são dispositivos biomédicos plásticos finos que se colocam por cima da córnea e apresentam uma forma côncava num dos seus lados. As lentes de contacto utilizadas para correção visual visam reduzir os erros refractivos, promovendo uma melhor acuidade visual sem prejuízo do conforto na sua utilização (Gupta & Mohammed, 2012). Mais de 125 milhões de pessoas no mundo usam lentes de contacto (cerca de 2% da população mundial), o que corresponde a um mercado de cerca de 7.6 biliões de dolars. Ao longo da próxima década, estima-se que o número de indivíduos que usam lentes de contacto aumente exponencialmente, em detrimento daqueles que recorrem ao uso de óculos (Leitão et al, 2009).

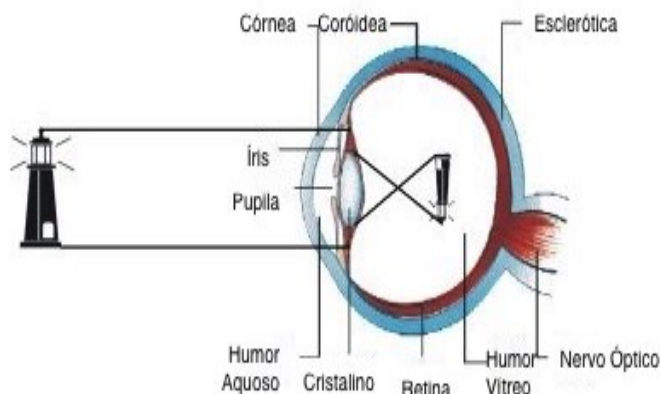
Os primeiros estudos para a elaboração de lentes oftálmicas remontam ao desenho de um dispositivo criado por Leonardo da Vinci (1452-1519) (Myriam, 2010). Desde então, a descoberta constante de materiais e de técnicas de produção de lentes tem proporcionado uma melhor correção visual, com o maior conforto, permitindo aumentar o tempo de uso e, assim, incrementar as capacidades de uma excelente integração (Leal et al., 2007).

### 1.2.1 Indicações para o uso de lentes de contacto

Os indivíduos amétropes podem recorrer à utilização de lentes de contacto para correção dos defeitos refrativos do olho. As lentes devem-se adaptar às condições particulares de cada olho, consoante os problemas visuais detetados para cada indivíduo, sendo os mais frequentes a miopia, hipermetropia, astigmatismo e presbiopia.

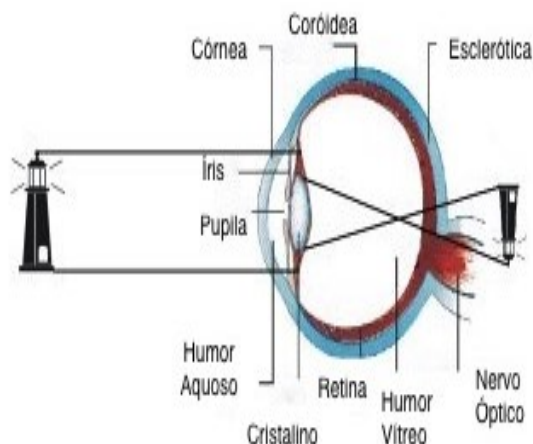
A miopia (figura 2) constitui um defeito refrativo, onde a ausência de acomodação, faz com que os raios de luz paralelos vindos de um objeto distante converjam para um ponto à frente da retina (Grosvenor, 2007). Verifica-se que os indivíduos míopes sofrem de má visão ao longe, adquirindo imagens menos nítidas, e apresentam maior facilidade em visualizar objetos mais próximos. O efeito desta anomalia pode ser minimizado recorrendo ao uso de lentes côncavas divergentes para corrigir a visão ao longe

desfocada (Efron, 2004).



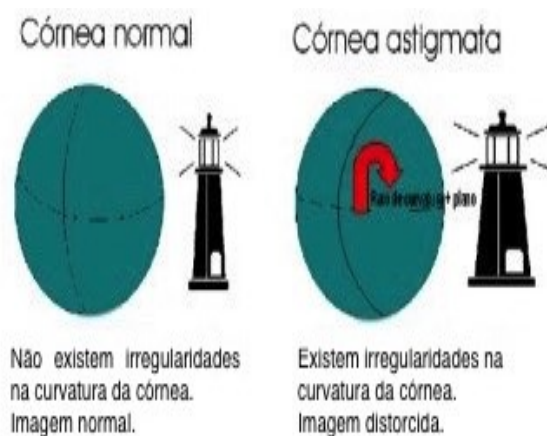
**Figura 2** - Representação da visão por miopia (adaptado de UPOOP, 2016)

A hipermetropia (figura 3), também conhecida pelo termo “hiperopia”, consiste na impossibilidade do olho humano focar as imagens sobre a retina. Neste defeito refrativo verifica-se que quando a acomodação se encontra em repouso, a luz de um objeto distante é focada por detrás da retina (Efron, 2004). Assim, a imagem dos objetos torna-se menos nítida, uma vez que se forma depois da retina. Pode-se verificar um constante esforço ocular por parte dos indivíduos hipermetrópicos, quando tentam visualizar os objetos distantes mais nítidos. Esta anomalia tende a afetar a visão ao perto ou ao longe conforme a possibilidade acomodativa do olho, contudo manifesta-se de forma significativa ao perto (Benjamin, 2006). Com a utilização de lentes de contacto com potência positiva (convergentes, convexas), evita-se a permanente acomodação, obtendo-se uma correção visual mais confortável (Efron, 2004).



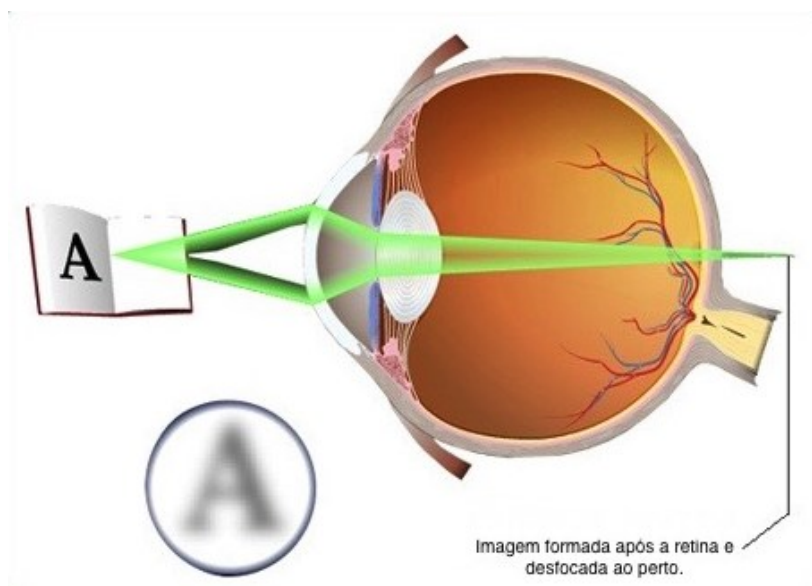
**Figura 3** - Representação da visão por hipermetropia (adaptado de UPOOP, 2016)

O astigmatismo (figura 4) é igualmente um defeito refrativo, no qual se verifica que o sistema óptico é incapaz de formar com precisão imagens sobre um determinado ponto de um objeto (Benjamin, 2006). Este facto deve-se à acomodação relaxada relativamente à posição da imagem na retina, em que a luz de um objeto é focada como duas linhas ortogonais, em vez de um só ponto focal. Conforme a posição das linhas focais sobre a retina, classifica-se o astigmatismo em três formas: as linhas focais tocam a retina (astigmatismo simples), encontram-se num plano antes da retina (astigmatismo miópico) ou encontram-se num plano atrás da retina (astigmatismo hipermetrópico) (Efron, 2004). No astigmatismo a correção é feita por meio de lentes cilíndricas ou tóricas (Grosvenor, 2007).



**Figura 4** - Representação da visão por astigmatismo (adaptado de UPOOP, 2016)

A presbiopia é um erro refrativo (figura5), causado pela senescência do cristalino onde ocorre incapacidade acomodativa do olho para focar as imagens de objetos ao perto (Grosvenor, 2007). É um defeito que evolui ao longo do tempo e que se torna difícil de corrigir a partir da quinta década de vida. Portanto, esta perda de visão encontra-se intimamente relacionada com a idade e é irreversível. Julga-se que este erro é devido ao endurecimento do cristalino ou à esclerose do músculo ciliar, não sendo a lente natural capaz de alterar a sua forma para gerar uma potência mais positiva (Efron, 2004). Para a correção desta anomalia tem-se recorrido ao uso de lentes com potência positiva, como o caso de lentes de contacto multifocais (Morgan & Efron, 2009).



**Figura 5** - Representação da visão por presbiopia (adaptado de ISOOLHOS, 2016)

Como já foi referido, para além de corrigir a função visual as lentes de contacto são dispositivos visuais com outras finalidades, como aplicações cosméticas e terapêuticas.

Uma característica física natural importante do corpo humano é a cor dos olhos. As lentes cosméticas ou coloridas servem para aprimorar/alterar a aparência do olho, conferindo diferentes tonalidades à íris ou disfarçando algum aspecto irregular. Para embelezar a aparência normal do olho, recorre-se a lentes cosméticas hidrofílicas (hidrogel), rígidas (gás-permeáveis) e de silicone-hidrogel (Yanoff & Duker, 2011).

No uso terapêutico de lentes de contacto podemos identificar inúmeras aplicações, como: corrigir ametropias, favorecer a regeneração e cicatrização do epitélio da córnea, reduzir a dor e auxiliar na hidratação do olho e funcionar como suporte mecânico nalgumas patologias da córnea. Em meados do século XX, surgiu a primeira “ligadura ocular” constituída por polimetilmetacrilato com o objetivo de garantir a proteção ocular em determinadas formas corneais. Actualmente, usam-se outros tipos de lentes com propósitos terapêuticos, tais como: hidrogel, hidrogel-silicone e rígidas gás-permeáveis (Myriam, 2010). Embora ainda não existam lentes de contacto contendo fármacos, têm sido realizados inúmeros estudos com vista à utilização deste tipo de dispositivos como veículos de libertação prolongada de fármacos (Xinming & al, 2008). Diversos clínicos, prescrevem a aplicação de gotas para os olhos em conjunto com a utilização de lentes de contacto, a fim de aumentar o tempo de retenção dos fármacos no olho.

## 1.2.2 Hidrogeles para lentes de contacto

### 1.2.2.1 Evolução

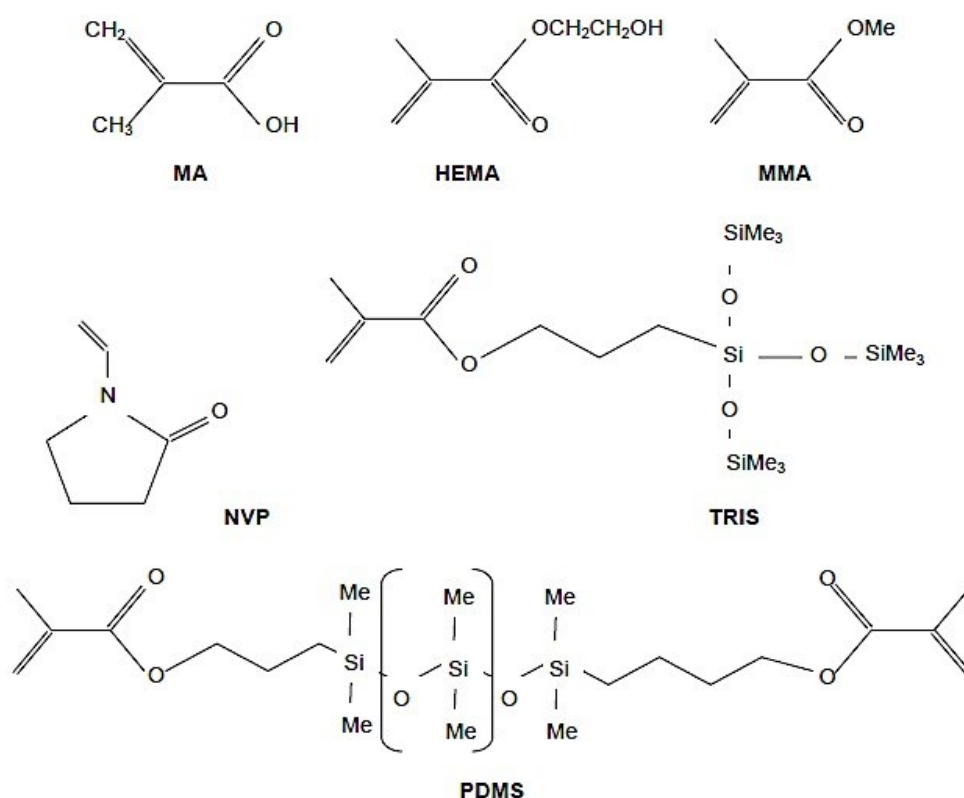
Os biomateriais utilizados em lentes de contacto têm evoluído gradualmente desde o século XIX. As primeiras lentes, que surgiram por volta de 1800, eram em vidro. Só em 1936 surgiram lentes de um outro material, o poli-metil-metacrilato (PMMA). Desde cedo, verificou-se que estes materiais originavam desconforto durante a sua utilização das lentes, o que implicou novas investigações até ao surgimento dos hidrogeles (Vogt & Nicolson, 2001).

Os hidrogeles são redes poliméricas sólidas hidrofílicas tridimensionais constituídas por monómeros (unidades repetidas) que formam cadeias poliméricas com elevado peso molecular e permitem uma grande absorção de água ou fluidos biológicos (Peppas & al., 2000; Bhattarai & al., 2010).

No início de 1950 o cientista Otto Wichterle, com o objectivo de arranjar um material de forma estável para fabricar lentes de contacto, sintetizou um monómero hidrofílico, o HEMA (2-(hidroxietil)-metacrilato). Este possui a capacidade de, quando polimerizado reter 40% de água (Maldonado-Codina & Efron, 2011). As lentes de HEMA são materiais tão suaves quanto o tecido circundante do olho e têm elevada permeabilidade a nutrientes e a metabolitos. Após análise do material este cientista constatou que as lentes de HEMA eram melhores que as anteriormente utilizadas em termos de conforto, molhabilidade e biocompatibilidade. As lentes de contacto hidrófilas à base de HEMA contêm agentes de ligação como o etilenoglicol dimetacrilato – EDGMA (Guryca & al., 2007; Nogueira et al., 2012). Já se usam hidrogeles deste tipo em sistemas de libertação controlada de fármacos (para aplicações não oculares). Estes sistemas apresentam boas taxas de sucesso em situações anti-tumorais, libertação de insulina e outras proteínas (Chouhan, 2009). Estes hidrogeles podem provocar desconforto visual pela sua afinidade para com os lípidos e outras moléculas presentes no filme lacrimal (Narayan, 2009; Chouhan, 2009; Nogueira et al., 2012). Além disso, têm uma baixa permeabilidade ao oxigénio. A transmissibilidade ao oxigénio pela lente é uma propriedade crucial para o bom funcionamento dos tecidos oculares. Neste tipo de lentes, esta característica é descrita por uma função exponencial que relaciona a permeabilidade ao oxigénio com a quantidade de água. Uma função linear que descreve a relação da permeabilidade ao oxigénio com a espessura do hidrogel (Maldonado-

Codina & Efron, 2011).

Para aumentar a transmissibilidade ao oxigénio os cientistas precisaram de criar novos materiais que retivessem mais quantidades de água, dando início à introdução de monómeros hidrofílicos para produzir copolímeros (apresentados na figura 6), uma vez que criar lentes com espessuras muito pequenas era uma via muito mais difícil para aumentar a permeabilidade ao oxigénio e originava lentes mais frágeis.



**Figura 6** - Estruturas químicas de monómeros utilizados em lentes de contacto (adaptado de Meijome, 2007)

A primeira copolimerização que revelou sucesso, foi de HEMA com o monómero polar NVP (N-vinilpirrolidona), onde a água se liga ao grupo amida (NCO) do NVP. O polímero obtido tende a ter uma taxa relativamente elevada de evaporação de água, o que pode ser visto como um problema para a estabilidade da lente, dado que ocorre uma fraca ligação do grupo amida à água, ao contrário do que acontece com o grupo hidroxilo (OH). Assim, surgiu uma nova copolimerização entre o ácido metacrílico (MAA) e a N-vinilpirrolidona, que origina um material com características muito diferentes do obtido por copolimerização entre HEMA e NVP. O monómero MAA apresenta carácter hidrofílico e possibilita a criação de um hidrogel com 60 a 85% de

água devido à existência de grupos ionizados no interior da matriz do polímero. Contudo a utilização desta formulação apresenta algumas desvantagens, tais como: extrema sensibilidade às alterações de tonicidade, sensibilidade ao pH, acumulação de depósitos (proteínas), e instabilidade dimensional na estrutura da lente quando desinfetada por meio de calor (Maldonado-Codina & Efron, 2011).

Mais recentemente foram desenvolvidas novas estratégias para melhorar o conforto na utilização de lentes de contacto de hidrogel, passando a incluir-se na composição das lentes macromoléculas como a polivinilpirrolidona (PVP) e o polivinil álcool (PVA). Estes compostos quando em contacto com o filme lacrimal, permitem a diminuição da tensão superficial e/ou coeficiente de atrito, e deste modo aumentam o conforto (Maldonado-Codina & Efron, 2011).

Nos finais da década de 1990, um novo grupo de hidrogéis à base de silicone surgiu no mercado, sendo estes materiais os mais recentes no fabrico de lentes de contacto. Os hidrogéis de silicone, contendo por exemplo TRIS (3-(Tris(trimetilsiloxi)sil)-propilmetacrilato, macrómeros com partes de silicone, polidimetilsiloxano, ou monómeros com grupos siloxano acoplados com monómeros hidrofílicos combinam propriedades exclusivas do hidrogel convencional com as do silicone. Estes materiais, vulgarmente designados por silicone-hidrogel, proporcionam uma maior permeabilidade ao oxigénio que os hidrogéis convencionais (Tighe, 2000), devido à presença do silicone, permitindo o uso contínuo das lentes. A componente de hidrogel facilita o transporte de fluídos e o movimento da lente. Apresentam uma elevada transparência óptica, e boas propriedades mecânicas, embora sejam discretamente mais duras e apresentem menor conteúdo de água que os materiais utilizados nas lentes de hidrogel convencionais.

Como no hidrogel de silicone existe a presença de grupos hidrofóbicos, a molhabilidade das lentes é variável. De maneira a reduzir esta variabilidade recorre-se a tratamentos de superfície, tais como: procedimentos químicos, tratamentos com plasma de oxigénio, polimerização induzida via plasma ou incorporação de NVP (N-vinilpirrolidona) e outros monómeros de forma a aumentar a hidrofiliabilidade da superfície da lente (Guryca & al., 2007; Lin & Zhong, 2011; Yucken et al., 2013).

Hoje em dia, além dos compostos referidos anteriormente, utilizam-se muitas outras substâncias sintéticas (como o óxido de polietileno (PEO) ou o álcool polivinílico (PVA)), e naturais (e.g. alginato, agarose, quitosano e colagénio) na preparação dos hidrogéis. A combinação destas substâncias permite obter materiais com propriedades

distintas.

É de extrema importância o conhecimento e desenvolvimento destes materiais para proporcionar aos utilizadores de lentes de contacto os melhores resultados e o maior conforto.

#### 1.2.2.2 Propriedades

Embora as lentes de contacto e lentes intraoculares se encontrem entre as primeiras aplicações dos hidrogéis (Peppas & Langer, 1994) estes materiais têm encontrado grande aplicabilidade em diversas áreas dentro da farmácia, medicina e biotecnologia (Khurma, Rohindra, & Nand, 2006).

Rosiak et al. (1995) desenvolveram pensos para queimaduras em poli (vinil pirrolidona) (PVP). A aplicação de hidrogéis rapidamente se estendeu ao tratamento de feridas, já que este tipo de material permite absorver as secreções da lesão e/ou libertar água na mesma (Cândido, 2001). Por seu turno, Dybek, Kubis e Rosiak (1992) desenvolveram aplicações oncológicas com um composto de poli (álcool vinílico) (PVA) e gelatina via radiação ionizante. Giusti et al. (1993) desenvolveram um material hidrofílico composto por PVA e colagénio aplicado como um copolímero injetável para reparação de cicatrizes de cirurgias estéticas. Outras áreas em que os hidrogéis têm suscitado bastante interesse são na libertação controlada de fármacos e na engenharia de tecidos, onde demonstraram ser um excelente suporte para o crescimento de tecidos.

As diferentes aplicações destes compostos dependem das características que os mesmos apresentam, como o seu grau de intumescimento, capacidade de adsorção, permeabilidade do soluto e de gases ou propriedades mecânicas. A estrutura molecular dos polímeros condiciona essas características (Peppas et al., 2000), dependendo a sua integridade estrutural, das ligações químicas ou interações físicas estabelecidas entre as cadeias de polímeros.

Os hidrogéis são constituídos por uma rede tridimensional de cadeias de macromoléculas interligadas por ligações covalentes (permanentes), reticulações, e podem classificar-se consoante a natureza dos grupos laterais das redes poliméricas em hidrogéis iónicos e não iónicos. Além das reticulações químicas permanentes, nas cadeias poliméricas existem também reticulações físicas não permanentes (ligações não covalentes) (Maldonado-Codina & Efron, 2003; Pal & al., 2009). Muitos hidrogéis são

sensíveis à temperatura e podem apresentar uma resposta positiva, isto é, aumentam de volume com o aumento da temperatura, ou negativa, diminuindo de volume com o aumento da temperatura. As ligações físicas que são formadas ou quebradas durante essa variação volumétrica resultam de interações polímero-polímero e polímero-solvente. No colapso do hidrogel actuam forças atrativas como interações Van der Waals e hidrofóbicas, para além de existirem outras forças atrativas e repulsivas, como as pontes de hidrogénio e electroestáticas (Mah & al., 2013).

A principal característica dos hidrogeles é a capacidade de absorverem grandes quantidades de água, até 90% em massa do polímero, em alguns casos, sem se dissolverem. A hidroflicidade advém da existência de grupos que interactuam com a água, como o  $-OH$ ,  $-COOH$  e  $-CONH_2$ . Mais ainda, o hidrogel é inerte aos processos biológicos, demonstrando resistência à degradação, é permeável a metabolitos, não é absorvido pelo corpo (a menos que seja biodegradável) e pode apresentar-se em diferentes formas (Peppas & al., 2000).

Para serem usados na produção de lentes de contacto, os hidrogeles devem reunir uma série de características que lhes conferem propriedades adequadas. Essas características dependem da sua estrutura química, em particular da estabilidade das ligações químicas, do tipo de monómeros que entram na sua composição, comprimento da cadeia polimérica e grau de reticulação.

A primeira característica que um hidrogel deve apresentar para poder ser utilizado na produção de lentes de contacto é ser biocompatível. Tal significa que não deverá produzir efeitos nefastos sobre os tecidos oculares, e em particular que não deverá libertar quaisquer resíduos tóxicos.

Assim, é muito importante que o material não reaja com os tecidos oculares e que o seu comportamento não se altere aquando o contato com a superfície ocular (González-Meijome, 2005). Por forma a assegurar este comportamento o polímero deve ser permeável aos gases, apresentar baixa adesão de depósitos e elevada afinidade pelo fluido lacrimal (González-Meijome, 2005).

Apesar de existir uma enorme variedade de materiais com boas características de biocompatibilidade, as suas propriedades mecânicas e/ou estabilidade dos componentes apresentam-se como restrições à sua manipulação industrial, não possibilitando a sua aplicação no fabrico de lentes de contato (González-Meijome, 2005).

As propriedades físico-químicas são cruciais na interacção entre o material e o tecido vivo durante o período em que este está em contato com o meio biológico.

As mais relevantes para a utilização dos materiais em lentes de contacto são o índice de refração, transmitância à luz, hidratação e molhabilidade, carácter iónico, condutividade térmica, permeabilidade e transmissibilidade ao oxigénio, permeabilidade iónica, durabilidade e estabilidade dimensional e topografia e rugosidade da superfície.

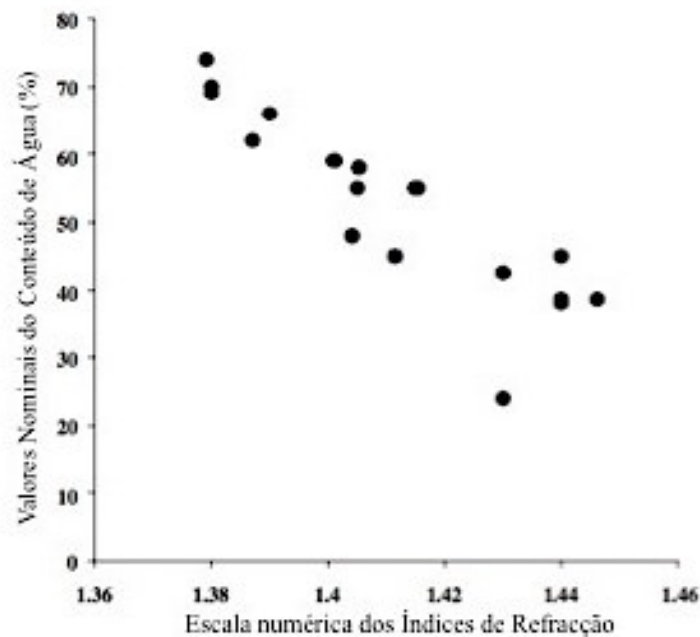
### ***Índice de refração***

Sendo as lentes de contacto dispositivos utilizados para efeitos de correção visual, as propriedades ópticas dos materiais utilizados no seu fabrico são fundamentais.

Um feixe de luz ao passar de um meio de propagação para outro com índice de refração diferente sofre uma alteração na velocidade e direção de propagação. O tipo de polímeros que integram a lente de contacto, assim como o seu conteúdo em água, afetam o índice de refração e são por isso importantes sob o ponto de vista ótico e fisiológico.

O índice de refração pode ser determinado por diferentes métodos, como a gravimetria e a refratometria (Lopez-Aleman & Refojo, 2000). A gravimetria é um método demorado e complexo. Por sua vez a refratometria é mais viável e rápida.

Gonzalez-Mejome et al. (2007) demonstraram que os valores do conteúdo de água podem ser obtidos a partir dos índices de refração, por equações polinomiais. Por conseguinte, há uma relação entre a hidratação das lentes de contacto e o seu índice de refração (Lopez-Aleman & Refojo, 2000). Esta relação apenas se aplica para as lentes de hidrogel. Nichols e Berntsen (2003) comprovaram no seu trabalho que o índice de refração das lentes de contacto ao longo do tempo de utilização pode indicar desidratação do material (figura 7). A desidratação das lentes pode alterar os seus parâmetros e diminuir o seu desempenho (Andrasko & Schoessler, 1980; Lowther, 1983).



**Figura 7** - Relação entre o conteúdo de água e o índice de refração em lentes de contacto de hidrogel (adaptado de Nichols e Berntsen, 2003).

### ***Transmitância à luz***

A luz solar é constituída por radiações eletromagnéticas como as ondas de rádio, microondas, infravermelho, visível, ultravioleta, raios X e raios gama. Em situações normais o olho humano apenas percepçiona a zona do espetro visível. Na fronteira deste espetro encontra-se o espetro da radiação ultravioleta nos comprimentos de onda menores, com maior energia, e a radiação infravermelha nos comprimentos de onda maiores, com menos energia.

O espetro do visível situa-se entre o comprimento de onda dos 400 nm e 700 nm. Segundo a International Commision on Non-Ionising Radiation Protection (ICNIRP, 2004) a radiação ultra violeta é subdividida nas bandas UVC, entre 200 a 280 nm, UVB, entre os 280 a 315 nm, e UVA, entre os 315 a 400 nm. Por norma, a radiação UVC é absorvida pela camada de ozono da atmosfera e não chega à superfície terrestre. Parta da radiação UVB também é absorvida pela camada de ozono enquanto a outra parte incide na superfície terrestre e pode provocar danos na pele e olhos (em particular no cristalino). A maioria da radiação ultravioleta que chega à superfície terrestre é a UVA, podendo provocar algumas patologias da pálpebra, córnea, conjuntiva, íris, retina e cristalino (Harris et al., 2000; McCarty & Taylor, 2002).

Os hidrogeles utilizados no fabrico de lentes de contacto devem ser transparentes, pois o objetivo é permitir uma perceção clara e sem distorção da imagem dos objetos. A transparência na zona do visível do espectro eletromagnético deve ser assegurada, mesmo que algumas lentes tenham pigmentos ou corantes na sua estrutura para que actuam como filtros (e.g. para a radiação UV). A transmitância à luz é uma medida da fracção de luz que passa através de um material. Calcula-se dividindo a intensidade da luz do feixe transmitido pela intensidade da luz do feixe que incide no material, e é em geral expressa em percentagem.

### ***Hidratação***

Como referido anteriormente, os hidrogeles apresentam a capacidade de intumescer quando em contacto com a água, uma vez que são constituídos por redes poliméricas tridimensionais que apresentam um elevado número de grupos hidrofílicos (i.e amino, carboxilo, hidroxilo) que lhes conferem o poder de absorção e retenção de água. Ao desidratarem, os hidrogeles tornam-se rígidos e frágeis, mas na presença de água o seu comportamento é reversível e voltam a ficar mais suaves e elásticos.

O grau de hidratação dos hidrogeles depende do balanço de duas características do material que actuam em sentido contrário: a capacidade de absorver água, embebição, e a capacidade de perder água, exsudação. A composição química do hidrogel, em particular o tipo e quantidade de grupos hidrófilos e hidrófobos, condiciona a afinidade do material para a água. Por outro lado, a estrutura química (forma como as cadeias se dispõem, quantidade de ligações cruzadas, etc.) determina a maior ou menor resistência do material ao aumento do volume.

O sucesso dos hidrogeles quando utilizados em lentes de contacto está intimamente relacionado com a quantidade de água que o material contém quando em equilíbrio com o fluido lacrimal. Esta característica condiciona em larga medida o conforto proporcionado pela lente de contacto e afeta em larga medida outras propriedades relevantes para o desempenho da lente, e.g propriedades ópticas (já referidas), mecânicas, permeabilidade ao oxigénio, algumas delas já referidas. A resistência do hidrogel à desidratação é também uma característica importante, uma vez que esta (desidratação) provoca alterações nas lentes de contacto, como o aumento do desconforto, aumento da adesão de depósitos e redução da mobilidade da lente de contacto, com conseqüente estagnação do fluido lacrimal (González-Meijome, 2005).

A capacidade do hidrogel manter o conteúdo de água absorvido é muito influenciada pelas características superficiais do polímero e interrelaciona-se com as suas propriedades mecânicas e de transporte.

A molhabilidade dos hidrogeles, determinada pelas características dos grupos existentes na sua superfície, é também uma característica de maior importância para o conforto e desempenho das lentes de contacto. O bom espalhamento do fluido lacrimal é essencial para que a lente seja confortável para o utilizador. Por outro lado, as características do material em termos de hidrofiliicidade/hidrofobicidade também afectam a adsorção de proteínas e lípidos. O conhecimento da tendência dos materiais para a formação de depósitos de proteínas e lípidos é especialmente relevante, em termos clínicos, para as lentes de longa duração, por poder estar na origem de processos inflamatórios e promover a adesão de bactérias (Jones et al., 2003). Em geral, lentes mais hidrofóbicas têm maior tendência a adsorver lípidos.

### ***Caráter iónico***

A interação do hidrogel com o ambiente depende dos grupos moleculares polares orientados para o exterior, isto é, da ionicidade da superfície do polímero.

Nos materiais iónicos as moléculas encontram-se voltadas para o exterior, enquanto que nos materiais não iónicos estão voltadas para o interior do polímero, conferindo carga neutra à superfície. Assim, a ionicidade do material favorece a hidrofília, pelo que a humetação superficial consegue-se a partir dos grupos –OH e –COOH (Hoffman, 2002). Este fenómeno leva ainda a uma maior adesão de depósitos nas lentes de contato procedentes da lágrima e do meio ambiente.

Este parâmetro dos hidrogeles é muito importante para o comportamento clínico das lentes de contato pelo que é considerado na própria classificação das lentes.

### ***Condutividade térmica***

A condutividade térmica condiciona a capacidade da lente de contacto dissipar o calor dos tecidos oculares, como da córnea, por exemplo.

O metabolismo da córnea é uma fonte de energia que liberta calor, pelo que a lente deve conter materiais que permitam a renovação lacrimal, reduzindo a temperatura da superfície ocular. Por exemplo, o silicone em comparação com o hidrogel de polimetilmetacrilato tem elevada condutividade térmica, pelo que a quantidade de oxigénio da córnea pode ser menor (Hamano et al., 1976).

### ***Permeabilidade e transmissibilidade ao oxigénio***

Para as suas funções metabólicas básicas a córnea, assim como todos os tecidos vivos, necessita de oxigénio. Contudo, ao contrário dos restantes tecidos, na córnea o oxigénio não chega por meio sanguíneo, mas sim pela lágrima e pelo meio ambiente.

As lentes de contacto funcionam como um obstáculo à obtenção de oxigénio por parte da córnea.

Todos os materiais utilizados no fabrico das lentes de contacto apresentam permeabilidade ao oxigénio, DK, onde D representa o coeficiente de difusão e mede a rapidez com que as moléculas de oxigénio se movem dentro do material, e K representa a constante do coeficiente de solubilidade ou o número de moléculas dissolvidas no material.

Por sua vez, a transmissibilidade ao oxigénio é a capacidade do oxigénio se difundir por uma lente de contacto com determinada espessura (Fatt, 1996). Holden e Mertz (1984) afirmam ser necessário que a transmissibilidade ao oxigénio é necessário no mínimo uma transmissibilidade de 24 barrer/cm para prevenir o edema da córnea promovido pelo uso diário de lentes de contacto e 87 barrer/cm para o uso noturno de lentes de contacto (Holden & Mertz, 1984).

Os limites estabelecidos pelos autores anteriores foram revistos por Harvitt e Bonanno (1999) que alteraram para 35 barrer/cm e 124 barrer/cm os limites de transmissibilidade para as lentes de contacto de uso diurno e noturno, respetivamente, na tentativa de manter os níveis fisiológicos de edema da córnea normais (Harvitt & Bonanno, 1999).

Existe uma relação direta entre o conteúdo de água e permeabilidade ao oxigénio das lentes de contacto hidrofílicas (convencionais), visto que a difusão dos gases é efetuada pela fase aquosa da matriz do hidrogel. Nos materiais de silicone hidrogel o mecanismo descrito não é tão relevante, já que, nestas lentes a permeabilidade ao oxigénio é maioritariamente assegurada pelas moléculas de siloxano (Compan et al., 2002). Apesar das lentes de silicone hidrogel permitirem fazer chegar uma maior quantidade de oxigénio à córnea, apresentam em geral um menor conteúdo de água (Compan et al., 2002).

### ***Permeabilidade iónica***

A permeabilidade dos hidrogeles aos iões sódio é um parâmetro crítico para o

movimento da lente sobre o olho (Austin & Kumar, 2005). Este movimento assegura a presença de uma camada limite hidrodinâmica no filme lacrimal pós-lente, evitando a ligação hidrofóbica entre a lente e a córnea (Tighe, 2000), e permitindo que o filme lacrimal se renove e os resíduos metabólicos sejam removidos (Pozuelo, 2014). O valor mínimo do coeficiente de difusão iónica em materiais para lentes de contacto é de  $2,5 \times 10^{-8} \text{ cm}^2\text{s}^{-1}$  (Nicolson et al., 1998). As lentes de silicone-hidrogel apresentam maior permeabilidade aos iões sódio do que os hidrogéis convencionais com o mesmo conteúdo de água. Isto pode ser atribuído ao facto de que os hidrogéis de silicone apresentam regiões bi-fásicas heterogéneas em que o polímero e os domínios aquosos formam zonas distintas, que originam canais que favorecem a permeabilidade iónica (Austin & Kumar, 2005).

### ***Durabilidade e estabilidade dimensional***

A estabilidade do hidrogel encontra-se associada à capacidade da lente para conservar e manter as suas propriedades físicas. Para ser assegurada uma boa estabilidade o material deve ser quimicamente inerte e não se deve alterar com o tempo.

O PMMA ou o PHEMA são polímeros que cumprem os requisitos acima expostos. Um polímero dura tanto mais quanto melhor suporta a degradação associada ao uso e à manipulação, sem que as suas características mudem ou sejam afetadas.

A durabilidade do material é condicionada por diferentes parâmetros, sendo fundamental caracterizar as suas propriedades mecânicas (González-Meijome, 2005). Em particular, é importante conhecer o módulo de Young, que fornece uma medida da rigidez do material. No estado hidratado, os hidrogéis utilizados na produção de lentes de contacto assumem valores típicos de 0,3-1,5 MPa para este parâmetro (French, 2005).

### ***Topografia e rugosidade da superfície***

Uma vez que a lente de contacto se encontra em contacto direto com a córnea e conjuntiva, as suas propriedades superficiais são consideradas importantes, pelas suas implicações clínicas. Em particular, a topografia e rugosidade podem ser avaliadas por microscopia de força atómica. A microscopia de força atómica é uma técnica não destrutiva, em que uma ponta de prova acoplada a um *cantilever* varre a superfície em modo de contacto, não contacto ou intermitente (“*tapping*”) e interage com esta (Hilal, 2009).

As forças que se estabelecem entre a superfície e a ponta de prova levam à deflexão do *cantilever*, originando um sinal eléctrico que pode ser convertido em imagens topográficas.

Uma das vantagens da microscopia de força atómica comparativamente à microscopia convencional ou de varrimento electrónico é a sua elevada resolução tridimensional (Robert & Wilson, 2006) e a sua capacidade de fornecer informação topográfica tanto em meios líquidos como secos, não sendo necessária qualquer preparação específica das amostras (ao contrário do que acontece na microscopia de varrimento, em que é necessário revestir as amostras com um material condutor).

### 1.2.3 Tipos de Lentes de Contacto

Atualmente, as lentes de contacto podem ser classificadas em três grandes tipos: lentes rígidas e semi-rígidas, lentes convencionais ou de hidrogel, e lentes de silicone-hidrogel. Esta classificação depende do material de que são fabricadas e condiciona várias propriedades das lentes.

O termo lentes rígidas refere-se às lentes de polimetilmetacrilato (PMMA), material essencialmente hidrofóbico que origina lentes rígidas e impermeáveis ao oxigénio (Schifrin & Rich, 1984). Estas lentes foram introduzidas no mercado na década de 50 e constituem uma percentagem muito reduzida das lentes utilizadas atualmente.

Hoje o seu uso é limitado, pelo facto de não permitirem a transmissão de oxigénio através da lente para a córnea, podendo interferir com a atividade metabólica da córnea e originar vários problemas clínicos, como por exemplo o edema corneal e a hipoxia (Serrano & al., 2009).

As lentes de contacto semi-rígidas permeáveis ao gás foram desenvolvidas em 1970 como alternativa às lentes de PMMA (Shily & DeRubeis, 1985). Por incorporarem componentes poliméricos que lhes dão mais flexibilidade. Têm a capacidade de corrigir a forma irregular da córnea e são as lentes de eleição para casos de queratocone (Serrano & al., 2009). Além disso, esses compostos aumentam a sua permeabilidade aos gases, melhorando a transferência de oxigénio para a córnea.

Um outro tipo de lentes, colocadas no mercado em 1971, foram as lentes gelatinosas ou de hidrogel que vieram revolucionar o mercado das lentes de contacto pelo facto de possuírem baixa rigidez, adaptando-se melhor à forma da córnea, e oferecem ao

paciente um maior conforto. O principal composto utilizado no fabrico destas lentes é o HEMA (poli(2-hidroxietil metacrilato)), que dá origem a materiais estáveis, hidrofílicos, com elevado poder de hidratação (25-80%) e que proporciona uma elevada flexibilidade da lente (Serrano & al., 2009). Contudo, em função das combinações que se fazem entre este polímero e outros monómeros adicionados na formulação dos hidrogeles, é possível obter hidrogeles com propriedades distintas (Conlin, 2015). A característica principal destes hidrogeles é que a permeabilidade ao oxigénio depende do teor de água. Habitualmente classificam-se segundo o seu teor de água em “de baixa hidratação” (<50%) ou “de alta hidratação” (>50%). Também podem ser divididos em iónicos e não iónicos, propriedade que condiciona a compatibilidade do material com a superfície ocular. A presença de grupos iónicos confere maior conforto por originar materiais com maior poder de hidratação. No entanto, só se verificam bons resultados se houver uma boa qualidade da lágrima. Caso contrário podem-se acumular depósitos (proteínas) nas lentes. No caso dos materiais não iónicos, é habitual adicionarem-se monómeros para reduzir a formação de depósitos e aumentar a estabilidade da lente face ao pH do olho. Contudo, este tipo de lentes apresenta uma grande desvantagem por possuir de um modo geral maior rugosidade, o que implica o aumento da evaporação de água tornando-se materiais mais facilmente desidratados (Conlin, 2015).

Em 1985 a FDA (Food and Drug Administration) dividiu estes materiais em quatro grandes grupos em função do conteúdo em água e cargas iónicas:

- Grupo I: Não iónico com menos de 50% de água.
- Grupo II: Não iónico com mais de 50 % de água.
- Grupo III: Iónico com menos de 50% de água.
- Grupo IV: Iónico com mais de 50% de água.

O mais recente desenvolvimento em materiais de lentes de contacto, refere-se às lentes de silicone-hidrogel atualmente as mais utilizadas (64%) (figura 8). Ao contrário das lentes rígidas/semi-rígidas e das de hidrogel, estas lentes são extremamente permeáveis ao oxigénio (característica conferida pelo silicone), o que permite o seu uso prolongado (Lira & al., 2008). Com efeito, conforme se referiu anteriormente, nas lentes de hidrogel convencionais o transporte de oxigénio é assegurado apenas pela água presente na lente, enquanto que nas lentes de silicone-hidrogel existe um mecanismo adicional associado aos grupos siloxil contidos no polímero.

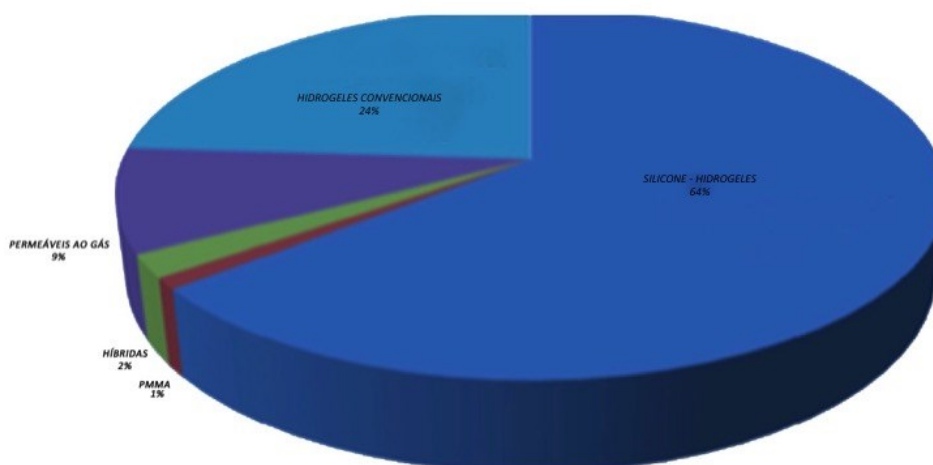


Figura 8 - Materiais usados no fabrico de lentes de contacto (adaptado de Khutoryanskiy & Caló, 2015)

Na Tabela 1 sistematizam-se algumas vantagens e desvantagens dos diferentes tipos de lentes de contacto.

**Tabela 1** - Principais tipos de lentes de contacto e respectivas vantagens e desvantagens (adaptado de Medical Device Control Office, Department of Health, 2014)

Tipos	Propriedades	Materiais	Vantagens	Desvantagens
Lentes Rígidas e Semi-Rígidas	Impermeáveis ao oxigénio	PMMA	- Material duro - Não se deforma nem se desgasta facilmente - Menor probabilidade de adesão de depósitos (M.O)	- Tempo de uso mais curto - Sensação de corpo estranho - Facilmente caem do olho - Causam desconforto e visão turva
	Alta permeabilidade ao oxigénio	Componentes poliméricos	- Mais duráveis - Menor desconforto - Óptima qualidade de visão (fixas à córnea)	- Mais frágeis - Mais propensos a acumular depósitos - Maior tempo de adaptação
Lentes Hidrogel	Baixa permeabilidade ao oxigénio	HEMA	- Facilmente adaptáveis - Adequadas para uso diário - Maior elasticidade	- Menor transmissibilidade do oxigénio - Não é fácil detetar rupturas

				<ul style="list-style-type: none"> <li>- Facilmente rasgadas</li> <li>- Possível adesão de depósitos</li> <li>- Tempo de vida curto</li> </ul>
Lentes Silicone-Hidrogel	Alta permeabilidade ao oxigénio	Silicone-Hidrogel	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumenta a transmissibilidade do oxigénio</li> <li>- Adequado para uso prolongado</li> <li>- Fácil de manipular (boa biocompatibilidade)</li> <li>- Maior hidratação</li> <li>- Maior comodidade</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Possível adesão de depósitos</li> </ul>

#### 1.2.4 Produção de lentes de contacto

As lentes de contacto são dispositivos médicos que, sendo destinados a ser colocados numa zona altamente sensível, o olho, necessitam de ser fabricados através de técnicas de grande precisão. Existem três técnicas para a produção de lentes de contacto: “lathe cutting” (corte por torno), “spin casting” (deposição com rotação) e “cast molding” (moldagem). A técnica “lathe cutting” (figura 9) consiste em criar uma lente recorrendo a tornos mecânicos para tornear uma peça de polímero. O “spin casting” (figura 10) é um processo onde a mistura de monómeros é colocada num molde que gira a uma determinada velocidade devido a uma força centrífuga (Maldonado-Codina & Efron, 2011). Esta centrifugação permite produzir a curvatura interna da lente, enquanto que a geometria do molde é responsável pela curvatura externa. A última técnica “cast molding” (figura 11) baseia-se num processo de moldagem, incorporando-se a mistura de monómeros dentro de um molde devidamente acondicionado. É importante referir que tanto na técnica “spin-casting” como na técnica “cast-molding” a polimerização pode ocorrer por acção do calor ou por acção da radiação ultravioleta (Maldonado-Codina & Efron, 2011).

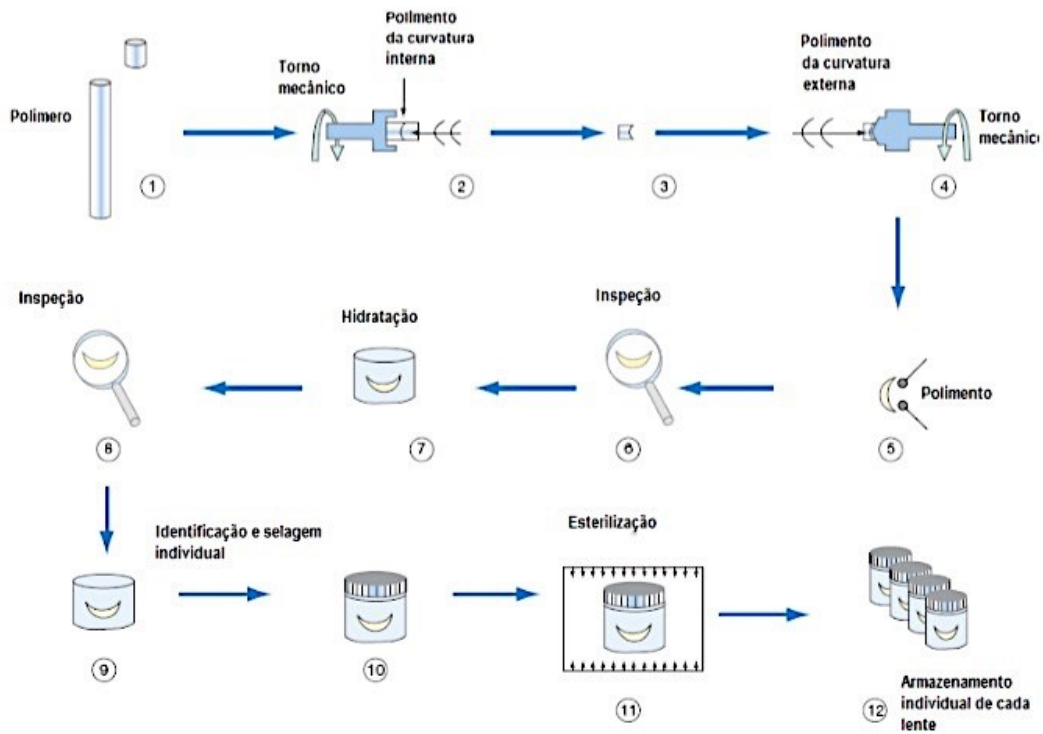


Figura 9 - Técnica “lathe cutting” (adaptado de Maldonado-Codina & Efron, 2011)

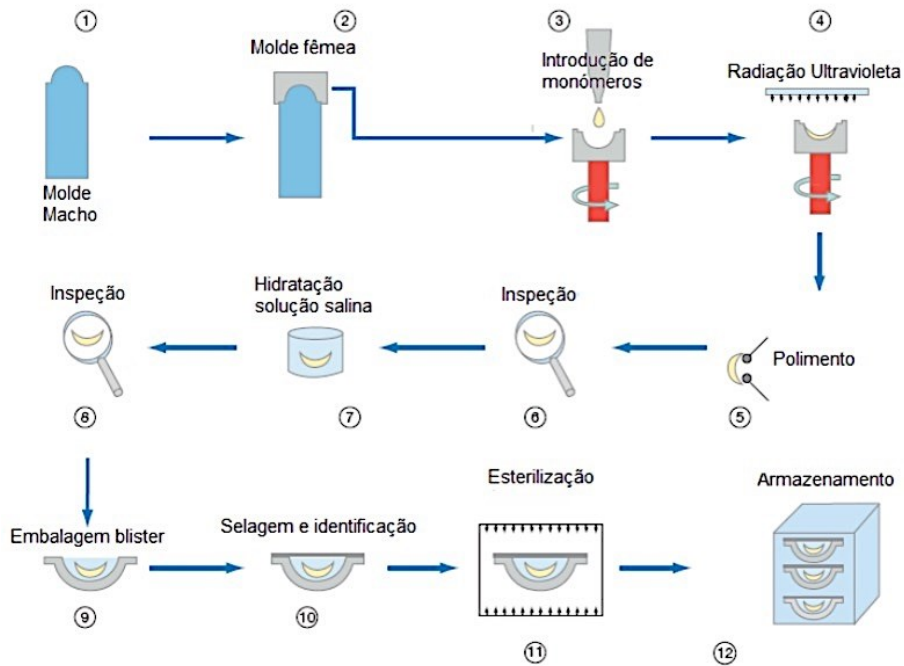
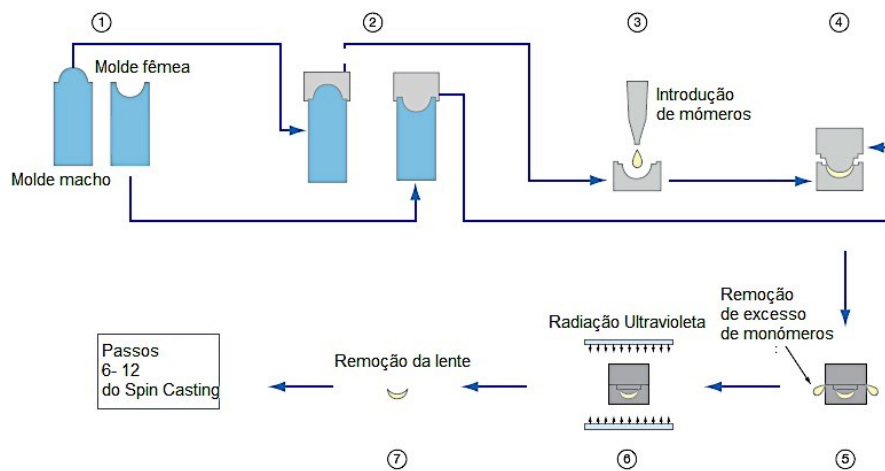


Figura 10 - Técnica “spin casting” (adaptado de Maldonado-Codina & Efron, 2011)



**Figura 11** - Técnica “cast molding” (adaptado de Maldonado-Codina & Efron, 2011)

Note-se que o processo de produção das lentes de contacto envolve em todos os casos um último passo de esterilização, essencial para assegurar níveis de esterilidade adequados.

### 1.3 Esterilização de Hidrogeles

#### 1.3.1 Noções Gerais de Esterilização

Desde o início do desenvolvimento dos cuidados de saúde, que os profissionais da área procuram combater as infeções, deparando-se com muitas dificuldades e múltiplas derrotas e vitórias ao longo da história.

Assepsia, desinfecção e esterilização são conceitos essenciais que importa compreender e distinguir, e que envolvem procedimentos distintos.

#### Assepsia

A assepsia corresponde ao conjunto de medidas adotadas que impedem a introdução de agentes patogénicos no meio ou organismo vivo, i.e, a contaminação biológica. Deste modo, um ambiente asséptico permite a isenção de microrganismos e previne infeções. Recorre-se à utilização de produtos antissépticos, como por exemplo o álcool etílico, para a diminuição ou eliminação de microrganismos, habitualmente presentes em materiais expostos ao ar ou simplesmente que se encontrem na pele e/ou mucosas. Contudo, estes produtos não têm a mesma capacidade de agir sobre os esporos

bacterianos, ao contrário dos materiais de esterilização que permitem a inibição destes agentes patogénicos (Barroso, Meliço-Silvestre & Taveira, 2014).

### **Desinfecção**

A desinfecção consiste na destruição, inibição ou remoção de agentes microbianos que provocam patologias. No processo de desinfecção são eliminadas as células vegetativas podendo ou não ocorrer a destruição dos esporos (depende do desinfetante). Este fenómeno não deve ser confundido com a esterilização, pois não elimina totalmente as formas de vida microbiana.

A desinfecção pode ocorrer em três níveis: desinfecção de alto nível, nível intermédio e baixo nível. A desinfecção de alto nível destrói todas as bactérias vegetativas, microbactérias, fungos, vírus e alguns esporos, sendo que o enxaguamento final deve ser efetuado em água estéril e em condições assépticas. A desinfecção de nível intermédio elimina vírus e bactérias em forma vegetativa, incluindo o bacilo da tuberculose, mas não destrói os esporos. Por fim, a desinfecção de baixo nível elimina apenas as bactérias na forma vegetativa, ou seja, não atua sobre os esporos, vírus não lipídicos nem no bacilo da tuberculose, agindo de forma relativa nos fungos (Kalil & Costa, 1994).

A desinfecção pode ser térmica ou química, sendo que os procedimentos mais habituais são a autoclavagem, microondas e tratamentos químicos.

Na desinfecção por autoclavagem recorre-se a calor húmido. Este tipo de desinfecção é muito utilizado e consiste na manutenção do material contaminado a uma temperatura elevada e em contato com vapor de água por um período de tempo suficiente para destruir potenciais agentes patogénicos, reduzindo a carga microbiana para níveis que não representem um risco. O processo de autoclavagem apresenta ciclos de compressão e descompressão na tentativa de facilitar o contato entre o vapor de água e o material a desinfetar. Por norma, os valores da pressão situa-se entre os 3-3,5 bar e a temperatura pode atingir os 135°C (Kalil & Costa, 1994).

A desinfecção no microondas é também um processo térmico. Trata-se de uma tecnologia mais recente e consiste na desinfecção por temperaturas elevadas, entre os 95-105°C, sendo que o aquecimento de todas as superfícies é garantido mergulhando o objeto em água.

Na desinfecção química os objectos são mergulhados ou envolvidos numa solução contendo desinfectantes e germicidas.

Alguns dos agentes desinfectantes são álcool, compostos biclorados, formaldeído, peróxido de hidrogénio e compostos iodados, gluteraldeídos e fenóis (Kalil & Costa, 1994).

Álcool:

Os álcoois mais utilizados são o etílico e isopropílico. Funcionam como bactericidas rápidos e eliminam o bacilo da tuberculose, bem como fungos e vírus, mas não agem nos esporos bacterianos. A concentração a utilizar do agente deve estar entre os 60-90%, e a sua acção decresce de forma significativa quando a concentração baixa para os 50%. As propriedades desinfectantes são atribuídas à capacidade de desnaturação das proteínas quando a água está presente, apresentando ainda uma ação bacteriostática pela inibição da produção de metabólitos essenciais à divisão celular. Classifica-se como um desinfectante de alto nível para materiais semicríticos (objectos que entram em contacto com a pele lesada e/ou mucosa) ou não críticos (objectos que entram em contacto somente com a pele).

Compostos biclorados:

Usualmente são utilizados hipocloritos de sódio ou cálcio, que apresentam elevado espectro de atividade antimicrobiana, baixo custo e ação rápida. Estes compostos promovem a destruição dos microrganismos, interferindo com as suas propriedades, temperatura, concentração, presença de luz e pH, agindo através da inibição de algumas reações enzimáticas chave dentro das células, pela desnaturação de proteínas e inativação do ácido nucleico. Agem sobre o bacilo da tuberculose, vírus e fungos, e são geralmente utilizados para a desinfecção de materiais não críticos.

Formaldeído:

Utiliza-se como desinfectante e/ou esterilizante, na sua forma gasosa ou sólida. Por norma é utilizado na forma de formalina, numa concentração de 37%, revelando-se um potente bactericida e fungicida. Age também sobre vírus, o bacilo da tuberculose e esporos bacterianos. A sua forma de actuação baseia-se no facto de alcalinizar alguns grupos de proteínas e purinas. No entanto a sua utilização é limitada por se tratar de um agente cancerígeno.

Peróxido de hidrogénio:

É um composto bactericida, esporicida, fungicida e elimina também vírus. Age pela produção de radicais hidroxilo livres que atingem a membrana lipídica, o ADN e outros componentes essenciais à vida celular. É utilizado numa concentração de 3% para superfícies não orgânicas.

Compostos iodados:

Consiste na combinação de iodo com agentes solubilizantes. A solução mais utilizada é a polivinilpirrolidona iodada que apresenta as propriedades desinfectantes do iodo sem as características tóxicas ou irritantes. O iodo penetra na parede celular dos microrganismos, rompendo a sua estrutura e afecta a síntese das proteínas e ácido nucleico. É eficaz como bactericida e virucida, mas é necessário um contato prolongado para eliminar o bacilo da tuberculose e os esporos bacterianos.

Gluteraldeídos:

O dialdeído saturado é muito utilizado como um desinfectante de alto nível e quimioesterilizador. Para eliminar os esporos bacterianos é necessário que a solução aquosa tenha um pH alcalino. Age pela alteração do ADN e ARN, assim como a síntese proteica dos microrganismos.

Fenóis:

Quando em elevadas concentrações atuam como um veneno protoplasmático, penetrando e rompendo a parede celular pela precipitação de proteínas. Quando em baixa concentração causa a morte celular pela inativação dos sistemas enzimáticos envolvidos na integridade da parede celular.

### **Esterilização**

A esterilização é um processo físico ou químico que implica a destruição completa de todas as células vivas em crescimento activo, sob a forma vegetativa ou em latência, incluindo os esporos.

O processo de esterilização apresenta três fases distintas, a descontaminação, acondicionamento e esterilização/armazenamento. Este processo deve ser monitorizado para garantir que o objectivo é cumprido.

A esterilização pode ser efetuada de diferentes formas (Kalil & Costa, 1994):

- **Esterilização por vapor** – o método de esterilização mais utilizado é o vapor quente sob pressão. É um método não tóxico, de custo reduzido e esporocida, pelo que pode ser aplicado em objectos que não sejam sensíveis ao calor e à humidade. Age pela coagulação e desnaturação irreversível das enzimas e proteínas estruturais, sendo realizado em autoclaves.
  
- **Óxido de etileno** – é utilizado de forma quase exclusiva em dispositivos que não podem ser autoclavados. A sua efetividade encontra-se dependente da concentração do gás, temperatura, humidade e tempo de exposição.  
Age pela alcalinização das proteínas, ADN e ARN. Apresenta-se como um método vantajoso pelo reduzido tempo necessário para a efetivação do processo e custo operacional.  
No entanto, trata-se de um agente potencialmente carcinogénico e mutagénico, com genotoxicidade e a capacidade de alterar o sistema reprodutor e nervoso.
  
- **Esterilização por calor seco** – apenas aplicado em materiais sensíveis ao calor húmido, mas que suportem elevadas temperaturas. Por acção do calor ocorre oxidação dos componentes celulares. A ausência de água evita a corrosão dos metais. Contudo é um procedimento demorado.
  
- **Radiação ionizante** – os tipos de radiação ionizante que habitualmente se usam são raios gama e raios X. A radiação gama é o método mais utilizado na esterilização de materiais termosensíveis, uma vez que actua em baixas temperaturas e é emitida por isótopos radioactivos como o cobalto 60. Quanto ao mecanismo de acção, a radiação pode causar mutações no DNA que conduzem à morte celular, resultando num efeito microbicida o que

prococa a incapacidade dos microrganismos desenvolverem-se (McDonnell, 2007). É um procedimento muito caro utilizado essencialmente em tecidos para transplante e medicamentos, por exemplo.

Após a esterilização existem microrganismos que permanecem no seu estado de dormência ou latência, i.e não se multiplicarão durante o armazenamento por não apresentarem condições favoráveis à reprodução. A destruição de uma população homogénea de microrganismos é considerada logarítmica, com uma cinética equivalente à de uma reação de primeira ordem. A destruição dos microrganismos pode ser representada por uma curva linearizada semi-logarítmica, em que o logaritmo decimal de sobreviventes é representado em função do tempo de exposição. A curva linearizada decrescente é função do número de microrganismos inicialmente presentes, conforme demonstrado na equação (International Federation of the Pharmaceutical Industries, 1989):

$$\log N_f = \log N_0 - (k/2.303)t$$

$\log N_f$  – logaritmo decimal da população sobrevivente após um tempo  $t$

$\log N_0$  – logaritmo decimal da população sobrevivente no tempo inicial  $t=0$

$K$  – constante de velocidade específica de destruição por unidade de tempo.

No modelo de curva semi-logarítmica de sobreviventes o tempo necessário para destruir cerca de 90% da população corresponde a um ciclo logarítmico, sendo que o intervalo de tempo de redução decimal (valor  $D$ ) é o principal parâmetro de avaliação das características de termoresistência da população microbiana.

O valor  $D$  encontra-se relacionado com a constante específica  $K$  pela relação (International Federation of the Pharmaceutical Industries, 1993)

$$D = (2.303/k)$$

O nível de garantia de esterilidade, *Sterility Assurance Level* (SAL) corresponde à probabilidade de um único microrganismo viável existir no objecto após este ter sido submetido ao processo de esterilização. Não é possível assegurar que todos os

microrganismos foram destruídos, e portanto a probabilidade de sobrevivência de um microrganismo nunca é zero. Este parâmetro é usado para expressar a probabilidade de sobrevivência, i.e, descreve a eficácia morte dos microrganismos num processo de esterilização. Por exemplo, os fabricantes de dispositivos médicos projectam os processos de esterilização para conseguirem um SAL extremamente baixo, e.g.  $10^{-6}$ , que significa que há a probabilidade de 1 em 1000000 de existir um microrganismo não-estéril. Deste modo, um processo de esterilização será tanto mais eficaz quanto mais baixo for o SAL (Sandle, 2013).

### 1.3.2 Métodos de Esterilização de Hidrogeles

Todos os produtos oftalmológicos devem ser estéreis (Missel *et al.*, 2009). O procedimento de esterilização depende da natureza do produto.

No caso das lentes de contacto, pode optar-se por produzi-las em condições de assepsia (Missel *et al.*, 2009) ou proceder a uma esterilização terminal (Missel *et al.*, 2009) depois de embaladas e seladas em contentores de plástico contendo um líquido de conservação (*blister*). A produção de lentes em condições de assepsia envolve custos elevados e é relativamente complexa, já que requer inúmeros cuidados.

Assim é possível recorrer a vários métodos de esterilização terminal, como:

- Vapor de pressão (autoclave);
- Calor seco;
- Radiação ionizante;
- Filtração.

Frequentemente são combinados mais do que um método não só para a esterilização das lentes de contacto como também das suas embalagens (Missel *et al.*, 2009).

Os métodos de esterilização mais comuns e que serão alvo de estudo neste trabalho são a autoclave e radiação gama.

#### **Esterilização por Autoclave**

A esterilização por autoclave, ou vapor, é um dos métodos de esterilização mais amplamente utilizados na área da saúde, sendo que ocorre em câmaras, autoclaves.

A autoclave apresenta diversas vantagens tais como a sua facilidade em manuseamento, rapidez no processo de esterilização e facilidade no controlo da temperatura e pressão.

O seu princípio baseia-se no contacto directo dos objectos com o vapor de água saturado, assim como no contacto indirecto no caso dos líquidos a esterilizar. Desta forma, é essencial a substituição do ar no interior da câmara da autoclave por vapor saturado, ou seja, deve ocorrer o equilíbrio entre a água líquida e vapor de água a uma determinada temperatura e pressão (Pinto, Kaneko & Pinto, 2010). Este procedimento garante que todo o objecto seja envolvido pelo vapor para ser esterilizado na sua totalidade.

Existem diversas combinações de temperaturas e tempo que podem ser aplicadas e que devem ser validadas de forma correcta. Para os ciclos serem validados é necessário que demonstrem a sua eficácia na mortalidade dos microrganismos, num determinado nível de reprodutibilidade e parâmetros estabelecidos. Nesta pré-análise são ainda avaliadas as propriedades físicas e químicas do material a esterilizar, neste caso as lentes de contacto de hidrogel, como a sua termolabilidade e capacidade do vapor penetrar nas lentes, permitindo determinar o tempo e temperatura a aplicar posteriormente (Pinto, Kaneko & Pinto, 2010).

No procedimento mais comum, o *blister* contendo a lente de contacto mergulhada num determinado volume de líquido é colocado na autoclave pressurizada com vapor a 121<sup>0</sup>C de forma a degradar as proteínas e os complexos de lípidos, bem como os microrganismos presentes no *blister* selado. Um dos problemas associados a este método são as elevadas temperaturas utilizadas pelo que apenas alguns materiais podem ser submetidos a estas condições de temperaturas e pressão (Marmo & Browning, 2007).

### **Esterilização por radiação gama**

A radiação gama é conseguida a partir dos raios gama originados a partir da transição do núcleo de átomos excitados de materiais radioativos como o cobalto e cézio. Estes promovem a emissão de uma elevada quantidade de energia, dissipada na forma de ondas magnéticas, com a capacidade de atravessar diversos produtos. Na sua passagem as ondas gama colidem com os eletrões nas orbitais dos átomos do material, deslocando-os (Pinto, Kaneko & Pinto, 2010). A expulsão e/ou perda de eletrões torna os átomos iões positivos. Os átomos excitados ou eletricamente carregados perdem ou transferem a sua energia para os átomos ao seu redor (Pinto, Kaneko & Pinto, 2010).

A esterilização por radiação gama resulta da transferência e perda de energia, que produz uma ação direta em partes sensíveis dos microrganismos e indireta ao gerar radicais químicos ativos no citoplasma das células (Pinto, Kaneko & Pinto, 2010). A radiação causa danos letais nos microrganismos agindo sob as moléculas de água e formando radicais livres e peróxidos, como o  $\cdot\text{OH}$ ,  $\text{H}^+$  e  $\text{H}_2\text{O}_2$ , que reagem com os componentes da célula, essenciais para a sobrevivência da célula (Pinto, Kaneko & Pinto, 2010).

A radiação gama permite realizar o processo de esterilização a baixas temperaturas, garantindo a esterilização de produtos termosensíveis, dado que apenas aumenta a temperatura 1-2°C (Pinto, Kaneko & Pinto, 2010).

Outra mais valia é a garantia de esterilização do volume total do objecto e meio envolvente assim como a sua baixa reatividade química da radiação.

Habitualmente, as lentes de contacto devem estar expostas à radiação gama por tempo suficiente para receberem uma dose de radiação gama superior a 20 kGy e inferior a 30kGy (Marmo & Browning, 2007).

A dosagem de radiação gama deve ser seleccionada de forma a ter o efeito de esterilização da lente de hidrogel, mas sem causar nenhuma alteração estrutural. Uma alteração molecular significativa nos polímeros da lente poderá causar uma perda significativa das propriedades mecânicas dos polímeros como a elasticidade (Marmo & Browning, 2007).

A definição do método de esterilização por radiação gama inclui diversos passos, como determinar a carga microbiana pré-esterilização, fixar uma dose de verificação, realizar uma experiência da dose de verificação e interpretar a experiência anteriormente descrita.

Este é um método relativamente simples, mas que requer instalações/equipamentos de mais difícil acesso comparativamente à autoclave.

## **2. Materiais e Métodos Experimentais**

### **2.1 Preparação dos Hidrogeles**

No presente trabalho o hidrogel HEMA/PVP foi sintetizado de acordo com o seguinte procedimento experimental. Ao monómero HEMA (2- (hidroxietil)-metacrilato 98%, Sigma – Aldrich) foi adicionado um agente reticulante EGDMA (etilenoglicol-dimetacrilato 98%, Sigma – Aldrich) (80 mN). Submeteu-se a mistura a 5 min de ultrassons, promovendo a sua desgaseificação. Em seguida, a mistura que foi colocada sob um fluxo contínuo de azoto durante 10 min. O agente iniciador AIBN (2, 2'-azobisisobutironitrilo, Sigma – Aldrich) e o monómero PVP-K30 (Polivinilpirrolidona (PVP) Kollidon® 30 – peso molecular 44000-54000, da BASF SE, foram adicionados à mistura, com concentrações finais de 10 mM e 0,02 g/ml, procedendo-se à sua homogeneização por agitação magnética, por forma a obter total solubilização. A solução obtida foi colocada num molde constituído por dois vidros silanizados separados por um fio de poliuretano com uma espessura de 0,5 mm. Para sinalizar os vidros, colocaram-se os mesmos numa solução 2% de dimetildiclorosilano (99,5% GC, Fulka) em tetracloreto de carbono (Riedel – de Haen) durante 1h. Procedeu-se então à sua lavagem com diclorometano (Sigma – Aldrich) e secaram-se com um fluxo contínuo de azoto gasoso. O hidrogel HEMA/PVP contido no molde foi submetido ao processo de polimerização térmica, ou seja, foi colocado no forno a 50°C durante 14h e depois durante 24h a 70°C. De seguida, foi removido da montagem e sujeito a um protocolo de lavagem de 7 dias em água MilliQ. No processo de lavagem, a água é substituída três vezes ao dia, para evitar a existência de impurezas e para que sejam removidos os monómeros que não reagiram durante a polimerização. As amostras foram secas no forno a 35°C durante 12h e posteriormente armazenadas num local isento de contaminações.

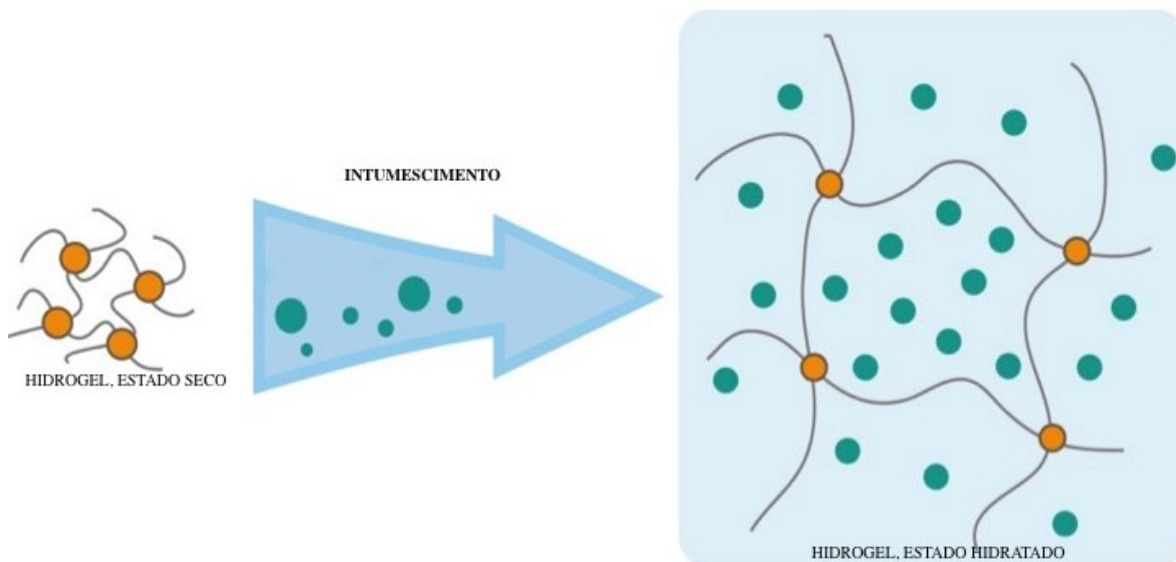
O protocolo utilizado para a síntese do hidrogel de silicone (TRIS/NVP/HEMA) foi o seguinte: preparou-se uma solução possuindo 40% de TRIS (3-[Tris(trimetilsiloxi)sil]-propilmetacrilato, Sigma – Aldrich), 40% de NVP (1- Vinil-2-pirrolidona, Merck) e 20% de HEMA. A esta solução adicionou-se o agente reticulante EGDMA (4,7 mM). Efectuaram-se os mesmos procedimentos para a desgaseificação, ou seja, aplicaram-se 5 min se ultrassons seguidos de 10 min de borbulhamento com fluxo contínuo de azoto.

Posteriormente, adicionou-se AIBN (6,7 mM) que foi dissolvido por agitação magnética para garantir a sua completa dissolução. A solução foi colocada num molde idêntico ao descrito para o hidrogel HEMA/PVP, mas com a particularidade de utilizar-se uma moldura de Teflon (espaçador) com uma espessura de 0,25 mm. A polimerização efectuou-se durante 24h, num forno a 60°C, finalizando-se o processo com o mesmo protocolo de lavagem e secagem, descrito anteriormente para o hidrogel HEMA/PVP.

## 2.2 Caracterização dos hidrogéis

### 2.2.1. Intumescimento

As lentes de contacto são geralmente constituídas por hidrogéis hidrófilos. Estes materiais reticulados quando entram em contacto com uma solução aquosa, quer seja água ou um fluido biológico, possuem a capacidade de absorverem grandes quantidades destes líquidos sem se dissolverem (Peppas & al., 1991). A matriz expande-se e obtém-se o hidrogel no seu estado hidratado, devido à afinidade entre o solvente e as cadeias poliméricas deste material (figura 12).



**Figura 12** - Diagrama esquemático do intumescimento dos hidrogéis quando imersos em um solvente (adaptado de Imran & Takeoka, 2014)

A capacidade de intumescimento dos hidrogéis é influenciada pelo número de grupos hidrofílicos (i.e, -OH-, CONH-, -CONH<sub>2</sub>-, -SO<sub>3</sub>H) que se encontram na matriz polimérica, e também pela densidade de ligações cruzadas e presença de poros (Laftah

et al., 2011), uma vez que há a possibilidade de a água ligar-se directamente às cadeias poliméricas ou preencher os espaços existentes nos poros (Wang et al., 2008).

Para garantir a hidrofiliabilidade dos hidrogéis é necessário a presença de um grande número de grupos hidrofílicos na matriz polimérica. Contudo, a capacidade de intumescimento dos hidrogéis diminui quando aumenta a densidade de ligações cruzadas, o que irá afectar a possibilidade do material para se expandir. Quando a força que permite a entrada de água na matriz polimérica (força osmótica) se encontra em equilíbrio com a força de retracção cedida pelas ligações cruzadas da matriz, atinge-se o valor máximo de intumescimento do hidrogel (Laftah et al., 2011 & Carvalho, 2013).

Associado ao intumescimento, existe um factor importante a ter em conta: os hidrogéis utilizados na produção de lentes de contacto podem reter biomoléculas (proteínas), quando possuem uma grande capacidade de absorção de água. Este facto, pode condicionar o desempenho da lente de contacto, uma vez que as biomoléculas podem desencadear processos inflamatórios ou simplesmente reduzir a capacidade de visão no utilizador (Janik & Gibas, 2010).

Deste modo, no presente trabalho procedeu-se à determinação da capacidade de intumescimento dos hidrogéis, devido à importância desta propriedade para as lentes de contacto.

As amostras de hidrogéis (HEMA/PVP e TRIS/NVP/HEMA), que foram preparadas como referido no capítulo anterior, foram cortadas em quadrados de dimensões aproximadas antes da secagem. Registaram-se os valores do peso de cada amostra no estado seco, recorrendo-se a uma balança analítica, antes de iniciar o processo de intumescimento. De seguida, as amostras foram colocadas em recipientes individuais, contendo cada um deles 13 ml de água destilada. As lentes foram retiradas do meio de intumescimento em intervalos de tempo determinados, sendo secas cuidadosamente com papel absorvente para remover o excesso de água na superfície e depois foram novamente pesadas. Calculou-se a razão de intumescimento  $Q(\%)$ , conforme descrito de seguida (1):

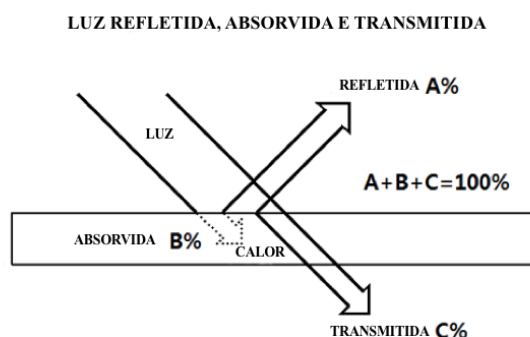
$$Q(\%) = \frac{M_t - M_o}{M_o} \times 100 \quad \text{Eq.(1)}$$

onde  $M_t$  é a massa do hidrogel hidratado num instante  $t$  e  $M_o$  é a massa inicial do hidrogel no estado seco (Aouada et al., 2009).

### 2.2.2. Transmitância

A luz solar é composta principalmente pelas seguintes radiações electromagnéticas: o infravermelho, o visível e o ultravioleta. O espectro visível é a única parte que podemos ver (distinguir as cores) e propaga-se através de ondas electromagnéticas com comprimentos de onda entre os 400 nm e 700 nm.

Quando um feixe de luz atinge um determinado material pode ser refletido, absorvido ou transmitido.



**Figura 13** – Representação esquemática da luz incidente sobre um material (adaptado de Heat-tech, 2016).

No caso da radiação transmitida irá verificar-se que esta se desloca numa direcção divergente da radiação incidente, uma vez que podem surgir interacções com a estrutura do material. Numa situação em que não existem interacções com os átomos do material, a radiação transmitida irá atravessar o material movendo-se na mesma direcção da radiação incidente (Anthony & Lowman, 2004; Garrett, 2006).

A transmitância ( $T$ ) define-se como a fracção da luz incidente com um respectivo comprimento de onda que atravessa um dado material:

$$T(\%) = \frac{I}{I_0} \times 100 \quad \text{Eq.(2)}$$

onde  $I_0$  é a intensidade de radiação incidente e  $I$  é a intensidade da radiação transmitida (Garrett, 2006). A partir do cálculo da transmitância da radiação através do material consegue-se categorizar os materiais como transparentes, translúcidos ou opacos. No

caso específico deste trabalho, os materiais utilizados no fabrico de lentes de contacto, ou seja, os hidrogeles, devem ser transparentes, por forma a garantir uma percepção clara e sem deformação da imagem dos objectos. Por isso torna-se crucial quantificar a luz que é transmitida por estes materiais.

As medidas de transmitância das amostras de HEMA/PVP e TRIS/NVP/HEMA foram realizadas através do espectrofotómetro UV-Vis Beckman DU-70 tendo como referência uma cuvete de quartzo vazia. Os hidrogeles foram analisados no comprimento de onda entre os 400 nm e os 700 nm, no estado hidratado (água destilada) sendo introduzidos numa célula de quartzo em diversas posições. Todas as medidas foram efectuadas em triplicado.

### 2.2.3. Índice de Refracção

O índice de refração de lentes de contacto é um parâmetro físico que depende da composição do hidrogel e do seu conteúdo em equilíbrio de água, sendo importante do ponto de vista óptico e fisiológico,

O índice de refração define-se como a ( $\eta$ ) razão entre a velocidade de propagação da luz no vácuo ( $c$ ,  $3 \times 10^8$  m/s) e a velocidade de propagação da luz no material ( $v$ ):

$$\eta = \frac{c}{v} \quad \text{Eq.(3)}$$

A variação do índice de refração com o conteúdo em água nos hidrogeles convencionais é quase linear. Maldonado-Codina e Efron referem índices de refração entre 1,46-1,48 para hidrogeles com conteúdo de água da ordem dos 20%, e valores de 1,37-1,38 para 75% de conteúdo em água. Isto significa que o índice de refração diminui com o aumento do conteúdo de água apresentado pelo hidrogel (Maldonado-Codina & Efron, 2011). No caso dos hidrogeles à base de silicone, o aumento do conteúdo em siloxano traduz-se numa diminuição do índice de refração, portanto, já não é possível estabelecer uma relação com o conteúdo de água, do tipo da que se referiu anteriormente para os hidrogeles convencionais (Gonzalez Meijome et al., 2007).

O refractómetro utilizado para as medições dos índices de refração dos hidrogéis hidratados, no presente trabalho, foi um Abbe AR4. As medidas foram realizadas em triplicado, a 37°C, com luz de comprimento de onda 589,3 nm (linha D do sódio).

#### 2.2.4. Molhabilidade

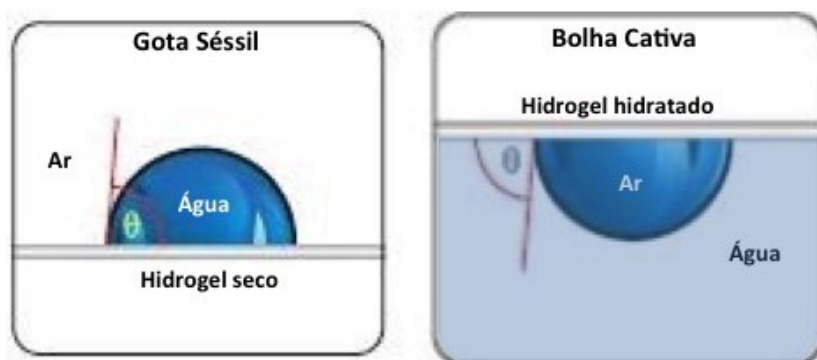
A molhabilidade pode ser classificada como a capacidade de um líquido se espalhar sobre uma superfície sólida. Neste processo actuam dois tipos de forças, as de coesão e as de adesão. As forças de coesão ocorrem entre as moléculas do líquido, enquanto que, as forças de adesão se estabelecem entre as moléculas da superfície sólida e o líquido (Svitova & Lin, 2011; Gupta et al., 2012).

O ângulo de contacto é representado como o ângulo que se estabelece entre a superfície do sólido e a tangente à superfície do líquido no ponto triplo (Figura 14). Este ponto corresponde à intersecção da tangente à superfície do líquido com a superfície do sólido (Svitova & Lin, 2011; Gupta et al., 2012).

O estudo da molhabilidade dos hidrogéis para lentes de contacto é crucial, uma vez que este parâmetro condiciona o desempenho da lente, nomeadamente o conforto na utilização destes dispositivos por parte do utente e a adesão de biomoléculas, que é determinada em larga medida pela estabilidade do filme lacrimal (Svitova & Lin, 2011; Gupta et al., 2012; Munoz-Pinto et al., 2012). Por estes motivos, é necessário garantir que as características superficiais da lente de contacto permitam uma boa interacção com o filme lacrimal.

A hidrofobicidade/hidrofilicidade dos hidrogéis é conhecida através da determinação do ângulo de contacto com a água. Obtem-se um filme lacrimal estável, quando a superfície do hidrogel apresenta maior molhabilidade, i.e. menores valores do ângulo de contacto. As superfícies com grupos polares (superfícies hidrofílicas) apresentam uma maior força de adesão à água, proporcionando uma maior molhabilidade e por isso um menor ângulo de contacto (no limite um ângulo de contacto de 0° indica que estamos perante uma molhabilidade completa). Contrariamente, as superfícies com grupos apolares (superfícies hidrofóbicas) apresentam uma menor adesão às moléculas de água, originando um ângulo de contacto superior a 90°. Neste caso, os líquidos são incapazes de se espalharem sobre a superfície sólida. (Read et al., 2009; Munoz-Pinto et al., 2012). Para a medição do ângulo de contacto pode-se recorrer a vários métodos. Dois dos mais comuns são o método da gota séssil e o método da bolha cativa, ilustrados na figura 14.

No método da gota séssil coloca-se uma gota de líquido sobre a superfície do sólido, enquanto, no método da bolha cativa procede-se à formação de uma bolha de gás (ar) sob a superfície do material imerso no líquido (Read et al., 2009; Svitova et al., 2011). O ângulo de contacto é então determinado a partir do perfil da gota ou bolha. Neste trabalho recorreu-se ao método da bolha cativa, uma vez que interessa determinar a molhabilidade dos hidrogeles no estado hidratado por se destinarem a lentes de contacto.



**Figura 14** - Representação esquemática do método da gota séssil e bolha cativa na medição do ângulo de contacto (adaptado de USA KINO, 2016)

As medidas de molhabilidade foram realizadas num goniómetro. Este aparelho possui uma câmara de vídeo (JAI CV-A50) instalada num microscópio (WildM3Z) e conectada a uma placa de aquisição de imagem (Data Translation DT3155). As amostras dos hidrogeles HEMA/PVP e TRIS/NVP/HEMA foram hidratadas em água destilada durante um dia, antes de se proceder à medição dos ângulos de contacto. As medidas do ângulo de contacto efectuaram-se em triplicado para cada amostra, à temperatura ambiente. Posteriormente as imagens das bolhas de ar foram analisadas usando o programa ADSA-P (Axisymmetric Drop Shape Analysis-Profile)

## **2.3 Esterilização dos Hidrogeles**

### **2.3.1 Autoclave**

A esterilização das amostras com calor húmido foi feita num esterilizador de vapor vertical Uniclave 88 de 380V no Laboratório de Engenharia Biomolecular e de Bioprocessos do Instituto Superior Técnico.

As amostras de hidrogel HEMA/PVP e TRIS/NVP/HEMA foram acondicionadas em tubos de polipropileno fechados contendo 20 mL de água destilada e submetidas a esterilização nas seguintes condições: 121°C, 30 minutos, 1 bar.

### 2.3.2 Radiação Gama

A esterilização por radiação gama foi efectuada no Centro de Ciências e Tecnologias Nucleares (C2TN) do Instituto Superior Técnico.

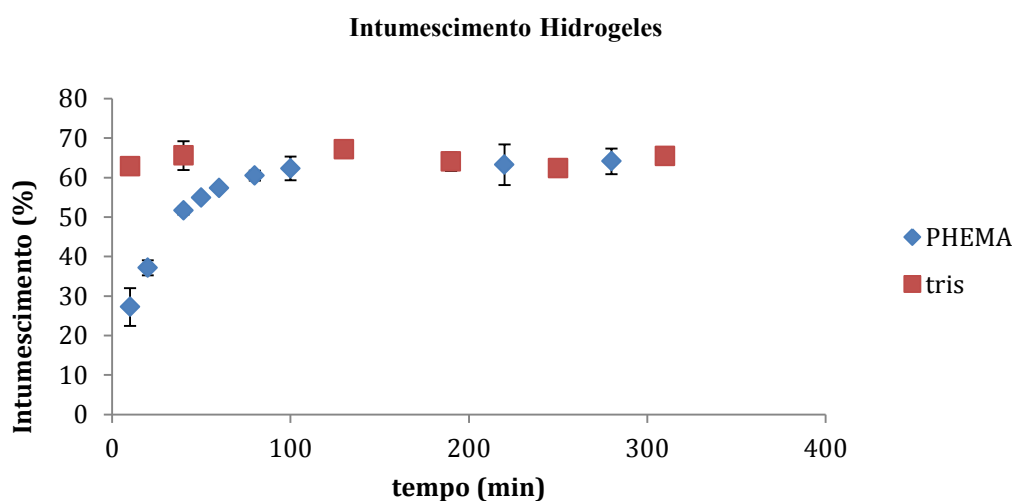
As amostras dos hidrogeles, foram colocadas cada uma num tubo de polipropileno fechado com 20 mL de água destilada. Foram testadas três doses de radiação diferentes: 8 kGy, 16 kGy e 30 kGy. Uma vez que a taxa de dosagem foi de 8 kGy por hora, utilizaram-se para cada dose os seguintes tempos: 1 hora, 2 horas e 3,75 horas, respectivamente. Utilizou-se como fonte de radiação gama o cobalto 60.

### 3. Resultados e Discussão

#### 3.1 Esterilização em Autoclave

##### 3.1.1 Intumescimento

Na figura 15 encontra-se representada a razão de intumescimento *versus* tempo para os hidrogeles HEMA/PVP e TRIS/NVP/HEMA antes de serem submetidos aos ensaios de esterilização em água destilada.



**Figura 15** - Razão de intumescimento versus tempo para os hidrogeles HEMA/PVP e TRIS/NVP/HEMA em água destilada, antes dos ensaios de esterilização.

Ambos os hidrogeles apresentam uma capacidade de absorção de água de cerca de 64-65%. No entanto, observa-se que o hidrogel HEMA/PVP leva mais tempo a atingir o equilíbrio (cerca de 2 horas), enquanto que o hidrogel TRIS/NVP/HEMA atinge muito mais rapidamente o equilíbrio de intumescimento.

A adição de monómeros hidrofílicos permite aumentar a quantidade de absorção de água por parte dos hidrogeles. No caso do hidrogel HEMA/PVP, este contém na sua composição um polímero sintético hidrofílico, o PVP, o que permite atingir uma capacidade de intumescimento superior à reportada na literatura para o hidrogel de HEMA puro (38%) (McArthur et al., 2001). Relativamente, ao hidrogel TRIS/NVP/HEMA apesar de na sua composição conter um composto de silicone, conhecido por apresentar um carácter hidrofóbico, o facto de também conter

monómeros hidrofílicos, nomeadamente o NVP e o HEMA, garantiu um intumescimento maior do que seria expectável.

Nas figuras 16 e 17 é possível observar a razão de intumescimento *versus* tempo para os hidrogéis HEMA/PVP e TRIS/NVP/HEMA, respectivamente, após esterilização em autoclave (calor húmido) a 121°C e compará-las com as curvas obtidas antes da esterilização.

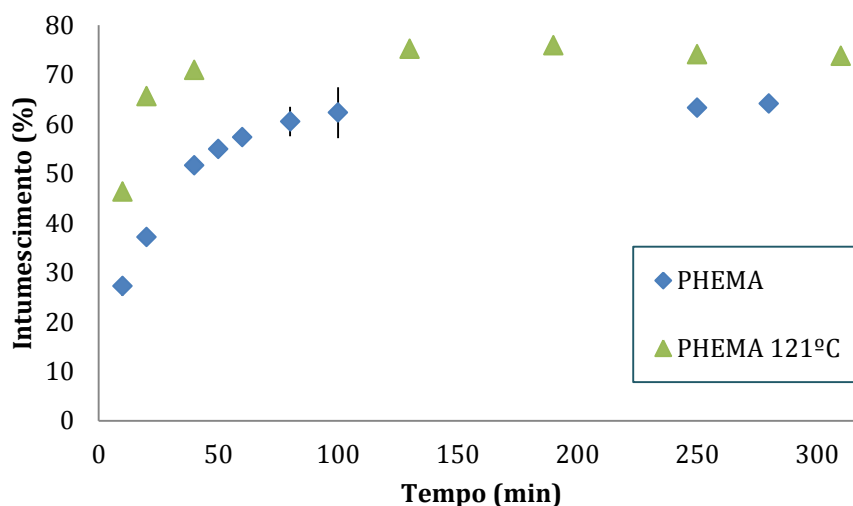


Figura 16 - Razão de intumescimento versus tempo para o hidrogel HEMA/PVP antes e depois da esterilização em autoclave a 121°C.

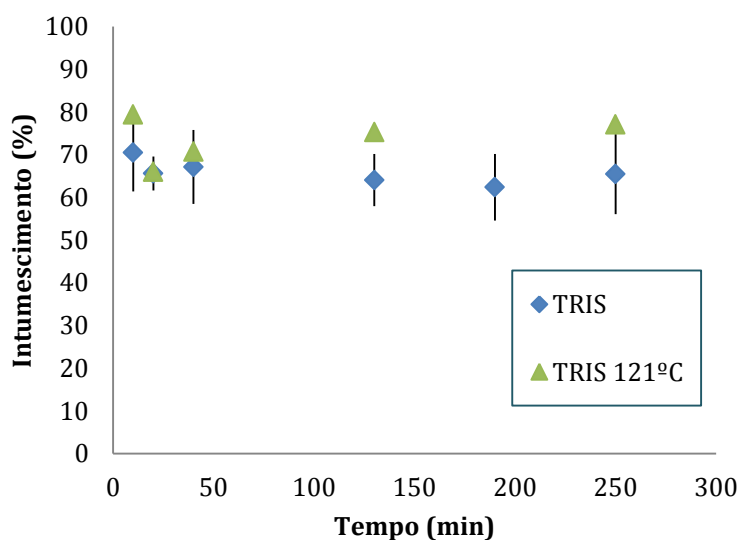
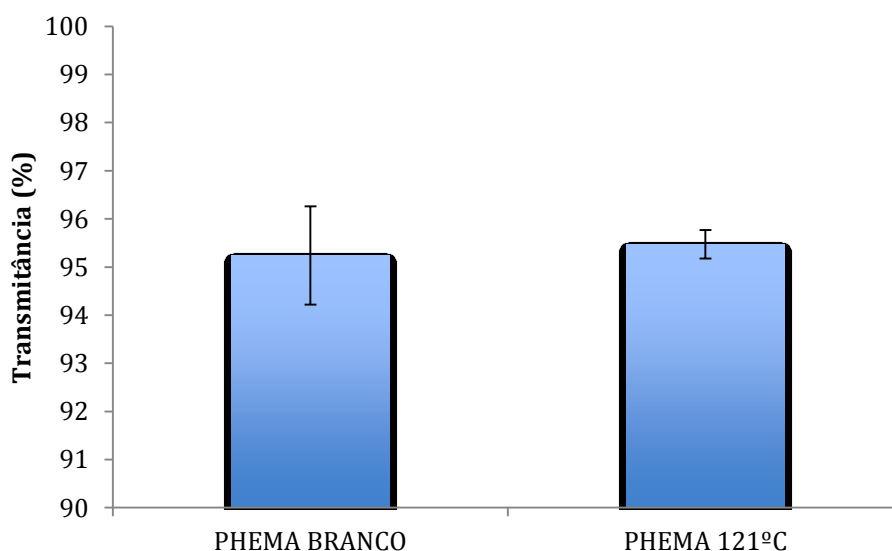


Figura 17 - Razão de intumescimento *versus* tempo para o hidrogel TRIS/NVP/HEMA antes e depois da esterilização em autoclave a 121°C.

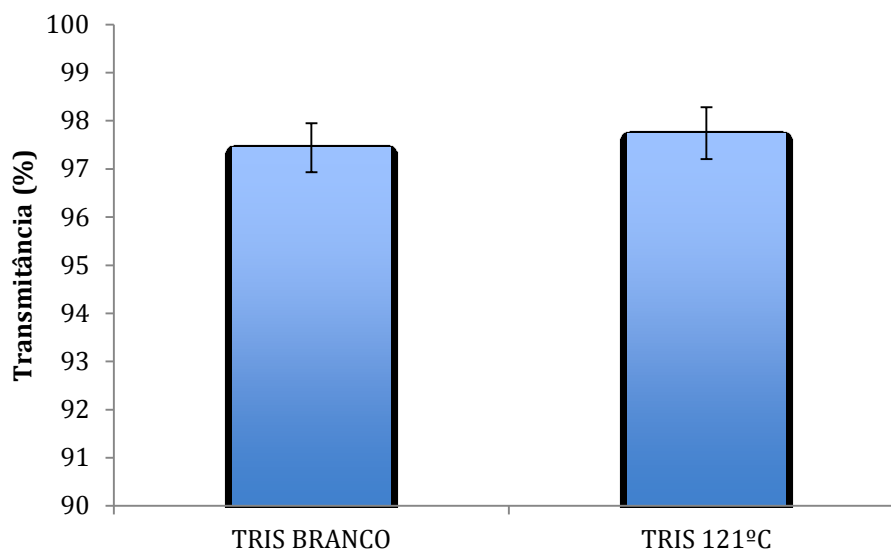
Verifica-se que em ambos os casos, os hidrogéis quando autoclavados a esta temperatura apresentam uma maior capacidade de intumescimento de equilíbrio do que os grupos branco/controlo: HEMA/PVP aumenta de  $64\pm 3\%$  para  $74\%$ , enquanto TRIS/NVP/HEMA passa de  $65\pm 2\%$  para  $77\%$ . No hidrogel HEMA/PVP verifica-se que também ocorrem alterações em termos cinéticos: o equilíbrio é atingido mais rapidamente, em menos de 1 hora. Estas alterações sugerem que a nível estrutural deverá ter ocorrido alguma modificação da matriz polimérica. O aumento verificado na razão de intumescimento pode ser considerado benéfico, já que um maior conteúdo de água proporcionará um maior conforto das lentes de contacto e, no caso dos hidrogéis convencionais (como o HEMA/PVP), irá contribuir para aumentar a permeabilidade ao oxigénio. A análise de outras propriedades é essencial para verificar se a eventual modificação estrutural não compromete as propriedades dos hidrogéis.

### 3.1.2 Transmitância

Nas figuras 18 e 19 observamos os resultados das medidas de transmitância antes e depois da esterilização em autoclave para os hidrogéis HEMA/PVP e TRIS/NVP/HEMA, respetivamente hidratados em água destilada.



**Figura 18** - Transmitância do hidrogel HEMA/PVP antes e depois da esterilização em autoclave a 121°C.



**Figura 19** - Transmitância do hidrogel TRIS/NVP/HEMA antes e depois da esterilização em autoclave a 121°C.

Os valores de transmitância para o hidrogel HEMA/PVP foram os seguintes: branco  $95 \pm 1$ , após autoclavagem a 121°C ( $95,5 \pm 0,3$ ). Para o hidrogel TRIS/NVP/HEMA registaram-se os seguintes valores: branco  $97,4 \pm 0,5$  e após autoclavagem a 121°C ( $97,7 \pm 0,5$ ).

Em ambos os casos não se observaram alterações significativas na transmitância dos hidrogéis quando submetidos a autoclavagem. Embora se verifique uma menor transmitância no hidrogel HEMA/PVP comparativamente ao hidrogel de silicone TRIS/NVP/HEMA, ambos os materiais apresentam uma óptima claridade óptica (elevada transparência), uma vez que de acordo com a literatura os valores de transmitância devem ser superiores a 90% para que os materiais possam ser usados em lentes de contacto (Yañez et al., 2008).

### 3.1.3 Índice de Refracção

Nas figuras 20 e 21 é possível observar os valores do índice de refracção para os dois tipos de hidrogéis antes e depois de serem submetidos a esterilização em autoclave a 121°C.

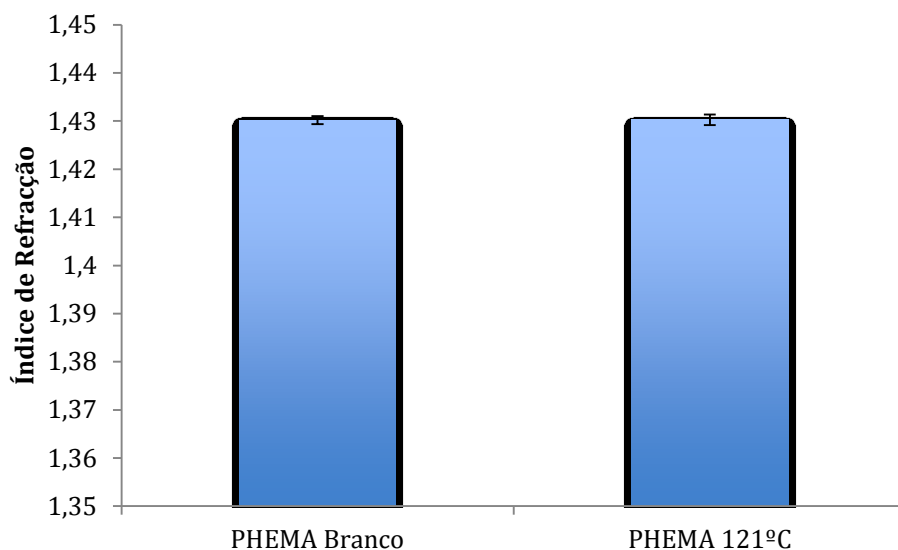


Figura 20 - Índice de refração do hidrogel HEMA/PVP antes e depois da esterilização em autoclave a 121°C.

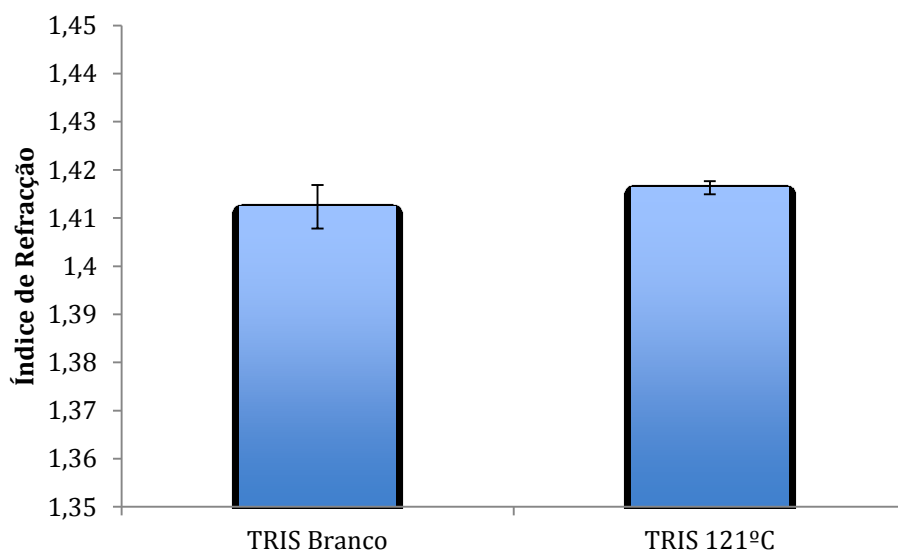


Figura 21 - Índice de refração do hidrogel TRIS/NVP/HEMA antes e depois da esterilização em autoclave a 121°C.

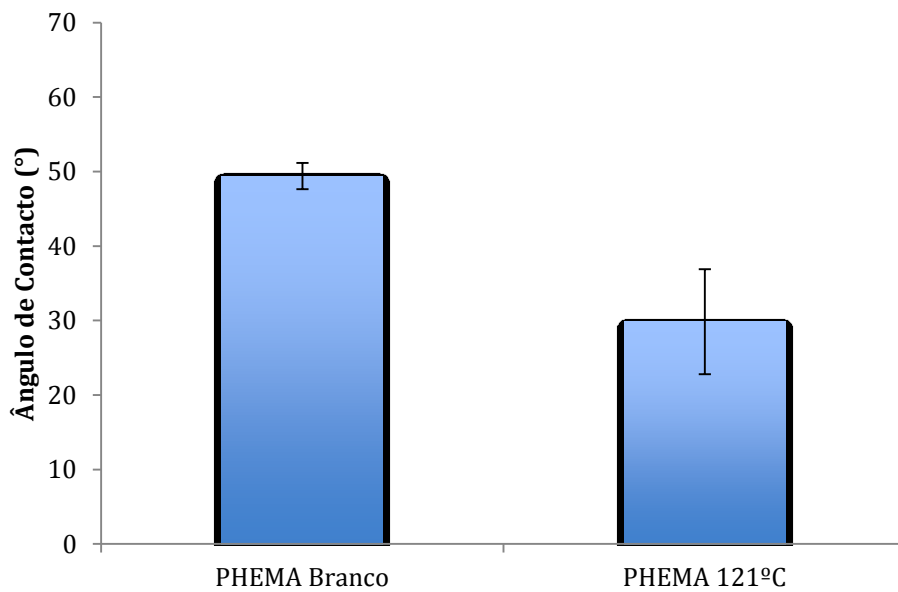
Para o hidrogel HEMA/PVP obtiveram-se os seguintes valores: branco  $1,4308 \pm 0,0008$  e após autoclavagem a 121°C ( $1,430 \pm 0,001$ ). Quanto ao hidrogel TRIS/NVP/HEMA registaram-se os seguintes valores do índice de refração: branco  $1,410 \pm 0,005$  e após autoclavagem a 121°C ( $1,410 \pm 0,001$ ). Em ambos os casos não ocorreram alterações a assinalar no índice de refração do hidrogel depois do processo de esterilização.

É de notar que o hidrogel TRIS/NVP/HEMA possui um índice de refração menor que o hidrogel HEMA/PVP, facto que poderá atribuir-se à própria estrutura química do

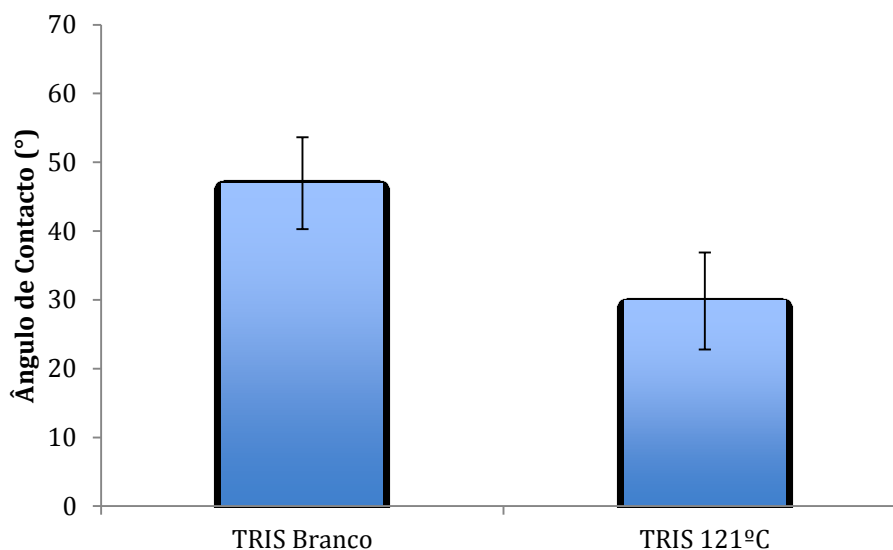
hidrogel. No entanto, os valores medidos encontram-se dentro da gama observada para lentes de contacto (Lira et al., 2008).

#### 3.1.4 Molhabilidade

Nas figuras 22 e 23 encontram-se representados os ângulos de contacto com a água para os hidrogéis HEMA/PVP e TRIS/NVP/HEMA antes e depois do processo de esterilização em autoclave a 121°C (calor húmido).



**Figura 22** - Ângulo de contacto com a água com o hidrogel HEMA/PVP antes e depois da esterilização em autoclave a 121°C.



**Figura 23** - Ângulo de contacto com a água com o hidrogel TRIS/NVP/HEMA antes e depois da esterilização em autoclave a 121°C.

A hidrofiliçidade dos hidrogéis foi determinada pelo método da bolha cativa, utilizando os materiais no estado hidratado.

O valor do ângulo de contacto para o hidrogel HEMA/PVP branco é de aproximadamente de  $49 \pm 2^\circ$  e quando esterilizado a 121°C apresenta um menor valor médio,  $30 \pm 7^\circ$ . Com base nestes valores podemos constatar que a esterilização a 121°C permite obter um aumento na molhabilidade do hidrogel HEMA/PVP, uma vez que quanto menor for o ângulo de contacto maior será a molhabilidade. Esta alteração constitui uma melhoria nas características do material, tendo em conta o fim para que se destina, uma vez que uma maior molhabilidade garante um espalhamento mais fácil do filme lacrimal e, portanto, um maior conforto. Existem referências na literatura a diferentes tipos de tratamentos superficiais que são feitos precisamente para melhorar a molhabilidade dos hidrogéis (Lin et al., 2015; Paradiso et al., 2015).

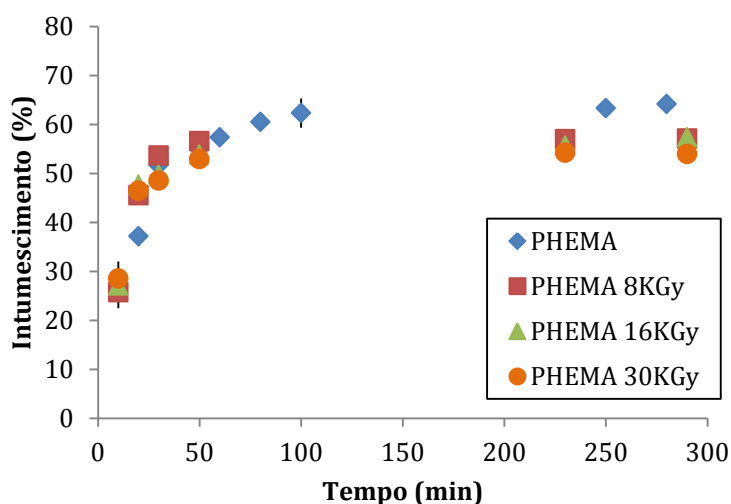
No que diz respeito ao hidrogel branco TRIS/NVP/HEMA verifica-se um ângulo de contacto semelhante ao do hidrogel branco HEMA/PVP,  $47 \pm 7^\circ$ . Seria expectável um ângulo de contacto superior (menor molhabilidade) para o hidrogel TRIS/NVP/HEMA, pelo facto de conter um composto de silicone (hidrofóbico). No entanto, na literatura, há registo de que, quando o hidrogel de silicone se encontra hidratado, existe uma alteração no arranjo da sua estrutura química, comparativamente ao seu estado seco. Os grupos siloxil do hidrogel TRIS/NVP/HEMA quando estão na presença de água reorientam-se, permitindo que os grupos hidrofílicos se situem na superfície do hidrogel o que irá proporcionar um aumento da molhabilidade (Lin & Zhong, 2011).

Após esterilização em autoclave a 121°C, o hidrogel TRIS/NVP/HEMA apresentou um ângulo de contacto com a água de  $30 \pm 7^\circ$ . Verifica-se que também para este hidrogel houve um decréscimo no valor do ângulo de contacto comparativamente ao grupo de controlo/branco, o que indica que a esterilização por calor húmido proporciona boas características ao material em termos de molhabilidade: tornar-se mais molhável pela água é uma condição ideal para a superfície da lente para manter um fluido lacrimal estável e evitar irritações oculares, aumentando o conforto na utilização da lente de contacto (Efron & Tranoudis, 2004).

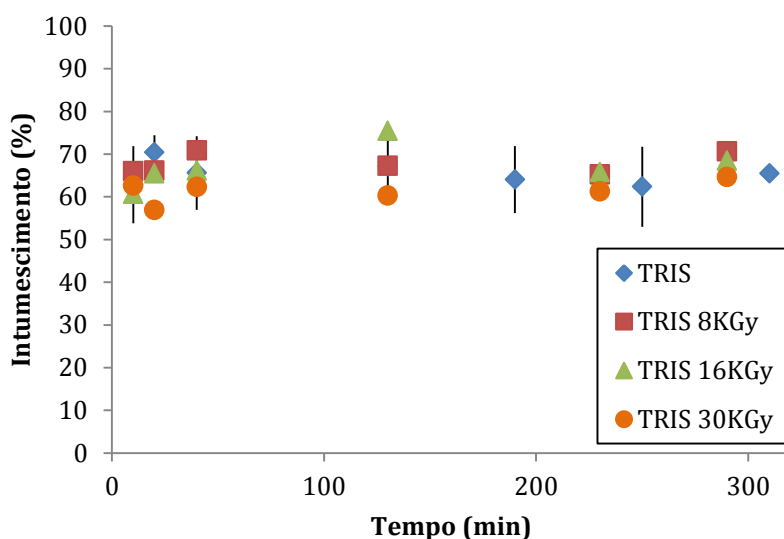
### 3.2 Esterilização com Radiação Gama

#### 3.2.1 Intumescimento

Nas figuras 24 e 25 podemos observar os perfis de intumescimento para os hidrogéis HEMA/PVP e TRIS/NVP/HEMA antes e depois de terem sido submetidos com radiação gama com as seguintes doses: 8kGy, 16kGy e 30kGy.



**Figura 24** - Razão de intumescimento versus tempo para o hidrogel HEMA/PVP após irradiação gama com diferentes doses.



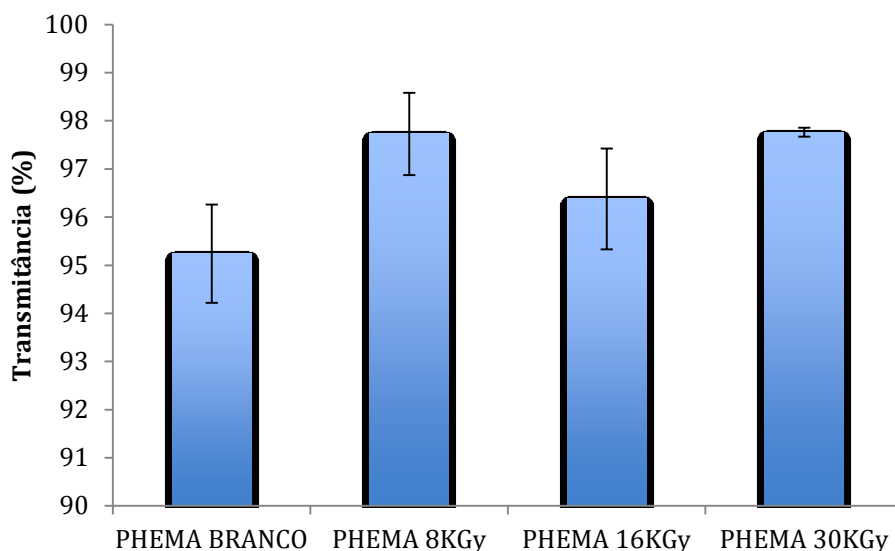
**Figura 25** - Razão de intumescimento *versus* tempo para o hidrogel TRIS/NVP/HEMA após irradiação gama com diferentes doses.

Para o hidrogel HEMA/PVP, os perfis de intumescimento são relativamente semelhantes antes e depois da irradiação: a principal diferença a assinalar é o ligeiro decréscimo da razão de intumescimento de equilíbrio (menos de 10%) quando as amostras são irradiadas e que é independente da dose aplicada. Deste modo, para este hidrogel a irradiação não compromete as suas características, continuando a apresentar valores de intumescimento superiores ao do HEMA puro de 38% (McArthur et al., 2001).

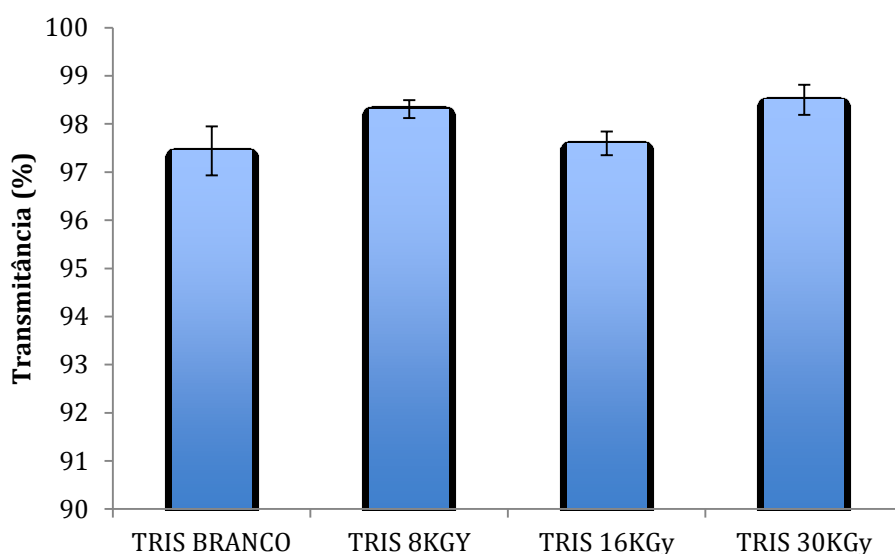
No hidrogel TRIS/NVP/HEMA, os perfis de intumescimento obtidos após irradiação com qualquer uma das doses testadas são bastante semelhantes ao das amostras não irradiadas, estando as variações observadas dentro do erro.

### 3.2.2 Transmitância

As figuras 26 e 27 apresentam os resultados das medidas de transmitância para as amostras dos hidrogeles HEMA/PVP e TRIS/NVP/HEMA, hidratados em água destilada, antes e depois da esterilização com radiação gama.



**Figura 26** - Transmitância do hidrogel HEMA/PVP antes e depois da esterilização com radiação gama com diferentes doses.



**Figura 27** - Transmitância do hidrogel TRIS/NVP/HEMA antes e depois da esterilização com radiação gama com diferentes doses.

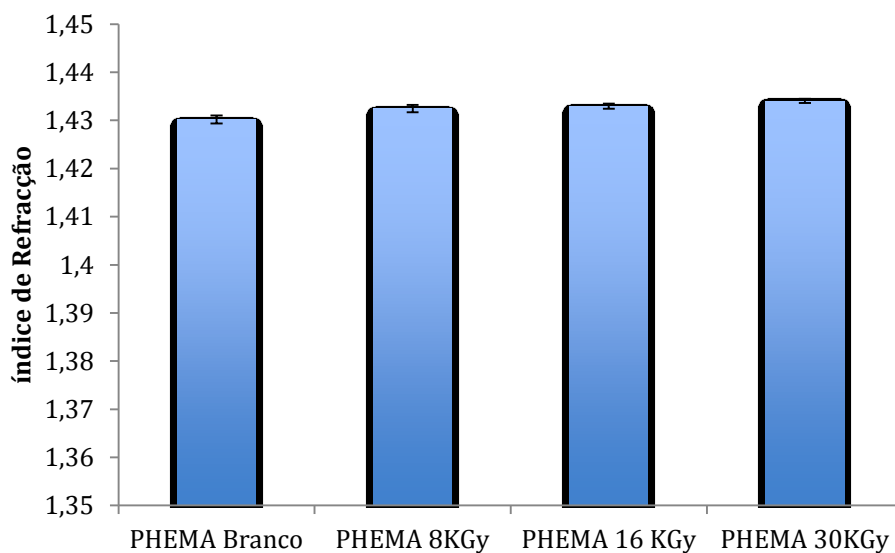
Os valores de transmitância para o hidrogel HEMA/PVP foram os seguintes: branco ( $95 \pm 1$ ), a 8kGy ( $97,7 \pm 0,9$ ), a 16kGy ( $96 \pm 1$ ) e a 30 kGy ( $97,76 \pm 0,09$ ). Para o hidrogel TRIS/NVP/HEMA obtiveram-se os seguintes valores: branco ( $97,4 \pm 0,5$ ), a 8kGy ( $98,3 \pm 0,2$ ), a 16kGy ( $97,6 \pm 0,2$ ) e a 30kGy ( $98,5 \pm 0,3$ ).

A irradiação parece originar um ligeiro aumento da transmitância. Embora em termos médios esse aumento pareça ser mais significativo nas amostras de HEMA/PVP, a dispersão dos resultados é também maior neste caso (excepto para 30 kGy). Os valores

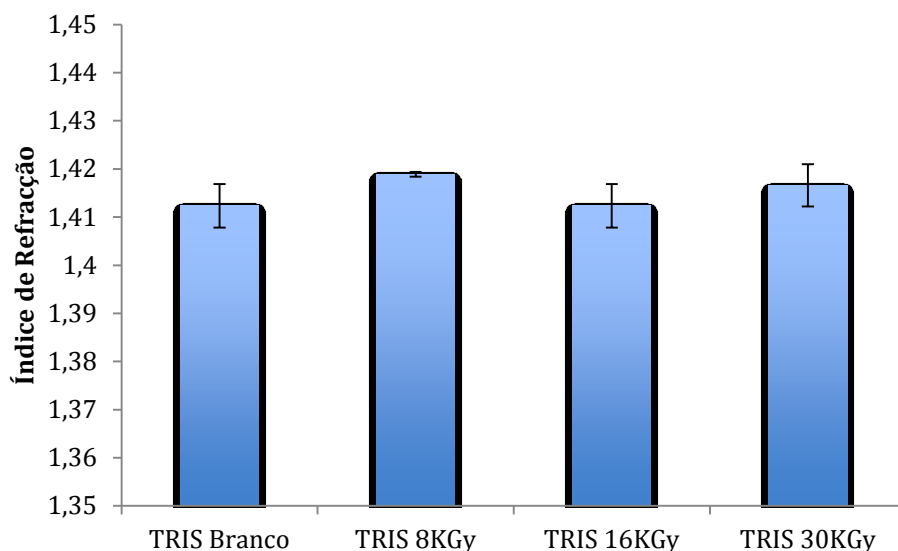
de transmitância obtidos em todos os casos encontram-se bastante acima dos 90%, o que demonstra que mesmo após irradiação, ambos os materiais continuam a apresentar uma óptima claridade óptica (elevada transparência) (Yañez et al., 2008).

### 3.2.3 Índice de Refracção

Nas figuras 28 e 29 é possível observar os índices de refração para os hidrogéis HEMA/PVP e TRIS/NVP/HEMA antes e depois da esterilização com radiação gama em três doses distintas.



**Figura 28** - Índice de refração para o hidrogel HEMA/PVP antes e depois da esterilização com radiação gama com diferentes doses.

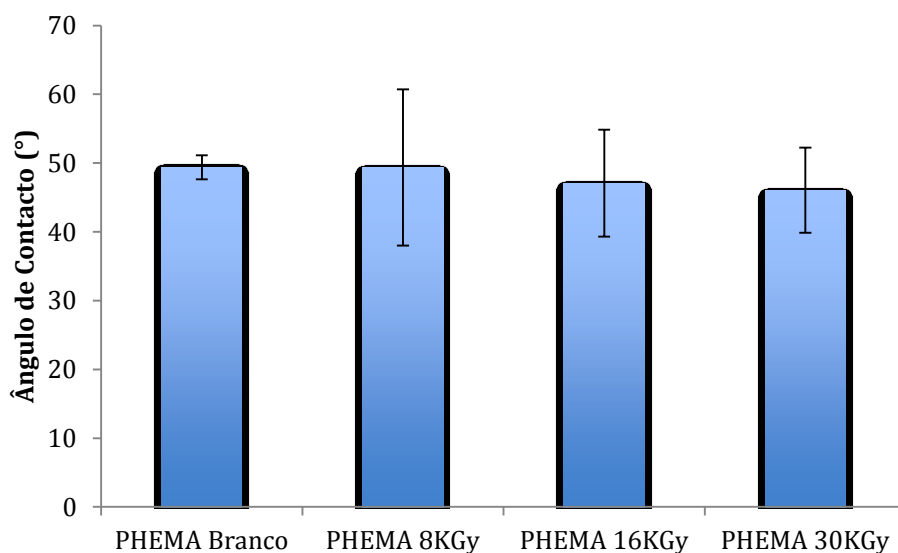


**Figura 29** - Índice de refração para o hidrogel TRIS/NVP/HEMA antes e depois da esterilização com radiação gama com diferentes doses.

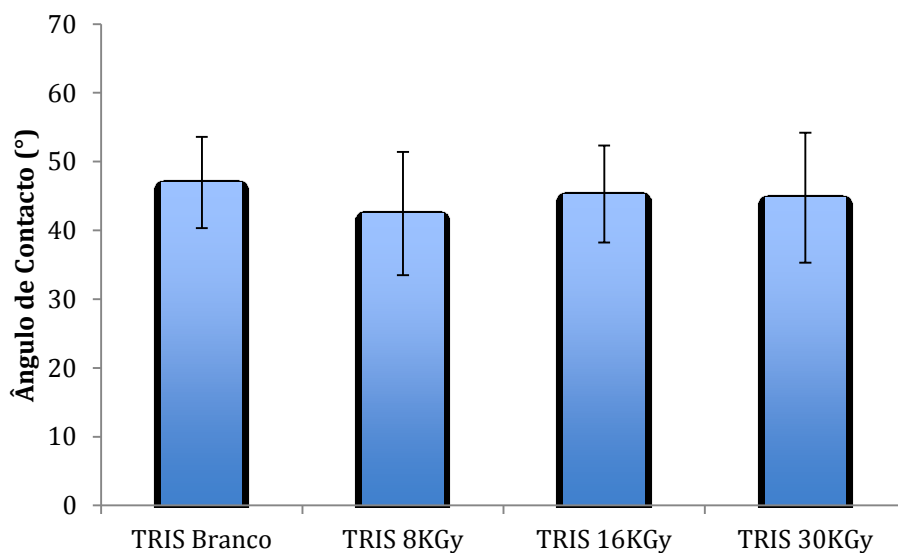
Para o hidrogel HEMA/PVP obtiveram-se os seguintes resultados: branco ( $1,4300 \pm 0,0008$ ), a 8kGy ( $1,4300 \pm 0,0008$ ), a 16kGy ( $1,4300 \pm 0,0005$ ) e a 30kGy ( $1,4300 \pm 0,0004$ ). No hidrogel TRIS/NVP/HEMA registaram-se os seguintes valores: branco ( $1,410 \pm 0,005$ ), a 8kGy ( $1,4100 \pm 0,0005$ ), a 16kGy ( $1,410 \pm 0,005$ ) e a 30kGy ( $1,410 \pm 0,004$ ). Conclui-se que a irradiação gama praticamente não afeta os valores do índice de refração dos hidrogeles. Os valores obtidos encontram-se dentro da gama dos já reportados pela literatura, que podem oscilar um pouco devido às estruturas químicas de cada hidrogel.

### 3.2.4 Molhabilidade

Nas figuras 30 e 31 encontram-se representados os valores dos ângulos de contacto com a água dos hidrogéis HEMA/PVP e TRIS/NVP/HEMA após o processo de esterilização com radiação gama nas seguintes doses: 8kGy, 16kGy e 30kGy.



**Figura 30** - Ângulo de contacto da água com o hidrogel HEMA/PVP antes e depois da esterilização com radiação gama em diferentes doses.



**Figura 31** - Ângulo de contacto da água com o hidrogel TRIS/NVP/HEMA antes e depois da esterilização com radiação gama em diferentes doses.

Para o hidrogel HEMA/NVP obtiveram-se os seguintes ângulos de contacto: o branco ( $49 \pm 2^\circ$ ), a 8kGy ( $49 \pm 11^\circ$ ), a 16kGy ( $47 \pm 8^\circ$ ) e a 30kGy ( $46 \pm 6^\circ$ ). No hidrogel TRIS/NVP/HEMA os resultados foram os seguintes: o branco ( $47 \pm 7^\circ$ ), a 8kGy ( $42 \pm 9^\circ$ ), a 16kGy ( $45 \pm 8^\circ$ ) e a 30kGy ( $45 \pm 2^\circ$ ). Podemos verificar que os valores, tanto para o hidrogel HEMA/PVP como para o hidrogel de silicone, não variam muito entre si, sendo que entre as diferentes doses os valores são muito parecidos. Deste modo, constata-se que os valores dos ângulos de contacto aproximam-se dos valores típicos de lentes de contacto, sendo os líquidos (soluções aquosas) capazes de se espalharem sobre as superfícies sólidas (lente de contacto), o que deverá proporcionar um filme lacrimal estável (Read et al., 2009; Munoz-Pinto et al., 2012). Reunindo estas condições, que são favoráveis às propriedades de cada hidrogel, constata-se que o processo de esterilização com radiação gama nas doses mencionadas anteriormente, praticamente não afecta as características de cada um dos materiais estudados.

#### 4. Conclusão

Neste trabalho realizou-se uma revisão detalhada da literatura sobre os materiais usados para produzir lentes de contacto e respectivas propriedades. Concluiu-se que, atualmente, os materiais mais usados para lentes de contacto dividem-se em dois grupos: os hidrogéis convencionais e os silicone-hidrogéis. As propriedades mais relevantes dos materiais para lentes de contacto são a biocompatibilidade, propriedades ópticas como transparência e o índice de refração, propriedades mecânicas como módulo de elasticidade, hidrofiliabilidade, permeabilidade iónica e permeabilidade ao oxigénio.

Sendo a esterilização um passo fundamental para garantir a segurança biológica destes dispositivos, fez-se o levantamento dos principais métodos de esterilização de lentes de contacto. A escolha do método mais adequado para cada hidrogel depende de diversos factores como a eficácia da esterilização, as características dos hidrogéis, questões ambientais, rapidez, custo e facilidade de utilização do método. Seja qual for o método escolhido, não deverá comprometer as propriedades físico-químicas dos materiais essenciais para a sua funcionalidade, nem pôr em causa a sua biocompatibilidade devido à reminiscência de resíduos tóxicos.

Selecionaram-se dois métodos (calor húmido e radiação gama, esta última com diversas doses: 8 kGy, 16 kGy e 30 kGy) para realizar um estudo comparativo sobre o seu efeito em diversas propriedades relevantes para a sua utilização de hidrogéis em lentes de contacto.

O método de esterilização por calor húmido é muito utilizado em dispositivos médicos, incluindo lentes de contacto, por ser: eficaz, rápido e de baixo custo, não originando em geral resíduos tóxicos. A esterilização por calor húmido é, portanto, adequada para materiais termoresistentes.

O método de esterilização por radiação gama, contrariamente ao do calor húmido é ideal para ser utilizado em materiais termossensíveis. O seu uso é ainda vantajoso em algumas situações particulares. Por exemplo, pode ser utilizado para alterar o grau de *crosslinking* do material. Ao apresentar um elevado poder de penetração nos materiais é possível utilizá-lo nas embalagens finais. Este método não apresenta toxicidade ou resíduos, promovendo um baixo nível de agressão ao meio ambiente. Em relação ao custo-benefício trata-se de um método oneroso, por requerer equipamentos sofisticados

necessários para preservar a segurança da fonte radioativa de cobalto 60. Por este motivo o acesso a este método é muito restrito.

Utilizaram-se dois tipos de hidrogéis produzidos no laboratório: um convencional, à base de hidroximetilmetacrilato (HEMA/PVP) e outro de silicone (TRIS/NVP/HEMA). As propriedades avaliadas foram : o intumescimento, a transmitância, o índice de refração e a molhabilidade.

Relativamente ao intumescimento verificou-se que a esterilização com calor húmido conduziu a um ligeiro aumento na capacidade de absorção de água em ambos os hidrogéis. A radiação gama, por seu turno, originou um pequeno decréscimo na razão de intumescimento de equilíbrio no hidrogel de HEMA/PVP, mas praticamente não afectou o comportamento do TRIS/NVP/HEMA. Não se observaram diferenças significativas para as diferentes doses aplicadas.

Nos ensaios de transmitância, verificou-se que o calor húmido não produziu alterações neste parâmetro, enquanto que a radiação gama originou um ligeiro aumento, em especial no hidrogel de silicone. Obtiveram-se valores semelhantes aos reportados na literatura e acima de 90% (mínimo necessário para a utilização em lentes de contacto), o que demonstra que a esterilização não afecta esta propriedade, pois os hidrogéis apresentam uma óptima claridade óptica.

Na avaliação do índice de refração dos dois tipos de hidrogéis, observa-se que, ambos os métodos de esterilização não afetam significativamente os valores obtidos.

Finalmente, no que diz respeito à molhabilidade verificou-se que ambos os hidrogéis apresentam ângulos de contacto inferiores após esterilização com calor húmido, comparativamente aos materiais não esterilizados. A irradiação gama, em qualquer das doses estudadas, não produziu alterações de maior em ambos os materiais. Concluiu-se que os métodos de esterilização mantêm a boa molhabilidade dos materiais, essencial para manter um filme lacrimal estável, evitar irritações oculares e aumentar o conforto na utilização das lentes de contacto.

Ambos os métodos demonstraram ser adequados para a esterilização dos materiais estudados, já que não produziram alterações significativas ou as alterações produzidas não comprometem a utilização dos materiais para o fim em vista. Outras propriedades terão que ser avaliadas para tirar conclusões sobre o efeito destes métodos, nomeadamente a biocompatibilidade. A esterilização com calor húmido neste tipo de materiais poderá ser preferível por razões económicas e de acessibilidade.

## 5. Bibliografia

Andrasko, G. & Schoessler, J. (1980). The effect of humidity on dehydration of soft contact lens on the eye. *ICLC*, 7, pp. 210-300.

Anthony, M., N. Lowman. (2004). *Hydrogels*, Drexel University Philadelphia.

Aouada, Fauze A., Muniz, Edvani C., Vaz, Carlos M. P., Mattoso, Luiz H. C. (2009). Correlação entre Parâmetros da Cinética de Intumescimento com Características Estruturais e Hidrofílicas de Hidrogéis de Poliacrilamida e Metilcelulose. *Quim. Nova*, vol. 32, núm. 6, pp. 1482-1490.

Austin, D. & R.V Kumar. (2005). Ionic conductivity in hydrogels for contact lens applications. *Ionics*, 11(3-4): pp. 262-268.

Barroso, H., Meliço-Silvestre, A., & Taveira, N. (2014). *Microbiologia Médica 1* (Vol. 1). Lisboa, Portugal: Lidel.

Benjamin, William J. (2006). *Borish's Clinical Refraction*. St. Louis, Missouri: Elsevier.

Bhattacharai, N., Gunn, J., & Zhang, M. (2010). Chitosan-based hydrogels for controlled , localized drug delivery . *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62, pp. 83-99.

Cândido, L. (2001). *Nova abordagem no tratamento de feridas*. São Paulo: Editora Senaz.

Carvalho, R.N.L. (2013). Swelling Behavior of Gelatin-Ionic Liquid Functional Polymers, *Polymer Physics*, vol. 51, pp. 817-825.

Chouhan, R. (2009). An in vitro release study of 5-fluoro-uracil (5-FU) from swellable poly-(2- hydroxyethyl methacrylate) (PHEMA) nanoparticles, *J Mater Sci: Mater Med*, vol. 20, pp. 1103–1114.

Compan, V., Andrio, A., Lopez-Aleman, A. et al. (2002). Oxygen permeability of hydrogel contact lenses with organosilicon moieties. *Biomaterials*, 23, pp. 2767-2772.

Conlin, Linda (2015). Awareness of contemporary contact lenses, materials and their uses. ABOC, NCLEC. Disponível Março 28, 2016 em <https://www.2020mag.com/ce/TTViewTest.aspx?LessonId=112013>.

Dybek, K., Kubis, A. & Rosiak, J. (1992). Studies on dressings for dental surgery use. Part 3. Effect of gamma radiation and of formaldehyde on properties of gelatinous dental dressings. *Pharmazie*, 47, pp. 273.

- Efron, N.. (2004) Lentes de contacto de A a Z. Loures: Lusociência Editora.
- Efron, N., Tranoudis, I. (2004). Water properties of soft contact lens materials. *Contact Lens & Anterior Eye*, vol.27, pp. 193-208.
- Fatt, I. (1996). New physiological paradigms to assess the effect of lens oxygen transmissibility on corneal health. *CLAO J*, 22, pp. 25-29.
- French, K. (2005), Contact lens material properties. Part 2 - Mechanical behavior and modulus. *Contact Lens Monthly*, 230.
- Garrett, P. (2006). Absorption and Transmission of light and the Beer-Lambert Law, Lecture 21.
- Giusti, P., Lazzeri, N., Barbani, N., Narducci, P., Bonaretti, A., Palla, M. & Lelli, L. (1993). Hydrogels of poly(vinyl alcohol) and collagen as new bioartificial materials. *J. Mater. Sei., Mater. Med*, 4, 538.
- González-Meijome, J. (2005). *Contactologia* (ed.). Santiago de Compostela: Servizo de Ed. Dixital da Univ. ISBN: 972-9119-78-3
- Gonzalez-Meijome, J., Lopez-Aleman, A., Lira, M., et al. (2007). Equivalences between refractive index and equilibrium water content of conventional and silicone hydrogel soft contact lenses from automated and manual refractometry. *J Biomed Mater Res BAppl Biomater*, 80 (1), pp. 184-191.
- Grosvenor, Theodore P. Grosvenor. (2007) *Primary Care Optometry*. St. Louis, Missouri: Elsevier Health Sciences.
- Gupta, H., Mohammed Aqil. (2012). Contact lenses in ocular therapeutics. *Drug Discovery Today* Volume 17, Numbers 9/10
- Gupta, S., et al. (2012). Stiffness- and wettability-dependent myoblast cell compatibility of transparent poly(vinyl alcohol) hydrogels, *Wiley Periodicals*, pp. 346-354.
- Guryča, V., et al., (2007). Surface morphology of contact lenses probed with microscopy techniques, *Contact Lens & Anterior Eye* , vol. 30, pp. 215–222.
- Hamano, H., Hori, M., Hirayama, K. & Mitsunaga, S. (1976). Fundamental Information of contact lens wear on the eye. *Journal of Japan Contact Lens Society*, 18, pp. 1-18.
- Harris, M., et al. (2000). Ultraviolet Transmittance of the Vistakom disposable contact lenses, *Contact Lens and Anterior Eye*, vol. 23, pp. 10-15.
- Harvitt, D. & Bonanno, J. (1999). Re-evaluation of the oxygen diffusion model for predicting minimum contact lens Dk/t values needed to avoid corneal anoxia. *Optom*

Vis Sci, 76, pp. 712-719.

Heat-tech. (2016). About light reflection, transmission, absorption, and radiation. Disponível Outubro 19, 2016 em <http://heater.heat-tech.biz/halogen-point-heater/basic-knowledge-of-halogen-heater/physics-of-light-heating/12444.html>.

Hilal, W. (2009). Atomic force microscopy in process engineering. Elsevier.

Hoffman, A. (2002). Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 43, pp. 3-12.

Holden, B. & Mertz, G. (1984). Critical oxygen levels to avoid corneal edema for daily and extended wear contact lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 25, pp. 1161-1167.

ICNIRP (International Commission on Non-ionizing Radiation Protection). (2004). Guidelines on limits of exposure to ultraviolet radiation of wavelengths between 180 and 400 nm (incoherent optical radiation). *Health Phys*, 87, pp. 171-186.

Imran, A. Bin & Takeoka, Y. (2014). The development of novel 'stimuli-sensitive' hydrogels for various applications. *Nature Communications*.

International Federation of the Pharmaceutical Industries. (1989). Sterility assurance based on validation of the sterilization process steam under pressure. *J. Parenter. Sci. Technol.*, 43 (5), pp. 226-230.

International Federation of the Pharmaceutical Industries. (1993). Validation and control of non-standard sterilization process. *J. Parenter. Sci. Technol.* 47 (1), pp. 1- 15.

ISOolhos (2016). Disponível Abril 10, 2016 em <http://isoolhos.com.br/especialidade/presbiopia/>.

Janik, H., Gibas, I. (2010). Review: Synthetic polymer hydrogels for biomedical applications. *Chemistry & Chemical Technology*, 4: pp. 297-304.

Jones, L., Senchyna, M., Glasier, M., Schickler, J., Forbes, I., Louie, D. & May, C. (2003). Lysozyme and Lipid Deposition on Silicone Hydrogel Contact Lens Materials. *Eye & Contact Lens* 29(1S): S75-S79.

Kalil, E. & Costa, A. (1994). Desinfecção e esterilização. *Acta ortop Brás*, 2(4), pp. 1-4.

Khurma, J., Rohindra, D. & Nand, A. (2006). Synthesis and Properties of Hydrogels Based on Chitosan and Poly (Vinyl Alcohol) Crosslinked by Genipin. *Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry*, 43, pp. 49–758.

Khutoryanskiy, Vitaliy V., Caló, Enrica. (2015). Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products. *European Polymer Journal*, (65), pp. 252-267.

Laftah, W. A., Hashim, S., Ibrahim, A. (2011). Polymer Hydrogels: A Review, *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, vol. 50, pp. 1475–1486.

Leal, F., Lipener, C.; Chalita, M.; Uras, R.; Campos, M.; Hofling-Lima, A. (2007). Lente de contato de material híbrido em pacientes com ceratocone e astigmatismo miópico composto. *Arq Bras Oftalmol*, 70, pp. 247-254.

Leitão, P., Ferreira, J., Medeiros, M., Amaral, A., Gonçalves, C., Serôdio, I. (2009). Estudo da Distribuição de Factores de Risco para o desenvolvimento de Doença Ocular Aguda em Portadores de Lentes de contacto. *Oftalmologia*, 33, pp. 109-115.

Lira, M., Santos, L., Azevedo, J., Yebra-Pimentel, E., Real Oliveira, M. (2008). The effect of lens wear on refractive index of conventional hydrogel and silicone-hydrogel contact lenses: a comparative study. *Contact Lens & Anterior Eye*, 31, pp. 89-94.

Lin CH; Cho HL; Yeh YH; Yang MC. (2015). Improvement of the surface wettability of silicone hydrogel contact lenses via layer-by-layer self-assembly technique. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 1; 136: pp. 735-743.

Lin L. and Zhong X. (2011). Surface-hydrophilic and protein-resistant tris(trimethylsiloxy)-3-methacryloxypropylsilane-containing polymer by the introduction of phosphorylcholine groups, *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, vol. 384, pp. 713– 719.

Li Xinming, et al. (2008). "Polymeric hydrogels for novel contact lens-based ophthalmic drug delivery systems: A review," *Contact Lens and Anterior Eye*, vol. 31, pp. 57-64.

Lopez-Aleman, A. & Refojo, M. (2000). Comparative study of the hydration of hydrophilic contact lenses by refractive index and gravimetry. *CLAO J.* 26, pp. 200-203.

Lowther, G. (1983). Lens dehydration: what are the problems and the management? *ICLC*. 10, 7.

McArthur SL, Mclean KM, ST. John HAW & Griesser HJ. (2001). XPS and Surface-MALDI-MS Characterisation of Worn HEMA-based Contact Lenses. *Biomaterials*; 22; pp. 3295-3304.

McDonnell, G. E. (2007). Antisepsis, Desinfection, and Sterilization.

Washington, USA: ASM Press.

Maldonado-Codina, C and Efron, N. (2011). "6.633 - Development of Contact Lenses from a Biomaterial Point of View – Materials, Manufacture, and Clinical Application," in *Comprehensive Biomaterials*, D. Editor-in-Chief: Paul, Ed., ed Oxford: Elsevier, pp. 517-541.

Mah, E., and Ghosh, R. (2013). *Thermo-Responsive Hydrogels for Stimuli-Responsive Membranes, Processes*, vol. 1, p. 238-262.

Marmo, J. & Browning, J. (2007). *Methods for sterilizing silicone hydrogel contact lenses*. US 20070104611 A1.

McCarty, C. & Taylor, H. (2002). A review of the epidemiologic evidence linking ultraviolet radiation and cataracts. *Dev Ophthalmol*, 35, pp. 21-31.

Medical Device Control Office, Department of Health, april, 2014.

Méijome JM. (2007). *Objective analysis of properties an material degradation in contact lens*. PhD Thesis. University of Minho.

Missel, P., Lang, J., Rodeheaver, D., Jani, R., Chowhan, M., Chastain, J. & Dagnon, T. (2009). *Design and evaluation of ophthalmic pharmaceutical products*. In: Florence, AT, Siepmann J. *Modern Pharmaceutics—Applications and Advances*. New York: Informa, pp. 101–189.

Morgan, Philip B.; Efron, Nathan. (2009). *Contact lens correction of presbyopia*. *Contact Lens & Anterior Eye* 32, pp. 191-192.

Munoz-Pinto, D., et al. (2012). *An approach for assessing hydrogel hydrophobicity*, Wiley Periodicals, pp. 2855-2860.

Musom Graphic Design (2015). Disponível Março 22, 2015, em <http://musom.marshall.edu/graphicdesign/ibooks/Ophthalmology>.

Myriam, Teresa Mayorca C. (2010). *Lentes de Contacto Terapéuticos, Fundamentos Teóricos*. *Revista Panamericana de Lentes de Contacto*.

Narayan, R. (2009). *Biomedical Materials*, Springer Science Business Media, LLC, pp. 80-90.

Nichols, J. & Berntsen, D. (2003). *The assessment of automated measures of hydrogel contact lens refractive index*. *Ophthalmic Physiol Opt*, 23, pp. 517-525.

Nicolson, P.C., et al. (1998). *Extended wear ophthalmic lens*. Google Patents.

Nogueira, N., Conde, O., Miñones, Trillo, M. and Miñones, J. Jr. (2012). *Characterization of poly (2- hydroxyethyl methacrylate) (PHEMA) contact lens using*

the Langmuir monolayer technique, *Journal of Colloid and Interface Science*, vol. 385, pp. 202–210.

Paradiso P., Santos L., Chu V., Serro A.P., Colaço R., Saramago B. (2015). Effect of plasma treatment on the performance of two drug-loaded hydrogel formulations for therapeutic contact lenses. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* 103(5), pp. 1059-1068.

Pal, K., Banthia, K., and Majumdar, K. (2009). Polymeric Hydrogels: Characterization and Biomedical Applications –A mini review, *Designed Monomers and Polymers*, vol.12, pp.197-220.

Peppas, N. (1991). Physiologically responsive hydrogels. *Journal of bioactive and Compatible Polymers*, 6, pp. 241-246.

Peppas, N., Bures, P., Leobandung, W. & Ichikawa, H. (2000). Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50, pp. 27-46.

Peppas, N. & Langer, R. (1994). New challenges in biomaterials. *Science*, 263, pp. 1715- 1720.

Pinto, T., Kaneko, T. & Pinto, A. (2010). *Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos*. 3.ed. São Paulo: Atheneu.

Pozuelo, J., et al. (2014). Oxygen and ionic transport in hydrogel and silicone-hydrogel contact lens materials: An experimental and theoretical study. *Journal of Membrane Science*. 452: pp. 62-72.

Preto, André Oliveira; Courrol, Lilia Coronato. (2011). *Óptica geométrica*, Scielo Editora Fap-Unifesp.

Read, M., Morgan, P. and Maldonado-Codina, C. (2009). Measurement Errors Related to Contact Angle Analysis of Hydrogel and Silicone Hydrogel Contact Lenses, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, pp. 662-668.

Robert, A., H. Wilson (2006). *Basic theory: Atomic force microscopy (AFM)*. Department of Chemistry, Northern Kentucky University.

Rosiak, K., Ulański, P., Pajewski, L., Yoshii, F. & Makuucjh, K. (1995). Radiation formation of hydrogels for biomedical purposes. Some remarks and comments. *Radial Phys. Chem.*, 46 (2), pp. 161-168.

Sandle, T. (2013). *Sterility, Sterilisation and Sterility Assurance for Pharmaceuticals*. Cambridge: Woodhead Publishing.

Serrano, Horacio; Rojas, Maria; Gorrochotegui, Myriam; Gorrochotegui,

Manuel (2009). Lentes de Contacto: Historia, Tipos y Complicaciones de su Uso.

Shifrin, Leonard G., Rich, William J. (1984) December. The contact lens industry: structure, competition and public policy.

Shily BG; DeRubeis MJ (1985). "The effects of wearing the Boston II gas-permeable contact lens on central corneal curvature." *Am J Optom Physiol Opt* 62(8): pp. 497-500.

Svitova, T. and Lin, M. (2011). Wettability conundrum: Discrepancies of soft contact lens performance in vitro and in vivo, *Eur. Phys. J. Special Topics*, vol. 197, pp. 295–303.

Tighe, B. (2000). Silicone hydrogel materials – How do they work?, in *Silicone Hydrogels: The Rebirth of Continuous Wear Contact Lenses*, D. Sweeney, Editor. Butterworth-Heinemann/BCLA: Oxford. pp. 1-21.

UPOOP (2016). União Profissional dos Ópticos Optometristas Portugueses. Disponível Abril 10, 2016, em UPOOP: <http://www.upoop.pt/defeitosvisao.html>.

Vogt, J., Nicolson P. C. (2001). "Soft contact lens polymers: an evolution," *Biomaterials*, vol. 22, pp. 3273-3283.

USA KINO (2016). Article: Measurement of contact angle and interface tension-method and ways. Disponível Agosto 11, 2016 em About USA KINO Industry Co.: <http://www.surface-tension.org/article/63.html>.

Wang Y., et al. (2008). Influence of water states in hydrogels on the transmissibility and permeability of oxygen in contact lens materials. *Applied Surface Science*, vol. 255, pp. 604-606.

Watcher, Paulo H., Oliveira, J., Azambuja, Alan A. (2002), *Biofísica para ciências biomédicas*. Porto Alegre.

Yañez F., Concheiro A., Alvarez-Lorenzo C. (2008). Macromolecule Release and Smoothness of Semi Interpenetrating PVP-pHEMA networks for Comfrotable Soft Contact Lenses. *Eur J Pharm Biopharm*, 69, pp: 1094-1103.

Yanoff, Myron; Duker, S. Jay. (2011) *Oftalmologia*. Rio de Janeiro: Elsevier Editora.

Yuchen H., Ketelson, H., Perry, S. (2013). Ethylene oxide-block-butylene oxide copolymer uptake by silicone hydrogel contact lens materials, *Applied Surface Science*, vol. 273, pp 472–477.