



UNIVERSIDADE BRASIL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA

AUGUSTO CELSO FRAGA DA SILVA TEIXEIRA

**ATIVIDADE BACTERICIDA E REPARAÇÃO TECIDUAL DE SCAFFOLDS A BASE
DE POLICAPROLACTONA: uma revisão sistemática.**

**BACTERICIDAL ACTIVITY AND TISSUE REPAIR OF POLYPROLACTONE-
BASED SCAFFOLDS: a systematic review.**

SÃO PAULO - SP

2022

AUGUSTO CELSO TEIXEIRA FRAGA

**ATIVIDADE BACTERICIDA E REPARAÇÃO TECIDUAL DE SCAFFOLDS A BASE
DE POLICAPROLACTONA: uma revisão sistemática.**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica da Universidade Brasil, como requisito para obtenção do título de Mestre.

Prof.^a orientadora: Dra. Fernanda Roberta Marciano.

SÃO PAULO - SP

2022

**Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da Universidade Brasil,
com os dados fornecidos pelo (a) autor (a).**

T264a

TEIXEIRA, Augusto Celso Fraga da Silva.

Atividade bactericida e reparação tecidual de arcabouços à base de Policaprolactona: uma revisão sistemática / Augusto Celso Fraga da Silva Teixeira -- São Paulo: Universidade Brasil, 2022.

45 f.: il.

Dissertação de Mestrado defendida no Programa de Pós-graduação do Curso de Engenharia Biomédica da Universidade Brasil. Orientação: Profa. Dra. Fernanda Roberta Marciano.

1. Policaprolactona. 2. Biomateriais. 3. Reparação tecidual. 4. Atividade bactericida. I. Marciano, Fernanda Roberta. II. Título.

CDD 610.28



**UNIVERSIDADE
BRASIL**

TERMO DE APROVAÇÃO

AUGUSTO CELSO FRAGA DA SILVA TEIXEIRA

**"ATIVIDADE BACTERICIDA E PREPARAÇÃO TECIDUAL DE ARCABOUÇOS À BASE DE
POLIPROLACTONA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA"**

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica da Universidade Brasil, pela seguinte banca examinadora:

Prof(a). Dr(a) Fernanda Roberta Marciano (presidente-orientadora)

Prof(a). Dr(a) Adriana Pavinatto da Costa (UNIVERSIDADE BRASIL)

Prof(a). Dr(a). Raimundo Nonato Cardoso Miranda Júnior (CENTRO UNIVERSITÁRIO SANTO AGOSTINHO/UNIFSA)

São Paulo, 13 de dezembro de 2022.
Presidente da Banca Prof.(a) Dr.(a) Fernanda Roberta Marciano

Houve alteração do Título: sim (X) não ():

ATIVIDADE BACTERICIDA E REPARAÇÃO TECIDUAL DE ARCABOUÇOS À BASE DE
POLICAPROLACTONA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Campus Itaqueia
Rua Carolina Fonseca, 584, Itaqueia - São Paulo/SP | 08230-030
Central de Relacionamento com o Aluno - 08007807070
www.ub.edu.br



**UNIVERSIDADE
BRASIL**

Termo de Autorização

Para Publicação de Dissertações e Teses no Formato Eletrônico na Página WWW do Respetivo Programa da Universidade Brasil e no Banco de Teses da CAPES

Na qualidade de titular(es) dos direitos de autor da publicação, e de acordo com a Portaria CAPES no. 13, de 15 de fevereiro de 2006, autorizo(amos) a Universidade Brasil a disponibilizar através do site <http://www.universidadebrasil.edu.br>, na página do respectivo Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu*, bem como no Banco de Dissertações e Teses da CAPES, através do site <http://bancodeteses.capes.gov.br>, a versão digital do texto integral da Dissertação/Tese abaixo citada, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira.

A utilização do conteúdo deste texto, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, fica condicionada à citação da fonte.

Título do Trabalho: "ATIVIDADE BACTERICIDA E REPARAÇÃO TECIDUAL DE ARCABOUÇOS À BASE DE POLIPROLACTONA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA"

Autor(es):

Discente: **Augusto Celso Fraga da Silva Teixeira**

Assinatura: Augusto Celso Fraga da Silva Teixeira

Orientador(a): **Prof.(a) Dr.(a) Fernanda Roberta Marciano**

Assinatura: Fernanda Marciano

Coorientador(a): **Prof.(a) Dr.(a)**

Assinatura: _____

Houve alteração do Título: sim () não ():

ATIVIDADE BACTERICIDA E REPARAÇÃO TECIDUAL DE ARCABOUÇOS À BASE DE
POLICAPROLACTONA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Data: 13/12/2022

DEDICATÓRIA

Primeiramente, dedico a DEUS sempre, por continuamente estar abençoando-me e permitindo-me a conquistar as vitórias planejadas e desejadas.

Também a minha linda família, em especial a esposa Karoline, meus pais Augusto e Idinea, meu irmão Dácio, e por fim e a mais especial, minha filha Isabela, por oportunizar a educação, serenidade, incentivo e razão das minhas conquistas.

AGRADECIMENTOS

A Profa. Fernanda Roberta Marciano primeiramente, pela paciência e compreensão imensurável, além de um grande exemplo de profissionalismo e humildade, e por permitir concluir um sonho profissional almejado por mim.

Aos meus amigos, Emigdio Nogueira, Raimundo Miranda, Carlos Luz e Kadson Kós, que de alguma forma me deram apoio e força para continuar a minha busca por conhecimento e crescimento profissional.

Aos professores e todo o grupo que compõem Universidade Brasil, inclusive os professores que tive o prazer de conhecer durante as matérias cursadas.

Além de todos que me apoiaram e estiveram ao meu lado para realização desta conquista.

SUMÁRIO

1	<u>INTRODUÇÃO</u>	11
2	<u>JUSTIFICATIVA</u>	13
3	<u>OBJETIVOS</u>	14
	3.1 <u>Objetivo geral</u>	14
	3.2 <u>Objetivos específicos</u>	14
4	<u>REFERENCIAL TEÓRICO</u>	15
	4.1 <u>Engenharia tecidual</u>	15
	4.2 <u>Biomateriais</u>	17
	4.3 <u>Policaprolactona</u>	21
5	<u>MATERIAL E MÉTODOS</u>	22
	5.1 <u>Delineamento do estudo</u>	22
	5.2 <u>Crítérios de elegibilidade</u>	23
	5.3 <u>Estratégia de busca</u>	23
	5.4 <u>Seleção dos estudos</u>	23
	5.5 <u>Avaliação da qualidade metodológica dos estudos</u>	24
	5.6 <u>Síntese dos dados</u>	24
6	<u>RESULTADOS</u>	25
7	<u>DISCUSSÃO</u>	33
8	<u>CONCLUSÃO</u>	38
	<u>REFERÊNCIAS</u>	39

RESUMO

A estrutura e função da pele são frequentemente danificadas por fatores como feridas crônicas, úlceras, incisões cirúrgicas rupturas e queimaduras. Dependendo da gravidade e do tamanho da lesão, ocorre perdas de água, sangue e infecções bacterianas, sendo necessário o uso de antibióticos para tratamento dessas lesões, porém pode resultar em uma crescente resistência medicamentosa nas populações bacterianas. Portanto o desenvolvimento de materiais a base de policaprolactona a fim de reduzir o uso de antibióticos e evitar a resistência, é atrativo a aplicação deste polímero biodegradável. Desta forma, objetivou-se neste estudo revisar a literatura acerca da utilização de nanofibras à base de PCL na área de engenharia de tecidos, visando avaliar sua atividade bactericida e de reparação tecidual. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados publicados entre 2016 e 2021, nos idiomas inglês e português sobre engenharia de tecidos, utilizando arcabouço à base de PCL sozinha ou em combinação a outro material onde as bases de dados utilizadas foram: PubMed, ScienceDirect, SciELO e LILASCS, onde resultou em 15 artigos selecionados após os critérios de inclusão e exclusão. Os resultados encontrados indicaram que a Policaprolactona (PCL) foi utilizada como base em todos scaffolds, sendo associada com outros biomateriais (quitosana, colágeno, ions de prata, gelatina entre outros), no qual foi observado que em todos obteve-se uma boa reparação tecidual, porém nem todos os biomateriais tiveram uma ação bactericida. Conclui-se que, apesar de todos os estudos mostrarem uma boa reparação tecidual, observou-se que a ação bactericida não aconteceu ou não era o foco das pesquisas selecionadas, contudo uma característica observada é de que os teste em humanos são poucos comumente realizados, sendo assim, necessário estudo voltados em aplicações em humanos afins de observar a atividade bactericida nesses scaffolds a base de PCL.

Palavras Chaves: Policaprolactona (PCL), biomateriais, reparação tecidual, atividade bactericida.

ABSTRACT

The structure and function of the skin is often damaged by factors such as chronic wounds, ulcers, surgical incisions, ruptures, and burns. Depending on the severity and size of the lesion, there is loss of water, blood, and bacterial infections, requiring the use of antibiotics to treat these lesions, but it can result in increasing drug resistance in bacterial populations. Therefore, the development of polycaprolactone-based materials to reduce the use of antibiotics and avoid resistance, the application of this biodegradable polymer is attractive. Thus, the objective of this study was to review the literature on the use of PCL-based nanofibers in tissue engineering, to evaluate their bactericidal and tissue repair activity. Randomized clinical trials published between 2016 and 2021 were included, in English and Portuguese on tissue engineering, using a PCL-based framework alone or in combination with other material where the databases used were: PubMed, ScienceDirect, SciELO and LILASCS, where it resulted in 15 articles selected after the inclusion and exclusion criteria. The results found indicated that Polycaprolactone (PCL) was used as a base in all scaffolds, being associated with other biomaterials (chitosan, collagen, silver ions, gelatin, among others), in which it was observed that in all of them a good repair was obtained. tissue, but not all biomaterials had a bactericidal action. It is concluded that, despite all the studies showing good tissue repair, it was observed that the bactericidal action did not happen or was not the focus of the selected research, however an observed characteristic is that the tests in humans are rarely performed, therefore, a study aimed at human applications is necessary to observe the bactericidal activity in these PCL-based scaffolds.

Keywords: Polycaprolactone (PCL), biomaterials, tissue repair, bactericidal activity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura química da Policaprolactona.....	14
Figura 2 - Fluxograma com os critérios de busca eletrônica nas bases de dados	17

LISTA DE ABREVIATURAS

PCL	Policaprolactona
MEC	Matrizes Extracelulares
PLA	Polilactídeo
PLGA	Poli ácido láctico-co-glicólico
PU	Poliuretano
EUA	Estados Unidos da América
a.C.	Antes de Cristo
HA	Hidroxiapatita
PCs	Polímeros Condutores
PANI	Polianilina
HC	Hidrolisado de Colágeno
AF	Ácido Ferrúlico
PEG	Poli(etileno)glicol
GeIMA	Gelatina Metacrilóil
MEP	Matriz extracelular de placenta
ETZ	Estreptozotocina
MPMs	Metaloproteases de Matriz
PPY	Polipirrol
FDA	Food and Drug Administration
LFFO	Lipofosfonoxina
QUI	Quitosana
CUR	Curcumina
OQ	Oligômeros de Quitosana
SDP	Sulfadiazina de Prata
CAN	Nanofibra de Canela

Gel	Gelatina
GO	Gama Orizanol
PCL-AgNPs	Policaprolactona de prata
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
OCEBM	Oxford Centre for Evidence-Based Medicine
GRADE	Levels of Evidence e pelo Grading of Recomendations Assessment, Development, and Evaluation

1 INTRODUÇÃO

A estrutura e função da pele são frequentemente danificadas por vários fatores, como feridas crônicas, úlceras de pé diabético, incisões cirúrgicas, rupturas e queimaduras. Este tecido único após a exposição a essas ameaças externas mostra diferentes reações dependendo da gravidade da lesão e do tamanho da área lesada. Quando se perde mais de um centímetro de pele, o enxerto de pele é necessário para evitar infecções bacterianas, perdas de água e sangue e formação de cicatrizes extensas (NEJADDEHBASHI et al., 2020).

Em resposta à lesão ou como processo de recuperação ou cicatrização, a principal prioridade é interromper a hemorragia, evitar perda excessiva de sangue e prevenir infecção microbiana por infiltração de células imunes, como neutrófilos ou macrófagos. Mais importante ainda, é fundamental restaurar a função do tecido ou célula danificada por meio de uma cura rápida (CHAUDHARI et al., 2016).

As infecções microbianas são um grande desafio para a saúde pública e as complicações estão crescendo rapidamente devido a resistência a antibióticos, em particular no que diz respeito à cicatrização de feridas (DE PAULA et al., 2018). Uma infecção microbiana pode prolongar ou prejudicar o processo de cicatrização da ferida, levando à morbidade do tecido e, dependendo da gravidade da infecção (VEIGA; SCHNEIDER, 2013).

A presença de um organismo infeccioso no tecido provoca uma série de respostas vasculares e celulares denominadas inflamação. Em resposta à presença de micróbios, a microcirculação regional sofre uma série de alterações destinadas a fornecer elementos do sistema imunológico ao local. Incluindo vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular para permitir que leucócitos e proteínas da fase aguda acessem o local da infecção, que são atraídos para o local em grande número, em resposta a quimioatraentes endógenos e exógenos (produtos bacterianos). Os leucócitos são ativados no local da infecção e aumentam o uso de oxigênio e energia do substrato (LAWAL et al., 2017).

O uso de antibióticos, como fonte de tratamento para essa infecção, pode resultar em uma crescente resistência a medicamentos, que está associada ao aumento da morbimortalidade e, portanto, deve ser evitada quando possível. O outro fator que alimenta a resistência aos antibióticos é a evolução e disseminação dos fatores de resistência nas populações bacterianas. A prescrição excessiva de

antibióticos pelos médicos para sintomas que em muitos casos podem não ser causados por bactérias historicamente tem sido uma dessas políticas problemáticas. Regimes de tratamento excessivamente longos ou inadequados também podem, em alguns casos, exercer pressão evolutiva desnecessária sobre as bactérias (FAIR; TOR, 2014).

Portanto, o desenvolvimento de materiais com a capacidade de reduzir significativamente a administração de antibióticos e evitar infecções por bactérias altamente resistentes a antibióticos é altamente desejável. Nesse contexto, polímeros degradáveis com propriedades mecânicas, biológicas e químicas ajustáveis e facilidade de fabricação podem ser atrativos para as aplicações mencionadas (DE PAULA et al., 2018).

A aplicação desses materiais como suportes para agentes bactericidas tem sido relatada em diversas patentes desde a década de 1970 (COSTA et al., 2015). Existem já diversos revestimentos de feridas, no entanto há ainda muitos materiais e métodos a serem explorados, uma vez que os pesquisadores continuam investigando novos sistemas ou melhorando os já existentes (VEIGA; SCNEIDER, 2013).

A policaprolactona (PCL) tem sido utilizada em um amplo espectro de aplicações de engenharia de tecidos e apresentou propriedades únicas, tornando-a um bom candidato para engenharia de tecidos de pele ou curativo. A principal vantagem da PCL são suas características mecânicas e de manuseio adequadas, enquanto a principal desvantagem é sua hidrofobicidade que impede o processo de cicatrização. Para superar esse problema e preparar um ambiente hidrofílico com propriedades antibacterianas, inúmeros biomateriais como agentes bacterianos têm sido adicionados à PCL para a fabricação de curativos estáveis e eficientes (NEJADDEHBASHI et al., 2020).

A partir disso surgiu o questionamento: A fabricação de nanofibras à base de PCL possui capacidade bactericida e reparação tecidual para aplicação em feridas?

2 JUSTIFICATIVA

Esta pesquisa justifica-se uma vez que, todos os órgãos e tecidos internos e externos do corpo humano que sofrem lesões estão expostos a inúmeros agentes agressores, como as infecções microbianas. A presença de uma infecção microbiana na lesão pode prolongar severamente o processo de reparação tecidual, tornando-se um grande desafio para a saúde pública, acarretando em aumento dos custos com assistência médica, da resistência a antibióticos e, principalmente, altas taxas de morbimortalidade.

Nesse contexto, a engenharia de tecidos vem com o objetivo de desenvolver substitutos biológicos para reproduzir uma nova matriz extracelular que foi destruída, sem estimular qualquer resposta imune. O uso de biopolímeros como a PCL têm sido cada vez mais estudados para regeneração tecidual em lesões de pele, com diversos estudos comprovando sua eficácia. Contudo, ainda existem poucos estudos analisando o potencial bactericida e de reparação tecidual desse biomaterial, sem que seja necessário a adição de um fármaco.

Dessa forma, visando um tratamento mais adequado de lesões cutâneas, este trabalho pretende contribuir com evidências a respeito do desenvolvimento de um futuro tratamento com implantes de nanofibras à base de PCL, que permitirão um maior controle da produção das células de reparo. Além disso, os resultados desta pesquisa contribuirão para pesquisas relacionadas ao processamento e desenvolvimento de novos materiais visando aplicações na área médica, utilizando membranas poliméricas biocompatíveis.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Revisar a literatura acerca da utilização de scaffolds à base de PCL na área de engenharia de tecidos, visando avaliar sua atividade bactericida e de reparação tecidual.

3.2 Objetivos específicos

- Identificar os biomateriais mais utilizados como agentes bactericidas em *scaffolds* à base de PCL;
- Relatar os biomateriais com maior potencial bactericida e reparação tecidual;
- Identificar possíveis fragilidades nas nanofibras de PCL para aplicação em reparação tecidual de feridas.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 Engenharia tecidual

A falência de órgãos e a perda de tecidos respondem por cerca de metade do custo médico nos Estados Unidos, resultando em cerca de 8 milhões de dólares para procedimentos cirúrgicos e 40 a 90 milhões de dólares em diárias hospitalares por ano para tratamento. A engenharia de tecidos ou medicina regenerativa é um campo multidisciplinar e interdisciplinar que visa desenvolver substitutos biológicos funcionais que restaurem, mantenham ou melhorem a função do tecido combinando um andaime, células e moléculas biológicas (GUO; MA, 2018).

Nos últimos anos, o campo da engenharia de tecidos regenerativos surgiu como uma plataforma padrão ouro para o desenvolvimento de tecidos artificiais e regeneração de órgãos, para resolver os principais problemas relacionados à saúde em humanos. Múltiplas disciplinas, como biologia celular, pesquisa de biomateriais, bioengenharia, etc., têm contribuído para os avanços florescentes da engenharia de tecidos.

Embora ainda em seu estágio de preparação, a engenharia de tecidos é capaz de enfrentar os riscos envolvidos no transplante de órgãos e nos implantes de órgãos artificiais. Porém, com uma abrangência limitada dos tecidos, gerados a partir desse processo, há muito a ser feito na área para expandir suas aplicações clínicas a serviço da humanidade (SHARMA et al., 2019).

A pele é a barreira entre o ambiente interno e externo e é o maior órgão do corpo humano. Devido à presença de células-tronco, a epiderme ferida é capaz de estimular a autorregeneração, porém, em caso de lesões profundas e queimaduras, o processo de cicatrização não é adequado, levando a uma ferida crônica. Qualquer perda de pele de espessura total com mais de 4 cm de diâmetro necessita de enxerto para seu tratamento. Além disso, muitas feridas crônicas não cicatrizam, o que pode causar amputações e mortalidade. Os procedimentos cirúrgicos disponíveis para a cicatrização da pele costumam ter disponibilidade limitada de tecido de doador saudável. O uso de tecido estranho fornece um substituto; no entanto, também representa um risco de infecção e rejeição imunológica (VIG et al., 2017).

Uma das alternativas encontradas para o desenvolvimento desses substitutos são as estruturas tridimensionais, também chamadas de matrizes porosas, ou ainda,

scaffolds, que norteiam o tecido fornecendo o suporte inicial que permitam a aderência, proliferação e diferenciação das células, formando assim uma matriz extracelular, que mantém a integridade estrutural do tecido. Os tecidos do corpo humano são compostos fundamentalmente pelas células, pelas matrizes extracelulares (MEC) que permitem a proliferação e diferenciação celular, e pelos fatores de crescimento. Portanto, para se ter um substituto biológico eficaz, as estruturas tridimensionais porosas mimetizam as MEC, ou seja, o ambiente natural onde as células se organizam nos tecidos (LEITE; MARINHO; FOOK, 2016).

Para desenvolver esses *scaffolds*, é crucial ter moléculas que possam melhorar, impulsionar ou promover ambientes específicos. Tem sido mostrado que a formação e regeneração de tecidos pode ser aumentada pela distribuição localizada de agentes bioativos (por exemplo, fatores de crescimento). Através de métodos de encapsulamento, a estrutura e a atividade biológica de tais moléculas bioativas podem ser preservadas para serem liberadas no local alvo. A formação de portadores adequados depende em grande parte das características da molécula de carga, como a afinidade da água e o peso molecular (AGUILAR et al., 2018).

Os *scaffolds* combinam várias funções, incluindo a biocompatibilidade com os tecidos do hospedeiro, taxa de biodegradação ajustável e produtos de degradação atóxicos e porosidade adequada para o transporte de nutrientes e resíduos, resistência mecânica e esterilização. Os polímeros possuem grande flexibilidade de processamento, biocompatibilidade e biodegradabilidade, portanto, são um dos biomateriais de *scaffold* mais amplamente utilizados. Polímeros naturais, como quitosana, gelatina, colágeno e alginato, e polímeros sintéticos, incluindo polilactídeo (PLA), poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), policaprolactona (PCL), poli (sebacato de glicerol) e poliuretano (PU) são os biomateriais dominantes como *scaffolds* para a engenharia de tecidos (GUO; MA, 2018).

No entanto, o principal desafio na engenharia de tecidos é justamente a fabricação de *scaffolds* que possam imitar a estrutura e a função biológica do ambiente natural do corpo o mais próximo possível, além de desenvolver biomateriais bioativos que possam aumentar a proliferação celular e orientar a diferenciação das células. Por isso, várias técnicas, incluindo secagem por congelamento, fundição por solvente, lixiviação de porogênio, eletrofiação e fabricação de forma livre sólida têm sido exploradas para fabricar estrutura de base, que fornece modelo e suporte para fixação e proliferação celular (JAISWALL, 2016).

4.2 Biomateriais

O termo biomaterial foi definido na Conferência do Instituto Nacional de Desenvolvimento de Consenso em Saúde como qualquer substância ou combinação de substâncias, naturais ou não, que não sejam drogas ou fármacos, utilizadas em aplicações biomédicas e que interagem com sistemas biológicos, que tratam, aumentam ou substituem quaisquer tecidos, órgãos ou funções do corpo (OLIVEIRA et al., 2010; RODRIGUES, 2013).

O uso de biomateriais no corpo humano não é recente, e sua aplicação foi notada na pré-história. Os restos mortais de um ser humano encontrado perto de Kennewick, Washington, EUA (muitas vezes referido como o "Homem de Kennewick") datados de 9.000 anos apresentavam uma ponta de lança incrustada no quadril. Esse indivíduo, descrito pelos arqueólogos como uma pessoa alta, saudável e ativa, perambulou com esse implante pela região hoje conhecida como sul de Washington. Aparentemente ele havia se curado e não impediu significativamente sua atividade. Apesar de ter pouca semelhança com os biomateriais modernos, esse implante de material estranho foi "tolerado" pelo organismo humano (RATNER et al., 2004).

Há registros também do uso de suturas de linho e ouro no Antigo Egito (2.000 a.C.) e de intestino de gatos, na Europa, durante a Idade Média, assim como de dentes artificiais feitos de conchas pelos maias (600 a.C.), de ferro pelos franceses (200 a.C.) e de ouro e madeira pelos romanos, chineses e astecas. Substitutos ósseos feitos de madeira também foram encontrados no Antigo Egito e na Europa, na Idade Média, com eficiente ósteointegração (PIRES; BIERHALZ; MORAES, 2015).

Historicamente, a seleção do material baseava-se na disponibilidade e na engenhosidade do indivíduo fazendo e aplicando a prótese. No início do século XX, materiais derivados naturalmente começaram a ser substituídos por polímeros sintéticos, cerâmicas e ligas metálicas, que proporcionavam melhor desempenho, maior funcionalidade e mais reprodutibilidade do que suas contrapartes naturalmente derivadas. Estes avanços levaram a um aumento pronunciado na gama de uso e na eficácia dos biomateriais, como resultado do qual milhões de vidas foram salvas ou melhoradas por dispositivos como stents vasculares, restaurações dentárias, quadris artificiais e lentes de contatos (HUEBSCH; MOONEY, 2009).

Durante as décadas de 1960 e 1970, uma primeira geração de biomateriais foi desenvolvida para uso rotineiro como implantes e dispositivos médicos. Inicialmente, o desenvolvimento de implantes com melhor desempenho baseou-se em uma tentativa e erro, pois pouco se sabia sobre as ciências dos materiais e as interações biológicas. Os implantes geralmente consistiam de materiais usados para produtos de base, não necessariamente abordando aspectos relacionados à biocompatibilidade. O objetivo da pesquisa inicial de biomateriais foi realizar uma combinação apropriada de propriedades químicas e físicas para combinar com as do tecido substituído com uma resposta mínima de corpo estranho no hospedeiro (HOLZAPFEL et al., 2013).

Em 1984, o campo dos biomateriais havia começado uma mudança na ênfase de alcançar exclusivamente uma resposta tecidual bioinerte. Uma segunda geração de biomateriais foi desenvolvida para ser bioativa. Nesse período, os materiais bioativos haviam atingido o uso clínico em diversas aplicações ortopédicas e odontológicas (HENCH; THOMPSON, 2010).

Cerâmicas sintéticas de hidroxiapatita (HA) começaram a ser rotineiramente usadas como substituições para quadris, joelhos, dentes, tendões e ligamentos e reparo para doença periodontal, reconstrução maxilofacial, aumento e estabilização do osso maxilar, fusão espinhal e reparo ósseo após a cirurgia do tumor. A presença de revestimentos de HA moderadamente solúveis levou a uma resposta tecidual (denominada osteocondução) onde o osso cresceu ao longo do revestimento e formou uma interface mecanicamente forte (HENCH, 2005).

Vidros bioativos e vitrocerâmicas, baseados na formulação original 45S5 Bioglass, estavam sendo usados como próteses de orelha média para restaurar a cadeia ossicular e tratar a perda auditiva condutiva e como implantes de manutenção da crista endóssea para preservar a crista alveolar da reabsorção óssea que se segue à extração dentária. O vidro-cerâmica bioativo A/W, mecanicamente forte e resistente, desenvolvido na Universidade de Kyoto, foi usado para a substituição de vértebras em pacientes com tumores da coluna vertebral (HENCH; THOMPSON, 2010).

Na década de 1990, compostos bioativos, como partículas de HA em uma matriz de polietileno, Hapex, desenvolvidos pelo Professor Bonfield no Centro Interdisciplinar de Pesquisa em Materiais Biomédicos, Queen Mary e Westfield College, Universidade de Londres, tornaram-se importantes na reparação e substituição de ossos no ouvido médio (REA; BEST; BONFIELD, 2004).

Os avanços nos últimos anos levaram ao desenvolvimento de biomateriais de terceira geração. Com a introdução de novos conceitos em biologia molecular nos anos 2000, uma compreensão diferenciada da biocompatibilidade evoluiu lentamente. Modificações moleculares estão sendo feitas em sistemas poliméricos reabsorvíveis para induzir interações específicas com integrinas celulares e, assim, direcionar a proliferação celular, diferenciação e produção e organização da MEC. Óculos bioativos de terceira geração e espumas porosas hierárquicas estão sendo projetados para ativar genes que estimulam a regeneração de tecidos vivos (HOLZAPFEL et al., 2013; HENCH; THOMPSON, 2010).

Os biomateriais podem ser classificados de acordo com a sua origem, sendo biológicos (autógenos/paciente; alógenos/doador; ou xenógenos/animal) ou sintéticos/aloplásticos (metais, cerâmicos e polímeros), ou através da resposta induzida ao meio biológico. Os materiais bioativos possuem a capacidade de interagir intimamente com o tecido biológico (bioadesão), diferentemente dos materiais bioinertes e bioabsorvíveis, onde a resposta induzida por esses materiais se dá por meio da formação de uma camada de tecido fibroso entre o material e o tecido biológico, impossibilitando assim, a interação direta entre material e tecido, o que poderá acarretar em instabilidades e falhas (SINHORETI; VITTI; CORRER-SOBRINHO, 2013).

O processo do desenvolvimento de um biomaterial se inicia com a identificação de sua necessidade para uma determinada aplicação, que pode ser o tratamento de uma doença, a substituição de um órgão ou o uso meramente cosmético. Em seguida, dá-se o projeto e síntese dos materiais para testes diversos (quanto à composição, estrutura, propriedades mecânicas, toxicologia, biorreação ao material, bioestabilidade) e, com base da escolha dos que se mostrarem mais apropriados, faz-se a fabricação seguida da esterilização e embalagem do biomaterial que é, então, encaminhado para testes mais detalhados de toxicologia, biointeração *in vitro* e *in vivo* (PIRES; BIERHALZ; MORAES, 2015).

Posteriormente, são enfocados aspectos regulatórios relacionados à pré-aprovação no mercado, aos estudos clínicos iniciais, à triagem clínica e ao acompanhamento de longo prazo. O desenvolvimento tem sequência mesmo após a aprovação e uso clínico do biomaterial, com a análise e registro de *explants* extraídos de pacientes visando o entendimento de eventuais falhas para sua correção (PIRES; BIERHALZ; MORAES, 2015).

Uma das vantagens em se utilizar materiais sintéticos é evitar a coleta de outros materiais autogênicos para enxerto, como ossos, músculos e gordura. O tempo total necessário para a cirurgia é reduzido e também a extensão da ferida cirúrgica. A utilização de materiais sintéticos evita o uso de enxertos com tecidos alogênicos a partir de um banco de tecidos. Outra vantagem associada aos biomateriais é que são fabricados sob condições controladas e suas composições químicas são bem conhecidas e os materiais estão disponíveis em qualquer tempo e quantidade, considerando que as grandes reconstruções ou reoperações podem limitar o uso de enxertos autogênicos, evitando a morbidade dos doadores, a deformidade de crescimento, as dores e a reabsorção (MAIA et al., 2010).

A condução elétrica de biomateriais com base em nanotubos de carbono, grafeno e partículas metálicas (por exemplo, nanopartículas de ouro) foram amplamente investigadas em aplicações de biossensores e de engenharia de tecido ósseo devido à sua alta condutividade elétrica e resistência à tração nos últimos anos. No entanto, existem desvantagens incluindo a não-biodegradabilidade, questões de toxicidade *in vivo* de longo prazo incerta e a distribuição não homogênea das partículas condutoras no sistema composto que restringiu seu uso generalizado e eficaz (HOPLEY et al., 2014; GOENKA; SANT; SANT, 2014; NAIR et al., 2017).

Portanto, a escolha de um material para ser usado como biomaterial depende da análise de uma série de requisitos que devem ser encontrados. Nesse sentido, a biocompatibilidade (efeito do ambiente orgânico no material e efeito do material no organismo), a biodegradabilidade (fenômeno em que o material é degradado ou solubilizado em fluidos tissulares, desaparecendo do sítio de implantação), bem como a velocidade de degradação do material são características desafiadoras para o desenvolvimento e fundamentais para a escolha de um biomaterial (OLIVEIRA et al., 2010; RODRIGUES, 2013).

Para solucionar esse problema, polímeros condutores (PCs) como uma nova geração de materiais orgânicos exibiram propriedades elétricas e ópticas que se assemelham a metais e semicondutores inorgânicos, mas também mostram propriedades interessantes incluindo facilidade de síntese e flexibilidade no processamento (OUYANG et al., 2018; CHECKOL et al., 2018).

A natureza suave dos polímeros condutores orgânicos fornece melhor compatibilidade mecânica e sintonia estrutural com células e órgãos do que materiais eletrônicos convencionais inorgânicos e metálicos. PCs como polianilina (PANI),

polipirrol (PPY) e politiofeno e seus derivados e compostos são biomateriais atraentes devido à sua biocompatibilidade, síntese fácil e modificação simples, e sua capacidade de controlar eletronicamente uma gama de propriedades físicas e químicas por (a) técnicas de funcionalização de superfície e (b) o uso de uma ampla gama de moléculas que podem ser aprisionadas ou usadas como dopantes (GUO; MA, 2019).

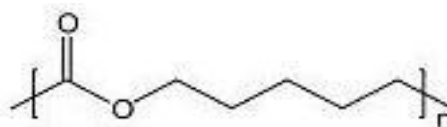
Essas propriedades vantajosas os tornam atraentes em muitas aplicações biomédicas, incluindo sistemas de entrega de drogas, músculos artificiais, bioatuadores, biossensores, registro neural e engenharia de tecidos. Os PCs não são apenas biocompatíveis, mas também podem promover atividades celulares, incluindo adesão celular, migração, proliferação, diferenciação e secreção de proteínas na interface polímero-tecido com ou sem estímulos elétricos (HARRIS; WALLACE, 2017; KAUR et al., 2015).

Foi descoberto que biomateriais contendo PCs podem aumentar significativamente a adesão celular e a proliferação de uma série de células, como fibroblastos L929, mioblastos C2C12, células PC12, células RSC96 de Schwann, H9c2 células cardíacas, cardiomiócitos primários, células MC3T3-E1 e células-tronco mesenquimais (ZHAO et al., 2017; BALINT; CASSIDY; CARTMELL, 2014).

4.3 Policaprolactona

A policaprolactona (PCL) é um polímero semicristalino alifático, com temperatura de fusão variando entre 59 e 64 ° C (ou seja, acima da temperatura corporal) e temperatura de transição vítrea de -60 ° C. Assim, à temperatura fisiológica, o PCL semicristalino atinge um estado borrachento resultando em sua alta tenacidade e propriedades mecânicas superiores (alta resistência, elasticidade dependendo de seu peso molecular) (DWIVEDI et al., 2020) (Figura 1).

Figura 1. Estrutura química da Policaprolactona (PCL).



Poly(caprolactone) (PCL)

Fonte: AGARWAL; WENDORFF; GREINER, 2008.

A principal propriedade da PCL é a sua biodegradabilidade, em decorrência de micróbios e enzimas que proporcionam degradação enzimaticamente no corpo. Portanto, ela pode ser usada como biomaterial implantável, para distribuição de medicamentos, como suporte para reparo de tecidos, etc (HUSKIC; PULKO, 2015).

A possibilidade de processar PCL como material termoplástico convencional devido à sua alta solubilidade em um grande número de solventes orgânicos permite a produção de dispositivos muito diferentes, como fibras eletrofiadas, nanoesferas e estruturas porosas. Em relação às nanopartículas de PCL, algumas características, como tamanho, forma e potencial zeta, influenciam fortemente a degradação e liberação de compostos ativos (ZANETTI et al., 2019).

A PCL apresenta uma lenta taxa de degradação (mais de dois anos *in vivo*) e maior módulo de elasticidade quando comparado com outros poliésteres biodegradáveis aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA). Além disso, os produtos de degradação de PCL são facilmente reabsorvidos através de vias metabólicas e não produzem ambientes ácidos locais (MACEDO et al., 2012).

A escala de tempo de degradação do polímero é também compatível com o tempo necessário para a regeneração de tecidos (GÓMEZ-LIZÁRRAGA et al., 2017). É atóxico e compatível com o tecido, portanto, amplamente utilizado como suturas reabsorvíveis, como suportes em terapia regenerativa e em aplicações de fornecimento de drogas (DWIVEDI et al., 2020).

Foi reportado que nanofibras de PCL-prata (PCL-AgNPs) produzidas pelo método de eletrofiação mostraram efeito antibacteriano bom contra vários microrganismos Gram-positivos e negativos associados a infecções por resistência a drogas, apesar da baixa concentração de prata, podendo ter um alto potencial para aplicações médicas focadas no controle de infecções por resistência a drogas (LÓPEZ-ESPARZA et al., 2016).

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo de revisão sistemática sobre a atividade bactericida e de reparação tecidual de Scaffolds à base de PCL. Esta revisão seguiu as diretrizes

propostas pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) para a descrição das etapas da revisão.

5.2 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados publicados entre 2016 e 2022, nos idiomas inglês e português sobre engenharia de tecidos, no qual a reparação tecidual de feridas foi obtida utilizando um arcabouço à base de PCL sozinha ou em combinação com outros biomateriais, moléculas ou células-tronco. Os estudos foram considerados elegíveis ao incluir os resultados que avaliam a atividade bactericida e de reparação tecidual.

Foram excluídos estudos qualitativos, revisões, relatos de caso, artigos de opinião, protocolos de pesquisa, projetos multicêntricos, não disponíveis na íntegra, publicados em outras línguas que não o inglês e português, teses e dissertações.

5.3 Estratégia de busca

As buscas foram realizadas utilizando as bases de dados eletrônicas PubMed, ScienceDirect, SciELO e LILACS. Nenhuma restrição foi imposta quanto ao tipo de biomateriais, moléculas ou componentes celulares que foram combinados com a PCL. Durante a busca na literatura, usamos as seguintes palavras-chave: “polycaprolactone scaffold”, “tissue engineering”, “wound healing”, “bactericidal activity”, combinados com o termo booleano “AND” e “OR”, da seguinte forma: (((polycaprolactone scaffold) OR (PCL)) AND (tissue engineering) AND (wound healing) OR (bactericidal activity)).

5.4 Seleção dos estudos

A seleção do estudo foi conduzida por dois pesquisadores, que revisaram independentemente o título, o resumo e o texto completo de todos os artigos encontrados durante a pesquisa bibliográfica. Os artigos elegíveis foram selecionados seguindo os critérios de inclusão e exclusão. Discordâncias sobre a validade dos achados foram resolvidas por discussão até o consenso. Utilizou-se o software online EndNote nesta etapa para disposição dos dados encontrados.

5.5 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos

A qualidade metodológica da evidência dos estudos identificados em humanos e animais foi avaliada pelo *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) Levels of Evidence* e pelo *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)*, respectivamente.

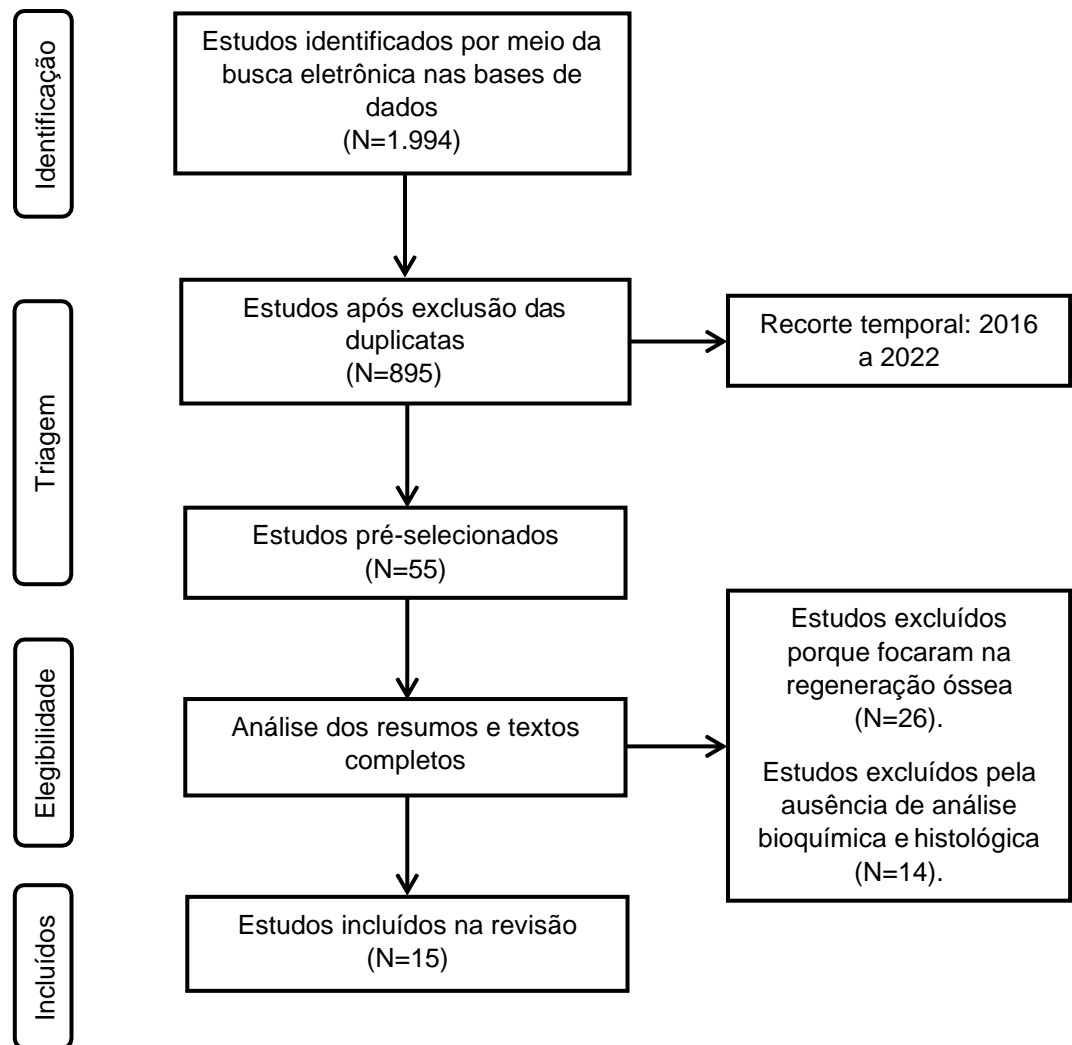
5.6 Síntese dos dados

Foram extraídas as seguintes informações dos estudos incluídos: autores, ano de publicação do trabalho, país de origem, o desenho do estudo (ensaio clínico randomizado), objetivos, análise *in vivo* ou *in vitro*, biomateriais que foram usados para a reparação tecidual de feridas e conclusões.

6 RESULTADOS

Um total de 895 estudos foram encontrados após a remoção de duplicatas e 55 preencheram os critérios de inclusão. Destes, 49 foram excluídos pelos seguintes motivos: foco na regeneração óssea (N=26), ausência de análises histológicas e mecânicas (N=14). No total, 15 estudos foram incluídos na revisão (Figura 2).

Figura 2. Fluxograma com os critérios de busca eletrônica nas bases de dados



6.1 Amostra e caracterização dos estudos

Dos 15 artigos selecionados para esta revisão, todos estavam na língua inglesa (100%). O país com maior número de publicações acerca do tema foi o Irã (N=5), com 33,34%, seguido da Índia (N=2), com 13,32%. Alemanha, Austrália, Brasil, Egito,

República Tcheca, Taiwan e Vietnã representaram 13,32% das publicações cada um (N=2). O modelo animal mais comum usado foi ratos de laboratório (N=8; 53,28%).

As fontes celulares descritas nos estudos eram mais heterogêneas. Três estudos utilizaram culturas de células de fibroblastos de ratos (HO et al., 2021; SALEHI et al., 2020; KUMAR et al., 2019). Dois estudos utilizaram fibroblastos humanos (FAMIHIRAD et al., 2021; NEJADDEHBASHI et al., 2020). Dois estudos utilizaram queratinócitos humanos (CHONG et al., 2019; WEI et al., 2019). Quatro estudos utilizaram fibroblastos e queratinócitos humanos (DO PHAM et al., 2021; RAMESHBABU et al., 2018). Um estudo utilizou melanócitos (AHMED et al., 2021). Um estudo utilizou células estromais mesenquimais derivadas da geleia de Wharton (JAFARI et al., 2020). Outro estudo utilizou células formadoras de osso (DE PAULA et al., 2018). Os demais estudos utilizaram apenas amostras de pele (HAJILOU; FARAHPOUR; HAMISHEHKAR, 2020) ou tendão (REIFENRATH et al., 2020) dos animais.

Em relação às espécies das quais as células foram derivadas, a maioria dos estudos utilizou células humanas (N=11; 72,60%) (AHMED et al., 2021; DO PHAM et al., 2021; FAMIHIRAD et al., 2021; JAFARI et al., 2020; NEJADDEHBASHI et al., 2020; CHONG et al., 2019; WEI et al., 2019; DE PAULA et al., 2018; RAMESHBABU et al., 2018), no entanto, células de ratos também foram utilizadas (N=4; 26,64%) (HO et al., 2020; SALEHI et al., 2020; KUMAR et al., 2019).

6.2 Biomateriais

Os biomateriais mais comuns usados em combinação com a PCL para a criação de *scaffolds* foram quitosana (N=4; 26,64%) (FAHIMIRAD et al., 2021; HAJILOU; FARAHPOUR; HAMISHEHKAR, 2021; HO et al., 2021; REIFENRATH et al., 2020) e colágeno (N=3; 18,75%) (CHONG et al., 2019; KUMAR et al., 2020; WEI et al., 2019). Outros materiais usados para a criação dos *scaffolds* foram magnetita/íons de prata (Ag) (AHMED et al., 2021), lipofosfonoxina (LFFO) (DO PHAM et al., 2021), gelatina (JAFARI et al., 2020), sulfadiazina de prata (SDP) (NEJADDEHBASHI et al., 2020), canela/gelatina (SALEHI et al., 2020), polietilenoglicol (PEG)/gelatina metacrilóil (GelMA) (DE PAULA et al., 2018) e matriz extracelular derivada de placenta (RAMESHBABU et al., 2018).

Quadro 1. Características dos estudos incluídos.

Autor/ano	País	Objetivo	Modelo / Fonte celular	Biomateriais / Método de fabricação	Avaliação mecânica / histológica	Testes <i>in vitro</i> / <i>in vivo</i>	Conclusão
Ahmed et al. (2021)	Egito	Produzir nanopartículas de magnetita dopadas com diferentes concentrações de íons de prata (Ag) antimicrobianos e incorporadas aos <i>scaffolds</i> de nanofibras eletrofiadas de PCL.	Ratos / Melanócitos humanos	Magnetita, Ag e PCL / Eletrofição	Sim / Sim	Sim / Sim	Os resultados implicam em um excelente potencial dessas nanofibras compostas para uso como curativos para feridas como para atividade bactericida, principalmente contra <i>Escherichia coli</i> e <i>Staphylococcus aureus</i> .
Do Pham et al. (2021)	República Tcheca	Produzir curativos à base de PCL com lipofosfonoxina (LFFO) para demonstrar sua atividade antibacteriana e reparo de feridas.	Camundongos / Fibroblastos e queratinócitos dérmicos humanos e amostras de pele dos animais	LFFO e PCL / Eletrofição	Sim / Sim	Sim / Sim	O curativo antibacteriano composto à base de NANO/LPPO reduz a carga bacteriana e promove o reparo da pele, com potencial para tratar feridas em ambientes clínicos.
Fahimirad et al. (2021)	Irã	Fabricar membranas compostas de PCL/quitosana (QUI)/curcumina (CUR) para investigar a atividade antibacteriana, antioxidante e os efeitos da citotoxicidade em células epidérmicas humanas.	Ratos / Fibroblastos dérmicos humanos e amostras de pele dos animais	Quitosana, curcumina e PCL / Eletrofição	Sim / Sim	Sim / Sim	As nanofibras de PCL/QUI/CUR levaram a uma melhora significativa do processo de cicatrização bem organizado completo em feridas infectadas por <i>S. aureus</i> resistente à metilicina.

(continua...)

Quadro 1. Características dos estudos incluídos (continuação).

Autor/ano	País	Objetivo	Modelo / Fonte celular	Biomateriais / Método de fabricação	Avaliação mecânica / histológica	Testes <i>in vitro</i> / <i>in vivo</i>	Conclusão
Hajilou, Farahpour e Hamishehkar (2020)	Irã	Projetar e avaliar um curativo baseado em uma nanofibra de PCL revestida com gama orizanol (GO) e quitosana (QUI) em modelo de camundongo.	Camundongos / Amostras de pele dos animais	GO, QUI e PCL / Eletrofiação	Sim / Sim	Sim / Sim	As nanofibras de PCL/GO/QUI apresentaram propriedades antibacterianas e podem curar feridas infectadas. Além disso, a QUI e a GO aumentaram a deposição de colágeno sob diferentes genes, aumentaram a contração e melhoraram a cicatrização de feridas.
Ho et al. (2021)	Vietnã	Fabricar e avaliar uma membrana de PCL eletrofiada revestida com várias densidades de oligômeros de quitosana (OQ) para aplicação como curativo bioativo.	Camundongos / Fibroblastos L929 de camundongos e amostras de pele dos animais	OQ e PCL / Eletrofiação	Sim / Sim	Sim / Sim	As membranas de PCL/OQ foram altamente inibidoras de bactérias <i>P. aeruginosa</i> e <i>S. aureus</i> e tiveram excelente biocompatibilidade. O aumento da densidade de OQ na membrana acelerou a coagulação do sangue e afetou a reepitelização e a cicatrização de feridas.
Jafari et al. (2020)	Irã	Fabricar <i>scaffolds</i> nanofibrosos de duas camadas à base de PCL e gelatina com propriedades antibacterianas prolongadas são de grande interesse.	Ratos / Células estromais mesenquimais derivadas da geleia de Wharton e amostras de pele dos animais	Gelatina e PCL / Eletrofiação	Sim / Sim	Sim / Sim	Os <i>scaffolds</i> fabricados aceleram a proliferação celular e melhoraram a taxa de contração da ferida com aumento da deposição de colágeno, neovascularização e redução da formação de cicatriz.

(continua...)

Quadro 1. Características dos estudos incluídos (continuação).

Autor/ano	País	Objetivo	Modelo / Fonte celular	Biomateriais / Método de fabricação	Avaliação mecânica / histológica	Testes <i>in vitro</i> / <i>in vivo</i>	Conclusão
Fonseca et al. (2020)	Brasil	Elaborar um protocolo de fabricação de eletrofição como um método para preparar Membranas PCL incorporadas com biovidro na estrutura e na superfície das membranas PCL.	Ratos/ Amostra de tibia	PCL-Sol-gel-Bioglass	Sim / Sim	Sim / Sim	Ambos os biovidros parecem ser biomateriais promissores para engenharia de tecidos quando incorporado ao PCL
Nejaddehbashi et al. (2020)	Irã	Avaliar a eficácia na cura de feridas de manta nanofibrosa de PCL de 500 µm de espessura contendo sulfadiazina de prata (SDP) como agente antibacteriano.	Ratos / Fibroblastos dérmicos humanos e amostras de pele dos animais	SDP e PCL / Eletrofição	Sim / Sim	Sim / Sim	A membrana nanofibrosa PCL/SDP mostrou atividade antibacteriana contra <i>S. aureus</i> Gram-positivo e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Gram-negativo e acelerou o processo de cicatrização <i>in vivo</i> .
Reifenrath et al. (2020)	Alemanha	Investigar o efeito de uma carga adicional de TGF-β3 em novos <i>scaffolds</i> de fibra de PCL revestida com quitosana eletrofiada (QUI-g/PCL) para avaliar seu efeito na cicatrização de lesão no tendão.	Ratos / Amostras do tendão dos animais	QUI e PCL / Eletrofição	Sim / Sim	Não / Sim	O carregamento de TGF-3 de <i>scaffolds</i> de fibra QUI-g/PCL eletrofiados mostrou vantagens na estabilidade biomecânica do local de reparo em comparação com <i>scaffolds</i> de fibra CS-g-PCL descarregados, mas não no nível histomorfológico.

(continua...)

Quadro 1. Características dos estudos incluídos (continuação).

Autor/ano	País	Objetivo	Modelo / Fonte celular	Biomateriais / Método de fabricação	Avaliação mecânica / histológica	Testes <i>in vitro</i> / <i>in vivo</i>	Conclusão
Salehi et al. (2020)	Irã	Fabricar nanofibras de canela (CAN) carregada em matrizes de PCL/gelatina (PCL/Gel) para melhorar a cicatrização de feridas.	Ratos / Fibroblastos 3T3 de ratos e amostras de pele dos animais	CAN, Gel e PCL / Eletrofiação	Sim / Sim	Sim / Sim	Os resultados indicaram que o PCL/Gel/CAN apresentou a maior proliferação celular entre os demais grupos e mostraram a eficácia favorável na cicatrização de feridas.
Chong et al. (2019)	Austrália	Desenvolver um arcabouço de polímero triplo feito de compósito colágeno/elastina/PCL para manter suas propriedades biológicas na promoção da fixação celular, proliferação e regeneração tecidual.	Camundongos / Queratinócitos dérmicos humanos e amostras de pele dos animais	Colágeno, elastina e PCL / Eletrofiação	Sim / Sim	Sim / Sim	Os <i>scaffolds</i> de colágeno/elastina/PCL eletrofiados podem servir potencialmente como um substituto da pele para promover o crescimento das células da pele e a regeneração do tecido após queimaduras graves.
Kumar et al. (2019)	Índia	Desenvolver nanofibras compósitas eletrofiadas à base de PCL e hidrolisado de colágeno (HC) carregados com ácido ferúlico (AF) para o tratamento de feridas crônicas.	Células / Fibroblastos 3T3 de ratos e amostras de pele dos animais	HC, AF e PCL / Eletrofiação	Sim / Sim	Sim / Não	Nanofibras de PCL/HC/AF mostraram excelente proliferação e migração celular em comparação com as nanofibras de PCL. Esses resultados indicam que as nanofibras fabricadas, pode servir como um candidato potencial para

							aplicações de engenharia de tecidos moles.
Wei et al. (2019)	Taiwan	Preparar biocompósitos com boa relação custo-benefício, mecanicamente fortes e biodegradáveis à base de gelatina, colágeno e PCL (Gel/Col/ PCL).	Camundongos / Queratinócitos dérmicos humanos primários e amostras de pele dos animais	Gel, Col e PCL / Eletrofiação	Sim / Sim	Sim / Sim	Os biocompósitos Gel/Col/PCL podem ser aplicados como curativos de baixo custo baseados em alto conteúdo de gelatina barata e capacidade de cicatrização razoável.

(continua...)

Quadro 1. Características dos estudos incluídos (conclusão).

Autor/ano	País	Objetivo	Modelo / Fonte celular	Biomateriais / Método de fabricação	Avaliação mecânica / histológica	Testes <i>in vitro</i> / <i>in vivo</i>	Conclusão
De Paula et al. (2018)	Brasil	Fabricar fibras ultrafinas eletrofiadas à base de PCL, polietilenoglicol (PEG) e gelatina metacrilóil (GelMA), e sua potencial atividade bactericida contra três bactérias diferentes: <i>S. aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>S. aureus</i> resistente à metilina (SARM).	Ratos / Células formadoras de osso hFOB, CRL-11372 e amostras de pele dos animais	PEG, GelMA e PCL / Eletrofiação	Sim / Sim	Sim / Sim	Os resultados mostraram que os <i>scaffolds</i> desenvolvidos apresentaram propriedades hidrofílicas após a incorporação de PEG e GelMA. Além disso, eles foram capazes de reduzir significativamente as bactérias Gram-positivas, negativas e SARM.
Rameshbabu et al. (2018)	Índia	Fabricar mantas de PCL incorporadas com matriz extracelular derivada da placenta (MEP) ricas em fatores de crescimento para a	Ratos albinos Wistar / Fibroblastos de prepúcio humano e queratinócitos epidérmicos	MEP e PCL / Eletrofiação	Sim / Sim	Sim / Sim	As mantas PCL/MEP confirmaram seu excelente potencial na cicatrização de feridas de espessura total, que pode ser atribuída à liberação

		cicatrização de feridas cutâneas de espessura total.	humanos e amostras de pele dos animais				de fatores de crescimento bioativos das mantas para o leito da ferida, estimulando significativamente a síntese de colágeno, angiogênese/migração celular e levando a um aumento da reepitelização.
--	--	--	--	--	--	--	---

Fonte: Elaboração própria (2021).

DISCUSSÃO

O presente trabalho demonstrou os efeitos estimuladores de *scaffolds* à base de PCL associado a diferentes biomateriais no processo de reparação tecidual em modelos experimentais de feridas cutâneas. Foi possível observar que, nesses estudos, as fontes celulares utilizadas nos experimentos foram principalmente fibroblastos e queratinócitos, sendo a espécie mais utilizada a humana, mas outras fontes também foram utilizadas como melanócitos, células estromais mesenquimais derivadas da geleia de Wharton e células formadoras de osso, além de amostras de pele e tendão de ratos.

Todos os estudos *in vivo* demonstraram resultados positivos no processo de reparação tecidual da pele após o tratamento com os *scaffolds* a base de PCL (independentemente do biomaterial combinado), apresentando menor área da ferida, maior quantidade de deposição de colágeno e um padrão morfológico de regeneração mais maduro.

Ahmed et al. (2021) demonstraram que mantas de PCL e Ag produziram uma diminuição no tamanho da ferida em ratos nos dias 3, 7 e 10. Após dez dias de tratamento, os *scaffolds* apresentaram taxa média de reparação tecidual de feridas de $92 \pm 3\%$, que foi a maior taxa de reparação tecidual entre todos os grupos amostrais. Os resultados revelaram ainda uma melhora geral na aparência da ferida, sem cicatrizes ou bordas inflamadas em comparação ao grupo não tratado. Além disso, a adição de Ag à manta de PCL apresentou efeito antibacteriano significativo, com atividade de inibição de $79,2 \pm 4,5\%$ e $80,1 \pm 4,9\%$ contra *E. coli* e *S. aureus*, respectivamente. Esta excelente reparação tecidual de feridas alcançada com a aplicação dos *scaffolds* pode ser parcialmente atribuída à biocompatibilidade dos *scaffolds* de PCL nanofibrosos eletrofiados per se, mas também à atividade antibacteriana dos íons Ag.

O mecanismo pelo qual os íons Ag inibem o crescimento bacteriano não está totalmente elucidado, mas tem sido atribuído à sua capacidade de interagir com as paredes celulares bacterianas e gerar espécies reativas de oxigênio. Além disso, os íons Ag foram notados por sua capacidade de interagir com a enzima intracelular de bactérias e causar danos ao DNA e prejudicar o metabolismo, o que leva ao colapso das células bacterianas. No geral, combinar a promoção da cura e o efeito

antibacteriano de um biomaterial é um indicador positivo de seu potencial para uma utilização clínica prospectiva (YU et al., 2020).

Do Pham et al. (2021) desenvolveram um novo *scaffold* baseado em PCL carregado com molécula LPPO antibacteriana (NANO-LPPO) para estudar sua capacidade de reduzir a infecção de feridas induzida por *S. Aureus* em um modelo experimental de feridas em camundongos. O LPPO exerceu atividade antibacteriana tópica quando carregado em 5 e 10% com níveis sistêmicos insignificantes no fígado e/ou plasma e também melhorou ligeiramente a formação do tecido de granulação e esse efeito persistiu quando o NANO foi carregado com LPPO. Estes resultados são corroborados por Jafari et al. (2020), que demonstraram que um *scaffold* nanofibroso de bicamada PCL/gelatina antibacteriano bioativo (com liberação sustentada de amoxicilina por até 1 semana) impediu o crescimento bacteriano e promoveu a reparação tecidual de feridas de espessura total.

O efeito promotor da reparação tecidual pode até ser melhorado por modificações específicas da estrutura do material, por exemplo, combinando o PCL com colágeno de peixe e quitosana ligados covalentemente (CHANDIKA et al., 2021). Outro andaime compreendia duas camadas de suporte de PCL-quitosana (acelerando a reparação tecidual) nas laterais e um cloridrato de álcool polivinílico-metformina (reduzindo a expressão de genes relacionados à fibrose) no meio (CHOGAN et al., 2020). Deste ponto de vista, os *scaffolds* fabricados são candidatos promissores para o tratamento (reduzindo a fibrose/infecção e facilitando o reparo/regeneração) de feridas de espessura total *in vivo*.

Fahimirad et al. (2021) demonstraram que um *scaffold* de PCL, quitosana e curcumina (PCL/QUI/CUR) mostrou atividade antibacteriana mais significativa de inibição do crescimento de *S. aureus* e *E. coli* após 48 horas, melhor tecido de granulação bem organizado, melhor epitelização, além de menor infiltração de linfócitos e neutrófilos em feridas em ratos. A adição de quitosana à nanofibra de PCL causou acúmulo de fibroblastos na camada dérmica e levou a uma regeneração mais rápida da ferida. Por outro lado, a incorporação de curcumina com propriedades antibacterianas e antioxidantes em nanofibras eletrofiadas melhorou as fases de proliferação e remodelação da reparação tecidual de feridas. Os resultados revelaram ainda que as feridas envoltas com nanofibras PCL/QUI e PCL/QUI/CUR apresentaram esquema avançado de reparação tecidual, com tecido fibroso recém-sintetizado e presença de tecido de granulação bem organizado e boa função de epitelização.

Merrel et al. (2009) mostraram matriz de nanofibra de PCL carregada de curcumina devido às altas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias que levaram ao aumento da taxa de fechamento de feridas em um modelo de camundongos diabéticos induzido por estreptozotocina (ETZ). Foi provado anteriormente que partículas nanoencapsuladas de quitosana carregadas de curcumina impregnadas em *scaffolds* de colágeno-alginato causaram um fechamento de feridas significativamente mais rápido do que andaimes não híbridos (KARRI et al., 2016).

Hajilou, Farahpour e Hamishehkar (2020) utilizaram um *scaffold* de PCL revestido com gama orizanol (GO) e quitosana (QUI) em modelo de camundongo e mostraram que o tratamento diminuiu significativamente a área da ferida e a contagem bacteriana total e aumentou o fibroblasto, colágeno e epitelização em comparação com o grupo PCL nos dias 7 e 14. Os resultados mostraram que a incorporação de QUI e GO induziu efeitos de interação sinérgica e atividades antibacterianas em comparação com o grupo PCL. Além disso, os genes inflamatórios de IL-1 β , TNF- α e MMP-9 foram regulados negativamente nos camundongos tratados com PCL carregado em comparação com os camundongos do grupo PCL. Os resultados também mostraram fase proliferativa aumentada nos camundongos tratados por curativos com PCL carregado com QUI e GO em comparação ao grupo PCL.

A expressão de IL-1 β no local da ferida está associada a um fenótipo pró-inflamatório de macrófagos, impedindo a via de IL-1 β na região da ferida (MIRZA et al., 2013). A IL-1 controla ainda a expressão de metaloproteases de matriz (MPMs) dos fibroblastos residentes, e as MPMs agregadas degradam a matriz extracelular e aumentam a migração de monócitos (LOBMANN et al., 2006).

A grande área de superfície nas nanofibras aumenta a adsorção de proteínas, suporta a adesão, migração e proliferação celular e atua como uma matriz provisória para a reepitelização de suporte e formação de tecidos neodérmicos (LEVENGGOOD et al., 2017; HEYDARI et al., 2022).

As nanofibras também podem servir como fatores de crescimento e/ou citocinas essenciais para a reparação tecidual de feridas e atuar como fonte para os fatores que auxiliam na fase proliferativa (LEVENGGOOD et al., 2017). Os queratinócitos promovem a reepitelização das células pós-mitóticas da epiderme circundante e das células-tronco associadas às regiões protuberantes dos folículos pilosos, causando migração e induzindo o rearranjo dos filamentos de queratina (VITICCHIE et al., 2012). A presença de nanofibras em contato direto com o leito da ferida aumenta a

reepitelização, fornecendo uma matriz para que os queratinócitos ativados se liguem e migrem (LEVENGGOOD et al, 2017).

A infecção bacteriana é uma das causas mais comuns de atraso ou falha na reparação tecidual do tecido após a lesão. Portanto, é essencial dotar biomateriais de suporte com propriedades antibacterianas que previnam a infecção bacteriana e suportem o processo de integração. Idealmente, as espécies antibacterianas devem ser liberadas gradualmente através do espaço extracelular e na ferida, de modo a evitar a liberação de explosão e quaisquer efeitos tóxicos associados a ela (AHMEND et al., 2021).

Corroborando com a pesquisa anterior, em estudo realizado por De Paula et al. (2019) percebeu-se que a adesão bacteriana às superfícies do implante é inibida. A razão para isso é que a adsorção de caseína (agente bacteriológico) a uma superfície de implante previne a fixação biomolecular, e o aumento da adsorção de proteína durante um período de tempo restrito se correlaciona com propriedades antibacterianas devido à dinâmica de adesão bacteriana em pequena escala. A partir deste estudo, é possível concluir que a implementação da PCL da mistura do *scaffolds* melhora a adsorção de proteínas e, correspondentemente, reduz a adesão e o crescimento bacteriano.

No estudo realizado por Chong et al. (2019) a principal descoberta baseou-se na inclusão de elastina foi capaz de diminuir a rigidez e a histerese, mas aumentou-se a elasticidade promovendo a proliferação de queratinócitos e fibroblastos dérmicos *in vitro*. Neste sentido, o potencial da Policaprolactona nos modelos utilizados expôs seus papéis como substitutos dérmicos na regeneração de tecidos, incluindo testar a formação neovascular.

Este processo pode ser explicado pela taxa de renovação mais rápida que libera mais elastina e colágeno para facilitar a infiltração celular e dar mais espaço para a neovascularização. Quatro semanas após a aplicação da PCL não houve presença de fragmentação tecidual, tampouco indicativo de rejeição para com a Policaprolactona o que evidencia a segurança para usa-los como substitutos dérmicos com tecido favorável integração e formação de novos vasos. Todavia, deve ser levado em consideração as limitações do estudo proposto por Chong et. al (2019) pois os dados *in vivo* apresentado derivam de um modelo estudos com camundongos e expõem uma variedade de diferenças em relação ao processo de reparação tecidual de feridas existem entre humanos e ratos.

Para Fonsceca et al. (2020) os resultados da avaliação da bioatividade demonstraram que incorporando partículas de biovidro na membrana PCL desempenha um papel importante na nucleação e crescimento do camada de apatita na superfície da membrana, uma vez que nódulos de mineralização só foram observados no *PCL-Melt-Bioglass*, componente que foi associado ao PCL em seu estudo, quando as células foram cultivadas em meio não osteogênico. Membranas contendo vidros bioativos estimularam diferenciação de células-tronco mesenquimais e mineralização da matriz *in vitro*.

O comportamento *in vivo* do PCL segue um processo de degradação: uma fase longa (clivagem hidrolítica não enzimática); Seguido por uma rápida degradação intracelular em fagossomas de macrófagos e células gigantes quando o peso molecular de o polímero é reduzido para 3000 kd ou menos. Assim, os filmes com PCL usado como curativo sobre a espessura total e parcial feridas em um modelo de rato não induziu inflamação reação e apoiou a reparação tecidual normal de feridas.

No entanto, uma membrana PCL produzida por eletrofiação provocou uma reação de corpo estranho com a presença de numerosos macrófagos multinucleados. Neste sentido, como proposto por Reifenrath et al. (2020) vê-se necessário estudos *in vivo* em maior escala que proporcione uma maior segurança quanto ao uso do material.

CONCLUSÃO

O presente estudo expôs uma revisão da literatura a cerca de scaffolds a base de policaprolactona quanto a sua possível atividade bactericida e de reparação tecidual. Conseguimos evidenciar 15 artigos que contemplaram os critérios de inclusão da pesquisa. A quitosana e o colágeno se destacaram como biomaterias mais utilizados junto ao PCL. A quitosana se destacou como o biomaterial mais utilizado com potencial agente bactericida junto ao PCL, já o colágeno mostrou melhores resultados na reparação tecidual. Percebe-se que a pesquisa com nanofibrinas já avançou quando nos referimos a estudos clínicos, mas ainda se encontra em período de teste e aplicabilidade em seres humanos, sendo ainda questionada por alguns autores pesquisados.

Os scaffolds de PCL apresentam como limitação sua alta resistência e baixa maleabilidade, o que o torna interessante quando associado a outros biomaterias.

Contudo, os resultados nas pesquisas mencionados são promissores e mostram a viabilidade da utilização de scaffolds a base de PCL como agente bactericida e na reparação tecidual. Além disso, expõem a necessidade do início de pesquisas em seres humanos em centros especializados

REFERÊNCIAS

AGARWAL, S.; WENDORFF, J.H.; GREINER, A. Use of electrospinning technique for biomedical applications. *Polymer*, Inglaterra, v. 49, n. 26, p. 5603-5621. 2008.

AGUILAR, L.C. et al. Polycaprolactone porous template facilitates modulated release of molecules from alginate hydrogels. **React Funct Polym**, Holanda, v. 133, p.29-33. 2018.

AGUILAR, L.C. et al. Polycaprolactone porous template facilitates modulated release of molecules from alginate hydrogels. **React Funct Polym**, Holanda, v. 133, p.29-33. 2018.

AHMED, M.K. et al. Nanofibrous ϵ -polycaprolactone scaffolds containing Ag-doped magnetite nanoparticles: Physicochemical characterization and biological testing for wound dressing applications *in vitro* and *in vivo*. **Bioact Mater**, v. 6, n. 7, p. 2070-2088, 2021.

BALINT, R.; CASSIDY, N.J.; CARTMELL, S.H. Conductive polymers: towards a smart biomaterial for tissue engineering. **Acta Biomater**, v. 10, n. 6, p. 2341-2353, 2014.

CHANDIKA, P. et al. Electrospun porous bilayer nano-fibrous fish collagen/PCL bio-composite scaffolds with covalently cross-linked chitooligosaccharides for full-thickness wound-healing applications. **Mater Sci Eng C Mater Biol Appl**, v. 121, 111871, 2021.

CHAUDHARI, A. et al. Future Prospects for Scaffolding Methods and Biomaterials in Skin Tissue Engineering: A Review Atul. **International Journal of Molecular Sciences**. v. 17, p: 1-31, 2016.

CHECKOL, F. et al. Highly stable and efficient lignin-PEDOT/PSS composites for removal of toxic metals. **Adv Sustainable Syst**, 1700114, 2017.

CHOGAN, F. et al. Design, fabrication, and optimization of a dual function three-layer scaffold for controlled release of metformin hydrochloride to alleviate fibrosis and accelerate wound healing. **Acta Biomater**, v. 113, p. 144–163, 2020.

CHONG, C. et al. Skin wound repair: Results of a pre-clinical study to evaluate electrospun collagen-elastin-PCL scaffolds as dermal substitutes. **Burns**, v. 45, n. 7, p. 1639-1648, 2019.

COSTA, L.C. et al. Resinas poliméricas reticuladas com ação biocida: atual estado da arte. **Polímeros**, São Carlos, v. 25, n. 4, p. 414-423, ago. 2015.

DE PAULA, M.M.M. et al. Understanding the impact of crosslinked PCL/PEG/GelMA electrospun nanofibers on bactericidal activity. **PLoS One**, v. 13, n. 12, e0209386, 2018.

DO PHAM, D.D. et al. Novel lipophosphonoxin-loaded polycaprolactone electrospun nanofiber dressing reduces *Staphylococcus aureus* induced wound infection in mice. **Sci Rep.**, v. 11, n. 1, 17688, 2021.

DWIVEDI, R. et al. Polycaprolactone as biomaterial for bone scaffolds: Review of literature. **J Oral Biol Craniofac Res**, v. 10, n. 1, p. 381-388, 2020.

FAIR, R.J.; TOR, Y. Antibiotics and bacterial resistance in the 21st century. **Perspect Medicin Chem**, Estados Unidos, v. 6, p. 2564. 2014.

FAHIMIRAD, S. Wound healing performance of PCL/chitosan based electrospun nanofiber electrospayed with curcumin loaded chitosan nanoparticles. **Carbohydrate Polymers**, v. 259, 117640, 2021.

FONSECA, G. F.; Tissue Engineering Constructs And Cell Substrates Original Research Scaffolds Of PCL Combined To Bioglass: Synthesis, Characterization And Biological Performance. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 1, p: 31:41. 2020.

GÓMEZ-LIZÁRRAGA, K.K. et al. Polycaprolactone and polycaprolactone/ceramic-based 3D-bioploted porous scaffolds for bone regeneration: A comparative study. **Mater Sci Eng C Biomim Supramol Sist**, Holanda, v.79, p. 326-335. 2017.

GUO, B.; MA, P.X. Conducting polymers for tissue engineering. **Biomacromolecules**, v. 19 n. 6, p. 1764-1782, 2018.

HAJILOU, H.; FARAHPOUR, M.R.; HAMISHEHKAR, H. Polycaprolactone nanofiber coated with chitosan and Gamma oryzanol functionalized as a novel wound dressing for healing infected wounds. **Int Biol Macromol**, v. 164, p. 2358–2369, 2020.

HARRIS, A.R.; WALLACE, G.G. Organic electrodes and communications with excitable cells. **Adv. Funct. Mater**, 1700587, 2017.

HENCH, L.L.; THOMPSON, I. Twenty-first century challenges for biomaterials. **J R Soc Interface**, v. 7 Suppl 4, Suppl 4, S379-391, 2010.

HEYDARI, M.B. et al. In vitro study of the mesenchymal stem cells-conditional media role in skin wound healing process: A systematic review. **Int Wound J**, 2022.

HO, T.T. et al. Fabrication of chitosan oligomer-coated electrospun polycaprolactone membrane for wound dressing application. **Mater Sci Eng C Mater Biol Appl**, v. 120,111724, 2021.

HOLZAPFEL, B.M. et al.. How smart do biomaterials need to be? A translational science and clinical point of view. **Adv Drug Deliv Rev**, v. 65, n. 4, p. 581-603, 2013.

HUEBSCH, N.; MOONEY, D.J. Inspiration and application in the evolution of biomaterials. **Nature**, v. 462, n. 7272, p. 426-432, 2009.

HUSKIC, M.; PULKO, I. The synthesis and characterization of multiarm star-shaped graft copolymers of polycaprolactone and hyperbranched polyester. **Eur Polym J**, Estados Unidos, v. 70, p. 384-391. 2015.

JAFARI, A. et al. Bioactive antibacterial bilayer PCL/gelatin nanofibrous scaffold promotes full-thickness wound healing. **Int. J. Pharm**, n. 583, 119413, 2020.

JAISWAL, A. Nanofibrous scaffolds for tissue engineering applications. **Braz Arch Biol Technol**, v. 59, e16150644, 2016.

KARRI, V.V. et al. Curcumin loaded chitosan nanoparticles impregnated into collagen-alginate scaffolds for diabetic wound healing. **Int J Biol Macromol**, v. 93, Pt B, p. 1519-1529, 2016.

KAUR, G. et al. Electrically conductive polymers and composites for biomedical applications. **Rsc Adv**, v. 5, p. 37553–37567, 2015.

KARUPPUSWAMY, P. et al. Polycaprolactone nanofibers for the controlled release of tetracycline hydrochloride. **Mater Lett**, Holanda, v. 141, p. 180-186. 2015.

KUMAR, D. et al. Study on mechanical & thermal properties of PCL blended graphene biocomposites. **Polímeros**, v. 29, n. 2, e2019024, 2019.

LAWAL, I. et al. Metabolic imaging of infection. **J Nucl Med**, Estados Unidos, v. 58, n. 11, p. 1727-1732. 2017.

LEITE, M.D.R.; MARINHO, T.M.A.; FOOK, M.V.L. Obtenção e caracterização de scaffolds de policaprolactona produzidos a partir do sistema bioextruder. **Rev. Eletrôn. Mat Proc.**, v. 11, n. 1, p. 30–33, 2016.

LEVENGOD, S.L. et al. Chitosan-Poly(caprolactone) nanofibers for skin repair. **J Mater Chem B**, v. 5, n. 9, p. 1822-1833, 2017.

LOBMANN, R. et al. Expression of matrix metalloproteinases and growth factors in diabetic foot wounds treated with a protease absorbent dressing. **J Diabetes Complications**, v. 20, n. 5, p. 329-335, 2006.

LOBO, A.O. et al. Electrospun nanofiber blend with improved mechanical and biological performance. **Int J Nanomedicine**, Nova Zelândia, v. 13, p. 7891-7903. 2018.

LÓPEZ-ESPARZA, L. et al. Antimicrobial activity of silver nanoparticles in polycaprolactone nanofibers against Gram-positive and negative bacteria. **Ind Eng Chem Res**, Estados Unidos, v. 55, n. 49, p. 12532-12538. 2016.

MACEDO, F.A. et al. A biodegradable porous composite scaffold of PCL/BCP containing Ang-(1-7) for bone tissue engineering. **Cerâmica**, São Paulo, v. 58, n. 348, p. 481-488, dez. 2012.

MAIA, M. et al. Reconstrução da estrutura facial por biomateriais: revisão de literatura. **Rev. Bras. Cir. Plást.**, v. 25, n. 3, p. 566-572, 2010.

MADHAIYAN, K. et al. Vitamin B₁₂ loaded polycaprolactone nanofibers: A novel transdermal route for the water soluble energy supplement delivery. **Int J Pharm**, Holanda, v. 444, n. 1-2, p. 70-76. 2013.

MENDES, S.S. **Desenvolvimento de membranas assimétricas eletrofiadas para regeneração da pele**. 2017. 114 p. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) - Departamento de Engenharia Química, Faculdade de Ciências e Tecnologias, Universidade de Coimbra, Coimbra. 2017.

MERRELL, J.G. et al. Curcumin loaded poly(ϵ -caprolactone) nanofibers: Diabetic wound dressing with antioxidant and anti-inflammatory properties. **Clin Experim Pharmacol Physiol**, v. 36, n. 12, 1149, 2009.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS Med**, v. 6, e1000097, 2009.

NEJADDEHBASHI, F. Application of polycaprolactone, chitosan, and collagen composite as a nanofibrous mat loaded with silver sulfadiazine and growth factors for wound dressing. **Artificial Organs**. v. 1, p: 1–11. 2018;

NEJADDEHBASHI, F. et al. Incorporation of silver sulfadiazine into an electrospun composite of polycaprolactone as an antibacterial scaffold for wound healing in rats. **Cell J**, v. 21, n. 4, jan./mar., 2020.

NG, V.W.L. et al. Antimicrobial hydrogels: A new weapon in the arsenal against multidrug-resistant infections. **Adv Drug Deliv Rev**, Holanda, v. 78, p. 46–62. 2014.

NOROUZI, M. et al. PLGA/gelatin hybrid nanofibrous scaffolds encapsulating EGF for skin regeneration. **J Biomed Mater Res**, Estados Unidos, v. 103, n. 7, p. 2225–2235. 2014.

OLIVEIRA, L.S.A.F. et al. Biomateriais com aplicação na regeneração óssea – método de análise e perspectivas futuras. **R. Ci. méd. biol.**, v. 9, Supl.1, p. 37-44, 2010.

OUYANG, L. et al. The contraction of PEDOT films formed on a macromolecular liquid-like surface. **J. Mater. Chem. C**, v. 6, p. 654–660, 2018.

PIRES, A.L.R.; BIERHALZ, A.C.K.; MORAES, A.M. Biomateriais: tipos, aplicações e mercado. **Quim. Nova**, v. 38, n. 7, p. 957-971, 2015.

RAMESHBABU, A.P. et al. Polycaprolactone nanofibers functionalized with placental derived extracellular matrix for stimulating wound healing activity. **J. Mater. Chem. B**, v. 6, p. 6767-6780, 2018.

RATNER, B.D.; BRYANT, S.J. Biomaterials: where we have been and where we are going. **Annu Rev Biomed Eng**, v. 6, p. 41-75, 2004.

REA, S.M.; BEST, S.M.; BONFIELD, W. Bioactivity of ceramic-polymer composites with varied composition and surface topography. **J Mater Sci Mater Med**, v. 15, n. 9, p. 997-1005, 2004.

REIFENRATH, J. et al. TGF- β 3 loaded electrospun polycaprolacton fibre scaffolds for rotator cuff tear repair: An in vivo study in rats. **Int J Mol Sci**, v. 21, n. 3, 1046, 2020.

RODRIGUES, L.B. Aplicações de biomateriais em ortopedia. **Estudos Tecnológicos em Engenharia**, v. 9, n. 2, p. 63-76, jul./dez., 2013.

SALEHI, M. et al. Porous electrospun poly(ϵ -caprolactone)/gelatin nanofibrous mat containing cinnamon for wound healing application: in vitro and in vivo study. **Biomedical Engineering Letters**, v. 10, p. 149-161, 2020.

SHARMA, P. Tissue engineering: Current status and futuristic scope. **J Med Life**, v. 12, n. 3, p. 225-229, 2019.

VIG, K. et al. Advances in skin regeneration using tissue engineering. **Int J Mol Sci**, v. 18, n. 4, 789, 2017.

VEIGA, A.S.; SCHNEIDER, J.P. Antimicrobial hydrogels for the treatment of infection. **Biopolymers**, Estados Unidos, v. 100, n. 6, p. 637-44. 2017.

WANG, H.M. et al. Novel biodegradable porous scaffold applied to skin regeneration. **PLoS One**, Estados Unidos, v. 8, n. 3, e56330. 2013.

ZANETTI, M. et al. Encapsulation of geranyl cinnamate in polycaprolactone nanoparticles. **Mater Sci Eng C Biomim Supramol Syst**, Holanda, v. 97, p. 198-207. 2019.

ZHAO, X. et al. Cell infiltrative hydrogel fibrous scaffolds for accelerated wound healing. *Acta Biomater*, Inglaterra, v. 49, p. 66-77. 2017.