

ADONIS DE LIMA DIAS

*Universidade Federal do Piauí, UFPI,
Teresina, PI, Brasil.*

HUANNA WALESKA SOARES RODRIGUES

*Universidade Federal do Piauí, UFPI,
Teresina, PI, Brasil.*

MARIA ACELINA MARTINS DE CARVALHO

*Universidade Federal do Piauí, UFPI,
Teresina, PI, Brasil.*

NAPOLEÃO MARTINS ARGOLO NETO

*Universidade Federal do Piauí, UFPI,
Teresina, PI, Brasil.*

*Recebido em maio de 2021.
Aprovado em agosto de 2021.*

USO DE MATERIAIS BIOMIMÉTICOS À BASE DE POLICAPROLACTONA (PCL) EM TRATAMENTOS DE FERIDAS CUTÂNEAS: REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

Polímeros têm sido utilizados na biomedicina para regeneração de tecidos. O objetivo desse trabalho foi relatar o uso de policaprolactona (PCL) no tratamento de feridas cutâneas. Realizou-se uma meta-análise na base Scopus e plataforma VOSviewer. A revisão sistemática permitiu adquirir tendências metodológicas. Oitenta e sete artigos foram utilizados. O assunto da pesquisa é crescente. A maioria dos documentos relatam associação de materiais sintéticos aos naturais, bem como aos bioativos. A fabricação mais comum é eletrospinning. A associação com células é pouco frequente, no entanto com elevados benefícios na reparação tecidual. O teste de citocompatibilidade mais comum é MTT e o modelo animal é o rato Wistar. Revelou-se que a policaprolactona é útil na aplicação em feridas cutâneas devido às ótimas propriedades mecânicas, baixo custo e facilidade de manipulação.

Palavras-Chave: regeneração da pele; cicatrização de feridas; polímero sintético.

THE USE OF BIOMIMETIC MATERIALS BASED ON POLYCAPROLACTONE (PCL) IN CUTANEOUS WOUND TREATMENT: SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Polymers have been used in biomedicine for tissue regeneration. The objective of this work was to report the use of polycaprolactone (PCL) for cutaneous wound treatment. A meta-analysis was carried out on Scopus database and on VOSviewer platform. The systematic review allowed to obtain methodological tendencies. Eighty seven articles were used. The research's subject is growing. The major documents report association with synthetic to natural materials, as well as bioactives. The most common fabrication form is electrospinning. The association with cells is less common, but with elevated benefits in tissue repair. The most common cytocompatibility test is MTT, and the animal model is the Wistar rat. PCL is well usable in wound treatment applications by its optimal mechanical properties, low cost and easy handling.

Keywords: skin regeneration; wound healing; synthetic polymer.

INTRODUÇÃO

A pele é um dos maiores órgãos do corpo, compõe cerca de 15% de toda massa dos seres humanos, é formada pela camada mais externa, a epiderme, que está em constante contato com o ambiente, e uma camada mais interna, a derme, que reveste e delimita o organismo e atua como barreira contra microrganismos (KARDONG, 2016). De todos os órgãos do corpo, nenhum está mais exposto às infecções, doenças e lesões do que a pele. Contudo, quando apresenta um trauma, geralmente é cicatrizada rapidamente a fim de evitar menor exposição da ferida à noxas físico-químicas (TORTORA; DERRICKSON, 2017).

O complexo processo de cicatrização de feridas é desencadeado quando a pele sofre uma lesão. Inicialmente há a formação do coágulo hemostático resultante do depósito de plaquetas no local da ferida, bem como a proliferação de células epidérmicas, fibroblastos e células endoteliais, e quimiotaxia de leucócitos e macrófagos no ferimento. Ademais, ocorre a reepitelização, na qual as células epiteliais, especialmente queratinócitos, migram nas margens da lesão. Posteriormente, ocorre a formação do tecido de granulação que possibilita a neovascularização, migração e proliferação de fibroblastos, os quais participam no processo de remodelamento e formação de colágeno e fibras elásticas (AZULAY; AZULAY; AZULAY-ABULAFIA, 2017).

Dessa forma, tratamentos para acelerar o reparo cutâneo têm sido um objetivo desafiador para alguns profissionais da área de engenharia e ciências médicas. Atualmente há mais de 3000 tipos de curativos disponíveis no mercado (DHIVYA; PADMA; SANTHINI, 2015). Entende-se que o curativo ideal deve contribuir para a manutenção de um ambiente úmido, intensificar a migração e proliferação do tecido epidérmico sobre a ferida, promover angiogênese e síntese de tecido conjuntivo, permitir trocas gasosas entre o tecido ferido e o ambiente, manter uma temperatura apropriada para promover o fluxo sanguíneo, garantir proteção contra infecções bacterianas e ser facilmente removível após o fim do processo de reparo. Deve ser estéril, não tóxico e não alérgico (DHIVYA; PADMA; SANTHINI, 2015).

Além dos métodos tradicionais, outros desenvolvidos mais recentemente estão mostrando alto potencial no tratamento experimental de feridas cutâneas. É o caso dos hidrogéis, cuja aplicação como curativo já foi revelada como altamente promissora, reduzindo o tempo do processo de reparo pós-trauma, além de permitir alta taxa de regeneração e notável alívio da dor (ZHANG et al., 2019a).

O desenvolvimento da tecnologia do hidrogel permitiu o surgimento de outras aplicações mais refinadas do material com vistas à criação de estruturas implantáveis em feridas que se assemelhem cada vez mais à configuração do tecido danificado. Um exemplo muito aplicado atualmente é o da eletrofiação, cuja técnica consiste na fabricação de micro e nanofibras de polímeros ou biomateriais que, juntos, contendo células ou não, são capazes de formar uma malha que pode ser usada como curativo (MEMIC et al., 2019).

A bioimpressão 3D também tem se revelado como tecnologia promissora para o desenvolvimento de estruturas biomiméticas para o tratamento de feridas cutâneas. Talvez a principal promessa dessa ferramenta seja a capacidade de construir estruturas biomiméticas já carregadas com células no momento da construção do scaffold, diferentemente da eletrofiação, onde se constrói a malha de nanofibras e, só após há a adição das células antes da implantação na ferida. O uso de materiais naturais como gelatina e colágeno, ou sintéticos como PCL nesses casos também é bastante descrito (DERAKHSHANFAR et al., 2018).

Policaprolactona (PCL) é um poliéster derivado do petróleo bruto. Possui boa resistência à água, óleo, solventes e ao cloro. É um polímero hidrofóbico e semicristalino, sólido em -60°C e possui ponto de fusão entre 59-64°C (MOHAMED; YUSOH, 2015). É amplamente estudada no campo biomédico em implante médico, ou como parte de

sistema carreador de substâncias, e em materiais odontológicos. Além disso, pode ser usada em suturas, curativo para feridas, na construção de estruturas biomiméticas de ossos, vasos sanguíneos, nervos e pele (MOHAMED; YUSOH, 2015). Com o passar dos anos, tem se mostrado um dos polímeros biodegradáveis mais amplamente usados no campo da tecnologia biomédica para regeneração de tecidos, além de ser frequentemente associada com outros materiais e, dessa forma, apresentando melhores resultados (MOCHANE et al., 2019).

Tendo em vista ao amplo crescimento na pesquisa sobre o uso de PCL para o tratamento de feridas cutâneas, fez-se necessário desenvolver um levantamento de trabalhos sobre a temática. Dessa forma, a partir de uma revisão sistemática de artigos disponíveis na base SCOPUS (Elsevier), o objetivo desse trabalho foi relatar o uso de PCL no tratamento de feridas de pele, evidenciando os materiais comumente associados à policaprolactona, a forma de fabricação do material (hidrogel, nano ou microfibras, bioimpressão 3D e outro), os testes *in vitro* de biocompatibilidade/citotoxicidade e os testes *in vivo* de tratamento de lesão cutânea, demonstrando os principais modelos animais adotados e a associação do material à alguma linhagem de células-tronco antes da implantação na ferida.

MATERIAIS E MÉTODOS

Busca na base de dados Scopus

A busca foi desenvolvida inicialmente com a construção da string de busca, que é o conjunto de palavras chave e operadores lógicos que orientam o algoritmo de consulta da base de dados. Após a execução do comando de busca, o resultado retornado com os artigos foi refinado novamente com a aplicação de filtros como ano de publicação que foi entre 2015 e 2020, e “artigo” foi o tipo de documento utilizado. A string foi construída com os seguintes termos de busca: "pcl", "poly (caprolactone)", "polycaprolactone", "skin", "skin healing", "skin wound", "skin wound healing", "cutaneous", "cutaneous wound", "cutaneous healing" e "cutaneous wound healing", além do uso do comando “AND NOT” para os termos “cancer” e “tumor” que estavam associados a artigos inelegíveis para esse trabalho. Assuntos como computação (“COMP”), psicologia/psiquiatria (“PSYC”) ou profissões em saúde (“HEAL”) que não traziam artigos elegíveis, também foram excluídos.

Após esgotados os recursos de refino da pesquisa, a string de busca possuiu a seguinte forma: “TITLE-ABS-KEY ("pcl" OR "poly (caprolactone)" OR "polycaprolactone" AND "skin" OR "skin healing" OR "skin wound" OR "skin wound healing" OR "cutaneous" OR "cutaneous wound" OR "cutaneous healing" OR "cutaneous wound healing" AND NOT "cancer" AND NOT "tumor") AND (LIMIT-TO (DOCTYPE, "ar")) AND (EXCLUDE (SUBJAREA, "COMP") OR EXCLUDE (SUBJAREA, "HEAL") OR EXCLUDE (SUBJAREA, "PSYC")) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR, 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2016) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2015))”.

Uma lista foi salva com os artigos para a realização de uma segunda triagem que, através da análise de título e resumo, buscou-se eleger os artigos que relatassem o uso da policaprolactona no tratamento experimental de feridas de pele. Os artigos que não se encaixavam nesse critério foram descartados da lista.

Análise de dados da base Scopus, organização na biblioteca Mendeley e bibliometria com VOSviewer

A plataforma da base de dados SCOPUS disponibiliza um recurso de análise bibliométrica de listas de artigos salvas. Assim, a lista salva foi submetida às análises quantitativas referentes ao número de publicações por ano - dados que permitem observar o crescimento da atividade na área ao longo dos anos - aos países com mais documentos



associados, o que permite observar os países onde os estudos nessa área são mais ativos, bem como instituições de pesquisa, instituições financeiras de amparo à pesquisa, os autores que mais publicam na área, as principais palavras-chave e revistas utilizadas na temática deste estudo.

A biblioteca Mendeley (Elsevier) é uma ferramenta que permite o gerenciamento de referências bibliográficas, organização por pastas e também realiza checagem eficiente de duplicidade de documentos, garantindo um levantamento quantitativo preciso. Se integrado com o editor de texto Microsoft Office Word, permite a inserção de citações no documento diretamente da biblioteca (Mendeley) agilizando o processo de trabalho com essas referências. Dessa forma, toda a lista, com os dados de cada artigo, foi exportada a partir da plataforma Scopus, onde o formato. RIS foi selecionado e, posteriormente, seu download foi realizado. Esse arquivo foi aberto via Mendeley e o acervo foi gerado.

Para o levantamento geral via VOSviewer relacionado aos artigos, criou-se um mapa baseado em dados bibliográficos de arquivo com extensão. CSV exportado da base Scopus. Para que fosse possível a exportação de uma lista que contivesse todos os documentos gerados, para posterior análise em Excel, o número de citações mínimas de um documento foi ajustado para 0 (zero).

Para a análise de citações por autor, o número mínimo de publicações, estabelecido como um dos critérios para a análise, foi de 1 (uma) publicação e o número mínimo de citações que cada autor foi ajustado para 0 (zero) para que fosse possível a exportação de uma lista que contivesse todos os nomes.

Quanto ao levantamento relacionado às palavras-chave contidas nos documentos desse levantamento, o software foi ajustado em co-ocorrência de todas as palavras-chave, sob o método de contagem completa. O mínimo de ocorrência foi ajustado em 10 para que, dentre mais de mil termos (1216), fossem selecionados apenas os 70 mais frequentes.

Para identificar as revistas que se associam aos artigos mais citados na temática, foi realizado um mapeamento via VOSviewer, considerando o número mínimo de 0 citações e mínimo 1 publicações.

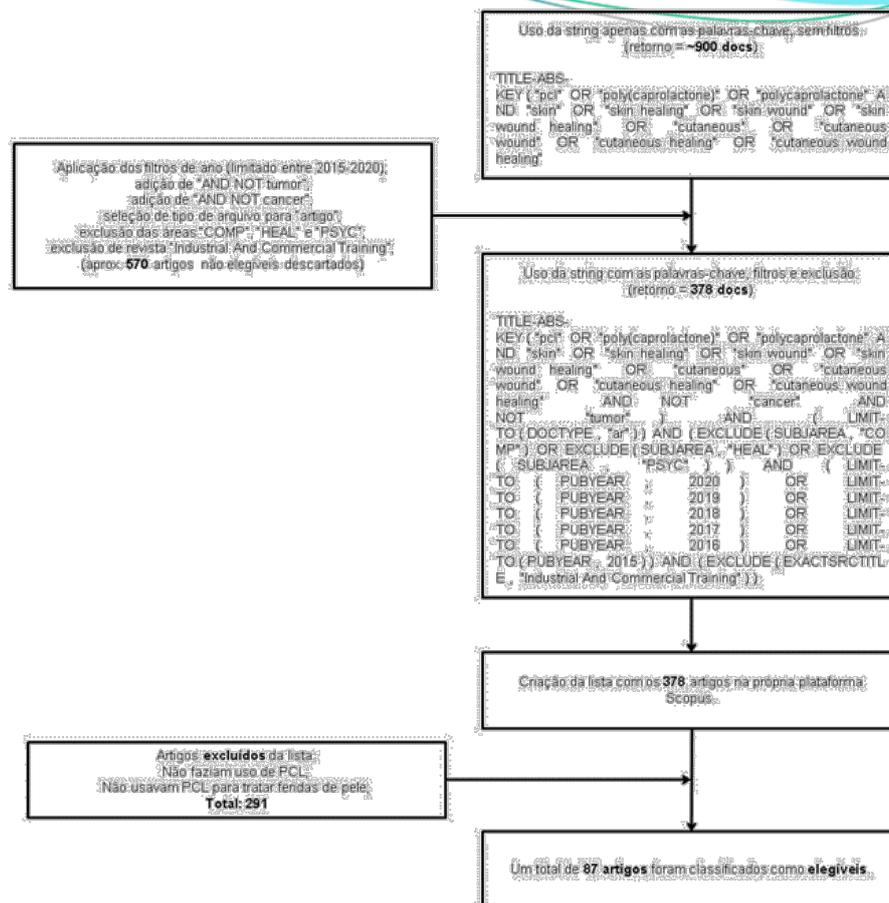
Revisão Sistemática

Para adquirir padrões/consensos e tendências metodológicas a respeito do tema proposto neste artigo, foi realizada uma revisão sistemática na qual se baseou no questionamento inicial acerca da aplicação de materiais biomiméticos à base de policaprolactona (PCL) em tratamentos de ferida cutânea. Assim, colheu-se dados e os analisou quanto a associação ou não de PCL à outros materiais; tipo de processo de fabricação do material; associação ou não de PCL à linhagens celulares; aplicação de testes in vivo e in vitro no polímero, e os principais modelos animais utilizados em pesquisas que abordam o tratamento de feridas com materiais à base de policaprolactona.

RESULTADOS

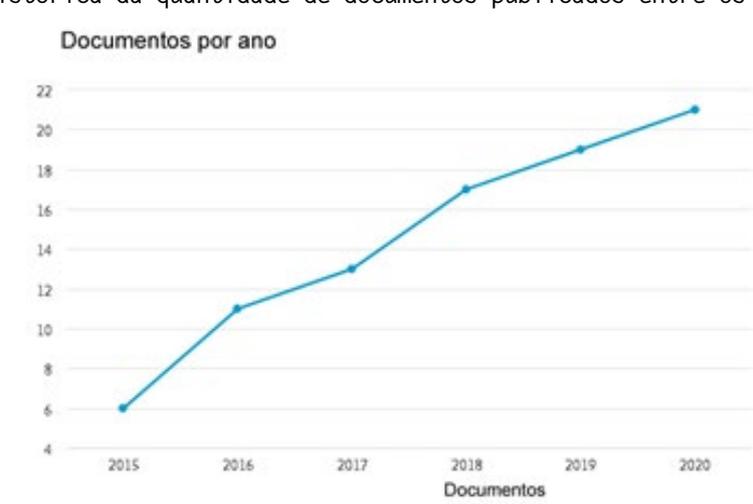
Inicialmente, na busca de dados, obteve-se 900 documentos. Após o refino da string, resultou em 378 artigos. Essa lista foi salva e após análise por título e resumo foram excluídos todos os artigos considerados inelegíveis. Ao final das exclusões, a lista continha 87 estudos elegíveis, conforme fluxograma na figura 1.

Figura 1 - Fluxograma representativo das etapas de busca na base de dados Scopus.



Na análise de documentos publicados por ano entre os anos 2015 a 2020 (Figura 2) revelou que o uso de PCL em pesquisas para tratamento de feridas cutâneas é crescente, uma vez que o número de publicações do ano seguinte é sempre maior que o anterior, com uma média de crescimento de 2,5 artigos por ano.

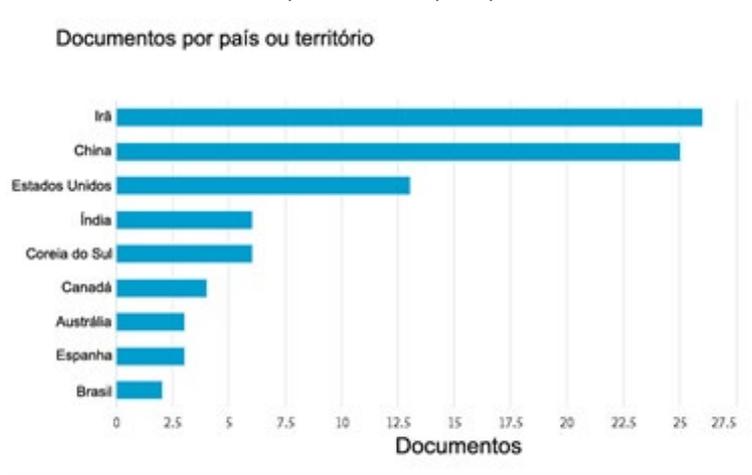
Figura 2 - Série histórica da quantidade de documentos publicados entre os anos de 2015 e 2020.



Observou-se que o país que mais publica artigos nessa linha de pesquisa é o Irã (26), seguido de China (25), Estados Unidos (13). O Brasil, com apenas 2 publicações,

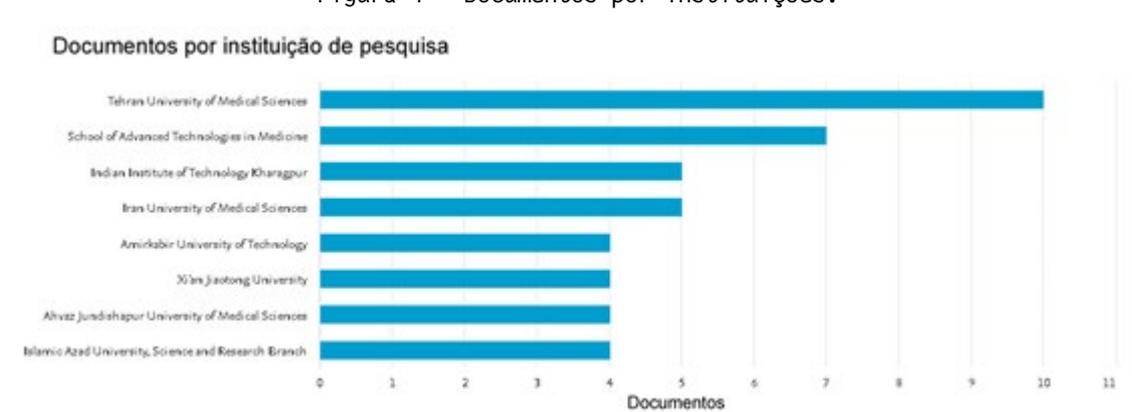
está entre os países ou territórios que possuem menos documentos publicados e cadastrados nessa base de dados (Figura 3).

Figura 3 - Artigos publicados por país ou território.



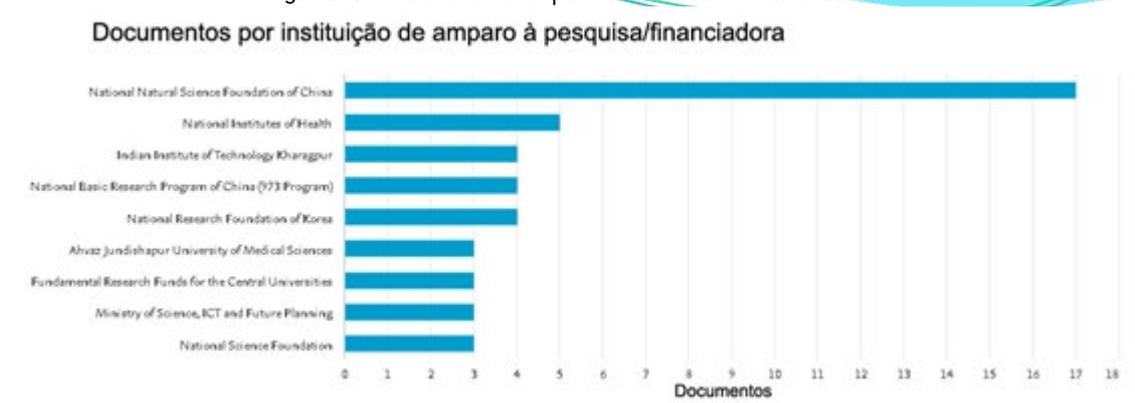
Foi possível identificar as instituições que possuem, vinculados a elas, trabalhos relacionados ao uso de PCL no tratamento de feridas cutâneas (Figura 4). A instituição com maior número de publicações na área é a iraniana Tehran University of Medical Sciences (10), seguida de School of Advanced Technologies in Medicine (7), essa que é uma extensão da primeira. Outras instituições são o Indian Institute of Technology Kharagpur e Iran University of Medical Sciences cada uma associada a 5 documentos.

Figura 4 - Documentos por instituições.



A análise via Scopus permitiu estabelecer relação entre as pesquisas e instituições financiadoras (Figura 5). De acordo com os registros da plataforma, a National Natural Science Foundation of China é a maior financiadora de pesquisas nessa área científica com considerável distância das outras instituições de fomento. Seu nome está associado a 17 trabalhos. A National Institutes of Health possuem 5 trabalhos associados ao seu nome. Demais instituições financeiras possuíram de 4 a menos trabalhos.

Figura 5 - Documentos por entidade financiadora.



Pelo software VOSviewer foi possível criar mapas bibliográficos quanto a citação por autores, a co-ocorrência de palavras-chave e às revistas de destaque na publicação de artigos sobre o tema proposto.

Para tanto, dos 87 artigos, Gomes et al. (2015) possui 98 citações e 6 links, e por apresentar centralidade e maior esfera dentre os demais é colocado como o de maior importância pelo algoritmo do VOSviewer (Figura 6).

Formou-se duas principais redes distintas de autores que correlacionavam entre si. A rede menor, composta por 5 trabalhos, colocou em evidência estudos como Ehterami et al. (2018), Bahrami et al. (2016) e Farzamfar et al. (2016), que possuíam respectivamente 33, 15 e 20 citações na base da Scopus e 2, 2 e 1 link (s) com outros do mesmo portfólio (Figura 7). Percebe-se que os números de citações e de links influenciam forçosamente na relevância do documento. Nesse sentido, a rede maior, formada por 20 documentos, coloca em relevância artigos como Gomes et al. (2015), Bonvallet et al. (2015), Dong et al. (2016) e Levengood et al. (2017) com respectivamente 98, 38, 76 e 34 citações na base Scopus e 6, 1, 2 e 3 links com outros artigos da lista, reforçando o que fora observado sobre a influência das citações e dos links na relevância (Figura 8).

Figura 6 -Mapa de citação por autores baseada em dados bibliográficos publicados entre 2015 e 2020.

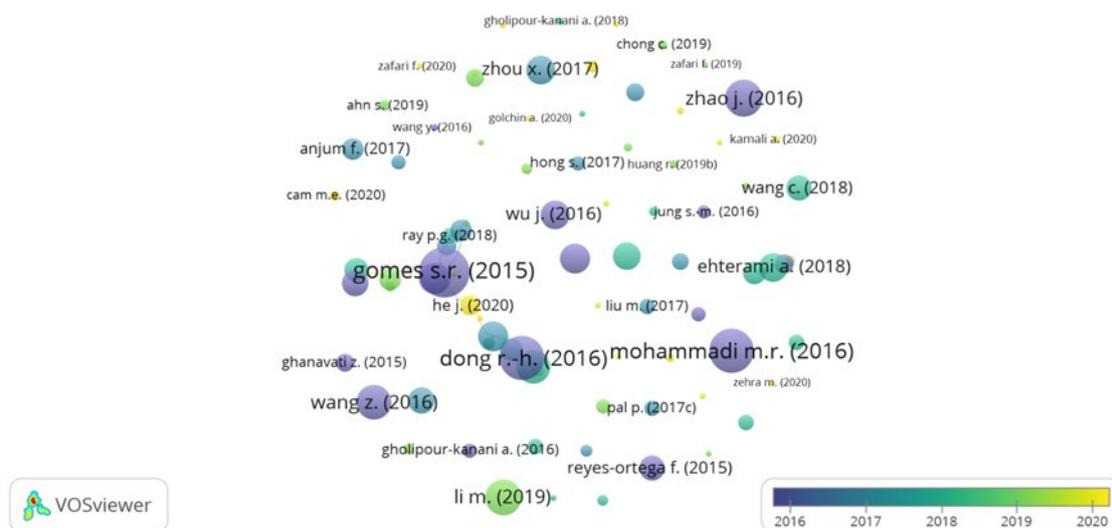


Figura 7 - Rede menor de citação por autores e interconectividade entre eles. Ehterami et al. (2018) é colocado em destaque.

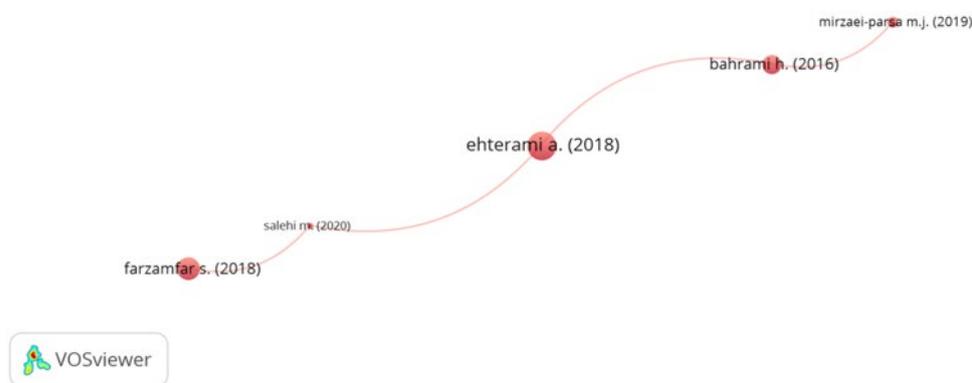
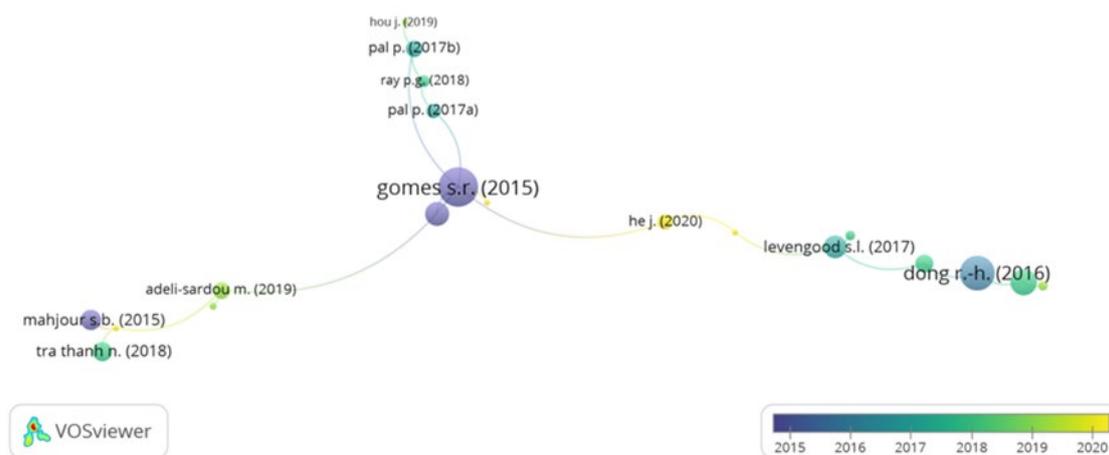
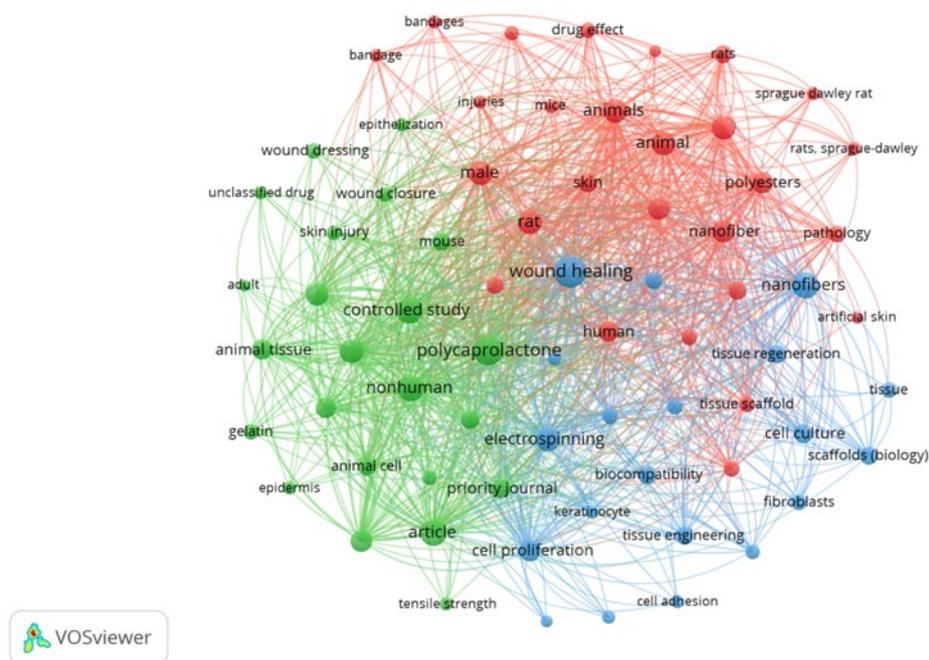


Figura 8 - Rede principal de citação por autores e interconectividade entre eles. Gomes et al. (2015) posicionado no cluster central, logo, tido como o mais relevante/impactante desse estudo.



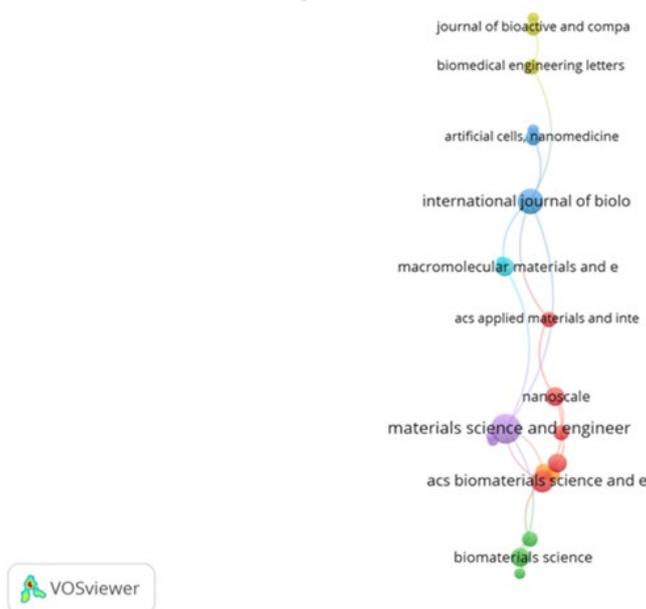
As palavras-chaves de maior destaque foram wound healing com 67 ocorrências e 1319 links entre outras palavras, e polycaprolactone com 58 vezes citadas e 1253 links. É possível observar na figura 9 a formação de três clusters: vermelho, azul e verde. Cada cluster ou agrupamento revela a conectividade das palavras entre si. Ainda, nota-se a centralidade de círculos grandes na imagem os quais referenciam as duas principais palavras-chaves comumente mais citadas.

Figura 9 - Rede bibliométrica para co-ocorrência de palavras-chave. Palavras-chave de um mesmo cluster costumam aparecer juntas nos documentos mais do que termos de clusters diferentes.



O mapa bibliográfico formado a partir de dados sobre periódicos, que publicam assuntos sobre o tema proposto neste trabalho, revela um total de 55 revistas, agrupadas em 7 clusters (figura 10), sendo a cor roxa representada pelo periódico Materials Science and Engineering, o qual apresenta maior volume de artigos publicados.

Figura 10: Rede de análise de periódicos que publicam assuntos sobre o uso de PCL em cicatrização de feridas.



De um total de 87 artigos, apenas 6 estudos, relatam experimentos com a policaprolactona isolada, ou seja, sem a adição de outro material (GHANAVATI et al., 2015; GOMES et al., 2015; BAYATI et al., 2017; HONG; JUNG; HWANG, 2017; ASHJAZADEH et al., 2019; BUZGO et al., 2019). Nada obstante, é possível observar PCL associada a outro



material como gelatina (25 casos) (REYES-ORTEGA et al., 2015; SANTURDES et al., 2016; PAL et al., 2017a; ANJUM et al., 2017; SHAMLOO et al., 2018; TRA THANH et al., 2018; ZAFARI et al., 2018, 2019; BHOWMICK et al., 2018; BLACKSTONE et al., 2018; FARZAMFAR et al., 2018; GUO et al., 2018; ADELI-SARDOU et al., 2019; WEI et al., 2019; BAKHSHESHIRAD et al., 2019; ABABZADEH et al., 2020; LEUNG et al., 2020; LIU et al., 2020b; SALEHI et al., 2020; XUAN et al., 2020; JAFARI et al., 2020; KAMALI; SHAMLOO, 2020), quitosana (15) (GHOLIPOUR-KANANI; BAHRAMI; RABBANI, 2016; TANHA et al., 2017; LEVENGOOD et al., 2017; PAL et al., 2017b, 2017c; EHTERAMI et al., 2018; GHOLIPOUR-KANANI et al., 2018; SHAMLOO et al., 2018; RAY et al., 2018; HUANG et al., 2019a; NEJADDEHBASHI et al., 2019; WU et al., 2020; ZAHIRI et al., 2020; GOLCHIN et al., 2020), colágeno (12) (BONVALLET et al., 2015; PAL et al., 2017c; TANHA et al., 2017; IN KIM; KIM, 2018; WANG et al., 2018; CHONG et al., 2019; HOU et al., 2019; NEJADDEHBASHI et al., 2019; WEI et al., 2019; WU et al., 2020), polivinil-álcool (7) (SHAMLOO et al., 2018; BEZNOSKA et al., 2019; XUAN et al., 2020) e polietilenoglicol (6) (GUMEL et al., 2015; SANTURDES et al., 2016; LIAO et al., 2018; LI et al., 2019).

Quanto ao processo de fabricação, a forma mais encontrada nos artigos é formação de mantas eletrofiadas de micro e/ou nanofibras (71 documentos) (BAHRAMI et al., 2016; LEE et al., 2016; WANG et al., 2016a, 2016b, 2018; WU et al., 2016, 2020; DONG et al., 2016; JUNG et al., 2016; KIM et al., 2017; LIU et al., 2017; PAL et al., 2017a; PINZÓN-GARCÍA et al., 2017; TANHA et al., 2017; ZHOU et al., 2017; CHOI et al., 2017; RAMESHBABU et al., 2018; RAY et al., 2018; CASTELLANO et al., 2018; TRA THANH et al., 2018; XI et al., 2018; ZAFARI et al., 2018, 2019; SATISH et al., 2019; ZHANG et al., 2019b, 2020b; ZHU et al., 2019; HU et al., 2019; CAM et al., 2020; SALEHI et al., 2020; THAIANE DA SILVA et al., 2020; CHEN et al., 2020; ZAHIRI et al., 2020; ZEHRA et al., 2020; DINIZ et al., 2020; HE et al., 2020), sua forma em hidrogel (6) (REYES-ORTEGA et al., 2015; ZHAO et al., 2016; WEI et al., 2019; LIU et al., 2020a), filme (5) (SANTURDES et al., 2016; HAO et al., 2020; XUAN et al., 2020; ZHANG et al., 2020a), bioimpressão 3D (2) (HUANG et al., 2019b) e microsferas (2) (SHAMLOO et al., 2018) e nanopartículas (GUADARRAMA-ACEVEDO et al., 2019).

Dentro de todo o conjunto de documentos gerado, apenas 19 artigos relatam a associação da policaprolactona com alguma linhagem celular para tratamento de ferida cutânea em estudos in vivo (MAHJOUR et al., 2015; MOHAMMADI et al., 2016; SHAMLOO et al., 2018; WANG et al., 2018; ZAFARI et al., 2018, 2020; MIRZAEI-PARSA et al., 2019; WEI et al., 2019; ZAHIRI et al., 2020). Desses artigos, 12 deles associam células-tronco à PCL (MOHAMMADI et al., 2016; WANG et al., 2018; ZAFARI et al., 2018, 2020; MIRZAEI-PARSA et al., 2019; WEI et al., 2019; ZAHIRI et al., 2020) sendo a célula-tronco mesenquimal derivada de tecido adiposo (MIRZAEI-PARSA et al., 2019; WEI et al., 2019) a mais comum. Foi observado também o uso associado da policaprolactona com células adultas ou precursoras de células de pele ou diferenciadas em linhagens epidérmicas especificamente (MAHJOUR et al., 2015; MIRZAEI-PARSA et al., 2019), além de uma minoria que usa células endoteliais ou precursoras, células hematopoiéticas (WANG et al., 2018; ZAFARI et al., 2018, 2020) e de origem endometrial [10,44].

Sessenta e cinco (65) documentos relatam claramente técnicas de algum teste de biocompatibilidade/citotoxicidade (WANG et al., 2016b, 2018; WU et al., 2016, 2020; ZHAO et al., 2016; SANTURDES et al., 2016; PAL et al., 2017c, 2017a, 2017b; TANHA et al., 2017; XI et al., 2018; RAY et al., 2018; SHAMLOO et al., 2018; TANRIVERDI et al., 2018; ZHANG et al., 2019b, 2020a, 2020b; ZHU et al., 2019; NEJADDEHBASHI et al., 2020; XUAN et al., 2020; ZAHIRI et al., 2020; SALEHI et al., 2020). As linhagens celulares mais comuns nesses testes são de fibroblastos (ZHAO et al., 2016; SANTURDES et al., 2016; WANG et al., 2016b; WU et al., 2016, 2020; RAY et al., 2018; SHAMLOO et al., 2018; TANRIVERDI et al., 2018; XI et al., 2018; ZHANG et al., 2020a, 2019b; SALEHI et al., 2020) e queratinócitos (14) (MAHJOUR et al., 2015; WANG et al., 2016b; PAL et al.,

2017c, 2017a; RAMESHBABU et al., 2018). Os testes de viabilidade celular mais utilizados são: MTT (SANTURDES et al., 2016; PAL et al., 2017c, 2017a; TANHA et al., 2017; TANRIVERDI et al., 2018; RAMESHBABU et al., 2018; RAY et al., 2018; SHAMLOO et al., 2018; NEJADDEHBASHI et al., 2019, 2020; ZAHIRI et al., 2020; SALEHI et al., 2020) e CCK-8 (ZHAO et al., 2016; LIU et al., 2017, 2020b; WANG et al., 2018; ZHANG et al., 2019b; ZHU et al., 2019; WU et al., 2020), e o Live/Dead (RAMESHBABU et al., 2018; XI et al., 2018).

Entre os modelos animais menos comuns adotados para os experimentos in vivo de tratamento de feridas de pele, estão o cão (GHOLIPOUR-KANANI et al., 2018), coelho (REYES-ORTEGA et al., 2015) e porco (LEUNG et al., 2020). Setenta e oito (78) artigos relatam o uso de algum modelo de rato (WU et al., 2016, 2020; SANTURDES et al., 2016; ZHAO et al., 2016; WANG et al., 2016a, 2016b, 2018; ZHOU et al., 2017; TANHA et al., 2017; RAY et al., 2018; XI et al., 2018; ZAFARI et al., 2018, 2019, 2020; SHAMLOO et al., 2018; TRA THANH et al., 2018; WEI et al., 2019; ZHANG et al., 2019b, 2020a, 2020b; ZHU et al., 2019; SALEHI et al., 2020; XUAN et al., 2020; ZAHIRI et al., 2020; ZEHRA et al., 2020; THAIANE DA SILVA et al., 2020), sendo, as linhagens mais comuns, Wistar (SANTURDES et al., 2016; PAL et al., 2017b, 2017a; TANHA et al., 2017; RAMESHBABU et al., 2018; RAY et al., 2018; SHAMLOO et al., 2018; ZAFARI et al., 2020; ZAHIRI et al., 2020; SALEHI et al., 2020; THAIANE DA SILVA et al., 2020; WU et al., 2020) e Sprague-Dawley (MOHAMMADI et al., 2016; WANG et al., 2016b, 2018; NEJADDEHBASHI et al., 2019, 2020; ZHANG et al., 2019b, 2020a, 2020b; ZHU et al., 2019; ZEHRA et al., 2020) e BALB/c (ZHAO et al., 2016; LIU et al., 2017; ZHOU et al., 2017; ZAFARI et al., 2018, 2019; WEI et al., 2019). A utilização de modelo diabético em pesquisas que envolvem PCL e cicatrização de feridas cutânea é, ainda, tímida (MOHAMMADI et al., 2016; PINZÓN-GARCÍA et al., 2017; ZAFARI et al., 2019, 2020; ZEHRA et al., 2020) em comparação à outros métodos de tratamentos de feridas.

DISCUSSÃO

O aumento de pesquisas que utilizam PCL como tratamento de lesões cutâneas provavelmente está relacionado às propriedades de alta relevância para a produção de scaffolds biomiméticos da policaprolactona, entre elas destacam-se a biodegradabilidade, biocompatibilidade e resistência mecânica. Ademais, há facilidade de processar e manipular esse polímero sintético em diferentes formas e tamanhos, uma vez que apresenta baixo ponto de fusão e propriedades viscoelásticas superiores, tornam esse material ajustáveis a diferentes áreas lesionais (CHAUDHARI et al., 2016; MONDAL; GRIFFITH; VENKATRAMAN, 2016; SUWANTONG, 2016; MALIKMAMMADOV et al., 2018; MANDAL; SHUNMUGAM, 2020).

A China e EUA são um dos principais países de pesquisas com PCL para cicatrização de feridas de pele. Isso é possível devido aos investimentos massivos que fazem em pesquisa e desenvolvimento (UNESCO INSTITUTE FOR STATISTICS, 2020). Contudo, a liderança de artigos nessa temática é do Irã. De acordo com a National Science Foundation (NSF, 2019), o país vem desenvolvendo uma tradição de pesquisa na área biomédica desde o início dos anos 2000, e crescido razoavelmente, buscando igualar-se a potências como Israel, EUA e China (NSF, 2019). Além disso, o investimento em saúde do Irã é crescente e atualmente é mais do que o dobro em comparação ao ano de 2016 (RAMEZANIAN et al., 2019). Dados os fatos, não é surpresa que a Tehran University of Medical Sciences seja também a instituição com mais artigos associados ao seu nome.

Alguns autores têm destacado fatores negativos da policaprolactona na engenharia de tecidos, quando fabricada sem associação a outros materiais. Embora seja segura para uso em humanos, a policaprolactona é muito hidrofóbica e tem taxa de degradação muito lenta, sendo biodegradável apenas na presença de bactérias e fungos (MONDAL; GRIFFITH; VENKATRAMAN, 2016; SUWANTONG, 2016). Assim, muitos enfatizam o uso



do PCL associado a polímeros ou materiais naturais hidrofílicos como colágeno e gelatina (CHAUDHARI et al., 2016; MONDAL; GRIFFITH; VENKATRAMAN, 2016; SUWANTONG, 2016; SIDDIQUI et al., 2018). A policaprolactona em si é muito eficiente atuando como barreira contra a contração da ferida, porém, também ressalta baixa adesão e proliferação celular (SUWANTONG, 2016).

Em contrapartida, Chaudhari et al. (2016), Mondal et al. (2016), Malikmammadov et al. (2017) e Siddiqui et al. (2018) atribuem ótima qualidade aos scaffolds compostos de materiais naturais e sintéticos combinados (CHAUDHARI et al., 2016; MONDAL; GRIFFITH; VENKATRAMAN, 2016; SIDDIQUI et al., 2018). Dessa forma, enquanto a policaprolactona fornece resistência mecânica à mistura, o material natural garante a adesão e proliferação das células na estrutura do scaffold composto.

A altíssima frequência do uso de PCL com scaffold de nano ou microfibras pode ser explicado por alguns pontos já elucidados. A maioria dos nanomateriais baseados em polímeros sintéticos como a policaprolactona é usada na forma eletrofiada por ser uma forma potente para aplicações de reparo tecidual, e permitir a construção de um scaffold poroso, que possibilita a difusão de nutrientes e outros compostos de matriz extracelular (MEC) em sua estrutura (CHAUDHARI et al., 2016), bem como crescimento do tecido através desses poros interconectados (MALIKMAMMADOV et al., 2018).

A boa solubilidade e facilidade de mistura com outros produtos também confere utilidade biomédica ao material em sua forma eletrofiada. Além disso, a alta porosidade e grande área de superfície desse material em forma de scaffold de nano ou microfibras faz com que ele seja amplamente utilizado (SUWANTONG, 2016).

Scaffolds de PCL eletrofiados, além de combinar com outros materiais que incrementam a capacidade de adesão celular, mimetizam a matriz extracelular por possuírem estrutura porosa. De acordo com dados desse trabalho, o uso de scaffolds bioimpressos de PCL é recente e ainda pouco explorado. No entanto, temporalmente é provável que essa abordagem seja reproduzida com maior frequência, uma vez que seu potencial na engenharia de tecidos e nos tratamentos visando reparo tecidual já foi atestado, além de já existir a ideia que defende o uso associado da bioimpressão 3D e eletrofiação para a produção de scaffolds biomiméticos (PRZEKORA, 2020).

A associação de scaffolds com células para o tratamento de feridas de pele, de acordo com esse estudo, tem apresentado crescimento lento, embora promissor, dado que associação entre células e scaffolds para regeneração tecidual tem se mostrado mais eficiente que as técnicas anteriormente aplicadas sendo elas, injeção sistêmica de células, injeção local, intravenosa ou intraperitoneal (SHOJAEI; RAHMATI; BANITALEBI DEHKORDI, 2019).

O uso de células-tronco mesenquimais adultas, como as células-tronco derivadas de tecido adiposo, que é a célula-tronco mais frequente nesse trabalho, para tratamento de feridas de pele, principalmente as crônicas, já é bem descrito, dado o seu papel crucial no processo de regeneração cutânea, uma vez no local da ferida, desempenham função parácrina, com síntese de vários fatores de crescimento e citocinas que são essenciais para a migração, proliferação celular, respondem a inflamação elevando a produção de citocinas anti-inflamatórias e promovem angiogênese através da liberação de fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) (PRZEKORA, 2020).

Quando associada com alguma linhagem celular, a policaprolactona também é preparada com a adição de outros materiais, geralmente naturais como a gelatina, o colágeno, a quitosana e o ácido hialurônico, em sua estrutura, que promovam adesão celular e proliferação. Além disso, o mais ideal é a combinação de mais de um tipo celular no mesmo scaffold, como os comuns fibroblastos e queratinócitos às células endoteliais, melanócitos, células-tronco de folículo e mesenquimais, além de compostos ricos em diversidade celular como a fração estromal vascular que é angiogênica (PRZEKORA, 2020).

A maioria dos substitutivos de pele falham em reconstruir nervos e apêndices como glândulas e folículos pilosos, ocasionando déficit quantitativo ou falta total dessas estruturas após a recuperação, além da perda de pigmentação e sensação na região tratada. Dessa maneira, o tratamento regenerativo ideal para uma pele ferida deve ser aquele capaz de restaurar tais estruturas que são fundamentais na regulação química, física e biológica do órgão. Para atingir esse objetivo, esses materiais devem ser combinados com células-tronco e também moléculas bioativas que possibilitem essa reconstrução completa (PRZEKORA, 2020).

O uso do MTT se mostrou o mais frequente nesse artigo. Já fora observado também por Pintor et al. (2020) que o MTT é o método predileto para estudos com células animais, já que seu foco está nas atividades metabólicas da célula (PINTOR et al., 2020). Além disso, Bahuguna et al. (2017) já afirmavam que o teste é mais sensível que outros que se baseiam apenas na saúde da membrana, como o Trypan Blue, que marca as células mortas, mas não é capaz de identificar células que estão vivas e as que estão perdendo funções celulares; ou testes como LDH (lactate dehydrogenase) estabelece a concentração do composto no meio extracelular (BAHUGUNA et al., 2017).

Entre os modelos animais, é inegável a ampla preferência por modelos de roedores. Embora o modelo suíno seja mais adequado para o estudo de fenômenos como a fibrose cutânea, o modelo de roedor é preferido pela alta maleabilidade e disponibilidade de linhagens transgênicas (PADMANABHAN et al., 2019).

5 Conclusão

A policaprolactona se revela um material com grande potencial na aplicação em feridas cutâneas uma vez que apresenta ótimas propriedades mecânicas, além do baixo custo e facilidade de manipulação e de combinação com outros materiais. A combinação de PCL com materiais naturais como a gelatina, o colágeno e a quitosana deve continuar recebendo ampla atenção, junto com a adição de moléculas bioativas (fatores de crescimento, antimicrobianos e antiinflamatórios), bem como a adição de linhagens celulares como células-tronco mesenquimais, linhagens precursoras epidérmicas e angiogênicas a fim de reparo completo, que além de não formar cicatriz, restaure completamente as funções químicas, físicas e biológicas do órgão. Para isso, o uso de modelos de roedores e suínos, os mais eficientes, devem continuar sendo adotados para avaliar a eficiência dessas combinações.

REFERÊNCIAS

- ABABZADEH, S. et al. High porous electrospun poly (ϵ -caprolactone)/gelatin/MgO scaffolds preseeded with endometrial stem cells promote tissue regeneration in full-thickness skin wounds: An in vivo study. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, 2020.
- ADELI-SARDOU, M. et al. Controlled release of lawsone from polycaprolactone/gelatin electrospun nano fibers for skin tissue regeneration. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 124, p. 478-491, 2019.
- ANJUM, F. et al. Biocomposite nanofiber matrices to support ECM remodeling by human dermal progenitors and enhanced wound closure. *Scientific Reports*, v. 7, n. 1, 2017.
- ASHJAZADEH, M. A. et al. Histopathology and Histomorphological Study of Wound Healing Using Clove Extract Nanofibers (Eugenol) Compared to Zinc Oxide Nanofibers on the Skin of Rats. *Archives of Razi Institute*, v. 74, n. 3, p. 267-277, 2019.
- AZULAY, R. D.; AZULAY, D. R.; AZULAY-ABULAFIA, L. *Azulay Dermatologia*. [s. l]: s. n.]v. 5



- BAHRAMI, H. et al. Human unrestricted somatic stem cells loaded in nanofibrous PCL scaffold and their healing effect on skin defects. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, v. 44, n. 6, p. 1556-1560, 2016.
- BAHUGUNA, A. et al. MTT assay to evaluate the cytotoxic potential of a drug. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, v. 12, n. 2, p. 115-118, 2017.
- BAKHSHESHI-RAD, H. R. et al. Antibacterial activity and in vivo wound healing evaluation of polycaprolactone-gelatin methacryloyl-cephalexin electrospun nanofibrous. *Materials Letters*, v. 256, 2019.
- BAYATI, V. et al. A dermal equivalent developed from adipose-derived stem cells and electrospun polycaprolactone matrix: an in vitro and in vivo study. *Anatomical Science International*, v. 92, n. 4, p. 509-520, 2017.
- BEZNOSKA, J. et al. PVA and PCL nanofibers are suitable for tissue covering and regeneration. *Physiological Research*, v. 68, p. S501-S508, 2019.
- BHOWMICK, S. et al. Nanofibrous artificial skin substitute composed of mPEG-PCL grafted gelatin/hyaluronan/chondroitin sulfate/sericin for 2nd degree burn care:: in vitro and in vivo study. *RSC Advances*, v. 8, n. 30, p. 16420-16432, 2018.
- BLACKSTONE, B. N. et al. Inflammatory response and biomechanical properties of coaxial scaffolds for engineered skin in vitro and post-grafting. *Acta Biomaterialia*, v. 80, p. 247-257, 2018.
- BONVALLET, P. P. et al. Microporous dermal-mimetic electrospun scaffolds pre-seeded with fibroblasts promote tissue regeneration in full-thickness skin wounds. *PLoS ONE*, v. 10, n. 3, 2015.
- BUZGO, M. et al. Poly-ε-caprolactone and polyvinyl alcohol electrospun wound dressings: Adhesion properties and wound management of skin defects in rabbits. *Regenerative Medicine*, v. 15, n. 5, p. 423-445, 2019.
- CAM, M. E. et al. Evaluation of burst release and sustained release of pioglitazone-loaded fibrous mats on diabetic wound healing: An in vitro and in vivo comparison study. *Journal of the Royal Society Interface*, v. 17, n. 162, 2020.
- CASTELLANO, D. et al. Electrospun poly (hydroxybutyrate) scaffolds promote engraftment of human skin equivalents via macrophage M2 polarization and angiogenesis. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, v. 12, n. 2, p. e983-e994, 2018.
- CHAUDHARI, A. A. et al. Future prospects for scaffolding methods and biomaterials in skin tissue engineering: A review. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 17, n. 12, 2016.
- CHEN, X. et al. Mussel-inspired polydopamine-assisted bromelain immobilization onto electrospun fibrous membrane for potential application as wound dressing. *Materials Science and Engineering C*, v. 110, 2020.
- CHOI, J. I. et al. Spirulina extract-impregnated alginate-PCL nanofiber wound dressing for skin regeneration. *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, v. 22, n. 6, p. 679-685, 2017.
- 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.
- DERAKHSHANFAR, S. et al. 3D bioprinting for biomedical devices and tissue engineering: A review of recent trends and advances. *Bioactive Materials*, v. 3, n. 2, p. 144-156, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2017.11.008>>.

DHIVYA, S.; PADMA, V. V.; SANTHINI, E. Wound dressings - A review. *BioMedicine (Netherlands)*, v. 5, n. 4, p. 24-28, 2015.

DINIZ, F. R. et al. Silver nanoparticles-composing alginate/gelatin hydrogel improves wound healing in vivo. *Nanomaterials*, v. 10, n. 2, 2020. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85079901897&doi=10.3390%2Fnano10020390&partnerID=40&md5=a17b249c918e155d5eacb8c723b60e56>>.

DONG, R. -H. et al. In situ deposition of a personalized nanofibrous dressing via a handy electrospinning device for skin wound care. *Nanoscale*, v. 8, n. 6, p. 3482-3488, 2016.

EHTERAMI, A. et al. In vitro and in vivo study of PCL/COLL wound dressing loaded with insulin-chitosan nanoparticles on cutaneous wound healing in rats model. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 117, p. 601-609, 2018.

FARZAMFAR, S. et al. Taurine-loaded poly (ϵ -caprolactone)/gelatin electrospun mat as a potential wound dressing material: In vitro and in vivo evaluation. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, v. 33, n. 3, p. 282-294, 2018.

GHANAVATI, Z. et al. The influence of substrate topography and biomaterial substance on skin wound healing. *Anatomy and Cell Biology*, v. 48, n. 4, p. 251-257, 2015.

GHOLIPOUR-KANANI, A. et al. Poly (ϵ -caprolactone)-chitosan-poly (vinyl alcohol) nanofibrous scaffolds for skin excisional and burn wounds in a canine model. *IET nanobiotechnology*, v. 12, n. 5, p. 619-625, 2018.

GHOLIPOUR-KANANI, A.; BAHRAMI, S. H.; RABBANI, S. Effect of novel blend nanofibrous scaffolds on diabetic wounds healing. *IET Nanobiotechnology*, v. 10, n. 1, p. 1-7, 2016.

GOLCHIN, A. et al. Wound healing improvement by curcumin-loaded electrospun nanofibers and BFP-MSCs as a bioactive dressing. *Polymers for Advanced Technologies*, v. 31, n. 7, p. 1519-1531, 2020.

GOMES, S. R. et al. In vitro and in vivo evaluation of electrospun nanofibers of PCL, chitosan and gelatin: A comparative study. *Materials Science and Engineering C*, v. 46, p. 348-358, 2015.

GUADARRAMA-ACEVEDO, M. C. et al. Development and evaluation of alginate membranes with curcumin-loaded nanoparticles for potential wound-healing applications. *Pharmaceutics*, v. 11, n. 8, 2019.

GUMEL, A. M. et al. Poly (3-hydroxyalkanoates)-co- (6-hydroxyhexanoate) hydrogel promotes angiogenesis and collagen deposition during cutaneous wound healing in rats. *Biomedical Materials (Bristol)*, v. 10, n. 4, 2015.

GUO, F. et al. Fabrication of LaCl_3 -containing nanofiber scaffolds and their application in skin wound healing. *Journal of Applied Polymer Science*, v. 135, n. 36, 2018.

HAO, D. et al. Development and biological evaluation of cerium oxide loaded polycaprolactone dressing on cutaneous wound healing in nursing care. *Materials Letters*, v. 265, 2020.

HE, J. et al. Anti-oxidant electroactive and antibacterial nanofibrous wound dressings based on poly (ϵ -caprolactone)/quaternized chitosan-graft-polyaniline for full-thickness skin wound healing. *Chemical Engineering Journal*, v. 385, 2020.



- HONG, S.; JUNG, B. Y.; HWANG, C. Multilayered Engineered Tissue Sheets for Vascularized Tissue Regeneration. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, v. 14, n. 4, p. 371-381, 2017.
- HOU, J. et al. Sustained release of N-acetylcysteine by sandwich structured polycaprolactone/collagen scaffolds for wound healing. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, 2019.
- HU, W. et al. Remodeling of inherent antimicrobial nanofiber dressings with melamine-modified fibroin into neoskin. *Journal of Materials Chemistry B*, v. 7, n. 21, p. 3412-3423, 2019.
- HUANG, R. et al. A Biomimetic Basement Membrane Substitute Based on Tri-Layered Nanofibrous Scaffold for Skin Reconstruction. *Journal of biomedical nanotechnology*, v. 15, n. 12, p. 2332-2350, 2019a.
- HUANG, R. et al. The topography of fibrous scaffolds modulates the paracrine function of Ad-MSCs in the regeneration of skin tissues. *Biomaterials Science*, v. 7, n. 10, p. 4248-4259, 2019b.
- IN KIM, J.; KIM, C. S. Harnessing nanotopography of PCL/collagen nanocomposite membrane and changes in cell morphology coordinated with wound healing activity. *Materials Science and Engineering C*, v. 91, p. 824-837, 2018.
- JAFARI, A. et al. Bioactive antibacterial bilayer PCL/gelatin nanofibrous scaffold promotes full-thickness wound healing. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 583, 2020.
- JUNG, S. -M. et al. Spirulina -PCL Nanofiber Wound Dressing to Improve Cutaneous Wound Healing by Enhancing Antioxidative Mechanism. *Journal of Nanomaterials*, v. 2016, 2016.
- KAMALI, A.; SHAMLOO, A. Fabrication and evaluation of a bilayer hydrogel-electrospinning scaffold prepared by the freeze-gelation method. *Journal of Biomechanics*, v. 98, 2020.
- KARDONG, K. V. Vertebrados. *Anatomia comparada, função e evolução*. 2016.
- KIM, B. J. et al. Accelerated skin wound healing using electrospun nanofibrous mats blended with mussel adhesive protein and polycaprolactone. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, v. 105, n. 1, p. 218-225, 2017.
- LEE, J. M. et al. Three dimensional poly (ϵ -caprolactone) and silk fibroin nanocomposite fibrous matrix for artificial dermis. *Materials Science and Engineering C*, v. 68, p. 758-767, 2016.
- LEUNG, C. M. et al. Wound healing properties of magnesium mineralized antimicrobial nanofibre dressings containing chondroitin sulphate - a comparison between blend and core-shell nanofibres. *Biomaterials science*, v. 8, n. 12, p. 3454-3471, 2020.
- LEVENGOOD, S. L. et al. Chitosan-poly (caprolactone) nanofibers for skin repair. *Journal of Materials Chemistry B*, v. 5, n. 9, p. 1822-1833, 2017.
- LI, M. et al. Electroactive anti-oxidant polyurethane elastomers with shape memory property as non-adherent wound dressing to enhance wound healing. *Chemical Engineering Journal*, v. 375, 2019.
- LIAO, J. et al. Injectable Hybrid Poly (ϵ -caprolactone)- b -poly (ethylene glycol)- b -poly (ϵ -caprolactone) Porous Microspheres/Alginate Hydrogel Cross-linked by Calcium Gluconate Crystals Deposited in the Pores of Microspheres Improved Skin Wound Healing. *ACS Biomaterials Science and Engineering*, v. 4, n. 3, p. 1029-1036, 2018.

LIU, M. et al. Improved surface adhesion and wound healing effect of madecassoside liposomes modified by temperature-responsive PEG-PCL-PEG copolymers. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 151, 2020a.

LIU, M. et al. Optimization and integration of nanosilver on polycaprolactone nanofibrous mesh for bacterial inhibition and wound healing in vitro and in vivo. *International Journal of Nanomedicine*, v. 12, p. 6827-6840, 2017.

LIU, S. -H. et al. Development and Evaluation of Biomimetic 3D Coated Composite Scaffold for Application as Skin Substitutes. *Macromolecular Materials and Engineering*, v. 305, n. 3, 2020b.

MAHJOUR, S. B. et al. Rapid creation of skin substitutes from human skin cells and biomimetic nanofibers for acute full-thickness wound repair. *Burns*, v. 41, n. 8, p. 1764-1774, 2015.

MALIKMAMADOV, E. et al. PCL and PCL-based materials in biomedical applications. [s. l.] Taylor & Francis, 2018. v. 29

MANDAL, P.; SHUNMUGAM, R. Polycaprolactone: a biodegradable polymer with its application in the field of self-assembly study. *Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry*, v. 0, n. 0, p. 1-19, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/10601325.2020.1831392>>.

MEMIC, A. et al. Latest Progress in Electrospun Nanofibers for Wound Healing Applications. *ACS Applied Bio Materials*, v. 2, n. 3, p. 952-969, 2019.

MIRZAEI-PARSA, M. J. et al. Nanofiber-acellular dermal matrix as a bilayer scaffold containing mesenchymal stem cell for healing of full-thickness skin wounds. *Cell and Tissue Research*, v. 375, n. 3, p. 709-721, 2019.

MOCHANE, M. J. et al. Morphology and properties of electrospun PCL and its composites for medical applications: A mini review. *Applied Sciences (Switzerland)*, v. 9, n. 11, p. 1-17, 2019.

MOHAMED, R. M.; YUSOH, K. A Review on the Recent Research of Polycaprolactone (PCL). *Advanced Materials Research*, v. 1134, p. 249-255, 2015.

MOHAMMADI, M. R. et al. Antibacterial performance and in vivo diabetic wound healing of curcumin loaded gum tragacanth/poly (ϵ -caprolactone) electrospun nanofibers. *Materials Science and Engineering C*, v. 69, p. 1183-1191, 2016.

MONDAL, D.; GRIFFITH, M.; VENKATRAMAN, S. S. Polycaprolactone-based biomaterials for tissue engineering and drug delivery: Current scenario and challenges. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, v. 65, n. 5, p. 255-265, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/00914037.2015.1103241>>.

NEJADDEHBASHI, F. et al. Application of polycaprolactone, chitosan, and collagen composite as a nanofibrous mat loaded with silver sulfadiazine and growth factors for wound dressing. *Artificial Organs*, v. 43, n. 4, p. 413-423, 2019.

NEJADDEHBASHI, F. et al. Incorporation of silver sulfadiazine into an electrospun composite of polycaprolactone as an antibacterial scaffold for wound healing in rats. *Cell Journal*, v. 21, n. 4, p. 379-390, 2020.

NSF. Publications Output: U. S. Trends and International Comparisons. NSF-National Science Foundation, p. 2020, 2019.

PADMANABHAN, J. et al. In Vivo Models for the Study of Fibrosis. *Advances in Wound Care*, v. 8, n. 12, p. 645-654, 2019.



- PAL, P. et al. Bilayered nanofibrous 3D hierarchy as skin rudiment by emulsion electrospinning for burn wound management. *Biomaterials Science*, v. 5, n. 9, p. 1786-1799, 2017a.
- PAL, P. et al. Carbon nanodot impregnated fluorescent nanofibers for: In vivo monitoring and accelerating full-thickness wound healing. *Journal of Materials Chemistry B*, v. 5, n. 32, p. 6645-6656, 2017b.
- PAL, P. et al. Nano-/Microfibrous Cotton-Wool-Like 3D Scaffold with Core-Shell Architecture by Emulsion Electrospinning for Skin Tissue Regeneration. *ACS Biomaterials Science and Engineering*, v. 3, n. 12, p. 3563-3575, 2017c.
- PINTOR, A. V. B. et al. MTT versus other cell viability assays to evaluate the biocompatibility of root canal filling materials: a systematic review. [s. l: s. n.]v. 53
- PINZÓN-GARCÍA, A. D. et al. Efficient cutaneous wound healing using bixin-loaded PCL nanofibers in diabetic mice. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, v. 105, n. 7, p. 1938-1949, 2017.
- PRZEKORA, A. A Concise Review on Tissue Engineered Artificial Skin Grafts for Chronic Wound Treatment: Can We Reconstruct Functional Skin Tissue In Vitro? *Cells*, v. 9, n. 7, p. 1-29, 2020.
- RAMESHBABU, A. P. et al. Polycaprolactone nanofibers functionalized with placental derived extracellular matrix for stimulating wound healing activity. *Journal of Materials Chemistry B*, v. 6, n. 42, p. 6767-6780, 2018.
- RAMEZANIAN, M. et al. Forecasting health expenditures in Iran using the ARIMA. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 2019.
- RAY, P. G. et al. Surface modification of eggshell membrane with electrospun chitosan/polycaprolactone nanofibers for enhanced dermal wound healing. *ACS Applied Bio Materials*, v. 1, n. 4, p. 985-998, 2018.
- REYES-ORTEGA, F. et al. Bioactive bilayered dressing for compromised epidermal tissue regeneration with sequential activity of complementary agents. *Acta Biomaterialia*, v. 23, p. 103-115, 2015.
- 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, n. 1, p. 149-161, 2020.
- SANTURDES, N. et al. Development of bioresorbable bilayered systems for application as affordable wound dressings. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, v. 31, n. 6, p. 624-647, 2016.
- SATISH, A. et al. Triiodothyronine impregnated alginate/gelatin/polyvinyl alcohol composite scaffold designed for exudate-intensive wound therapy. *European Polymer Journal*, v. 110, p. 252-264, 2019. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85057223917&doi=10.1016%2Fj.eurpolymj.2018.11.032&partnerID=40&md5=e3d8671fadeab9b11148aadea50ee85a>>.
- SHAMLOO, A. et al. Accelerated full-thickness wound healing via sustained bFGF delivery based on a PVA/chitosan/gelatin hydrogel incorporating PCL microspheres. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 537, n. 1-2, p. 278-289, 2018.
- SHOJAEI, F.; RAHMATI, S.; BANITALEBI DEHKORDI, M. A review on different methods to increase the efficiency of mesenchymal stem cell-based wound therapy. *Wound Repair and Regeneration*, v. 27, n. 6, p. 661-671, 2019.

- SIDDIQI, N. et al. PCL-Based Composite Scaffold Matrices for Tissue Engineering Applications. *Molecular Biotechnology*, v. 60, n. 7, p. 506-532, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s12033-018-0084-5>>.
- SUWANTONG, O. Biomedical applications of electrospun polycaprolactone fiber mats. *Polymers for Advanced Technologies*, v. 27, n. 10, p. 1264-1273, 2016.
- TANHA, S. et al. G-CSF loaded nanofiber/nanoparticle composite coated with collagen promotes wound healing in vivo. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, v. 105, n. 10, p. 2830-2842, 2017.
- TANRIVERDI, S. T. et al. In-vitro evaluation of dexpanthenol-loaded nanofiber mats for wound healing. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, v. 17, n. 3, p. 387-394, 2018.
- THAIANE DA SILVA, T. et al. Electrospun curcumin/polycaprolactone/copolymer F-108 fibers as a new therapy for wound healing. *Journal of Applied Polymer Science*, v. 137, n. 9, 2020.
- TORTORA, G. G.; DERRICKSON, B. *Corpo Humano. Fundamentos de Anatomia e Fisiologia*. [s. l: s. n.]v. 53
- TRA THANH, N. et al. Optimization and characterization of electrospun polycaprolactone coated with gelatin-silver nanoparticles for wound healing application. *Materials Science and Engineering C*, v. 91, p. 318-329, 2018.
- UNESCO INSTITUTE FOR STATISTICS. R&D spending by country. Disponível em: <<http://uis.unesco.org/apps/visualisations/research-and-development-spending/>>.
- WANG, C. et al. Highly Efficient Local Delivery of Endothelial Progenitor Cells Significantly Potentiates Angiogenesis and Full-thickness Wound Healing. *Acta Biomaterialia*, v. 69, p. 156-169, 2018.
- WANG, Y. et al. Androgen actions in mouse wound healing: Minimal in vivo effects of local antiandrogen delivery. *Wound Repair and Regeneration*, v. 24, n. 3, p. 478-488, 2016a.
- WANG, Z. et al. Evaluation of emulsion electrospun polycaprolactone/hyaluronan/epidermal growth factor nanofibrous scaffolds for wound healing. *Journal of Biomaterials Applications*, v. 30, n. 6, p. 686-698, 2016b.
- WEI, L. -G. et al. A gelatin/collagen/polycaprolactone scaffold for skin regeneration. *PeerJ*, v. 2019, n. 2, 2019.
- WU, G. et al. Accelerating dermal wound healing and mitigating excessive scar formation using LBL modified nanofibrous mats. *Materials and Design*, v. 185, 2020.
- WU, J. et al. Novel H₂O₂ Releasing Nanofibrous Coating for in Vivo Dermal Wound Regeneration. *ACS Applied Materials and Interfaces*, v. 8, n. 41, p. 27474-27481, 2016.
- XI, Y. et al. Biomimetic Elastomeric Polypeptide-Based Nanofibrous Matrix for Overcoming Multidrug-Resistant Bacteria and Enhancing Full-Thickness Wound Healing/Skin Regeneration. *ACS Nano*, v. 12, n. 11, p. 10772-10784, 2018.
- XUAN, C. et al. Wet-adhesive, haemostatic and antimicrobial bilayered composite nanosheets for sealing and healing soft-tissue bleeding wounds. *Biomaterials*, v. 252, 2020.
- ZAFARI, F. et al. An evaluation of the effect of polycaprolactone/gelatin (Pcl/Gt) nanofiber scaffold on the therapeutic function of hematopoietic stem cells. *Journal of Babol University of Medical Sciences*, v. 20, n. 10, p. 7-13, 2018.



ZAFARI, F. et al. CD93 hematopoietic stem cells improve diabetic wound healing by VEGF activation and downregulation of DAPK-1. *Journal of Cellular Physiology*, v. 235, n. 3, p. 2366-2376, 2020.

ZAFARI, F. et al. Rapid repair of skin ulcers in diabetic rats using polycaprolactone/gelatin nanon-fiber scaffold. *Koomesh*, v. 21, n. 3, p. 535-539, 2019.

ZAHIRI, M. et al. Encapsulation of curcumin loaded chitosan nanoparticle within poly (ϵ -caprolactone) and gelatin fiber mat for wound healing and layered dermal reconstitution. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 153, p. 1241-1250, 2020.

ZEHRA, M. et al. Oxygen generating polymeric nano fibers that stimulate angiogenesis and show efficient wound healing in a diabetic wound model. *International Journal of Nanomedicine*, v. 15, p. 3511-3522, 2020.

ZHANG, L. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Effectiveness and Safety of Hydrogel Dressings in the Management of Skin Wounds. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, v. 7, n. November, p. 1-16, 2019a.

ZHANG, W. et al. Functionalized Multiarmed Polycaprolactones as Biocompatible Tissue Adhesives. *ACS Applied Materials and Interfaces*, v. 12, n. 15, p. 17314-17320, 2020a.

ZHANG, Y. et al. Multifunctional Zn doped hollow mesoporous silica/polycaprolactone electrospun membranes with enhanced hair follicle regeneration and antibacterial activity for wound healing. *Nanoscale*, v. 11, n. 13, p. 6315-6333, 2019b.

ZHANG, Z. et al. Design of a Multifunctional Biomaterial Inspired by Ancient Chinese Medicine for Hair Regeneration in Burned Skin. *ACS Applied Materials and Interfaces*, v. 12, n. 11, p. 12489-12499, 2020b.

ZHAO, J. et al. Self-healing poly (siloxane-urethane) elastomers with remoldability, shape memory and biocompatibility. *Polymer Chemistry*, v. 7, n. 47, p. 7278-7286, 2016.

ZHOU, X. et al. Functional poly (ϵ -caprolactone)/chitosan dressings with nitric oxide-releasing property improve wound healing. *Acta Biomaterialia*, v. 54, p. 128-137, 2017.

ZHU, Z. et al. Tazarotene Released from Aligned Electrospun Membrane Facilitates Cutaneous Wound Healing by Promoting Angiogenesis. *ACS Applied Materials and Interfaces*, v. 11, n. 39, p. 36141-36153, 2019.