

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE
TECNOLOGIA DEPARTAMENTO DE
ENGENHARIA DE MATERIAIS

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE
SCAFFOLDS DE PCL/SEPIOLITA/HIDROXIAPATITA
PARA APLICAÇÃO NO REPARO DO TECIDO ÓSSEO

LAIS CASSIANO SALVO

SÃO CARLOS -SP

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE SCAFFOLDS DE PCL/SEPIOLITA/HIDROXIOPATITA PARA APLICAÇÃO NO REPARO DO TECIDO ÓSSEO

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento de Engenharia de Materiais da Universidade Federal de São Carlos, como requisito para obtenção do título de bacharel em Engenharia de Materiais.

Orientador: Dr. Eduardo Henrique
Backes

São Carlos-SP



ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO (TCC)

NOME: Lais Cassiano Salvo

RA: 761740

TÍTULO: Desenvolvimento e caracterização de scaffolds de PCL/sepiolita/hidroxiapatita para aplicação no reparo do tecido ósseo

ORIENTADOR(A): Prof. Dr. Eduardo Henrique Backes

CO-ORIENTADOR(A):

DATA/HORÁRIO: 11/07/2025, 11h30

BANCA – NOTAS:

	Monografia	Defesa
Prof. Dr. Eduardo Henrique Backes	8	9
Prof. Dr. Juliano Marini	8	9
Média	8	9

BANCA – ASSINATURAS:

Prof. Dr. Eduardo Henrique Backes

Documento assinado digitalmente
gov.br EDUARDO HENRIQUE BACKES
Data: 14/07/2025 03:34:48-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Juliano Marini

Documento assinado digitalmente
gov.br JULIANO MARINI
Data: 14/07/2025 10:58:48-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho, primeiramente, a **Deus**, por me conceder força, coragem e sabedoria ao longo de toda essa caminhada, tornando possível a realização de mais essa importante conquista.

À minha querida avó **Serafina**, que, mesmo não estando mais entre nós, permanece viva em meus pensamentos e atitudes. Seus ensinamentos seguem comigo, guiando meus passos com amor e sabedoria. Sei que, de onde estiver, continua olhando por mim.

Aos meus pais, **Virlei e Rui**, meu alicerce incondicional. Agradeço por todo o apoio, amor e confiança que sempre depositaram em mim.

Aos meus irmãos, **Rui Davi, Gabriel e Pedro**, por serem minha inspiração e parte essencial da minha vida.

E, especialmente, ao meu pequeno **Arthur**, motivo do meu sorriso diário e da minha determinação em seguir em frente, mesmo nos dias mais difíceis.

AGRADECIMENTO

Agradeço, primeiramente, a Deus, pelo dom da vida e pela oportunidade de aprender e evoluir a cada dia — nos momentos bons e naqueles que, com seus desafios, trazem preciosas lições. Sou grata por poder estudar algo que me encanta e com o qual me identifico profundamente.

Agradeço de forma especial ao Prof. Dr. Eduardo Henrique Backes por ter aceitado me orientar neste trabalho, pela dedicação ao compartilhar seus conhecimentos e pelo apoio ao longo de toda a jornada.

À Tainara, meu sincero agradecimento pelo auxílio essencial nas análises de TGA e DSC. Ao João, agradeço pelo apoio na confecção dos filamentos e nas análises reológicas. Ao Bruno, pela ajuda com as impressões e pelas instruções sobre os softwares utilizados.

Agradeço também ao Departamento de Engenharia de Materiais e à UFSCar pelos anos de formação, pela estrutura oferecida e pelo convívio com docentes, técnicos e demais profissionais que marcaram minha trajetória acadêmica.

Aos colegas de curso, deixo minha gratidão pelos momentos partilhados, pelas conversas, pelas risadas e pelas trocas de experiências que enriqueceram minha caminhada.

Um agradecimento especial à minha amiga Giovanna Contato, com quem compartilho laços desde o ensino médio, passando pelo cursinho até a graduação. Sua amizade, companheirismo, conselhos, risadas e até as lágrimas fizeram toda a diferença para mim.

Ao ballet, que é parte essencial de quem eu sou: agradeço às minhas pequenas alunas, que diariamente me ensinam com a pureza da infância; às amigas de palco; à minha mentora e amiga Paula Turci, por tanto mais do que apenas ensinamentos — por presença, carinho e inspiração; e à querida Stefany, amiga que a dança me presenteou.

Por fim, agradeço com todo meu amor à minha família, que sempre esteve ao meu lado, me apoiando incondicionalmente, acreditando em mim e sendo meu maior alicerce em todas as fases da vida.

RESUMO

Com os avanços tecnológicos, especialmente na área da saúde, houve um aumento significativo na qualidade e na expectativa de vida. No entanto, esse progresso também trouxe desafios, como o aumento da incidência de doenças relacionadas ao tecido ósseo, incluindo desgastes, fraturas e osteoartrites. Embora existam diversos tratamentos disponíveis, como os enxertos autólogos e alógenos, estes dependem de doadores e apresentam riscos de rejeição. Nesse contexto, os biomateriais surgem como uma alternativa promissora para a regeneração óssea. Este trabalho teve como objetivo desenvolver e caracterizar scaffolds tridimensionais compostos por poli(ϵ -caprolactona) (PCL), hidroxiapatita (HA) e sepiolita (SEP), voltados à aplicação no reparo do tecido ósseo. Os scaffolds atuam como enxertos temporários que auxiliam na regeneração, sendo que a HA contribui com sua elevada osteocondutividade e semelhança com a fase mineral do osso; a sepiolita oferece rigidez mecânica e bioatividade; e o PCL atua como matriz polimérica biodegradável, proporcionando suporte estrutural e degradação controlada. Os compósitos foram obtidos por extrusão e posteriormente processados via manufatura aditiva, por meio da técnica de Fabricação por Filamento Fundido (FFF). A caracterização envolveu análises térmicas (DSC e TGA), que demonstraram alterações nas transições térmicas, na cristalinidade e na perda de massa em função das cargas adicionadas. A análise reológica revelou um aumento na viscosidade, especialmente nas formulações com maior teor de sepiolita, o que favorece a impressão 3D. De maneira geral, os scaffolds produzidos atenderam às expectativas da pesquisa, demonstrando potencial para aplicação em engenharia tecidual óssea. No entanto, futuros estudos devem incluir avaliações biológicas mais aprofundadas, como testes de cultura celular e análises de biocompatibilidade, a fim de validar sua eficácia em ambiente biológico.

Palavras-chave: *Scaffolds*. Poli(ϵ -caprolactona). Hidroxiapatita. Sepiolita. Impressão 3D.

RESUMO EM LÍNGUA ESTRANGEIRA

With technological advances, especially in the healthcare field, there has been a significant improvement in both quality and life expectancy. However, this progress has also led to an increase in issues such as bone-related diseases, including wear, fractures, and osteoarthritis. Although several treatment options are available—such as autologous and allogeneic grafts—they depend on donors and may pose rejection risks. In this context, biomaterials have emerged as a promising alternative for bone tissue regeneration. This study aimed to develop and characterize three-dimensional scaffolds composed of poly(ϵ -caprolactone) (PCL), hydroxyapatite (HA), and sepiolite (SEP) for application in bone tissue repair. These scaffolds serve as temporary grafts that support the regeneration process: HA contributes with its high osteoconductivity and similarity to the bone's mineral phase; SEP provides mechanical rigidity and bioactivity; and PCL acts as the biodegradable polymer matrix, offering structural support and controlled degradation. The composites were produced via extrusion and subsequently processed using additive manufacturing through Fused Filament Fabrication (FFF). Characterization included thermal analyses (DSC and TGA), which showed changes in thermal transitions, crystallinity, and mass loss influenced by the added fillers. Rheological analysis revealed an increase in viscosity, especially in formulations with higher sepiolite content, enhancing printability. Mechanical and morphological analyses also yielded satisfactory results: compression tests indicated elastic modulus values comparable to human bone, and SEM images showed good filler dispersion and dimensional stability in the scaffold structures. Overall, the scaffolds produced met the expectations of the study, demonstrating potential for application in bone tissue engineering. However, future research should include more in-depth biological evaluations, such as cell culture assays and biocompatibility analyses, to validate their effectiveness in biological environments.

Keywords: Scaffold. Poly(ϵ -caprolactone). Hydroxyapatite. Sepiolite. 3D Printing.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Reação de polimerização PCL	07
Figura 2 - Fluxograma de desenvolvimento das formulações	12
Figura 3 - Curva de DSC segundo aquecimento e resfriamento	16
Figura 4 - Curva de termogravimetria	18
Figura 5 - Curva reológica	19
Figura 6 - Curva de compressão; gráfico de barra do módulo elástico	21
Figura 7 - Micrografia eletrônica de varredura do PCL puro	23
Figura 8 - Micrografia eletrônica de varredura do PCL15HA 5SEP	23
Figura 9 - Micrografia eletrônica de varredura do PCL 10HA 10SEP	24
Figura 10 - Espectroscopia de energia dispersiva (EDS) PCL 15HA 5SEP	25
Figura 11 - Espectroscopia de energia dispersiva (EDS) PCL 10HA 10SEP	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características do PCL	06
Tabela 2 - Transições Térmicas e Grau de Cristalinidade	18
Tabela 3 - Tangente de Resíduos	20
Tabela 4 - Tamanho de poro	22

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	01
2 REVISÃO DE LITERATURA	04
2.1 TECIDO ÓSSEO	04
2.2 PCL	06
2.3 HIDROXIAPATITA	07
2.4 EPIOLITA	08
2.5 BIOCAMPÓSITOS DE PCL	09
2.6 MANUFATURA ADITIVA	10
2.7 INOVAÇÃO DA PESQUISA	10
3 MATERIAIS E MÉTODOS	12
3.1 MATERIAIS	12
3.2 MÉTODOS	12
3.2.1 Preparação do filamento e impressão 3D	13
3.2.2 Caracterizações das Cargas e dos Filamentos	13
3.2.3 Impressão 3D e Caracterizações <i>scaffolds</i>	14
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	16
4.1 CARACTERIZAÇÃO DOS FILAMENTOS E CARGAS	16
4.1.1 Caracterização Térmica dos Filamentos por Calorimetria Exploratória Diferencial	16
4.1.2 Caracterização térmica dos Filamentos por Termogravimetria (TGA)	18
4.1.3 Caracterização Reológica	20
4.2 Caracterização dos <i>scaffolds</i>	22
5 CONCLUSÃO	27
6 REFERÊNCIAS	28

S

1 INTRODUÇÃO

A regeneração óssea tem ganhado cada vez mais destaque na medicina regenerativa, especialmente diante do envelhecimento acelerado da população mundial. Com os avanços da saúde pública e da medicina, a expectativa de vida aumentou significativamente, mas, junto a isso, também cresceu a ocorrência de doenças relacionadas ao desgaste dos ossos, como fraturas, osteoartrite e outras condições que afetam diretamente a qualidade de vida, sobretudo na terceira idade. De acordo com a Organização Mundial da Saúde [1], estima-se que até 2050, cerca de 2 bilhões de pessoas terão 60 anos ou mais, o que representará aproximadamente 22% da população global, um salto considerável em relação aos 12% registrados em 2015. Esse cenário impõe desafios importantes ao sistema de saúde, exigindo alternativas eficazes e seguras para a reparação do tecido ósseo em idosos.

Nesse contexto, os biomateriais surgem como uma solução promissora, principalmente por superarem limitações comuns dos enxertos autólogos ou alógenos, como a escassez de material doador, risco de rejeição imunológica e possibilidade de infecções. Esses materiais têm a capacidade de estimular a formação de novo tecido ósseo de forma mais segura, com menor risco de contaminação e, ainda, com a possibilidade de serem adaptados conforme a necessidade de cada paciente [2].

Entre os diferentes tipos de biomateriais, os biopolímeros vêm se destacando por serem biodegradáveis e biocompatíveis. São macromoléculas de origem natural ou sintética, bastante utilizadas na fabricação de plataformas de substituição, como os *scaffolds*, tridimensionais, voltados à regeneração tecidual. Dentre biopolímeros mais conhecidos, podemos citar o poli(ácido lático) (PLA), a poli(ϵ -caprolactona) (PCL), a gelatina, a quitosana e o alginato, todos com ampla aplicabilidade na engenharia biomédica [3]

As principais vantagens dos biopolímeros incluem a capacidade de biodegradação e reabsorção no organismo, evitando a necessidade de uma segunda cirurgia para remoção do implante. No entanto, esses materiais têm limitações, como baixa resistência mecânica, taxa de degradação inadequada em alguns casos, e biocompatibilidade dependente da origem e pureza do material. No caso de polímeros sintéticos como o PCL, a hidrofobicidade pode dificultar a

adesão celular, exigindo modificações químicas para melhorar a interação com o tecido biológico [4] Nos estudos voltados ao desenvolvimento de biomateriais para aplicações ósseas, adota-se o conceito de biomimetismo, buscando-se composições que se assemelham ao tecido ósseo natural. O objetivo é que o material atue ativamente na regeneração, promovendo angiogênese, osteocondutividade, osteoindutividade e, idealmente, osteogênese. Entre esses os mais importantes são a osteocondutividade e a osteoindutividade, o primeiro consiste na capacidade do material de servir para o crescimento de novo tecido ósseo, em outras palavras deve proporcionar um microambiente favorável à adesão, migração e proliferação de células ósseas, guiando a deposição de matriz mineralizada em superfície porosa [14, 15]. Já a osteoindutividade é a habilidade de induzir diretamente a formação óssea, mesmo em locais ectópicos. Os biomateriais osteoindutores atraem células-tronco mesenquimais e promovem sua diferenciação em osteoblastos (células formadoras de ossos) por meio de sinais moleculares, como proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs) [15, 17]. Em um *scaffolds* osteoindutor, fatores biológicos incorporados (como a BMP-2), ou a quimiocinas liberadas estimulam comprometimento das células progenitoras, acelerando a mineralização e a formação de osso sem necessidade de enxerto adicional [15, 18].

Resultados promissores têm sido observados em estudos com biomateriais aplicados *in vivo*, especialmente em sítios ósseos específicos, onde a arquitetura, a composição química e as propriedades mecânicas do material exercem papel essencial na resposta tecidual [13].

Neste contexto, a hidroxiapatita (HA) é amplamente reconhecida como um dos biomaterial de referência para aplicações em regeneração óssea devido à sua composição química praticamente idêntica à fase mineral do osso e à sua excelente biocompatibilidade e osteocondutividade [19]. No entanto, HA pura é um material cerâmico frágil, que pode apresentar integração incompleta ao tecido e formação heterogênea do novo osso *in vivo*, com eventual presença de tecido fibroso em áreas específicas. Para contornar essa limitação, estratégias recentes propõem a dopagem iônica e a incorporação de HA em matrizes poliméricas (como PCL, PLA, colágeno, entre outros) [20, 21]. Essas abordagens têm demonstrado aumentar a resistência mecânica, modular a taxa de degradação e elevar o desempenho osteogênico dos biomateriais, pois polímeros

biocompatíveis adicionados à HA melhoram a flexibilidade estrutural e promovem maior aderência e proliferação celular.

Outro biomaterial de destaque é a sepiolita, um argilomineral com propriedades de biocompatibilidade e baixo potencial tóxico [22]. Em compósitos poliméricos tridimensionais, as superfícies siliciosas da sepiolita atraem proteínas e favorecem a adesão de células ósseas sem induzir inflamação acentuadas. Por exemplo, a adição de sepiolita a scaffolds de PVA levou a formação de uma matriz porosa que apresentou maior resistência mecânica devido à dispersão eficaz do mineral na matriz [22]. Na engenharia de tecidos, *scaffolds* 3D interconectados são preferidos, pois sua porosidade controlada (idealmente entre 100–500 µm) proporciona suporte físico ao crescimento celular e à deposição de matriz extracelular, além de permitir difusão de nutrientes e remoção de resíduos. A manufatura aditiva (impressão 3D) tem se destacado para produção desses scaffolds, justamente por possibilitar controle preciso da morfologia, da porosidade interconectada e da geometria final das estruturas, permitindo desenhá-las sob medida para as necessidades específicas do defeito ósseo [20].

Diante desse panorama, este trabalho propõe o desenvolvimento de *scaffolds* compostos por PCL, hidroxiapatita e sepiolita (PCL/HA/SEP), visando solucionar as limitações dos materiais isolados. A sepiolita oferece rigidez mecânica adicional e bioatividade, por sua superfície rica em grupos silanol, o que pode favorecer a osteointegração do implante; a HA contribui com sua semelhança à matriz mineral do osso e alta osteocondutividade [19]; e o PCL atua como matriz polimérica biodegradável de suporte estrutural, com degradação controlada (aprovado pelo FDA para uso implantável) que sustenta a célula e o tecido em regeneração [23]. Dessa forma, espera-se obter um material híbrido mais eficiente e biomimético, que combine resistência mecânica, resposta biológica favorável e cinética de degradação compatível com a regeneração óssea [23, 24].

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 TECIDO ÓSSEO

O tecido ósseo é um tipo especializado de tecido conjuntivo que desempenha funções cruciais no organismo, sendo suporte mecânico ao corpo, proteção de órgãos vitais, locomoção (âncoras dos músculos), armazenamento de minerais (principalmente cálcio e fósforo) e produção de células sanguíneas na medula óssea. Sua estrutura é caracterizada pela mineralização da matriz extracelular calcificada, formada por três células principais (osteócitos, osteoblastos e osteoclastos) que confere dureza e resistência, enquanto a matriz colágena proporciona flexibilidade, permitindo que o tecido se adapte e se remodela durante toda a vida [25]. Como o principal constituinte do esqueleto, o tecido ósseo oferece suporte estrutural às partes moles do corpo e protege órgãos vitais, como aqueles localizados nas cavidades cranianas, torácica e no canal raquidiano. Além disso, o tecido ósseo desempenha um papel essencial na produção de células sanguíneas, ao abrigar e proteger a medula óssea, e atua como um sistema de alavancas que amplifica as forças geradas pelas contrações musculares, facilitando movimentos eficientes [25].

A composição do tecido ósseo é complexa, com uma matriz óssea constituída de 45-60% em massa de material inorgânico (principalmente cristais de hidroxiapatita, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), 20-30% é a parte orgânica e o restante de 10-20% de água. A parte orgânica é predominantemente composta por colágeno tipo I (95%), além de glicosaminoglicanos e proteoglicanos semelhantes aos da cartilagem, que contribuem para a resistência e elasticidade do tecido[26]. Glicoproteínas adesivas, como a osteonectina, desempenham um papel fundamental na ligação do colágeno aos proteoglicanos. Por outro lado, a fração inorgânica contém cristais de hidroxiapatita formados por fosfato e cálcio, que fornecem rigidez e resistência à compressão necessária para solicitação do osso. [26]

O tecido ósseo possui três tipos de células, os osteócitos, osteoblastos e osteoclastos. Os osteoblastos são células cuboides que sintetizam a matriz óssea e produzem proteína como osteonectina, que ajuda na deposição de cálcio e osteocalcina, que regula a mineralização. Quando ficam presos em lacunas, tornam-se osteócitos. Os osteócitos são células achatadas e abundantes,

localizadas nas lacunas da matriz óssea, que se comunicam através de canais para trocas de substâncias com capilares, contribuindo para a manutenção óssea, por fim os osteoclastos são grandes, multinucleadas e móveis, responsáveis pela reabsorção óssea ao liberarem enzima que quebram a matriz mineral e proteica, juntos constituem a o tecido ósseo [25, 26].

Com envelhecimento há um desequilíbrio do remodelamento ósseo: a atividade osteoblástica declina e a osteoclástica aumenta, levando à perda de massa e densidade óssea [28]. Além disso, ocorrem alterações na composição óssea: há maior cruzamento de colágeno na matriz (mais ligações cruzadas), tornando o osso mais rígido e menos resiliente [28]. O resultado é um osso microarquiteturas comprometida (afinamento trabecular, maior porosidade cortical) e maior risco de fraturas em idosos [28].

A engenharia de tecidos e o desenvolvimento de biomateriais desempenham um papel crucial na medicina regenerativa, oferecendo soluções inovadoras para o tratamento de doenças e lesões que afetam tecidos e órgãos. A capacidade de criar *scaffolds* tridimensionais que mimetizam a matriz extracelular permite a promoção da regeneração celular e a integração com tecidos nativos, facilitando o reparo de estruturas danificadas [26]. Por exemplo, pesquisas demonstraram que *scaffolds* de hidroxiapatita, um biomaterial que simula a composição mineral do osso, são eficazes na reparação de fraturas e na reconstrução de defeitos ósseos, promovendo a osteocondução e a formação de novo osso [8]. Além disso, o uso de polímeros biodegradáveis, como a policaprolactona (PCL), em combinação com outros materiais, têm mostrado promissora aplicação na engenharia de tecidos musculares e cartilagosos, devido à sua biocompatibilidade e capacidade de suportar a regeneração celular [9].

A importância da engenharia de tecidos é ainda mais evidenciada em áreas como a terapia celular e a medicina personalizada, onde biomateriais são utilizados para criar ambientes que incentivam a diferenciação celular e a formação de tecidos funcionais. A impressão 3D de tecidos usando biomateriais, como gelatina e colágeno, permite a criação de estruturas complexas que imitam o tecido humano, oferecendo novas abordagens para a regeneração de órgãos [10]. Estes avanços não apenas melhoram as opções de tratamento para condições como doenças cardíacas ou sequelas de traumas, mas também

reduzem a dependência de doações de órgãos, contribuindo para uma medicina regenerativa mais eficaz e acessível [11]. A integração dessas tecnologias na prática clínica continua a expandir as possibilidades terapêuticas na medicina moderna.

2.2 PCL

Um dos primeiros polímeros a serem sintetizados foi a poli(ϵ -caprolactona) (PCL)

foi sintetizada pela primeira vez pelo grupo de Carothers na década de 1930 [29]. Entretanto, seus estudos como material biodegradável só ganharam destaque mais tarde, com os primeiros relatos sobre degradação *in vivo* em 1973 [30, 31]. Inicialmente, a PCL foi usada em dispositivos reabsorvíveis, estruturas rígidas que diminuem ao longo do tempo dentro do organismo. Com o tempo, observou-se sua utilidade na liberação controlada de fármacos por sua alta permeabilidade e lenta biodegradação, embora esse mesmo fator tenha gerado preocupações sobre degradação lenta e liberação prolongada além do desejado [32].

O PCL é um biopolímero biodegradável constituído por uma cadeia linear, é semicristalino com grau de cristalinidade de 50%, alcançando até 69% [34], é considerado um polímero resistente e duro devido às suas interações intermoleculares, possuem caráter hidrofóbico e uma baixa temperatura de fusão. Na tabela 1 encontramos as suas principais características, que contribuem para suas propriedades finais, como boa resistência à tração e alongamento, biocompatível e biodegradável, além de possuir facilidade para formação de blendas [35].

Tabela 1 - Características do PCL.

Temperatura de Transição Vítrea (T_g)	60°C
Temperatura de Fusão (T_M)	60°C
Temperatura de Cristalização (T_c)	39°C - 47°C
Grau de Cristalinidade	50% - 69%

A PCL pode ser obtidas por meio de duas rotas de síntese, a primeira

pela policondensação de um ácido hidroxicarboxílico e a segunda por abertura de anel da ϵ -caprolactona, onde são usados os mecanismos de iniciação iônica, que formam radicais livre que se combinam com monômeros dando origem ao crescimento da cadeia, obtendo então a unidade de repetição. Na figura 1 temos a representação da polimerização do PCL com iniciador octanoato de estanho

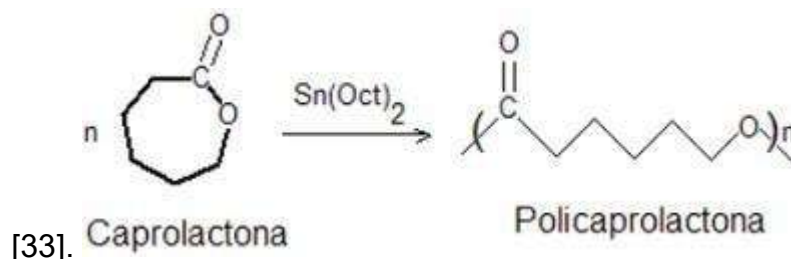


Figura 1 - Reação de polimerização do PCL a partir do iniciador octanoato de estanho [67]

A hidrofobicidade da PCL decorre dos grupos metílicos não polares e da estrutura éster, conferindo-lhe alta permeabilidade a solventes orgânicos e boa estabilidade térmica [36]. Vários estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que a PCL é biocompatível, sendo absorvida lentamente (em dois a três anos) por hidrólise enzimática [32, 37]; Com base nessa evidência, o FDA aprovou a PCL para aplicações humanas em diversos dispositivos implantáveis, incluindo suturas (ex: Maxon™), membranas adesivas para prevenção de aderências, e sistemas de liberação prolongada de medicamentos (como implantes e stents) desde a década de 1980 [39 - 41]. Essas aprovações atestam sua segurança e eficácia em aplicações médicas, embora a degradação prolongada implique vigilância quanto à composição dos dispositivos.

2.3 HIDROXIAPATITA

A hidroxiapatita (HA) é um dos biomateriais mais amplamente estudados na área de engenharia de tecidos ósseos devido à sua excelente biocompatibilidade e semelhança química com a fase mineral do tecido ósseo humano [41, 42]. Pertencente à classe dos fosfatos de cálcio, a HA é composta por cristais de $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ e possui uma estrutura cristalina hexagonal estável, que proporciona propriedades osteocondutoras e, em algumas condições, osteoindutoras [43]. A afinidade biológica da HA com o tecido ósseo favorece a

adesão e proliferação celular, promovendo a formação de nova matriz mineralizada e a integração ao osso hospedeiro. Por essa razão, a HA tem sido amplamente utilizada em implantes, recobrimentos e scaffolds, seja como material isolado ou incorporada a matrizes poliméricas. Além disso, sua obtenção pode ser feita por rotas sintéticas ou por reaproveitamento de fontes naturais, como ossos bovinos ou de peixes, sendo esta última uma alternativa economicamente viável e ambientalmente sustentável [44, 45].

2.4 SEPIOLITA

A sepiolita é uma argila natural do tipo filossilicato, com estrutura fibrosa e elevada área superficial específica. Sua composição química básica é $Mg_4Si_6O_{15}(OH)_2 \cdot 6H_2O$, e sua morfologia alongada favorece a formação de redes tridimensionais quando incorporada em matrizes poliméricas. Essa estrutura, associada à presença de grupos silanol (-SiOH) em sua superfície, permite interações favoráveis com macromoléculas orgânicas, promovendo uma boa dispersão e adesão na matriz [46].

No contexto da engenharia de tecidos, a sepiolita atua como reforço mecânico, aumentando a rigidez e a estabilidade térmica dos biomateriais. Além disso, estudos indicam que a sepiolita pode contribuir para bioatividade do compósito, estimulando a formação de apatita em fluidos simulados e auxiliando na nucleação mineral. Outro aspecto relevante é sua capacidade de melhorar a dispersão de partículas cerâmicas, como hidroxiapatita, reduzindo a formação de aglomerados e favorecendo a homogeneidade do scaffold [46, 52].

A incorporação da sepiolita em compósitos poliméricos promove uma melhoria significativa nas propriedades físico-químicas do material, como aumento da resistência à tração, módulo elástico e estabilidade térmica. Isso ocorre em razão da sua elevada razão de aspecto e boa interação interfacial com a matriz, o que permite uma transferência de tensão mais eficiente sob carga mecânica [41, 67].

Além do reforço estrutural, a sepiolita também atua como agente compatibilizante em misturas poliméricas, favorecendo a dispersão de nanopartículas cerâmicas e reduzindo a segregação de fases. Essas características são fundamentais para manter a homogeneidade do sistema, o

que é desejável em *scaffolds* aplicados à engenharia óssea, onde propriedades mecânicas e bioativas devem ser distribuídas uniformemente [46].

Outra vantagem da utilização da sepiolita está relacionada à sua capacidade de adsorver moléculas bioativas, como fármacos ou proteínas, em função de sua alta porosidade e área superficial. Esse comportamento permite seu uso como sistema de liberação controlada em compósitos voltados à engenharia tecidual, ampliando sua aplicabilidade biomédica [67].

2.5 BIOCOMPÓSITOS DE PCL

A incorporação de cargas inorgânicas em matrizes de PCL tem sido uma estratégia amplamente adotada para superar limitações intrínsecas ao polímero, como baixa rigidez mecânica por elevada hidrofobicidade e ausência de bioatividade. Dentre as cargas mais estudadas para produção de compósitos a cerâmico-polímero que permitem um melhor desempenho do biomaterial principalmente na regeneração óssea [47], a hidroxiapatita (HA), tricálcio fosfato (TCP), biovidros [48].

Os compósitos de PCL com HA demonstram excelente osteocondução e biocompatibilidade, graças à composição química da HA, semelhante à fase mineral do osso humano. A associação de HA com PCL melhora a adesão celular e estimula a formação de novo tecido ósseo, sendo especialmente benéfica em aplicações que exigem integração ao tecido hospedeiro [49].

A sepiolita, uma argila fibrosa com elevada área superficial específica, tem sido explorada como aditivo multifuncional em compósitos poliméricos destinados à engenharia de tecidos e outras aplicações biomédicas. Sua estrutura porosa e a presença de grupos silanol na superfície favorecem a interação interfacial com a matriz polimérica, atuando como agente nucleante e promovendo a formação de cristalinidade na fase polimérica [53].

É interessante destacar que, atualmente, existem poucos estudos sobre a incorporação de SEP com matriz polimérica, especificamente no PCL e com HA, voltados para produção de *scaffolds* por manufatura aditiva. O presente trabalho foi desenvolvido usando combinação de PCL, HA e SEP buscando desenvolver *scaffolds* com propriedades mecânicas aprimoradas, maior bioatividade e controle mais eficaz sobre a degradação. Esses compósitos representam uma abordagem

biomimética promissora para a regeneração óssea, reunindo suporte estrutural, estímulo biológico e compatibilidade com tecidos vivos.

2.6 MANUFATURA ADITIVA

A manufatura aditiva, popularmente conhecida como impressão 3D, é uma tecnologia que permite a fabricação de objetos tridimensionais camada por camada a

partir de modelos digitais [58]. Dentre os diversos métodos existente, o método de fusão

de filamento (FFF); é um dos mais empregados na engenharia de tecidos devido à sua acessibilidade, versatilidade de materiais e controle preciso sobre a geometria do *scaffold* [54].

Essa técnica é especialmente relevante para a produção de *scaffolds* por permitir a criação de estruturas porosas interconectadas, que são essenciais para a migração celular, difusão de nutrientes e formação de tecido novo [56]. Além disso, possibilita a personalização do *scaffold* conforme o formato do defeito ósseo do paciente, favorecendo a medicina regenerativa personalizada [55]. O método escolhido possui uma ótima relação de custo-benefício, promovendo acessibilidade, além disso na área de biomateriais [57], a impressão 3D tem sido utilizada para fabricar *scaffolds* compostos de PCL com HA, ou outras cargas bioativas, proporcionando controle sobre a distribuição espacial dos componentes e sobre as propriedades mecânicas e biológicas do material final.

2.7 INOVAÇÃO DA PESQUISA

A presente pesquisa propõe a produção e caracterização de *scaffolds* compósitos baseados em PCL, hidroxiapatita (HA) e sepiolita (SEP), empregando a técnica de manufatura aditiva como plataforma de fabricação. A combinação dos três componentes visa reunir, em um único material, as propriedades mecânicas e estruturais da PCL, a bioatividade da HA e o reforço e estabilidade mecânica proporcionados pela SEP. A proposta se destaca por integrar os conhecimentos sobre a bioatividade da HA (capaz de induzir a formação óssea), com as propriedades de reforço e potencial liberação controlada de drogas oferecidas pela SEP, resultando em um *scaffold* com maior homogeneidade e

desempenho funcional. A manufatura aditiva, por sua vez, permite a obtenção de geometrias controladas e estruturas porosas ideais para o crescimento celular. Essa abordagem integrada representa uma contribuição relevante para o avanço de materiais para aplicações biomédicas, especialmente na área de engenharia de tecidos ósseos.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Materiais

A poli(ϵ -caprolactona) (PCL) empregada neste estudo foi fornecida pela Perstorp (CAPA 6500, Malmö, Suécia) e gentilmente cedida pela Ingevity. Conforme especificações do fabricante, o material apresenta um índice de fluidez de 7,9 g/10 min (condições de teste: 160 °C, carga de 2,16 kg, conforme norma ASTM D1238), temperatura de fusão em torno de 60 °C e temperatura de transição vítrea (Tg) aproximada de -60 °C. A hidroxiapatita (HA), de fórmula química $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, trata-se de um fosfato de cálcio hidratado com pureza superior a 90%, fornecida pela Sigma-Aldrich®. O material apresenta tamanho médio de partícula em torno de 4,58 μm . A sepiolita possui fórmula química $\text{Mg}_4\text{Si}_6\text{O}_{15}(\text{OH})_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, é uma argila fibrosa com estrutura porosa e presença de grupo silanol na superfície, produto de especificação #70253, fornecido pela Sigma-Aldrich/Merck.

3.2 Métodos

Após a definição das composições e das porcentagens a serem incorporadas, com base na revisão da literatura e em trabalhos anteriores, deu-se início ao processo de incorporação das cargas à matriz polimérica. Essa etapa foi realizada utilizando uma extrusora de dupla rosca, a qual assegura uma mistura homogênea, essencial tanto para a qualidade do material quanto para sua posterior aplicação na impressão 3D. O material obtido foi extrudado na forma de filamento. Em seguida, parte desse filamento foi utilizada nas caracterizações, enquanto outra parte foi destinada à fabricação dos scaffolds por meio da impressão 3D. Após a impressão, os scaffolds também foram submetidos a caracterizações para avaliação de suas propriedades.

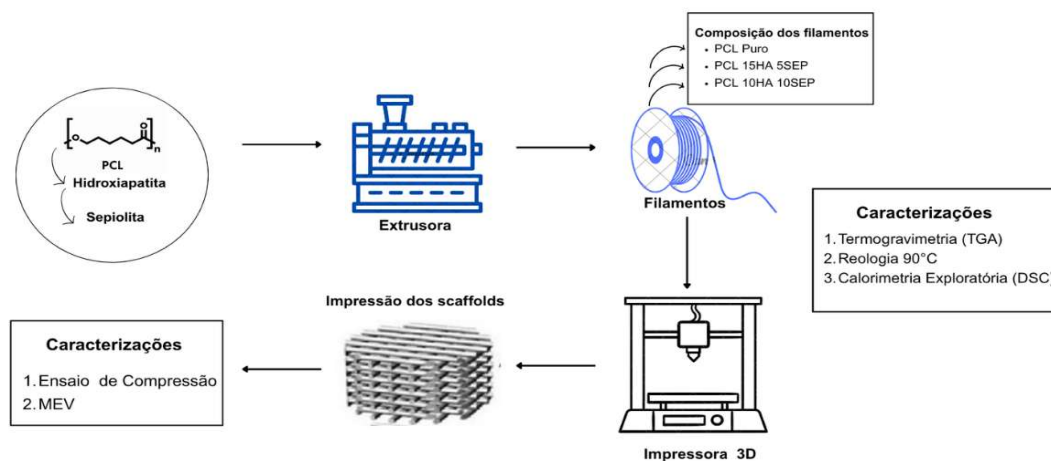


Figura 2 - Fluxograma de desenvolvimento da formulação do PCL com HA e SEP

3.2.1 Preparação do filamento e impressão 3D

Preparação dos filamentos: O filamento de PCL e de biocompósitos de PCL com HA e SEP foram preparados via extrusão com uma composição fixa de cargas cerâmicas bioativas de 20% em massa, visto que de acordo com resultados obtidos por [50], e de nosso grupo, esse teor já apresenta excelente comportamento bioativo e teores maiores poderiam levar a instabilidade da fabricação de filamentos e sua posterior impressão. Utilizou-se uma extrusora de rosca dupla co-rotacional (MT19TC da B&P *Process Equipment and Systems*, Saginaw, L/D 25 e D = 19mm). Os materiais foram previamente secos, misturados para maior homogeneização com as devidas composições e extrudados com velocidade de rotação de 20 rpm e temperatura na faixa de 90- 135°C, do barril à matriz. O diâmetro do filamento foi controlado a partir da velocidade de enrolamento e o fluxo de material com alvo em diâmetro de $1,70 \pm 0,10$ mm.

3.2.2 Caracterizações das Cargas e dos Filamentos

Análise Termogravimétrica (TGA): A estabilidade térmica das biocargas, da poli(ϵ -caprolactona) e dos filamentos biocompósitos foi analisada por meio de termogravimetria. Os experimentos foram realizados em um equipamento TGA Q50 da TA Instruments, com uma taxa de aquecimento de 20 °C/min, iniciando em temperatura ambiente até 800 °C, sob atmosfera de nitrogênio. O objetivo desta técnica é avaliar o efeito da incorporação das biocargas no comportamento térmico

dos filamentos, especificamente determinando a temperatura de início da decomposição (T_{onset}) e a temperatura correspondente ao pico da taxa de degradação (T_{pico}), esta última obtida a partir da derivada da curva de perda de massa em função da temperatura.

Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC): A técnica de DSC foi empregada para avaliar as transições térmicas e o grau de cristalinidade do PCL, bem como suas variações com a adição de HA e SEP. As análises foram realizadas em um equipamento da TA Instruments, modelo QS2000, utilizando nitrogênio como gás de arraste em fluxo contínuo de 50 mL/min. As amostras foram inicialmente aquecidas de 0°C a 120° C, com uma taxa de aquecimento de 10 °C/min. Realizou-se o aquecimento, seguido de um resfriamento e novamente outro aquecimento. A cristalinidade foi calculada a partir da área do pico endotérmico registrado na DSC, considerando 93,0 J/g como o calor de fusão do PCL100% cristalino [1]. O grau aparente de cristalinidade (X_c) pode ser determinado pela equação (1), onde o Δ é o valor de entalpia obtido na análise, é o valor entalpia teórico, que neste caso usaremos o valor de 93 J/g de acordo com a literatura para uma amostra 100% de cristalina [59], e m_{PCL} é a sua fração em massa, assim multiplica-se o valor de 0,8 (somente nos compósitos) pelos valores teóricos e real para obter a massa real de PCL e assim calcular a cristalinidade.

$$X_c = \frac{\Delta H_m}{H^{\circ}m} * m_{\text{PCL}} * 100\% \quad (1)$$

Caracterização reológica: A resposta reológica dos filamentos de PCL e dos biocompósitos contendo diferentes concentrações de HA/SEP foi investigada sob condições de baixo cisalhamento e a 90°C. As análises de viscosidade em regime estacionário foram conduzidas utilizando um reômetro de controle por tensão AR-G2 (TA Instruments), equipado com sistema de placas paralelas de 25 mm de diâmetro, espaçamento fixado em 1 mm, sob atmosfera controlada de nitrogênio inerte, a fim de evitar processos degradativos durante os ensaios

3.2.3 Impressão 3D e Caracterizações *scaffolds*

Impressão 3D: Os *scaffolds* 3D foram fabricados a partir dos filamentos de PCL e biocompósitos de PCL com diferentes teores HA/SEP em uma impressora 3D Creality K1C.. As amostras foram modeladas 3D via *software* de CAD (*computed aided design*), chamado Solidwork, e consistiam de cilindros com as seguintes dimensões de 8 mm de diâmetro e 3 mm de altura, com 400 µm de tamanho de poros entre os filamentos e padrão de deposição 0-90°. As amostras foram impressas a 185°C e velocidade de 20 mm/s. Apesar da temperatura ser muito superior a de processamento do PCL, fizemos a impressão de 8 amostras por impressão e impressão de cada uma das camadas das 8 amostras de forma sequencial para evitar sobreaquecimento e comprometimento da estrutura impressa.

Caracterização mecânica: O módulo de elasticidade das estruturas impressas de PCL e dos biocompósitos de PCL incorporados com HA e SEP, foram analisadas por ensaios de compressão uniaxial, seguindo a norma ASTM D695-15. Os testes foram realizados em uma máquina universal de ensaios Instron modelo 5569, com célula de carga de 500 N e taxa de deformação controlada em 1,3 mm/min. Foram ensaiadas cinco amostras para cada condição experimental e a comparação estatística dos valores médios do módulo elástico foi efetuada utilizando análise de variância unidirecional (one-way ANOVA), seguida pelo teste post hoc de Tukey, adotando um nível de significância de 0,05. Esta avaliação tem como objetivo verificar o efeito do reforço proporcionado pelas cargas cerâmicas bioativas sobre a matriz polimérica dos *scaffolds*, esperando-se um aumento na rigidez do material compósito.

Análise microestrutural: Para investigar a arquitetura tridimensional das estruturas produzidas, foi utilizado o microscópio eletrônico de varredura (MEV), o qual permitiu a observação detalhada do tamanho e da distribuição dos poros, assim como da espessura e do formato das camadas. Além disso, por meio da espectroscopia de energia dispersiva (EDS), foi possível analisar a porosidade e a distribuição das cargas presentes nas amostras, visto que a Sepiolita tem em sua composição Sílicio e Magnésio e a Hidroxiapatita majoritariamente Cálcio e Fósforo. A morfologia e as dimensões das cargas têm grande influência nas propriedades mecânicas do biocompósito; portanto, assegurar uma dispersão

homogênea dessas partículas na matriz é fundamental para otimizar o desempenho do material. Uma distribuição uniforme facilita a transferência eficiente das solicitações mecânicas, minimizando pontos de concentração de tensão que podem levar a falhas estruturais. Para as análises, as amostras foram fixadas em suportes de alumínio utilizando fita condutiva de carbono, recobertas com uma camada fina de ouro para evitar cargas eletrônicas, e analisadas no equipamento MEV (Mira Tescan), operado a uma tensão de aceleração de 5 kV.

4 RESULTADOS

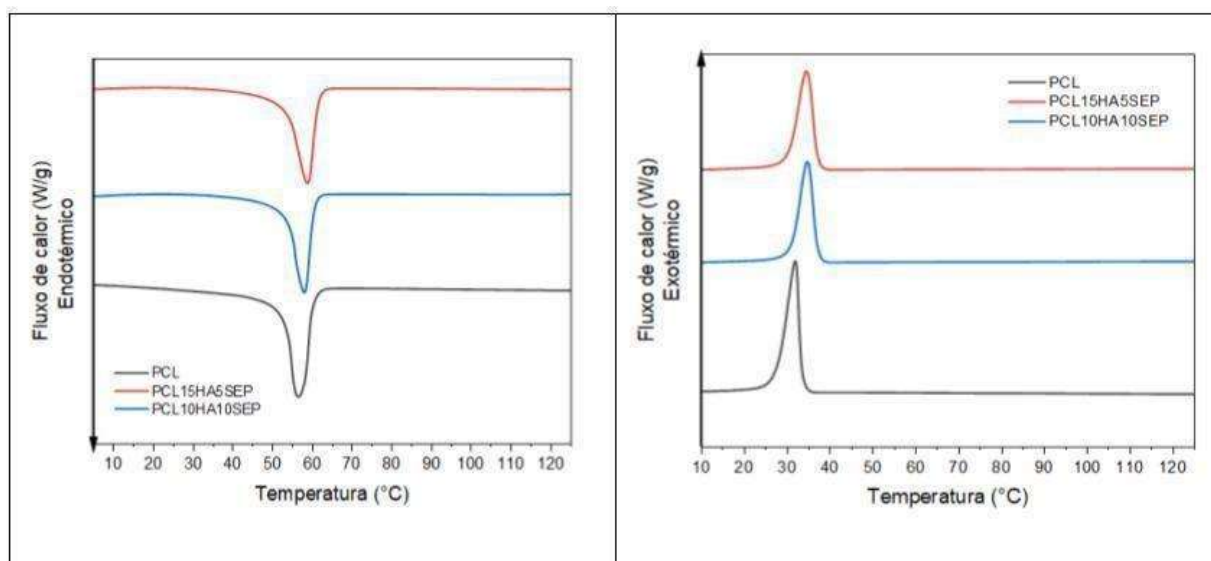
4.1 Caracterização dos filamentos e cargas

4.1.1 Caracterização térmica dos Filamentos por Calorimetria Exploratória Diferencial Os dados experimentais foram analisados usando o *software TA Universal*

Analysis (TA instruments). A Figura 3 apresenta os termogramas de DSC das amostras de PCL puro, PCL com 5% de sepiolita (PCL15HA5SEP) e PCL com 10% de sepiolita (PCL10HA10SEP), obtidos nos ciclos de aquecimento e resfriamento. A Figura 3a) é referente ao segundo aquecimento, o primeiro aquecimento não foi usado para tratamento de dados pois ele pode conter memórias de processamento e tensões congeladas, por isso é apresentado somente o segundo aquecimento. Assim, através dele é possível observar o comportamento endotérmico característico da fusão do PCL, com um pico de transição associado à temperatura de fusão (T_m). Já no gráfico 3b), representa o resfriamento, nota-se o comportamento exotérmico associado à cristalização do polímero, com destaque para a temperatura de cristalização (T_c). Durante o aquecimento, o PCL puro apresentou um pico de fusão nítido em torno de 60

°C, (valor real pode ser visto na tabela 2) valor típico para esse polímero semicristalino. A introdução da sepiolita nas formulações modificou esse comportamento térmico. Observa-se uma redução na intensidade do pico de fusão e uma leve mudança na T_m nas amostras com SEP, a mudança mais significativa foi na cristalinidade, onde a presença da sepiolita pode restringir a mobilidade molecular, dificultando a formação de cristais perfeitos e, conseqüentemente, diminuindo a entalpia de fusão e por conseguinte a fração

cristalina.



a) Curva do Segundo Aquecimento

b) Curva de Resfriamento

Figura 3 - a) Curva de DSC do segundo aquecimento dos filamentos; b) Curva de DSC do resfriamento dos filamentos

No ciclo de resfriamento, a presença das cargas também influencia o processo de cristalização do PCL. Enquanto o PCL puro apresentou um pico de cristalização mais intenso e definido, as amostras com cargas, mostraram um deslocamento da T_c para temperaturas ligeiramente mais altas, acompanhado por uma redução da intensidade da cristalização. Observa-se na tabela 2 que o PCL puro obteve aproximadamente 40% de cristalinidade enquanto a composição com cargas chegou a 33% de cristalinidade, uma redução de mais de 10%. Isso indica que a carga pode estar atuando como uma barreira física à reorganização das cadeias durante o resfriamento, reduzindo a taxa de cristalização ou promovendo uma cristalização mais heterogênea.

Tabela 2 - Resultados de DSC para os filamentos de PCL puro e com cargas.

Amostras	T_m	ΔH_m (J/g)	T_c (°C)	ΔH_c (J/g)	X_c (%)
PCL Controle	56,4	59,7	31,9	54,8	40,6
PCL 15HA 5SEP	58,0	48,0	34,7	45,5	33,7
PCL 10HA 10SEP	58,7	44,7	34,5	45,7	33,9

Esses resultados sugerem que a incorporação das cargas afeta significativamente as propriedades térmicas e a estrutura cristalina do PCL, o que pode impactar diretamente o desempenho dos *scaffolds* em aplicações biomédicas. A redução da cristalinidade pode ser benéfica em alguns casos, como no controle da degradação do material e na modulação da liberação de fármacos ou fatores bioativos, além de influenciar nos parâmetros de impressão.

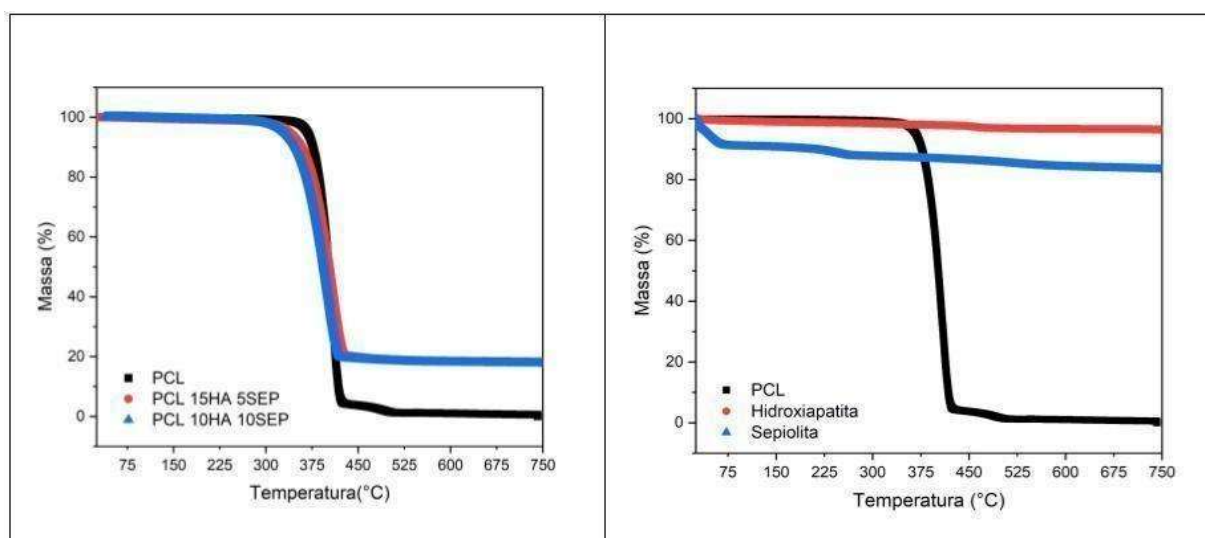
4.1.2 Caracterização térmica dos Filamentos por Termogravimetria (TGA)

Os dados de TGA foram tratados usando o software primeiramente o software *Universal Analysis (TA instruments)* e posteriormente os gráficos foram feitos *no Origin Lab*. Na figura 4a) vemos os termogramas das amostras (PCL 15HA 5SEP e PCL 10HA 10SEP) mostram uma decomposição térmica que se inicia em torno de 350°C - 360°C, um pouco abaixo considerando o PCL Puro, sugerindo uma influência das cargas na estabilidade térmica inicial do material, isto é, catalisando possíveis processos de degradação oxidativa. Comportamento similar já foi observado por Backes et al. [56]. No entanto, a presença de resíduos ao final da análise é significativamente maior nas formulações com maior teor de HA e SEP, confirmando a incorporação das fases inorgânicas. Por sua vez, a figura 4b apresenta os termogramas das cargas isoladas (HA, SEP) e PCL puro. Observa-se que o PCL apresenta uma degradação térmica acentuada iniciando-se em torno de 350°C, como perda significativa de massa, característica da decomposição do polímero. Em contraste, as cargas inorgânicas, HA e SEP, permanecem praticamente estáveis até 800°C, com perda de massa reduzida, o que evidencia sua alta estabilidade térmica. Essa diferença também permite estimar a proporção de carga efetivamente incorporada aos compósitos a partir do resíduo remanescente. Na tabela 3 são apresentados os valores obtidos de $T_{onset}(^{\circ}C)$ e $T_{pico}(^{\circ}C)$ para as cargas e as composições, além das porcentagens de resíduo à 800°C para cada uma.

O PCL puro praticamente não apresenta resíduo na temperatura final de análise (tipicamente <0,5%), enquanto compósitos com fases inorgânicas como HA, restaram resíduos de aproximadamente 10~20% [66]. Um estudo adicional de PCL/HA constatou resíduo ~20% a 600 °C, confirmando que a massa residual

remanescente reflete bem o teor da carga, e o mesmo ocorre nas formulações com maiores teores de SEP. Os valores obtidos estão de acordo com o teor adicionado.

Ao analisar os valores de temperatura da T_{onset} na tabela 3, observa-se que as cargas isoladas não apresentam perdas, ou seja, não há variação na linha base, porém nas composições existe essa transição. Para o PCL puro a ocorre a 380°C contudo com adição das cargas há uma redução da temperatura indicando uma possível degradação.



a) TGA Filamentos

b) TGA Cargas

Figura 4 - a) Termogravimetria das composições; b) Termogravimetria das cargas.

Tabela 3 - Resultados do TGA para PCL puro e com cargas.

Amostras	T_{onset} (°C)	T_{pico} (°C)	Resíduo (%) 800°C
SEP	-	-	81,5
HA	-	-	96,0
PCL	380,2	410,0	0,6
PCL 15H 5SEP	366,1	408,4	18,6
PCL 10HA 10SEP	351,5	401,4	17,6

4.1.3 Caracterização Reológica

A Figura 5 apresenta os resultados da análise reológica das amostras compostas por PCL, hidroxiapatita e sepiolita, nas proporções PCL15HA5SEP e

PCL10HA10SEP, avaliadas às temperaturas de 90 °C. A análise reológica dos compósitos de PCL com HA e SEP demonstraram que a presença de cargas inorgânicas tem influência direta na viscosidade do material, especialmente em baixas taxas de cisalhamento. De acordo com Backes et al.(2021), a adição de HA em teores entre 5-10% não altera significativamente o comportamento reológico no PCL. No entanto, em concentrações mais elevadas, a HA promove aumento expressivo da viscosidade inicial devido ao maior número de interfaces partícula-polímero, o que reforça o comportamento pseudoplástico do compósito.

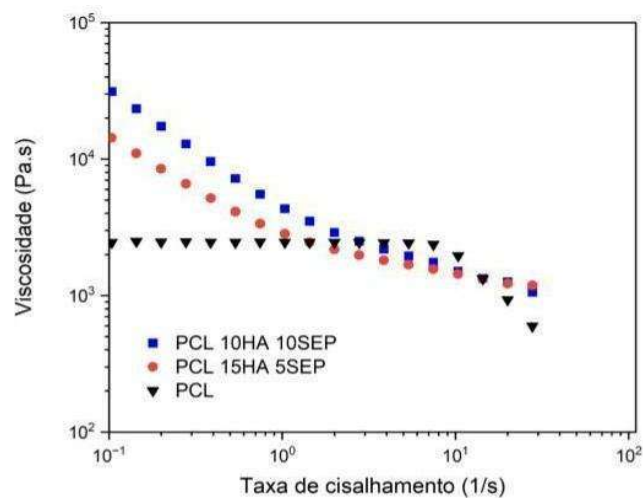


Figura 5 - Gráfico de viscosidade versus taxa de cisalhamento.

Além disso, a sepiolita parece atuar como um agente estruturante, reforçando a resposta viscoelástica do sistema. Isso é particularmente importante para aplicações em manufatura aditiva, pois permite extrusão mais controlada sob pressão e favorece a recuperação dimensional do material após o processamento. Apesar de viscosidades elevadas podem dificultar o processo de impressão, elas também indicam maior coesão estrutural e estabilidade durante o resfriamento.

Por outro lado, a estabilidade térmica do compósito apresentou uma leve redução com a incorporação das cargas, o que pode estar relacionado ao efeito catalítico de degradação promovido por partículas cerâmicas mal dispersas ou com alto teor de umidade superficial. Segundo Backes et al. (2021), esse efeito é mais fortemente associado à presença da hidroxiapatita, especialmente quando

utilizada em altas concentrações. A HA pode atuar como iniciador da degradação térmica por conter grupos hidroxila livres que interagem com as cadeias do polímero, acelerando reações de transesterificação ou cisão de cadeia. A sepiolita, embora promova reforço mecânico e aumento da viscosidade, tende a apresentar melhor estabilidade térmica quando bem dispersa, e por isso sua contribuição negativa nesse aspecto é secundária frente à da HA.

Outro ponto importante é que, o processo de impressão foi feito a 180°C devido a uma limitação do equipamento utilizado, porém o estudo da reologia e a maioria das literaturas para o PCL são impressas a temperaturas em torno de 90°C, por isso foi a temperatura usada na reologia. Em conformidade com as observações de Costa e Backes, a introdução de cargas inorgânicas em PCL tende a elevar a viscosidade em baixas taxas de cisalhamento devido às interações partícula-polímero. De fato, (Backes et al). notaram que, enquanto compósitos de PCL com 5–10% de HA exibem comportamento semelhante ao PCL puro, teores mais elevados (cerca de 20–25% de HA) resultam em aumento significativo da viscosidade inicial. Esse fato é explicado pelo aumento da área de superfície de contato e pelo atrito interno gerado entre partículas e cadeias poliméricas. Assim, com maior concentração de cargas, forma-se uma rede particulada mais densa na matriz, reforçando o afinamento de cisalhamento (comportamento pseudoplástico) à medida que, em altas taxas, as partículas e as cadeias poliméricas se alinham ao fluxo.

Analogamente, a inclusão de sepiolita, um silicato de alta razão de aspecto, Provavelmente potencializa esse efeito, restringindo ainda mais o movimento das cadeias a baixas taxas e explicando a maior viscosidade observada no PCL10HA10SEP frente ao PCL15HA5SEP. Em suma, tanto a presença quanto a proporção das cargas minerais elevam a resistência ao fluxo inicial do compósito, reforçando o comportamento pseudoplástico geral do PCL. Esse comportamento é relevante do ponto de vista de processamento e aplicação biomédica. Maiores viscosidades podem dificultar processos, mas também indicam potencial para melhor estabilidade dimensional e resistência mecânica do material final. Este comportamento favorece o uso em técnicas como impressão 3D, pois permite fácil extrusão sob pressão, seguida de rápida recuperação viscoelástica [59].

4.2 Caracterização mecânica e morfológica dos *scaffolds*

4.2.1 Caracterização mecânica por Compressão

Os resultados dos ensaios de compressão foram realizados e a seguir analisados utilizando o software *Origin Lab* e assim obtidos os gráficos representados nas figuras 6a e 6b. A partir da figura 6b observa-se que o PCL puro apresentou o menor módulo de elasticidade entre as formulações estudadas. Com a adição de hidroxiapatita (HA) e sepiolita (SEP), houve um aumento significativo nas propriedades mecânicas, evidenciado pelo crescimento do módulo elástico nas amostras PCL 15HA 5SEP e PCL 10HA 10SEP. Dentre elas, a composição com 10% de HA e 10% de SEP apresentou o maior valor de módulo elástico, indicando um comportamento mecânico mais rígido e resistente à compressão. Esse comportamento é atribuído à ação complementar dos reforços inorgânicos na matriz polimérica. A hidroxiapatita é reconhecida por sua alta rigidez e biocompatibilidade, atuando como agente de reforço e melhorando substancialmente as propriedades mecânicas dos compósitos [61]. Além disso, ela possui estrutura e composição química semelhantes às do tecido ósseo mineral, o que a torna uma excelente candidata para aplicações em engenharia tecidual óssea [62].

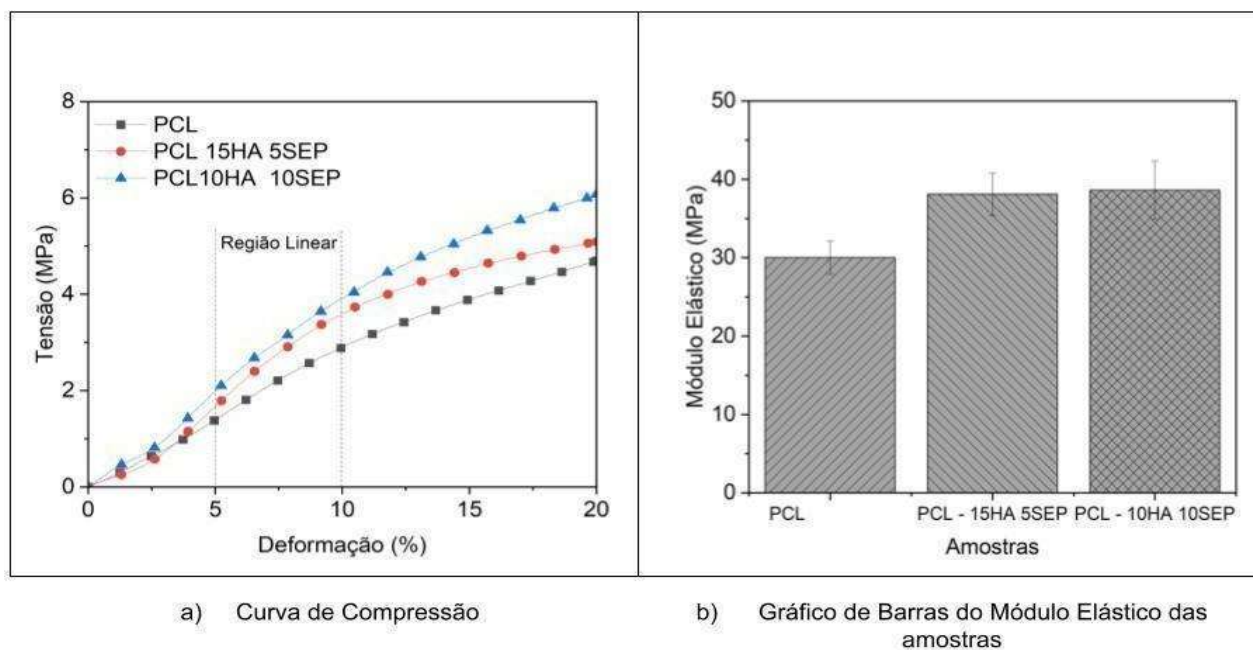


Figura 6 - Gráficos obtidos pelo ensaio de compressão

A sepiolita, um silicato lamelar de magnésio com estrutura fibrosa, também contribui para o aumento da resistência mecânica dos *scaffolds*. Sua morfologia única favorece a dispersão eficiente na matriz de PCL e atua promovendo uma melhor adesão interfacial entre as fases orgânica e inorgânica. Isso resulta em uma transferência de tensões mais eficiente durante a deformação, reduzindo a ocorrência de falhas por delaminação ou ruptura precoce [63]. A presença de 10% de SEP parece otimizar essa interação interfacial, justificando os maiores valores observados para a amostra PCL 10HA 10SEP. Além disso, a combinação de HA e SEP nesta proporção parece evitar a formação de aglomerados excessivos, o que pode comprometer a integridade estrutural do compósito. Como indicado por López-Álvarez et al. [64], a dispersão homogênea das fases reforçadoras é essencial para garantir o desempenho mecânico e funcional dos *scaffolds*. Por fim, os resultados obtidos demonstram que a formulação PCL 10HA 10SEP proporciona uma combinação otimizada entre rigidez e estabilidade mecânica, sendo promissora para aplicações em engenharia de tecidos ósseos, onde a capacidade de suportar cargas compressivas é um requisito crítico, comparando com o módulo elástico do osso humano que é de 17 MPa para um osso cortical femoral na região longitudinal e 10 MPa para região transversal [65] o *scaffold* mais do que satisfaz tal condição.

4.2.2 Caracterização morfológica por Microscopia Eletrônica de Varredura

As imagens de MEV mostraram que todos os *scaffolds* apresentaram superfícies bem definidas e com poros interconectados, característica essencial para a difusão de nutrientes e crescimento celular. Além disso, foi calculado o tamanho dos poros através do software *ImageJ*, e tabela 4 apresenta os valores teóricos e os valores reais obtidos para cada composição.

Tabela 4 – Características morfológicas dos *scaffolds*.

Amostras	Largura Média (μm)	Altura Média (μm)	Poros Médio (μm)
PCL	330 \pm 25	309 \pm 22	394 \pm 48
PCL 15HA 5SEP	359 \pm 24	336 \pm 31	423 \pm 26
PCL 10HA 10SEP	378 \pm 26	345 \pm 38	425 \pm 22
Valor Teórico	400	300	400

Observa-se que as amostras de PCL puro apresentam valores de largura e poro ligeiramente inferiores aos usualmente previstos em literatura. Isso ocorre devido à característica pseudoplástica do poliéster, no qual a viscosidade diminui significativamente com o aumento da taxa de cisalhamento, a condição predominante na extrusão pelo bico da impressora, além da maior temperatura de impressão empregada que pode comprometer a estabilidade do material durante o processo de impressão. Nas formulações com cargas, a largura do filamento permaneceu comparável à do PCL puro, uma vez que o polímero fundido, no momento da deposição, apresenta viscosidade reduzida e flui uniformemente. Entretanto, notou-se um aumento discreto na altura dos filamentos e no espaçamento dos poros. Tal fenômeno é atribuível ao efeito antagônico das cargas inorgânicas, que tendem a aumentar a viscosidade à medida que o material resfria após a extrusão, limitando sua deformação e resultando em poros mais amplos.

Na figura 7 é apresentada a micrografia referente ao PCL puro, onde temos imagens que mostram tanto a região transversal quanto a região de cima. Ao analisar as imagens podemos ver as dimensões bem definidas, uma estabilidade no formato dos filamentos na transversal, entretanto nota-se uma leve deformação na Figura 7a, pode ser oriunda do processo de corte para preparação da amostra ou durante o processo de impressão, e além disso visualizar os tamanhos de poros.

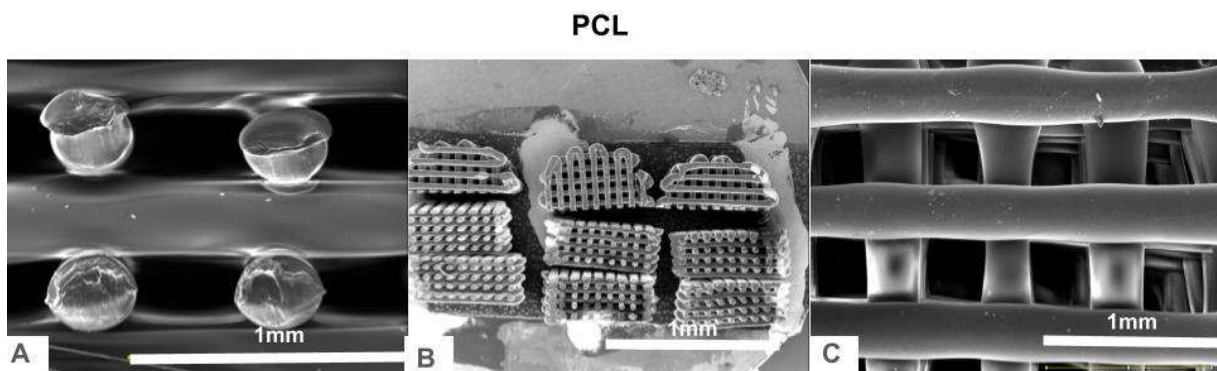


Figura 7 - Micrografia Eletrônica de Varredura do PCL puro

PCL 15HA 5SEP

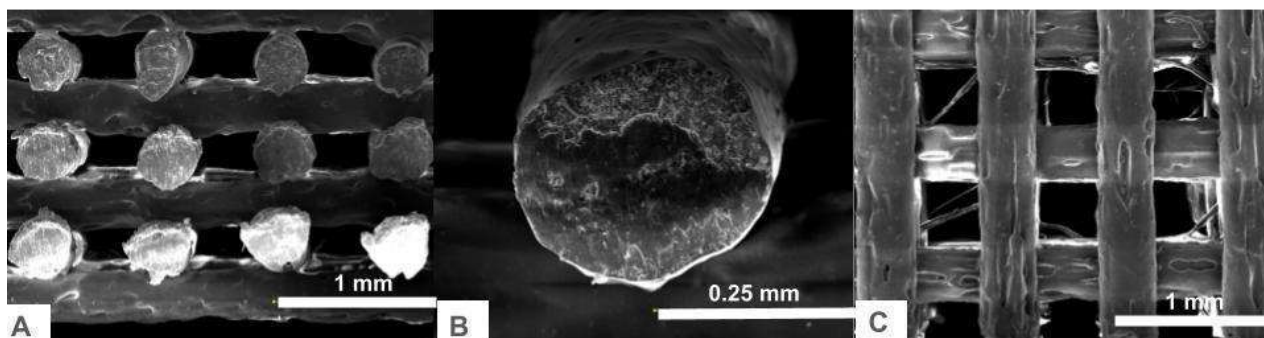


Figura 8 - Micrografia Eletrônica de Varredura do PCL 15HA 5SEP

Na Figura 8, observa-se que os filamentos apresentam uma rugosidade significativa, alguns filamentos dos *scaffolds* apresentam uma deformação e não são totalmente arredondados. Isso pode ter ocorrido durante a preparação da amostra para realização do MEV, ou ser uma característica do processo de impressão 3D devido a incorporação das cargas. Nesta composição vemos que os filamentos apresentam uma certa rugosidade, característica da incorporação das cargas, além de regiões mais homogêneas e regiões que apresentam uma certa heterogeneidade. A morfologia das camadas depositadas revelou boa adesão entre os filamentos, entretanto é notável a diferença entre os poros do PCL Puro e do com composições.

PCL 10HA 10SEP

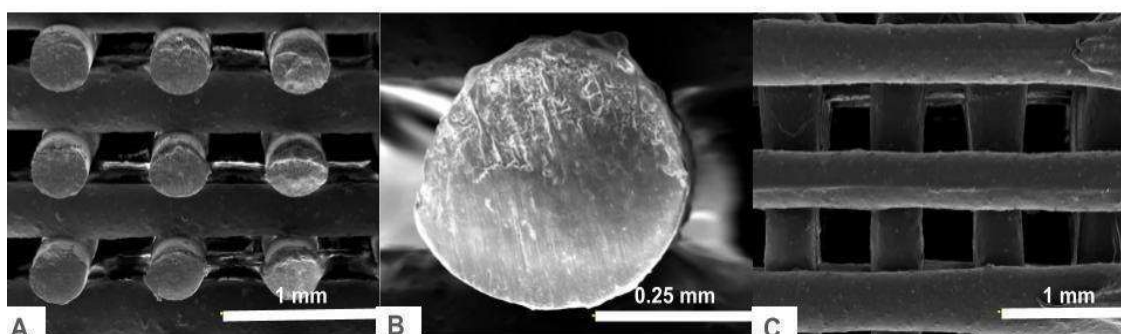


Figura 9 - Micrografia Eletrônica de Varredura do PCL 10HA 10SEP

Nas imagens da figura 9 vemos o MEV da formulação PCL 10HA 10SEP, onde apresenta uma rugosidade distinta da figura 7c, entretanto bem característica da incorporação das cargas, levando em consideração que nesta

composição há o dobro de SEP, nota-se visualmente esse aumento. Além disso, os *scaffolds* apresentaram uma estabilidade melhor nos filamentos quando comparados às outras formulações, o que leva a uma estabilidade dimensional melhor e conseqüentemente suas propriedades. Assim sendo, de maneira geral houve uma boa adesão entre as camadas, as cargas foram incorporadas de maneira satisfatória.

Por fim, nas Figuras 10 e 11, analisamos mais profundamente os elementos presentes nos filamentos através de imagens obtidas por EDS. A análise por espectroscopia de energia dispersiva (EDS) confirmou a presença e boa dispersão de elementos característicos como o Cálcio (Ca) e Fósforo (P), provenientes da hidroxiapatita, bem como a presença de Silício (Si), Magnésio (Mg) atribuídos à sepiolita.

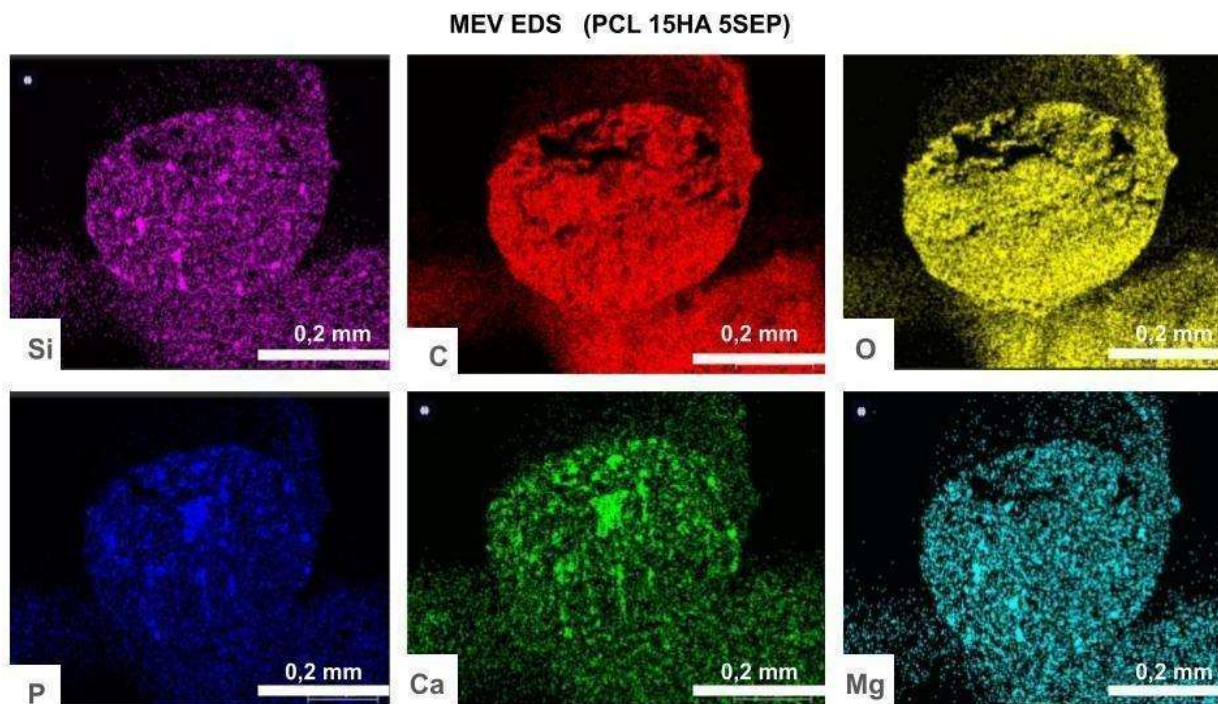


Figura 10 - Imagem obtida por Espectroscopia de Energia Dispersiva do PCL 15HA 5SEP

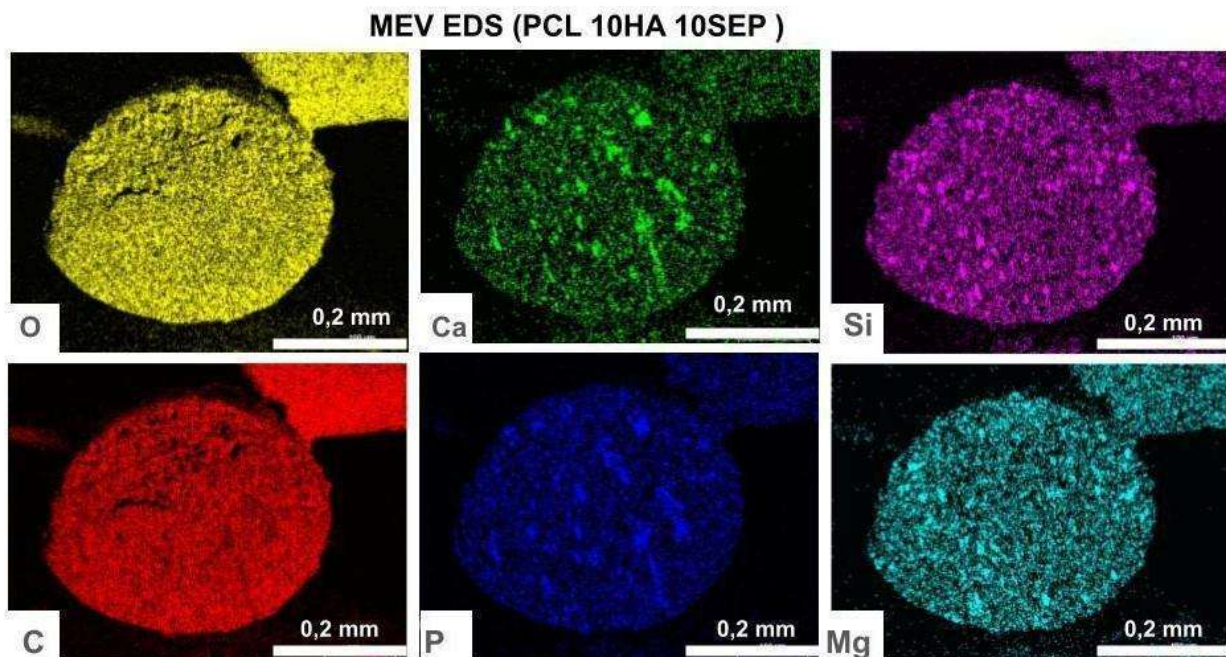


Figura 11 - Imagem obtida por Espectroscopia de Energia Dispersiva do PCL 10HA 10SEP

A espectroscopia de energia dispersiva (EDS) teve papel fundamental na identificação qualitativa dos elementos presentes na superfície dos scaffolds. Por meio dessa técnica, foi possível verificar não apenas a presença dos constituintes inorgânicos esperados, mas também avaliar a uniformidade de sua distribuição ao longo das amostras. A confirmação dos correspondentes a Ca, P e Si válida a composição do compósito e corrobora a homogeneidade observada nas imagens de MEV. Essa análise fornece evidências importantes sobre a interação entre matriz e carga, além de contribuir para assegurar que a formulação proposta está alinhada com os requisitos para aplicações biomédicas, como bioatividade e compatibilidade com tecidos ósseos.

5 CONCLUSÕES/CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho apresentou o desenvolvimento e a caracterização de scaffolds tridimensionais compostos por poli(ϵ -caprolactona) (PCL), hidroxiapatita (HA) e sepiolita (SEP), voltados para aplicação no reparo do tecido ósseo. A incorporação das cargas inorgânicas demonstrou melhorias significativas nas propriedades térmicas, mecânicas e morfológicas dos compósitos, além de manter características essenciais como a porosidade interconectada,

fundamental para a migração celular e deposição de matriz extracelular. Os resultados de DSC e TGA indicaram alterações no grau de cristalinidade e na estabilidade térmica dos materiais, enquanto a análise reológica demonstrou um aumento da viscosidade com a adição das cargas, o que pode impactar positivamente na estabilidade durante a impressão 3D, entretanto medidas adicionais em regime oscilatório necessitarão ser realizadas para verificação dessa hipótese. A avaliação mecânica demonstrou que a combinação de 10% de HA com 10% de SEP resultou na formulação com maior rigidez, comportamento ideal para aplicações ósseas. As micrografias de MEV e as análises de EDS confirmaram a boa dispersão das cargas e a presença dos elementos desejados, reforçando o caráter biomimético do scaffold. Dessa forma, conclui-se que os scaffolds PCL/HA/SEP obtidos por manufatura aditiva apresentam potencial promissor para aplicações biomédicas, especialmente na engenharia de tecidos ósseos, por reunirem características estruturais, mecânicas e bioativas favoráveis à regeneração óssea. Como perspectiva futura, recomenda-se a realização de testes biológicos *in vitro* e *in vivo* para validar a resposta celular e a integração óssea dos scaffolds desenvolvidos.

REFERÊNCIAS

- [1] WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO global strategy on human resources for health: workforce 2030. Geneva: WHO, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/topics/engineering/fracture-repair>.
- [2] GIRÓN, M. E. et al. Biomaterials in tissue engineering: a review. *Journal of Biomedical Research*, v. XX, n. XX, p. XX–XX, 2021.
- [3] SINGH, A. et al. Polymeric scaffolds in tissue engineering: a review. *International Journal of Polymer Science*, v. XX, n. XX, p. XX–XX, 2018.
- [4] WOODRUFF, M. A.; HUTMACHER, D. W. The return of a forgotten polymer: Polycaprolactone in the 21st century. *Progress in Polymer Science*, v. 35, n. 10, p. 1217–1256, 2010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961201000023>. Acesso em: 10 jun. 2025.
- [5] LAUBACH, M. et al. Clinical translation of a patient-specific scaffold-guided bone regeneration concept in four cases with large long bone defects. *Journal of Orthopaedic Translation*, v. 34, p. 73–84, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128184226000526>. Acesso em: 26 jun. 2025.
- [6] JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchoa. *Histologia básica I*. L.C.Junqueira e José Carneiro. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
- [7] KIERZENBAUM, Abraham L. *Histologia e Biologia Celular: uma introdução à patologia*. Revisão científica. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- [8] LIU, Y. et al. Biomaterials for bone regeneration: a review. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, v. 105, n. 7, p. 1483–1496, 2016.
- [9] MAO, Z. et al. Biodegradable polymers as scaffolds for tissue engineering. *Journal of Materials Chemistry B*, v. 8, n. 9, p. 1825–1843, 2020.
- [10] MURPHY, S. V.; ATALA, A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nature Biotechnology*, v. 32, n. 8, p. 773–785, 2014.
- [11] BADER, A. et al. Advances in biomaterials for clinical application in regenerative medicine. *Biomaterials Science*, v. 6, n. 8, p. 2106–2145, 2018.
- [12] SUN, H. et al. Advances in three-dimensional bioprinting for bone tissue engineering. *Biotechnology Journal*, v. 13, n. 10, e1800148, 2018.
- [13] LAUBACH, Markus; SURESH, Sinduja; HERATH, Buddhi; WILLE, Marie-Luise; DELBRÜCK, Heide; ALABDULRAHMAN, Hatem; HUTMACHER, Dietmar W.; HILDEBRAND, Frank. *Clinical translation of a patient-specific scaffold-guided bone*

regeneration concept in four cases with large long bone defects. Journal of Orthopaedic Translation, [S.l.], v. 34, p. 73–84, maio 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214031X22000377>

[14] YANG, W. et al. Cortical bone structure and function: The role of osteons and remodeling. *Cells*, v. 12, n. 21, p. 2576, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4409/12/21/2576>.

[15] LIU, X. et al. Age-related bone regeneration decline and osteogenesis-related gene expression. *Bone Research*, v. 12, n. 1, p. 25, 2024. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41413-024-00346-4>.

[16] SINHA, A.; et al. *Poly(vinyl alcohol)–hydroxyapatite biomimetic scaffold for tissue regeneration*. Materials Science and Engineering: C, v. 27, p. 70–74, 2007.

[17] FARIAS, J. R. S.; CARVALHO, ; ; G K G; BRAGA, ; ; A N S. Cerâmicas de fosfatos de cálcio bifásicas: uma revisão: Uma Revisão. v. 15, n. 2, p. 54–70, 2020.

[18] Sisson, A. L., Ekinici, D., & Lendlein, A. (2013). *The contemporary role of ε-caprolactone chemistry to create advanced polymer architectures*. *Polymer*, 54(17), 4333–4350. doi:10.1016/j.polymer.2013.04.045

[19] WOODRUFF, M. A.; HUTMACHER, D. W. The return of a forgotten polymer... *Progress in Polymer Science*, v. 35, n. 10, p. 1217–1256, 2010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961201000023>.

[20] ALMEIDA, Pedro; et al. *Síntese de PCL por abertura de anel catalisada por estanoato de estanho: aspectos mecânicos e morfológicos*. *Journal of Polymer Science*, v. 85, n. 4, p. 712–720, 2022.

[21] KINGSTON, John R.; WONG, Alan K.; LEE, Stuart K. *Annealing post-drawn polycaprolactone nanofibers otimiza cristalinidade de 46,2% até 66,7%*. *Materials Advances*, 2022

[22] NAIR, L.; LAURENCIN, T. Tissue engineering bone: an introduction. *Annals of Biomedical Engineering*, 2007.

[23] Da Silva, F. H. (2012). Caracterização físico-química da PCL. *Revista Brasileira de Biomateriais*.

[24] HOMAEIGO HAR, S.; BOCCACCINI, A. R.; et al. Review on biomaterialized hydroxyapatite nanofibers for wound dressing. *Journal of Materials Chemistry B*, 2021.

Disponível em: via FAU CRIS

[25] Chang, C. T. et al. (2005). Maxon™ PCL sutures FDA approval.

ScienceDirect Topics.

- [26] Papareddy, P. et al. (2021). "Electrospun PCL-based materials for healthcare applications." *Macromolecular Materials and Engineering*
- [27] POLYCÁPTONO. In: ScienceDirect. [S. l.], [2025]. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/polycaprolactone?utm_source=chatgpt.com.
- [28] COSTA, D. O.; et al. Surface-treated bioactive scaffolds for bone regeneration. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, v. 91, n. 2, p. 540–549, 2009
- [29] MOREIRA DA SILVA MORENO, Mónica Sofia. *Engenharia de Tecidos na substituição de tecido ósseo. (Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014)*
- [30] D'ALMEIDA, M. R. et al. Hydroxyapatite-Based Scaffolds in Bone Tissue Engineering: Synthesis and Characterization. *Polymers*, v. 16, n. 12, p. 1668, 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4360/16/12/1668>.
- [31] MAHMOODI, H. et al. Advances in 3D Bioprinting for Bone Tissue Engineering. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, v. 11, 2023. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2023.1168504/full>.
- [32] Urist, M. R. Osteoinduction, osteoconduction, and osseointegration. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, v. 341, p. 10–20, 1997. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/11639392_Osteoinduction_osteoconduction_and_osseointegration.
- [33] LEE, J. et al. Evaluation of 3D printed PLA–calcium phosphate composite scaffolds for bone regeneration. *Scientific Reports*, v. 12, n. 1, p. 1–12, 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-05207-w>.
- [34] SILVA, D. M. et al. Hidroxiapatita: biocerâmica promissora na engenharia tecidual óssea. *Cadernos de Educação, Saúde e Fisioterapia*, v. 10, n. 19, p. 88–93, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ce/a/rSPHSQqzXC3GQMXfq7fsjtS>.
- [35] ZHOU, Y. et al. Ionic Substitution in Hydroxyapatite for Biomedical Applications. *Applied Sciences*, v. 15, n. 3, p. 1108, 2025. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3417/15/3/1108>.
- [36] LI, Y. et al. Composite scaffolds based on polylactic acid and hydroxyapatite for bone tissue engineering. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 17, p. 9721, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/17/9721>.
- [37] SHARMA, A. et al. Biocompatibility and application of clay minerals in biomaterials: A comprehensive review. *International Journal of Nanomedicine*, v. 18, p. 1907–1922, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10220772>.
- [38] LI, Y. et al. Composite scaffolds based on polylactic acid and hydroxyapatite for

bone tissue engineering. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 17, p. 9721, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/17/9721>.

[39] ELSHARKAWY, Ahmed M.; SAKR, Samah M.; LÜDDEN, Uwe; et al. *Towards Polycaprolactone-Based Scaffolds for Alveolar Bone Tissue Engineering: A Biomimetic Approach in a 3D Printing Technique*. *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, n. 3, 2023.

[40] MAHMOODI, H. et al. *Advances in 3D Bioprinting for Bone Tissue Engineering*. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, v. 11, 2023. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2023.1168504/full>.

[41] WU, Y. et al. Bone tissue engineering: Progress in scaffold-based strategies for treatment of bone defects. *International Journal of Nanomedicine*, v. 18, p. 1233–1247, 2023.

[42] SUN, H.; et al. *Advances in three-dimensional bioprinting for bone tissue engineering*. *Biotechnology Journal*, v. 13, n. 10, e1800148, 2018.

[43] SHI, M.; et al. Recent advances in biomaterials for bone tissue engineering scaffolds. *Journal of Materials Chemistry B*, v. 6, p. 3974–3991, 2018.

[44] BOUTINGUIZA, M.; et al. Biological hydroxyapatite obtained from fish bones. *Ceramics International*, v. 38, n. 1, p. 385–392, 2012.

[45] GOTO, R.; SASAKI, N. Hydroxyapatite derived from fish bone waste: Influence of sintering temperature on sintering behavior. *Materials Research*, v. 17, n. 4, p. 974–979, 2014.

[46] MELO, L. C. A.; et al. Sepiolite: estrutura, propriedades e aplicações. *Revista Virtual de Química*, v. 9, n. 1, p. 1–19, 2017.

[47] SIQUEIRA, Idalia A. W. B. et al. Membranas porosas de policaprolactona (PCL) contendo fibras de silicato de cálcio para regeneração óssea guiada. *Materials Letters*, [S. l.], v. 207, p. 70-74, 15 nov. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2017.07.011>.

[48] STAFIN, K.; ŚLIWA, P.; PIĄTKOWSKI, M. *Towards Polycaprolactone-Based Scaffolds for Alveolar Bone Tissue Engineering: A Biomimetic Approach in a 3D Printing Technique*. *International Journal of Molecular Sciences Multidisciplinary*

- [49] COSTA, D. O.; et al. Surface-treated bioactive scaffolds for bone regeneration. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, v. 91, n. 2, p. 540–549, 2009
- [50] LAUBACH, M.; et al. Clinical translation of a patient-specific scaffold-guided bone regeneration concept in four cases with large long bone defects. *Journal of Orthopaedic Translation*, v. 34, p. 73–84, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214031X22000377>.
- [51] MIRANDA, L. A. S.; et al. Manufatura aditiva de biomateriais: fundamentos e aplicações em engenharia tecidual. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, v. 31, n. 3, e2021035, 2021.
- [52] ARANDA, P.; RUIZ-HITZKY, E. Polymer–clay nanocomposites based on sepiolite and palygorskite: structural, thermal and mechanical properties. *Applied Clay Science*, v. 43, n. 2, p. 143–150, 2009.
- [53] ZAMAN, I.; et al. Epoxy/sepiolite nanocomposites with enhanced mechanical and thermal properties. *Polymer*, v. 54, n. 10, p. 2548–2555, 2013.
- [54] RUIZ-HITZKY, E.; et al. Fibrous clays for polymer nanocomposites. In: *Polymer–Clay Nanocomposites*. London: Royal Society of Chemistry, 2011.
- [55] BACKES, Eduardo Henrique; BEATRICE, Cesar Augusto Gonçalves; SHIMOMURA, Kawany Munique Boriolo; HARB, Samarah Vargas; PACHANE, Bianca Cruz; SELISTRE-DE-ARAUJO, Heloisa Sobreiro; COSTA, Lidiane Cristina; PASSADOR, Fabio Roberto; PESSAN, Luiz Antonio. *Development of poly(ϵ -caprolactone)/hydroxyapatite composites for bone tissue regeneration*. *Journal of Materials Research*, v. 36, n. 15, p. 3050-3062, 2021. DOI: 10.1557/s43578-021-00316-0.
- [56] Yadav, L. R., Chandran, S. V., Lavanya, K., & Selvamurugan, N. (2021). Chitosan-based 3D-printed scaffolds for bone tissue engineering. In *International Journal of Biological Macromolecules* (Vol. 183, pp. 1925–1938). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.05.215>
- [57] NESIC, Dobrila et al. 3D Printing Approach in Dentistry: The Future for Personalized Oral Soft Tissue Regeneration. *J Clin Med*, [S. I.], v. 9, n. 7, p. 2228,

15 jul. 2020. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7408636/>.

[58] Backes EH, Harb SV, Beatrice CAG, Shimomura KMB, Passador FR, Costa LC, Pessan LA. Use of polycaprolactone in additive manufacturing strategies for tissue engineering applications: a review. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2022;110(8):1479–1503.

[59] Backes EH, Harb SV, Beatrice CAG, Shimomura KMB, Passador FR, Costa LC, Pessan LA. 3D-printed bioactive composite scaffolds based on the combination of aliphatic polyester and calcium phosphates for bone tissue regeneration. *Materials Science and Engineering: C*. 2021;125:111928. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.111928>

[60] BOCCACCINI, A. R. et al. Polymer/bioactive glass nanocomposites for biomedical applications: A review. *Composites Science and Technology*, v. 70, n. 13, p. 1764–1776, 2010.

Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.compscitech.2010.07.016>

[61] WANG, W.; YEUNG, K. W. K. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review. *Bioactive Materials*, v. 2, n. 4, p. 224–247, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2017.05.007>

[62] SANCHEZ-ESPEJO, R. et al. Sepiolite as a functional additive in biopolymer nanocomposites: Mechanical and barrier properties. *Applied Clay Science*, v. 173, p. 56–63, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clay.2019.03.024>

[63] LÓPEZ-ÁLVAREZ, M. et al. Composites of polycaprolactone and sepiolite for bone tissue engineering: mechanical and in vitro biological properties. *Materials Science and Engineering: C*, v. 37, p. 246–255, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2013.12.032>

[64] LINS, R. D.; FERREIRA, E. I. Molecular modeling of bioactive compounds: a strategy for the development of new drugs. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, [S. l.], v. 28, n. 2, p. 135–146, 2018. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6053074/>.

[65] PINTO, L. A. et al. Shape memory thermoplastic polyurethane/polycaprolactone blends and composites with hydroxyapatite for biomedical application. *Materials*, [S. l.], v. 16, n. 13, 4793, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1996-1944/16/13/4793>.

[66] GOMES, Vicente Ortiz; VELESCO, Reinaldo; ROA ACOSTA, Diego Fernando Obtención y caracterización de una película a base de almidón hidroxipropilado producida por extrusión soplado. ISBN: 978-958-46-9892-6. Disponível em: https://www.researchgate.net/figure/Figura-8-Sintesis-de-la-poli-e-caprolactona_fig17_309317190

[67] GONZÁLEZ, M. A. et al. Sepiolite-based nanocomposites: A review of recent research. *Applied Clay Science*, v. 162, p. 65–81, 2019.