

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
FACULDADE DE ENGENHARIA ELÉTRICA

ISABELA DE CARVALHO FAVARETO

**Avaliação de Tendências e Avanços na Área de Bioimpressão e Análise da Inserção do  
Mercado Brasileiro no Contexto Mundial**

Uberlândia

2023

ISABELA DE CARVALHO FAVARETO

**Avaliação de Tendências e Avanços na Área de Bioimpressão e Análise da Inserção do Mercado Brasileiro no Contexto Mundial**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Engenharia Biomédica.

Orientador: Márcia Mayumi Omi Simbara

Uberlândia

2023

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU  
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

F272 Favareto, Isabela de Carvalho, 1999-  
2023 Avaliação de tendências e avanços na área de  
bioimpressão e análise da inserção do mercado brasileiro  
no contexto mundial [recurso eletrônico] / Isabela de  
Carvalho Favareto. - 2023.

Orientadora: Márcia Mayumi Omi Simbara.  
Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -  
Universidade Federal de Uberlândia, Graduação em  
Engenharia Biomédica.

Modo de acesso: Internet.

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Engenharia biomédica. I. Simbara, Márcia Mayumi  
Omi, 1991-, (Orient.). II. Universidade Federal de  
Uberlândia. Graduação em Engenharia Biomédica. III.  
Título.

CDU: 62:61

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:  
Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091  
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074

ISABELA DE CARVALHO FAVARETO

**Avaliação de Tendências e Avanços na Área de Bioimpressão e Análise da Inserção do Mercado Brasileiro no Contexto Mundial**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Engenharia Biomédica.

Uberlândia, 25 de janeiro de 2023

Banca Examinadora:

---

Márcia Mayumi Omi Simbara – FEELT/UFU

---

Vivian Alonso Goulart – IBTEC/UFU

---

Adriano de Oliveira Andrade – FEELT/UFU

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à minha família, minha irmã Carolina e meus pais Andréia e Valdemar, que sempre me apoiaram em qualquer decisão relacionada à minha vida acadêmica e profissional, e que nunca mediram esforços para me proporcionar tudo o que fosse possível. Da mesma maneira, ao meu namorado Bernardo, por me ensinar o significado de resiliência, e sempre me fazer crer que sou capaz. A eles, muito obrigada por me encorajarem e celebrarem minhas vitórias, independente da distância.

À minha orientadora, Dra. Márcia Mayumi Omi Simbara, por me inspirar como profissional e exercer o papel de mentora com tanto primor, estando sempre à disposição durante o período de desenvolvimento desse trabalho, quaisquer que fossem as minhas necessidades.

Também, a todos os professores que me incentivaram durante minha vida acadêmica, em especial aos professores Dr. Alexandre Cardoso e Dr. Edgard Lamounier, por terem me dado a primeira oportunidade de iniciar na área de pesquisa, desempenhando tal função com dedicação e amizade.

Aos meus amigos e colegas da Universidade Federal de Uberlândia, por compartilharem comigo tantos momentos de descoberta e aprendizado, e por toda a companhia ao longo desta jornada, em particular Victor, José Júlio e Leonardo, que tornaram a caminhada tão mais divertida e leve. Não tenho palavras para agradecer minha amiga Maria Luiza, com quem dividi frustrações, anseios, sonhos e conquistas ao longo da graduação, e que sempre me fez acreditar que nossos objetivos seriam alcançados.

Finalmente, a todos que participaram, direta ou indiretamente, do desenvolvimento desse trabalho, enriquecendo meu processo de aprendizagem. Muito obrigada.

## RESUMO

A manufatura aditiva (MA) é uma técnica de fabricação que se encontra em constante crescimento, podendo ser utilizada desde a etapa de prototipagem, até o produto final em diversas indústrias. A bioimpressão 3D é uma variante da MA convencional, que utiliza biotintas, ou seja, tintas com a presença de células, para a fabricação de estruturas biológicas vivas. Essas estruturas podem ser utilizadas em aplicações na área médica e com potenciais terapêuticos, tais como a fabricação de tecidos e modelos de órgãos, testagem de drogas, entre outras. Assim, esse trabalho teve como objetivo avaliar as tendências emergentes relacionadas à bioimpressão 3D no Brasil e no mundo, além de analisar o mercado brasileiro no que diz respeito ao panorama mundial. Para isso, utilizou-se da pesquisa qualitativa, da busca de literatura em bases de pesquisa e da busca de registros de patentes. Foi identificado, através de gráficos com linhas de tendência, o aumento exponencial de estudos apresentando novas técnicas e processos da área, expondo o seu enorme potencial para desenvolvimento. Pôde-se perceber, ainda, o notável avanço do emprego da bioimpressão em todo mundo, assim como no Brasil, líder de pesquisas na área na América Latina, apesar de ainda se encontrar atrasado em relação a outros países, ocupando a vigésima posição mundial de contribuições científicas.

**Palavras-chave:** Bioimpressão 3D, Biofabricação, Manufatura aditiva, Biomateriais.

## ABSTRACT

Additive manufacturing (AM) is a constantly growing manufacturing technique that can be used from the prototyping stage to the final product in several industries. 3D bioprinting is a variant of conventional MA that uses bioink, i.e., inks with the presence of cells, to manufacture living biological structures. These structures can be used in applications in the medical field and with therapeutic potential, such as the manufacture of tissues and organ models, drug testing, among others. Thus, this work aimed to evaluate the emerging trends related to 3D bioprinting in Brazil and in the world, and to analyze the Brazilian market compared to the global panorama. For this, qualitative research, literature search in research bases, and the search for patent records were used. The exponential increase of studies presenting new techniques and processes in the area was identified, through graphs with trend lines, exposing its enormous potential for development. It was possible to perceive the notable advance in the use of bioprinting worldwide, as well as in Brazil, a leader in research in the area in Latin America, although it is still lagging behind other countries, occupying the twentieth position worldwide in scientific contributions.

**Keywords:** 3D bioprinting, Biofabrication, Additive manufacturing, Biomaterials.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Representação dos processos para manufatura aditiva. ....	15
Figura 2 - Exemplos do emprego da manufatura aditiva em diferentes setores: 2.1 – Prótese animal (utilizada para substituição de um membro); 2.2 – Órteses (utilizadas para auxílio e suporte de um membro ou tecido); 2.3 – Obras para visualização por cegos; 2.4 – Imobilizadores. ....	16
Figura 3 - Linha do tempo do advento da impressão 3D.....	21
Figura 4 - Distinção entre biotinta e tinta que contém biomateriais.....	22
Figura 5 - Processo de reticulação em hidrogéis. ....	24
Figura 6 - Diagrama de técnicas de bioimpressão. ....	26
Figura 7 - Componentes das impressoras de extrusão, jateamento de tinta, a laser e estereolitografia. ....	26
Figura 8 - Processo de bioimpressão de um glioblastoma em um microchip com BdECM (tecido ósseo desmineralizado e matriz extracelular descelularizada). ....	29
Figura 9 - Exemplos de tecidos bioimpressos: A – vasos sanguíneos; B – canal de válvula aórtica; C – imitação de tecido cardiovascular. ....	29
Figura 10 - Mapa das empresas de bioimpressão ao redor do mundo em 2020, elaborado pela pesquisadora Mayasari Lim.....	35
Figura 11 - Mapa que mostra a distribuição geográfica e áreas de atuação das empresas de bioimpressão no Brasil. ....	36
Figura 12 - Representação em gráfico das áreas de atuação das empresas de bioimpressão no Brasil (%). ....	37
Figura 13 - Documentos por ano de publicação na área de bioimpressão (2004 – atual). ....	39
Figura 14 - Documentos por país ou território na área de bioimpressão (2004 – atual). ....	39
Figura 15 - Documentos por ano de publicação no Brasil na área de bioimpressão. ....	40
Figura 16 - Registros de patentes publicados na área de bioimpressão no Brasil e no mundo. ....	42
Figura 17 - A) sistema de impressora multiaxial e B) resultado final da impressão teste.....	47
Figura 18 - Ilustração esquemática do dispositivo de mão para o tratamento de feridas. ....	48

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Adoção em percentual (%) de tecnologia pela indústria e participação das empresas pesquisadas, 2018-2022.....	17
--	----

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Vantagens e desvantagens dos biomateriais naturais.....	23
Quadro 2 - Comparação das propriedades das técnicas de bioimpressão. ....	27
Quadro 3 - Abordagem utilizada para a segunda parte da pesquisa bibliográfica. ....	32
Quadro 4 - Abordagem utilizada para a pesquisa de patentes. ....	34
Quadro 5 - Consolidade de informações sobre as empresas e <i>startups</i> de bioimpressão atuantes no Brasil.....	37
Quadro 6 - Resumo dos principais pontos sobre desenvolvimento de biotintas e biomateriais. ....	43
Quadro 7 - Resumo dos principais pontos sobre bioimpressão 4D.....	44
Quadro 8 - Resumo dos principais pontos sobre bioimpressão HD.....	45
Quadro 9 - Resumo dos principais pontos sobre desenvolvimento de bioimpressoras e equipamentos.....	46
Quadro 10 - Resumo dos principais pontos sobre vascularização.....	48
Quadro 11 - Resumo dos principais pontos sobre câncer e imunoterapias. ....	50
Quadro 12 - Resumo dos principais pontos sobre organ-on-a-chip. ....	51

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
CAD	<i>Computer-Aided Design</i>
CAFe	Comunidade Acadêmica Federada
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CASIS	Centro para o Avanço da Ciência no Espaço
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
EPO	<i>European Patent Office</i>
EW	<i>Electrowriting</i>
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FDM	<i>Fused Deposition Modeling</i>
FFF	<i>Fused Filament Fabrication</i>
GelMA	Gelatina Metacrilóil
HD	Alta Definição
INPI	Instituto Nacional da Propriedade Industrial
ISBF	<i>International Society for Biofabrication</i>
ISO	<i>International Organization for Standardization</i>
LCD	Display de Cristal Líquido
MA	Manufatura Aditiva
MPL	<i>Multiphoton Lithography</i>
NASA	Administração Nacional da Aeronáutica e Espaço
pDNA	DNA de plasmídeo
PEG	Polietilenoglicol
SLA	Estereolitografia
UFU	Universidade Federal de Uberlândia
UV	Ultravioleta
WIPO	<i>World Intellectual Property Organization</i>
3DBS	3D Biotechnology Solutions
BdECM	Tecido Ósseo Desmineralizado e Matriz Extracelular Descelularizada

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>14</b>
2.1 Gerais .....	14
2.2 Específicos .....	14
<b>3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>15</b>
<b>3.1 Princípios da Manufatura Aditiva</b> .....	<b>15</b>
3.1.1 Processos da Manufatura Aditiva .....	18
<b>3.2 Princípios da Bioimpressão</b> .....	<b>19</b>
3.2.1 Histórico da Bioimpressão no Brasil e no Mundo.....	20
3.2.2 Materiais para Bioimpressão .....	21
3.2.2.1 Biomateriais.....	22
a) <i>Hidrogéis</i> .....	23
3.2.2.2 Material Celular.....	24
3.2.3 Técnicas de Bioimpressão .....	26
<b>3.3 Aplicações e Desafios da Bioimpressão</b> .....	<b>28</b>
3.3.1 Aplicações.....	28
3.3.2 Desafios .....	30
<b>4. METODOLOGIA</b> .....	<b>31</b>
<b>4.1 Mapeamento do Mercado Nacional</b> .....	<b>31</b>
<b>4.2 Mapeamento da Pesquisa na Área</b> .....	<b>31</b>
4.2.1 Evolução da Área.....	32
4.2.2 Busca de Tendências.....	32
<b>4.3 Busca de Registros de Propriedade Intelectual</b> .....	<b>33</b>
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>35</b>
<b>5.1 Mapa da Bioimpressão no Brasil</b> .....	<b>35</b>
<b>5.2 Publicações sobre Bioimpressão</b> .....	<b>38</b>
<b>5.3 Registros de Propriedade Intelectual</b> .....	<b>41</b>
<b>5.4 Tendências Emergentes</b> .....	<b>42</b>
5.4.1 Desenvolvimento de Biotintas e Biomateriais.....	42
5.4.2 Novas Técnicas de Impressão.....	44
5.4.2.1 Bioimpressão 4D .....	44
5.4.2.2 Bioimpressão de Alta Definição.....	45
5.4.3 Desenvolvimento de Bioimpressoras e Equipamentos.....	46

5.4.4	Avanços em Novas Aplicações .....	48
5.4.4.1	Vascularização.....	48
5.4.4.2	Câncer e Imunoterapias .....	49
5.4.4.3	<i>Organ-on-a-chip</i> .....	50
5.4.5	Panorama Brasileiro.....	52
<b>6.</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>53</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>55</b>
	<b>APÊNDICE A .....</b>	<b>61</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de novas tecnologias e soluções na área da saúde se faz cada vez mais necessário, uma vez que essa área está evoluindo, nos últimos anos, para uma abordagem mais customizada (PEREIRA, 2022). A manufatura aditiva (MA) representa um progresso dessa área, tendo em vista que essa técnica permite uma produção customizada. Uma variação dessa técnica é bioimpressão 3D, diferenciando-se por utilizar de biotintas para a impressão 3D, que são materiais compostos de células. A bioimpressão pode ser utilizada para fabricar estruturas vivas tridimensionais, que mimetizam o organismo humano (MURPHY; ATALA, 2014; SHARMA; GOEL, 2019).

A bioimpressão pode envolver diversas aplicações, como fabricação de próteses, dispositivos assistivos, modelos de órgãos, entre outros. Há uma recorrente falta de tecidos e órgãos em bancos de tecidos humanos, que apresenta uma tendência de aumentar nos próximos anos, destacando a necessidade de uma alternativa para o desenvolvimento de materiais e equipamentos para esse tipo de carência. Assim, um dos principais propósitos no que diz respeito às aplicações biomédicas, a longo prazo, é a biofabricação de órgãos funcionais, que objetivam a utilização em transplantes (DABABNEH; OZBOLAT, 2014; PERSAUD et al., 2022).

Apesar das pesquisas na área de bioimpressão avançarem exponencialmente a cada ano, o desenvolvimento de estruturas com funcionalidades, formas e tamanhos complexos ainda é um desafio (ZANDRINI et al., 2022) e, portanto, a avaliação das técnicas adequadas para a biofabricação é essencial. As principais abordagens de bioimpressão utilizadas atualmente incluem o jato de tinta; extrusão; estereolitografia; e a assistida por laser. Cada uma dessas diferentes técnicas conta com propriedades e limitações específicas, a serem utilizadas a depender das características desejadas para a estrutura final impressa (DABABNEH; OZBOLAT, 2014; PERSAUD et al., 2022).

Além do emprego da técnica adequada, a escolha dos materiais também é de extrema importância. A tinta utilizada para a bioimpressão é chamada de biotinta, sendo o material celular um componente obrigatório. Além de células, a biotinta pode conter biomateriais, com a finalidade de amplificar as suas propriedades de printabilidade (GROLL et al., 2019). Os hidrogéis são o tipo de biomaterial mais utilizado, pois são polímeros que possuem uma boa interação com a água, proporcionando viabilidade celular, além de apresentar um bom fator de reticulação, essencial para a bioimpressão (MANCHA SÁNCHEZ et al., 2020).

No que diz respeito ao cenário da bioimpressão, seu início se deu em meados dos anos 80, com o advento da impressão 3D, porém foi em 2004 que se teve um grande marco na área com a biofabricação da primeira bexiga bioimpressa tridimensionalmente, a partir do uso de células autólogas (ATALA, 2011; THAYER; MARTINEZ; GATENHOLM, 2020). No entanto, foi apenas por volta de 2015 que o Brasil sofreu um *boom* desse mercado, com a abertura das primeiras empresas e *startups* da área de bioimpressão, o que abriu portas para o contexto atual, no qual o país se encontra em constante desenvolvimento, tanto em relação às pesquisas, quanto ao número de empresas presentes no país (MASSAGUER; MILLÁS, 2019). Assim, esse trabalho propõe levantar as principais tendências e avanços dos últimos anos na área de bioimpressão 3D, bem como analisar a inserção do mercado brasileiro no contexto mundial em relação à essa área.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Gerais

Realizar uma avaliação das tendências atuais e emergentes no desenvolvimento da tecnologia de bioimpressão 3D no Brasil e no mundo, bem como uma análise da atuação e inserção do mercado brasileiro no panorama mundial da bioimpressão.

### 2.2 Específicos

- Compreender os principais conceitos da área de bioimpressão 3D;
- Obter e analisar dados referentes ao crescimento de publicações sobre bioimpressão;
- Mapear as empresas e *startups* relacionadas à bioimpressão no Brasil;
- Analisar o desenvolvimento do mercado na área através da busca de registros de patentes;
- Identificar as tendências da bioimpressão 3D no mundo e realizar busca na literatura sobre tais temas, para verificar se o Brasil vem acompanhando as pesquisas realizadas mundialmente.

### 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1 Princípios da Manufatura Aditiva

Para se entender o processo de bioimpressão e como essa tecnologia se estabeleceu, inicialmente, deve-se compreender um pouco acerca dos princípios da Manufatura aditiva. A norma ISO/ASTM 52900:2021 *Additive manufacturing — General principles — Fundamentals and vocabulary* define a manufatura aditiva como um termo geral para as tecnologias que visam à criação de algum objeto, a partir de um modelo digital tridimensional, através do acúmulo de algum material, e que pode ser usado para as mais variadas aplicações na indústria da Engenharia e em outras áreas (International Organization for Standardization, 2021). Esse método, comumente conhecido como impressão 3D, inicia-se através de *softwares* CAD (*Computer-aided design*) ou de digitalização 3D, com a obtenção de um modelo. Esse modelo, então, é digitalmente fatiado em camadas, que são depositadas uma a uma (SHARMA; GOEL, 2019; VAZ, 2020), como ilustrado através da Figura 1.

Figura 1 - Representação dos processos para manufatura aditiva.



Fonte: Adaptada de SHARMA; GOEL, 2019 e KUNKEL et al., 2019.

A MA está em constante crescimento e expansão, já que pode ser utilizada desde a etapa de prototipagem, até o produto final de manufatura (TOFAIL et al., 2018), além de estar presente em diversos setores fabris, como os setores automotivo, aeroespacial, de energia, da saúde, de infraestrutura, entre outros (SHARMA; GOEL, 2019). Ainda, a MA é um processo que permite uma fácil personalização e automatização da sua produção. A partir disso, pode-se obter peças para as mais variadas aplicações, como apresentado na Figura 2.

Figura 2 - Exemplos do emprego da manufatura aditiva em diferentes setores: 2.1 – Prótese animal (utilizada para substituição de um membro); 2.2 – Órteses (utilizadas para auxílio e suporte de um membro ou tecido); 2.3 – Obras para visualização por cegos; 2.4 – Imobilizadores.



Fonte: Compilação da autora<sup>1</sup>.

Portanto, a migração e implementação do processo é uma tendência das indústrias, que buscam melhorar suas práticas e, indiretamente, aumentar a competitividade (VAZ, 2020). A Tabela 1 apresenta a porcentagem da adoção de diversas tecnologias de fabricação, dentre elas a impressão 3D, pela indústria entre 2018 e 2022, obtida por meio de pesquisa realizada e apresentada no Fórum Econômico Mundial, com dados de 2018 a 2020, gerando uma perspectiva até o ano de 2022 (WORLD ECONOMIC FORUM, 2020).

Apesar de a taxa de adoção da tecnologia no Brasil ser de valor correspondente à que ocorre em alguns países europeus e aos Estados Unidos, por exemplo, encontrando-se pouco abaixo dos 50% (PEREIRA, 2022), o cenário da MA no país ainda está em fase inicial, com alguns desafios a superar. Isso se deve a alguns fatores, como os altos preços dessa tecnologia no país, a alta carga tributária, da ordem de 14% para impressoras 3D, além da imposição de outros impostos sobre esse mesmo produto, acarretando em um valor quase 50% maior em comparação com os Estados Unidos, por exemplo. Outros fatores que podem influenciar, ainda,

<sup>1</sup> Imagens retiradas da internet.

- 1.1 Disponível em: < <https://www.megacurioso.com.br/produto/111499-15-das-coisas-mais-incriveis-ja-feitas-em-impressoras-3d.htm>>. Acesso em 20 nov, 2022.
- 1.2 Disponível em: < <https://www.3dsourced.com/feature-stories/3d-printed-casts/>>. Acesso em 20 nov, 2022.
- 1.3 Disponível em: < <https://www.megacurioso.com.br/produto/111499-15-das-coisas-mais-incriveis-ja-feitas-em-impressoras-3d.htm>>. Acesso em 20 nov, 2022.
- 1.4 Disponível em: < <https://3dprint.com/126214/103dp-devices-for-the-disabled/>>. Acesso em 20 nov, 2022.

são a falta de uma vasta compreensão da língua estrangeira, e o difícil acesso a peças de substituição e manutenção (WOODSON; ALCANTARA; DO NASCIMENTO, 2019).

Tabela 1 - Adoção em percentual (%) de tecnologia pela indústria e participação das empresas pesquisadas, 2018-2022.

	Geral	Automotivo, Aeroespacial, Cadeia de Suprimentos e Transporte	Química, Materiais Avançados e Biotecnologia	Bens de Consumo	Energia e Tecnologia	Saúde Global e Cuidados com a saúde	Tecnologias de Informação e Comunicação	Infraestrutura	Serviços Profissionais
Análise de Big Data de Usuário	85	84	79	85	85	87	93	65	85
Internet das coisas	75	82	58	73	85	67	86	76	74
Aprendizado de Máquina	73	87	58	82	77	80	91	53	74
Computação em Nuvem	72	76	67	67	73	73	91	71	76
Digital Trade	59	68	62	82	58	53	70	47	76
Realidade Aumentada e Virtual	58	71	50	48	65	67	72	59	53
Criptografia	54	58	25	42	38	67	67	41	53
Eletrônicos Vestíveis	46	61	46	45	42	73	49	24	35
Blockchain	45	32	29	39	54	67	67	18	50
<b>Impressão 3D</b>	<b>41</b>	<b>61</b>	<b>58</b>	<b>42</b>	<b>54</b>	<b>53</b>	<b>35</b>	<b>41</b>	<b>29</b>
Transporte Autônomo	40	74	54	39	46	20	44	41	41
Biotecnologia	28	18	42	52	42	87	23	12	24
Robôs aéreos e subaquáticos	19	18	17	12	35	0	19	29	21

Fonte: Adaptada de Future of Jobs Survey 2018, World Economic Forum.

Embora a MA seja uma tecnologia não tão recente, com seus primórdios durante os anos 80, essa se encontra em uma crescente no cenário tecnológico atual, graças à uma exposição dada pela progressiva divulgação científica e pelo maior acesso a impressoras 3D (PRINZ et al., 1997). Como essa tecnologia ganhou popularidade ao redor do ano de 2010 (BINA, 2022),

as técnicas para a realização da impressão 3D estão sendo cada vez mais aprimoradas e, hoje em dia, existem diversas técnicas diferentes para a atividade de manufatura aditiva.

### 3.1.1 Processos da Manufatura Aditiva

De uma maneira geral, os processos da MA podem ser divididos em 4 grandes grupos, a depender do seu material de base: a) à base de líquidos, através da criação de camadas com o processo de fotopolimerização; b) a base de pó, através da fusão dos grânulos desse pó, seja com jato adesivo ou com fontes de calor; c) a base de sólidos, através da extrusão do material derretido; e d) a base de laminação de papel (PEREIRA, 2022). O processo escolhido para alguma criação influencia diretamente qual será o tipo de material empregado, podendo variar desde metais, polímeros, cerâmicas, até compósitos (GUO; LEU, 2013).

Alternativamente, com o objetivo de padronizar os termos e conceitos acerca da MA, a norma ISO/ASTM 52900:2021 também divide essa tecnologia em 7 diferentes categorias de processos. São elas:

1. *Binder jetting*: chamado, em português, de jato de aglutinante, esse processo é caracterizado pelo depósito de agente adesivo líquido para unir materiais em pó;
2. *Directed energy deposition*: a deposição direta de energia é o processo no qual a energia térmica (*laser*, arco plasma, ou feixe de elétrons) é utilizada para fundir materiais à medida que estão sendo depositados;
3. *Material extrusion*: a extrusão de material caracteriza-se pelo processo de passagem de material através de uma matriz ou orifício;
4. *Material jetting*: o jateamento é o processo de depósito de gotículas da matéria-prima, similar ao processo de uma impressora a jato de tinta;
5. *Powder bed fusion*: processo de fusão térmica do material em pó;
6. *Sheet lamination*: processo no qual as folhas de material são coladas ou fundidas;
7. *Vat photopolymerization*: denominado fotopolimerização de cuba, esse processo consiste na polimerização ativada por luz do material líquido em uma cuba.

Dentre esses diferentes tipos de processos, o mais popular é o de extrusão de material, popularmente conhecido por FDM (*Fused Deposition Modeling*) ou FFF (*Fused Filament Fabrication*). Isso se dá por diversos fatores, como por exemplo ser um método mais acessível,

com produção de impressoras nacionais, além de sua vasta aplicabilidade e de possuir um bom custo-benefício (PAIVA; NOGUEIRA, 2021).

### 3.2 Princípios da Bioimpressão

Sabe-se que, através da MA, é possível fabricar diversos materiais e equipamentos com aplicações médicas, tais quais dispositivos assistivos, próteses, órteses, entre outros. Contudo, qualquer material que não é produzido pelo corpo humano, ao entrar em contato com o sistema biológico, gera uma reação adversa nesse sistema. Esses materiais podem desencadear tanto efeitos locais, como infecção e inflamação; quanto efeitos sistêmicos, como hipersensibilidade e embolia (ANADIOTI; KANE; SOULAS, 2018). Ou seja, um biomaterial deve possuir algumas características com a intenção de não ser prejudicial ao organismo, como por exemplo não toxicidade, alta integridade, biodegradabilidade adequada (quando esse não for de uso permanente), além de boa estabilidade mecânica (VIJAYAVENKATARAMAN; LU; FUH, 2016).

Sendo assim, a bioimpressão 3D é uma variação da impressão 3D, que tem como objetivo produzir estruturas vivas, deve utilizar um material especial. A bioimpressão utiliza de biotintas e pode utilizar biomateriais em conjunto com as células, permitindo a fabricação de estruturas e materiais biológicos tridimensionais. Essa técnica possibilita a realização de inúmeras bioaplicações na área médica e com potenciais terapêuticos, além da testagem de novas drogas e farmacêuticos (VAZ, 2020).

Como definido pela Sociedade Internacional de Biofabricação (ISBF – *International Society for Biofabrication*), a biofabricação é “a geração automatizada de produtos biologicamente funcionais com organização estrutural a partir de células vivas, moléculas bioativas, biomateriais, agregados celulares, tais como microtecidos ou construções híbridas de materiais e células, por meio de bioimpressão ou biomontagem e processos subsequentes de maturação de tecidos” (MIR et al., 2019). Assim como a impressão 3D “convencional”, a biofabricação por meio da bioimpressão possibilita a criação de materiais que sejam produzidos especificamente para um paciente, de maneira personalizada, além de facilitar a combinação dos materiais com estruturas de formas e geometrias complexas e irregulares do organismo (SCHWAB et al., 2020). E, devido a esses fatores, os estudos acerca da técnica da bioimpressão cresceram nos últimos anos e continuam a se expandir, uma vez que o interesse em pesquisa

encontra uma grande demanda do mercado por comercialização e fabricação de bioprodutos customizados (VAZ, 2020).

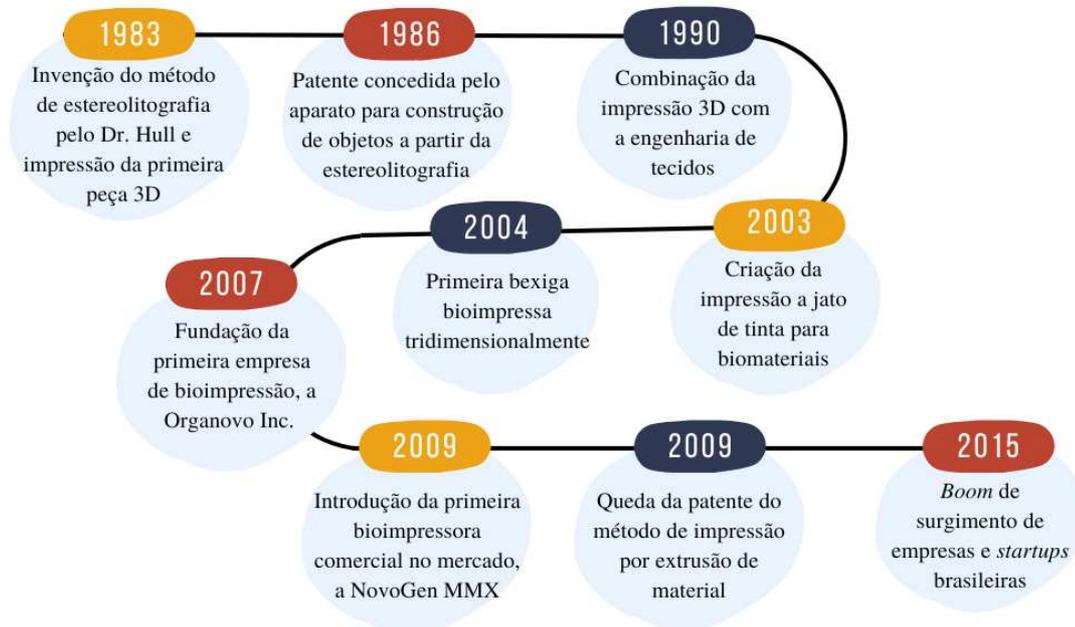
### 3.2.1 Histórico da Bioimpressão no Brasil e no Mundo

O processo de impressão 3D teve início com o advento do método de estereolitografia, inventado por Charles Hull nos Estados Unidos durante os anos 80. O método criado por Hull foi definido pela emissão de um feixe concentrado de luz ultravioleta sobre um fotopolímero, formando o objeto sólido a partir da impressão sucessiva de camadas finas do material curável. No mesmo ano em que criou a técnica de estereolitografia, 1983, a primeira peça impressa também foi criada, e o engenheiro recebeu sua patente 3 anos depois (“Chuck Hull and Stereolithography”, 2012; PRINZ et al., 1997). Esse processo, definitivamente, abriu portas para o desenvolvimento da bioimpressão, mas foi apenas em 1990 que os primeiros avanços relacionados à impressão de biomateriais começaram a surgir.

O físico Dr. Gabor Forgacs, da Universidade do Missouri, foi o primeiro a analisar as possibilidades da impressão 3D dentro da engenharia de tecidos, combinando técnicas para criar tecidos vivos e estruturas bioimpressas. Em 2003, o cientista Thomas Boland, também nos Estados Unidos, foi o responsável pela criação da técnica de impressão a jato de tinta para biomateriais, um dos principais métodos utilizados hoje em dia na bioimpressão. Outro grande marco foi feito em 2004, com a primeira bexiga bioimpressa tridimensionalmente, feita a partir das próprias células de uma criança em necessidade de transplante, pelo bioengenheiro e médico estadunidense Dr. Anthony Atala (ATALA, 2011; THAYER; MARTINEZ; GATENHOLM, 2020).

Em seguida, em 2007, foi fundada a primeira empresa de bioimpressão, a Organovo Inc., uma vez que esse tipo de tecnologia, antes disso, pertencia apenas a grandes centros de pesquisa. A empresa, em 2009, introduziu no mercado a primeira bioimpressora comercial, a NovoGen MMX (THAYER; MARTINEZ; GATENHOLM, 2020). Ainda nesse ano, houve também a queda da patente do método de impressão por extrusão de material, o que impulsionou novos avanços (CRUMP, 1992). De 2009 para os dias atuais, muitas novas empresas e *startups* surgiram e desenvolveram novas tecnologias, técnicas, ferramentas e materiais no segmento de bioimpressão e, ainda hoje é possível observar uma tendência contínua dessas novas criações. Os principais marcos do histórico são ilustrados através da Figura 3.

Figura 3 - Linha do tempo do advento da impressão 3D.



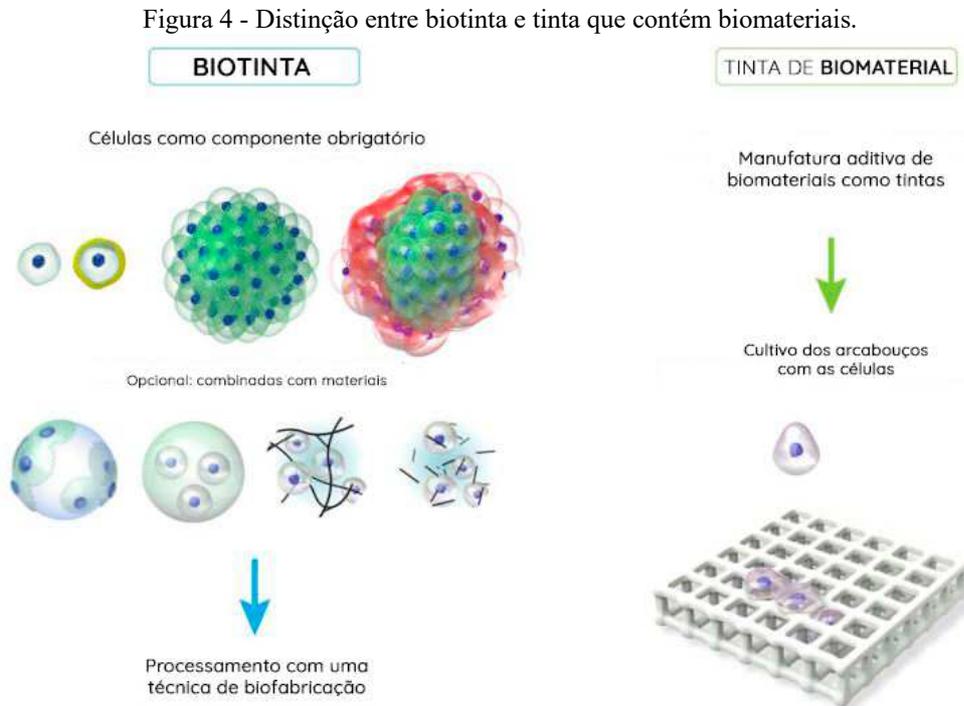
Fonte: Autoria própria.

No que diz respeito à bioimpressão no Brasil, o cenário se encontra em constante desenvolvimento, com empresas atuantes no comércio de equipamentos e materiais; no desenvolvimento de produtos bioimpressos; além de capacitações e consultorias. No país, observou-se um *boom* de criação dessas empresas, especialmente em 2015, tais como a EVA Scientific, *startup* de São Paulo responsável por oferecer hidrogéis e biorreatores para a bioimpressão e engenharia de tecidos; e a In Situ, localizada em Ribeirão Preto, sendo seu objetivo principal o desenvolvimento de um produto para tratamento de feridas que age como um biocurativo (NATÁLIA VIDEIRA, 2021). Um facilitador para o cenário da manufatura aditiva no Brasil é o projeto FabLab, uma iniciativa do governo do estado de São Paulo. O projeto criou laboratórios que abrangem toda a região do município, disponibilizando equipamentos e cursos de impressão 3D para a população, visando o incentivo do aprendizado e popularização desse tema (PAIVA; NOGUEIRA, 2021).

### 3.2.2 Materiais para Bioimpressão

Tem-se registros da primeira utilização do termo “biotinta” em meados de 2003. Na época, entendia-se a biotinta como uma tinta composta de biomateriais que, apenas após a impressão, entrariam em contato com as células vivas (MIRONOV, 2003). Contudo, criou-se a discussão de que, para o material ser classificado como uma biotinta, esse deveria ser,

obrigatoriamente, composto de células na sua formulação durante a impressão, sendo insuficiente que essa tinta fosse composta apenas de biomateriais (GROLL et al., 2019). Essa diferença é ilustrada através da Figura 4.



Fonte: Adaptada de GROLL et al., 2019.

Apesar de a célula ser o componente obrigatório da biotinta, comumente se utiliza de biomateriais para melhorar as propriedades de printabilidade e a viabilidade celular. Assim, a combinação desses dois componentes é determinante para o sucesso do produto final na bioimpressão (GROLL et al., 2019). Esses dois grandes grupos, biomateriais e células, serão abordados mais detalhadamente a seguir.

### 3.2.2.1 Biomateriais

Esses podem ser naturalmente derivados ou sinteticamente produzidos, sendo que se utiliza, majoritariamente, dos naturalmente derivados na bioimpressão. Para biomateriais naturais, comumente são usados polímeros, tais como o alginato, a gelatina, o colágeno e a quitosana, que podem derivar de algas marinhas, peles de peixe, exoesqueleto de insetos, entre outros (GUNGOR-OZKERIM et al., 2018). Tais biomateriais possuem vantagens e desvantagens, como apresentado no Quadro 1.

Quadro 1 - Vantagens e desvantagens dos biomateriais naturais.

<i>Vantagens</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bom custo-benefício</li> <li>• Boas propriedades biológicas</li> <li>• Adequado para o cultivo de células</li> </ul>
<i>Desvantagens</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Falta de reprodutibilidade</li> <li>• Alto nível de variações, devido às fontes naturais</li> </ul>

Fonte: Adaptada de GARG et al., 2011.

A lista de biomateriais existentes é extensa, variando desde os polímeros citados anteriormente até plasma sanguíneo. Porém, para que um biomaterial seja adequado para a bioimpressão, é necessário que esses cumpram alguns requisitos, como por exemplo, boas propriedades de printabilidade, boas propriedades estruturais e mecânicas, e, principalmente, boa biocompatibilidade (MURPHY; ATALA, 2014). No que diz respeito à biocompatibilidade, em 1987 o conceito foi definido como “a habilidade de um material de exercer uma resposta adequada no organismo em uma aplicação específica” (WILLIAMS, 1987).

O tipo de material base mais comum para bioimpressão, que cumpre esses requisitos, são os hidrogéis, uma vez que possuem características hidrofílicas e são altamente absorvíveis, suas propriedades mimetizam o tecido natural, além de possuírem propriedades químicas e físicas ajustáveis, o que faz com que o hidrogel possa ser usado em inúmeras aplicações biomédicas (FATIMI et al., 2022).

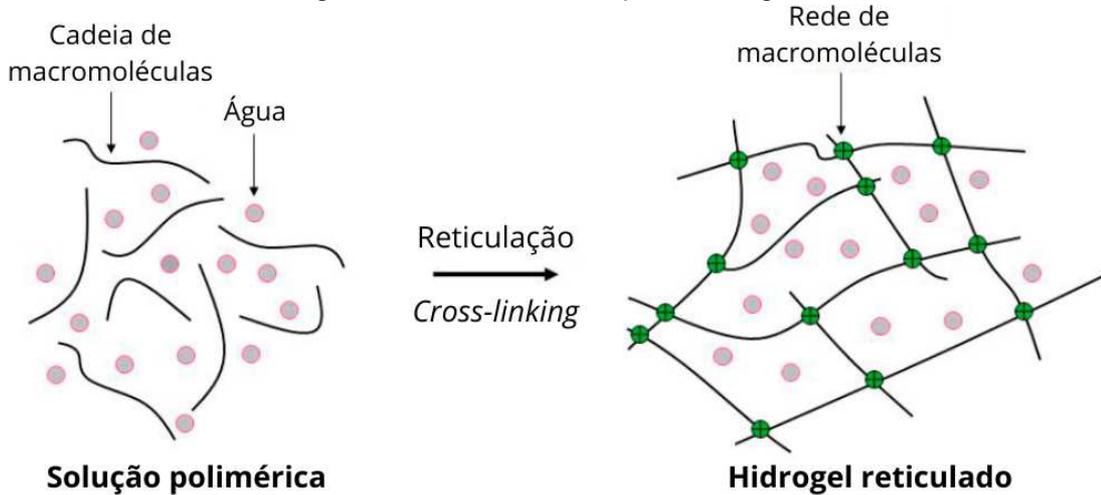
#### a) *Hidrogéis*

Os hidrogéis podem ser definidos como polímeros hidrofílicos (ou seja, que possuem uma boa afinidade pela água) e reticulados, os quais podem se transformar em redes tridimensionais. O fator de reticulação é o diferencial na utilização de hidrogéis, sendo esse o efeito de *cross-linking*, isto é, a capacidade das moléculas se ligarem quimicamente através de ligações covalentes. Esse processo é ilustrado através da Figura 5. Uma vez que as moléculas sofreram a reticulação, o material se mantém em equilíbrio no ambiente aquoso, devido às forças elásticas do polímero reticulado (FATIMI et al., 2022).

A reticulação, etapa crítica do processo de bioimpressão, pode ser realizada através de três técnicas diferentes, a depender da composição do hidrogel utilizado: térmica (controlada por mudanças de temperatura); química (controlada pela adição de reagentes e sendo um

processo irreversível); ou física (desencadeada por fatores como, por exemplo, incidência de luz UV) (MANCHA SÁNCHEZ et al., 2020).

Figura 5 - Processo de reticulação em hidrogéis.



Fonte: Adaptada de FATIMI et al., 2022.

A escolha dos materiais é uma decisão fundamental para a geração do hidrogel, uma vez que esses têm um grande impacto na biocompatibilidade e viabilidade celular, bem como no comportamento mecânico das estruturas bioimpressas (MANCHA SÁNCHEZ et al., 2020). Sendo assim, os materiais naturais são mais utilizados do que os sintéticos, justificado pelas suas melhores propriedades biológicas, apesar dos sintéticos apresentarem melhores propriedades mecânicas (ABELARDO, 2018; SILVA, 2018). Alguns dos materiais mais empregados atualmente para a produção de hidrogéis na bioimpressão 3D são o alginato, a gelatina, o GelMA (gelatina metacrilóil), o ácido hialurônico, e o PEG (polietilenoglicol) com as suas modificações químicas (MANCHA SÁNCHEZ et al., 2020).

### 3.2.2.2 Material Celular

Sabe-se que as células possuem um enorme potencial terapêutico, uma vez que possuem propriedades e mecanismos específicos que os compostos químicos não podem imitar. Devido a isso, a terapia baseada em células ganhou um enorme interesse nas últimas décadas e o mercado continua se expandindo cada vez mais (DE PIERI; ROCHEV; ZEUGOLIS, 2021). No ramo da bioimpressão 3D, a utilização de material ou agregado celular representa a unidade

básica que irá compor os tecidos, sendo que se pode utilizar de *scaffolds* ou não durante a impressão, os quais são suportes comumente chamados de “arcabouços”.

Atualmente, muitas aplicações clínicas e testes de fármacos se apoiam no uso de células tronco (MOLDOVAN, 2018; ONG et al., 2018):

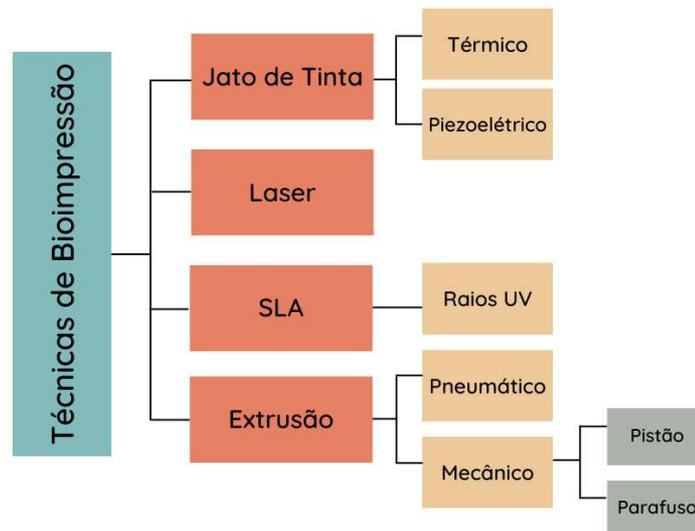
- Células-tronco embrionárias ou totipotentes: células que se originam do óvulo fertilizado e são colhidas no estágio de blastocisto, antes de se tornarem, de fato, um feto. Contêm a propriedade única da capacidade ilimitada de autorrenovação e de diferenciação teórica para qualquer tipo de células no corpo humano. Assim, possuem a capacidade de regenerar quaisquer células ou tecidos no sistema imunológico, circulatório, nervoso, etc. Porém, o uso desse tipo de célula pode ser um pouco controverso e apresentar algumas desvantagens, já que há uma discussão ética acerca desse uso, além de que a diferenciação celular, se não for controlada, pode ocasionar a geração de tumores, principalmente o teratoma. Também, há o risco de rejeição entre doador e receptor, diferentemente do uso de células-tronco adultas, no qual esses dois são a mesma pessoa (MATIAS et al., 2019).
- Células-tronco multipotentes: podem ser encontradas na medula óssea e apresentam uma capacidade limitada de autorrenovação e diferenciação.
- Células-tronco pluripotentes: possuem uma grande capacidade de diferenciação, uma vez que participam da formação de todos os tecidos do organismo. Essas células podem ser colhidas do paciente e reprogramadas (geneticamente modificadas) para se tornarem uma célula-tronco pluripotente induzida. Assim, essa célula apresenta a capacidade indefinida de autorrenovação e diferenciação, como a célula-tronco embrionária. É comumente utilizada para aplicações de testagem de medicamentos, sendo que modelos de doenças específicas do paciente podem ser criados para testes.

A bioimpressão pode se apoiar nos benefícios de se utilizar materiais autólogos, ou seja, que derivam diretamente do paciente. De tal forma, não há risco de rejeição ou necessidade de encontrar doadores. Porém, essa pode não ser uma boa opção para pacientes mais velhos, além de não ser viável para pacientes com câncer. Na utilização de um material alogênico, ou seja, proveniente de um doador, existem os riscos de uma reação imunológica, além da dificuldade óbvia de se procurar por doadores compatíveis. Contudo, esse método possui a vantagem de uma reposição completa das células hospedeiras, além de ser uma solução *off-the-shelf*, ou seja, prontamente disponível (ONG et al., 2018).

### 3.2.3 Técnicas de Bioimpressão

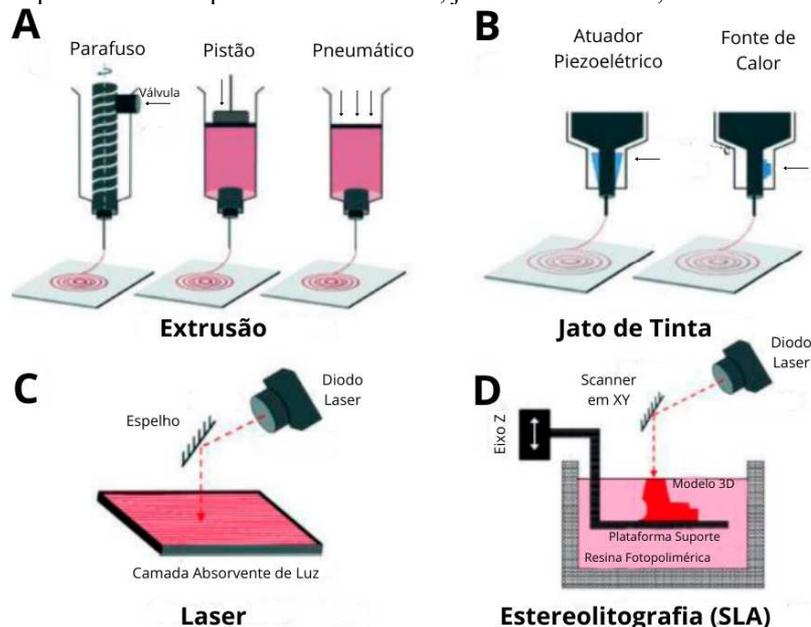
As técnicas de bioimpressão são classificadas a depender do tipo de impressora utilizada, sendo elas: a) a base de jateamento de tinta; b) a laser; c) estereolitografia (SLA); e d) a base de extrusão de material. Como ilustrado nas Figuras 6 e 7, cada método pode possuir diferentes tipos de funcionamento, sendo que, a partir da impressão, ocorre a deposição camada a camada, através de processos iônicos, enzimáticos ou luminosos, promovendo a reticulação e construção dessas camadas (MURPHY; ATALA, 2014; SCHWAB et al., 2020).

Figura 6 - Diagrama de técnicas de bioimpressão.



Fonte: Adaptada de DABABNEH; OZBOLAT, 2014.

Figura 7 - Componentes das impressoras de extrusão, jateamento de tinta, a laser e estereolitografia.



Fonte: Adaptada de PERSAUD et al., 2022.

Cada técnica em particular possui suas vantagens e desvantagens, bem como propriedades características, como apresentado através do Quadro 2 (DABABNEH; OZBOLAT, 2014; XU et al., 2020).

Quadro 2 - Comparação das propriedades das técnicas de bioimpressão.

	<b>Extrusão</b>	<b>Jato de Tinta</b>	<b>Laser</b>	<b>SLA</b>
<b>Resolução</b>	Média – baixa	Média – alta	Alta	Alta
<b>Materiais representativos</b>	Alginato, GelMA, colágeno	Alginato, colágeno	Colágeno, alginato,	GelMA
<b>Viabilidade celular</b>	40 – 80%	> 85%	> 95%	> 85%
<b>Integridade mecânica e estrutural</b>	Alta	Baixa	Baixa	Alta
<b>Velocidade de fabricação</b>	Lenta	Rápida	Média	Rápida
<b>Viabilidade celular</b>	Alta – média	Alta	Média	Média
<b>Custo</b>	Médio	Baixo	Alto	Baixo
<b>Velocidade de endurecimento</b>	Média	Alta	Alta	Alta

Fonte: Adaptado de DABABNEH; OZBOLAT, 2014 e XU et al., 2020.

No que diz respeito ao método de jateamento de tinta, uma de suas principais vantagens é a sua capacidade de alta resolução, com uma alta velocidade e um baixo custo, quando em comparação a outras técnicas. Contudo, sua escolha de material é um pouco limitada, uma vez que há um limite de viscosidade da biotinta, dificultando a deposição de materiais mais viscosos (DABABNEH; OZBOLAT, 2014).

Em relação à técnica de extrusão de material, suas vantagens englobam a capacidade de se utilizar materiais de alta viscosidade, apesar disso poder gerar uma alta pressão no bocal da impressora, ou seja, aumentar a tensão de cisalhamento, o que pode ser prejudicial à viabilidade celular (LI; TAN; LI, 2018). Apesar dessa técnica possuir uma precisão relativamente baixa, ela fornece boas propriedades mecânicas. A terceira e última técnica de bioimpressão, à base de laser, é a que possui a mais alta precisão. Apesar disso, essa possui uma série de limitações, como por exemplo a sua baixa velocidade de execução, seu limite de viscosidade e, mais significativamente, essa é uma técnica que prejudica consideravelmente a viabilidade celular, dado que a alta temperatura do laser pode afetar o material (DABABNEH; OZBOLAT, 2014).

Como discutido previamente, pode-se classificar os tipos de bioimpressoras em relação às suas técnicas. Para ser qualificada como uma bioimpressora ideal, essa pode conter diversos

atributos, como identificado por CUBO et al. em 2016, tais quais: alto grau de liberdade de movimento; capacidade de dispensar mais de um material simultaneamente; alta precisão; acessibilidade aos pesquisadores; alta resolução; versatilidade; capacidade de automação completa; tamanho compacto; alta velocidade de fabricação; facilidade de esterilização e de uso. Portanto, uma bioimpressora que reúna esses requisitos possibilita diversas conquistas científicas e o aprimoramento de desenvolvimentos na área da saúde (DABABNEH; OZBOLAT, 2014; OZBOLAT; CHEN; YU, 2014).

### 3.3 Aplicações e Desafios da Bioimpressão

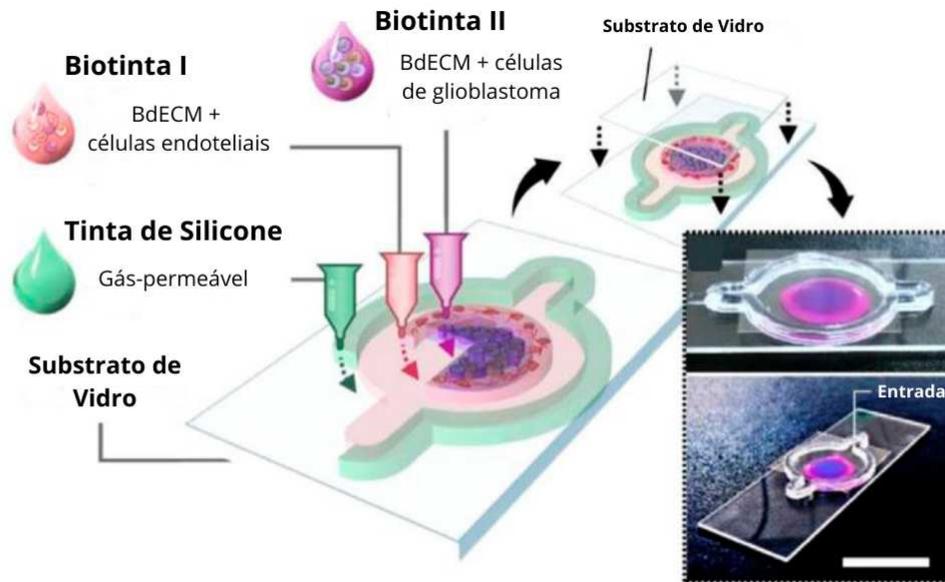
#### 3.3.1 Aplicações

As contribuições e o emprego da bioimpressão podem ser diversos, variando desde a indústria biomédica, à alimentícia. Algumas das suas principais aplicações envolvem:

- Fabricação de tecidos similares à pele humana;
- Modelos de órgãos e tecidos para toxicologia e testagem de novos fármacos;
- No setor alimentício, com a tendência das proteínas alternativas e o mercado *clean meat*, através das carnes bioimpressas;
- Impressão de “couro” para a indústria da moda, tornando o processo de fabricação livre de crueldade animal;
- Reprodução de modelos de órgãos e tecidos com fins educacionais.

Uma aplicação promissora mais recente diz respeito ao conceito de *human-on-a-chip*. Adaptado do conceito de *lab-on-a-chip*, essa prática consiste na impressão de um ambiente para reprodução de estímulos e eventos biológicos com células e componentes microfluídicos, ou seja, a criação de micro-organismos vivos similares ao organismo humano em um microchip (PERSAUD et al., 2022). Essa aplicação, a qual pode ser visualizada através da Figura 8 com a representação de um glioblastoma (KIM et al., 2020), possibilita várias contribuições no ramo das testagens seguras de fármacos, como por exemplo os efeitos de variados medicamentos no fígado humano (MATSUSAKI et al., 2013), além de também viabilizar o monitoramento da progressão de células tumorais (YI; LEE; CHO, 2017).

Figura 8 - Processo de bioimpressão de um glioblastoma em um microchip com BdECM (tecido ósseo desmineralizado e matriz extracelular descelularizada).



Fonte: Adaptada de KIM et al., 2020.

Outra aplicação no setor biomédico, amplamente explorada atualmente, é na área da Engenharia de Tecidos, que consiste na fabricação de tecidos artificiais. Como exemplo de tal aplicação, a Figura 9 ilustra a produção de algumas estruturas.

Figura 9 - Exemplos de tecidos bioimpressos: A – vasos sanguíneos; B – canal de válvula aórtica; C – imitação de tecido cardiovascular.



Fonte: Adaptada de SEOL et al., 2014.

No âmbito da reprodução bioimpressa da pele, por exemplo, um tecido vital de proteção do organismo humano, essa tecnologia possui um grande potencial para a substituição de tecidos em casos de queimaduras e ferimentos graves, além de ser utilizado para tratamento de tais lesões. A bioimpressão 3D é uma boa técnica para a construção desses tecidos, uma vez que são formados por várias camadas multicelulares. (AUGUSTINE, 2018; LEE et al., 2014). Além disso, há outras aplicações para esse tipo de tecido além do campo médico, como o emprego da tecnologia de bioimpressão 3D na indústria da beleza, com a criação de peles alternativas para a testagem de cosméticos.

Enquanto as outras aplicações ainda estão primordialmente em fase de pesquisa e desenvolvimento, na indústria de cosméticos tem-se o caso da parceria entre a Organovo Inc. e a L'Oréal USA, que se juntaram em 2015 com a finalidade de acelerar o processo de criação de tecido conjuntivo para as testagens da empresa multinacional (ORGANOVO, 2015). Outro exemplo do mesmo setor, porém mais recente, é da nacional Natura, que se juntou com a *startup* brasileira 3DBS (3D Biotechnology Solutions), para a bioimpressão de tecidos conjuntivos como alternativa de testagens animais (ECYCLE, 2021).

### 3.3.2 Desafios

Um dos obstáculos mais comuns no meio da bioimpressão é o longo tempo de processamento, que pode inviabilizar o material celular para a biotinta, uma vez que o ato de aumentar a velocidade de impressão também pode causar uma maior tensão de cisalhamento entre o bico da impressora e o material celular, provocando um dano celular (NAIR et al., 2009; SEOL et al., 2014).

Adicionalmente, um fator de grande impacto na bioimpressão 3D é a falta de resistência mecânica e integridade das estruturas. Isso ocorre porque a maioria dos materiais utilizados atualmente possui propriedades mecânicas baixas, como os hidrogéis, visto que a biotinta, geralmente, apresenta uma baixa viscosidade para evitar o entupimento dos bicos de distribuição da impressora (SEOL et al., 2014), e alguns tecidos devem apresentar resistência mecânica suficiente para manter sua forma e suportar tensões externas após a implantação, como os tecidos cardíacos (XU et al., 2009).

Além disso, um dos desafios encontrados na Engenharia Tecidual no geral é a dificuldade de se fabricar e reproduzir vascularização. A vascularização do tecido fabricado é essencial para o funcionamento ativo daquela estrutura, uma vez que os tecidos necessitam de um adequado suprimento de oxigênio e nutrientes, além de ser necessária para uma integração bem sucedida de um tecido bioimpresso ao tecido próprio do organismo. Apesar de já existir uma quantidade substancial de pesquisas e estudos que buscam reproduzir essa vascularização, ainda há a necessidade de uma grande evolução dessa técnica para a viabilização das estruturas para o uso clínico, uma vez que, a longo prazo, um dos objetivos principais para aplicação da bioimpressão é a biofabricação de órgãos completamente funcionais para transplantes e fins regenerativos (SEOL et al., 2014).

## 4. METODOLOGIA

Os métodos para a construção desse trabalho se dividiram em 3 etapas: inicialmente, uma pesquisa qualitativa, a fim de mapear empresas e *startups*; em seguida, foi realizada uma busca de literatura em bases de pesquisa, para identificação de tendências de pesquisa em bioimpressão; e, por fim, a busca de registros de patentes, com o objetivo de analisar o desenvolvimento do mercado na área.

### 4.1 Mapeamento do Mercado Nacional

Nessa fase, utilizou-se da pesquisa qualitativa para mapear as empresas e *startups* brasileiras atuantes no ramo da bioimpressão, através de websites das próprias empresas. Isso foi necessário, uma vez que esse é um tipo de dado que não se encontra unificado em alguma base de dados. Para isso, foram utilizadas plataformas de pesquisa e redes sociais, já que essas representam o principal meio de divulgação dessas empresas, sendo os websites: Google, LinkedIn e Instagram. Para tal objetivo, as pesquisas foram feitas utilizando os termos “empresa/*startup* + bioimpressão”.

Ainda, como um modelo para a representação desses dados, foi utilizado como base um estudo de 2019 realizado pela Dr<sup>a</sup>. Mayasari Lim (LIM, 2019), no qual ela buscou mapear todas as empresas do ramo da bioimpressão. A classificação das empresas e *startups* brasileiras foi realizada de maneira similar à feita pela Dr<sup>a</sup>. Lim, por área de atuação, mas adicionando a categoria de “educação/capacitação”.

### 4.2 Mapeamento da Pesquisa na Área

Já nessa etapa, buscou-se levantar as principais tendências e avanços na área, para verificar o quão rapidamente a tecnologia vem sendo transferida para a indústria, e como o mercado brasileiro vem acompanhando as principais tendências internacionais. Para isso, a estratégia de pesquisa bibliográfica foi utilizada em duas etapas diferentes, a depender do objetivo da pesquisa. As buscas foram realizadas nas bases Science Direct, Scopus, e Web of Science, através do acesso institucional por meio do serviço CAFe (Comunidade Acadêmica Federada) da plataforma Periódicos CAPES.

#### 4.2.1 Evolução da Área

Inicialmente, objetivando realizar uma análise do panorama geral da pesquisa sobre bioimpressão, realizou-se uma busca mais abrangente acerca do tema. A fim de se obter todos os resultados referentes ao crescimento da área, não se limitou o período de publicação e, como a maioria das pesquisas são feitas e divulgadas na Língua Inglesa, optou-se por buscar pelo termo “bioprinting” em inglês, com a busca aplicada a todos os campos dos trabalhos nas bases de dados.

#### 4.2.2 Busca de Tendências

Nessa etapa foi realizada uma busca similar à do item 4.2.1, porém agora limitando o ano das publicações, além de utilizar de outro termo em conjunto com “bioprinting”, a fim de se obter resultados atuais e adequados para a identificação das novas tendências, como pode ser visualizado no Quadro 3.

Quadro 3 - Abordagem utilizada para a segunda parte da pesquisa bibliográfica.

Base de Dados	Termos de Busca	Observações
Science Direct	ALL="bioprinting" AND "new"	Busca aplicada a todos os campos. A filtragem de período, tipo de acesso ao trabalho e exclusão de trabalhos de revisão foi realizada após a busca.
Scopus	ALL("bioprinting" AND "new") AND PUBYEAR > 2017 AND NOT "review" AND ( LIMIT-TO ( OA,"all" ) )	Busca aplicada a todos os campos.
Web of Science	ALL=("bioprinting") AND ALL=("new")	Busca aplicada a todos os campos. A filtragem de período, tipo de acesso ao trabalho e exclusão de trabalhos de revisão foi realizada após a busca.

Fonte: Autoria própria.

Buscou-se limitar o período de publicação após 2017 e, como a maioria das pesquisas são feitas e divulgadas na Língua Inglesa, optou-se por buscar pelos termos em inglês. Para garantir que seriam identificados trabalhos que apresentassem descobertas na área, além de uma maior especificidade nos resultados, na tentativa de eliminar trabalhos do tipo revisão bibliográfica, foi aplicada a utilização do operador booleano AND, juntando os termos de busca.

Ainda, para refinar a pesquisa e possibilitar a leitura e análise dos artigos selecionados, após a busca, limitou-se à exibição de apenas publicações de acesso público (*all open access*) para garantia de acesso a todos os trabalhos filtrados, uma vez que muitos artigos são da modalidade de subscrição, impedindo a leitura sem assinar a revista na qual o trabalho foi publicado, mesmo para instituições que fazem parte da CAFe.

Em seguida, buscou-se refinar a exibição dos trabalhos mais relevantes e com resultados mais avançados para a análise das tendências na área de bioimpressão, uma vez que a pesquisa inicial retornou em torno de 500 resultados para cada base de dados. Sendo assim, utilizou-se da aplicação de filtros com palavras-chave específicas que representassem publicações de tendências e novos estudos, como “*trials*”, “*in vivo*”, “*organ-on-a-chip*”, “*4D bioprinting*”, entre outras, separadamente, a fim de que fossem exibidos apenas os trabalhos que descrevessem desenvolvimentos de novos materiais, processos e tecnologias na área de bioimpressão.

### **4.3 Busca de Registros de Propriedade Intelectual**

Para a identificação do registro de patentes no ramo da bioimpressão, com o intuito de identificar uma métrica referente à inovação, foi realizada a busca, tanto no banco de dados nacional do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), como nos bancos de dados internacionais *World Intellectual Property Organization* (WIPO), entidade global composta por 187 estados-membros, e *European Patent Office* (EPO), instituto europeu. O INPI é a única plataforma nacional para registro de marcas e patentes, sendo um instituto criado em 1970 e vinculado ao Ministério da Economia, que busca garantir os direitos das propriedades intelectuais para a indústria (SERVIÇOS E INFORMAÇÕES DO BRASIL, 2020).

O Quadro 4 exibe os termos utilizados para a busca nas referidas bases de dados, sendo que os mesmos termos buscados nas bases internacionais foram utilizados para a busca no INPI, apenas traduzidos para a Língua Portuguesa, a não ser pelo termo “*tissue engineering*”, o qual retornava muitos resultados fora do escopo, então optou-se por removê-lo. Para garantir que seriam identificados todos os registros que envolvem a área de bioimpressão, foi aplicada a utilização do operador booleano OR, fazendo com que fossem retornados registros que contêm com qualquer um dos termos de busca.

Quadro 4 - Abordagem utilizada para a pesquisa de patentes.

<b>Base de Dados</b>	<b>Termos de Busca</b>	<b>Observações</b>
INPI	bioimpressão 3D; engenharia de tecidos; bioimpressão de tecido; bioimpressão; biofabricação	Devido às limitações da ferramenta de busca da plataforma, cada termo teve que ser buscado separadamente. Busca aplicada no título do registro.
EPO	3D bioprinting; tissue bioprinting; bioprinting; biofabrication	Busca aplicada em todos os campos do texto, feita nas línguas inglesa, francesa e alemã.
WIPO		Busca aplicada em todos os campos do texto.

Fonte: Autoria própria.

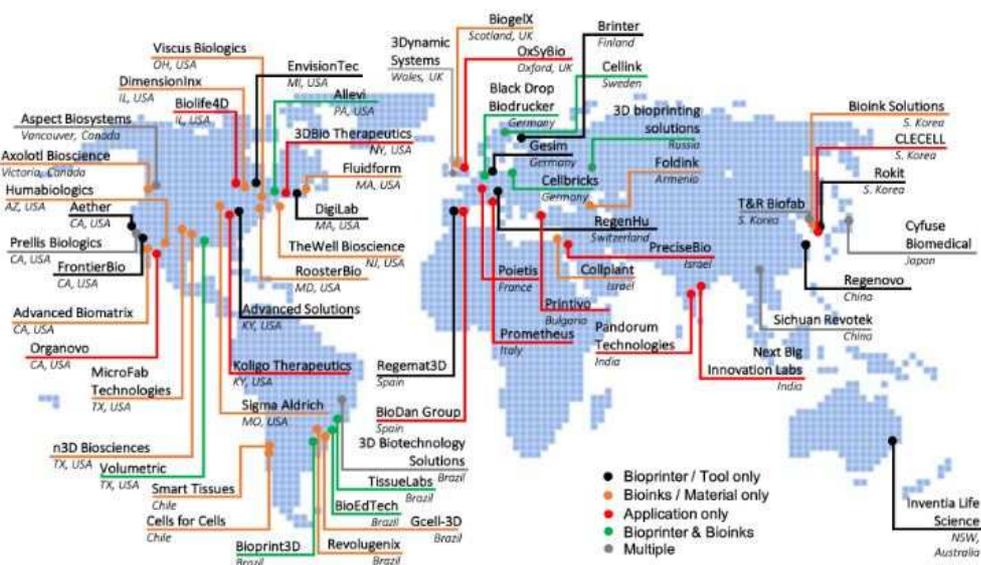
## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Mapa da Bioimpressão no Brasil

O cenário da bioimpressão no Brasil se encontra em constante desenvolvimento, com empresas atuantes no comércio de equipamentos e materiais, no desenvolvimento de produtos bioimpressos, além de capacitações e consultorias (MASSAGUER; MILLÁS, 2019). Tendo isso em vista, buscou-se realizar um mapeamento das empresas e *startups* atuantes nesse setor no país utilizando como base o estudo da Dr<sup>a</sup>. Mayasari Lim, o qual propôs mapear, em 2019, todas as empresas do ramo da bioimpressão, subdivididas pela sua atuação, sendo elas: fornecedor de ferramentas ou *hardware*; fornecedor de biotintas ou materiais; e distribuidor focado em aplicações (LIM, 2019).

Posteriormente, em 2020, a mesma pesquisadora publicou uma atualização com novas empresas que surgiram, ou que ela havia deixado de fora na primeira versão. No que diz respeito ao Brasil, a primeira versão do mapa apresentava apenas uma empresa, a 3D Biotechnology Solutions. Já na versão de 2020, o esquema conta com a presença de 6 empresas brasileiras, como ilustrado através da Figura 10 (LIM, 2020). Contudo, como apresentado através do estudo de Massaguer e Millás (2019), sabe-se que o Brasil possui um número maior de empresas e *startups* atuantes na área da bioimpressão. Portanto, foi realizado o mapeamento mais aprofundado somente para o Brasil e a Figura 11 apresenta o resultado da coleta desses dados.

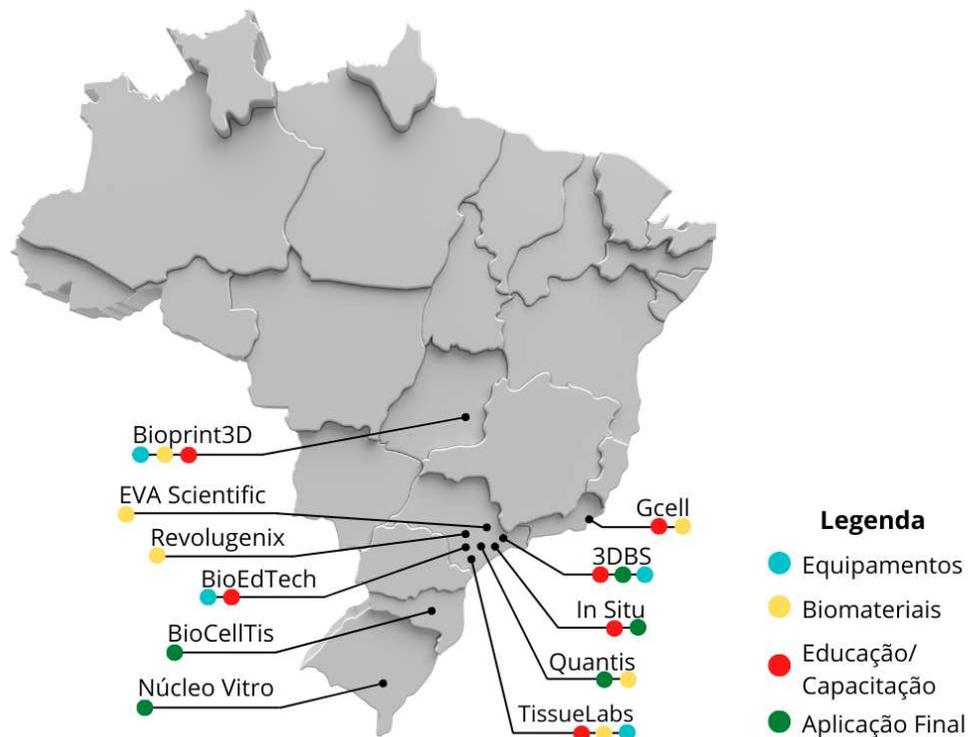
Figura 10 - Mapa das empresas de bioimpressão ao redor do mundo em 2020, elaborado pela pesquisadora Mayasari Lim.



Fonte: (LIM, 2020).

De forma similar à feita pela Dr<sup>a</sup>. Lim, foi possível caracterizar as empresas brasileiras nas seguintes categorias: fornecedores de equipamentos, tais como bioimpressoras; fornecedores de materiais, como hidrogéis; fornecedores de capacitações e treinamentos; e fornecedores de produtos para aplicações finais, como biocurativos.

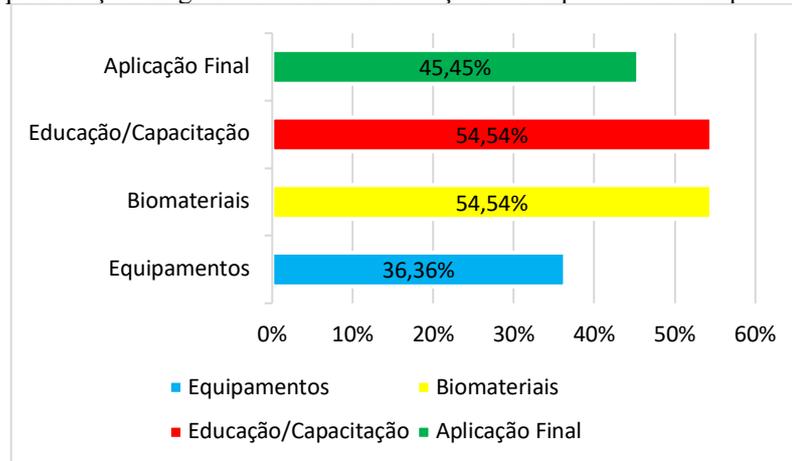
Figura 11 - Mapa que mostra a distribuição geográfica e áreas de atuação das empresas de bioimpressão no Brasil.



Fonte: Autoria própria.

Foi possível identificar, atualmente, 11 empresas ativas no ramo da bioimpressão no Brasil, número expressivo para uma área relativamente nova, porém que aponta um notório espaço para crescimento. Como ilustrado separadamente através da Figura 12, é possível observar que a maioria das companhias trabalha com a oferta de capacitações e treinamentos e com o fornecimento de biomateriais. Há uma sobreposição das atividades, uma vez que uma empresa pode ter mais de uma área de atuação.

Figura 12 - Representação em gráfico das áreas de atuação das empresas de bioimpressão no Brasil (%).



Fonte: Autoria própria.

Ainda, pode-se notar uma tendência de distribuição desses estabelecimentos na região sudeste do país, *hub* tecnológico e região de altos investimentos em pesquisa, contando com quase 60% do total de companhias relacionadas à bioimpressão. O Quadro 5 sumariza os dados referentes a essas empresas e suas atuações. Dentre as 11 empresas e *startups* mapeadas, apenas a In Situ não é estabelecida em alguma capital, sendo localizada em Ribeirão Preto, interior do estado de São Paulo. Vale pontuar que a Revolugenix, apesar de ter sido criada em 2011, apenas recentemente começou a atuar no ramo da bioimpressão.

Quadro 5 - Consolidado de informações sobre as empresas e *startups* de bioimpressão atuantes no Brasil (continua).

Empresa	Localização	Ano de Fundação	Atuação Principal
3DBS (3D Biotechnology Solutions)	Campinas e São Paulo	2017	Comércio de equipamentos customizados (bioimpressora), produtos ( <i>scaffolds</i> e modelos <i>in vitro</i> de pele completa), e fornecimento de consultorias
BioCellTis	Florianópolis	2017	Comércio de produtos: modelos <i>in vitro</i> , curativos e dermocosméticos com hidrogel
BioEdTech	São Paulo	2018	Treinamentos e capacitações, comércio de equipamentos e dispositivos
Bioprint3D	Brasília	2019	Comércio de equipamentos, dispositivos, biotintas, e fornecimento de cursos e treinamentos
EVA Scientific	São Paulo	2015	Comércio de produtos: <i>scaffolds</i> , biomembranas, biorreatores e fornecimento de cursos
Gcell	Rio de Janeiro	2019	Comércio de modelos de cultivo celular para ensaios <i>in vitro</i> , e fornecimento de treinamentos

Quadro 6 - Consolidado de informações sobre as empresas e *startups* de bioimpressão atuantes no Brasil (conclusão).

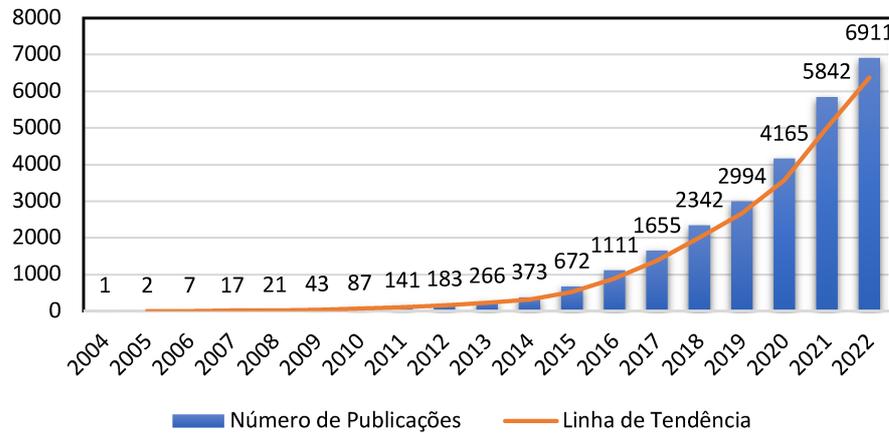
<b>Empresa</b>	<b>Localização</b>	<b>Ano de Fundação</b>	<b>Atuação Principal</b>
In Situ	Ribeirão Preto	2015	Fornecimento de consultorias em terapia celular individualizada, com desenvolvimento de biocurativos
Núcleo Vitro	Porto Alegre	2019	Fornecimento de estudos em modelos <i>in vitro</i> para outras empresas
Quantis	São Paulo	2019	Comércio de biomateriais para co-desenvolvimento, foco em proteínas da matriz extracelular dérmica
Revolugenix	São Paulo	2011	Comércio de biomateriais para terapia celular ( <i>scaffolds</i> e hidrogéis)
TissueLabs	São Paulo	2019	Comércio de equipamentos e biomateriais, e fornecimento de consultorias

Fonte: Autoria própria.

## 5.2 Publicações sobre Bioimpressão

A base Scopus foi a que retornou um maior número de dados, possibilitando um estudo mais completo, e por isso ela foi escolhida para a realização dessa análise, descartando as outras bases apenas nessa etapa de análise da produção de trabalhos. Como é possível visualizar através da Figura 13, foram identificados um total de 27.091 resultados, sendo que a primeira publicação data do ano de 2004, fazendo referência a um artigo de revista aceito para publicação em 2003 e sendo o primeiro trabalho a fazer menção ao termo “biotinta” (GROLL et al., 2018). Pode-se observar, também, que é ilustrada uma tendência exponencial de número de publicações, com o maior número para o ano vigente de 2022, com 6.911 publicações e mais de 250 trabalhos a serem publicados em 2023, corroborando os estudos teóricos que apontam esse crescimento. Os documentos analisados nessa etapa incluem: artigos originais; artigos de revisão; capítulos de livro; e trabalhos publicados em anais de evento.

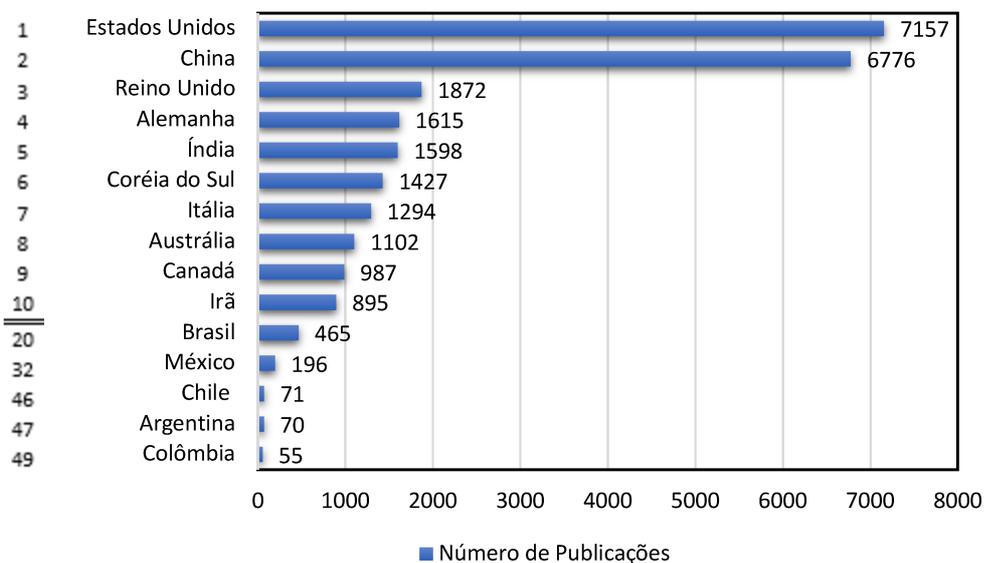
Figura 13 - Documentos por ano de publicação na área de bioimpressão (2004 – atual).



Fonte: Scopus.

Além da visualização das publicações por ano, pode-se também analisar esses documentos distribuídos pelo país ou território que realizou o estudo, a fim de entender a disseminação e o incentivo em cada região, como pode se observar na Figura 14. O Brasil é o vigésimo país na lista decrescente de número de publicações, sendo ainda o primeiro entre os países membros da América Latina, com um total de 465 publicações. O país detentor do título de mais contribuições científicas é os Estados Unidos, com mais de 7 mil publicações, seguido da China, com 6.776, e do Reino Unido, com 1.872 publicações. Isso pode evidenciar como, ainda, os países que são considerados mais desenvolvidos economicamente estão à frente no cenário de pesquisas em bioimpressão.

Figura 14 - Documentos por país ou território na área de bioimpressão (2004 – atual).

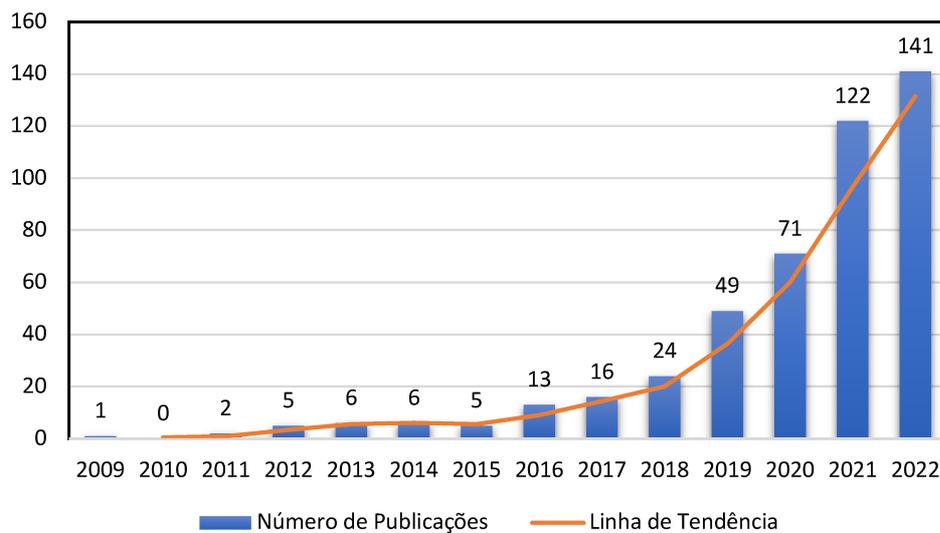


Fonte: Scopus.

Liderando o número de publicações na América Latina, o Brasil, quando analisado separadamente, também apresenta um comportamento de aumento exponencial no número de trabalhos, como apresentado na Figura 15, sendo que a maior parte desses documentos é do tipo de artigos originais (54,8%), seguido de artigos de revisão (31,6%), trabalhos publicados em anais de evento (6,2%) e capítulos de livro (5,8%).

A análise desses documentos na base da Scopus mostra, ainda, que o principal órgão que fomenta esse tipo de pesquisa é o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), financiando aproximadamente 40% dessas pesquisas, com um número de 189 trabalhos, seguido da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

Figura 15 - Documentos por ano de publicação no Brasil na área de bioimpressão.



Fonte: Scopus.

A primeira publicação que se tem registro na base de dados da Scopus, com contribuição de pesquisa brasileira, do ano de 2009, é o artigo intitulado “*Paper microzone plates*”, publicado na revista *Analytical Chemistry*, com a participação de 5 pesquisadores, sendo eles membros da Universidade de São Paulo, da Universidade Estadual da Pensilvânia e da Universidade de Harvard, nos Estados Unidos (CARRILHO et al., 2009). Vale ressaltar que a publicação desse artigo acontece 5 anos após os primeiros artigos estrangeiros surgirem, e 2 anos após a criação da primeira *startup* da área. Ainda, esse artigo conta apenas com a participação de um pesquisador brasileiro, que atuava como pesquisador visitante, sendo que o estudo não foi conduzido ou financiado pelo Brasil, mas sim pelos Estados Unidos.

### 5.3 Registros de Propriedade Intelectual

Uma vez que o processo de concessão de patente é longo e burocrático, foram analisados os números relativos às solicitações de registros. Ao buscar pelos pedidos de registros de patentes relacionados à área de bioimpressão no Brasil, a plataforma INPI retornou 12 resultados, sendo o primeiro solicitado em 2011 e concedido em 2018. A patente diz respeito a um processo de fabricação aditiva de suporte para engenharia de tecidos para uso como implante reabsorvível, através do método de luz digital contínua, similar ao método de fotolitografia (H. DAVID DEAN et al., 2011).

Para as buscas de registros de propriedade intelectual internacionais WIPO e EPO foram retornados, respectivamente, 3.058 e 2.752 resultados, número expressivo quando comparado com os registros nacionais. Dado que ambas as plataformas agrupam registros de diversos países, vários registros duplicados de uma mesma invenção podem ser exibidos. Nas duas bases internacionais, pôde-se observar a publicação de dezenas de solicitações de registros nos últimos meses, enquanto que, ao comparar com a base nacional, o último depósito de patente no INPI data do início de 2021.

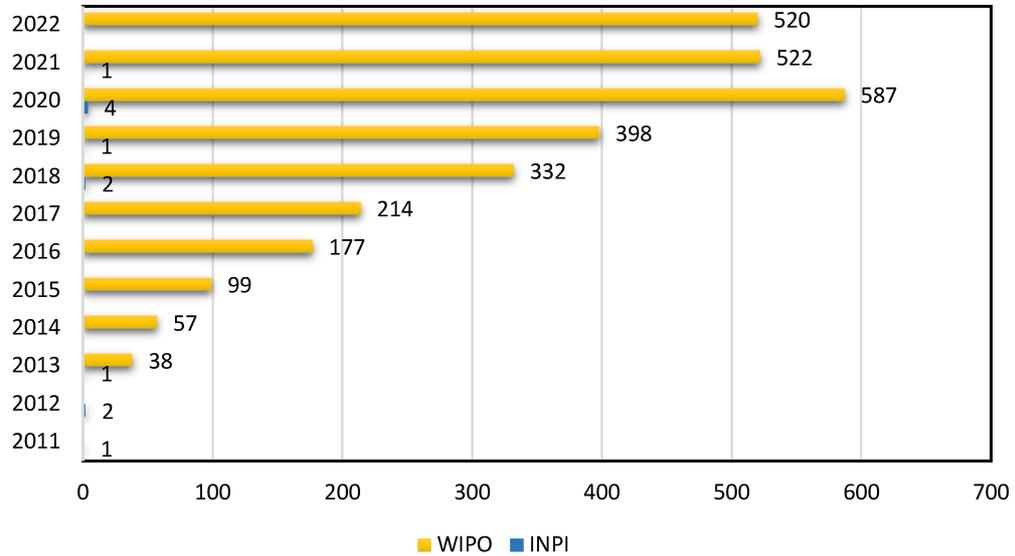
A plataforma WIPO permite, ainda, realizar uma análise de várias componentes dos registros de patentes, como pelo país e instituição aplicante. Ao analisar os registros por território, os Estados Unidos lideram com 1.127 solicitações, enquanto o Reino Unido é o território com menor número de registros na plataforma, com 17 solicitações. Já ao filtrar esses resultados pelas instituições aplicantes, pode-se observar que os registros se dividem entre empresas e instituições de pesquisa, sendo que a empresa Organovo Inc. lidera o ranking, com mais de 100 aplicações.

É importante ressaltar que, ao analisar os registros mais a fundo, percebe-se que alguns registros dizem respeito à manufatura aditiva 3D tradicional, ao invés da bioimpressão 3D, porém não foi possível eliminar esses resultados sem perder dados relativos à bioimpressão. A mesma limitação é observada na plataforma EPO.

A Figura 16 apresenta uma comparação na publicação de patentes entre o Brasil e o resto do mundo, através de dados do INPI e do WIPO. A maioria dos depósitos de patentes no Brasil ocorreu nos últimos 5 anos, representando 8 solicitações, das quais 5 tratam do registro de bioimpressoras ou sistemas de bioimpressão, e de métodos para bioimpressão. Apesar de a base nacional de registros de propriedade intelectual não conter muitos pedidos de patentes, é

possível notar uma mudança e crescimento no número desses, demonstrando o desenvolvimento e um maior interesse na área de bioimpressão no Brasil.

Figura 16 - Registros de patentes publicados na área de bioimpressão no Brasil e no mundo.



Fonte: Adaptada de INPI e WIPO.

## 5.4 Tendências Emergentes

Com o intuito de identificar os recentes avanços e tendências no campo da bioimpressão, foi realizada uma pesquisa bibliográfica em bases de dados, buscando filtrar os trabalhos e artigos mais relevantes na área. Assim, foi possível reunir pesquisas das áreas de desenvolvimento de novos biomateriais e hidrogéis, novas técnicas e equipamentos, bem como o progresso de novas aplicações com a criação de tecidos vascularizados, entre outros, os quais serão apresentados e discutidos a seguir. Após filtrar os artigos exibidos, a fim de identificar os trabalhos que descrevessem os tipos de desenvolvimentos citados acima, foi possível consolidar um total de 20 trabalhos, conforme exibido no Apêndice A.

### 5.4.1 Desenvolvimento de Biotintas e Biomateriais

Com o avanço da bioimpressão, faz-se necessário evoluir tanto o equipamento quanto o tipo de material utilizado. Como as estruturas e ambientes do organismo humano podem ser bastante complexos, é essencial que haja uma biotinta com boas propriedades de impressão,

promovendo um ambiente biomimético ao nativo. O Quadro 7 resume os principais pontos dessa seção.

Quadro 7 - Resumo dos principais pontos sobre desenvolvimento de biotintas e biomateriais.

<b>Referência</b>	<b>Principais Achados</b>	<b>Diferencial</b>
(GONZALEZ-FERNANDEZ et al., 2019)	Uso de um hidrogel formador de poros pós-impressão	Controle espacial e temporal da entrega de genes terapêuticos nos tecidos bioimpressos
(DUAN et al., 2022)	Biotinta derivada de placenta humana	Contribuição para o banco de tecidos para bioimpressão
(POTERE et al., 2022)	Reprodução da estrutura complexa nativa dos grandes vasos sanguíneos	Presença de forma, funcionalidade e requisitos de integridade dos tecidos nativos

Fonte: Autoria própria.

Um estudo de Gonzalez-Fernandes et al. (2019) descreveu uma nova classe de biotinta, que os pesquisadores denominaram de “porosa”, visando o controle espacial e temporal da entrega de genes terapêuticos nos tecidos bioimpressos, através do uso de DNA de plasmídeo (pDNA). A biotinta porosa corresponde ao uso de um hidrogel formador de poros pós-impressão, sendo utilizada a metilcelulose nesse estudo em específico. Os resultados apresentados pelo estudo destacam o potencial desse tipo de biotinta para o tratamento de lesões relacionadas aos tecidos musculoesqueléticos complexos espacialmente, além de permitir a bioimpressão desses tipos de tecidos geometricamente complexos (GONZALEZ-FERNANDEZ et al., 2019).

Outro fator importante quando se fala de biotintas corresponde à variedade disponível dos materiais a serem utilizados. O trabalho de Duan et al. (2022) demonstrou a elaboração de uma biotinta derivada de placenta humana, apoiando a angiogênese. Viu-se que a biotinta cumpriu os requisitos de printabilidade e bioatividade, além de apoiar a formação *in vitro* de célula endotelial da veia umbilical humana e a angiogênese *in vivo*. Assim, o estudo foi capaz de enriquecer o banco de biotintas derivadas de material humano, acelerando as aplicações e pesquisas em bioimpressão (DUAN et al., 2022).

Em outro tipo de abordagem, o trabalho de Potere et al. (2019) propôs o desenvolvimento de uma nova biotinta capaz de reproduzir, com precisão, a estrutura complexa nativa dos grandes vasos sanguíneos, utilizando da combinação de matriz extracelular descelularizada (dMEC) de aorta de suínos e hidrogéis naturais. A biotinta obteve êxito ao

imprimir um objeto similar ao real, reproduzindo a complexidade multicelular e atendendo às propriedades mecânicas adequadas (POTERE et al., 2022).

#### 5.4.2 Novas Técnicas de Impressão

##### 5.4.2.1 Bioimpressão 4D

Sabe-se que a bioimpressão 3D é “estática”, uma vez que se utiliza apenas do formato inicial do objeto impresso. Contudo, recentemente, descobriu-se a capacidade de incorporar uma quarta dimensão à bioimpressão, o tempo. Ou seja, é possível desenvolver objetos bioimpressos que respondem a estímulos externos, alterando sua forma ou funcionalidade com o tempo, aumentando as possibilidades de bioaplicações, como, por exemplo, construir *scaffolds* que podem alterar sua estrutura, atuar mais precisamente na entrega localizada de fármacos, além de ser possível produzir sistemas mais complexos e, conseqüentemente, mais similares aos tecidos nativos (GAO et al., 2016; MIAO et al., 2017).

Pode-se, ainda, chamar esses tipos de biomateriais de responsivos, uma vez que esses sofrem uma resposta a partir do estímulo pré-definido, o qual pode ser: físico, através da utilização de irradiação de luz, estresse mecânico, potencial elétrico, e umidade; químico, por meio de alterações de pH; ou biológico, com alterações enzimáticas ou metabólicas (FU et al., 2022). O Quadro 8 sumariza os principais pontos dessa seção.

Quadro 8 - Resumo dos principais pontos sobre bioimpressão 4D.

<b>Referência</b>	<b>Principais Achados</b>	<b>Diferencial</b>
(YANG et al., 2021)	Estímulo elétrico para diferenciação miogênica e indução de alinhamento celular	Formação de miotubos altamente ordenados e maturação aprimorada
(DING et al., 2022)	Sistema único para produzir estruturas celulares personalizadas	Controle morfológico e liberação sob demanda de condensados de células

Fonte: Autoria própria.

Recentemente, o grupo de pesquisadores de Yang et al. (2021) propôs uma bioimpressão 4D com hidrogel de GelMA e células C2C12 (linhagem celular imortalizada de mioblastos de camundongo) para a geração de microfibras musculares, através do estímulo elétrico para uma melhor diferenciação miogênica e indução de alinhamento celular. Após a análise de parâmetros como viabilidade, orientação e proliferação celular, eles concluíram que houve uma

formação eficaz de miotubos e que suas fibras podem ser utilizadas como modelos de testes de drogas *in vitro* (YANG et al., 2021).

Em outro trabalho, publicado por Ding et al. (2022), um sistema único de bioimpressão 4D foi construído para produzir estruturas celulares personalizadas, com formas complexas pré-definidas, demonstrando a formação de um tecido tipo cartilagem robusto em forma de hélice diferenciado das células-tronco mesenquimais humanas. Essa aplicação permite controlar transformações morfológicas e realiza a liberação sob demanda de condensados de células (DING et al., 2022).

#### 5.4.2.2 Bioimpressão de Alta Definição

A bioimpressão 3D comum, de forma a preservar e assegurar a viabilidade das biotintas extrusadas, possui filamentos com diâmetros, normalmente, maiores do que 100  $\mu\text{m}$ . Isso faz com que seja impossível mimetizar e reproduzir estruturas menores nativas do ambiente celular. Assim, a bioimpressão 3D de alta definição (HD) é um método que possibilita a biofabricação de estruturas de tamanhos menores do que 50  $\mu\text{m}$ , proporcionando um melhor mimetismo das arquiteturas teciduais. As técnicas para esse tipo de bioimpressão incluem a litografia multifotônica (*multiphoton lithography* - MPL), com uma resolução de impressão menor do que 1  $\mu\text{m}$ , e via célula eletroescrita (*electrowriting* - EW), com filamentos de, aproximadamente, 5  $\mu\text{m}$  (ZANDRINI et al., 2022). O Quadro 9 sumariza os principais pontos dessa seção.

Quadro 9 - Resumo dos principais pontos sobre bioimpressão HD.

Referência	Principais Achados	Diferencial
(MANDT et al., 2018)	Fabricação biomiméticas da placenta em um dispositivo de microfluídica	Difusão transcelular através da barreira placentária
(CASTILHO et al., 2017)	Geração de scaffolds fibrosos ultrafinos com células cardíacas	Combinação das técnicas de eletroescrita e eletrofiação

Fonte: Autoria própria.

Um dos empregos pioneiros dessa técnica foi apresentado pelo grupo de Mandt et al. (2018), com a fabricação de estruturas miméticas da placenta em um dispositivo de microfluídica através do método de polimerização de dois fótons. Uma vez que os ensaios *in vitro* atuais não são capazes de mimetizar essa detalhada estrutura, eles propuseram a simulação do transporte placentário de maneira reprodutível, utilizando de hidrogéis de GelMA

modificada e de células endoteliais umbilicais humanas. Os pesquisadores obtiveram êxito ao demonstrar que as moléculas menores, como a glucose, conseguiam se difundir através da barreira placentária, viabilizando a investigação dos transportes transcelulares para o feto (MANDT et al., 2018).

Outro uso precursor da bioimpressão 3D HD se deu através de um estudo desenvolvido em universidades holandesas, publicado por Castilho et al. (2017), o qual demonstra a utilização da combinação das técnicas de eletroescrita e eletrofiação (*electrospinning*) para a geração de *scaffolds* fibrosos ultrafinos (4 - 7  $\mu\text{m}$ ) com uso destinado à engenharia de tecidos cardíaca, através da combinação de poliésteres funcionalizados e células cardíacas (CASTILHO et al., 2017).

#### 5.4.3 Desenvolvimento de Bioimpressoras e Equipamentos

A elaboração e otimização de sistemas de bioimpressão se fazem necessárias, visto que esses podem ser de custo muito elevado, além de ainda possuírem algumas características limitantes. Sendo assim, há uma tendência recente de realização de estudos para a conversão de impressoras 3D convencionais em bioimpressoras 3D. O Quadro 10 sumariza os principais pontos dessa seção.

Quadro 10 - Resumo dos principais pontos sobre desenvolvimento de bioimpressoras e equipamentos.

<b>Referência</b>	<b>Principais Achados</b>	<b>Diferencial</b>
(TASHMAN; SHIWARSKI; FEINBERG, 2022)	Conversão de impressora 3D <i>open-source</i> de baixo custo	Fornecimento de um guia de fácil utilização
(CORTEZ et al., 2022)	Conversão para sistema eficiente em impressora 3D	Redução em 90% do material utilizado
(ZHANG et al., 2022)	Conversão de um braço robótico de seis graus de liberdade em uma bioimpressora	Capaz de imprimir partes complexas de todas as direções
(KOCH et al., 2021)	Conversão de uma impressora 3D em uma impressora híbrida de dois bocais	Capaz de alternar entre os diferentes materiais ilimitadamente
(TIANYUAN et al., 2021)	Dispositivo portátil para aplicação <i>in situ</i> de bioimpressão	Utilização em situações de emergência

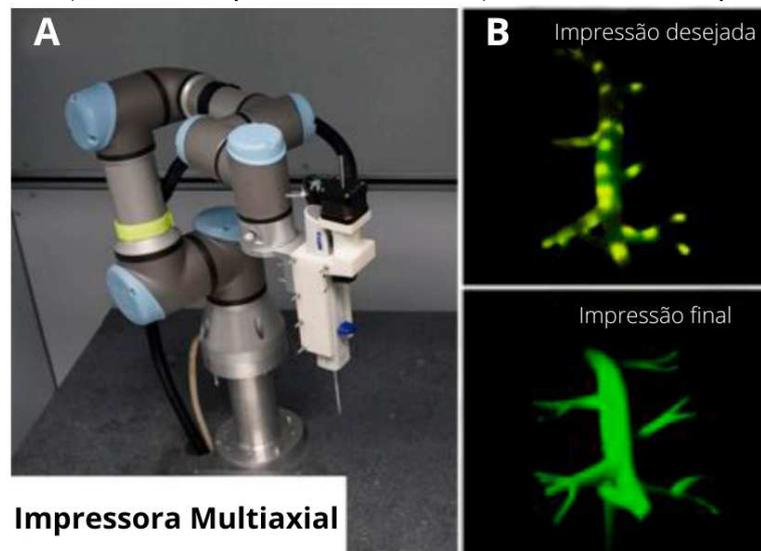
Fonte: Autoria própria.

O grupo de Tashman, Shiwarski e Feinberg nos Estados Unidos (2022) demonstraram a aplicação de modificações *open-source*, com um guia de fácil utilização, para a conversão de

uma impressora termoplástica em uma bioimpressora de desempenho validado, com um custo total de menos de 900 dólares americanos, apresentando precisão acima de 35  $\mu\text{m}$  nos três eixos e erros médios inferiores a 2% (TASHMAN; SHIWARSKI; FEINBERG, 2022). De maneira similar, Cortez et al. (2022) publicou a elaboração de um novo sistema eficiente em uso de material e de baixo custo, baseado na técnica de LCD (Display de Cristal Líquido), fornecendo um kit *open-source* para adaptação de uma impressora 3D convencional, que reduziu em 90% a quantidade de biotinta utilizada para os testes realizados (CORTEZ et al., 2022).

Com o objetivo final um pouco diferente, o estudo de Zhang et al. (2022) propôs a conversão de um braço robótico de seis graus de liberdade em uma bioimpressora, para que essa fosse capaz de imprimir partes complexas de todas as direções. Ainda, esse estudo desenvolveu um método de banho de óleo para a impressão, de forma a preservar as estruturas celulares. De acordo com os pesquisadores, isso permite a elaboração de tecidos cardíacos vascularizados, contráteis, e sobreviventes a longo prazo (ZHANG et al., 2022). O resultado final é apresentado na Figura 17.

Figura 17 - A) sistema de impressora multiaxial e B) resultado final da impressão teste.

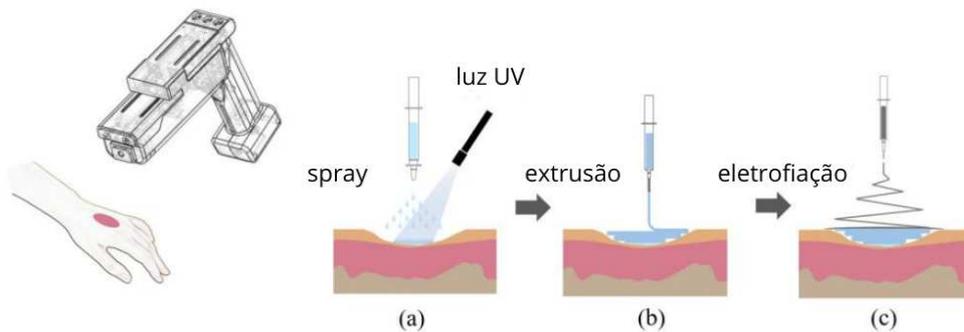


Fonte: Adaptado de (ZHANG et al., 2022).

Koch et al. (2021) apresentou o projeto *open-source* de conversão de uma impressora 3D convencional em uma impressora híbrida, com dois bocais, através da adição de um microextrusor em seringa como uma segunda cabeça de impressão, capaz de imprimir termoplásticos e hidrogéis simultaneamente, permitindo alternar entre os diferentes materiais tantas vezes quantas as necessárias durante a impressão de estruturas complexas (KOCH et al., 2021).

De proposta similar, em um estudo recente, Tianyuan et al. (2021) apresenta outra diversificação do desenvolvimento de sistemas de bioimpressão. Esse propõe a criação de um novo dispositivo portátil para aplicação *in situ* de bioimpressão para o tratamento de feridas, o qual pode ser utilizado em situações de emergência ou para simplificar o processo cirúrgico. O dispositivo, ilustrado através da Figura 18, combina técnicas de extrusão, spray e eletrofiação para produzir uma formação estável de película de diferentes materiais, promovendo ações de cicatrização e hemostasia (TIANYUAN et al., 2021).

Figura 18 - Ilustração esquemática do dispositivo de mão para o tratamento de feridas.



Fonte: Adaptado de (TIANYUAN et al., 2021).

#### 5.4.4 Avanços em Novas Aplicações

##### 5.4.4.1 Vascularização

Nos últimos anos, observou-se um salto nas pesquisas relacionadas à formação de estruturas vascularizadas, feito essencial para o futuro da bioimpressão 3D. O Quadro 11 sumariza os principais pontos dessa seção.

Quadro 11 - Resumo dos principais pontos sobre vascularização.

Referência	Principais Achados	Diferencial
(SHEN et al., 2022)	Biofabricação <i>in situ</i> de tecidos ósseos vascularizados com atividade biológica	Formação de uma rede vascular
(CUI et al., 2019)	Bioimpressão 3D de vasculaturas de pequeno diâmetro com músculos liso e endotelial	Biofuncionalização, resistência mecânica controlável e uma alta aderência entre a célula e o tecido
(HAN et al., 2020)	Bioimpressão do microambiente tumoral	Testes de drogas anticancerígenas <i>in vitro</i>

Fonte: Autoria própria.

Um estudo realizado na China por Shen et al. (2022) demonstrou, com êxito, a biofabricação de tecidos ósseos vascularizados com atividade biológica através da bioimpressão *in situ* de células endoteliais. Foram utilizados dois tipos de biotintas, a primeira sendo um hidrogel de matriz extracelular com células-tronco mesenquimais para osteogênese, e a segunda sendo uma tinta complementar, contendo um hidrogel termossensível suplementado com células endoteliais para a angiogênese. As células bioimpressas exibiram uma distribuição uniforme e eficiência de semeadura ao longo dos canais, promovendo a formação de uma rede vascular, demonstrando, assim, um potencial para sua utilização como enxertos ósseos (SHEN et al., 2022).

Uma parceria entre pesquisadores estadunidenses e chineses, publicado por Cui et al. (2019), propôs a bioimpressão 3D de vasculaturas de pequeno diâmetro com músculos liso e endotelial, por meio da utilização de uma biotinta de GelMA modificada com catecol para a reticulação e formação de um hidrogel elástico, apresentando biofuncionalização, resistência mecânica controlável, e uma alta aderência entre a célula e o tecido. Segundo os pesquisadores, suas estruturas bioimpressas apresentam diversas propriedades biomiméticas, tais como capacidade de biofabricação de tecidos vascularizados com atividades biológicas, uma biomecânica adequada, maior afinidade dos tecidos, boa permeabilidade, entre outras (CUI et al., 2019).

O sucesso na bioimpressão de redes vascularizadas pode viabilizar diversas aplicações, como testes de drogas e fármacos. Ainda, sabe-se que há uma dificuldade em mimetizar o microambiente de um tumor. Nesse sentido, o trabalho de Han et al. (2020) apresentou um método de bioimpressão para a reprodução desse microambiente tumoral, através da construção de camadas de vasos sanguíneos contendo fibroblastos e células endoteliais em um hidrogel, agregado de esferoides de tumores multicelulares de células de glioblastoma. Assim, foi possível compreender a biologia do tumor, bem como realizar testes de drogas anticancerígenas *in vitro* (HAN et al., 2020).

#### 5.4.4.2 Câncer e Imunoterapias

Para a continuidade do avanço das terapias anticancerígenas, é essencial que se compreenda melhor o fenômeno de evasão das células cancerígenas da resposta imunológica do organismo humano. Visto que o microambiente tumoral é complexo, a bioimpressão 3D pode ser um método importante na mimetização da matriz extracelular nativa dessas células e no desenvolvimento de novos medicamentos e terapias para tratamentos personalizados. Assim,

há diversos estudos recentes explorando a elaboração de fármacos, bem como de sistemas para o estudo do microambiente tumoral (NEUFELD et al., 2022; STAROS et al., 2022). O Quadro 12 sumariza os principais pontos dessa seção.

Quadro 12 - Resumo dos principais pontos sobre câncer e imunoterapias.

Referência	Principais Achados	Diferencial
(GRUNEWALD et al., 2021)	Bioimpressão de neuroblastoma para a otimização da terapia com CAR T	Quantificação da ativação e citotoxicidade celular
(AL-ZEER et al., 2022)	Bioimpressão de células cancerígenas do pulmão humano para estudos de radioterapia	Estabilidade mecânica para estudos de radioterapia em altas doses

Fonte: Autoria própria.

No que diz respeito às imunoterapias, o estudo de Grunewald et al. (2021) demonstrou a produção de um modelo de bioimpressão de neuroblastoma para a otimização da terapia com receptor de antígeno quimérico (CAR T), as quais se infiltraram no modelo e se mostraram viáveis a longo prazo, podendo ser isoladas para ensaios de célula inteira, quantificando a ativação e citotoxicidade celular, além das funções efetoras de anticorpos (GRUNEWALD et al., 2021). Em outro estudo mais recente, de Al-Zeer et al. (2022), foi apresentado um projeto para a avaliação de amostras padronizadas bioimpressas geradas a partir de células cancerígenas do pulmão humano para estudos de radioterapia. As amostras sofreram uma irradiação de alta dose e foi verificado que essas se mostraram mecanicamente estáveis para estudos de radioterapia em doses máximas de até 400 Gy para testes de citotoxicidade, danos ao DNA e morte das células tumorais *in vitro* (YAU et al., 2022).

#### 5.4.4.3 *Organ-on-a-chip*

O termo “*organ-on-a-chip*” refere-se a um dispositivo de biomimética de tecidos vivos em microescala, que objetiva a reprodução do ambiente fisiológico dos órgãos humanos, envolvendo biologia celular, engenharia e ciência dos materiais, refletindo características estruturais e funcionais teciduais. Esse pode representar qualquer modelo do organismo humano, como por exemplo pulmões, rins, fígados, intestino, coração, os quais já foram desenvolvidos. Assim, esse conceito é relevante na contribuição para a bioimpressão no que diz respeito ao desenvolvimento de modelos de doenças, toxicologia, estudos patogênicos, testes de eficácia, entre outros, representando um grande potencial para testes *in vitro* personalizados

e diagnósticos *point-of-care* (SINGH et al., 2022; SYAMA; MOHANAN, 2021). O Quadro 13 sumariza os principais pontos dessa seção.

Quadro 13 - Resumo dos principais pontos sobre *organ-on-a-chip*.

<b>Referência</b>	<b>Principais Achados</b>	<b>Diferencial</b>
(YAU et al., 2022)	Microchips teciduais integrados com biossensores a bordo da Estação Espacial Internacional (ISS)	Estudo dos efeitos da microgravidade do ambiente sobre o corpo humano
(MILLER et al., 2021)	Microtecido cardíaco derivado de células humanas estaminais pluripotentes induzidas	Adequado para testes de alto rendimento
(SAMADIAN et al., 2021)	Microchips de tumores para monitorar a progressão do câncer	Rastreamento de medicamentos e monitoramento dos processos de angiogênese e metástase

Fonte: Autoria própria.

Essa é uma tecnologia que há muito a oferecer e a ser explorada, podendo atuar nas mais diversas aplicações. Por exemplo, uma parceria entre o Centro para o Avanço da Ciência no Espaço (CASIS) e a Administração Nacional da Aeronáutica e Espaço (NASA), publicada por Yau et al. (2022), proporcionará o estudo dos efeitos da microgravidade do ambiente sobre o corpo humano, através do uso de microchips teciduais integrados com biossensores a bordo da Estação Espacial Internacional (ISS) (YAU et al., 2022).

Uma proposta promissora diz respeito ao estudo de Miller et al. (2021) de bioimpressão rápida de microtecido cardíaco derivado de células humanas estaminais pluripotentes induzidas para testes de alto rendimento. De acordo com os pesquisadores, o tecido bioimpresso apresentou um alto nível de organização dos sarcômeros e um aumento significativo da expressão de marcadores de maturidade celular, podendo ser utilizado para o teste de diferentes fármacos e demonstrando alterações correspondentes e mensuráveis na frequência dos batimentos cardíacos (MILLER et al., 2021).

Ainda, outra aplicação significativa diz respeito à criação dos microchips de tumores (*tumor-on-a-chip*), publicada por Samadian et al. (2021), permitindo monitorar a progressão do câncer, bem como os processos de angiogênese e metástase. Através do desenvolvimento desses sistemas, faz-se possível o fácil rastreamento de medicamentos, além de viabilizar a elaboração de novas terapias para o câncer (SAMADIAN et al., 2021).

#### 5.4.5 Panorama Brasileiro

Similar ao já apresentado nos tópicos 5.2 e 5.3, os quais abordam a quantidade de publicações e registros de patentes no Brasil sobre bioimpressão, o país ainda se encontra defasado quando comparado ao exterior em relação a essas tendências.

A grande maioria dos trabalhos publicados sobre novas aplicações que envolvem pesquisadores brasileiros trata-se de participações como pesquisador visitante, o que por um lado ressalta a boa relação de pesquisadores brasileiros com universidades estrangeiras parceiras. Porém, os trabalhos publicados que são financiados e conduzidos no Brasil, comumente, são artigos de revisão sobre o tema, o que indica uma necessidade de incentivo e investimento nas unidades de pesquisa de bioimpressão do país.

## 6. CONCLUSÃO

Com o advento da bioimpressão 3D, uma gama de novas possibilidades surgiu na área de biotecnologia e medicina regenerativa. Da mesma maneira, o número de pesquisas a respeito do tema vem crescendo exponencialmente, e os investimentos realizados na área vêm aumentando a cada dia.

Através da análise dos estudos publicados e dos registros de propriedades intelectuais, pôde-se perceber o notável avanço do emprego da bioimpressão em todo mundo, assim como no Brasil, líder de pesquisas na área na América Latina, sendo o vigésimo país com maior número de publicações sobre o tema. Os países que lideram esse ranking de trabalhos publicados são, respectivamente, os Estados Unidos e a China, com mais de 7 e 6 mil artigos, o que pode ser justificado por serem potências econômicas e investirem massivamente em pesquisa.

No que diz respeito às solicitações de registro de patentes, as plataformas de pesquisa internacionais, WIPO e EPO, retornaram em torno de 3 mil resultados cada, enquanto a plataforma INPI, de busca nacional, retornou apenas 12 resultados. Isso pode se justificar pela dificuldade das plataformas internacionais de filtrar os registros relativos à impressão 3D convencional, além de exibir diversas solicitações duplicadas, pois foram realizadas em mais de um país, enquanto o INPI permite realizar uma busca mais individualizada, filtrando os registros com uma maior facilidade. Desse total de 12 solicitações, 8 foram realizadas nos últimos 5 anos.

Através desses comparativos, pode-se perceber como o Brasil se encontra atrás dos principais países contribuintes para a pesquisa e desenvolvimento em bioimpressão 3D atualmente. Por meio da identificação das últimas tendências em bioimpressão no mundo, pôde-se coletar informações a respeito de novos desenvolvimentos em materiais, equipamentos, além de novas técnicas e aplicações. Contudo, o Brasil não acompanha essa situação, sendo que há diversas contribuições de pesquisadores brasileiros em estudos internacionais, porém poucos trabalhos sobre novos avanços em bioimpressão 3D vêm sendo desenvolvidos em território brasileiro. Apesar disso, o país se encontra em uma crescente exponencial de desenvolvimento, observada através das suas contribuições científicas, as quais saltaram de 24 para 141 produções por ano nos últimos 5 anos.

Ainda, com a elaboração do mapa de bioimpressão no Brasil, foi possível visualizar o crescimento desse mercado, bem como entender mais a fundo a distribuição das empresas e *startups* atuantes nesse ramo e sua área de atuação. O país conta, atualmente, com 11 empresas

e *startups* atuantes na área, na sua maioria fornecendo capacitações, apresentando uma distribuição de quase 60% desses estabelecimentos na região sudeste do país, justificado por ser um *hub* de tecnologia e investimentos em pesquisa.

Portanto, foi possível analisar os dados referentes à contribuição científica e ao desenvolvimento na área de bioimpressão 3D atualmente, bem como observar o contexto do mercado brasileiro no panorama mundial. Assim, conclui-se que esse é um ramo com um potencial expressivo de expansão e grande impacto no setor biomédico para os próximos anos, sendo indispensável ressaltar a atenção e incentivo que as instituições de pesquisa precisam, em especial analisando o cenário brasileiro.

## REFERÊNCIAS

- ABELARDO, E. Synthetic material bioinks. Em: **3D Bioprinting for Reconstructive Surgery**, Woodhead Publishing, 2018. p. 137-144.
- AL-ZEER, M. A. et al. Evaluating the Suitability of 3D Bioprinted Samples for Experimental Radiotherapy: A Pilot Study. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 17, p. 9951, 2022.
- ANADIOTI, E.; KANE, B.; SOULAS, E. Current and emerging applications of 3D printing in restorative dentistry. **Current Oral Health Reports**, v. 5, n. 2, p. 133–139, 2018.
- ATALA, A. Tissue engineering of human bladder. **British medical bulletin**, v. 97, n. 1, p. 81–104, 2011.
- AUGUSTINE, R. Skin bioprinting: a novel approach for creating artificial skin from synthetic and natural building blocks. **Progress in biomaterials**, v. 7, n. 2, p. 77–92, 2018.
- BINA, T. DOS S. **Desenvolvimento de um protocolo de impressão 3D para a prótese de membro superior Unlimbited Arm v2. 2 com base em análises mecânicas**. Dissertação de mestrado — São José dos Campos: Unifesp, 2022.
- CARRILHO, E. et al. Paper microzone plates. **Analytical chemistry**, v. 81, n. 15, p. 5990–5998, 2009.
- CASTILHO, M. et al. Melt electrospinning writing of poly-Hydroxymethylglycolide-co-ε-Caprolactone-based scaffolds for cardiac tissue engineering. **Advanced healthcare materials**, v. 6, n. 18, p. 1700311, 2017.
- Chuck Hull and Stereolithography. **SPIE**, 2012. Disponível em: <<https://spie.org/news/spie-professional-magazine-archive/2013-january/chuck-hull?SSO=1>>. Acesso em: 5 nov. 2022.
- CORTEZ, J. E. P. et al. Retrofitting of an Affordable 3D Printer: Towards a Material Efficient and Low-Cost Bioprinting System. **Procedia CIRP**, v. 110, p. 150–155, 2022.
- CRUMP, S. Scott. **Apparatus and method for creating three-dimensional objects**. U. S. Patent n. 5,121,329, 9 jun. 1992.
- CUBO, N. et al. 3D bioprinting of functional human skin: production and in vivo analysis. **Biofabrication**, v. 9, n. 1, p. 015006, 2016.
- CUI, H. et al. In vitro and in vivo evaluation of 3D bioprinted small-diameter vasculature with smooth muscle and endothelium. **Biofabrication**, v. 12, n. 1, p. 015004, 2019.
- DABABNEH, A. B.; OZBOLAT, I. T. Bioprinting technology: a current state-of-the-art review. **Journal of Manufacturing Science and Engineering**, v. 136, n. 6, 2014.

DE PIERI, Andrea; ROCHEV, Yury; ZEUGOLIS, Dimitrios I. Scaffold-free cell-based tissue engineering therapies: Advances, shortfalls and forecast. **NPJ Regenerative Medicine**, v. 6, n. 1, p. 18, 2021.

DI LUCA, M. et al. 3D printed biodegradable multifunctional implants for effective breast cancer treatment. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 629, p. 122363, 2022.

DING, Aixiang et al. 4D Cell-Condensate Bioprinting. **Small**, v. 18, n. 36, p. 2202196, 2022.

DUAN, Y. et al. Bioink derived from human placenta supporting angiogenesis. **Biomedical Materials**, v. 17, n. 5, p. 055009, 2022.

Startup desenvolve pele artificial com vascularização. **eCycle**, 2021. Disponível em: <<https://www.ecycle.com.br/startup-desenvolve-pele-artificial-com-vascularizacao/>>. Acesso em: 28 nov. 2022.

FATIMI, A. et al. Natural Hydrogel-Based Bio-Inks for 3D Bioprinting in Tissue Engineering: A Review. **Gels**, v. 8, n. 3, p. 179, 2022.

FU, Z. et al. Responsive biomaterials for 3D bioprinting: A review. **Materials Today**, 2022.

GAO, Bin et al. 4D bioprinting for biomedical applications. **Trends in biotechnology**, v. 34, n. 9, p. 746-756, 2016.

GARG, T. et al. Scaffold: Tissue engineering and regenerative medicine. **Int Res J Pharm**, v. 2, n. 12, p. 37–42, 2011.

GONZALEZ-FERNANDEZ, T. et al. Pore-forming bioinks to enable spatio-temporally defined gene delivery in bioprinted tissues. **Journal of Controlled Release**, v. 301, p. 13–27, 2019.

GROLL, J. et al. A definition of bioinks and their distinction from biomaterial inks. **Biofabrication**, v. 11, n. 1, p. 013001, 2019.

GRUNEWALD, L. et al. A reproducible bioprinted 3D tumor model serves as a preselection tool for CAR T cell therapy optimization. **Frontiers in immunology**, v. 12, p. 2382, 2021.

GUNGOR-OZKERIM, P. S. et al. Bioinks for 3D bioprinting: an overview. **Biomaterials science**, v. 6, n. 5, p. 915–946, 2018.

GUO, N.; LEU, M. C. Additive manufacturing: technology, applications and research needs. **Frontiers of mechanical engineering**, v. 8, n. 3, p. 215–243, 2013.

DEAN, David et al. Continuous digital light processing (cDLP): Highly accurate additive manufacturing of tissue engineered bone scaffolds. **Virtual and physical prototyping**, v. 7, n. 1, p. 13-24, 2012.

HAN, S. et al. 3D bioprinted vascularized tumour for drug testing. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 8, p. 2993, 2020.

ISO/ASTM 52900:2021. **Additive manufacturing — General principles — Fundamentals and vocabulary**. International Organization for Standardization, 2021.

KIM, J. et al. 3D cell printing of tissue/organ-mimicking constructs for therapeutic and drug testing applications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 20, p. 7757, 2020.

KOCH, F. et al. Open-source hybrid 3D-bioprinter for simultaneous printing of thermoplastics and hydrogels. **HardwareX**, v. 10, p. e00230, 2021.

KUNKEL, M. E. et al. MAO3D-Protetização e reabilitação de membro superior adulto com a tecnologia de impressão 3D. Em: **A Produção do Conhecimento na Engenharia Biomédica**. 1ed. Ponta Grossa: Atena Editora. v. 1p. 14–29.

LEE, V. et al. Design and fabrication of human skin by three-dimensional bioprinting. **Tissue Engineering Part C: Methods**, v. 20, n. 6, p. 473–484, 2014.

LI, H.; TAN, C.; LI, L. Review of 3D printable hydrogels and constructs. **Materials & Design**, v. 159, p. 20–38, 2018.

LIM, Mayasari. Bioprinting Companies around the World. **LinkedIn**, 2019. Disponível em: <<https://www.linkedin.com/pulse/bioprinting-companies-around-world-mayasari-lim/>>. Acesso em: 19 dez. 2022.

LIM, Mayasari. Bioprinting Companies World Map it's time to update! **LinkedIn**, 2020. Disponível em: <<https://www.linkedin.com/pulse/bioprinting-sector-updates-since-2019-mayasari-lim/>>. Acesso em: 19 dez. 2022.

MANCHA SÁNCHEZ, E. et al. Hydrogels for Bioprinting: A Systematic Review of Hydrogels Synthesis, Bioprinting Parameters, and Bioprinted Structures Behavior. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 8, 6 ago. 2020.

MANDT, D. et al. Fabrication of biomimetic placental barrier structures within a microfluidic device utilizing two-photon polymerization. **International Journal of Bioprinting**, v. 4, n. 2, 2018.

MASSAGUER, P. X. R.; MILLÁS, A. L. G. M. The Brazilian sectoral innovation system in the field of Tissue Engineering and Bioprinting: actors, challenges and perspectives. **International Journal of Advances in Medical Biotechnology-IJAMB**, v. 2, n. 1, p. 33–42, 2019.

MATIAS, D. P. et al. A ÉTICA NO USO DE CÉLULAS TRONCO REVISÃO DE LITERATURA. **Publicatio UEPG: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 25, n. 2, p. 25–32, 2019.

MATSUSAKI, M. et al. Three-dimensional human tissue chips fabricated by rapid and automatic inkjet cell printing. **Advanced healthcare materials**, v. 2, n. 4, p. 534–539, 2013.

MIAO, S. et al. 4D printing of polymeric materials for tissue and organ regeneration. **Materials Today**, v. 20, n. 10, p. 577–591, 2017.

MILLER, K. L. et al. Rapid 3D BioPrinting of a human iPSC-derived cardiac micro-tissue for high-throughput drug testing. **Organs-on-a-Chip**, v. 3, p. 100007, 2021.

MIR, T. A. et al. Biofabrication offers future hope for tackling various obstacles and challenges in tissue engineering and regenerative medicine: A Perspective. **International Journal of Bioprinting**, v. 5, n. 1, 2019.

MIRONOV, Vladimir. Printing technology to produce living tissue. **Expert opinion on biological therapy**, v. 3, n. 5, p. 701-704, 2003.

MOLDOVAN, N. I. Progress in scaffold-free bioprinting for cardiovascular medicine. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 22, n. 6, p. 2964–2969, 13 jun. 2018.

MURPHY, S. V; ATALA, A. 3D bioprinting of tissues and organs. **Nature biotechnology**, v. 32, n. 8, p. 773–785, 2014.

NAIR, K. et al. Characterization of cell viability during bioprinting processes. **Biotechnology Journal: Healthcare Nutrition Technology**, v. 4, n. 8, p. 1168–1177, 2009.

VIDEIRA, Natália. Quais são as empresas de bioimpressão 3D do Brasil? **Profissão Biotec**, 2021. Disponível em: <<https://profissaobiotec.com.br/quais-sao-as-empresas-de-bioimpressao-3d-do-brasil/>>. Acesso em: 23 nov. 2022.

NEUFELD, L. et al. 3D bioprinted cancer models: from basic biology to drug development. **Nature Reviews Cancer**, p. 1–14, 2022.

ONG, C. S. et al. 3D bioprinting using stem cells. **Pediatric Research**, v. 83, n. 1–2, p. 223–231, 1 jan. 2018.

L’Oreal USA Announces Research Partnership with Organovo to Develop 3-D Bioprinted Skin Tissue. **Organovo**, 2015. Disponível em: <<https://organovo.com/05052015-2/>>. Acesso em: 10 nov. 2022

OZBOLAT, I. T.; CHEN, H.; YU, Y. Development of ‘Multi-arm Bioprinter’ for hybrid biofabrication of tissue engineering constructs. **Robotics and Computer-Integrated Manufacturing**, v. 30, n. 3, p. 295–304, 2014.

PAIVA, T. N.; NOGUEIRA, C. C. Estudo Comparativo Das Principais Tecnologias De Impressão 3D No Brasil. **Facit Business and Technology Journal**, v. 1, n. 24, 2021.

PEREIRA, F. DI S. **Manufatura Aditiva: barreiras e oportunidades para a aplicação na indústria brasileira**. Dissertação (Mestrado em engenharia Mecânica) — São Bernardo do Campo: Centro Universitário FEI, 2022.

PERSAUD, A. et al. 3D Bioprinting with Live Cells. **Engineered Regeneration**, 2022.

POTERE, F. et al. 3D bioprinting of multi-layered segments of a vessel-like structure with ECM and novel derived bioink. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 10, 2022.

PRINZ, F. B. et al. Rapid prototyping in Europe and Japan. **Center for Advanced Technology**, v. 102, p. 148, 1997.

SAMADIAN, H. et al. 3D bioprinting technology to mimic the tumor microenvironment: tumor-on-a-chip concept. **Materials Today Advances**, v. 12, p. 100160, 2021.

SCHWAB, A. et al. Printability and shape fidelity of bioinks in 3D bioprinting. **Chemical reviews**, v. 120, n. 19, p. 11028–11055, 2020.

SEOL, Y.-J. et al. Bioprinting technology and its applications. **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery**, v. 46, n. 3, p. 342–348, 2014.

Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). **Serviços e Informações do Brasil**, 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/pt-br/orgaos/instituto-nacional-da-propriedade-industrial>>. Acesso em 10 nov. 2022.

SHARMA, S.; GOEL, S. A. 3D printing and its future in medical world. **Journal of Medical Research and Innovation**, v. 3, n. 1, p. e000141–e000141, 2019.

SHEN, M. et al. 3D bioprinting of in situ vascularized tissue engineered bone for repairing large segmental bone defects. **Materials Today Bio**, v. 16, p. 100382, 2022.

SILVA, L. P. Current trends and challenges in biofabrication using biomaterials and nanomaterials: future perspectives for 3D/4D bioprinting. **3D and 4D Printing in Biomedical Applications: Process Engineering and Additive Manufacturing**, p. 373–421, 2018.

SINGH, D. et al. Journey of organ on a chip technology and its role in future healthcare scenario. **Applied Surface Science Advances**, v. 9, p. 100246, 2022.

STAROS, R. et al. Perspectives for 3D-Bioprinting in Modeling of Tumor Immune Evasion. **Cancers**, v. 14, n. 13, p. 3126, 2022.

SYAMA, S.; MOHANAN, P. V. Microfluidic based human-on-a-chip: A revolutionary technology in scientific research. **Trends in Food Science & Technology**, v. 110, p. 711–728, 2021.

TASHMAN, J. W.; SHIWARSKI, D. J.; FEINBERG, A. W. Development of a high-performance open-source 3D bioprinter. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 1–9, 2022.

THAYER, P.; MARTINEZ, H.; GATENHOLM, E. History and trends of 3D bioprinting. Em: **3D Bioprinting**. [s.l.] Springer, 2020. p. 3–18.

TIANYUAN, Yin et al. A Novel Handheld Device: Application to in Situ Bioprinting Compound Dressing for the Treatment of Wound. In: **Journal of Physics: Conference Series**. IOP Publishing, 2021. p. 012059.

TOFAIL, S. A. M. et al. Additive manufacturing: scientific and technological challenges, market uptake and opportunities. **Materials today**, v. 21, n. 1, p. 22–37, 2018.

VAZ, G. **Estudo sistemático sobre o cenário da tecnologia de bioimpressão 3D**. Dissertação de mestrado — Araraquara: Unesp, 2020.

VIJAYAVENKATARAMAN, S.; LU, W. F.; FUH, J. Y. H. 3D bioprinting of skin: a state-of-the-art review on modelling, materials, and processes. **Biofabrication**, v. 8, n. 3, p. 032001, 2016.

WILLIAMS, David Franklyn (Ed.). **Definitions in biomaterials: proceedings of a consensus conference of the European Society for Biomaterials, Chester, England, March 3-5, 1986**. Elsevier Science Limited, 1987.

WOODSON, T.; ALCANTARA, J. T.; DO NASCIMENTO, M. S. Is 3D printing an inclusive innovation?: An examination of 3D printing in Brazil. **Technovation**, v. 80, p. 54–62, 2019.

WORLD ECONOMIC FORUM. The Future of Jobs Report 2020. **VOCEDplus**, 2020. Disponível em: < <https://www.voced.edu.au/content/ngv:88417>>. Acesso em: 5 nov. 2022.

XU, J. et al. Advances in the research of bioinks based on natural collagen, polysaccharide and their derivatives for skin 3D bioprinting. **Polymers**, v. 12, n. 6, p. 1237, 2020.

XU, T. et al. Fabrication and characterization of bio-engineered cardiac pseudo tissues. **Biofabrication**, v. 1, n. 3, p. 035001, 2009.

YANG, G. H. et al. A skeleton muscle model using GelMA-based cell-aligned bioink processed with an electric-field assisted 3D/4D bioprinting. **Theranostics**, v. 11, n. 1, p. 48, 2021.

YAU, A. et al. Biosensor integrated tissue chips and their applications on Earth and in space. **Biosensors and Bioelectronics**, p. 114820, 2022.

YI, H.-G.; LEE, H.; CHO, D.-W. 3D printing of organs-on-chips. **Bioengineering**, v. 4, n. 1, p. 10, 2017.

ZANDRINI, T. et al. Breaking the resolution limits of 3D bioprinting: future opportunities and present challenges. **Trends in Biotechnology**, 2022.

ZHANG, Z. et al. A multi-axis robot-based bioprinting system supporting natural cell function preservation and cardiac tissue fabrication. **Bioactive materials**, v. 18, p. 138–150, 2022.

**APÊNDICE A - ARTIGOS SELECIONADOS PARA ANÁLISE NA BUSCA BIBLIOGRÁFICA DE TENDÊNCIAS EM BIOIMPRESSÃO 3D**

<b>Referência</b>	<b>Título</b>
(GONZALEZ-FERNANDEZ et al., 2019)	Pore-forming bioinks to enable spatio-temporally defined gene delivery in bioprinted tissues
(DUAN et al., 2022)	Bioink derived from human placenta supporting angiogenesis
(POTERE et al., 2022)	3D bioprinting of multi-layered segments of a vessel-like structure with ECM and novel derived bioink
(YANG et al., 2021)	A skeleton muscle model using GelMA-based cell-aligned bioink processed with an electric-field assisted 3D/4D bioprinting
(DING et al., 2022)	4D Cell-Condensate Bioprinting
(MANDT et al., 2018)	Fabrication of biomimetic placental barrier structures within a microfluidic device utilizing two-photon polymerization
(CASTILHO et al., 2017)	Melt Electrospinning Writing of Poly-Hydroxymethylglycolide-co- $\epsilon$ -Caprolactone-Based Scaffolds for Cardiac Tissue Engineering
(TASHMAN; SHIWARSKI; FEINBERG, 2022)	Development of a high-performance open-source 3D bioprinter
(CORTEZ et al., 2022)	Retrofitting of an Affordable 3D Printer: Towards a Material Efficient and Low-Cost Bioprinting System
(ZHANG et al., 2022)	A multi-axis robot-based bioprinting system supporting natural cell function preservation and cardiac tissue fabrication
(KOCH et al., 2021)	Open-source hybrid 3D-bioprinter for simultaneous printing of thermoplastics and hydrogels
(TIANYUAN et al., 2021)	A Novel Handheld Device: Application to in Situ Bioprinting Compound Dressing for the Treatment of Wound
(SHEN et al., 2022)	3D bioprinting of in situ vascularized tissue engineered bone for repairing large segmental bone defects
(CUI et al., 2019)	In vitro and in vivo evaluation of 3D bioprinted small-diameter vasculature with smooth muscle and endothelium
(HAN et al., 2020)	3D bioprinted vascularized tumour for drug testing
(GRUNEWALD et al., 2021)	A reproducible bioprinted 3D tumor model serves as a preselection tool for CAR T cell therapy optimization
(AL-ZEER et al., 2022)	Evaluating the Suitability of 3D Bioprinted Samples for Experimental Radiotherapy: A Pilot Study
(YAU et al., 2022)	Biosensor integrated tissue chips and their applications on Earth and in space
(MILLER et al., 2021)	Rapid 3D BioPrinting of a human iPSC-derived cardiac micro-tissue for high-throughput drug testing
(SAMADIAN et al., 2021)	3D bioprinting technology to mimic the tumor microenvironment: tumor-on-a-chip concept