



ISSN: 2230-9926

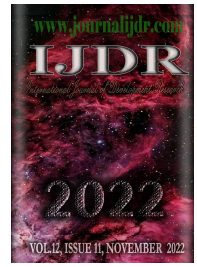
Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 12, Issue, 11, pp. 60034-60040, November, 2022

<https://doi.org/10.37118/ijdr.25649.11.2022>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

BIOIMPRESSÃO 3D: UMA REVISÃO SOBRE O ESTADO DA ARTE E TENDÊNCIAS FUTURAS

*Tamires Pereira Alves and Antonio Gabriel Souza Almeida

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia da Bahia, Salvador, Brasil

ARTICLE INFO

Article History:

Received 20th August, 2022

Received in revised form

24th September, 2022

Accepted 27th October, 2022

Published online 30th November, 2022

Key Words:

Manufatura Aditiva, Bioimpressão 3D, Engenharia Tecidual, Bioimpressora.

*Corresponding author:

Tamires Pereira Alves

ABSTRACT

O crescente desenvolvimento tecnológico impacta de forma significativa a dinâmica em diversos setores. O surgimento e o aprimoramento de tecnologias, como a digitalização tridimensional (3D), a captura e processamento de imagens e a manufatura aditiva (MA). A MA está cada vez mais presente no cotidiano e sua utilização já é uma realidade nas mais variadas áreas. Na área médica e biológica, por exemplo, a MA é usada desde a fabricação de órteses e próteses e de modelos para planejamento cirúrgico até o desenvolvimento de construções biológicas para testes de medicamentos, modelos de estudo para doenças e reconstrução de tecido para transplante parcial ou integral. Para as aplicações que utilizam material biológico, a tecnologia utilizada é a bioimpressão 3D, que pode ser definida como a produção de complexos biológicos a partir de matérias-primas, como células vivas, moléculas, matrizes extracelulares, fatores de crescimento e biomateriais, através de um processo de adição de materiais auxiliada por computador. O amplo espectro de aplicações potenciais, o rápido crescimento da tecnologia e a necessidade de surgimento estratégias alternativas para atender demandas contínuas reforçam a importância do tema. O presente trabalho traz uma revisão sobre a tecnologia de bioimpressão 3D, com uma abordagem teórica acerca dos conceitos básicos, histórico, técnicas existentes e perspectiva atual de trabalhos científicos publicados.

Copyright © 2022, Tamires Pereira Alves and Antonio Gabriel Souza Almeida. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Tamires Pereira Alves and Antonio Gabriel Souza Almeida. "Bioimpressão 3d: uma revisão sobre o estado da arte e tendências futuras", *International Journal of Development Research*, 12, (11), 60034-60040.

INTRODUÇÃO

A Manufatura Aditiva (MA), englobando uma grande variedade de tecnologias de fabricação a partir da união de materiais camada após camada com base em modelos tridimensionais (3D), surgiu como um processo emergente para possibilitar uma nova forma de produção em baixo volume e de maior flexibilidade e possibilidade de personalização. Em meio a uma crescente evolução científica e tecnológica, o surgimento de soluções concretas para desafios presentes nas mais diversas áreas se firma de maneira determinante. Devido às demandas contínuas, a existência de estratégias alternativas que superam os métodos de transplante de órgãos existentes é de crescente importância (OZBOLAT; YU, 2015). Segundo previsões do Fórum Econômico Mundial, a produção avançada, a impressão 3D, os materiais avançados e a biotecnologia são algumas das tecnologias que devem impulsionar o futuro dos trabalhos (AS PREVISÕES DO FÓRUM ECONÔMICO MUNDIAL SOBRE O FUTURO DO TRABALHO, [s.d.]). Um caso concreto da utilização da impressão 3D nas mais diversas áreas – como na indústria farmacêutica – foi a aprovação da Food and Drug Administration (FDA), em 2015, para o medicamento Spiritam® (levetiracetam) (KHAIRUZZAMAN; REVIEWER, [s.d.]), primeiro medicamento para uso humano, cuja

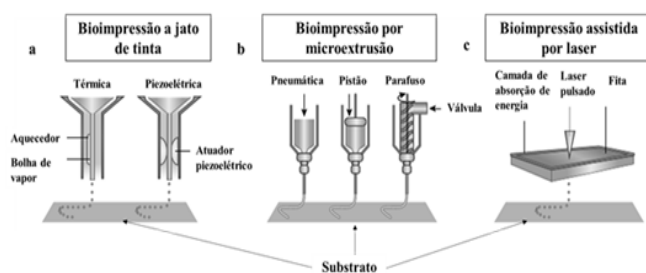
produção passou pelo uso da técnica de impressão 3D. É um medicamento antiepiléptico desenvolvido pela Aprecia Pharmaceuticals e fabricado utilizando a tecnologia própria ZipDose®, caracterizada pela deposição de camadas de medicamento em pó com um fluido a base de água, o que forma um medicamento sólido, mas com bastante porosidade. Isso proporciona a rápida desintegração do medicamento quando o mesmo entra em contato com uma pequena quantidade de líquido. O processo não depende de forças de compressão, punções ou matrizes (SPRITAM, [s.d.]). O constante desenvolvimento de ferramentas de processamento de imagens tridimensionais e de técnicas de MA impulsionou a adoção de novas aplicações dessas tecnologias na área médica, por exemplo. Essas aplicações variam desde a criação de modelos anatômicos para treinamento e planejamento de intervenções cirúrgicas até a fabricação de tecido vivo, caracterizando a bioimpressão 3D, uma das mais conhecidas tecnologias da Engenharia Tecidual (GOLDSTEIN *et al.*, 2016). A Engenharia Tecidual emprega a sinergia de células, biomoléculas, fatores de crescimento e, por vezes estruturas de cultivo, com o objetivo de imitar a matriz extracelular (MEC) nativa para a reposição e regeneração dos tecidos (SUNDARAMURTHI; RAUF; HAUSER, 2016). A bioimpressão 3D é uma tecnologia que combina simultaneamente células vivas e biomateriais através de um

processo de manufatura auxiliada por computador para gerar meios vivos bidimensionais e também bioestruturas tridimensionais que imitam as características naturais do tecido. O principal foco da prática é a criação de compósitos biomiméticos tridimensionais funcionais para diversas possibilidades de aplicação (SAYGILI *et al.*, 2020). Os primeiros métodos de biofabricação foram caracterizados pela utilização de estruturas base fabricadas em material polimérico biodegradável, como o ácido poliglicólico (PGA) e o ácido polilático (PLA) – os scaffolds. Nessa técnica, descrita inicialmente por Langer e Vacanti, as células são depositadas nos scaffolds, cultivadas e, posteriormente, implantadas *in vivo*. As células do receptor migram para a área implantada e o material biodegradável da estrutura se degrada e é absorvida pelo corpo (NAKAMURA *et al.*, 2010). A tecnologia era utilizada com o objetivo principal de fornecer soluções para a criação e reparo de tecidos. Apesar de inovador e de representar um avanço significativo na área, a biofabricação a partir da utilização de scaffolds de material polimérico biodegradável possuía algumas limitações. Dentre elas estão a impossibilidade de fabricar modelos com geometria complexa, a não distribuição uniforme do material biológico no interior da estrutura, baixo controle de processo e personalização de parâmetros de fabricação – após a implantação não é possível controlar fatores de crescimento e nem a degradação do scaffold. Por conta das limitações, o surgimento de novas técnicas se tornou indispensável. A grande quantidade de trabalhos científicos publicados demonstra a relevância do tema para a comunidade científica em todo o mundo. Uma busca geral inicial realizada no Google Acadêmico (GOOGLE ACADÊMICO, 2021) com o termo de busca “3d bioprinting AND tissue engineering” e sem seleção de nenhum filtro adicional, retornou 50.800 resultados.

O processo de bioimpressão que surgiu posteriormente é caracterizado pela deposição de células viáveis, biomateriais ou moléculas biológicas em associação com polímeros, a uma escala micrométrica. O processo tem como base a biotinta. A biotinta é um polímero, ou um conjunto de polímeros que é utilizado para encapsular o material biológico. Alguns dos materiais utilizados para essa função são polietilenoglicol (PEG), alginato e agarose (COSTA, 2021). Esses materiais recapitulam várias características da MEC natural e permitem o encapsulamento celular em um ambiente 3D de suporte mecânico altamente hidratado, além de permitir a junção eficiente e homogênea de células, e fornecer sinais químicos, físicos e características biomecânicas biologicamente relevantes (MALDA *et al.*, 2013). Essa deposição de aglomerado de material biológico e biotinta representa uma abordagem de fabricação direta. É uma abordagem que se mostra adequada para construção de tecidos, em decorrência da reprodução da composição real de tecidos biológicos, formados basicamente por células e proteínas da MEC (COSTA, 2021). Um desafio importante dos processos de bioimpressão 3D é a adaptação de técnicas projetadas para fabricar peças a partir da utilização de plásticos e metais fundidos como matéria-prima para a utilização de materiais biológicos vivos e sensíveis. Mas, o desafio central de tecnologia é reproduzir a microarquitetura complexa de componentes da MEC e vários tipos de células em resolução suficiente para reproduzir a função biológica (MURPHY; ATALA, 2014). Ao contrário dos métodos tradicionais, a bioimpressão 3D utiliza tecnologias de fabricação automatizadas, oferecendo um ambiente de fabricação de tecidos em níveis mais elevados de consistência e reprodutibilidade e controle espacial (NING *et al.*, 2020). A tecnologia de bioimpressão 3D possui uma vasta aplicabilidade, podendo ser utilizada como ferramenta para o desenvolvimento de uma variedade de construções biológicas para a medicina de precisão, desenvolvimento de drogas de alto rendimento, modelos de estudos mais relevantes para doenças ou reconstituição de tecido para transplante parcial de órgãos. É um campo de pesquisa extremamente multidisciplinar, tendo a utilização simultânea de conhecimentos de áreas como a engenharia mecânica, engenharia da computação, ciência dos materiais robótica e engenharia biomédica com o objetivo de fornecer novas aplicações em ciências da vida através da engenharia de tecidos e medicina regenerativa (ALJOHANI *et al.*, 2018). A bioimpressão 3D oferece um potencial de personalização, permitindo que a manipulação de parâmetros como seleção de biomateriais, tipo de célula e design 3D.

Além disso, a tecnologia fornece vantagens significativas na pesquisa biomédica, como a substituição de modelos animais por modelos biofabricados para avaliação da segurança e toxicidade dos produtos (YUN *et al.*, 2018), fato importante para questões ambientais e proteção dos animais além de reduzir custo e tempo necessários para determinada pesquisa. Quando comparado a sistemas *in vitro* bidimensionais, os sistemas *in vitro* 3D apresentam resultados mais confiáveis e reproduzindo meios mais realísticos para o desenvolvimento e testes de medicamentos (IMAMURA *et al.*, 2015). A bioimpressão 3D tem sido utilizada para preencher as lacunas nas técnicas atuais de biofabricação, como as citadas anteriormente nessa seção, nas quais os modelos de interesse possuem geometrias complexas a fim de alcançar uma produção mais rápida, personalizável e escalável (MURPHY; ATALA, 2014). Segundo Murphy e Atala (2014), a técnica de bioimpressão 3D é baseada em três abordagens centrais: biomimética, auto-montagem autônoma e blocos de construção de mini tecidos. A biomimética – conhecida como a imitação biológica (WHAT IS BIOMIMICRY? DEFINITION AND EXAMPLES OF BIOMIMICRY, [s.d.]) – diz respeito a fabricação de reproduções idênticas dos componentes celulares e extracelulares de um tecido ou órgão. Para tal, é necessário reproduzir componentes funcionais específicos dos tecidos, como os padrões de ramificação de árvores e tipos e gradientes de biomateriais fisiologicamente precisos. A compreensão do microambiente e da natureza das forças biológicas no meio e a integração entre os conhecimentos de diferentes áreas – engenharia, biomateriais, biologia celular, medicina e biofísica – são importantes. A auto-montagem autônoma caracteriza-se pela replicação de tecidos biológicos utilizando o desenvolvimento de órgãos embrionários como guia (MURPHY; ATALA, 2014). Trata-se de uma fabricação direta que explora a adesão célula-célula e a capacidade das células em cultura de crescer sua própria MEC (JAKAB *et al.*, 2010). Para essa abordagem é necessário que se tenha conhecimento dos mecanismos de desenvolvimento das transformações celulares e a capacidade de manipular o meio para conduzir os mecanismos embrionários em tecidos (MURPHY; ATALA, 2014). Já os mini tecidos são caracterizados como o menor componente estrutural e funcional de um tecido. Essa abordagem é utilizada para reproduzir com precisão unidades de tecidos funcionais para criação de *organ-on-a-chip* (YANG *et al.*, 2021) – plataformas miniaturizadas de células cultivadas em chips microfluídicos – para testes de drogas e vacinas e para modelos *in vitro* de doenças (MURPHY; ATALA, 2014).

Do ponto de vista das técnicas de bioimpressão 3D existentes, tem-se alguns dos processos que já são usuais na impressão 3D e que utilizam material polimérico como matéria-prima, com adaptações e melhorias para atender as necessidades dos trabalhos com material biológico. Entre essas técnicas temos a bioimpressão a jato de tinta, bioimpressão assistida por laser, bioimpressão por extrusão, esteriolitografia e bioimpressão magnética. Esses processos podem ser utilizados de forma isolada ou em conjunto entre si e com outras práticas para alcançar o objetivo de fabricação de tecido (MATAI *et al.*, 2020). A Figura 1 mostra o esquema das técnicas de bioimpressão mais conhecidas e detalhadas abaixo.



Fonte - Murphy e Atala. Adaptado (2014)

Figura 1. Componentes básicos dos sistemas das técnicas de bioimpressão mais utilizadas. (a) Bioimpressão a jato de tinta. (b) Bioimpressão por microextrusão. (c) Bioimpressão assistida por laser

A bioimpressão a jato de tinta é a técnica mais amplamente conhecida, derivada de impressoras jato de tinta bidimensionais convencionais disponíveis comercialmente (MURPHY; ATALA, 2014). Inicialmente, as tentativas de utilização da técnica não foram bem sucedidas, pois o material biológico acabava morrendo ao entrar em contato com a plataforma de deposição por conta da sua secagem instantânea (KAČAREVIĆ *et al.*, 2018). Para mitigar o problema adotou-se o encapsulamento das células em polímeros altamente hidratados, como o polietilenoglicol (PEG) e o poliactato de vinila (PVA), mantendo a integridade do material biológico (COSTA, 2021). Na bioimpressão a jato de tinta, são depositados volumes controlados de líquido em posições predefinida, a partir de energia térmica ou piezoelétrica. O processo que utiliza a energia térmica é caracterizado pelo aquecimento da biotinta, o que forma uma bolha dentro do cabeçote de impressão e gera o aumento da pressão interna no mesmo. A temperatura de aquecimento varia entre 200 °C e 300 °C, não prejudicando a integridade das células (MURPHY; ATALA, 2014) por se tratar de um aquecimento localizado e que dura pouco tempo (KAČAREVIĆ *et al.*, 2018), sendo o efeito colateral benigno nas células durante o processo de impressão e tendo potencial para transfecção simultânea de genes e para adição de drogas (CUI *et al.*, 2012). Já o processo que utiliza energia piezoelétrica é caracterizado pela formação de vibrações acústicas por um atuador piezoelétrico, o que permite a saída de biotinta pelo bocal de impressão (MURPHY; ATALA, 2014). A libertação da biotinta pelo bocal ocorre quando a energia cinética gerada pelo cristal é superior à energia de superfície necessária para formar uma gotícula (COSTA, 2021). É um processo não ideal para biotinta com alta concentração e viscosidade, pois isso pode amortecer as ondas acústicas, o que dificulta a formação e saída da gotícula de material (KAČAREVIĆ *et al.*, 2018). A técnica de bioimpressão a jato de tinta é um processo econômico e de ampla disponibilidade, além de permitir altas velocidades de impressão com alta resolução – 50 µm (COSTA, 2021) (KAČAREVIĆ *et al.*, 2018). A bioimpressão assistida por laser é menos utilizada, em comparação a outras técnicas, como a bioimpressão a jato ou a microextrusão. O sistema de bioimpressão assistida por laser consiste de uma fonte de laser pulsátil, uma fita e um substrato receptor (MURPHY; ATALA, 2014). A fita é composta por uma camada de vidro, que permite a passagem de radiação com determinado comprimento de onda, uma camada fina de metal, que absorve a energia, e uma camada que de biotinta. O processo baseia-se na incidência do laser pulsátil sobre a fita dadora, o que faz com que ocorra um aumento de pressão. Este aumento permite a formação de uma gotícula de biotinta que será depositada no substrato, formando o modelo 3D (COSTA, 2021). Apesar de ser uma técnica de custo elevado, principalmente na fonte de laser, e da complexidade em controlar o feixe (PEDDE *et al.*, 2017), a bioimpressão assistida a laser apresenta algumas vantagens, como a alta viabilidade de células, possui a capacidade de posicionar vários tipos de células com um alto grau de precisão (KAČAREVIĆ *et al.*, 2018) – 10 µm – e a ausência de um bocal nos equipamentos específicos, o que evita o acúmulo de material biológico que acontece em outras técnicas (COSTA, 2021).

A bioimpressão por microextrusão é uma técnica amplamente conhecida na MA e que foi adaptada para seu uso na biofabricação. O processo consiste na distribuição e manipulação de materiais com temperatura controlada (MURPHY; ATALA, 2014), utilizando fontes de pressão, pneumática ou mecânica, o que promove a saída da biotinta através de um bico de impressão, resultando em filamentos cilíndricos constituídos por um aglomerado de células viáveis (COSTA, 2021). O material extrudado é depositado camada após camada, com um volume que pode ser controlado ajustando a taxa de fluxo ou a pressão aplicada pela fonte, dando origem modelos 3D estruturados com formato predefinidos a partir de modelo virtual (PEDDE *et al.*, 2017). Para garantir estruturas biofabricadas estáveis e a viabilidade celular, os parâmetros de impressão devem ser cuidadosamente selecionados e combinados. Ao contrário da bioimpressão a jato de tinta, na bioimpressão por microextrusão podem ser utilizadas biotintas com alta viscosidade e alta concentração (MATAI *et al.*, 2020), resultando em estruturas com elevada densidade celular (DERAKHSHANFAR *et al.*, 2018). Os equipamentos utilizados na bioimpressão por microextrusão podem

derivar de equipamentos convencionais disponíveis no mercado (PEDDE *et al.*, 2017), como impressoras 3D que utilizem a tecnologia Fused deposition modeling (FDM) de MA, sendo realizada as modificações necessárias. Isso pode resultar na redução de custos envolvidos na escolha da técnica. Algumas limitações estão associadas a bioimpressão por extrusão, como a tendência ao entupimento do bico (PEDDE *et al.*, 2017), baixa resolução – 10 µm – e baixa velocidade de fabricação, sendo interessante o uso de estratégias como a preferência por materiais de alta tecnologia (KAČAREVIĆ *et al.*, 2018) ou até de solventes na saída do bico para evitar obstruções (PEDDE *et al.*, 2017). Apesar disso, é uma técnica com aplicação já estabelecida e bastante utilizada na fabricação de vários tipos de tecidos, como válvulas aórticas, árvores vasculares ramificadas e modelos de tumores (MURPHY; ATALA, 2014). Processos básicos de biofabricação tem início na geração do modelo virtual que se deseja reproduzir. Isso pode ser feito a partir de dados obtidos em exames de imagem e com a utilização de ferramentas de design, processamento de arquivos e as abordagens centrais, citadas anteriormente – biomimética, auto-montagem autônoma e blocos de construção de mini tecidos. Em seguida, é realizada a seleção dos materiais e a origem do material biológico com base na aplicação e função do tecido a ser fabricado. Os materiais de encapsulamento podem ser naturais, como o ácido hialurônico, e agarose e o alginato, podem ser sintéticos, como o polivinilpirrolidona (PVP), o policaprolactona (PCL) e o polietilenoglicol (PEG), ou compósitos, formados por um conjunto de materiais. As fontes celulares pode ser alogênicas, proveniente de outro indivíduo, ou autólogas, proveniente do próprio indivíduo. Para fabricação é selecionada a técnica de bioimpressão 3D, de acordo com o tipo e aplicação do tecido e com as características físicas e biomecânicas da biotinta. Feito isso, o tecido biofabricado é destinado a aplicação prevista – testes *in vitro* e estudos laboratoriais ou implante em organismo vivo (MURPHY; ATALA, 2014) (MATAI *et al.*, 2020). Iniciada em 2019, a pandemia causada pelo novo coronavírus recebeu e continua recebendo atenção mundial, em decorrência da gravidade da doença que atingiu 244.514.420 de pessoas e ocasionou mais de 4 milhões de mortes em todo o mundo (COVID-19 MAP - JOHNS HOPKINS CORONAVIRUS RESOURCE CENTER, [s.d.]). Nesse contexto atual, a bioimpressão 3D, bem como as técnicas tradicionais de MA, foram e continuam sendo fortes aliadas. O poder de avanço e as graves consequências causadas pela doença trouxeram a necessidade de surgimento de ações alternativas e eficazes para o combate. A utilização da MA se deu desde a fabricação de protetores faciais, cotonetes nasais, máscaras respiratórias e componentes de ventilação (BANGA *et al.*, 2022) até biofabricações pulmonares para estudo dos mecanismos de infecção da doença e para o desenvolvimento de tratamentos e vacinas. As estratégias de fabricação de modelos 3D de tecidos para estudo de mecanismos de ação de doenças infecciosas, como a COVID-19, mostraram-se mais vantajosas em comparação às técnicas convencionais de cultura de células (IMAMURA *et al.*, 2015) (DE MELO *et al.*, 2021). Além de substituir os modelos 2D convencionais, os modelos de bioimpressão 3D substituem também os modelos animais. Ele supera problemas como a diferença entre a biologia animal e a humana e a falta de interação celular em modelos 2D. Dessa forma, as chances de falhas em testes clínicos são reduzidas e um cenário mais realista é reproduzido (SINGH *et al.*, 2020).

A Empresa norte americana de Biotecnologia Viscient Biosciences, especializada no desenvolvimento de medicamentos em diversas áreas terapêuticas a partir da utilização de cultura celular 3D, trabalharam na criação de um tecido pulmonar bioimpresso para testar o potencial de terapias para combate a COVID-19, com o objetivo de acelerar os desenvolvimentos das mesmas (USING BIOPRINTED TISSUE MODELS TO TEST DRUGS AGAINST DISEASES INCLUDING COVID-19 | TECHNOLOGY NETWORKS, [s.d.]). Em 2020, a startup Allevi criou modelos 3D de pulmões para o estudo da COVID-19, com o objetivo de investigar os mecanismos de infecção do vírus e para identificar possíveis formas de bloqueá-lo. Os estudos foram realizados pelos cientistas do Wistar Institute, instituição de pesquisa em Ciências Biológicas (ALLEVI INC. AND THE WISTAR INSTITUTE COLLABORATE ON 3D

BIOPRINTING PROJECT TO ADVANCE COVID-19 RESEARCH - ALLEVI, [s.d.]). Foi realizada uma busca inicial com o termo de busca “(3d bioprinting OR bioprinting) AND (covid)”. No Google Acadêmico (GOOGLE ACADÊMICO, 2021) foram encontrados 1.850 resultados. Esses resultados apontam para o olhar dos pesquisadores na realização de estudos com o objetivo de utilizar a bioimpressão 3D como aliada para melhorar a compreensão de um problema atual e busca de soluções, além de demonstrar a relevância do tema e a aplicabilidade da tecnologia. Esse trabalho apresenta uma revisão geral sobre a tecnologia de bioimpressão 3D, destacando sua origem, suas características e aplicabilidade, as técnicas mais comumente utilizadas e um panorama de uma das principais aplicações na área da saúde. A realização dessa revisão justifica-se pela relevância do assunto, tendo em vista o seu potencial e versatilidade de utilização da tecnologia para as mais diversas aplicações e necessidade de aprofundamento em soluções alternativas. Esse fato é representado pelos resultados obtidos durante as pesquisas realizadas, percebendo-se a necessidade de se abordar cada vez mais o tema, principalmente no cenário nacional.

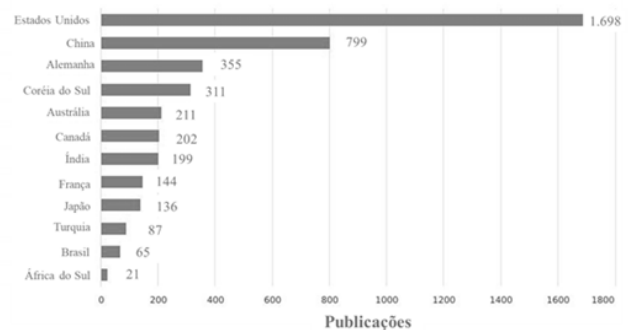
MATERIAIS E MÉTODOS

Os métodos científicos são um fator chave em qualquer pesquisa científica, pois são usados para realizar pesquisas e coletar dados relevantes para descobrir novos conhecimentos científicos (KOVÁČÍČ-POPOVIĆ, 2021). O método científico permite obter conhecimento científico através da aplicação de uma série de princípios, regras e procedimentos. Toda pesquisa científica tem objetivos ordenados, e para alcançá-los se faz necessário o uso de métodos científicos e definir objetivos, além de organizar sistematicamente a apresentação metodológica do problema, reforçando a justificativa de abordagem e estudo do tema. A pesquisa científica é caracterizada, basicamente, pela escolha do tema – seguida da justificativa –, execução operacional da busca bibliográfica, pela organização do material coletado, pela análise e discussão dos resultados obtidos e pela elaboração de um relatório final acerca do tema. O presente estudo é classificado como uma pesquisa bibliográfica básica, exploratória e de abordagem qualitativa descritiva. Para tal, os seguintes passos foram seguidos: (1) Definição dos parâmetros de pesquisa, (2) Realização da pesquisa e revisão de resultados e (3) Análise dos dados coletados. Foi realizado um levantamento bibliográfico na literatura científica mundial, a partir do compilado de trabalhos publicados, utilizando bases de dados indexadas – Scopus®, Web of Science, ScienceDirect e Ei Compendex – com o objetivo de reunir conceitos básicos apresentar as técnicas e características existentes na tecnologia e avaliar o cenário mundial sobre tema. No primeiro passo da pesquisa foram definidas as palavras-chave, operadores booleanos e as combinações entre elas. Como estratégia de busca, foi usada a busca avançada, com palavra-chave individualizada e agrupada nos campos de título, resumo e palavras-chave. O levantamento de publicações científicas anteriores utilizados nesse trabalho foi realizado utilizando as seguintes palavras-chave e operadores booleanos: “(3d bioprinting OR bioprinting)”, “(3d bioprinting OR bioprinting) AND (tissue engineering)” e “(3d bioprinting OR bioprinting) AND (covid)”. Após realizadas a as primeiras buscas e a análise inicial dos resultados obtidos, percebeu-se a necessidade de se utilizar outras bases de dados além das utilizadas inicialmente e também de utilizar as ferramentas de análise de resultados da Scopus® e da coleção principal da Web of Science, o que contribuiu para observar o cenário geral de publicações sobre o tema e outras informações relevantes. Os gráficos e dados presentes na próxima seção foram extraídos dessas ferramentas.

RESULTADOS

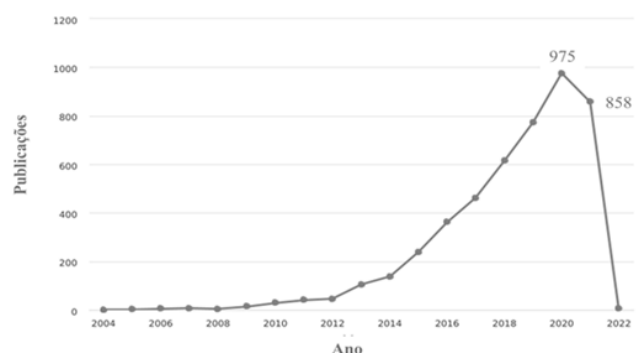
Como citado na seção anterior, para as buscas foi realizada, inicialmente, pesquisa dos termos selecionados no Google Acadêmico (GOOGLE ACADÊMICO, 2021), para ter uma visão ampla do tema.

Em seguida, foram utilizadas bases de dados indexadas: Scopus®, Web of Science, ScienceDirect e Ei Compendex. Na busca utilizando as palavras-chave associadas ao operador booleano “bioprinting OR 3d bioprinting” realizada na coleção principal da base de dados de periódicos científicos Web of Science (PESQUISA DE DOCUMENTO - COLEÇÃO PRINCIPAL DA WEB OF SCIENCE, [s.d.]) um total de 3.323 resultados foram encontrados, sendo o mais antigo de 2004, e 2020 e 2021 sendo os anos com maior número de publicações entre as encontradas, representando 43,34 % do total. Para o mesmo termo anterior, foram encontrados 4.024 resultados na base de dados de periódicos científicos ScienceDirect (SCIENCEDIRECT.COM | SCIENCE, HEALTH AND MEDICAL JOURNALS, FULL TEXT ARTICLES AND BOOKS., [s.d.]), sendo os primeiros de 1997. Já na base Scopus (SCOPUS - DOCUMENT SEARCH | SIGNED IN, [s.d.]), a busca utilizando também o mesmo termo de pesquisa retornou 4.679 resultados. A ferramenta de análise de resultados da plataforma Scopus foi utilizada para observar o cenário geral de publicações sobre o tema e informações relevantes, assim como a Figura 2 e a Figura 3, que trazem dados sobre alguns países que produzem conteúdo científico e os anos de publicação, respectivamente. Do total de resultados encontrados, 2.569 trabalhos – 54,90 % do total – se tratam de artigos publicados em periódicos, enquanto 1.284 – 24,40 % do total – são revisões. Esses dois tipos de publicações foram as principais utilizadas para escrita da revisão da literatura.



Fonte - Scopus – Document Search (2021) Adaptado

Figura 2. Publicações por País ou região a partir de pesquisa realizada utilizando o termo “bioprinting OR 3d bioprinting”. Os Estados Unidos é o país com maior número de publicações, representando 36,29 % do total. As publicações do Brasil sobre o tema representam 1,39 %

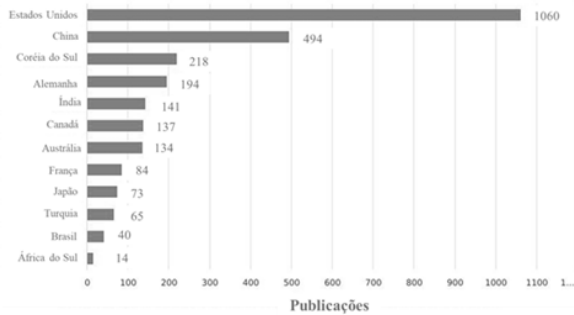


Fonte - Scopus – Document Search (2021) Adaptado

Figura 3. Publicações por ano a partir de pesquisa realizada utilizando o termo “bioprinting OR 3d bioprinting”. Os anos de 2020 e 2021 concentraram a maior quantidade de publicações, representando 39,18 % do total

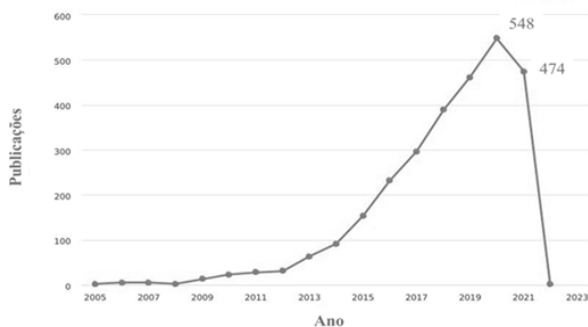
Na busca utilizando as palavras-chave associadas ao operadores booleanos “(3d bioprinting OR bioprinting) AND (tissue engineering)” realizada na coleção principal da base de dados de periódicos científicos Web of Science (PESQUISA DE DOCUMENTO - COLEÇÃO PRINCIPAL DA WEB OF SCIENCE, [s.d.]) um total de 2.940 resultados foram encontrados, sendo o mais antigo de 2005, e 2020 e 2021 sendo os anos com maior número de publicações entre as encontradas, representando 43,57 % do total.

Para o mesmo termo anterior, foram encontrados 3.338 resultados na base de dados de periódicos científicos ScienceDirect (SCIENCEDIRECT.COM | SCIENCE, HEALTH AND MEDICAL JOURNALS, FULL TEXT ARTICLES AND BOOKS., [s.d.]), sendo os primeiros de 2003. Já na base Scopus (SCOPUS - DOCUMENT SEARCH | SIGNED IN, [s.d.]), a busca utilizando também o mesmo termo de pesquisa retornou 2.817 resultados. A ferramenta de análise de resultados da plataforma Scopus foi utilizada para observar o cenário geral de publicações sobre o tema e informações relevantes, assim como a Figura 4 e a Figura 5, que trazem dados sobre alguns países que produzem conteúdo científico e os anos de publicação, respectivamente. Do total de resultados encontrados, 1.445 trabalhos – 51,30 % do total – se tratam de artigos publicados em periódicos, enquanto 917 – 32,60 % do total – são revisões.



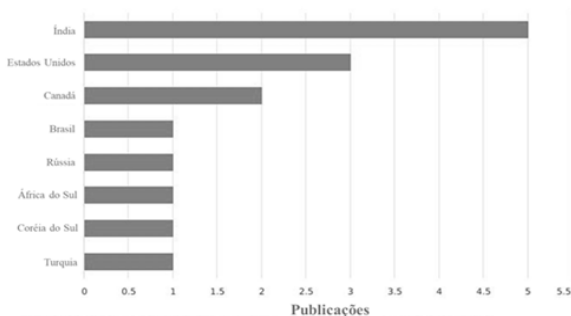
Fonte - Scopus – Document Search (2021) Adaptado.

Figura 4. Publicações por País ou região a partir de pesquisa realizada utilizando o termo “(3d bioprinting OR bioprinting) AND (tissue engineering)”. Os Estados Unidos é o país com maior número de publicações, representando 37,63 % do total. As publicações do Brasil sobre o tema representam 1,42 %



Fonte - Scopus – Document Search (2021) Adaptado.

Figura 5. Publicações por ano a partir de pesquisa realizada utilizando o termo “(3d bioprinting OR bioprinting) AND (tissue engineering)”. Os anos de 2020 e 2021 concentraram a maior quantidade de publicações, representando 36,28 % do total.



Fonte - Scopus – Document Search (2021) Adaptado.

Figura 6. Publicações por País ou região a partir de pesquisa realizada utilizando o termo “(3d bioprinting OR bioprinting) AND (covid)”. A Índia e os Estados Unidos são os países com maior número de publicações, representando, respectivamente, 37,63 % e 14,29 % do total. As publicações do Brasil sobre o tema representam 4,76 %.

Na busca utilizando as palavras-chave associadas aos operadores booleanos “(3d bioprinting OR bioprinting) AND (covid)” realizada na coleção principal da base de dados de periódicos científicos Web of Science (PESQUISA DE DOCUMENTO - COLEÇÃO PRINCIPAL DA WEB OF SCIENCE, [s.d.]) um total de 8 resultados foram encontrados, sendo a primeira publicação de 2020 e 2021 sendo o ano com maior número de publicações entre as encontradas, representando 87,50 % do total. Para o mesmo termo anterior, foram encontrados 103 resultados na base de dados de periódicos científicos ScienceDirect (SCIENCEDIRECT.COM | SCIENCE, HEALTH AND MEDICAL JOURNALS, FULL TEXT ARTICLES AND BOOKS., [s.d.]), sendo os primeiros de 2020. Já na base Scopus (SCOPUS - DOCUMENT SEARCH | SIGNED IN, [s.d.]), a busca utilizando também o mesmo termo de pesquisa retornou 21 resultados. A ferramenta de análise de resultados da plataforma Scopus foi utilizada para observar o cenário geral de publicações sobre o tema e informações relevantes, assim como a Figura 6, que traz dados sobre alguns países que produziram conteúdo científico. Do total de resultados encontrados, 11 trabalhos – 52,40 % do total – se tratam de artigos publicados em periódicos, enquanto 6 – 28,60 % do total – são revisões.

Perspectivas Futuras

As urgentes demandas mundiais para o surgimento de novas formas de se abordar problemas já existentes são uma realidade nos mais diversos setores. E na área médica são seria diferente. Soluções alternativas são cada vez mais necessárias. Uma série de iniciativas e estudos vem surgindo ao redor do mundo, mas ainda há muito a ser feito com o objetivo de superar os desafios que a tecnologia ainda enfrenta. A bioimpressão 3D abriu novas possibilidades de aplicações na engenharia tecidual e na medicina regenerativa, permitindo abordagens muito mais complexas e realistas. Os conceitos detalhados nesse estudo, bem como os exemplos de utilização bem sucedidos relatam o potencial da tecnologia de bioimpressão. As informações apresentadas aqui podem servir de suporte e gancho para desenvolvimento de trabalhos e pesquisas nacionais sobre o tema, gerando conhecimento científico e tornando a tecnologia de bioimpressão cada vez mais acessível, além de contribuir com o cenário científico mundial. Vale ressaltar o quão multidisciplinar esse tema é, podendo envolver trabalhos e pesquisas das mais diversas áreas, o que aumenta as possibilidades. Futuros trabalhos podem ser desdobrados a partir deste para dar continuidade a outras vertentes desta pesquisa, como uma análise de outros dados dos trabalhos anteriores publicados, um mapeamento de patentes de bioimpressoras e sistemas de bioimpressão e um detalhamento sobre os biomateriais utilizados e suas propriedades. Apesar das pesquisas existentes e em andamento, uma série de desafios ainda precisam ser superados, avanços precisam surgir e, para isso, mais estudos precisam ser realizados.

CONCLUSÃO

A Bioimpressão é uma tecnologia emergente e que tem um enorme potencial para revolucionar a forma como são abordados e solucionados diversos problemas na área médica. Traz uma outra possibilidade para o desenvolvimento e teste de medicamentos e cosméticos, formulação de tratamentos personalizados para doenças específicas, estudo de mecanismos de ação de doenças, desenvolvimento de novos materiais para aplicações biológicas e, principalmente, para a medicina regenerativa. O principal objetivo da utilização da bioimpressão na medicina regenerativa está para além da simples substituição de tecidos danificados ou não funcionais, se tratando de possibilitar um sistema funcional, saudável, permanente e de funcionalidade adequada para determinada implantação. Os números observados nos dados coletados durante as diversas pesquisas realizadas ilustram alguns fatos, como o domínio de algumas regiões do ponto de vista de quantidade de publicações, a necessidade de estímulo e de produção de conhecimento científico sobre o tema em território nacional e, principalmente, os avanços nas pesquisas, em relação a quantidade de publicações, observados nos

últimos anos. Isso pode ser reflexo do cenário mundial, no qual temos demandas cada vez maiores para resolução e como forma de abordagem de situações que nos acompanham a tempos. Apesar de todas as vantagens relacionadas a adoção da tecnologia como forma alternativa de utilização nas aplicações biológicas, a bioimpressão ainda esbarra em alguns desafios. Entre eles estão os elevados custos de equipamentos específicos, consumíveis e manutenção de sistemas especializados, necessidade de mão de obra qualificada para trabalhar nos processos, definição e combinação de parâmetros adequados de biofabricação, a seleção correta de materiais. Por se tratar de técnicas para aplicação em seres vivos, os padrões regulamentários precisam ser respeitados e seguidos e toda utilização necessita de testes a longo prazo, com etapas bem definidas. Tendo em vista esses desafios, novos avanços precisam surgir – e tem surgido –, dando margem a estudos e pesquisas científicas sobre a tecnologia de bioimpressão.

Agradecimentos: O presente trabalho contou com o apoio do Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia da Bahia (IFBA) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB).

REFERENCES

- ALJOHANI, Waeljumah; ULLAH, Muhammad Wajid; ZHANG, Xianglin; YANG, Guang. Bioprinting and its applications in tissue engineering and regenerative medicine. *International Journal of Biological Macromolecules*, [S. l.], v. 107, n. PartA, p. 261–275, 2018. DOI: 10.1016/J.IJBIOMAC.2017.08.171.
- Allevi Inc. and the Wistar Institute Collaborate on 3D Bioprinting Project to Advance COVID-19 Research - Allevi. [s.d.]. Disponível em: <https://www.allevi3d.com/allevi-inc-and-the-wistar-institute-collaborate-on-3d-bioprinting-project-to-advance-covid-19-research/>. Acesso em: 1 nov. 2021.
- As previsões do Fórum Econômico Mundial sobre o futuro do trabalho. [s.d.]. Disponível em: <https://blog.foursales.com.br/as-previsoes-do-forum-economico-mundial-sobre-o-futuro-do-trabalho/>. Acesso em: 9 out. 2021.
- BANGA, Harish Kumar; KUMAR, Rajesh; KALRA, Parveen; BELOKAR, R. M.; SAXENA, Somya. Use of Additive Manufacturing in the Battle Against COVID-19. *Lecture Notes in Bioengineering*, [S. l.], p. 167–177, 2022. DOI: 10.1007/978-981-33-6703-6_9. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-33-6703-6_9. Acesso em: 31 out. 2021.
- COSTA, João Pedro Ferraz. Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Bioimpressão 4D: Aplicações e Perspetivas Futuras”. Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Bioimpressão 4D: Aplicações e Perspetivas Futuras”, [S. l.], 2021. Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/93108>. Acesso em: 11 out. 2021.
- COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. [s.d.]. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Acesso em: 27 out. 2021.
- CUI, Xiaofeng; BOLAND, Thomas; D.D’LIMA, Darryl; K. LOTZ, Martin. Thermal Inkjet Printing in Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, [S. l.], v. 6, n. 2, p. 149–155, 2012. DOI: 10.2174/187221112800672949.
- DE MELO, Bruna A. G.; BENINCASA, Julia C.; CRUZ, Elisa M.; MARICATO, Juliana Terzi; PORCIONATTO, Marimelia A. 3D culture models to study SARS-CoV-2 infectivity and antiviral candidates: From spheroids to bioprinting. *Biomedical Journal*, [S. l.], v. 44, n. 1, p. 31–42, 2021. DOI: 10.1016/j.bj.2020.11.009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.11.009>.
- DERAKHSHANFAR, S.; MBELECK, R.; XU, K.; ZHANG, X.; XING, M.; ZHONG, W. 3D bioprinting for biomedical devices and tissue engineering: A review of recent trends and advances. *J. [S. l.]*, v. 3, n. 2, 2018. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2017.11.008.
- FONTELLES, Mauro José; SIMÕES, Marilda Garcia; FARIAS, Samantha Hasegawa; GARCIA, Renata; FONTELLES, Simões. METODOLOGIA DA PESQUISA CIENTÍFICA: DIRETRIZES PARA A ELABORAÇÃO DE UM PROTOCOLO DE PESQUISA 1 SCIENTIFIC RESEARCH METHODOLOGY: GUIDELINES FOR ELABORATION OF A RESEARCH PROTOCOL. [S. l.], [s.d.].
- GOLDSTEIN, Todd A.; EPSTEIN, Casey J.; SCHWARTZ, John; KRUSH, Alex; LAGALANTE, Dan J.; MERCADANTE, Kevin P.; ZELTSMAN, David; SMITH, Lee P.; GRANDE, Daniel A. Feasibility of bioprinting with a modified desktop 3d printer. *Tissue Engineering - Part C: Methods*, [S. l.], v. 22, n. 12, p. 1071–1076, 2016. DOI: 10.1089/ten.tec.2016.0286.
- Google Acadêmico. 2021. Disponível em: <https://scholar.google.com/>. Acesso em: 9 out. 2021.
- IMAMURA, Yoshinori *et al.* Comparison of 2D- and 3D-culture models as drug-testing platforms in breast cancer. *Oncology Reports*, 2015. DOI: 10.3892/or.2015.3767.
- JAKAB, Karoly; NOROTTE, Cyrille; MARGA, Françoise; MURPHY, Keith; VUNJAK-NOVAKOVIC, Gordana; FORGACS, Gabor. Tissue engineering by self-assembly and bioprinting of living cells. *Biofabrication*, [S. l.], v. 2, n. 2, 2010. DOI: 10.1088/1758-5082/2/2/022001.
- KAČAREVIĆ, Željka P.; RIDER, Patrick M.; ALKILDANI, Said; RETNASINGH, Sujith; SMEETS, Ralf; JUNG, Ole; IVANIŠEVIĆ, Zrinka; BARBECK, Mike. An introduction to 3D bioprinting: Possibilities, challenges and future aspects. *Materials*, [S. l.], v. 11, n. 11, 2018. DOI: 10.3390/ma11112199.
- KHAIRUZZAMAN, Akm; REVIEWER, Senior. 3D Printing in Drug Development & Emerging Health Care. [S. l.], [s.d.]. Disponível em: www.fda.gov. Acesso em: 11 out. 2021.
- KOVAČIĆ-POPOVIĆ, Anita. Scientific method as the foundation of scientific research. *International Review*, [S. l.], n. 1–2, p. 13–17, 2021. DOI: 10.5937/intrev2102013k.
- MALDA, Jos; VISSER, Jetze; MELCHELS, Ferry P.; JÜNGST, Tomasz; HENNINK, Wim E.; DHERT, Wouter J. A.; GROLL, Jürgen; HUTMACHER, Dietmar W. 25th anniversary article: Engineering hydrogels for biofabrication. *Advanced Materials*, [S. l.], v. 25, n. 36, p. 5011–5028, 2013. DOI: 10.1002/adma.201302042.
- MATAI, Ishita; KAUR, Gurvinder; SEYEDSALEHI, Amir; MCCLINTON, Aneesah; LAURENCIN, Cato T. Progress in 3D bioprinting technology for tissue/organ regenerative engineering. *Biomaterials*, [S. l.], v. 226, p. 119536, 2020. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.119536. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119536>.
- MURPHY, Sean V.; ATALA, Anthony. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nature Biotechnology*, [S. l.], v. 32, n. 8, p. 773–785, 2014. DOI: 10.1038/nbt.2958.
- NAKAMURA, M.; IWANAGA, S.; HENMI, C.; ARAI, K.; NISHIYAMA, Y. Biomaterials and biomaterials for future developments of bioprinting and biofabrication. *Biofabrication*, [S. l.], v. 2, n. 1, 2010. DOI: 10.1088/1758-5082/2/1/014110.
- NING, Liqun; GIL, Carmen J.; HWANG, Boeun; THEUS, Andrea S.; PEREZ, Lilanni; TOMOV, Martin L.; BAUSER-HEATON, Holly; SERPOOSHAN, Vahid. Biomechanical factors in three-dimensional tissue bioprinting. *Applied Physics Reviews*, [S. l.], v. 7, n. 4, 2020. DOI: 10.1063/5.0023206. Disponível em: <https://doi.org/10.1063/5.0023206>.
- OZBOLAT, Ibrahim T.; YU, Yin. Bioprinting Toward Organ Fabrication: Challenges and Future Trends. *Bioprinting Toward Organ Fabrication: Challenges and Future Trends. IEEE Trans Biomed Eng.* [S. l.], v. 60, n. November, p. 691–699, 2015. DOI: 10.1109/TBME.2013.2243912.
- PEDDE, R. Daniel *et al.* Emerging Biofabrication Strategies for Engineering Complex Tissue Constructs. *Advanced Materials*, [S. l.], v. 29, n. 19, p. 1–27, 2017. DOI: 10.1002/adma.201606061.
- Pesquisa de documento - Coleção principal da Web of Science. [s.d.]. Disponível em: <https://www.webofscience.ez1.periodicos.capes.gov.br/wos/woscc/basic-search>. Acesso em: 9 out. 2021.
- SAYGILI, Ecem; DOGAN-GURBUZ, Asli Aybike; YESIL-CELIK TAS, Ozlem; DRAZ, Mohamed S. 3D bioprinting: A powerful tool to leverage tissue engineering and microbial systems. *Bioprinting*, [S. l.], v. 18, n. October 2019, p. e00071, 2020. DOI: 10.1016/j.bprint.2019.e00071. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bprint.2019.e00071>.

- ScienceDirect.com | Science, health and medical journals, full text articles and books. [s.d.]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/>. Acesso em: 9 out. 2021.
- Scopus - Document search | Signed in. [s.d.]. Disponível em: <https://www.scopus.com/search/form.uri?display=basic#basic>. Acesso em: 21 out. 2021.
- SINGH, Anurag Kumar; MISHRA, Gaurav; MAURYA, Anand; KULKARNI, Giriraj T.; AWASTHI, Rajendra. Biofabrication: An interesting tool to create in vitro model for COVID-19 drug targets. *Medical Hypotheses*, [S. l.], v. 144, n. May, p. 110059, 2020. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110059. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110059>.
- Spritam. [s.d.]. Disponível em: <https://www.spritam.com/#/patient>. Acesso em: 11 out. 2021.
- SUNDARAMURTHI, Dhakshinamoorthy; RAUF, Sakandar; HAUSER, Charlotte A. E. 3D bioprinting technology for regenerative medicine applications. *International Journal of Bioprinting*, [S. l.], v. 2, n. 2, p. 9–26, 2016. DOI: 10.18063/IJB.2016.02.010.
- Using Bioprinted Tissue Models To Test Drugs Against Diseases Including COVID-19 | Technology Networks. [s.d.]. Disponível em: <https://www.technologynetworks.com/drug-discovery/blog/using-bioprinted-tissue-models-to-test-drugs-against-diseases-including-covid-19-333489>. Acesso em: 31 out. 2021.
- What is biomimicry? Definition and examples of biomimicry. [s.d.]. Disponível em: <https://youmatter.world/en/definition/definitions-what-is-biomimicry-definition-examples/>. Acesso em: 11 out. 2021.
- YANG, Qingzhen; JU, Dapeng; LIU, Yan; LV, Xuemeng; XIAO, Zhanfeng; GAO, Bin; SONG, Fenhong; XU, Feng. Design of organ-on-a-chip to improve cell capture efficiency. *International Journal of Mechanical Sciences*, [S. l.], v. 209, n. June 2020, p. 106705, 2021. DOI: 10.1016/j.ijmecsci.2021.106705. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijmecsci.2021.106705>.
- YUN, Ye Eun; JUNG, Youn Jae; CHOI, Yeo Jin; CHOI, Ji Suk; CHO, Yong Woo. Artificial skin models for animal-free testing. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, [S. l.], v. 48, n. 2, p. 215–223, 2018. DOI: 10.1007/s40005-018-0389-1. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s40005-018-0389-1>.
