

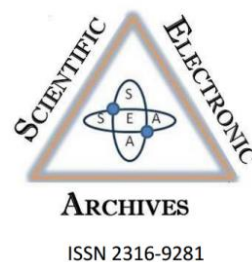
Scientific Electronic Archives

Issue ID: Sci. Elec. Arch. Vol. 17 (4)

Jul/Ago 2024

DOI: <http://dx.doi.org/10.36560/17420241931>

Article link: <https://sea.ufr.edu.br/SEA/article/view/1931>



Aplicações da bioimpressão 3D na criação de tecidos sintéticos para testes de fármacos e toxicidade: Revisão de literatura

Applications of 3D bioprinting in the creation of synthetic tissues for drug and toxicity tests: literature review

Corresponding author

Aleson Pereira de Sousa

Centro Universitário Maurício de Nassau João Pessoa

aleson_155@hotmail.com

Emmily Cristina Costa de Sousa

Centro Universitário Maurício de Nassau João Pessoa

Janine Martins dos Santos

Centro Universitário Maurício de Nassau João Pessoa

Kíssia Ellen dos Santos Gomes

Centro Universitário Maurício de Nassau João Pessoa

Nicole Felipe Pereira

Centro Universitário Maurício de Nassau João Pessoa

Vitória Caroline de Souza Pereira

Centro Universitário Maurício de Nassau João Pessoa

Resumo: A técnica de bioimpressão 3D possibilita a criação de estruturas complexas e precisas que replicam as características e funções dos tecidos naturais envolvendo a bioengenharia e a biofabricação. A bioimpressão permite a criação de tecidos heterogêneos, como pele, osso e cartilagem, abrindo novas possibilidades para tratamentos avançados e estudos de doenças. O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre as aplicações da bioimpressão 3D na criação de tecidos sintéticos para testes de fármacos e toxicidade. Para o desenvolvimento do trabalho, foi aplicado a metodologia descritiva, através da revisão de literatura por meio de pesquisas realizadas na plataforma Pubmed, SciELO e Medline, junto com a base de dados de artigos publicados entre 2010 e 2023. O processo de utilização da bioimpressão envolve a produção de "scaffolds", estruturas de suporte feitas de materiais biocompatíveis, que proporcionam um ambiente ideal para o crescimento celular. Essa abordagem não apenas tem aplicações médicas, mas também promete inovações na indústria da beleza, como o desenvolvimento de peles alternativas para testes de cosméticos. A bioimpressão também tem aplicações na indústria farmacêutica, permitindo o teste de medicamentos em tecidos humanos funcionais, reduzindo a dependência de modelos animais, melhorando a previsão de toxicidade e proporcionando respostas fisiologicamente mais relevantes. Apesar dos avanços, ainda existem limitações na resolução da bioimpressão e na criação de estruturas complexas. Superar esses obstáculos é crucial para o avanço clínico da bioimpressão, tornando-a uma ferramenta valiosa na medicina do futuro.

Palavras-chave: bioengenharia, toxicidade, tecidos, medicamentos.

Abstract. The 3D bioprinting technique enables the creation of complex and precise structures that replicate the characteristics and functions of natural tissues involving bioengineering and biofabrication. Bioprinting allows the creation of heterogeneous tissues such as skin, bone and cartilage, opening up new possibilities for advanced treatments and

disease studies. The present study aimed to carry out a literature review on the applications of 3D bioprinting in the creation of synthetic tissues for drug and toxicity testing. To develop the work, a descriptive methodology was applied, through a literature review through research carried out on the Pubmed, SciELO and Medline platforms, together with the database of articles published between 2010 and 2023. The process of using bioprinting involves the production of "scaffolds", support structures made of biocompatible materials, which provide an ideal environment for cell growth. This approach not only has medical applications, but also promises innovations in the beauty industry, such as the development of alternative skins for cosmetic testing. Bioprinting also has applications in the pharmaceutical industry, enabling drug testing in functional human tissues, reducing dependence on animal models and improving toxicity prediction. Providing more physiologically relevant answers. Despite advances, there are still limitations in the resolution of bioprinting and the creation of complex structures. Overcoming these obstacles is crucial to the clinical advancement of bioprinting, making it a valuable tool in the medicine of the future.

Keywords: bioengineering, toxicity, tissues, medicines.

Introdução

No mundo atual, a tecnologia tem evoluído de maneira incrivelmente rápida, e essas inovações têm sido constantes. Diversas áreas foram impactadas com os avanços tecnológicos, sendo aplicados para aprimorar setores como transporte, comunicação, educação, saúde, meio ambiente, entre outros (BARROS et al., 2021).

Na saúde, a tecnologia se tornou um fator importante para aprimorar o diagnóstico e o tratamento de diversas doenças, além de auxiliar na reabilitação de possíveis consequências, trazendo avanços significativos, permitindo o desenvolvimento de novos procedimentos, medicamentos e terapias (SANTOS; FROTA; MARTINS, 2016; BARROS et al., 2021).

Pode ser destacado como uma das grandes evoluções tecnológicas o uso de impressão 3D, um mecanismo amplamente utilizado na produção de dispositivos médicos, customização de medicamentos, aperfeiçoamento de implantes e próteses personalizadas, tecidos e órgãos, dando espaço para bioimpressão 3D que é uma tecnologia capaz de fabricar efeitos complexos na biomedicina (CORDEIRO et al., 2020).

Tais avanços são possíveis graças aos investimentos feitos em pesquisa e desenvolvimento, e às inovações surgidas a partir delas que têm transformado a nossa vida em função de sua amplitude e impacto na rapidez, eficiência e eficácia dos sistemas que definem e constroem a sociedade moderna (AMARAL et al., 2020).

Atualmente, a bioimpressão 3D e a bioengenharia são campos em constante expansão na ciência e tecnologia. Essas técnicas apresentam uma ampla aplicabilidade em diversas áreas da medicina regenerativa e engenharia de tecidos, proporcionando a produção de tecidos ósseo, cartilaginoso, hepático, cardíaco, neural, epitelial, pulmonar, pancreático, vascular, entre outros. (OZBOLAT; PENG; OZOBOLAT, 2016).

Por sua vez, a bioengenharia é interdisciplinar, combinando engenharia, biologia, física e química para desenvolver soluções inovadoras em saúde humana, agricultura, meio ambiente e biotecnologia. Esse campo científico se concentra na aplicação de métodos e técnicas de engenharia, medicina e biologia para criar projetos e soluções em sistemas biológicos, abrangendo próteses, diagnósticos, dispositivos médicos,

terapias genéticas e regenerativas (BORGES, 2023).

A aplicação da bioimpressão 3D tem sido explorada na área de testes de fármacos e toxicidade, fundamentais para garantir a segurança e eficácia de medicamentos. Ela permite a criação de tecidos sintéticos que reproduzem as características dos tecidos humanos, incluindo vascularização e complexidade celular. Esses tecidos podem ser utilizados para avaliar a toxicidade de novas substâncias químicas, examinar a eficácia de medicamentos e realizar estudos de dosagem (AMARAL et al., 2020).

Além disso, a bioimpressão 3D possibilita a produção de tecidos sintéticos personalizados com base nas informações genéticas de pacientes específicos. Isso viabiliza testes mais precisos e adaptados individualmente, reduzindo as reações adversas e otimizando os tratamentos. A aplicação dessa tecnologia também está sendo aplicada para criar modelos de câncer *in vitro* em laboratório, bioimpressos em 3D. Isso tem como objetivo contribuir para o avanço no entendimento e no desenvolvimento de novos medicamentos para essa doença (KNOWLTON et al., 2015).

Essa tecnologia vem a cada dia renovando as esperanças em novos procedimentos e soluções para diversos casos, entre eles o transplante de órgãos. O Brasil é o segundo país no mundo em número de transplantes, alcançando posição como um dos maiores sistemas públicos. Mesmo assim, ainda enfrenta dificuldades com a desproporção entre a oferta e a necessidade de órgãos (SILVA et al., 2019; DUTRA et al., 2021; CORDEIRO et al., 2020).

De acordo com o Instituto de Pesquisas com Células-Tronco – IPTC (2018), no Brasil os pesquisadores da Divisão de Tecnologias Tridimensionais (DT3T) do Centro de Tecnologia da Informação Renato Archer, uma das unidades de pesquisa do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação localizada em Campinas, estão investindo na bioimpressão de órgãos. Embora ainda nos estágios iniciais, espera-se que em menos de 20 anos a produção de órgãos humanos em laboratório para transplante seja possível (LIMA; GARCIA, 2020).

Porém, é importante ressaltar que essa tecnologia ainda está em estágios iniciais de

desenvolvimento e que a estrutura de um órgão requer complexos multicelulares que não podem ser alcançados por técnicas comuns (OZBOLAT; YU, 2013; VANELLI; MABA, 2020).

Essas técnicas ainda exigem estudos mais aprofundados para que novos avanços sejam possíveis, como a incorporação dos vários tipos de células para recapitulação da biologia dos órgãos, a integração da rede vascular das artérias e veias até os capilares, a funcionalidade a longo prazo, a integridade estrutural e mecânica similar aos tecidos originais e o custo relativamente elevado dos modelos capazes de combinar diferentes matérias primas (CORDEIRO et al., 2020).

Contudo, é uma proposta que está progredindo rapidamente e a intersecção entre o crescente interesse em pesquisas acadêmicas e a grande demanda por órgãos e tecidos no mercado está tornando cada vez mais provável a oferta de serviços especializados de produção de bioprodutos personalizados (COUTINHO, 2021).

O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre as aplicações da bioimpressão 3D na criação de tecidos sintéticos para testes de fármacos e toxicidade.

Contextualização e análise

O estudo trata-se de uma revisão de literatura com o intuito de abordar as aplicações da bioimpressão 3D na criação de tecidos sintéticos para testes de fármacos e toxicidade. A pesquisa foi realizada através de consultas nas principais bases de dados Pubmed, SciELO e Medline. Para a realização do presente trabalho foram utilizadas as palavras-chaves: bioimpressão 3D, bioengenharia, engenharia de tecidos, farmacotoxicidade, *3D bioprinting*, *bioengineering*, *tissue engineering*, *pharmacotoxicity*. Foram selecionados os artigos mais relevantes publicados entre 2010 e 2023, sem limitação de idiomas. Os artigos e livros que não estavam relacionados ao tema foram descartados. A organização e revisão dos dados proporcionaram uma base sólida para a discussão embasada em evidências científicas nesta revisão.

Bioimpressão 3D

A bioimpressão consiste na ideia de utilizar material vivo, na forma de tecidos biológicos ou cultura de células, com a finalidade de criar ou alterar órgãos, sistemas e estruturas tridimensionais. Ao contrário das impressoras 3D convencionais, essa técnica requer o controle de condições complexas para manter a sobrevivência das células, como ambiente estéril, temperatura, citotoxicidade, pressão da seringa injetora, e biocompatibilidade dos biomateriais utilizados. Esse processo permite a impressão de células, tecidos e medicamentos com material biológico (SAMPAIO, 2017).

Essa tecnologia se fundamenta na produção de tecidos biomiméticos, que permite a replicação exata de tecidos e órgãos específicos de

um indivíduo, na automontagem autônoma, que utiliza células embrionárias para criar microarquiteturas biológicas, e também em minitecidos que representam componentes estruturais e funcionais de um tecido (MURPHY; ATALA, 2014; SINGH et al., 2020).

Avanços na bioimpressão 3D estão revolucionando a área da biomedicina. Modelos convencionais, como ensaios *in vitro* e estudos de modelo animal *in vivo*, possuem limitações e não conseguem reproduzir totalmente as características críticas da fisiologia humana. A bioimpressão 3D permite a utilização de materiais biocompatíveis e componentes de suporte celular, que tem apresentado resultados promissores (TRIPATHI et al., 2023).

Avanços na bioimpressão 3D estão revolucionando a área da biomedicina. Modelos convencionais, uma das áreas em que a bioimpressão 3D tem se destacado é na reconstituição do microambiente do câncer. Através dessa tecnologia, é possível criar modelos tridimensionais que reproduzem fielmente as características do tumor, permitindo um melhor entendimento da doença e o desenvolvimento de terapias mais eficazes. Além disso, também tem sido utilizada na engenharia de tecidos, permitindo a produção de órgãos e tecidos artificiais que podem ser utilizados no desenvolvimento de terapias personalizadas. Outra aplicação é a triagem de drogas *in vitro* (Yi et al., 2021; TRIPATHI et al., 2023).

Segundo um estudo realizado por Ouyang et al. (2015), foi possível imprimir com sucesso células-tronco embrionárias usando um hidrogel em macroporos 3D. Os pesquisadores afirmam que esses resultados mostram um grande potencial para a produção em larga escala e controle de células-tronco, além de fabricar estruturas de tecidos vivos e realizar estudos de triagem de drogas.

Processo de bioimpressão 3D

De acordo com Vijayavenkataraman et al. (2018), o processo de bioimpressão pode ser dividido em três etapas principais: o pré-processamento, que é uma etapa primordial, onde dados relevantes são coletados e submetidos a tratamento. Incluindo informações sobre a geometria, propriedades físicas e outras características específicas do produto desejado. Os dados são então preparados para utilização no processo de fabricação, envolvendo a conversão de modelos 3D e otimização do design. Seguido do processamento, onde são feitas escolhas cruciais, como a seleção da tecnologia de fabricação e dos materiais adequados. Por fim, a etapa de pós-processamento é responsável pelo acabamento final do produto. Essa fase também abrange a preparação do produto para entrega ao consumidor, envolvendo especificidade adequada.

Biomateriais e bioprodutos

Biomaterial é qualquer combinação de substâncias, naturais ou sintéticas, que não sejam drogas ou fármacos, utilizadas em aplicações biomédicas para interagir com sistemas biológicos, tratando, aumentando ou substituindo tecidos, órgãos ou funções do corpo (PIRES; BIERHALZ; MORAES, 2015).

A escolha de um material para ser usado como biomaterial apresenta desafios em relação a suas características, principalmente a biocompatibilidade, que considera o efeito do ambiente orgânico no material e o efeito do material no organismo, assim como a biodegradabilidade, que se refere à capacidade do material de ser degradado ou solubilizado em fluídos (LIMA; GARCIA, 2020).

Para que um biomaterial apresente boas características, é necessário oferecer alta integridade e estabilidade mecânica, ser insolúvel no meio de cultura celular, biodegradável a uma taxa apropriada ao tecido em regeneração, não tóxico, não imunogênico e promover a adesão celular (VIJAYAVENKATARAMAN; LU; FUH, 2016).

Sendo assim, é esperado que os bioprodutos impressos mantenham sua forma, força estrutural e integridade durante o período projetado, e em alguns casos se biodegradem de acordo com a velocidade necessária para sua função. Além disso, é de extrema importância que o biomaterial seja facilmente fabricável, processado, acessível e comercialmente viável (VIJAYAVENKATARAMAN; LU; FUH, 2016).

Em relação às características químicas, os pontos cruciais que tornam um biomaterial aceitável para bioimpressão incluem a capacidade de sustentação das células durante a cultura a curto e longo prazo, a proliferação celular e as interações entre células e matriz extracelular (SOVÁNY et al., 2017).

Os biomateriais implantáveis podem ser divididos em quatro categorias com base em suas propriedades biológicas. Alguns são tóxicos e causam a morte das células ao redor do implante, enquanto outros não são tóxicos e causam a formação de tecido fibroso ao redor do implante. Os biomateriais bioativos despertam reconhecimento biológico e podem sofrer mudanças de fase, como transformações de precursores para sólidos. Por fim, existem os biomateriais não tóxicos e degradáveis, que permitem o crescimento de células saudáveis para substituir a matriz do biomaterial (PIRES; BIERHALZ; MORAES, 2015).

Existem dois tipos de bioprodutos que podem ser fabricados para implantação em seres vivos, os bioabsorvíveis, que são projetados para serem completamente absorvidos pelo organismo, e os não bioabsorvíveis, que têm integração permanente com os tecidos do paciente (SOVÁNY et al., 2017).

Os implantes bioabsorvíveis são subclassificados em biodegradáveis, que se degradam enquanto desempenham suas funções, e

bioativos, que oferecem um substrato para a adaptação do tecido do paciente e, após completar sua função, se degradam em produtos não tóxicos. Por outro lado, os implantes não bioabsorvíveis devem permanecer no paciente sem causar efeitos adversos locais ou sistêmicos (LIMA; GARCIA, 2020).

Os materiais utilizados incluem principalmente polímeros naturais ou sintéticos. Os polímeros naturais são semelhantes à matriz extracelular (ECM) humana e possuem bioatividade natural, o que os torna mais próximos da forma original. Exemplos desses polímeros naturais incluem alginato, gelatina, colágeno, quitosana, seda, fibrinogênio, ágar e outros polímeros biocompatíveis, que podem ser usados sozinhos ou combinados com outros polímeros para formar uma matriz adequada. Esses polímeros também são utilizados como componentes das biotintas (LIU et al., 2018).

Por outro lado, polímeros sintéticos como acrilonitrila butadieno estireno (ABS), poli (ácido lático) (PLA), poli (ácido glicólico) (PGA), poli (ácido lactídeo-co-glicólico) (PLGA), poliuretano (PU), poliamidas e vários hidrogéis poliméricos podem ser funcionalizados e moldados com propriedades específicas para atender a aplicações de bioimpressão (PANDEY et al., 2016; KUMAR et al., 2017; PUGLIESE et al., 2021).

Embora tenham desvantagens como baixa biocompatibilidade, produtos de degradação tóxicos e perda de propriedades mecânicas durante a degradação, os polímeros sintéticos ainda são amplamente utilizados para síntese (TRIPATHI et al., 2023).

É fundamental que esses materiais apresentem estabilidade tanto a longo quanto a curto prazo, devido à sua integração com as células. A estabilidade a longo prazo está relacionada à biocompatibilidade, enquanto a estabilidade a curto prazo é necessária para manter a integridade do material e garantir a correta formação de estruturas de tecido, como poros, canais e redes, até que a impressão seja realizada (TRIPATHI et al., 2023).

Técnicas de bioimpressão

A bioimpressão possibilita a deposição precisa de células em biomateriais, criando estruturas complexas por meio de uma impressora auxiliada por computador. Para isso, é necessário um ambiente propício para que as células se adaptem e sobrevivam ao processo de impressão e aos biomateriais utilizados. As principais técnicas de bioimpressão utilizadas são: jateamento de tinta, a laser e a base de extrusão do material (MURPHY; ATALA, 2014; TAMAY et al., 2019).

Quando se trata do método de jateamento de tinta, uma de suas principais vantagens é sua capacidade de alta resolução, com uma alta velocidade e um baixo custo, em comparação com outras técnicas. No entanto, a escolha de material é um pouco limitada, uma vez que há um limite de viscosidade da biotinta, o que

dificulta a deposição de materiais mais viscosos (DABABNEH; OZBOLAT, 2014).

Em relação à técnica de extrusão de material, suas vantagens incluem a capacidade de utilizar materiais de alta viscosidade. Porém, isso pode gerar uma alta pressão no bocal da impressora, ou seja, aumentar a tensão de cisalhamento, o que pode ser prejudicial à viabilidade celular. Apesar desta técnica possuir uma precisão relativamente baixa, ela fornece boas propriedades mecânicas (LI; TAN; LI, 2018).

A terceira e última técnica de bioimpressão, à base de *laser*, é a que possui a

mais alta precisão. No entanto, ela possui uma série de limitações, como por exemplo a sua baixa velocidade de execução, seu limite de viscosidade e, mais significativamente, é uma técnica que prejudica consideravelmente a viabilidade celular, dado que a alta temperatura do laser pode afetar o material (DABABNEH; OZBOLAT, 2014).

Cada técnica específica tem suas próprias vantagens e desvantagens, bem como propriedades distintas, como destacado na Tabela 1 (DABABNEH; OZBOLAT, 2014; XU et al., 2020).

Tabela 1. Comparação das propriedades das técnicas de bioimpressão.

Técnicas	Extrusão	Jato de tinta	Laser
Resolução	Média-baixa	Média-alta	Alta
Materiais representativos	Alginate, GelMA, colágeno	Alginate e colágeno	Colágeno e alginate
Viabilidade celular	40-80%	< 85%	< 95%
Integridade mecânica e estrutural	Alta	Baixa	Baixa
Velocidade de fabricação	Lenta	Rápida	Média
Viabilidade celular	Alta-média	Alta	Média
Custo	Médio	Alta	Média
Velocidade de endurecimento	Média	BaixoAlta	AltoAlta

Fonte: Adaptado de Dababneh; Ozbolat, (2014), Xu et al., (2020) e Favareto, (2023).

Bioimpressão de tecidos

A engenharia de tecidos é um campo interdisciplinar que utiliza princípios e métodos da engenharia e das ciências da saúde para criar soluções inovadoras no desenvolvimento de substitutos biológicos. Essa abordagem representa uma alternativa para superar as desvantagens associadas aos procedimentos convencionais utilizados na regeneração ou substituição de órgãos e tecidos danificados. Possibilitando a criação de tecidos em laboratório, utilizando uma combinação de células vivas, biomateriais e fatores de crescimento (VANELLI; MABA, 2020).

Essa abordagem permite a impressão de estruturas tridimensionais complexas e precisas, que conseguem replicar com precisão as características e funções dos tecidos naturais. O objetivo é criar estruturas biocompatíveis que possam ser integradas ao corpo humano de forma segura e eficaz (BORGES et al., 2023).

Dentro dessa perspectiva, o processo envolve a produção de "scaffolds" ou "andaimes", que consistem em estruturas de suporte feitas de materiais biocompatíveis. Esses andaimes têm a função de proporcionar o ambiente ideal para o crescimento e desenvolvimento das células coletadas do organismo doador, de forma similar ao ambiente natural. O objetivo principal é a reconstrução do tecido em um ambiente controlado em laboratório, isto é, *in vitro* (CUNHA; BRANCIFORTI, 2017; VANELLI; MABA, 2020).

A aplicação da bioimpressão na engenharia de tecidos proporciona uma série de vantagens em comparação aos métodos

tradicionais de regeneração tecidual. Uma dessas vantagens é a habilidade de criar tecidos personalizados, adaptados às necessidades específicas de cada paciente, o que reduz consideravelmente o risco de rejeição (OZBOLAT; YU, 2013).

Além disso, permite imprimir múltiplos tipos de células em uma única estrutura, possibilitando a criação de tecidos complexos e heterogêneos, como pele, osso e cartilagem. Essa versatilidade abre novas perspectivas para tratamentos médicos avançados, podendo desenvolver modelos para estudos de doenças e testes de drogas, o que contribui para reduzir a necessidade de experimentação em animais (VANELLI; MABA, 2020).

Além das aplicações médicas, o tecido produzido por bioimpressão 3D também mostra promessa em outros setores, como a indústria da beleza. Nesse sentido, há o desenvolvimento de peles alternativas para testes de cosméticos. Enquanto as outras aplicações ainda estão em fase de pesquisa e desenvolvimento, a indústria de cosméticos já está utilizando essa tecnologia. Um exemplo é a parceria entre a Organovo Inc. e a L'Oréal USA, que se uniram em 2015 para acelerar o desenvolvimento de tecido conjuntivo para testes da empresa multinacional (ORGANOVO, 2015).

Outro exemplo recente é a parceria entre a empresa Natura e a startup 3D Biotechnology Solutions - 3DBS, que estão trabalhando juntas no projeto de bioimpressão de tecido conjuntivo como uma alternativa aos testes em animais (ECYCLE, 2021).

Bioimpressão de órgãos

Para construir um órgão, é necessário um modelo sob a forma de desenho computadorizado que represente a peça a ser impressa. Esse processo envolve a obtenção da informação espacial sobre a localização das células no órgão 3D, ou seja, o endereço de cada célula ou componente extracelular do tecido ou órgão que se pretende construir (VANELLI; MABA, 2020).

De acordo com Rezende et al. (2015) existem diversas maneiras de obter informações relacionadas à anatomia, estrutura histológica, composição e topologia do órgão humano necessário para o desenho computadorizado. Entre os métodos utilizados destacam-se a tomografia computadorizada e a ressonância magnética.

Com avanços na área da bioimagem clínica e do ultrassom, se tornou possível obter imagens detalhadas das características anatômicas dentro do corpo do paciente, sem a necessidade de procedimentos invasivos. Essa abordagem traz a vantagem de fornecer informações específicas sobre os órgãos e anatomia do paciente e de seus órgãos, sem necessidade de removê-los para análise (REZENDE et al., 2015).

No entanto, apesar desses avanços, ainda não é possível obter uma resolução suficiente para identificar células individuais. Isso significa que não conseguimos precisamente identificar a composição dos tecidos e sua redistribuição celular. Portanto, esse método ainda não está desenvolvido o suficiente para ser aplicado no processo de impressão de órgãos (REZENDE et al., 2015).

Encontrar uma fonte de células relevantes é um problema para qualquer tecnologia da engenharia de tecido. A fonte ideal de células para essa aplicação deve atender a diversos critérios. Primeiramente, é fundamental que forneça uma grande quantidade de células. Além disso, deve ser possível direcionar essa fonte para que se diferencie em uma variedade desejável de células específicas, com fenótipo, tecido e órgão específicos (VANELLI; MABA, 2020).

Outro requisito ideal é que essa fonte seja autóloga, ou seja, do próprio paciente que receberá o tecido ou órgão. Isso evita problemas de rejeição do enxerto, causados pelo sistema imunológico do organismo que poderia identificar as células transplantadas como invasoras e rejeitá-las. Portanto, é crucial evitar induções indesejáveis ou efeitos colaterais que poderiam desencadear respostas imunológicas (VANELLI; MABA, 2020).

A busca por fontes adequadas de células é um aspecto crucial no avanço da bioimpressão de órgãos. Para imprimir um órgão humano, é necessário ter acesso a uma variedade de tipos celulares em quantidades suficientes, com fenótipos diversificados. O sucesso dessa tecnologia depende da capacidade de encontrar e utilizar células que sejam bem toleradas pelo organismo e capazes de funcionar adequadamente após o transplante para os pacientes. Esse desafio

é fundamental para garantir a eficácia e segurança dos órgãos bioimpressos (MIRONOV et al., 2013).

Outra questão é determinar se é realmente necessário bioimprimir um órgão humano 100% autêntico ou uma versão mais simplificada, porém funcional. Nessa fase de desenvolvimento, o aspecto mais importante é fornecer funcionalidade, em vez de buscar uma réplica anatômica e histológica precisa dos órgãos naturais. Próteses vasculares, dentárias e válvulas cardíacas artificiais são exemplos bem-sucedidos dessa abordagem (VANELLI; MABA, 2020).

Os tecidos e órgãos humanos apresentam diferentes níveis de complexidade. Alguns tecidos, como cartilagem, córnea e válvulas cardíacas, não dependem de vascularização, o que torna essas estruturas os primeiros alvos para a aplicação da bioimpressão 3D (REZENDE et al., 2015).

Bioimpressão 3D em teste de medicamentos

Durante o processo de desenvolvimento de um novo medicamento, utilizam-se ensaios de eficácia *in vitro* para escolher os fármacos mais eficazes e ensaios de toxicidade *in vitro* para eliminar compostos com toxicidades inaceitáveis. Isso ajuda a otimizar o desenvolvimento do medicamento menos tóxico, reduzindo o número de compostos a serem testados no próximo estágio do processo (PENG et al., 2017).

O lançamento de um novo fármaco no mercado é dividido em duas fases: a fase não clínica e a fase clínica. Na fase não clínica, ocorre a identificação e validação do alvo terapêutico e do composto molecular a ser estudado, além do desenvolvimento não clínico, que envolve ensaios em animais e a análise do perfil farmacológico e toxicológico do potencial fármaco. Na fase clínica, o fármaco é desenvolvido após sua aprovação na fase não clínica, incluindo ensaios em humanos para estudar o perfil de eficácia e segurança do medicamento, possíveis efeitos adversos, farmacocinética e farmacodinâmica (ORGANOVO, 2015).

Durante a fase não clínica, os modelos animais são frequentemente utilizados para prever a biodisponibilidade, eficácia e segurança do composto molecular. No entanto, está cada vez mais claro que esses modelos animais muitas vezes não conseguem prever com precisão a toxicidade dos fármacos em humanos, devido às diferenças na expressão genética. Isso resulta em uma previsão deficiente do impacto que o novo fármaco pode ter no organismo humano (KOLESK et al., 2014).

Além disso, há preocupações éticas relacionadas aos modelos animais, o que leva à necessidade de desenvolver novas estratégias que não apenas corrijam as disparidades nos resultados dos ensaios clínicos, mas também reduzam a dependência dos modelos não clínicos (NGUYEN et al., 2016).

Os avanços na impressão 3D têm permitido a produção rápida de estruturas que imitam a morfologia e algumas características específicas dos tecidos. O tecido bioimpresso compartilha várias características com o tecido nativo, como densidade celular semelhante, presença de diferentes tipos de células e características arquitetônicas e funcionais relevantes. Dessa forma, os tecidos bioimpressos podem acelerar a descoberta de novos medicamentos ao possibilitar o teste de fármacos em tecidos humanos funcionais, além de contribuir para a otimização de medicamentos em desenvolvimento (PATI; GANTELIUS; SVAHN, 2016).

A construção de vários tecidos bioimpressos com diferentes células, matriz extracelular e arquiteturas tem sido explorada para avaliar sua eficácia como modelos *in vitro* em

ensaios de toxicidade, quimioterapia ou quimiorresistência. No entanto, apenas algumas dessas construções foram comercializadas para testar a eficácia e a toxicidade de fármacos. Para que um modelo *in vitro* seja ideal para ensaios farmacológicos, é essencial que ele combine uma arquitetura biomimética com aspectos mensuráveis para quantificar a eficácia do fármaco (PENG et al., 2017).

Uma aplicação promissora é o conceito de "human-on-a-chip" demonstrado na Figura 1. Essa prática envolve a criação de um ambiente impresso que permite a reprodução de estímulos e eventos biológicos utilizando células e componentes microfluídicos. Basicamente, é a criação de micro-organismos vivos que são similares ao organismo humano em um microchip (PERSAUD et al., 2022).



Figura 1. Exemplo de um Human-on-a-chip.
Fonte: Domínio Público (2023).

Essa aplicação tem várias contribuições possíveis no campo de testes seguros de fármacos. Por exemplo, é possível avaliar os efeitos de diferentes medicamentos no fígado humano. Além disso, essa abordagem também permite o monitoramento da progressão de células tumorais (KIM et al., 2020; YI; LEE; CHO, 2017).

Segundo Zhao et al. (2014), os avanços na impressão 3D possibilitaram a criação de modelos celulares *in vitro*, o que tem contribuído para o estudo patogênico de doenças e a descoberta de novos medicamentos.

Além disso, Peng et al. (2017), sugerem que essa abordagem pode ser considerada um recurso alternativo à experimentação animal, uma vez que não só reduz os custos dos ensaios não clínicos, como também permite uma previsão mais rápida do potencial toxicológico de um composto.

Bioimpressão 3D de tecidos sintéticos para teste de fármacos e toxicidade

A falta de sistemas *in vitro* eficientes para identificar a toxicidade dos órgãos ainda é um desafio na indústria farmacêutica. De acordo com

No et al. (2015), a toxicidade hepática é a causa mais comum de rejeição de fármacos. A maioria dos estudos publicados utilizam culturas de monocamadas e linhas celulares transformadas como substitutos hepáticos em ensaios *in vitro* de hepatotoxicidade.

A insuficiência renal é um problema enfrentado por muitas pessoas devido a doenças e distúrbios. A alta taxa de falha de compostos potenciais de medicamentos em ensaios clínicos de fase inicial devido à toxicidade humana inesperada exige o desenvolvimento de modelos humanos mais relevantes para prever melhor a toxicidade e eficácia de um medicamento (NAM et al., 2015).

Os métodos não clínicos atuais para determinar a toxicidade renal, como culturas de células 2D e modelos animais, não conseguem replicar completamente a resposta humana *in vivo* aos medicamentos. Isso contribui para a alta taxa de falha na transição para ensaios clínicos. Para resolver esse problema, os métodos atuais de engenharia de tecidos têm focado na criação de modelos de tecido renal 3D usando células epiteliais corticais renais humanas imortalizadas, e na criação de organoides renais a partir de suspensões únicas

derivadas de rins (DESROCHERS et al., 2013; ASTASHKINA et al., 2012). No entanto, ainda é necessário desenvolver um modelo mais fisiologicamente preciso para facilitar a implantação de tecidos renais modificados em larga escala.

As construções de tecido renal 3D foram desenvolvidas em um formato de placa transwell de 12 poços com membranas de policarbonato poroso de 0,4 mm usando Matrigel e colágeno I de cauda de rato. Cada inserção transwell foi revestida com uma mistura 50:50 de ECMs, seguida da adição das células NKi-2. Esse sistema de tecido renal 3D mostra semelhança funcional e morfológica com o tecido renal humano *in vivo* e tem sido usado como um preditor de nefrotoxicidade humana (NAM et al., 2015).

Os resultados obtidos utilizando esse sistema mostraram uma sensibilidade aumentada a concentrações mais baixas de fármaco, em comparação com as células cultivadas em 2D. Além disso, o modelo mostrou viabilidade a longo prazo, o que indica sua maior adequação para estudos de toxicidade crônica em comparação com os sistemas 2D convencionais (NAM et al., 2015).

Um dos principais desafios na geração de tecidos renais projetados é o desenvolvimento de uma estrutura de suporte que recapitule com precisão as relações bioquímicas, espaciais e

vasculares da matriz extracelular do rim nativo. Para superar esse desafio, foi desenvolvida uma cultura 3D derivada de organoides de túbulos proximais renais (PTs) dentro de hidrogéis comerciais de grau biomédico (ASTASHKINA et al., 2012).

Essa cultura mantém as interações celulares nativas no contexto tecidual e regula a estabilidade fenotípica das células primárias *in vitro*. Essa abordagem permite uma resposta mais fisiologicamente relevante à exposição a agentes nefrotóxicos, com produção de biomarcadores de toxicidade semelhantes aos encontrados *in vivo* (NAM et al., 2015).

Essa biotecnologia possui uma importância substancial para o avanço dos protocolos de desenvolvimento de medicamentos não clínicos, devido à frequente ocorrência de falhas devido à toxicidade renal nas fases finais dos ensaios. Portanto, esses modelos podem ser utilizados para estudar a nefrotoxicidade em estágios iniciais de desenvolvimento pré-clínico, evitando a progressão de candidatos prejudiciais para os testes em humanos (NAM et al., 2015). A seguir, a Figura 2 demonstra uma placa de 12 poços contendo tecidos bioimpressos em 3D utilizada em testes de fármacos.

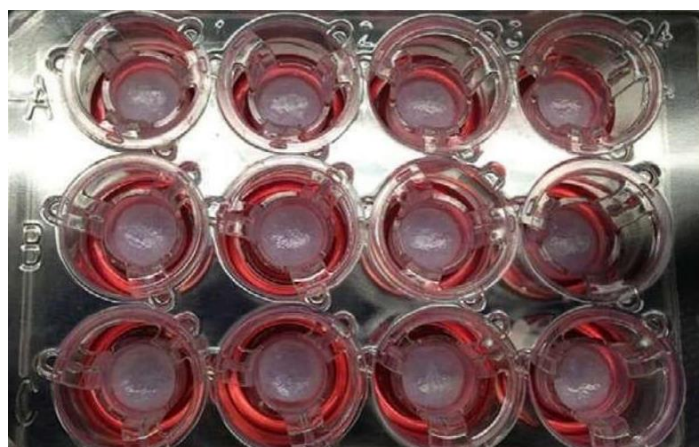


Figura 2. Placa de 12 poços contendo tecidos bioimpressos em 3D. Fonte: Domínio Público (2023).

Além da relevância biológica já validada, os modelos 3D precisam ser configurados de maneira compatível para a realização de testes em nível industrial, utilizando automação, facilidade de uso e reprodutibilidade. E até o momento, os modelos 3D bioimpressos têm a capacidade de enfrentar esses desafios, devendo, portanto, serem empregados em ensaios retrospectivos de toxicidade *in vitro* de compostos (VAIDYA, 2015; NGUYEN et al., 2016).

Bhise et al. (2016), apresentaram um estudo sobre o desenvolvimento de uma plataforma de fígado em um navio utilizando bioimpressão 3D e células HepG2/C3A para avaliar a toxicidade de

medicamentos. Durante a cultura, as taxas de secreção de quatro biomarcadores (albumina, alfa-1 antitripsina, transferrina e ceruloplasmina) aumentaram progressivamente. Além disso, o número de células aumentou significativamente, indicando a boa função da construção do fígado.

Em seguida, os pesquisadores induziram uma reação hepatotóxica utilizando paracetamol agudo (APAP). No grupo sem tratamento com APAP, houve um aumento de $78 \pm 4\%$ na atividade metabólica. Já no grupo tratado com APAP, houve uma diminuição de $63 \pm 2\%$ na atividade metabólica. Isso sugere que o fígado em um chip é capaz de responder a drogas tóxicas

agudas e pode ser utilizado na triagem de medicamentos (BHISE et al., 2016).

Por sua vez, Zhang et al. (2016), desenvolveram um coração em um chip endotelizado utilizando células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) e tecnologia de bioimpressão 3D. Os cardiomiócitos cresceram na estrutura impressa e apresentaram uma forte expressão de α -actinina sarcomérica para contração e conexina-43 para condutividade e os cardiomiócitos pulsaram vigorosamente.

Posteriormente, eles testaram a toxicidade cardíaca da doxorubicina. Os cardiomiócitos expostos a concentrações de 10 μ M e 100 μ M apresentaram uma redução nas taxas de batimento para 70,5% e 1,62%, respectivamente. Além disso, os níveis de secreção de FvW (fator de von Willebrand) diminuíram para 76,0% e 35,3%, respectivamente. Esses resultados indicam o potencial do heart-on-a-chip na triagem de medicamentos (ZHANG et al., 2016).

Alguns pesquisadores utilizaram modelos de órgãos impressos em 3D para testar drogas. A empresa de bioimpressão Organovo e a empresa farmacêutica Roche utilizaram "fígados" impressos em 3D para avaliar diferentes níveis de toxicidade de medicamentos e detectar danos hepáticos causados pela trovafloxacin (NGUYEN; PENTONY, 2017).

Liitação atual e perspectivas futuras

Diversas tecnologias de bioimpressão foram desenvolvidas e aplicadas nas ciências da vida, abrangendo desde a pesquisa de mecanismos celulares até a fabricação de tecidos e órgãos para transplante. Essas ferramentas demonstraram a capacidade de proporcionar de forma precisa células, biomateriais e moléculas biológicas para locais-alvo de maneira precisa (SEOL et al., 2014).

De acordo com Seol et al., (2014), estudos têm demonstrado que a bioimpressão de estruturas de tecidos simples é possível, no entanto, a construção de estruturas de tecidos mais complexas e compostas, como órgãos, continua a ser um desafio. Embora a impressão de órgãos totalmente funcionais pareça atualmente improvável, estas tecnologias mostram um grande potencial e deverão tornar-se ferramentas importantes na medicina futura.

Avanços recentes na área da impressão 3D permitiram a produção de materiais biocompatíveis, células e componentes de suporte para tecidos funcionais. Esta inovação tem sido aplicada na medicina regenerativa, visando a produção de órgãos e tecidos para transplante. No entanto, a impressão 3D de tecidos biológicos apresenta desafios adicionais, como a seleção de materiais, fatores de crescimento e diferenciação, tipos celulares, além de dificuldades técnicas relacionadas à sensibilidade das células vivas e à construção dos tecidos (MURPHY; ATALA, 2014).

Para a aplicação clínica e avanço dessa tecnologia, ainda é necessário superar vários desafios tecnológicos. Um problema comum encontrado nas estruturas produzidas pelas atuais tecnologias de bioimpressão é a falta de resistência mecânica e integridade devido às propriedades naturais dos hidrogéis. As estruturas impressas precisam possuir resistência mecânica adequada para manter sua forma e suportar o estresse externo após o implante (SEOL et al., 2014).

A maioria dos hidrogéis utilizados apresenta propriedades mecânicas limitadas, uma vez que a biotinta deve manter baixa viscosidade para evitar obstruções nos bicos de aplicação. Portanto, futuros desenvolvimentos devem se concentrar na criação de novos materiais biocompatíveis capazes de preservar a integridade estrutural (SEOL et al., 2014).

A vascularização é um desafio crucial para garantir a sobrevivência de tecidos produzidos por bioimpressão. Estudos têm mostrado que a neovascularização em estruturas 2D pode ser eficaz para reparar danos cardíacos, mas a criação de vasos sanguíneos em estruturas 3D continua sendo um grande obstáculo para produzir tecidos ou órgãos de tamanho clinicamente relevante (NOVOSEL; KLEINHANS; KLUGER, 2011; KOLESKY et al., 2014).

Apesar das consideráveis pesquisas realizadas para melhorar a resolução da bioimpressão, os desafios para a fabricação de estruturas com alta resolução ainda persistem. Os métodos de bioimpressão baseados em jateamento apresentaram alta resolução de 50 μ m; no entanto, isso não é suficiente para a fabricação de estruturas 3D substanciais devido à baixa viscosidade dos materiais de hidrogel. Por outro lado, os métodos de bioimpressão baseados em extrusão são mais adequados, uma vez que esse método demonstrou a maior resolução de -100-300 μ m (SEOL et al., 2014).

Além disso, a fabricação de estruturas 3D complexas e biomiméticas com as dimensões internas reais é atualmente inviável devido às limitações dos materiais de filamento contínuo, o que dificulta a padronização. Portanto, é necessário melhorar a resolução de fabricação das bioimpressoras (SEOL et al., 2014).

O tempo de fabricação, que está relacionado à velocidade de impressão do material, também apresenta limitações. Embora as bioimpressoras de extrusão tenham uma velocidade de impressão relativamente maior do que as bioimpressoras de jato, a tensão de cisalhamento gerada entre o bocal e as células pode causar danos celulares. Como as condições que aumentam a velocidade de impressão causam maior tensão de cisalhamento, a redução do tempo de processamento para impressão é limitada e esse problema deve ser resolvido antes que a tecnologia de bioimpressão possa ser usada clinicamente (SEOL et al., 2014).

Conclusão

A bioimpressão 3D representa uma inovação significativa na área da medicina regenerativa. Essa tecnologia tem o potencial de revolucionar a maneira como tratamos doenças, desenvolvemos novos medicamentos e realizamos pesquisas no campo da saúde. Com a capacidade de reproduzir com precisão as características dos tecidos naturais e criar modelos tridimensionais que reproduzem fielmente as características de doenças como o câncer.

No entanto, existem desafios a serem superados, como a necessidade de padronização de protocolos, garantia da segurança e eficácia dos produtos bioimpressos, viabilidade econômica e regulatória, bem como a aceitação por parte da comunidade médica e da sociedade. Investigações de novas aplicações da bioimpressão 3D, como a regeneração de órgãos mais complexos, a criação de modelos *in vitro* ainda mais precisos para testes de medicamentos e a influência do microambiente no desenvolvimento de doenças, também representam áreas de pesquisa promissoras. À medida que a pesquisa e o desenvolvimento nessa área avançam, é fundamental enfrentar esses desafios e explorar novas aplicações e possibilidades.

Referências

AMARAL, C. S. T.; SOUZA, O.; SOUZA L. H.; SILVA J. G.; &TREVIZAN, L. N. F. (2020). Novos caminhos da biotecnologia: As inovações da indústria 4.0 na saúde humana. *Revista Brasileira Multidisciplinar*, 23(3), 203-231. <https://doi.org/10.25061/2527-2675/ReBraM/2020.v23i3.889>.

ASTASHKINA, A. I.; MANN, B. K.; PRESTWICH, G. D.; GRAINGER, D. W. A 3-D organoid kidney culture model engineered for high-throughput nephrotoxicity assays, *Biomaterials*, Volume 33, Issue 18, 2012, Pages 4700-4711, ISSN 0142-9612, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.02.063>.

ATALA, A. Tissue engineering of human bladder, *British Medical Bulletin*, Volume 97, Issue 1, March 2011, Pages 81–104, <https://doi.org/10.1093/bmb/ldr003>.

BARROS, E. N. L.; FARIAS, P. S.; LOURENÇO, A. K. R.; PONTES, A. N.; ALVES JUNIOR, M. M.; &SILVA, J. M. (2021). O uso das tecnologias auxiliares à saúde: desafios e benefícios. *Diversitas Journal*, 6(1), 698–712. <https://doi.org/10.17648/diversitas-journal-v6i1-1472>.

BHISE, N. S.; MANOHARAN, V.; MASSA, S.; TAMAYOL, A.; GHADERI, M.; MISCUGLIO, M.; LANG, Q.; ZHANG, Y. S.; SHIN, S. R.; CALZONE, G. 2016 *Biofabricação* 8 014101 DOI 10.1088/1758-5090/8/1/014101.

BORGES, I. L.; SILVA, W. R.; SILVA, M. C. Q.; BARROS, P. S.; SOUZA, F. S.; NASCIMENTO, L. S. *Biotechnology: Applications of Tissue Engineering in the regeneration of human organs and tissues - Review. Research, Society and Development*, [S. l.], v. 12, n. 13, p. e111121344279, 2023. DOI: 10.33448/rsd-v12i13.44279. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/44279>. Acesso em: 27 fev. 2024.

CORDEIRO, T. V.; KNIHS, N. S.; MAGALHÃES, A. L. P.; BARBOSA, S. F. F. Paim SMS. Fragilidades do conhecimento das equipes de unidades de críticos relacionadas ao processo de doação de órgãos e tecidos. *Cogitare enferm.* [Internet]. 2020. Acesso em: 28 jul. 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5380/ce.v25i0.66128>.

CUNHA, D. A. L. V.; BRANCIFORTI, M. C. Fabricação de scaffolds por manufatura aditiva para aplicações em engenharia tecidual. In: Reunião anual da sociedade brasileira para o progresso da ciência – SBPC. 69., 2017, Belo Horizonte. *Anaiseletrônicos...* Belo Horizonte: SBPC, 2017. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/directbitstream/resumo/expandidado/Fabrica/scaffolds/por/manufatura/aditiva/para/aplica/em/engenharia/tecidual/reuni/anoal/SBPC.pdf>. Acesso em: 20 ago. 2023.

DABABNEH, A. B.; OZBOLAT, I.T. (24 de outubro de 2014). "Tecnologia de bioimpressão: uma revisão atual do estado da arte." *COMO UE. J. Manuf. Ciência. Eng.* Dezembro de 2014; 136(6): 061016. <https://doi.org/10.1115/1.4028512>.

DESROCHRS, T. M.; SUTER, L.; ROTH, A.; KAPLAN, D.L. (2013) Tecido renal humano 3D bioengenhado, uma plataforma para a determinação de nefrotoxicidade. *PLoS UM* 8(3): e59219. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059219>.

DUTRA, G. D.; PAULA, M. F.; BORGES, P. R. R.; SANTOS, M. C. S.; LUSWI, E. F. S. B. As fragilidades no processo da doação de órgãos e tecidos., [S.l.], v. 37, n. especial, p. 143-156, jul. 2021. Disponível em: <http://publicacoes.unifil.br/index.php/Revistateste/article/view/2360>. Acesso em: 09 mar. 2024.

ECYCLE. Startup desenvolve pele artificial com vascularização. *eCycle*, 2021. Disponível em: <https://www.ecycle.com.br/startup-desenvolve-pele-artificial-com-vascularizacao>. Acesso em: 28 jul. 2023.

IPCT. Instituto de Pesquisa com Células-tronco. A bioimpressão e a engenharia de tecidos, 2018. Disponível em: <http://celulastroncors.org.br/a-bioimpressao-e-a-engenharia-de-tecidos>. Acesso em: 01 jun. 2023.

KNOWLTON, S.; ONAL, S.; YU, C. H.; ZHAO, J. J.; TASOGLU, S. Bioprinting for cancer research. *Trends in biotechnology*, v. 33, n. 9, p. 504-513, 2015.

KOLESKY, D. B.; TRUBY, R. L.; GLANDMAN, U. S.; BUSBEE, T. A.; HOMAN, K. A.; LEWIS, J. A. 3D Bioprinting of Cell-Laden Vascularized and Heterogeneous Tissue Constructs. *Advanced materials*, v. 26, n. 19, p. 3124-3130, 2014.

LI, H.; TAN, C.; LI, L.; Review of 3D printable hydrogels and constructs, *Materials & Design*, Volume 159, 2018, Pages 20-38, ISSN 0264-1275, <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2018.08.023>.

LIMA, D. N. O.; GARCIA, D. S. S. Precisamos falar sobre a bioética e a bioimpressão de órgãos 3D. *Revista de Biodireito e Direito dos Animais*, v. 6, n. 2, p. 37-55, 2020.

MIRONOV, V.; REZENDE, R. A.; KASYANOV, V.; SILVA, J. V. L. Virtual Biofabrication Line, IFAC Proceedings Volumes, Volume 46, Issue 24, 2013, Pages 289-294, ISSN 1474-6670, ISBN 9783902823502, <https://doi.org/10.3182/20130911-3-BR-3021.00124>.

MURPHY, S.; ATALA, A. A Bioimpressão 3D de tecidos e órgãos. *Nat Biotechnol* 32, 773–785 (2014). <https://doi.org/10.1038/nbt.2958>.

NAM, K.H.; SMITH, A.S.T.; LONE S.; KIM, D.H. Tecidos 3D biomiméticos para triagem avançada de medicamentos de alto rendimento. *Jornal de Automação Laboratorial*. 2015; 20 (3):201-215. doi: 10.1177/2211068214557813.

NGUYEN, D. G.; FUNK, J.; ROBBINS, J. B.; CROGAN-GRUNDY, C.; PRESNELL, S. C.; SINGER, T.; ROTH, A. (2016) Tecidos hepáticos primários em 3D bioimpressos permitem avaliação da resposta em nível de órgão à toxicidade induzida por medicamentos clínicos *in vitro*. *PLoS UM* 11(7): e0158674. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158674>.

NO, Y. D.; LEE, K.; LEE, J.; LEE, S. 3D liver models on a microplatform: well-defined culture, engineering of liver tissue and liver-on-a-chip. *Lab on a Chip*, v. 15, n. 19, p. 3822-3837, 2015.

NOVOSEL, E. C.; KLEINHANS, C.; KLUGER, P. J. Vascularization is the key challenge in tissue engineering, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Volume 63, Issues 4–5, 2011, Pages 300-311, ISSN 0169-409X, <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.03.004>.

ORGANOVO. 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: 23 jun. 2023.

OZBOLAT, I. T.; PENG, W.; OZBOLAT, V. Application areas of 3D bioprinting. *Drug discovery today*, v. 21, n. 8, p. 1257-1271, 2016.

OZBOLAT, I.T.; YU, Y. "Bioprinting Toward Organ Fabrication: Challenges and Future Trends", em *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 60, não. 3, pp. 691-699, março de 2013, doi: 10.1109/TBME. 2013. 2243912. palavras-chave: Sistemas biológicos; Impressão; Fabricação; Deposição de laser pulsado; Engenharia de tecidos; Células (biologia); Materiais; Fabricação de bioaditivos; bioimpressão; fabricação de órgãos; engenharia de tecidos.

PANDEY, S. K.; PATEL, D. K.; MAURYA, A. K.; THAKUR, R.; MISHRA, D. P.; VINAYAK, M.; HALDAR, C.; MAITI, P. Controlled release of drug and better bioavailability using poly(lactic acid-co-glycolic acid) nanoparticles, *International Journal of Biological Macromolecules*, Volume 89, 2016, Pages 99-110, ISSN 0141-8130, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.04.065>.

PATI, F.; GANTELIUS, J.; SVAHN, H. A. 3D bioprinting of tissue/organ models. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 55, n. 15, p. 4650-4665, 2016.

PENG, W.; DATTA, P.; AYAN, B.; OZBOLAT, V.; SOSNOSKI, D.; OZBOLAT, I.T. Ozbolat, 3D bioprinting for drug discovery and development in pharmaceuticals, *Acta Biomaterialia*, Volume 57, 2017, Pages 26-46, ISSN 1742-7061, <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.05.025>.

PERSAUD, A.; MAUS, A.; STRAIT, L.; ZHU, D. 3D Bioprinting with Live Cells, *Engineered Regeneration*, Volume 3, Issue 3, 2022, Pages 292-309, ISSN 2666-1381, <https://doi.org/10.1016/j.engreg.2022.07.002>.

PIRES, A. L. R.; BIERHALZ, A. C. K.; MORAES, A. M. (2015). BIOMATERIAIS: TIPOS, APLICAÇÕES E MERCADO. *Química Nova*, 38(7), 957–971. <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150094>.

REZENDE, R. A.; KASYANOV, V.; MIRONOV, V.; SILVA, J. V. L. Organ Printing as an Information Technology, *Procedia Engineering*, Volume 110, 2015, Pages 151-158, ISSN 1877-7058, <https://doi.org/10.1016/j.proeng.2015.07.023>.

SAMPAIO, C. Guia maker da impressão 3D: Teoria e práticas consolidadas. V.0.99.3, 2017. Livro open-source. Disponível em: <http://www.makerlinux.com.br/ebook>. Acesso em: 15 maio 2023.

SANTOS, Z. M. S. A.; FROTA, M. A.; MARTINS, A. B. T. Tecnologias em saúde: da abordagem teórica à construção e aplicação no cenário do cuidado. Fortaleza: EdUECE, 2016.

SEOL, Y.; KANG, H.; LEE, S. J.; ATALA, A.; YOO, J. J. Tecnologia de bioimpressão e suas aplicações, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Volume 46, Edição 3, setembro de 2014, páginas 342–348, <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu148>.

SILVA, G. J. S.; ZILLMER, J. G. V.; SOARES, E. R.; RAMOS, B. R.; GIUDICE, J. Z. Entrevista da família para doação de órgãos na perspectiva dos profissionais: revisão integrativa/ Family interview for organ donation in the professionals perspective: integrative review. *Brazilian Journal of Health Review*, [S. l.], v. 2, n. 6, p. 5865–5882, 2019. DOI: 10.34119/bjhrv2n6-082. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/5378>. Acesso em: 10 mar. 2024.

SINGH, S.; CHOUDHURY, D.; YU, F.; MIRONOV, V.; NAING, M. W. In situ bioprinting – Bioprinting from benchside to bedside?, *Acta Biomaterialia*, Volume 101, 2020, Pages 14-25, ISSN 1742-7061, <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.08.045>.

TRIPATHI, S.; MANDAL, S. S.; BAURI, S.; MAITI, PRALAY. 3D bioprinting and its innovative approach for biomedical applications. *MedComm*, v. 4, n. 1, p. 194, 2023.

VAIDYA, M. Startups promovem tecido impresso comercialmente em 3D para triagem de drogas. *Nat Med* 21, 2 (2015). <https://doi.org/10.1038/nm0115-2>.

VANELLI, C. M.; MABA, I. K. (2020). Bioimpressão: uma abordagem em saúde para impressão 3D. *Revista Saúde E Desenvolvimento*, 14 (17). Recuperado de <https://www.revistasuninter.com/revistasauade/index.php/saudeDesenvolvimento/article/view/933>.

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.

YI, H. G.; KIM, H.; KWON, J.; CHOI, Y.; JANG, J. Aplicação da bioimpressão 3D na prevenção e terapia de doenças humanas. *Sig Transduct Target Ther* 6, 177 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00566-8>.

ZHANG, Y. S.; DUCHAMP, M.; OKLU, R.; ELLISEN, L. W. LANGER, R.; KHADDEMHOSEINI, A. Bioprinting the cancer microenvironment. *ACS biomaterials science & engineering*, v. 2, n. 10, p. 1710-1721, 2016.

ZHAO, Y.; YAO, R.; OUYANG, L.; DING, H.; ZHANG, T.; ZHANG, K.; CHENG, S.; SUN, W. 2014 *Biofabricação* 6 035001 DOI 10.1088/1758-5082/6/3/035001.