

UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI
GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

HADASSA FUKUSHIMA
MARIA JULIA THOMAZINI SILVA
MARIA THAMIRES DA SILVA
NATHALIA HELENNIA DIAS SILVA
STEFANIE RIE TERUYA

**REVISÃO DE LITERATURA SOBRE HIDROGÉIS NA IMPRESSÃO DE PELE 3D:
aplicações, desafios e tendências**

SÃO PAULO
2023

Hadassa Fukushima
Maria Julia Thomazini Silva
Maria Thamires da Silva
Nathalia Helenna Dias Silva
Stefanie Rie Teruya

**REVISÃO DE LITERATURA SOBRE HIDROGÉIS NA IMPRESSÃO DE PELE 3D:
aplicações, desafios e tendências**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado na
Universidade Anhembi Morumbi de São Paulo,
como requisito parcial para a obtenção do título de
Bacharel em Farmácia.

Orientador Prof. Leandro Giorgetti

SÃO PAULO
2023

HADASSA FUKUSHIMA
MARIA JULIA THOMAZINI SILVA
MARIA THAMIRES DA SILVA
NATHALIA HELENNIA DIAS SILVA
STEFANIE RIE TERUYA

**REVISÃO DE LITERATURA SOBRE HIDROGÉIS NA IMPRESSÃO DE PELE 3D:
aplicações, desafios e tendências**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado na
Universidade Anhembi Morumbi de São Paulo,
como requisito parcial para a obtenção do título de
Bacharel em Farmácia.

Aprovadas em:

BANCA EXAMINADORA

_____/____/____

Examinador 1

Universidade Anhembi Morumbi

_____/____/____

Examinador 2

Universidade Anhembi Morumbi

_____/____/____

Examinador 3

Universidade Anhembi Morumbi

REVISÃO DE LITERATURA SOBRE HIDROGÉIS NA IMPRESSÃO DE PELE 3D: aplicações, desafios e tendências

Hadassa Fukushima

Maria Julia Thomazini Silva

Maria Thamires da Silva

Nathalia Helenna Dias Silva

Stefanie Rie Teruya

Resumo: O artigo a seguir apresenta como tema central o uso de hidrogéis na impressão de pele 3D como método alternativo a experimentação de produtos cosméticos em animais, onde será revisado todos os aspectos e conceitos relacionados à bioimpressão de pele em 3D, desde o conceito de pele, criação do modelo 3D, biomateriais utilizados e sua adequação, destacando o hidrogel, tipos de células e suas funções, tecnologias reais de bioimpressão, juntamente com os desafios e perspectivas futuras, satisfazendo necessidades clínicas e industriais. **Objetivo:** Analisar as aplicações, os desafios e as tendências do hidrogel na impressão de pele 3D dentro da indústria cosmética. **Método:** Este estudo é uma revisão da literatura, onde foi realizado o levantamento de dados de uma determinada área de conhecimento, objetivando analisar o uso do hidrogel na impressão de pele 3D, além dos seus desafios e tendências futuras. **Conclusão:** A bioimpressão 3D é uma tecnologia promissora que pode alcançar a produção rápida e confiável de substitutos biomiméticos da pele celular, satisfazendo as necessidades clínicas e industriais.

Palavras-chave: Hidrogel; Bioimpressão; Pele em 3D; Biotecnologia; Testes em animais; Cosméticos.

Abstract: The following article focuses on the use of hydrogels in 3D skin printing as an alternative method to experimenting with cosmetic products on animals. It will review all aspects and concepts related to 3D skin bioprinting, from the concept of skin, creation of the 3D model, biomaterials used and their suitability, highlighting the hydrogel, types of cells and their functions, real bioprinting technologies, together with the challenges and future prospects, satisfying clinical and industrial needs. **Objective:** To analyze the applications, challenges and trends of hydrogel in 3D skin printing within the cosmetics industry. **Method:** This study is a literature review, in which data was collected from a specific area of knowledge, with the aim of analyzing the use of hydrogel in 3D skin printing, as well as its challenges and future trends. **Conclusion:** 3D bioprinting is a promising technology that can

achieve the rapid and reliable production of biomimetic cellular skin substitutes, satisfying clinical and industrial needs.

Keywords: Hydrogel; Bioprinting; 3D skin; Biotechnology; Animal testing; Cosmetics.

Resumen: El siguiente artículo se centra en el uso de hidrogeles en la impresión 3D de piel como método alternativo a la experimentación de productos cosméticos en animales. Se revisarán todos los aspectos y conceptos relacionados con la bioimpresión 3D de piel, desde el concepto de piel, creación del modelo 3D, biomateriales utilizados y su idoneidad, destacando el hidrogel, tipos de células y sus funciones, tecnologías reales de bioimpresión, junto con los retos y perspectivas de futuro, satisfaciendo las necesidades clínicas e industriales. **Objetivo:** Analizar las aplicaciones, retos y tendencias del hidrogel en la impresión 3D de piel dentro de la industria cosmética. **Método:** Este estudio es una revisión bibliográfica, en la que se recogieron datos de un área específica de conocimiento, con el objetivo de analizar el uso del hidrogel en la impresión 3D de piel, así como sus retos y tendencias futuras. **Conclusión:** La bioimpresión 3D es una tecnología prometedora que puede lograr la producción rápida y fiable de sustitutos celulares biomiméticos de la piel, satisfaciendo las necesidades clínicas e industriales.

Palabras clave: Hidrogel; Bioimpresión; Piel 3D; Biotecnología; Experimentación animal; Cosméticos.

Sumário:

Introdução.

1. Metodologia.

2. Resultados e Discussão

2.1. Fundamentos da Impressão de Pele 3D.

2.2. Aplicações na Indústria Farmacêutica.

2.3. Materiais utilizados para bioimpressão de pele 3D.

2.4. Definição e conceito de Hidrogel

2.5. Compatibilidade com Tecidos Biológicos.

2.6. Biodegradabilidade e Segurança.

2.7. Modelagem de Peles Artificiais para Testes de Produtos Cosméticos.

2.8. Aspecto de Regulamentação.

2.9. Tipos de Bioimpressão.

3.0. Biocompatibilidade a Longo Prazo.

3.1. Integração de Células e Biomateriais.

3.2. Avanços Tecnológicos na Área, Tendências de Futuro.

3.3. Desenvolvimentos em Biomateriais.

Considerações finais.

Referências bibliográficas.

Introdução:

Com o desenvolvimento da tecnologia e a busca persistente da ciência por melhorias na área da saúde, houve uma integração muito grande entre essas áreas, mantendo assim uma interdisciplinaridade. Dentre os avanços dos últimos anos, pode-se destacar a bioimpressão, (*bioimprinting*) que pode ser definida como a utilização de células e outros produtos biológicos para a produção de tecidos e órgãos, tudo programado através de um computador (Guillemot et al. 2010).

Suas principais utilidades dentro da área da saúde são, na área médica para a produção de próteses, reprodução de tecidos e órgãos para transplantes, no meio acadêmico, e planejamento cirúrgico. Além do uso na medicina, a bioimpressão também é utilizada na indústria farmacêutica no desenvolvimento de novos medicamentos e na substituição dos testes em animais com a fabricação de modelos de pele em 3D, favorecendo testes toxicológicos de novos fármacos e cosméticos e, possibilitando estudos e testes *Cruelty Free* (Sanpablo, 2021).

Com o avanço da indústria de higiene pessoal, cosméticos e perfumaria (HPPC) na fabricação de sabonetes, produtos para higiene oral, desodorantes, absorventes higiênicos, produtos para barbear, fraldas, talcos, produtos para higiene capilar, produtos de coloração e tratamento de cabelos, fixadores e modeladores, maquiagem, protetores solares, cremes e loções para pele, depilatórios, perfumes e extratos águas de colônias, produtos pós-barba, o direito dos animais é uma pauta que está sendo discutida cada vez mais, devido a suas implicações éticas, políticas e jurídicas. (O regime jurídico da proteção de animais para fins científicos, 2020). No Brasil, o desenvolvimento de novos produtos desta categoria pedem obrigatoriamente testes que comprovem a segurança e eficácia para que sejam registrados na Anvisa (Anvisa, 2012).

Por muito tempo essas avaliações foram feitas em animais, causando-os dor, sofrimento e levando em muitos casos, a morte. Desse modo, por princípios éticos estão sendo proibidos. As indústrias estão cada vez mais adotando a prática dos 3R proposta em 1959 por Russell e Burch, que significa Reduzir, Refinar e Substituir (*Reduction, Refinement and Replacement*), avaliando métodos alternativos aos testes em animais (Campão, 2022).

Dentre os métodos que estão sendo adaptados, a impressão 3D se destaca por ter capacidade de combinar vários fenótipos de células humanas, proteínas de sinalização, componentes da matriz extracelular (MEC) e outros biomateriais. Visto isso, além da ética e bem estar animal, há diversas vantagens na escolha desse método, como por exemplo,

redução de custos, tempo e eficiência pelo fato da compatibilidade com a pele humana e reprodutibilidade nos estudos (Eskes, 2017).

Entre os materiais utilizados na bioimpressão, destaca-se o hidrogel. Trata-se de um polímero bastante reconhecido nas áreas de ações antrópicas sobre o meio ambiente, utilizado na produção de estruturas tubulares de hidrogéis biodegradáveis para aplicações biomédicas, superabsorvente para a otimização no uso de água na agricultura, polímeros termorresponsivos, adsorção de corantes catiônicos pode ter utilizações potenciais na criação de estruturas que são posteriormente colonizadas por células. São materiais emergentes junto com os *bioinks*, que agem em resposta ao estímulo externo, temperatura, pH ou pressão, e foram desenvolvidos para acompanhar e ajudar no desenvolvimento da bioimpressão (Heinze, 2019).

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão literária sobre o estudo e uso do hidrogel e da bioimpressão de tecidos da pele como método alternativo ao uso de animais em testes de cosméticos.

1. Metodologia:

Conduzimos uma revisão literária utilizando o Google Acadêmico como fonte principal para coletar dados de artigos e livros. Durante esse processo, seguimos diretrizes metodológicas influentes, como as apresentadas no livro "Metodologia do Trabalho Científico" de Antônio Joaquim Severino.

Os artigos foram filtrados com base em critérios específicos para esta revisão. Inicialmente, foram considerados apenas artigos nos idiomas inglês e português que abordavam o conceito e as aplicações do hidrogel na produção de pele em 3D, com foco na bioimpressão e na indústria de cosméticos. Em seguida, priorizamos publicações recentes e relevantes, buscando aquelas que apresentavam uma abordagem detalhada sobre o tema. A seleção final foi feita considerando a qualidade metodológica, a contribuição para o campo e a atualidade das informações apresentadas nos artigos.

2. Resultados e discussão:

2.1 Fundamentos da Impressão de Pele 3D:

A pele humana é o maior órgão do corpo humano. Possui uma organização em

camadas de células e estruturas celulares. Possui funções importantes como barreira fisiológica controlando a permeabilidade de água, captação de estímulos do meio externo para o sistema nervoso central através de neurotransmissores, armazenamento de energia e síntese de vitamina D.

A pele é dividida em epiderme, derme e hipoderme. A epiderme, camada mais superficial, formada pelo tecido epitelial, células justapostas sendo queratinócitos, melanócitos, células de langerhans e células de Merkel, com pouco líquido extracelular, desprovida de vasos sanguíneos, dividida de 4 a 5 camadas sendo elas, estrato córneo, estrato lúcido, estrato granuloso, estrato espinhoso e estrato basal.

A derme é a segunda camada, formada pelo tecido conjuntivo, que contém vascularização e circulação linfática, fibras e nervos. É responsável pela firmeza e elasticidade da pele devido a elastina e ao colágeno, pode ser dividida em derme papilar e derme reticular. A camada papilar é mais externa da derme e contém fibras colágenas, fibras elásticas e uma variedade de células, incluindo fibroblastos, que desempenham um papel na produção e manutenção das fibras de colágeno e elastina. Também possui vasos sanguíneos, que fornecem nutrientes e oxigênio às células da pele. A camada reticular é a camada mais profunda da derme e é composta principalmente por fibras de colágeno, que proporcionam força e suporte à pele. Também contém glândulas sebáceas, glândulas sudoríparas, folículos pilosos e terminações nervosas.

Por último a hipoderme é a camada mais profunda da pele, composta principalmente por tecido adiposo (gordura) e tecido conjuntivo. Essa camada desempenha um papel importante no isolamento térmico, no armazenamento de energia e na proteção dos órgãos internos. Além disso, a hipoderme também contém vasos sanguíneos e terminações nervosas. Sua composição é crucial para funções metabólicas e fisiológicas do corpo (Eduardo, 2022).

Por ser a primeira linha de defesa do corpo humano, a pele está constantemente sujeita a diversos riscos. Anualmente, muitos pacientes sofrem diferentes tipos de lesões na pele, frequentemente causadas por acidentes, como cortes, perfurações ou queimaduras, ou por doenças incluindo dermatites, câncer de pele e acne, entre outras (Bringel, 2011). Uma vez danificada, a capacidade de regeneração da pele varia de paciente para paciente e depende da gravidade do dano. Em muitos casos, a regeneração pode ser ineficaz ou até mesmo inexistente exigindo o uso de produtos sintéticos ou biológicos como substitutos (Pillai, 2017).

2.2 Aplicações na Indústria Farmacêutica:

Na área da indústria farmacêutica a pele desempenha um papel fundamental. Está relacionada ao desenvolvimento de medicamentos tópicos (creme, géis, adesivos); desenvolvimento de produtos dermatológicos, pesquisa e desenvolvimento incluindo medicamentos para câncer de pele e doenças autoimunes; testes de segurança e eficácia de medicamentos e produtos de higiene pessoal/ cosméticos que são exigidos pela ANVISA para registro de produtos (Gornowicz-Porowska, 2022).

Os estudos de segurança e eficácia foram por muito tempo realizados em animais, entretanto em muitos países, as regulamentações estão se tornando mais rigorosas em relação aos animais em pesquisa (Pise, 2020), incentivando assim, a busca por alternativas viáveis e éticas. Os estudos podem ser conduzidos em voluntários humanos, ou através de métodos alternativos que buscam reduzir ou eliminar o sofrimento dos animais.

Para atender essas necessidades, a engenharia de tecidos busca substitutos sintéticos. Com desenvolvimento de métodos *in vitro*, testes computacionais e modelos celulares mais sofisticados, modelos de órgãos em chips e bioimpressão 3D. Esses métodos estão tornando possível a replicação de processos biológicos complexos sem a necessidade do uso de animais e podem oferecer resultados mais precisos e relevantes para os seres humanos (Chun, 2023).

A primeira incursão na produção de substitutos cutâneos foi na área médica a partir de culturas celulares em 1974 por Rheinwald e Green. Nesse procedimento pioneiro, um fragmento diminuto de pele saudável foi cultivado até que uma quantidade suficiente de queratinócitos fosse gerada para cobrir a área afetada de uma ferida. Não obstante, a inovação tecnológica inerente à concepção de "fabricar pele", para a área médica, apresenta algumas desvantagens, como um atraso na enxertia que chega a cerca de 3 a 4 semanas (o tempo necessário para o desenvolvimento do epitélio), fragilidade, menor resistência a infecções e uma maior probabilidade de perda do enxerto.

O substituto cutâneo considerado ideal deve possuir propriedades comparáveis às da pele humana. De acordo com o quadro 1:

Quadro 1 - Propriedades dos Substitutos Dermopéuticos ideais

Propriedades dos substitutos dermopéuticos ideais	
Suportar Hipoxia	A pele, assim como todos os tecidos do corpo depende do suprimento de oxigênio, a falta dele pode ser prejudicial e causar danos celulares. A pele é um órgão resistente e adaptável que pode suportar por um determinado tempo a falta de oxigênio.
Ampla disponibilidade	Ampla disponibilidade de recursos, como oxigênio, nutrientes e água para desempenhar suas funções vitais de forma eficaz e manter a saúde geral do corpo.
Presença de componentes dérmicos e epidérmicos	A combinação das camadas dérmicas e epidérmicas é crucial para manter a integridade e funcionalidade da pele, garantindo a capacidade de proteção, renovação, sensoriais táteis e suprimento de sangue e nutrientes.
Custo e benefício	Varia de acordo com as necessidades, deve ser avaliado considerando, severidade da lesão, tipo de substituto cutâneo, resultados clínicos, recorrência da ferida e disponibilidade de recursos.
Reologia	Refere-se a capacidade da pele de se comportar como um material viscoelástico importante na engenharia de tecidos para compreensão do comportamento da pele em condições específicas como feridas e envelhecimento.
Facilidade de preparação e armazenamento	Importantes para manter a segurança e eficácia do produto e irá variar de acordo com o tipo de substituto e fabricante. Na maioria deles para preparação é necessária a hidratação do substituto, corte e adaptação para o local. O armazenamento na maioria dos casos é em temperatura ambiente, protegido de luz e umidade.

Fonte: Dos Santos, 2011.

Na área da indústria farmacêutica e cosmética, a precisão na reprodução para testes é fundamental para garantir a segurança e eficácia dos produtos e consequentemente para o consumidor, evitando irritações, alergias e outros efeitos adversos na pele, ajudando as empresas no desenvolvimento de produtos que realmente funcionam e atendem às expectativas dos consumidores. Testes precisos economizam tempo e recursos, pois permitem que as empresas identifiquem rapidamente produtos ineficazes ou potencialmente prejudiciais antes de lançá-los no mercado (Kosemund-Meynen, 2020).

Apesar dos muitos problemas a serem resolvidos para produzir pele humana totalmente funcional, a bioimpressão 3D é atualmente a tecnologia mais promissora para fabricar, de forma automatizada, reprodutível e economicamente acessível, pele artificial contendo tipos de células adicionais, biomateriais sofisticados e estruturas complexas que os trazem mais próximo da pele humana em estrutura e função (Alonso, 2018).

2.3. Materiais utilizados para bioimpressão de pele 3D:

A impressão de pele 3D envolve o uso de diversos materiais, dependendo do objetivo e da aplicação. Os mesmos estão descritos a seguir, conforme Marconi, 2020:

- (i) Hidrogéis e Biopolímeros: Hidrogéis são materiais que retêm grandes quantidades de água, proporcionando uma textura semelhante à da pele. Eles são frequentemente usados em impressão 3D de pele para criar uma base que imita as características da pele humana. Os Biopolímeros naturais ou sintéticos, como colágeno, queratina e alginato, são usados para criar a matriz extracelular da pele, que fornece suporte e estrutura à epiderme e à derme.
- (ii) Células vivas: Para criar pele funcional, são utilizadas células vivas, como fibroblastos e queratinócitos, juntamente com os materiais mencionados acima. Isso permite que a pele 3D cresça e se desenvolva como a pele real.
- (iii) Nanomateriais: Nanopartículas e nanofibras podem ser incorporadas para melhorar a textura, a elasticidade e outras propriedades da pele impressa em 3D.
- (iv) Biomateriais de suporte e Materiais de Revestimento: Estruturas de suporte temporárias, como géis solúveis ou materiais que podem ser removidos após a impressão, são frequentemente usadas para criar detalhes complexos e evitar colapsos durante o processo de impressão, após a impressão, podem ser aplicados revestimentos para melhorar a aparência, a resistência à água e outras propriedades da pele 3D.

Esses materiais são escolhidos com base nas especificações do projeto e na aplicação pretendida da pele 3D, seja para pesquisa médica, desenvolvimento de produtos cosméticos, simulação em treinamento médico ou outros fins. A combinação adequada de materiais é fundamental para obter resultados realistas e funcionais (Sanpablo, 2021).

2.4. Definição e conceito de hidrogel:

Dentre os materiais usados temos o hidrogel, que é um material polimérico composto principalmente de água (geralmente mais de 90%). É um polímero reticulado que forma uma estrutura de rede tridimensional. Esta rede tridimensional retém água dentro da sua estrutura, tornando-a altamente hidratada e capaz de absorver e reter grandes quantidades de líquido, muitas vezes em quantidades muito superiores ao seu próprio peso (Alonso, 2018).

- (i) Estrutura: Os hidrogéis são compostos por cadeias poliméricas interligadas que formam uma matriz tridimensional porosa. Esta estrutura porosa absorve água e

outros líquidos.

- (ii) Aplicações: Devido à sua capacidade de retenção de água, os hidrogéis têm uma ampla gama de aplicações, incluindo usos médicos (como curativos e lentes de contato), agricultura (hidroponia), cosméticos (cremes e géis), indústria alimentícia (espessantes e estabilizantes), em fraldas descartáveis e na bioimpressão (Heize, 2019).

Existem diferentes tipos de hidrogéis que variam em composição química, dureza, absorbilidade e capacidade de liberação de substâncias. Alguns podem ser projetados para liberar medicamentos de maneira controlada ao longo do tempo, enquanto outros são usados para manter um ambiente úmido para acelerar a cicatrização de feridas. Essas propriedades tornam os hidrogéis materiais versáteis utilizados em uma ampla variedade de campos, pois são capazes de reter água e liberar substâncias de maneira controlada e fornecer um ambiente úmido em diversas aplicações (Guimarães, 2023).

2.5. Compatibilidade com tecidos biológicos:

Biocompatibilidade refere-se à capacidade de um material ser tolerado pelo corpo humano ou outros sistemas biológicos sem causar reações adversas significativas. Isto significa que o material não deve induzir uma resposta imunitária agressiva, inflamação crônica, toxicidade ou rejeição e envolve uma série de testes laboratoriais e estudos clínicos para determinar como o material interage com tecidos e células. Isso inclui testes de citotoxicidade (para verificar se o material promove a lise das células), testes de irritação da pele, avaliação da resposta inflamatória e muito mais (Mertz, 2013).

Os materiais comumente usados em aplicações biomédicas, como implantes ortopédicos, próteses, marca-passos e stents, são projetados para serem biocompatíveis. Materiais como titânio, aço inoxidável, polímeros especiais e hidrogéis são frequentemente utilizados devido à sua biocompatibilidade, que também tem sido associada à resposta do sistema imunológico. Os materiais biocompatíveis não devem desencadear uma resposta imunitária exagerada que conduz à rejeição do material. Isto é particularmente importante no transplante de órgãos, pois a incompatibilidade pode levar à rejeição do órgão transplantado (Mertz, 2013).

A compatibilidade dos hidrogéis com células em tecidos biológicos é uma característica essencial que os torna materiais valiosos para aplicações biomédicas. A

capacidade de reproduzir estruturas dinâmicas é importante em áreas como engenharia de tecidos e regeneração celular. Os hidrogéis podem ser projetados para promover a adesão celular, o que é crítico para muitas aplicações biomédicas. A superfície do hidrogel pode ser modificada quimicamente para fornecer pontos de ancoragem onde as células podem se fixar e proliferar (Naahdi, 2017).

Na engenharia de tecidos, os hidrogéis servem como matrizes tridimensionais para o crescimento e diferenciação celular. Eles fornecem um ambiente tridimensional que se assemelha a estrutura e as propriedades mecânicas dos tecidos naturais, permitindo que as células se organizem e formem estruturas semelhantes aos tecidos reais e realizam a reprodução de estruturas dinâmicas. Alguns hidrogéis podem ser projetados para serem dinâmicos e responderem a estímulos específicos como mudanças no pH ou temperatura. Isto é particularmente útil em aplicações que precisam imitar a dinâmica natural dos tecidos. Por exemplo, hidrogéis que se expandem e contraem em resposta a estímulos podem ser usados para coincidir com o movimento muscular (Grigoryan, 2019).

O hidrogel permite o crescimento celular, permitindo que as células se dividam e proliferem. Além disso, influenciam a diferenciação celular e ajudam a transformar as células em tipos celulares específicos, dependendo de sua utilização. As aplicações em regeneração e transplante de tecidos, onde os hidrogéis podem ser compatíveis com células e reproduzir estruturas dinâmicas, são particularmente valiosas em aplicações de regeneração de tecidos, onde o objetivo é restaurar a função de tecidos danificados ou perdidos. Por exemplo, os hidrogéis podem ser usados para criar uma “cama” para o crescimento de tecidos como cartilagem, osso e pele (Grigoryan, 2019).

2.6. Biodegradabilidade e segurança:

A biodegradabilidade dos hidrogéis depende da sua composição e estrutura. Alguns hidrogéis são biodegradáveis. Isto significa que pode ser decomposto em componentes inofensivos no ambiente natural. Outros hidrogéis, especialmente aqueles utilizados para aplicações médicas de longo prazo, podem ser concebidos para serem menos biodegradáveis para garantir estabilidade e durabilidade (Patterson, 2010).

Os hidrogéis podem ser projetados para serem biodegradáveis incorporando ligações químicas que estão sujeitas à ação de enzimas ou processos naturais de degradação. Isto é particularmente útil para aplicações como liberação controlada de medicamentos, onde o hidrogel precisa se degradar gradualmente após ter cumprido sua finalidade. É

frequentemente usado em aplicações médicas onde a segurança é muito importante. Antes de ser aprovado para uso clínico, é submetido a rigorosos testes de segurança e toxicidade para garantir que não representa um risco significativo para os pacientes (Zustiak, 2010).

Os hidrogéis são normalmente projetados para terem baixa citotoxicidade, o que significa que não prejudicam as células vivas com as quais entram em contato. Isto é de grande importância em aplicações como implantes biomédicos e sistemas de administração de medicamentos (Zustiak, 2010).

Para aplicações médicas, tais como implantes de hidrogel, a segurança deve ser monitorizada a longo prazo para garantir que os efeitos secundários não ocorram ao longo do tempo, uma vez que, as reações alérgicas aos hidrogéis são raras, mas podem ocorrer em circunstâncias excepcionais. É importante que os profissionais médicos estejam cientes desta possibilidade e realizem testes apropriados antes de realizar procedimentos envolvendo hidrogéis (Rodrigues, 2013).

A biodegradabilidade e a segurança dos hidrogéis dependem da aplicação específica e de como são concebidos e utilizados. Para aplicações médicas, eles são normalmente projetados tendo em mente a segurança e a baixa toxicidade. Para aplicações ambientais, os hidrogéis biodegradáveis são preferidos para reduzir o impacto ambiental. A seleção do tipo de hidrogel e seu uso apropriado desempenham um papel importante na garantia da biodegradabilidade e segurança (Rodrigues, 2013).

2.7 Modelagem de peles artificiais para testes de produtos cosméticos:

Os hidrogéis são usados na bioimpressão 3D no meio da engenharia de tecidos para criar estruturas de tecidos devido às suas semelhanças com a matriz extracelular, capacidade de conter células vivas e de se adaptar a diferentes formatos de defeitos (modelagem). No entanto, os atuais hidrogéis têm limitações em termos de capacidade de regeneração (Oliveira, 2017).

Além disso, é empregado também, na técnica de bioimpressão 3D, na engenharia de tecidos para desenvolver estruturas de tecido. Isso se deve às suas semelhanças com a matriz extracelular, à capacidade de acomodar células vivas e à flexibilidade para se adaptar a diferentes formatos de defeitos ou moldes. Contudo, é importante ressaltar que os hidrogéis disponíveis têm suas limitações na capacidade de promover a regeneração de tecidos (Blaeser, 2019).

Foi desenvolvida uma biotinta com propriedades bioativas para criar estruturas

conhecidas como scaffolds, que têm aplicação na reconstrução e regeneração de tecidos lesionados. No entanto, essa tecnologia é desafiadora devido à complexidade envolvida na formulação de biotintas, na utilização de impressoras avançadas e na necessidade de um profundo conhecimento da arquitetura dos tecidos humanos (Blaeser, 2019).

2.8 Aspectos de regulamentação:

No Brasil, a Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) não aprova próteses personalizadas, permitindo apenas a fabricação de peças de tamanhos padrão. No entanto, a Anvisa fez uma parceria com o CTI para regular a utilização da impressão 3D na área médica. A regulamentação da tecnologia de bioimpressão de órgãos será muito complexa. Caso essa tecnologia se torne uma prática comum, os órgãos regulatórios podem escolher por criar novos regulamentos para abranger o uso de tecidos e órgãos bioimpressos ou podem incorporá-la em regulamentos já existentes. À medida que a indústria enfrenta os desafios científicos associados ao avanço da bioimpressão de tecidos e órgãos em laboratórios, também enfrentará questões regulatórias, preparando-se para o momento em que a teoria se torne realidade (Oliveira, 2017).

Ao tocarmos no tema “desafios biológicos”, é essencial dar destaque à biologia celular e molecular, pois essas áreas são fundamentais para compreender o comportamento e o desenvolvimento de todas as células, tecidos e sistemas. A sinalização molecular, a comunicação entre células e a modelagem da matriz extracelular dependem de uma compreensão em múltiplas escalas. Os tecidos biológicos são sistemas complexos de interações moleculares envolvendo células especializadas. Portanto, é fundamental aprofundar o conhecimento das redes regulatórias funcionais para uma interpretação precisa das informações ômicas, o que, por sua vez, é essencial para avançar na tecnologia de bioimpressão de tecidos e órgãos com sucesso.

O desafio central na bioimpressão é a necessidade de vascularizar tecidos em larga escala, uma vez que a falta de vasos sanguíneos restringe o tamanho dos tecidos ao alcance da difusão de oxigênio, limitada a aproximadamente 150-200 μm . Embora haja várias técnicas para criar vasos sanguíneos artificiais, replicar o design complexo de uma rede vascular em um órgão completo através da bioimpressão 3D, permanece um desafio significativo (Duin, 2019).

Os desafios éticos e legais são os pontos e aspectos mais importantes na transição e sucesso de qualquer tecnologia para o mercado. No campo da bioimpressão 3D, que está

ganhando crescente importância, a visão a longo prazo envolve a consideração das políticas e regulamentações em que o governo desempenha um papel significativo. Fato esse que inclui aspectos como a classificação de produtos bioimpressos, a padronização, a autoridade responsável pela aprovação, as diretrizes e as regras adequadas para licenciamento. Independentemente de quão inovadora seja a tecnologia, a ética, a confiabilidade, a regulamentação e a aceitação pelo público são fatores fundamentais na determinação de seu sucesso final. (Gusmão, 2017)

Quando o assunto é a bioimpressão de pele 3D, encontram-se vários desafios seja tecnológicos, biológicos, químicos, físicos, de materiais ou éticos e de regulamentação.

Para entender um pouco mais sobre a regulamentação de tecidos e órgãos bioimpressos, é necessário entender a classificação de um "bioproduto" bioimpresso, pois um órgão bioimpresso que poderá ser usado para transplante não é inteiramente comparável a um único procedimento ou dispositivo atualmente regulamentado, como medicamentos, produtos biológicos e dispositivos médicos.

Desse modo, há vários estágios de desenvolvimento de um órgão humano em um organismo vivo, o que não descreve com precisão um órgão biofabricado. Este, é cultivado a partir de uma biotinta contendo células, biomateriais e fatores indutivos, sendo manipulado para produzir um tecido ou órgão completamente novo. O processo de um transplante de um órgão bioimpresso seria muito menos invasivo, com efeitos negativos mínimos no doador, uma vez que as células do próprio paciente são usadas. Essas diferenças sugerem que órgãos bioimpressos em 3D podem ser tratados de maneira distinta.

Por uma outra perspectiva, nota-se que um órgão bioimpresso poderia até ser regulado comparando-o com um medicamento. Apesar de ser um tanto quanto peculiar, associar um órgão a um medicamento, o uso pretendido do órgão bioimpresso corresponde ao de um medicamento. Logo, o órgão bioimpresso poderia ter a mesma finalidade se comparado a um medicamento, quando usado com objetivo e finalidade de melhora do padrão de vida ou cura de uma doença.

Também foi proposto que os órgãos bioimpressos deveriam ser regulamentados como um "produto biológico", sendo esses produtos definidos como "vírus, soro terapêutico, toxina, antitoxina, vacina, sangue, componente ou derivado do sangue, produto alergênico, proteína ou produto análogo, aplicável à prevenção, tratamento ou cura de uma doença ou condição humana". A partir desta lista, o termo proteína pode ser considerado para a comparação: Para imprimir células humanas e permitir que elas se transformem em um órgão bioimpresso transplantável, são utilizados matrizes/hidrogéis e meios de cultura que conterão proteínas.

Assim, pode parecer lógico que esses órgãos bioimpressos se enquadrem no escopo de produtos biológicos (Sekar, 2021).

Por outro lado, os órgãos bioimpressos não poderiam ser regulados como um dispositivo médico, pois o órgão teria uma ação química no corpo humano com a intenção de substituir um órgão com defeito. Os dispositivos médicos geralmente não são feitos de material biológico, podem ser implantes de metal, plástico ou dispositivos que ajudam na recuperação ou no padrão de vida de uma pessoa (Dernowsek, 2019).

A bioimpressão de órgãos sempre enfrenta e enfrentará os desafios e complexidade da regulamentação devido às diversas aplicações para as quais essa tecnologia pode ser utilizada. Embora a estrutura regulatória existente não tenha sido originalmente projetada para abranger uma tecnologia tão disruptiva, parece que há uma base para o desenvolvimento de uma estrutura de regulamentação para a bioimpressão 3D (Sekar, 2021).

Como a própria tecnologia de bioimpressão de órgãos, na qual muito pouco é instintivo, sua regulamentação será igualmente complexa. Os órgãos regulatórios poderiam compilar um novo regulamento para cobrir o uso de tecidos/órgãos bioimpressos se essa tecnologia se transformar em um procedimento amplamente rotineiro ou poderá ser coberto por um ou mais regulamentos já em vigor (Ausgutine, 2018).

Como a indústria procura abordar os desafios científicos associados à progressão da bioimpressão de tecidos e órgãos no laboratório, também deve começar a abordar essas questões regulatórias para quando a teoria se tornar realidade. Ainda não temos tecidos e órgãos bioimpressos totalmente funcionais, reproduzíveis e confiáveis. No Brasil, algumas matérias e discussões já começaram a trazer a questão da regulamentação da técnica.

2.9 Tipos de bioimpressão:

O quadro a seguir traz os três tipos de bioimpressão mais utilizados:

Quadro 2 – Técnicas de Bioimpressão

	JATO DE TINTA	EXTRUSÃO	IMPRESSÃO
Mecanismo	A impressão com jatos de tinta pode ser realizada de duas formas: jato contínuo ou gota a gota. O jato contínuo produz um traço ininterrupto, enquanto o método gota a gota deposita tinta de forma precisa em gotículas modulares. A bioimpressão, que imprime células vivas em forma de gotículas, é possível apenas com o método gota a gota.	É realizada de maneira controlada e filamentosa por meio de uma agulha de seringa, com o objetivo de criar estruturas tridimensionais.	Este método utiliza estimulação a laser focalizada na superfície superior de uma camada que absorve energia. Uma célula com biopolímero ou biotinta é aplicada à superfície inferior da camada de absorção de energia. O laser gera uma bolha de pressão que empurra uma gota de biotinta para um substrato de coleta onde a camada celular é depositada.
Metodologia	Física ou química	Física ou química	Foto crosslinking
Velocidade	Média	Baixa ou média	Média ou alta
Resolução	Alta ou média	Baixa ou média	Alta
Tipos de Biomistura	Hidrogéis	Fibras poliméricas sintéticas, matrizes descelularizadas, microcarreadores, hidrogéis e agregados celulares.	Matrizes decelularizadas, microcarreadores, hidrogéis e agregados celulares.
Viabilidade Celular	> 85%	40 - 80%	65 - 85%
Vantagens	Ampla disponibilidade de "tinta" (ink)	Uma ampla variedade de materiais de impressão e condições suaves.	desnecessário aplicação de força
Desvantagens	Obstrução; válido somente para tintas de viscosidade reduzida.	Baixa viabilidade celular devido à pressão e tensão de cisalhamento.	Aplicável apenas a fotopolímeros; efeito nocivo do laser e fotoiniciadores tóxicos residuais
Custo	Baixo	Médio	Alto

Fonte: Santos, 2021.

No âmbito da bioimpressão, são abordadas e debatidas diversas técnicas, incluindo a bioimpressão baseada em extrusão (EBB), a bioimpressão baseada em jateamento (JBB) e a bioimpressão por fotopolimerização de cuba (VPB), junto com suas inovações mais recentes e desafios.

Atualmente, a pesquisa está avançando na criação de modelos in vitro 3D avançados, que incluem órgãos complexos, como o coração, utilizando a técnica de bioimpressão.

Os tecidos bioimpressos são predominantemente empregados na triagem de medicamentos e produtos cosméticos. No entanto, a meta a longo prazo é produzir tecidos e órgãos totalmente funcionais em escala humana para transplante. Para alcançar esse objetivo, é crucial reproduzir a arquitetura multiescala, as estruturas tridimensionais e a complexidade dos tecidos nativos. Materiais biomiméticos baseados em matriz extracelular descelularizada (dECM) são amplamente utilizados como biotintas na bioimpressão 3D para aplicações de engenharia de tecidos. Sua capacidade de oferecer alta biocompatibilidade para as células têm incentivado os pesquisadores a adotá-los extensivamente. No entanto, o processo de descelularização envolve muitos detergentes e enzimas que podem contribuir para a perda de propriedades mecânicas. Além disso, a gelificação térmica de hidrogéis baseados em dECM é

tipicamente lenta, o que afeta a fidelidade da forma, capacidade de impressão e propriedades físicas ao imprimir estruturas complexas com impressão 3D. Porém, os hidrogéis dECM gelificados termicamente proporcionam excelente viabilidade e funcionalidade celular. Para superar isso, uma nova reticulação dupla de dECM não modificado foi proposta para tornar a fidelidade da forma e aumentar a viabilidade e funcionalidade celular. A biotinta baseada em dECM pode ser inicialmente polimerizada superficialmente na exposição à luz para alcançar estabilidade imediata e pode atingir maior estabilidade após gelificação térmica. Este mecanismo de reticulação dupla pode manter o microambiente da estrutura, permitindo assim, a impressão de estruturas flexíveis estáveis. Concentrações otimizadas de novos reticuladores fotográficos foram determinadas e a impressão de algumas estruturas anatômicas de formato complexo foi demonstrada (Kelly, 2018).

Embora haja um progresso no que se diz sobre o tratamento de feridas e lesões superficiais com a bioimpressão de pele em 3D, no tratamento de lesões de espessura total, especialmente com queimaduras de terceiro ou quarto grau, ainda parece mais complexo. A engenharia da arquitetura da pele multicamadas, em conformidade com a estrutura nativa da pele, é uma meta mais difícil de reciso do fluxo de biotinta, melhorando a padronização da impressão (Pati et al. 2015, Maher et al. 2009, Campos et al. 2012). No entanto, para a impressão de células-tronco, a extrusão por parafuso mecânico e/ou pneumático pode resultar em grandes quedas de pressão ao longo do bico da impressora, a qual está associado à deformação e apoptose das células encapsuladas na biotinta (Irvine & Venkatraman 2016). Alcançar com os métodos atuais de engenharia de tecidos, senão impossível, restaurar todas as funções da pele nativa. Os testes de medicamentos e cosméticos são outra área onde as peles modificadas são muito necessárias, sendo impostas proibições aos testes de produtos em animais.

O printing 3D possibilita a disposição precisa de células vivas e biomateriais em um padrão definido, utilizando o auxílio de design por computador. Esse método facilita a construção de estruturas 3D por meio da impressão camada a camada, proporcionando alta repetibilidade e flexibilidade. Dessa forma, a bioprinting tem o potencial de reproduzir tanto as macroarquitecturas quanto as micro características (como porosidade) da pele natural, incluindo detalhes finos como gotas de suor (Millás, 2019). Comparada à engenharia de tecidos convencional, essa abordagem pode alcançar uma homogeneidade completa no tamanho dos poros, estrutura, geometria da porosidade e interconexão dos poros, além de oferecer alto rendimento, custo reduzido e segurança biológica (Jana & Lerman 2015).

Atualmente, as cabeças de impressão a jato de tinta utilizam o sistema Mecânico

Micro-Elétrico, o que viabiliza a impressão de materiais altamente viscosos (Irvine & Venkatraman 2016). Uma vantagem significativa dessa técnica é a capacidade de imprimir tanto células individuais quanto agregados celulares. Isso é possível através do controle da concentração, resolução, redução de volume e diâmetro das células impressas (Ozbolat & Yin Yu 2013). A bioimpressão por extrusão é considerada a técnica mais promissora atualmente, pois possibilita a fabricação de construções organizadas em tamanhos clinicamente relevantes em tempo real. Nessa técnica, um filamento de biotinta (uma substância composta por células vivas que podem ser impressas em um formato programado) é continuamente depositado a partir de uma seringa, de forma semelhante ao mecanismo de liberação de pasta de dente de um tubo espremido. A biotinta de hidrogel é empurrada pela seringa usando pressão de ar pneumático, enquanto a seringa se move na direção z-y sobre um coletor que se desloca no eixo x, permitindo a deposição de padrões 3D. A direção dessa disposição pode variar conforme o modelo de bioprinter utilizado.

O êmbolo de parafuso mecânico desempenha um papel fundamental no controle preciso do fluxo de biotinta, melhorando a padronização da impressão (Pati et al. 2015, Maher et al. 2009, Campos et al. 2012). No entanto, para a impressão de células-tronco, a extrusão por parafuso mecânico e/ou pneumático pode resultar em grandes quedas de pressão ao longo do bico da impressora, o que está associado à deformação e apoptose das células encapsuladas na biotinta (Irvine & Venkatraman 2016).

Diferentemente da impressão a jato de tinta, a bioimpressão assistida por laser não requer um bico dispensador, reduzindo o esforço de cisalhamento experimentado pelas células-tronco durante a deposição e eliminando problemas de entupimento do bocal da impressora. Esse método é capaz de usar biofiltros viscosos e imprimir densidades de células elevadas com boa viabilidade após a deposição. A resolução alcançada pode ser de aproximadamente 10 μ m, mas essa técnica é considerada mais dispendiosa (Zustiark, 2010).

As estratégias de extrusão são amplamente adotadas devido à sua capacidade de criar construções 3D usando materiais de alta viscosidade, como colágeno, que podem integrar a matriz extracelular (ECM). No entanto, essa abordagem não permite o controle preciso da deposição de um pequeno número de células. Por outro lado, a impressão a laser oferece alta resolução, mas sua produtividade é limitada devido à complexidade do sistema e aos altos custos. O jato de tinta, especialmente o baseado em gotas, surge como uma técnica promissora para o padrão preciso de diversos tipos de células e componentes de biotinta, incluindo biomacromoléculas ativas, devido à sua capacidade de controle de gota em pequenos volumes.

No entanto, o jato de tinta enfrenta desafios, como a ejeção de partículas do tamanho das células e problemas de sedimentação celular, que limitam sua aplicação eficaz na construção 3D de tecidos funcionais.

Uma nova tecnologia de cabeça de impressão a jato de tinta foi desenvolvida com foco na ejeção precisa de células vivas. Essa tecnologia utiliza vibrações de membrana piezoelétrica e movimentos de mistura para evitar que as células se sedimentem no bocal, garantindo uma distribuição estável e a preservação da viabilidade celular durante um período adequado para a fabricação de tecidos 3D. Foi demonstrado um controle confiável sobre o número de células e o posicionamento espacial, mesmo ao imprimir diferentes tipos de células em sequência. Além disso, um processo foi proposto para construir estruturas 3D estratificadas, semelhantes a um Mille-Feuille, alternando suspensões de células e camadas de hidrogel com resolução vertical controlada. Os resultados indicam que a tecnologia de jato de tinta é altamente eficaz tanto para padrões bidimensionais quanto para camadas 3D, apresentando um potencial notável para a impressão de células vivas com precisão sem precedentes (Sekar, 2021)

3.0 Biocompatibilidade a longo prazo:

Na engenharia de tecidos da pele, o objetivo é criar uma estrutura tridimensional que reproduza fielmente o ambiente do tecido cutâneo nativo. Essa estrutura deve ser biocompatível, biodegradável e permitir a infiltração, adesão e proliferação celular adequadas. Um foco notável tem sido o uso de nanofibras feitas de polímeros naturais e sintéticos, devido às suas características porosas, alta relação de aspecto e facilidade de fabricação. O colágeno, proteína predominante na pele humana, tem sido central na criação de estruturas fibrosas, porém há um grande desafio: Os solventes têm efeito destrutivo na sua morfologia dificultando a combinação de fibras híbridas com as propriedades mecânicas de polímeros sintéticos que possuem a capacidade de sinalização celular. Recentemente, Hutmacher e colaboradores desenvolveram um andaime híbrido que incorpora hidrogéis de gelatina-metacrilato, ácido hialurônico-metacrilato e fibras PCL extrusadas por fusão, resultando em um aumento notável da resistência do andaime devido à maior interação entre a matriz de gel e as fibras. Além disso, eles apresentaram uma estrutura composta com fibras curvas, semelhante a materiais biológicos, que pode ser esticada sob estresse. No entanto, ao longo do tempo, a contração da matriz de colágeno se torna um desafio que afeta a qualidade do produto final (Millás, 2019).

Após a conclusão da biofabricação e a criação de uma estrutura que contenha células viáveis, frequentemente é necessário realizar um trabalho substancial para garantir não apenas a viabilidade prolongada desse construto de tecido ou órgão, mas também sua capacidade de funcionar de acordo com as expectativas. Nesta fase pós-fabricação, é crucial manter as células e o tecido de tal forma que as células possam estabelecer conexões apropriadas para comunicação, se necessário, mobilizar-se, reorganizar-se e até mesmo secretar componentes da matriz. Em alguns casos, pode ser necessário condicionar fisicamente as células para que funcionem de maneira semelhante ao corpo humano (Puvion-Dutilleul, 1989).

Além disso, é importante notar que na área da bioimpressão 3D, as limitações existem devido à falta de impressoras de código aberto que permitam a personalização do código G para o planejamento da trajetória de impressão. Isso pode restringir a capacidade de criar designs personalizados, e a bioimpressão depende muito das propriedades dos biomateriais, como o bioink usado na impressão de pele, que pode ter dificuldades em manter sua forma original devido à sua natureza macia. Portanto, é necessário desenvolver software flexível para o design de trajetória personalizada que leve em consideração as propriedades dos biomateriais (Millás, 2019).

3.1 Integração de células e biomateriais:

Também é importante que o biomaterial mantenha sua estabilidade mecânica e estrutural após a bioimpressão, permitindo a diferenciação de células-tronco em linhagens específicas de tecido e possibilitando o enxerto de tecido autólogo sem provocar respostas imunológicas. A escolha do biomaterial desempenha um papel crítico nesse cenário, pois fornece os componentes bioquímicos e físicos necessários, como quimiocinas, fatores de crescimento, fatores de aderência e propriedades mecânicas da matriz extracelular. Esses fatores criam um ambiente propício para a sobrevivência, motilidade e diferenciação celular.

Isso requer a utilização de materiais fluidos ou em pó, já que atendem a necessidade de ajustar rapidamente a estrutura do material para manter a integridade da impressão. Originalmente, isso envolve materiais que podem ser impressos em altas temperaturas, como metais e polímeros, ou materiais que podem ser dissolvidos em solventes voláteis, não interferindo assim, na estabilidade pós processamento (Grigoryan, 2019).

À medida que a pesquisa em química de materiais e ciências biológicas continua a avançar, a diversidade de biomateriais disponíveis também tende a crescer. No contexto da bioimpressão e biofabricação, os biomateriais geralmente podem ser categorizados em duas

principais classes. A primeira delas compreende os polímeros curáveis que resultam em materiais robustos e duráveis, oferecendo estrutura e suporte às construções impressas. Muitas vezes, esses materiais requerem altas temperaturas ou solventes tóxicos para a impressão, o que torna impraticável a impressão simultânea com células. Portanto, as células são frequentemente introduzidas nas estruturas criadas a partir desses materiais após a fabricação, evitando qualquer dano às células. A segunda categoria envolve biomateriais mais macios, como hidrogéis, geralmente ricos em água, onde as células podem residir. Esses materiais podem ser compostos por polímeros naturais ou sintéticos e não possuem as mesmas propriedades mecânicas dos polímeros curáveis de suporte. As características intrínsecas desses diversos materiais de impressão, como propriedades mecânicas, pontos de fusão e a capacidade de ligação cruzada e funcionalização, são cruciais para o sucesso da bioimpressão. Durante o processo de impressão, as células a serem impressas geralmente são encapsuladas em um material ou suspensas em precursores de hidrogel que serão reticulados durante ou após a deposição. Durante esse período, é fundamental considerar as necessidades de nutrientes e oxigênio das células, levando em conta a sensibilidade das células ao estresse e a duração do procedimento de impressão. Em situações de impressão mais curtas e com células robustas, a viabilidade celular pode ser preservada. No entanto, procedimentos de impressão mais longos, especialmente com células primárias delicadas, podem exigir a adição de nutrientes para manter a viabilidade (Puvion, 1989).

A falta de estabilidade celular após a fabricação é uma limitação comum, devido à ausência de células progenitoras, sinalização física e difusão eficaz. No entanto, estudos recentes indicam que a aplicação de estresse mínimo durante a impressão 3D pode preservar a viabilidade celular, abrindo possibilidades promissoras para melhorias nessa tecnologia (Oliveira, 2017). Existem vários indicadores-chave para avaliar a qualidade de uma construção de pele como uma imitação notável da pele, mesmo antes de demonstrar sua robustez para uma aplicação específica. Esses indicadores devem, no mínimo, evidenciar a viabilidade das células da derme e a produção da matriz extracelular (ECM). A longevidade de uma construção pode ser ampliada pela geração de um tecido estabilizado que equilibra o crescimento e a produção da ECM (Millás, 2019).

À medida que as células estão em um ambiente adequado, elas podem interagir e se movimentar com base na matriz circundante. Isso resulta em estados de equilíbrio entre aderências célula-matriz e aderências célula-célula, variáveis dependendo do tipo de célula e da matriz. Essas interações preferenciais entre células semelhantes ou entre linhagens específicas possibilitam que as populações de células se reorganizem espontaneamente em

ambientes tridimensionais, um fenômeno conhecido como "liquidez de tecido". Essa auto-organização, observada no desenvolvimento *in vivo*, tem sido replicada em várias aplicações *in vitro*. Além disso, a aplicação de forças físicas, como alongamento, pulsação ou compressão, a um construto de tecido pode aumentar sua força, flexibilidade e promover a reorganização da matriz, melhorando a maturidade do construto. Essa abordagem tem sido amplamente explorada em vasos sanguíneos biofabricados e construtos de músculo esquelético, frequentemente utilizando biorreatores específicos.

Os biomateriais desempenham um papel crucial na tecnologia de bioimpressão, conectando os aspectos de fabricação e as componentes celulares. No entanto, atualmente, poucos biomateriais se integram perfeitamente aos processos de bioimpressão e são completamente compatíveis com células vivas. É necessário um foco maior no desenvolvimento de biomateriais específicos para bioimpressão e outras técnicas de biofabricação, a fim de viabilizar aplicações de sucesso na engenharia de tecidos e na criação de órgãos funcionais. O desenvolvimento e a implementação desses biomateriais podem ter um impacto significativo tanto na pesquisa quanto na prática clínica, com o potencial de revolucionar a medicina (Puvion, 1989).

3.2 Avanço e potencial de modificação da formulação de hidrogéis:

Sendo o hidrogel um composto formado majoritariamente por água, permite que novas formulações a partir de sua estrutura sejam estudadas, aumentando e melhorando suas aplicabilidades, tanto na medicina, como na área farmacêutica.

Tem se estudos com a formulação de hidrogéis com a imobilização da lactoferrina e Cramoll 1,4, para o tratamento de queimaduras de segundo grau (Seixas, 2021) hidrogéis à base de PVP e poli etileno glicol (PEG) utilizado como matriz polimérica para compor um sistema de liberação de fármacos, (Rogerio, 2006) , além de formulações de hidrogel com aplicação para curativos, (Patricia, 2023) para terapias utilizadas para o câncer de pele (Araújo, 2022) e para muitas outras aplicações.

É visível que o hidrogel possui um grande potencial de modificação (Aulguski, 2012), possibilitando um grande avanço em relação às suas aplicações (Ribeiro, 2009).

3.3 Desenvolvimentos em biomateriais:

Os biomateriais são “qualquer substância (que não seja um medicamento) ou

combinação de substâncias, sintética ou natural, podendo ser usado para qualquer período de tempo, em um todo ou como parte de um sistema que trata, aumenta ou substitui qualquer tecido, órgão ou função do corpo” (Patel, 2012).

Suas aplicações abrangem órgãos artificiais, curativos, dispositivos de liberação de fármacos, materiais implantáveis, dispositivos biomédicos, entre outros (Pereira, 1999).

Existe um grande desenvolvimento dentro da área de feridas, regeneração, cicatrização, queimaduras, enxertos e até mini órgão para uma possível produção futura de órgão voltada para transplantes.

Porém vem sendo observado que o crescimento no mercado de biomateriais é responsável por três motivos, sendo o envelhecimento populacional, elevação da expectativa de vida e o aumento do poder aquisitivo, e consequentemente do padrão de vida nos países desenvolvidos, facilitando o acesso a tratamentos voltados a saúde, e a melhores tecnologias no tratamento de doenças que antes eram vistas como não tratáveis (Pires, 2015).

A biotecnologia na área da saúde cria oportunidades para profissionais de diversas áreas de atuação justamente pelo seu caráter multidisciplinar, sendo eles em pesquisas acadêmicas, desenvolvimento de produtos, produção de novos fármacos, e industriais. Havendo a necessidade de profissionais multidisciplinares capacitados para manusear esse novo tipo de tecnologia e tudo que a abrange. O uso da bioimpressão tem se tornado cada vez mais necessária, sendo uma tecnologia já utilizada por grandes potências mundiais como Estados Unidos e China. As ciências biotecnológicas têm alcançado resultados promissores, principalmente em relação ao desenvolvimento de fármacos, métodos para tratamento de doenças e equipamentos (Amaral, 2020).

A impressora 3D proporciona muitos benefícios para a área da saúde e ainda pode proporcionar muitos outros (Figueredo, 2022). Hoje é possível a produção de próteses específicas para cada paciente, individualmente, com o aumento da rapidez da regeneração tecidual, também são produzidos olhos, próteses dentárias, vasos sanguíneos e entre outros.

No campo cirúrgico temos como benefício um melhor planejamento das cirurgias, por proporcionar melhor visualização das estruturas, melhora nos diagnósticos e permite melhor visualização do paciente no pré operatório.

Nota-se um grande número de estudos em torno do desenvolvimento de órgãos através da impressora 3D, uma criação que beneficiaria grandemente o sistema de saúde. Além disso, a impressora 3D tem recebido muito destaque dentro da área da saúde, trazendo muitos

benefícios aos pacientes, uma melhora na qualidade de vida, menor custo, oportunidades reais de cura, entre outros (Carreira, 2022).

Considerações finais:

Acompanhamos mudanças em relação a maneira que os testes pré-clínicos estavam sendo executados, e como infringia os direitos dos animais que eram usados para esse tipo de testes, como resposta, muitos países determinaram leis que proibiram o uso de animais, trazendo um grande foco para o desenvolvimento da bioimpressão de pele em 3D.

Sendo a tecnologia com maior desenvolvimento, automatizada, de fácil reprodução e economicamente viável, possuindo uma composição bem próxima da pele humana podendo fornecer resultados mais próximos e fiéis em relação aos seres humanos, além da eficácia e segurança dos produtos.

Isso se deve, graças ao desenvolvimento conjunto de materiais que compõem a pele 3D, como o hidrogel que pode possuir diversas composições, variando de acordo com seu uso, e conseqüentemente muitas funções. Porém, a impressão de pele 3D contribui para o desenvolvimento do tecido em formação e para a sua biocompatibilidade. Além de poder ser usado na área médica para a regeneração de tecidos, e na área farmacêutica para a aplicação de liberação controlada.

Mas mesmo com esse grande desenvolvimento, é possível encontrar algumas dificuldades como a falta de impressoras especializadas e biomateriais que favoreçam ainda mais o desenvolvimento de tecido e órgãos funcionais.

Falar em bioimpressão 3D é falar de diversas possibilidades, não só para a área farmacêutica, mas principalmente para a área médica, já que hoje temos discussões acerca da possibilidade da impressão de órgãos para transplante, maior rapidez na regeneração de tecidos, produção de próteses e muitos outros benefícios para a saúde.

A bioimpressão 3D é uma tecnologia promissora que pode alcançar a produção rápida e confiável de substitutos biomiméticos da pele celular, satisfazendo as necessidades clínicas e industriais.

REFERÊNCIAS

ALONSO, Fernández. CARMEN, M. Et. Al. **Bioimpresión 3D y sus aplicaciones en Biomedicina**. 2018. Disponível em <<https://digital.csic.es/handle/10261/169270>> Acesso em 10 de outubro. de 2023.

AMARAL, Creusa Sayuri Tahara. SOUZA, Oreonnilda. SOUA, Leiraud Hilkner. Et. Al. **Novos caminhos da biotecnologia: As inovações da indústria 4.0 na saúde humana**. 2020. Disponível em < <https://www.revistarebram.com/index.php/revistauniara/article/view/889>> Acesso em 10 de outubro. de 2023.

ANVISA. **Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária | Anvisa. 2012. Disponível em < <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-para-avaliacao-de-seguranca-de-produtos-cosmeticos.pdf>> Acesso em 10 de outubro. de 2023.

ARAÚJO, Joabe Lima. **Hidrogel como sistema de liberação da fotossensibilizante clorofila A, para aplicação em terapia fotodinâmica frente ao câncer de pele do tipo melanoma**. 2022. Disponível em <<http://icts.unb.br/jspui/handle/10482/45171>> Acesso em 15 de outubro. de 2023.

AUGULSKI, Addeli Bez Batti. **Desenvolvimento de um modelo de cultivo de células-tronco da derme humana em hidrogel de carragenana extraído da alga vermelha Kappaphycus alvarezii**. 2012. Disponível em <<https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/100552>> Acesso em 20 de outubro. de 2023.

AUGUSTINE, Robin. **Skin bioprinting: a novel approach for creating artificial skin from synthetic and natural building blocks**. 2018. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29754201/>> Acesso em 24 de outubro. de 2023.

BLAESER, Andreas. HEILSHORN, Sarah. CAMPOS, Daniela F. Duarte. **Smart Bioinks as de novo Building Blocks to Bioengineer Living Tissues**. 2019. Disponível em <<https://www.mdpi.com/2310-2861/5/2/29/htm>> Acesso em 10 de outubro. de 2023.

BRINGEL, Fabiana de Andrade. **Avaliação Morfofuncional de pele humana conservada em glicerol e submetida à radiação gama: estudo em camundongos atômicos.** 2011. Disponível em <<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/85/85131/tde-10082011-182943/publico/TESE.pdf>> Acesso em 20 de outubro. de 2023.

C, F. PUVION E. **Ultrastructural localization of viral DNA in thin sections of herpes simplex virus type 1 infected cells by in situ hybridization.** 1989. Disponível em <<https://europepmc.org/article/med/2547616>> Acesso em 15 de outubro. de 2023.

CAMPÃO, Carolina Ramos. BÜHRING, Márcia Andrea. **Os testes de cosméticos em animais não humanos como prática cruel e especista: uma análise sob a ótica do direito dos animais.** 2022. Disponível em <https://www.pucrs.br/direito/wp-content/uploads/sites/11/2022/02/carolina_campao.pdf> Acesso em 24 de outubro. de 2023.

CAMPOS, D.F.D., Blaeser, A., WEBER, M., Jäkel, J., Neuss, S., Jahn-Dechent, W., & Fischer, H. **Three-dimensional printing of stem cell-laden hydrogels submerged in a hydrophobic high-density fluid. Biofabrication,** 5(1), 015003.(2012). Disponível em: <<https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1758-5082/5/1/015003/meta>>. Acesso em 18 de outubro de 2023.

CARREIRA, Ariane da Silva. MANSO, Diego Gonçalves dos Santos. MONTEIRO, Guilherme Granadeiro. **A UTILIZAÇÃO E APLICAÇÃO DA IMPRESSORA 3D NA ÁREA DE SAÚDE.** 2022. Disponível em <<https://www.periodicorease.pro.br/rease/article/view/6896>> Acesso em 20 de outubro. de 2023.

CHUN, Heoung-Jae. KANG, Moon Sung. KIM, Won-Hyeon. Et. Al. **Advances and Innovations of 3D Bioprinting Skin.** 2023. Disponível em <<https://www.mdpi.com/2218-273X/13/1/55>> Acesso em 15 de outubro. de 2023.

DERNOWSEK, JA . **Por que ainda não temos órgãos funcionais bioimpressos?** 2019. Disponível em: <<https://www.biofabricacao.com/single-post/2018/11/13/Por-que-ainda-n%C3%A3o-temos-%C3%B3rg%C3%A3os-funcionais-bioimpressos-ou-biofabricados>> Acesso em 10 de outubro.

de 2023.

DUIN, S., Shutz, K., & Ahlfeld, T. . **3D Bioprinting of Functional Islets of Langerhans in an Alginate/Methylcellulose Hydrogel Blend**. *Advanced Healthcare Materials*, 2019. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/adhm.201801631>>. Acesso em 10 de outubro. de 2023.

DOS SANTOS, Gustavo Bastos. NETO, Nuberto Teixeira. PAGGIARO, Andre Oliveira. Et. Al. **Substitutos cutâneos: conceitos atuais e proposta de classificação**. 2011. Disponível em <<https://www.scielo.br/j/rbcp/a/jTyrHmYJ4Qcf5H7rKZFWfgQ/?lang=pt&format=html>> Acesso em 20 de outubro. de 2023.

DUIN, Sarah. SHUTZ, Kathleen. AHLFELD, Tilman. **3D Bioprinting of Functional Islets of Langerhans in an Alginate/Methylcellulose Hydrogel Blend**. 2019. Disponível em <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/adhm.201801631>> Acesso em 23 de outubro. de 2023.

EDUARDO, Fernanda Maria Cercal; MEZZOMO, Thais Regina. **Anatomofisiologia do corpo humano**. 1. ed. Curitiba: Intersaberes, 2022. E-book. Disponível em <<https://plataforma.bvirtual.com.br>> Acesso em 26 set. 2023.

ESKES, Chantra. VLIET, Erwin van. MAIBACH, Howard I. **Alternatives for Dermal Toxicity Testing**. Springer International Publishing AG. 2017. Disponível em <<https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-50353-0>>Acesso em 17 de outubro. de 2023.

FIGUEIREDO, Beatriz Beca. CESAR, Francisco Ignácio Giocondo. **UM ESTUDODAUTILIZAÇÃO DA IMPRESSORA 3D NAENGENHARIA E NA MEDICINA**. 2022. Disponível em <<https://recisatec.com.br/index.php/recisatec/article/view/70/60>> Acesso em 10 de outubro. de 2023.

GORNOWICZ-POROWSKA, Justyna. DAŃCZAK-PAZDROWSKA, Aleksandra. DALIBOR RYBKA, Jakub. Et. Al. **3D Bioprinting in Skin Related Research: Recent Achievements and Application Perspectives**. 2022. Disponível em

<<https://pubs.acs.org/doi/epdf/10.1021/acssynbio.1c00547>> Acesso em 18 de outubro. de 2023.

GRIGORYAN, Bagrat. J. PAULSEN, Samantha. MILLER, Jordan S. **Multivascular networks and functional intravascular topologies within biocompatible hydrogels**. Vol 364, Issue 6439, pp. 458-464, 2019. Disponível em <<https://www.science.org/doi/full/10.1126/science.aav9750>> Acesso em 15 de outubro. de 2023.

GUILLEMOT, et al. **Bioprinting is coming of age: report from the International Conference on Bioprinting and Biofabrication in Bordeaux** Disponível em <<https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1758-5082/2/1/010201/pdf>> Acesso em 10 de outubro. de 2023.

GUIMARÃES, Laura Duarte. **Avaliação de impressos de alginato e gelatina utilizando a bioimpressora Allevi 2**. 2023. Disponível em <<https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/37926>> Acesso em 15 de outubro. de 2023.

GUSMÃO, A. O.; DA SILVA, A. R.; MEDEIROS, M. O. **A biotecnologia e os avanços da sociedade. Biodiversidade, v. 16, n. 1**, 2017. Disponível em <A BIOTECNOLOGIA E OS AVANÇOS DA SOCIEDADE | Semantic Scholar > Acesso em 15 de outubro. de 2023.

HEINZE, Daniel. CHAMPEAU, Mathilde. TITOTTO, Silvia. **Designing 3d printer and biocompatible hydrogels inks: an integrated approach**. 2019. Disponível em <DESIGNING-3D-PRINTER-AND-BIOCOMPATIBLE-HYDROGELS-INKS-AN-INTEGRATED-APPROACH.pdf (researchgate.net)> Acesso em 10 de outubro. de 2023.

HEINZE, Daniel. TITOTTO, Silvia. VIANA, Thiago. CHAMPEAU, Mathilde. **Designing 3d Printer And Biocompatible Hydrogels Inks: An Integrated Approach**. 2019. Disponível em <https://www.researchgate.net/publication/335511900_DESIGNING_3D_PRINTER_AND_BIOCOMPATIBLE_HYDROGELS_INKS_AN_INTEGRATED_APPROACH> Acesso em 15 de outubro. de 2023.

Human Anatomy Significance. 2012. Disponível em <<https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=b0ebd5063f7fb368cad35096b89bf6bba9209107>> Acesso em 10 de outubro. de 2023.

Irvine SA, Venkatraman SS. **Bioprinting and Differentiation of Stem Cells. Molecules.** 2016. Disponível em <Bioprinting and Differentiation of Stem Cells - PubMed (nih.gov)> Acesso em 10 de outubro. de 2023.

Jana S. & Lerman A. **Bioprinting a cardiac valve. Biotechnol.** 2015. Disponível em <Bioprinting a cardiac valve - PubMed (nih.gov)> Acesso em 08 de outubro. de 2023.

KELLY, Elisabeth. **FDA REGULATION OF 3D-PRINTED ORGANS AND ASSOCIATED ETHICAL CHALLENGES.** 2018. Disponível em <https://scholarship.law.upenn.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=9610&context=penn_law_review> Acesso em 22 de outubro. de 2023.

KOSEMUND-MEYNEN, Kirstin. HOLLNAGEL, Heli Miriam. COENRAADS, Pieter Jan. Et Al. **The way forward for assessing the human health safety of cosmetics in the EU - Workshop proceedings.** 2020. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X20300603>> Acesso em 10 de outubro. de 2023.

MARCOMINI, R. FONTES, A. B. Et. Al. **BIOIMPRESSÃO 3D: UMA REVISÃO DE MATERIAIS, PROCESSOS E PROPRIEDADES DE BIOTINTAS.** 2020. Disponível em <<https://periodicos.ufv.br/jcec/article/view/11330/6383>> Acesso em 13 de outubro. de 2023.

MERTZ, Leslie. **What Is Biocompatibility?: A New Definition Based on the Latest Technology.** 2013. Disponível em < <https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/6559140> > Acesso em 14 de outubro. de 2023.

MILLÁS, Ana. LAGO, Juliana. VASQUEZ-PINTO, Luciana. Et. Al. **Approaches to the development of 3D bioprinted skin models: the case of natura cosmetics.** 2019. Disponível em < <https://journalamb.com/index.php/jamb/article/view/24/90>> Acesso em 10 de outubro. de 2023.

NAAHIDI, Sheva. JAFARI, Mousa. LOGAN, Megan. Et. Al. **Biocompatibility of hydrogel-based scaffolds for tissue engineering applications**. Volume 35, Issue 5, September 2017, Pages 530-544. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0734975017300587>> Acesso em 22 de outubro. de 2023.

OLIVEIRA, Naila A. ROBALLO, Kelly C.S. NETO, Antônio F.S. Et. Al. **Bioimpressão e produção de mini-órgãos com células tronco**. 2017. Disponível em <<https://www.scielo.br/j/pvb/a/W9zfJHDMRhWmCYHRGfwGwwp/?lang=pt>> Acesso em 20 de outubro. de 2023.

PATEL, Nitesh R. GOHIL, Piyush P. **A Review on Biomaterials: Scope, Applications & PATRICIA, Hubner. Desenvolvimento de filmes de hidrogel à base de gelatina e PVA contendo óleos essenciais de lavanda e de pinus para aplicação como curativo**. 2023. Disponível em <<https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/259200>> Acesso em 10 de outubro. de 2023.

PATTERSON, Jennifer. SIEW, Ruth. HERRING, Susan W. Et. Al. **Hyaluronic acid hydrogels with controlled degradation properties for oriented bone regeneration**. Volume 31, Issue 26, September 2010, Pages 6772-6781. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0142961210006654>> Acesso em 10 de outubro. de 2023.

PEREIRA, Ana Paula V. VASCONCELOS, Wander L. ORÉFICE, Rodrigo L. **Novos biomateriais: híbridos orgânico-inorgânicos bioativos**. 1999. Disponível em <<https://www.scielo.br/j/po/a/PMS8CGPphJZqs4rqFcCdThm/>> Acesso em 20 de outubro. de 2023.

PILLAI, Shreekumar. DENNIS, Vida A. SINGH, Shree R, Et. Al. **Advances in Skin Regeneration Using Tissue Engineering**. 2017. Disponível em <<https://www.mdpi.com/1422-0067/18/4/789>> Acesso em 20 de outubro. de 2023.

PIRES, Ana Luiza. BIERHALZ, Andréa. MORAES, Ângela M. **BIOMATERIALS:**

TYPES, APPLICATIONS, AND MARKET. 2015. Disponível em <<https://www.scielo.br/j/qn/a/th7gjVpvdphnctYbhtFznN/#>> Acesso em 24 de outubro de 2023.

PISE, Shilpa. PISE, Ajay. Et. Al. **Ban of Cosmetic Testing on Animals: A Brief Overview.** 2020. Disponível em <https://www.researchgate.net/publication/343308461_Ban_of_Cosmetic_Testing_on_Animals_A_Brief_Overview> Acesso em 24 de outubro de 2023.

POLONCHUK, Liudmila. GENTILE, Carmine. **Current state and future of 3D bioprinted models for cardiovascular research and drug development.** 2021. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8920100/>> Acesso em 20 de outubro de 2023.

RIBEIRO, Maximiano José Prata. **Desenvolvimento de um Novo Hidrogel de Quitosano Para Futura Aplicação Como Substituto de Pele.** 2009. Disponível em <<https://www.proquest.com/openview/624a46a7564b36c1fd47a5b3ec32abf9/1?pq-origsite=scholar&cbl=2026366&diss=y>> Acesso em 20 de outubro de 2023.

RODRIGUES, Luciana Miranda. OLIVEIRA, Beatriz Guitton Renaud Baptista. CASTILHO, Selma Rodrigues. Et. Al. **Segurança e eficácia do hidrogel de carboximetilcelulose à 2% em úlceras de perna.** Vol. 5, Nº. 4, 2013, págs. 690-695. Disponível em <<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4767927>> Acesso em 10 de outubro de 2023.

ROGERO, Sizue O. CARNEIRO, Nádia L. S. LOPÉRGOLLO, Lilian C. **MATRIZ DE HIDROGEL DE POLI-VINIL PIRROLIDONA (PVP) E POLIETILENOGLICOL (PEG) PARA DISPOSITIVO DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACO.** 2006. Disponível em <<http://repositorio.ipen.br/bitstream/handle/123456789/18550/12613.pdf?sequence=1>> Acesso em 24 de outubro de 2023.

SANPABLO, A. I. Pérez. ÁVILA, E. Romero. MENDOZA, A. **González. Three-dimensional printing in healthcare.** Revista mexicana de ingeniería biomédica, vol. 42 nº 2. 2021. Disponível em

<https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0188-95322021000200201&script=sci_arttext>

Acesso em 15 de outubro. de 2023.

SANTOS, Enrico Jardim Clemente. MAZZEO, Angela. **Perspectivas da bioimpressão na medicina Regenerativa**. Volume 5 – Edição 2- 2021. Disponível em <<https://www.unaerp.br/revista-cientifica-integrada/edicoes-anteriores/volume-5-edicao-2/4434-perspectivas-da-bioimpressao-na-medicina-regenerativa/file>> Acesso em 22 de outubro. de 2023.

SEIXAS, José Roberto Pimentel Cabral de. **Produção e caracterização de hidrogéis à base de polissacarídeos contendo biomoléculas imobilizadas para aplicação no reparo tecidual de queimaduras térmicas de segundo grau**. 2021. Disponível em <<https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/41828>> Acesso em 10 de outubro. de 2023.

SEKAR, Muthu Parkkavi. BUDHARAJU, Harshavardhan. ZENNIFER, Allen. Et. Al. **Current standards and ethical landscape of engineered tissues—3D bioprinting perspective**. 2021. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8330463/>> Acesso em 12 de outubro. de 2023.

TAKAGI, Daisuke. LIN, Waka. MATSUMOTO, Takahiko. **High-precision three-dimensional inkjet technology for live cell bioprinting**. 2019. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7294685/>> Acesso em 16 de outubro. de 2023.

ZUSTIAK, Silviya. LEACH, Jennie. **Hydrolytically Degradable Poly (Ethylene Glycol) Hydrogel Scaffolds with Tunable Degradation and Mechanical Properties. Biomacromolecules** 2010, 11, 5, 1348–1357. Disponível em <<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bm100137q>> Acesso em 10 de outubro. de 2023.