

CAPÍTULO 1

BIOIMPRESSÃO 3D NA SAÚDE: DA ENGENHARIA DE TECIDOS ÀS APLICAÇÕES CLÍNICAS

Jennifer Jullie Pichinelli Noronha

Enf^a.MSc.Ciências e pesquisadora na área de bioimpressão 3D

Lauriene Luiza de Souza Munhoz

Biomed. MSc. Ciências e pesquisadora na área de engenharia de tecidos

Giovanna Dumere Esteves dos Santos

MV. pesquisadora na área de biociência animal

Carolina Ribeiro Rossan

MV. pesquisadora na área de biociência animal

RESUMO

A bioimpressão tridimensional (3D) tem se consolidado como uma das tecnologias mais promissoras no campo da saúde, especialmente no contexto da engenharia de tecidos e da medicina regenerativa. Essa abordagem permite a deposição controlada de células, biomateriais e fatores bioativos, possibilitando a criação de estruturas tridimensionais que mimetizam, de forma mais fiel, a arquitetura e a funcionalidade dos tecidos biológicos. Ao integrar conhecimentos das áreas de biologia celular, ciência dos materiais e engenharia, a bioimpressão 3D amplia as possibilidades de desenvolvimento de modelos experimentais avançados, substitutos teciduais e plataformas para estudos pré-clínicos. No âmbito da saúde, essa tecnologia tem sido aplicada no desenvolvimento de modelos *in vitro* mais representativos, na produção de tecidos biofabricados para testes farmacológicos e toxicológicos, e no avanço de estratégias terapêuticas voltadas à regeneração de tecidos e órgãos. Além disso, a bioimpressão 3D tem contribuído significativamente para a redução do uso de modelos animais, alinhando-se aos princípios éticos contemporâneos e às diretrizes regulatórias internacionais. Este capítulo tem como objetivo apresentar os fundamentos da bioimpressão 3D aplicada à saúde, abordando seus principais métodos, biomateriais utilizados, tipos celulares empregados e aplicações atuais. Também são discutidos os desafios técnicos, éticos e regulatórios, bem como as perspectivas futuras dessa tecnologia no contexto da prática clínica e da pesquisa translacional.

PALAVRAS-CHAVES: bioimpressão 3D, saúde, medicina regenerativa.

Introdução

A crescente demanda por soluções inovadoras na área da saúde tem impulsionado o desenvolvimento de tecnologias capazes de superar as limitações dos métodos tradicionais de estudo, diagnóstico e tratamento de doenças. Nesse cenário, a bioimpressão tridimensional (3D) emerge como uma ferramenta disruptiva, ao permitir a fabricação de estruturas biológicas complexas por meio da deposição controlada de células e biomateriais. Diferentemente das abordagens convencionais, essa tecnologia possibilita a construção de tecidos com organização espacial definida, aproximando-se das características estruturais e funcionais dos tecidos nativos (Murphy; Atala, 2014)

Historicamente, os modelos bidimensionais (2D) de cultivo celular dominaram a pesquisa biomédica, sendo amplamente utilizados para estudos de biologia celular, triagem de fármacos e avaliação de toxicidade. No entanto, tais modelos apresentam limitações significativas, uma vez que não reproduzem adequadamente o microambiente tridimensional encontrado *in vivo*. A ausência de interações célula-célula e célula-matriz em três dimensões compromete a representatividade biológica desses sistemas, resultando, muitas vezes, em respostas celulares que não refletem fielmente o comportamento observado em tecidos vivos (Gungor-Ozkerim *et al.*, 2018; Hospodiuk *et al.*, 2017)

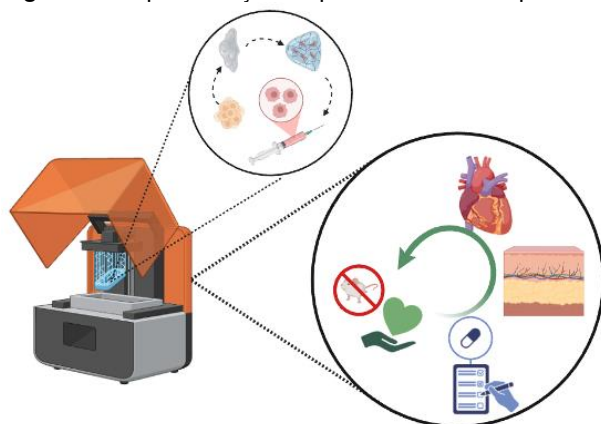
A bioimpressão 3D surge como uma alternativa capaz de superar essas limitações, ao permitir a criação de modelos tridimensionais altamente organizados e biologicamente ativos. Por meio da combinação de células vivas, biotintas e sistemas de impressão de alta precisão, essa tecnologia possibilita a construção de tecidos biofabricados que apresentam maior complexidade estrutural, favorecendo interações celulares mais realistas, gradientes de nutrientes e oxigênio, além de respostas funcionais mais próximas da fisiologia humana (Mandrycky *et al.*, 2016)

No contexto da saúde, a bioimpressão 3D tem encontrado aplicações relevantes em diversas áreas, incluindo a medicina regenerativa, a engenharia de tecidos, a farmacologia e a toxicologia. Modelos bioimpressos têm sido utilizados para estudar processos fisiológicos e patológicos, avaliar a eficácia e a segurança de novos fármacos, e desenvolver estratégias terapêuticas voltadas à regeneração de tecidos danificados, como pele, cartilagem, osso e tecido cardiovascular (Lu, *et al.*, 2024).

Outro aspecto de grande relevância diz respeito às implicações éticas associadas ao uso da bioimpressão 3D. A possibilidade de desenvolver modelos *in vitro* mais representativos contribui para a redução do uso de animais em pesquisa, alinhando-se aos princípios dos 3Rs (redução, refinamento e substituição) (Figura 1) (Kojima, 2015). Além disso, a criação de tecidos personalizados abre novas perspectivas para a medicina personalizada, permitindo abordagens terapêuticas mais específicas e eficazes (Derby, 2012)

A bioimpressão 3D baseia-se na utilização de biotintas, que consistem em formulações compostas por células vivas combinadas a biomateriais de suporte, capazes de fornecer um microambiente adequado para adesão, proliferação e diferenciação celular (Figura 1). Esses biomateriais podem ser naturais, sintéticos ou híbridos, sendo selecionados de acordo com propriedades como biocompatibilidade, biodegradabilidade, viscosidade e capacidade de gelificação (Von der Mark *et al.*, 2010). Polímeros naturais, como colágeno, alginato, gelatina, fibrina e ácido hialurônico, têm sido amplamente utilizados devido à sua similaridade com a matriz extracelular nativa, favorecendo respostas celulares fisiologicamente relevantes (Skardal; Atala, 2015).

Figura 1 - Representação esquemática da bioimpressão 3D aplicada à saúde



Legenda: O círculo de menor ampliação ilustra a composição da biotinta, formada pela combinação de células vivas e biomateriais, incorporados em seringa. O círculo de maior ampliação destaca as principais aplicações dessa tecnologia, incluindo a biofabricação de tecidos e órgãos, o desenvolvimento de modelos in vitro para testes farmacológicos e toxicológicos e a redução do uso de animais em pesquisa, contribuindo para avanços na medicina regenerativa e para a melhoria da qualidade de vida humana e animal. Autoria própria elaborado com Biorender.

Diversas técnicas de bioimpressão 3D têm sido desenvolvidas, destacando-se principalmente os métodos baseados em extrusão, jato de tinta (inkjet) e laser. A bioimpressão por extrusão é a mais empregada na área da saúde, pois permite a deposição contínua de biotintas com elevada densidade celular, sendo adequada para a construção de tecidos volumosos. Já as técnicas de jato de tinta possibilitam maior resolução espacial, enquanto os sistemas baseados em laser oferecem elevada precisão na deposição celular, embora apresentem maior complexidade e custo operacional. A escolha do método de impressão influencia diretamente a viabilidade celular, a resolução do construto e sua aplicabilidade clínica (Guillotin *et al.*, 2013).

Outro fator crítico na bioimpressão 3D é a escolha do tipo celular a ser utilizado. Células-tronco mesenquimais, células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) e células primárias específicas de tecidos têm sido amplamente exploradas devido à sua capacidade de diferenciação e potencial regenerativo. No contexto da saúde, a utilização de células autólogas ou alogênicas representa uma estratégia promissora para reduzir respostas imunológicas adversas e aumentar a taxa de integração dos tecidos bioimpressos após implantação, sendo amplamente discutida na literatura translacional (Ferris *et al.*, 2013)

A organização espacial das células dentro dos construtos bioimpressos constitui um dos principais diferenciais desta tecnologia em relação às abordagens convencionais. A possibilidade de posicionar diferentes tipos celulares em regiões específicas permite a criação de tecidos heterogêneos e multicamadas, reproduzindo características estruturais e funcionais dos tecidos nativos. Essa abordagem tem sido amplamente explorada na biofabricação de pele, cartilagem, osso e tecidos vasculares, nos quais a arquitetura tridimensional desempenha papel fundamental na funcionalidade do tecido (Huh; Hamilton; Ingber, 2011)

No campo da farmacologia e da toxicologia, a bioimpressão 3D tem contribuído para o desenvolvimento de modelos *in vitro* mais preditivos, capazes de reduzir falhas observadas em etapas clínicas. Tecidos bioimpressos permitem a avaliação mais realista da resposta a fármacos, considerando gradientes de difusão, metabolismo celular e interações complexas entre diferentes tipos celulares. Esses modelos têm sido propostos como alternativas viáveis para testes de segurança, eficácia e toxicidade, alinhando-se a diretrizes regulatórias internacionais e à crescente demanda por métodos alternativos ao uso de animais (Kang *et al.*, 2016)

A aplicação da bioimpressão 3D na medicina regenerativa tem avançado de forma significativa, com estudos experimentais demonstrando seu potencial na reparação e regeneração de tecidos lesionados. Construtos bioimpressos têm sido investigados como enxertos temporários ou permanentes, capazes de promover regeneração tecidual por meio da liberação controlada de fatores bioativos e da integração com o tecido hospedeiro. Embora a aplicação clínica ainda enfrente desafios, os resultados pré-clínicos têm reforçado o potencial terapêutico dessa tecnologia (Berthiaume; Maguire; Yarmush, 2011)

Apesar dos avanços, a bioimpressão 3D ainda enfrenta limitações técnicas importantes, como a manutenção da viabilidade celular em construtos espessos, a vascularização adequada dos tecidos biofabricados e a padronização dos processos de fabricação. A ausência de sistemas vasculares funcionais pode resultar em hipóxia e necrose central, comprometendo a maturação dos tecidos. Dessa forma, estratégias envolvendo co-cultivos celulares, incorporação de fatores angiogênicos e bioimpressão de canais vasculares têm sido amplamente investigadas para superar essas barreiras (Yi, *et al.*, 2021).

Além dos desafios técnicos, aspectos éticos, regulatórios e econômicos também devem ser considerados na consolidação da bioimpressão 3D na área da saúde. A transição do ambiente experimental para a aplicação clínica exige validação rigorosa, reprodutibilidade e conformidade com normas regulatórias. Nesse contexto, a padronização de protocolos e a definição de critérios de qualidade são fundamentais para garantir a segurança e a eficácia dos produtos bioimpressos, bem como para viabilizar sua adoção em larga escala (Noroozi *et al.*, 2023)

Diante desse panorama, torna-se fundamental compreender os princípios, métodos e aplicações da bioimpressão 3D no contexto da saúde. Assim, este capítulo propõe-se a discutir os fundamentos dessa tecnologia, seus avanços recentes, os principais desafios enfrentados e as perspectivas futuras, destacando seu papel estratégico na transformação da pesquisa biomédica e da prática clínica.

METODOLOGIA

Este capítulo foi elaborado com base em uma revisão narrativa estruturada da literatura científica, com o objetivo de reunir, organizar e discutir os principais avanços, aplicações e desafios da bioimpressão tridimensional (3D) na área da saúde. A estratégia metodológica foi delineada de modo a garantir a abrangência temática, a relevância científica e a atualidade das informações apresentadas, respeitando o escopo de um capítulo de livro voltado à área biomédica e à saúde.

A busca bibliográfica foi realizada nas principais bases de dados científicas internacionais, reconhecidas pela ampla cobertura de periódicos revisados por pares nas áreas de engenharia de tecidos, biotecnologia e ciências da saúde. As bases consultadas incluíram, PubMed/MEDLINE, Scopus (Elsevier), Web of Science (Clarivate Analytics), ScienceDirect (Elsevier) e Google Scholar, utilizado como fonte complementar para identificação de artigos clássicos, revisões de alto impacto e literatura relevante.

A estratégia de busca foi definida a partir da combinação de descritores controlados (MeSH terms) e palavras-chave livres, empregando operadores booleanos (“AND”, “OR”) para maximizar a sensibilidade e a especificidade da recuperação dos estudos. Os principais termos utilizados incluíram, *3D bioprinting*, *bioprinting AND health*, *tissue engineering AND bioprinting*, *regenerative medicine AND bioprinting*, *bioinks AND cell viability*, *in vitro models AND 3D bioprinting* e *skin bioprinting*.

Discussão

A bioimpressão tridimensional tem se consolidado como uma tecnologia estratégica na área da saúde, sobretudo por sua capacidade de integrar princípios da engenharia de tecidos, biologia celular e ciência dos materiais em uma única plataforma tecnológica. Conforme destacado por Murphy e Atala (2014), a principal inovação dessa abordagem reside na possibilidade de fabricar construtos biológicos com organização espacial

controlada, capazes de mimetizar aspectos estruturais e funcionais dos tecidos nativos. Essa característica diferencia a bioimpressão 3D de métodos tradicionais de cultura celular e justifica seu crescente interesse em aplicações biomédicas e translacionais.

A literatura tem demonstrado de forma consistente que os modelos bidimensionais (2D), embora amplamente utilizados, apresentam limitações importantes relacionadas à ausência de um microambiente tridimensional fisiologicamente relevante. Estudos apontam que a falta de interações célula–célula e célula–matriz em três dimensões compromete a expressão gênica, o metabolismo e a resposta funcional das células (Gungor-Ozkerim *et al.*, 2018; Hospodiuk *et al.*, 2017) Nesse contexto, a bioimpressão 3D surge como uma alternativa capaz de reproduzir gradientes físicos e bioquímicos mais próximos das condições *in vivo*, favorecendo respostas celulares mais representativas.

Um dos pilares da bioimpressão 3D é o desenvolvimento de biotintas adequadas, capazes de sustentar a viabilidade celular durante e após o processo de impressão. Biomateriais naturais, como colágeno, alginato, gelatina e ácido hialurônico, têm sido amplamente explorados devido à sua semelhança com a matriz extracelular nativa (Skardal; Atala, 2015; Von der Mark *et al.*, 2010) Esses materiais fornecem sinais bioquímicos e mecânicos essenciais para adesão, proliferação e diferenciação celular, reforçando o caráter biomimético dos construtos bioimpressos. Entretanto, a escolha da biotinta envolve um equilíbrio delicado entre propriedades reológicas, estabilidade estrutural e compatibilidade biológica, o que ainda representa um desafio técnico relevante.

As diferentes técnicas de bioimpressão descritas na literatura, extrusão, jato de tinta e métodos baseados em laser, apresentam vantagens e limitações específicas que impactam diretamente a aplicabilidade clínica dos construtos. A bioimpressão por extrusão, amplamente utilizada na área da saúde, destaca-se por permitir a deposição de biotintas com elevada densidade celular e a construção de tecidos volumosos (Mandrycky *et al.*, 2016). Por outro lado, técnicas baseadas em laser oferecem maior precisão espacial, embora com maior custo e complexidade operacional (Guillotin *et al.*, 2013) Assim, a seleção do método de impressão deve ser orientada pelo tipo de tecido alvo, pela complexidade estrutural desejada e pelos requisitos de viabilidade celular.

No que se refere aos tipos celulares empregados, a literatura aponta amplo uso de células-tronco mesenquimais, células-tronco pluripotentes induzidas e células primárias específicas de tecidos, em razão de seu potencial regenerativo e plasticidade fenotípica (Ferris *et al.*, 2013) A possibilidade de utilizar células autólogas ou alogênicas amplia o potencial translacional da bioimpressão 3D, reduzindo riscos imunológicos e favorecendo a integração dos construtos biofabricados após implantação. Além disso, a organização espacial controlada dessas células dentro dos construtos permite a criação de tecidos multicelulares e multicamadas,

característica essencial para tecidos complexos como pele, cartilagem e osso (Huh; Hamilton; Ingber, 2011)

No campo da farmacologia e da toxicologia, a bioimpressão 3D tem sido amplamente discutida como uma ferramenta promissora para o desenvolvimento de modelos *in vitro* mais preditivos. Modelos bioimpressos permitem avaliar a resposta a fármacos em um contexto tridimensional, considerando interações celulares complexas, metabolismo e gradientes de difusão, fatores frequentemente ausentes em culturas 2D (Kang *et al.*, 2016; Murphy; Atala, 2014). Além disso, esses sistemas estão alinhados às diretrizes internacionais voltadas à redução do uso de animais em pesquisa, conforme destacado por Kojima (2015), reforçando sua relevância ética e regulatória.

Na medicina regenerativa, estudos experimentais têm demonstrado o potencial da bioimpressão 3D na reparação e regeneração de tecidos lesionados. Construtos bioimpressos têm sido investigados como enxertos temporários ou permanentes, capazes de atuar como suporte estrutural e funcional durante o processo regenerativo (Berthiaume; Maguire; Yarmush, 2011). No entanto, apesar dos avanços significativos, a transposição dessa tecnologia para a prática clínica ainda enfrenta desafios importantes, especialmente relacionados à vascularização adequada dos tecidos biofabricados e à manutenção da viabilidade celular em construtos espessos.

A ausência de sistemas vasculares funcionais continua sendo uma das principais limitações da bioimpressão 3D, podendo resultar em hipóxia e necrose central nos construtos (Yi *et al.*, 2021). Estratégias envolvendo co-culturas celulares, incorporação de fatores angiogênicos e bioimpressão de canais vasculares têm sido amplamente exploradas para superar essas barreiras, embora ainda demandem padronização e validação mais robusta. Paralelamente, aspectos regulatórios e econômicos, como a reprodutibilidade dos processos e a conformidade com normas de qualidade, também precisam ser considerados para viabilizar a adoção clínica em larga escala (Noroozi *et al.*, 2023).

Dessa forma, a discussão apresentada neste capítulo evidencia que a bioimpressão 3D representa uma tecnologia em franca evolução, com impacto significativo na pesquisa biomédica e na saúde. Embora desafios técnicos, éticos e regulatórios persistam, os avanços descritos na literatura reforçam o papel da bioimpressão 3D como uma ferramenta essencial para o desenvolvimento de modelos experimentais mais representativos, estratégias terapêuticas inovadoras e abordagens translacionais que aproximam a pesquisa básica da prática clínica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A bioimpressão tridimensional representa um avanço significativo no campo da saúde, ao possibilitar a fabricação de tecidos biofuncionais com organização espacial controlada e maior fidelidade às características dos tecidos nativos. Ao longo deste capítulo, evidenciou-se que essa tecnologia

supera limitações dos modelos tradicionais de cultivo celular, oferecendo sistemas tridimensionais mais representativos do microambiente fisiológico.

Os avanços no desenvolvimento de biotintas, técnicas de bioimpressão e organização celular têm ampliado as aplicações da bioimpressão 3D na engenharia de tecidos, medicina regenerativa, farmacologia e toxicologia. Além disso, o uso de modelos bioimpressos contribui para a redução do uso de animais em pesquisa, alinhando-se a princípios éticos e regulatórios contemporâneos.

Apesar do progresso observado, desafios técnicos e regulatórios ainda precisam ser superados, especialmente no que se refere à vascularização dos construtos, à padronização dos processos e à validação clínica. Ainda assim, a bioimpressão 3D consolida-se como uma ferramenta estratégica e promissora, com grande potencial para impactar positivamente a pesquisa biomédica e o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas na área da saúde.

REFERÊNCIAS

BERTHIAUME, François; MAGUIRE, Timothy J.; YARMUSH, Martin L. Tissue engineering and regenerative medicine: history, progress, and challenges. **Annual review of chemical and biomolecular engineering**, v. 2, n. 1, p. 403-430, 2011.

DERBY, Brian. Printing and prototyping of tissues and scaffolds. **science**, v. 338, n. 6109, p. 921-926, 2012.

FERRIS, Cameron J. *et al.* Biofabrication: an overview of the approaches used for printing of living cells. **Applied microbiology and biotechnology**, v. 97, n. 10, p. 4243-4258, 2013.

GUILLOTIN, Bertrand *et al.* Laser-assisted bioprinting for tissue engineering. In: **Biofabrication**. William Andrew Publishing, 2013. p. 95-118.

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

HOSPODIUK, Monika *et al.* The bioink: A comprehensive review on bioprintable materials. **Biotechnology advances**, v. 35, n. 2, p. 217-239, 2017.

HUH, Dongeun; HAMILTON, Geraldine A.; INGBER, Donald E. From 3D cell culture to organs-on-chips. **Trends in cell biology**, v. 21, n. 12, p. 745-754, 2011.

KANG, Hyun-Wook *et al.* A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity. **Nature biotechnology**, v. 34, n. 3, p. 312-319, 2016.

KOJIMA, Hajime. The use of 3-D models as alternatives to animal testing. **Alternatives to Laboratory Animals**, v. 43, n. 4, p. P40-P43, 2015.

MANDRYCKY, Christian *et al.* 3D bioprinting for engineering complex tissues. **Biotechnology advances**, v. 34, n. 4, p. 422-434, 2016.

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

NOROOZI, Reza *et al.* 3D and 4D bioprinting technologies: a game changer for the biomedical sector?. **Annals of Biomedical Engineering**, v. 51, n. 8, p. 1683-1712, 2023.

SKARDAL, Aleksander; ATALA, Anthony. Biomaterials for integration with 3-D bioprinting. **Annals of biomedical engineering**, v. 43, n. 3, p. 730-746, 2015.

VON DER MARK, Klaus *et al.* Nanoscale engineering of biomimetic surfaces: cues from the extracellular matrix. **Cell and tissue research**, v. 339, n. 1, p. 131-153, 2010.

YI, Hee-Gyeong *et al.* Application of 3D bioprinting in the prevention and the therapy for human diseases. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 6, n. 1, p. 177, 2021.