

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JULIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CÂMPUS DE ARARAQUARA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA DE BIOMATERIAIS E BIOPROCESSOS
MESTRADO PROFISSIONAL

ESTUDO SISTEMÁTICO SOBRE O CENÁRIO DA TECNOLOGIA DE
BIOIMPRESSÃO 3D

GUILHERME VAZ

ORIENTADOR: Prof. Dr. GUSTAVO FRANCO BARBOSA

ARARAQUARA - SP

2020

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JULIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CÂMPUS DE ARARAQUARA

ESTUDO SISTEMÁTICO SOBRE O CENÁRIO DA TECNOLOGIA DE
BIOIMPRESSÃO 3D

GUILHERME VAZ

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Biomateriais e Bioprocessos (Mestrado Profissional), Área de Biomateriais, Bioprocessos, Bioprodutos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Mestre em Engenharia de Biomateriais e Bioprocessos.

ORIENTADOR: Prof. Dr. GUSTAVO FRANCO BARBOSA

ARARAQUARA – SP

2020

V393e Vaz, Guilherme.
Estudo sistemático sobre o cenário da tecnologia de bioimpressão 3D / Guilherme Vaz. – Araraquara: [S.n.], 2019.
103 f. : il.

Dissertação (Mestrado Profissional) – Universidade Estadual Paulista. "Júlio de Mesquita Filho". Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Engenharia de Biomateriais e Bioprocessos. Área de Biomateriais, Bioprocessos, Bioprodutos.

Orientador: Gustavo Franco Barbosa.

1. Manufatura aditiva. 2. Impressão 3D. 3. Bioimpressão 3D. 4. Biofabricação. 5. Customização em massa. I. Barbosa, Gustavo Franco, orient. II. Título.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Araraquara



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: ESTUDO SISTEMÁTICO SOBRE O CENÁRIO DA TECNOLOGIA DE BIOIMPRESSÃO 3D

AUTOR: GUILHERME VAZ

ORIENTADOR: GUSTAVO FRANCO BARBOSA

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em ENGENHARIA DE BIOMATERIAIS E BIOPROCESSOS, área: Biomateriais, Bioprocessos, Bioprodutos pela Comissão Examinadora:

Professor Adjunto GUSTAVO FRANCO BARBOSA
Departamento de Engenharia Mecânica – DEMec / Universidade Federal de São Carlos

Prof. Dr. ANTONIO CARLOS GUASTALDI
Departamento de Físico-Química / Instituto de Química - UNESP - Araraquara

Prof. Dr. RAFAEL VIDAL AROCA
Departamento de Computação / Universidade Federal de São Carlos

Araraquara, 20 de fevereiro de 2020

Dedico o presente trabalho a minha esposa Nayara e meu filho Gabriel, aos quais agradeço imensamente o apoio e incentivo proporcionado para execução.

AGRADECIMENTOS

A minha esposa Nayara e meu Filho Gabriel, pelo incentivo e por entenderem os diversos momentos que estive ausente durante a execução do trabalho.

Ao meu Pai Carlos e minha Mãe Érica, por todo apoio que me deram. Sou imensamente grato por tudo que fizeram por mim durante toda minha vida.

Ao meu grande amigo e parceiro, Lúcio Pedro Alcântara Queiroz, quem esteve desde o início até o fim do trabalho ao meu lado.

Ao meu orientador, Professor Doutor Gustavo Franco Barbosa pelo apoio e conhecimento transmitido para execução do trabalho.

Ao Professor Doutor Antônio Carlos Guastaldi, pelo conhecimento transmitido e apoio na execução das pesquisas.

Ao Professor Doutor Rafael Vidal Aroca, pela excelente revisão no trabalho juntamente com as ótimas sugestões.

Ao Coordenador do curso, Professor Rondinelli Donizetti Herculano, pelas diversas conversas e direcionamentos no decorrer do trabalho.

A toda equipe do departamento de Pós-Graduação da Unesp Araraquara, pelo excelente apoio. E em especial para a Claudia Lucia Molina, pelos diversos momentos em que me ajudou no decorrer do programa.

RESUMO

A fabricação de bioprodutos customizados já é uma realidade. Tecidos e órgãos atualmente já são fabricados em laboratórios e a indústria vem apresentando diversas investidas para tornar a fabricação desses bioprodutos economicamente viável em escala industrial. Com modernas tecnologias industriais, novos softwares, ferramentas, processos, novos modelos de negócio, novos desafios e possibilidades de geração de valor para as empresas e pacientes surgiram nos últimos anos. O presente trabalho visa o mapeamento do desenvolvimento acadêmico e econômico do processo de fabricação de bioprodutos customizados a partir da bioimpressão 3D

Objetivo: Evidenciar o estado atual da academia e mercado, proporcionando uma visão do que está sendo pesquisado e desenvolvido pela indústria de bioimpressão 3D, possibilitando um direcionamento para novas pesquisas e desenvolvimentos de produtos e serviços na referida área.

Método: Delineada como pesquisa exploratória de abordagem quantitativa, o estudo utilizou bancos de dados de artigos e patentes, e livros específicos das áreas de conhecimento abordadas como objetivo de proporcionar maior familiaridade com o tema proposto.

PALAVRAS-CHAVE: Manufatura aditiva, Impressão 3D, Bioimpressão 3D, Biofabricação, Customização em massa.

ABSTRACT

The production of customized bioproducts is already a reality. Tissues and organs are currently manufactured in laboratories and the industry has been making several strides to make the manufacture of these bioproducts economically viable on an industrial scale. With modern industrial technologies, new software, tools, processes and especially new business models, new challenges and possibilities for value creation for companies and patients have emerged in recent years. This paper aims to map the academic and economic development of the manufacturing process of customized bioproducts from 3D bioprinting.

Goal: Highlight the current state of academia and market, providing a vision of what is being researched and developed by the 3D bioprint industry, pointing direction for further research and development of products and services in that area.

Method: Outlined as exploratory research with a quantitative approach, the study used databases of articles and patents, and specific books of the areas of knowledge addressed as a goal to provide greater familiarity with the proposed theme.

KEY-WORDS: Additive Manufacturing, 3D Printing, 3D Bioprinting, Biofabrication, Mass Customization.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	15
2.	REVISÃO DA LITERATURA.....	17
2.1.	MEDICINA PERSONALIZADA	17
2.2.	BIOIMPRESSÃO PARA ENGENHARIA DE TECIDOS	18
2.2.1.	<i>Aplicação Da Bioimpressão 3D</i>	<i>18</i>
2.3.	BIOMATERIAIS E BIOPRODUTOS	19
2.3.1.	<i>Biomateriais Poliméricos</i>	<i>21</i>
2.3.2.	<i>Hidrogéis</i>	<i>21</i>
2.3.3.	<i>Metálicos</i>	<i>21</i>
2.3.4.	<i>Cerâmicos e Biovidros.....</i>	<i>22</i>
2.4.	FLUXO DE TRABALHO PARA BIOIMPRESSÃO 3D	23
2.4.1.	<i>Pré-processamento - Obtenção e tratamento de dados.....</i>	<i>23</i>
2.4.2.	<i>Processamento.....</i>	<i>24</i>
2.4.3.	<i>Pós processamento.....</i>	<i>25</i>
2.5.	AQUISIÇÃO DE IMAGENS E CONVERSÃO DE ARQUIVOS	26
2.5.1.	<i>Ressonância magnética</i>	<i>26</i>
2.5.2.	<i>Tomografia computadorizada.....</i>	<i>27</i>
2.5.3.	<i>Ultrassom</i>	<i>27</i>
2.5.4.	<i>Escaneamento 3D</i>	<i>28</i>
2.5.5.	<i>Segmentação de imagem.....</i>	<i>29</i>
2.5.5.1.	<i>Formato de Arquivo DICOM.....</i>	<i>30</i>
2.6.	PROJETO DE BIOPRODUTOS PARA A BIOIMPRESSÃO	31
2.6.1.	<i>Modelagem generativa</i>	<i>32</i>
2.6.1.1.	<i>Arcabouços (scaffolds)</i>	<i>33</i>
2.7.	PROCESSOS DE MANUFATURA ADITIVA.....	34
2.7.1.	<i>Manufatura aditiva - introdução</i>	<i>34</i>
2.7.1.1.	<i>História e evolução da manufatura aditiva</i>	<i>35</i>
2.7.1.2.	<i>Tecnologias da manufatura aditiva</i>	<i>35</i>
2.7.2.	<i>Bioimpressão.....</i>	<i>38</i>
2.7.2.1.	<i>História da Bioimpressão</i>	<i>39</i>
2.7.2.2.	<i>Os requisitos ideais de uma bioimpressora</i>	<i>40</i>
2.7.2.3.	<i>Tecnologias de bioimpressão</i>	<i>41</i>

2.7.2.4.	Comparativo das tecnologias de bioimpressão 3D	42
2.7.2.5.	Bioimpressoras por extrusão	42
2.7.2.5.1.	Vantagens e desvantagens da bioimpressão por extrusão	43
2.7.2.5.2.	Requisitos da biotinta para bioimpressão por extrusão	43
2.7.3.	<i>Bioimpressoras por extrusões disponíveis comercialmente</i>	<i>44</i>
2.7.3.1.	Bioimpressoras por gotejamento	50
2.7.3.1.1.	Vantagens e desvantagens da bioimpressão por gotejamento	51
2.7.3.1.2.	Requisitos da biotinta	52
2.7.4.	<i>Bioimpressoras por gotejamentos disponíveis comercialmente</i>	<i>52</i>
2.7.4.1.	Bioimpressoras assistida a laser.....	55
2.7.4.1.1.	Vantagens e desvantagens da bioimpressão por laser	55
2.7.4.1.2.	Requisitos da biotinta para impressão a laser	56
2.8.	COMPARATIVO ENTRE APLICAÇÃO, BIOMATERIAL E TÉCNOLOGIA ..	57
3.	METODOLOGIA	58
3.1.	PROTOCOLO DE PESQUISA.....	58
3.1.1.	<i>Estratégia de busca.....</i>	<i>58</i>
3.1.2.	<i>Consulta em base de dados.....</i>	<i>60</i>
3.1.3.	<i>Gestão de documentos.....</i>	<i>61</i>
3.1.4.	<i>Padronização e seleção</i>	<i>61</i>
3.1.5.	<i>Composição do portfólio</i>	<i>61</i>
3.2.	ANÁLISE	61
3.3.	SÍNTESE.....	62
3.4.	ESCREVER	62
4.	RESULTADOS.....	63
4.1.	RESULTADOS REFERENTE PESQUISA ACADÊMICA	63
4.2.	RESULTADOS REFERENTES A PESQUISA DE PATENTES	72
4.3.	DADOS DO ECOSISTEMA MÉDICO BRASILEIRO	78
5.	DISCUSSÃO	82
6.	CONCLUSÃO	84
7.	BIBLIOGRAFIA.....	85

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Bioimpresora Fab@Home	45
Figura 2: Bioimpresora - BioScaffolder	45
Figura 3: Bioimpresora - BioScaffolder	46
Figura 4: Bioimpresora - Inkredible	46
Figura 5: Bioimpresora - Allevi	47
Figura 6: Bioimpresora - Regenovo	47
Figura 7: Bioimpresora - Bioplotter	48
Figura 8: Bioimpresora - BioassemblyBot.....	49
Figura 9: Bioimpresora - Bio3D Syn.....	49
Figura 10: Bioimpresora - BioFactory	50
Figura 11: Bioimpresora - MicroFab.....	53
Figura 12: Bioimpresora - Dimatix.....	53
Figura 13: Bioimpresora - Mocrodrops	54

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Artigos publicados por ano sobre MA ou 3DP.....	64
Gráfico 2: Artigos publicados por ano sobre bioimpressão.....	64
Gráfico 3: Publicações de artigos científicos por país sobre MA ou 3DP	65
Gráfico 4: Publicações de artigos científicos por país sobre bioimpressão	66
Gráfico 5: Modalidade de tecnologia de bioimpressão	68
Gráfico 6: Publicações por categoria de material para MA ou 3DP	69
Gráfico 7: Publicações por categoria de material para Bioimpressão	70
Gráfico 8: Publicações por tipo de biomaterial	71
Gráfico 9: Publicação de patentes sobre MA ou 3DP por país e ano	73
Gráfico 10: Publicação de patentes sobre bioimpressão 3D por ano e escritório.....	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Comparativo entre as modalidades de bioimpressão 3D	42
Tabela 2 – Matriz de escolha de tecnologias e materiais por tipo de aplicação	57
Tabela 3: Systematic Search Flow	58
Tabela 4: Estrutura e termos chave de busca	59
Tabela 5: Operadores lógicos e palavras reservadas para base de dados	60
Tabela 6: Quantidade de artigos científicos.....	64
Tabela 7: Publicações de artigos científicos por país sobre MA ou 3DP	65
Tabela 8: Publicações de artigos científicos por país sobre bioimpressão	66
Tabela 9: Termos centrais de pesquisa sobre MA ou 3DP e Bioimpressão	67
Tabela 10: Publicações de artigos por área de aplicação / Tipo de tecido corporal .	68
Tabela 11: Publicações por categoria de material.....	69
Tabela 12: Publicações por tipo de biomaterial	71
Tabela 13: Publicação de patentes sobre MA ou 3DP por escritório.....	72
Tabela 14: Publicação de patentes sobre MA ou 3DP por ano	72
Tabela 15: Principais empresas publicadoras de patentes sobre MA ou 3DP	74
Tabela 16: Publicação de patentes sobre bioimpressão por país.....	74
Tabela 17: Publicação de patentes sobre bioimpressão 3D por ano.....	75
Tabela 18: Principais empresas publicadoras de patentes sobre bioimpressão	76
Tabela 19: Publicação de patentes por área de aplicação / Tipo de tecido.....	76
Tabela 20: Publicação de patentes relacionadas aos diversos biomateriais	77
Tabela 21 - Registro de especialidade disponível por tipo e região, com ênfase para os estados da região sudeste.....	79
Tabela 22 - Leitos por região com destaque para os estados da região sudeste durante a competência do mês de setembro de 2019.....	80
Tabela 23 - Tecnologia de equipamentos de imagem por região.....	81
Tabela24: Termo de pesquisa na base PATENTSCOPE – WIPO	104

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CNES	Cadastro nacional de estabelecimentos de saúde
MA	Manufatura Aditiva
3DP	3D Printing (impressão 3D)
B3DP	Bioimpressão 3D
SUS	Sistema único de saúde
STL	Standard Triangle Language
PCL	Poli caprolactona
PLA	Ácido poli láctico
DICOM	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
CAD	<i>Computer Aided Design</i>
CAM	<i>Computer Aided Manufacturing</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
PLY	<i>Polygon File Format</i>
3MF	<i>3D manufacturing format</i>
ACR	<i>American College of Radiology</i>
NEMA	<i>National Eletrical Manufacturers Association</i>
MIT	Instituto de tecnologiade Massachussets
SLS	Sinterização Seletiva a Laser
FFF	Modelagem por fusão de deposição
DoD	<i>Dropo n Demand (Jato de Tinta)</i>

1. INTRODUÇÃO

Segundos dados da ONU (Organização das Nações Unidas), o número de idosos, pessoas com 60 ou mais anos de idade, pode aumentar de 962 milhões em 2017 para 1,4 bilhão em 2030, alcançando possíveis 2,1 bilhões em 2050. A taxa de crescimento da população com 60 anos avança cerca de 3% ao ano, o que representa um crescimento mais acelerado que todos os outros grupos etários mais jovens. Com isso, problemas de saúde surgem em paralelo. Segundo a OMS (Organização mundial da Saúde) somente no Brasil, a osteoporose afetou mais de 10 milhões de pessoas em 2017.

Outro dado é o crescente número de acidentes, envolvendo fraturas, queimaduras e mutilações de tecidos. Segundo dados do SUS (Sistema Único de Saúde), entre 2009 e 2018, houve um crescimento de 33% na quantidade de internações em todo o País devido somente a acidentes de trânsito, totalizando 1,6 milhão de feridos.

Esses dados sugerem demanda por reparo de tecidos, envolvendo ossos, cartilagem, pele entre diversos outros. Como tentativa de solução para esse cenário, atualmente existem bancos de tecidos para transplante, porém, esse tipo de solução para o problema é em partes falha, pois além da escassez desse tipo de insumo, cada indivíduo conta com um perfil genético e estrutural próprio (MINVIELLE et al., 2014). A situação abre portas para uma possível solução, que pretende resolver os dois problemas, tanto da escassez quanto da individualização, a fabricação customizada de tecidos.

Essa noção de customização de produtos está no centro do que é conhecido como customização em massa na indústria, contudo, o princípio não pode ser transferido diretamente para a área da saúde, mas deve ser adaptado à complexidade dos organismos e seres vivos. Para isso novos modos de fabricação de produtos devem ser explorados, como por exemplo a manufatura aditiva e a bioimpressão 3D, onde existe a possibilidade de fabricação de geometrias complexas, orgânicas e isomórficas, podendo simular propriedades naturais do corpo humano nos níveis mecânico, biológico, microestrutural e de permeabilidade (GÓMEZ et al., 2016).

Ambos processos já são comprovadamente alternativas viáveis para técnicas de fabricação em massa de produtos customizados em vários cenários industriais,

apesar de suas aplicações serem principalmente associadas e aplicadas em produção de protótipos de peças mecânicas (GÓMEZ et al., 2016). Porém, ao longo dos últimos anos tanto a academia quanto a indústria médica vêm apresentando diversas investidas na pesquisa e desenvolvimento de equipamentos para a fabricação de tecidos e órgãos.

Com as novas tecnologias de manufatura aditiva, o conceito customização em massa apresenta-se cada vez mais viável para a área médica.

O presente trabalho pretende explorar o cenário acadêmico e industrial da bioimpressão 3D ao redor do mundo, apresentando e analisando números sobre a localidade com maiores números de pesquisas, quais tecnologias vem sendo desenvolvidas e para a fabricação de quais tipos tecidos.

O estudo também possui o intuito de servir como guia para futuros trabalhos e pesquisas, apresentando de forma sintética e clara o nível de maturidade de cada tecnologia, podendo direcionar novos estudos que auxiliem na biofabricação de tecidos para a população.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. MEDICINA PERSONALIZADA

A personalização no atendimento para a área da saúde sempre foi um aspecto de muita importância, onde os pacientes querem sentir que estão recebendo o cuidado adequado às suas necessidades particulares.

Dois conceitos relativamente novos, o cuidado centrado no paciente, que visa o manejo de informações para o atendimento de necessidades individuais dos pacientes, englobando o processo de cuidado do paciente como um todo, e a medicina personalizada, que traduz os conceitos do cuidado centrado na paciente para a prática clínica, visando a fabricação de soluções com base nas características biológicas do paciente e em particular ao seu perfil genético, que engloba as estratégias de tratamentos vêm sendo estudados recentemente.

O princípio da customização em massa não pode, no entanto, ser transferido diretamente para a saúde, mas deve ser adaptado à complexidade tanto aos sistemas dos seres vivos quanto para os sistemas de saúde, tendo que superar algumas barreiras (MINVIELLE et al., 2014):

- Modelos de negócio inovadores, desafiando análise de custos tradicional;
- Integração do uso das tecnologias da informação e da força de trabalho, reestruturando o modo como os agentes do ramo da saúde trabalham em seu dia a dia, pois a lógica de trabalho atual da medicina é baseada em evidências e as práticas profissionais são padronizadas, enquanto com a customização em massa a personalização exige o cuidado singular, tratando cada paciente individualmente;
- A customização está sujeita a objetivos opostos. Por um lado, como o principal objetivo dos gerentes de hospitais é fornecer um excelente serviço a seus clientes, isso pode motivar o desenvolvimento de novos procedimentos, programas e abordagens de mercado para atrair novos clientes, possivelmente lucrativos. Por outro lado, como os gerentes de hospitais também são tomadores de decisões de saúde pública, eles podem preferir personalizar os serviços para as populações de pacientes mais vulneráveis e com maior necessidade de acesso aos cuidados. Portanto, esse cenário deve ser balanceado.

2.2. BIOIMPRESSÃO PARA ENGENHARIA DE TECIDOS

Os campos de estudo de engenharia de tecidos e medicina regenerativa são beneficiados pela bioimpressão 3D há mais de uma década, onde diversos estudos de metodologias e aplicações para fabricação de vários tipos de tecidos, desde tecidos conjuntivos e epiteliais até músculos e tecidos nervosos vem sendo explorada. Com a vantagem em fabricar com precisão vários tipos de arranjos celulares, a bioimpressão contornou uma das principais deficiências das técnicas tradicionais de fabricação de tecidos e permitiu uma fabricação dos mesmos com características semelhantes aos originais dos pacientes (OZBOLAT; HOSPODIUK, 2016).

A maioria dos estudos realizados nos últimos anos foi direcionada para o desenvolvimento dos maquinários de bioimpressão 3D, e com isso a base fundamental para novos estudos de aplicação de tal tecnologia foi possibilitada.

À medida que avanços adicionais ocorrem em biomateriais, células, tecnologias de transplante e também no campo regulatório, a bioimpressão é uma alternativa cada vez mais cotada para a engenharia de tecidos e medicina regenerativa.

Atualmente, a bioimpressão 3D caminha em passos cada vez mais rápidos para seu pleno amadurecimento. Ao se cruzar o crescente interesse em pesquisa da academia e a grande demanda por órgãos e tecidos encontrada no mercado, a indústria enxerga mais próxima a possibilidade da comercialização e entrega de serviços especializados de fabricação de bioprodutos customizados, já que essa é uma abordagem que pode resolver um grande problema de demanda do mercado e conceber serviços inovadores com alta geração de valor e ganho de capital atrelados.

2.2.1. Aplicação Da Bioimpressão 3D

A tecnologia de bioimpressão apresenta uma ampla aplicabilidade em diversas áreas de engenharia de tecidos e medicina regenerativa, possibilitando a fabricação customizada de tecidos ósseo, cardíaco, hepático, pulmonar, cartilagenoso, neural, pancreático, vascular, epitelial, entre outro e/ou até mesmo uma combinação entre os mesmos (OZBOLAT; PENG; OZBOLAT, 2016), trazendo vários benefícios para a engenharia de tecidos e medicina regenerativa personalizada dos pacientes.

A bioimpressão de órgãos funcionais trás junto com os benefícios, dificuldades e desafios inerentes do processo, como a integração da rede vascular das artérias e

veias até os capilares, incorporação dos vários tipos de células para recapitulação da biologia dos órgãos, a integridade estrutural e mecânica similar aos tecidos originais, a funcionalidade a longo prazo, entre outros diversos pontos. Apesar dessas dificuldades, uma grande variedade de estudos e casos de aplicação de tecidos bioimpressão em 3D pode ser encontrado na literatura.

2.3. BIOMATERIAIS E BIOPRODUTOS

Por definição, biomaterial é qualquer substância ou combinação de substâncias, naturais ou não, que não sejam drogas ou fármacos, utilizadas em aplicações biomédicas e que interagem com sistemas biológicos, que tratam, aumentam ou substituem quaisquer tecidos, órgãos ou funções do corpo (GIORDANI, 2007).

A escolha de um material para ser usado como biomaterial apresenta características desafiadoras, dependendo principalmente de sua (SOARES DE ANDRADE FREITAS OLIVEIRA et al., 2010):

- Biocompatibilidade: efeito do ambiente orgânico no material e efeito do material no organismo;
- Biodegradabilidade: fenômeno em que o material é degradado ou solubilizado em fluidos.

Essas propriedades conferem ao biomaterial uma interação benéfica com o organismo onde é implantado, desde que (CAO; WANG, 2009):

- O material não desencadeie resposta inflamatória sustentada ou tóxica na sua implantação in vivo;
- O tempo de degradação do material permita a ocorrência do processo de regeneração ou cura do sítio comprometido;
- O material apresente propriedades mecânicas adequadas à aplicação para que foi indicado e que qualquer variação das propriedades mecânicas decorrente da sua degradação in vivo seja compatível com o processo de regeneração ou restabelecimento do sítio de implantação;
- Sua degradação não gere produtos tóxicos e que sejam facilmente metabolizados e liberados do corpo.

Ou seja, para que um biomaterial apresente boas características, o mesmo deve oferecer alta integridade e estabilidade mecânica, insolubilidade no meio de

cultura celular ou biodegradabilidade a uma taxa apropriada ao tecido em regeneração, não toxicidade e não imunogenicidade e a capacidade de promover a adesão celular. Portanto, espera-se que os bioprodutos impressos mantenham sua forma, força estrutural e integridade durante o período para qual foram projetados, e em alguns casos se biodegradarem de acordo com a velocidade requerida para função. Outro ponto de extrema importância é que tal biomaterial deve ser facilmente fabricável, processado, acessível e comercialmente (CUBO; GARCIA; JUAN, 2016).

Já perante as características químicas, os pontos que tornam um biomaterial aceitável para bioimpressão são boa sustentação das células durante a cultura de curto e longo prazo, proliferação celular, interações célula-célula e matriz extracelular.

Dois tipos de bioprodutos podem ser fabricados com finalidade de implantação em seres vivos, sendo eles os implantes ou bioabsorvíveis e os não bioabsorvíveis (SOVÁNY et al., 2017).

Os implantes **bioabsorvíveis** que são geralmente projetados para exercerem uma função específica dentro de uma janela planejada de tempo, tendo como final destino a completa absorção do mesmo pelo organismo são por vez sub classificados em duas categorias. Os **biodegradáveis**, que devem desempenhar suas funções antes ou durante a degradação e devem ser removidos do hospedeiro sem quaisquer reações adversas e os bioativos; e os **bioativos**, que devem funcionar como um substrato de estrutura adequada para adaptação do tecido do paciente e, uma vez concluída a tarefa, deve degradar-se em produtos não tóxicos.

Já os implantes **não bioabsorvíveis** (ou bioinertes), terão permanente integração com os tecidos do paciente, empregando seu papel a longo prazo, portanto, o mesmo deve permanecer por anos sem provocar quaisquer efeitos locais ou sistêmicos indesejáveis.

Aplicando-se as diversas tecnologias fornecidas pela indústria 4.0, como por exemplo a manufatura aditiva, é possível a fabricação de peças com geometrias e biomateriais customizados especificamente para cada paciente, aumentando significativamente a eficácia dos tratamentos.

Este capítulo apresenta alguns dos diversos biomateriais utilizados para o processo de manufatura aditiva e bioimpressão independentemente do processo de fabricação empregado ou da empregabilidade final do bioproduto. As limitações e pontos fortes de cada biomaterial serão discutidos juntamente com suas características (WILLIAMS, 2008).

2.3.1. Biomateriais Poliméricos

Relatos da utilização prática de materiais poliméricos para a indústria médica são apresentados na literatura por mais de 30 anos (KRUGER et al., 1988). À medida que a ciência do polímero evoluiu, as aplicações se expandiram para uma série de diferentes usos dentro do corpo. Os materiais poliméricos são utilizados como materiais degradáveis e não degradáveis, estimulando uma variedade de respostas diferentes no organismos (KYLE et al., 2017).

Alguns exemplos de biomateriais poliméricos são a poli caprolactona (PCL), ácido poli láctico (PLA). Geralmente os processos de manufatura aditiva e bioimpressão utilizados para fabricar bioprodutos com materiais poliméricos são a fusão e extrusão, sinterização seletiva a laser e até mesmo a fotocura.

2.3.2. Hidrogéis

Os hidrogéis são uma das classes de polímeros capazes de absorver e reter cerca de até 95% de água, isso cria um ambiente adequado para suportar biomoléculas, proteínas e células que funcionarão como tecidos artificiais para teste de drogas, substituição de tecidos e órgãos artificiais.

A classe dos hidrogéis pode ser dividida em duas categorias, sendo hidrogéis naturais, como como gelatina, fibrina, colágeno, quitosana, ácido hialurônico, e alginato e hidrogéis sintéticos como o Pluronic ®. ou polietilenoglicol (PEG) (WANG et al., 2017).

Os hidrogéis após tratados para a biofabricação em bioimpressoras são geralmente apresentados como biotintas. Essa classe de materiais é comumente utilizada para a fabricação de estruturas de scaffolds (PARAK et al., 2019).

2.3.3. Metálicos

Devido à sua alta propriedade de resistência mecânica, resistência à corrosão, ductilidade e biocompatibilidade, os metais e suas ligas são amplamente utilizados na fabricação de dispositivos médicos e bioprodutos. O material é comumente utilizado também devido a sua relativa facilidade de processamento (fabricação de peças), contando com diversas tecnologias já muito bem estudadas, desenvolvidas e aplicadas pelas indústrias. Ligas de metais ainda contam com a possibilidade de ligar-se a distintas ligas de metais (SOARES DE ANDRADE FREITAS OLIVEIRA et al., 2010). Os metais utilizados para a fabricação de bioprodutos podem ser divididos em

três distintas categorias, sendo os metais convencionais e suas diversas ligas (como titânio, aço inoxidável, tantalum e ligas de cobalto-cromo), ligas com memória de forma (geralmente formadas por ligas de Níquel Titânio) e os metais biodegradáveis (como ligas de magnésio, ferro, ítrio, neodímio e zircônio).

2.3.4. Cerâmicos e Biovidros

Biocerâmica e vidros bioativos têm um escopo enorme na medicina, no entanto, o progresso tem sido lento devido a protocolos rigorosos de confiabilidade, reprodutibilidade e segurança, levando a um mercado que leva mais tempo do que outros setores. No entanto, as oportunidades de criar implantes degradáveis específicos para o paciente com porosidade personalizável, tornam esse um tema atrativo para pesquisa (MA et al., 2018).

Como exemplo desse tipo de material, pode-se observar o trabalho da empresa Vetra Cerâmicas de Alta Tecnologia, realizado juntamente por pesquisadores do Departamento de Engenharia de Materiais (DEMa) UFSCar (Universidade Federal de São Carlos), onde um tipo de biosilicato (CROVACE et al., 2016) foi desenvolvido e já implantado em mais de 50 pacientes.

2.4. FLUXO DE TRABALHO PARA BIOIMPRESSÃO 3D

O processo de produção de qualquer tipo de produto customizado, envolvendo tanto a manufatura aditiva quanto a bioimpressão abrange, de modo geral, três etapas: o pré-processamento, onde dados são coletados e tratados, o processamento, onde a tecnologia de fabricação e material são escolhidos juntamente com a conversão dos dados previamente trabalhados são convertidos para código de máquina e o pós processamento, ficando responsável pelo acabamento final e por tornar o produto entregável ao consumidor. No caso da fabricação de bioprodutos, as etapas se mantêm as mesmas, porém com suas particularidades, as quais serão abordadas no decorrer desse capítulo.

Por ser uma variante da manufatura aditiva, a bioimpressão apresenta muitos métodos e fluxos de trabalho já largamente utilizados na manufatura aditiva convencional, porém os requisitos específicos para engenharia de tecidos resultam em diferenças importantes e significativas.

2.4.1. Pré-processamento - Obtenção e tratamento de dados

O trabalho de produção de bioprodutos customizados inicia-se com a obtenção de dados do paciente, que geralmente são colhidos através de equipamentos de imagens médicas, como ressonância magnética, tomografia computadorizada, ultrassom (BARROS et al., 2017) ou até mesmo escaneamento 3D (OZBOLAT, 2016) para posteriormente serem convertidos por softwares específicos. Essas imagens médicas geralmente são fornecidas pelos equipamentos no formato DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) (GRAHAM; PERRISS; SCARSBROOK, 2005). Com isso, um arquivo 3D CAD (*computer aided design*) volumétrico é criado extraíndo a região de interesse dentro do conjunto de imagens, definindo os limites da peça, delineando a borda estrutural e usando a modelagem computacional para reconstruir a superfície do modelo (KAYE et al., 2016). A bioimpressão se beneficia de técnicas e soluções de software desenvolvidas para a tecnologia convencional de manufatura aditiva, no entanto, requer ajustes no fluxo de trabalho para atender as novas tecnologias e classes de materiais. A tradução bem-sucedida de tecnologias de bioimpressão em aplicações clínicas dependerá de todo o complexo de tecnologias de impressão, materiais, software e sua integração perfeita. Então ferramentas de software dedicadas preparam o projeto antes da fabricação e corrigem potenciais

erros e defeitos que podem afetar a qualidade das peças. Essa etapa é semelhante para manufatura aditiva e bioimpressão. Uma modelagem anatômica e precisa, baseada em imagens médicas é uma fase muito importante no pré-processamento dentro de um fluxo de trabalho de bioimpressão, já que uma vez definido o design do bioproduto, os softwares das bioimpressoras poderão seguir sem erros ou conflitos o projeto planejado.

Outro ponto de grande atenção é que materiais biológicos ou “vivos” continuam a evoluir após o processo de impressão, com isso é necessário também na fase de pré-processamento o estudo e tentativa de planejar a futura reorganização que os biorreatores causarão nos bioprodutos impressos.

Com mais detalhes, as ferramentas, softwares, e práticas de trabalho mais comumente utilizados pela indústria médica serão abordados em capítulo subsequentes a este, trazendo maior oportunidade de aprofundamento nas possibilidades e requisitos para pré-processamento de arquivos.

2.4.2. Processamento

Já com os arquivos 3D CAD prontos, nessa fase deve ser escolhida com cautela o biomaterial ideal para a tarefa e seu subsequente processo de fabricação. Tanto na manufatura aditiva quanto na bioimpressão, softwares de conversão de modelos 3D CAD para códigos de máquina CAM (*computer aided manufacturing*) são utilizados, automatizando a tarefa de programação dos equipamentos. A bioimpressão depende da precisão geométrica e da viabilidade das células, ambas influenciadas por diversos parâmetros de impressão variáveis. Tais parâmetros, como velocidade, aceleração, fluxo de material e tamanho de altura de camada devem ser escolhidos no software das impressoras, que são influenciados diretamente pelo tipo de tecnologia, material empregado e destino final das peças. Outro ponto característico tanto da manufatura aditiva quanto da bioimpressão é a colocação de suportes de sustentação para algumas geometrias específicas, que apresentem pontos em que a peça não possa suportar a si mesmas (CACACE; CRISTIANI; ROCCHI, 2017). Algumas das grandes dificuldades da etapa de processamento é garantir a minimização da tensão de cisalhamento exercida na biotinta, resultando, ao mesmo tempo, a integridade e sobrevivência da mesa e a máxima precisão geométrica. (WEBB; DOYLE, 2017).

As tecnologias de bioimpressão e os biomateriais disponíveis para a fabricação de bioprodutos são dois extensos tópicos e serão abordados mais profundamente no deste trabalho.

2.4.3. Pós processamento

Como primeira fase de pós processamento, caso o produto impresso tenha estruturas de suporte, as mesmas devem ser removidas, garantindo que o modelo fique disponível somente com as partes necessárias para o usuário final. Feito isso, com finalidade de garantir a qualidade e integridade do bioproduto impresso uma comparação entre o objeto impresso e o projeto inicial deve ser feito. Softwares e scanners tridimensionais podem ser utilizados como ferramentas nessa fase, otimizando o trabalho com ferramentas digitais. Nessa fase é comumente utilizado também biorreatores (TEOH et al., 2019), dispositivos que usam meios mecânicos para influenciar processos biológicos, auxiliando o desenvolvimento in vitro de um novo tecido, fornecendo sinais reguladores bioquímicos e físicos para as células e encorajando-os a sofrer diferenciação e / ou produção extracelular.

Posteriormente todo processo de bioimpressão necessita de algum nível de limpeza e tratamento para garantir que as peças sejam adequadas para aplicação em pacientes (DATTA et al., 2018).

2.5. AQUISIÇÃO DE IMAGENS E CONVERSÃO DE ARQUIVOS

Para a produção de bioprodutos customizados, uma abordagem comum é primeiramente adquirir imagens da anatomia do paciente, servindo de base para uma precisa modelagem 3D. Existem duas principais categorias de modalidades para obtenção desses dados, as projetadas para capturar detalhes anatômicos internos e externos, sendo elas ressonância magnética, tomografia computadorizada, ultrassom e aquelas que capturam somente a topografia externa, como os scanners óticos, por laser, ultrassom e por raio X (TOTH; ZIVCAK, 2014), ambas não invasivas. Alguns tipos desses equipamentos requerem uma infraestrutura substancialmente robusta, geralmente encontrada somente em hospitais e outros que podem ser implantadas em pequenos laboratórios ou clínicas.

Apesar da obtenção, tratamento e conversão de imagens em modelos 3D ser a metodologia principal e única viável para solucionar os problemas individuais de cada paciente, modelos de amostra de alta qualidade e cientificamente precisos em um formato pronto para impressão podem ser encontrados em um repositório on-line estabelecido pelo *National Institutes of Health* (NIH).

O tipo de tecnologia empregada na obtenção de dados influencia no resultado e tipo de arquivo primário, nas tecnologias de ressonância magnética, tomografia computadorizada, ultrassom um conjunto empilhado de imagens bidimensionais (2D) transversais contendo secções do tecido ou órgão interno ou externo são geradas. Profissionais especialistas em imagens médicas adotaram uma norma internacionalmente acordada para o intercâmbio desses dados denominada, DICOM. Já nas tecnologias de escaneamento 3D uma malha tridimensional ou nuvem de pontos (ambas sem espessura) de algum órgão externo (ou órgão interno, porém exporto) é gerada.

2.5.1. Ressonância magnética

A tecnologia não invasiva de obtenção de imagem denominada ressonância magnética pode captar mudanças nas variações locais que apresentam hidratação, uma capacidade única da técnica é monitorar alterações estruturais e funcionais em tecidos e realizar a caracterização dos mesmos.

Tipicamente baseada em propriedades magnéticas, um poderoso campo de ondas eletromagnéticas é transmitido, fazendo que o alinhamento dos prótons do

corpo do paciente mude de orientação, por exemplo para 90°. Quando esse pulso de radiofrequência é desligado, os prótons no corpo do paciente retornam à sua posição neutra, emitindo seus próprios sinais de radiofrequência, que são detectados pela bobina do equipamento de ressonância magnética e transferidos para o software de computador, possibilitando a geração das imagens.

A imagem resultante reflete não apenas a densidade de prótons, mas também a maneira altamente complexa em que os prótons ressoam em seu ambiente local, gerando uma imagem de alta resolução, que pode variar substancialmente entre os diferentes tipos de tecidos presentes no corpo humano.

2.5.2. Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada, é uma técnica de varredura médica não invasiva que tem sido amplamente utilizada para a imagem de componentes de tecidos duros no corpo humano. Essa técnica utiliza o princípio da imagem de raio-x bidimensional (2D), onde um feixe cônico de radiação eletromagnética, emitida por um tubo de raios X, penetra seletivamente no corpo. O tecido duro (isto é, o osso) atenua os raios X muito mais do que o tecido mole. Contando com um detector no lado oposto do scanner, os raios vazados durante a varredura são captados para serem então armazenados e processados por computadores (NASSEH; AL-RAWI, 2018). Duas abordagens principais dessa tecnologia podem ser aplicadas, aquelas em que uma imagem bi dimensional (seção transversal) da região de interesse no corpo humano é captada e outra onde é possível gerar imagens tridimensionais, em ambas o paciente é posicionado entre o emissor e receptor, porém, na metodologia tridimensional um aparelho rotacional é usado para girar em torno do corpo. A tomografia computadorizada não é sensível a componentes metálicos, de modo que pacientes com implantes e dispositivos médicos (incluindo aqueles com baterias) podem usufruir da tecnologia. A tomografia computadorizada tem sido utilizada em exames de imagem de ossos e tumores tecido e pode diferentemente exibir tecido mole juntamente com os limites do tecido ósseo.

2.5.3. Ultrassom

A tecnologia de ultrassom usa energia sonora para escanear o corpo dos pacientes. As ondas sonoras são distribuídas pelo corpo do paciente através de um

emissor, e quando atingem as interfaces anatômicas, elas são refletidas de volta e detectadas por um receptor.

Em contraste com a ressonância magnética e a tomografia computadorizada, que exigem que os pacientes permaneçam em um espaço confinado ou exposição à radiação, respectivamente, porém, a mesma fornece menor qualidade geral da imagem obtida. Uma das principais vantagens do ultrassom é o tempo de varredura, que permite a captura de imagens em tempo real de órgãos em movimento e o fluxo sanguíneo em vasos.

2.5.4. Escaneamento 3D

Diferentemente dos métodos apresentados acima, as tecnologias de escaneamento 3D apresentam apenas a capacidade de escaneamento das partes externas do corpo (ou também partes internas caso estejam expostas por algum motivo), porém, contam com o mesmo benefício de não necessitarem de contato com o paciente, tornando também uma técnica de obtenção de imagem não invasiva. Os escaners 3D capturam imagens precisas de superfície em um formato tridimensional em poucos segundos. O escaneamento 3D é usado para criar dados tridimensionais de forma livre na forma de uma nuvem de pontos ou malha triangular tridimensional (HALEEM; JAVAID, 2018). Algumas das técnicas mais utilizadas de escaneamento 3D trabalham com ferramentas de ótica, (princípio fotográfico), onde o objeto é fotografado de vários ângulos e as imagens geradas são posteriormente combinadas, para criar uma malha 3D digitalizada da superfície, e com ferramentas a laser (princípio de triangulação), onde um raio de luz é emitido na superfície alvo através de uma fonte de emissora. Esses feixes então retornam ao equipamento e são computadas e com base no ângulo e período de retorno do raio de luz, para que a posição da área varrida no espaço seja determinada e escaneada.

Um ponto de extrema importância da técnica de escaneamento 3D é a possibilidade da utilização de equipamentos de baixo custo para obtenção de imagens, como por exemplo câmeras de celular. Hoje em dia existem aplicativos específicos para os aparelhos portáteis que enviam as imagens para servidores baseados em nuvem para o processamento das imagens, as manipulando e convertendo em modelos tridimensionais que podem ser editados por softwares de modelagem 3D e pelas bioimpressoras, essa técnica é conhecida como fotogrametria. Alguns exemplos desse tipo de aplicação são os softwares Smartphone Freedom,

Qlone, Cappy e ReCap. Apesar da vantagem de qualquer indivíduo com um celular ou câmera profissional ter acesso ao escaneamento 3D de baixo custo, essa técnica não possibilita a obtenção de modelos 3D com extrema definição.

2.5.5. Segmentação de imagem

Após a obtenção dos dados, os mesmos devem ser trabalhados por especialistas com a utilização de softwares específicos. No caso das tecnologias de escaneamento tridimensional óptico ou por laser os especialistas trabalham no tratamento e suavização da malha ou nuvem de pontos obtida pelos scanners. E já nas tecnologias de ressonância magnética, tomografia computadorizada, ultrassom, a escala da imagem é ajustada, seguida por uma série de beneficiamentos, como remoção de ruídos, brilho, iluminação e correção de contraste (DATTA et al., 2018), para então fazerem a conversão das secções bidimensionais em modelos 3D.

Depois que um prévio tratamento é executado, a segmentação dos tecidos de interesse pode ter início, removendo as partes sem interesse para o estudo e deixando somente os pontos focais de interesse. Os dados são então transferidos para softwares de modelagem 3D CAD onde serão concebidos de fato os modelos digitais para bioimpressão do bioproduto.

A maioria desses softwares de modelagem 3D (CAD) não dão suporte para arquivos DICOM, sendo necessária a conversão do mesmo para algum formato legível pelos mesmos (COAKLEY et al., 2014).

Uma série de softwares podem ser utilizados para essa finalidade, como Mango, Planmeca, Embodi 3D, ITK-Snap, Amira, Avizo 3D, InVesalius (software aberto) ou Mimics. Geralmente tanto os softwares de modelagem 3D quanto os equipamentos de manufatura aditiva e bioimpressão reconhecem e dão suporte ao formato de arquivo STL (*Standard Triangle Language*), um formato de arquivo de troca amplamente utilizado em várias aplicações, como manufatura aditiva, bioimpressão, digitalização 3D e análise de elementos finitos. O formato de arquivo STL não deve ser confundido com o processo de manufatura aditiva STL (*stereolithography*), já que ambos utilizam da mesma abreviação e foram concebidos pela mesma empresa (3D-Systems / Charles Hull). Outros formatos de arquivo similares, como o OBJ (desenvolvido pela Wavefront Technologies, EUA) ou o PLY (também conhecido como *Polygon File Format*) também usam triângulos para descrever a superfície de um modelo CAD, mas também incluem a capacidade de descrever cores. Mais

recentemente, as maiores autoridades e empresas no ramo de manufatura aditiva, modelagem 3D e software se uniram para a criação de um novo padrão de arquivo universal para manufatura aditiva, denominado 3MF (*3D manufacturing format*) (QIN et al., 2019). Vale ressaltar que o arquivo 3D STL será abordado posteriormente também na fase de conversão dos modelos 3D para códigos de máquina.

2.5.5.1. Formato de Arquivo DICOM

Tendo em mente a padronização do uso de imagens digitais em radiologia, o *American College of Radiology* (ACR) e a *National Electrical Manufacturers Association* (NEMA) formaram um comitê conjunto em 1983 para conceber um tipo de formato padrão para armazenar e transmitir imagens médicas. Depois de dois anos de trabalho conjunto publicaram pela primeira vez um padrão denominado ACR-NEMA em 1985 e posteriormente em 1993 foi renomeado para DICOM (*Digital imaging and communication in medicine*). Atualmente além de cobrir todos os tipos de imagens médicas, também inclui outros dados como nome do paciente, número de referência, número do estudo, datas e relatórios. Hoje em dia o DICOM (ISO 12052) é administrado pela divisão de Sistemas de Imagem e Terapia de Diagnóstico da NEMA e a cada ano o padrão é atualizado (GRAHAM; PERRISS; SCARSBROOK, 2005).

Devido sua popularidade, a maioria dos fabricantes de equipamentos e softwares de processamento de imagem médica aderem a esse padrão, o tornando universal na área da medicina. Isso facilita o intercâmbio entre a obtenção de imagens e o desenvolvimento dos modelos 3D para biofabricação e manufatura aditiva em geral.

2.6. PROJETO DE BIOPRODUTOS PARA A BIOIMPRESSÃO

Existem diversos tipos de softwares para modelagem e otimização tridimensional, atendendo a diversas áreas do conhecimento, como automobilística, produtos de consumo, aeronáutica, marítima e há um grande número de programas de software dedicados a modelagem de produtos para a área médica em geral, envolvendo inclusive os bioprodutos. Alguns desses softwares podem se intercalar e ser utilizados por diversas áreas, porém, algumas das ferramentas de software específicas de procedimentos médicos têm o benefício de permitir que um operador sem especialização em modelagem 3D CAD acesse ferramentas sem grandes conhecimentos específicos. Tais softwares não fornecem a mesma quantidade de ferramentas e conseqüentemente não são tão versáteis quanto os softwares mais complexos, porém, permitem o acesso da tecnologia a uma massa de especialistas da área da saúde, e não somente da área de engenharia (DINIS et al., 2014).

As tradicionais ferramentas computacionais de modelagem tridimensional possuem duas principais metodologias de trabalho, sendo elas a Modelagem de Superfície Paramétrica, mais comumente utilizada em processos de engenharia mecânica, onde peças estruturadas e com medidas precisas são necessárias e a Modelagem de Malha de Forma Livre, geralmente utilizada para a concepção de modelos anatômicos (BURKE; BURKE, 2012). A modelagem de superfície paramétrica é vantajosa na criação de geometria funcional bem definida, mas não é considerada uma técnica viável para a manipulação e interação direta com a superfície do modelo 3D, isso pois o projeto é definido através de um pensamento algorítmico (PASETTI MONIZZA; BENDETTI; MATT, 2018). Já a modelagem de malha de forma livre permite, alternativamente, uma abordagem mais flexível no desenvolvimento dos modelos 3D, mas normalmente resulta em geometria com menor fidelidade a medidas. Ambas tecnologias exigem que o operador do software planeje e desenvolva o modelo 3D, formando a mesma superfície por superfície, utilizando os recursos disponíveis pelo software escolhido.

Porém, uma nova metodologia foi concebida na última década, permitindo que o operador do software CAD planeje o modelo e o computador o desenvolva através de um grande número de iterações com base nas restrições impostas. Tal metodologia é conhecida como modelagem generativa (KHAN; AWAN, 2018).

Alguns softwares de modelagem e alguns softwares nativos das bioimpressoras possuem ferramentas com recursos específicos para a manipulação de arquivos vetoriais (como por exemplo o da impressora Autodrop da empresa Microdrop), porém, essa metodologia de trabalho possibilita geralmente a fabricação de estruturas bidimensionais com apenas uma única camada. Esse capítulo não abordará esse tipo de ferramenta, mantendo foco nos recursos que envolvam modelagem tridimensional, ou seja, com característica volumétrica.

2.6.1. Modelagem generativa

O desenvolvimento de qualquer produto é um processo complexo e que envolve uma série de etapas, desde o perfeito entendimento do problema alvo a ser resolvido, conceituação, engenharia (desenvolvimento propriamente dito) até o seu detalhamento e fabricação.

Durante a fase de conceituação, alternativas de formas e estruturas de como o produto final será concebido devem ser exploradas, com finalidade do alcance da melhor solução para o problema proposto. Essa exploração de formas e estruturas pode ser subdividida em duas fases. Na primeira fase, as alternativas de projeto são formalizadas com base nos requisitos do projeto e na segunda fase essas alternativas são classificadas e um projeto potencial é definido para a posterior engenharia do produto. O desenho assistido por computador (CAD) é raramente utilizado durante a fase de conceituação, sendo geralmente utilizado posteriormente na fase de engenharia, detalhamento e fabricação do produto (KHAN; AWAN, 2018).

Porém, contando com auxílio dos avanços recentes em inteligência artificial, computadores de alta performance e conceitos da indústria 4.0, atualmente é possível a utilização de softwares também na fase de conceituação do projeto. Um novo tipo de software de modelagem 3D, denominado de modelagem generativa, foi concebido nos últimos anos. Em comparação com as técnicas tradicionais de modelagem CAD, essas novas técnicas permitem que engenheiros tracem algumas diretrizes gerais e o computador faça com algoritmos uma série de iterações por meio de muitas alternativas de projeto.

A técnica de modelagem generativa mostra-se promissora para o ramo da fabricação de bioprodutos por apresentar uma alta velocidade para a geração de diversas opções de formas, possibilitando a exploração de alternativas de desenho que maximizem ou minimizem a conformidade, ou minimizem o peso sob restrições

de volume, estresse ou deslocamento. Essa técnica de modelagem utiliza métodos matemáticos para a exploração de formas, geralmente preenchendo com material um espaço de restrição pré-imposto pelo usuário do software. Os produtos produzidos por esses softwares apresentam como característica geral peças extremamente orgânicas, com grande similaridade as produzidas pela natureza para formar suas estruturas, lembrando muito a arquitetura de corais, árvores e até tecidos celulares. Alguns dos sistemas de modelagem 3D generativa comercialmente disponíveis, são o OptiStruct, o SolidThinking Inspire, o Siust Frustum e o efiForm, etc., são baseados nas técnicas de otimização de topologia (KHAN; AWAN, 2018).

2.6.1.1. Arcabouços (*scaffolds*)

Idealmente, os bioprodutos e implantes devem ser altamente porosos, apresentar redes de poros bem interconectados e ter um tamanho de poro consistente e adequado para incentivar as atividades celulares e migração para dentro do implante, bem como permitir que nutrientes, oxigênio e resíduos sejam transportados convenientemente para dentro ou para fora do implante (CHANTARAPANICH et al., 2012). A arquitetura dos *scaffolds* possui também grande influência na resistência e comportamento mecânico que o bioproduto implantado apresentará no interior do corpo do paciente.

Diversas abordagens tridimensionais podem ser aplicadas para a concepção dos esquemas estruturais dos *scaffolds*, porém, a mais comumente utilizada é a importação do modelo 3D previamente concebido num software específico de geração de *scaffold*, que então reprocessa a malha 3D para criar um novo modelo 3D, contendo a junção da forma estrutural inicial com o padrão escolhido para o *scaffold*.

A técnica de reprocessamento de malha para aplicação de algum tipo de texturização ou reparametrização da arquitetura geral do modelo é também largamente utilizada na manufatura aditiva para alívio de peso ou ganho estrutural dos modelos. Alguns desses softwares intercalam-se, tendo recursos muito semelhantes e servindo para ambas funções.

Como exemplo, alguns desses softwares são: *Computer-Aided Tissue Engineering* (CATE), *Computer Aided System for Tissue Scaffolds* (CASTS), *Computer Aided Design of Scaffolds* (DINIS et al., 2014).

2.7. PROCESSOS DE MANUFATURA ADITIVA

2.7.1. Manufatura aditiva - introdução

A Manufatura Aditiva (também conhecida como ‘impressão 3D’ ou ‘prototipagem rápida’) é um processo de fabricação de peças pelo qual um objeto é produzido camada a camada a partir de um modelo 3D digital, obtido a partir de um projeto auxiliado por computador (CAD) ou por digitalização 3D. O processo de manufatura aditiva percorre uma trajetória de junção de materiais, geralmente camada sob camada, onde a diferença de massa da peça a fabricar-se é sempre positiva, em oposição aos processos de fabricação de transformação e de subtração. Com a tecnologia é possível que modelos 3D virtuais sejam convertidos em peças reais.

Desta forma, a manufatura aditiva é comprovadamente uma alternativa viável para técnicas de fabricação em massa em vários cenários industriais, apesar de suas aplicações serem principalmente associadas e aplicadas em produção de protótipos (TOFAIL et al., 2018). A migração, adaptação dos processos fabris para a manufatura aditiva trata-se de uma tendência em curso, com finalidade de aumentar a competitividade das indústrias, incluindo melhores práticas de fabricação que vão desde a produção de bens de consumo até as configurações da cadeia de suprimentos.

A manufatura aditiva é comumente anunciada como um avanço na fabricação por vários motivos, incluindo a capacidade de automatizar a produção, fabricar diretamente modelos CAD sem a necessidade de ferramentas caras e criar geometrias complexas, o que atualmente é impossível com outros métodos de fabricação. Embora a manufatura aditiva exista desde a década de 80, ela recentemente começou a ser descoberta pela população em geral com surgimento de impressoras 3D desktop de baixo custo e por grandes divulgações da mídia e canais de comunicação.

Se a manufatura aditiva realmente se tornar um dos pilares da indústria produtiva, será essencial entender a tecnologia, incluindo os diversos processos que constituem a impressão 3D, seus vários pontos fortes e fracos e como a tecnologia está evoluindo com o tempo.

2.7.1.1. História e evolução da manufatura aditiva

Os primeiros relatos encontrados a respeito de uma técnica de manufatura aditiva contemplam o nome do inventor Charles Hull, que projetou a primeira tecnologia, denominada pelo próprio de 'Stereolitografia' (STL) em meados de 1984 e a patenteou mais tarde, em 1986. Várias de suas patentes, muitas delas já em domínio público, ainda são usadas como fonte de referência nos processos de manufatura aditiva de hoje. Logo após a invenção e início da comercialização das primeiras máquinas de manufatura aditiva com a tecnologia STL, o acesso das mesmas era restrito somente a grandes corporações e indústrias devido ao grande preço dos equipamentos, ficando inviável ao público geral poder explorar os benefícios do novo processo. Porém, com o passar do tempo outras tecnologias de manufatura aditiva foram sendo desenvolvidas, como a sinterização seletiva a laser (SLS) e a modelagem por fusão de deposição (FFF), tornando o mercado mais abrangente, não somente tecnicamente como também comercialmente.

Vale apontar uma tecnologia de manufatura aditiva desenvolvida e patenteada em 1993 pelo Instituto de Tecnologia de Massachusetts (MIT) denominada '*3 Dimensional Techniques*', onde a produção das peças é realizada através de um jato de tinta semelhante aos usados em impressoras de papel. Brevemente após sua criação, a patente foi licenciada para a Z Corporation.

Outro avanço, e com certeza o momento inicial responsável pela disseminação da tecnologia para o público geral, aconteceu em 2006 com o início de um projeto de código aberto, chamado *RepRap project*. O projeto visava a criação de uma impressora 3D auto replicável que tivesse capacidade de imprimir a maior parte de seus próprios objetos, dando a possibilidade de uma pessoa que houvesse concretizado o projeto de construção de um equipamento ajudar as demais a também fazê-lo. O projeto *RepRap* beneficia-se da tecnologia de FFF (modelagem por fusão de deposição) para depositar material camada sobre camada. O projeto é de código aberto no qual todos os arquivos de programação e construção são liberados sob uma licença de software livre, a GNU *General Public License*.

2.7.1.2. Tecnologias da manufatura aditiva

São diversas técnicas e metodologias de produção de peças a partir da manufatura aditiva e o modo como os produtos são obtidos dependendo diretamente da tecnologia empregada. As principais classes de processos de manufatura aditiva

são (F42 COMMITTEE, 2012) extrusão de material, jateamento de material, jateamento de aglutinante, laminação, fotopolimerização, fusão de camada de pó e deposição energética dirigida.

De acordo com a norma ISO / ASTM 52900-15, pode-se dividir os processos de manufatura aditiva em sete diferentes tipos de processos, sendo eles:

1. Jateamento de aglutinante (*Binder jetting*): Processo pelo qual um agente ligante líquido é depositado em um leito de pó. Pode ser usado com gesso, areia, vidro, metal e vários outros.
2. Depósito direto de energia (*Direct energy deposition*): Em que um metal, como matéria-prima em pó ou arame, é alimentado em frente a uma fonte de energia, como um elétron ou feixe de laser, montado em um braço robótico multiaxial. O material é derretido em um substrato camada por camada. Usado com metais como titânio e cromo-cobalto.
3. Extrusão de material (*Material extrusion*): Um material é expelido de uma extrusora em uma base ou plataforma. Normalmente, um filamento termoplástico é derretido e tracionado por um mecanismo e extrudado através de uma matriz (bico). No entanto, o mesmo processo pode ser usado com materiais viscosos como concreto, argila, tecido ou mesmo comida.
4. Jateamento de material (*Material jetting*): Cabeçotes de impressão especiais, como cabeças de impressão piezelétricas semelhantes às encontradas em impressoras a jato de tinta 2D (impressoras de papel), borrifam um material líquido em um substrato. Na maioria das vezes, este material é uma resina plástica fotossensível (também conhecida como foto polímero) que é então endurecida com luz ultravioleta (UV).
5. Fusão de material de pó (*Powder bed fusion*): Este é um processo pelo qual uma fonte de energia, como um laser ou um feixe de elétron, é direcionado para um leito de pó para aquecer as partículas individuais até que elas se fundam. Normalmente, esta tecnologia está associada a metais como o titânio, assim como plásticos como nylon.
6. Laminação de folhas (*Sheet lamination*): neste processo, folhas de material são fundidas, e tem a forma da extremidade da peça gravada em cada uma delas. O objeto final é então removido do bloco completo de folhas. Este processo de impressão 3D é atualmente raro e não é mais usado apenas com papel, mas também com metal e plásticos.

7. Fotopolimerização de cuba (*VAT polymerization*): Uma cuba de resina de foto polímero é exposta a uma fonte de energia, como um feixe de laser ou projetor de luz digital, que endurece o material, camada por camada. Este processo é geralmente associado a plásticos termo fixos.

E dentro de cada um dos processos mencionados acima, subprocessos podem ser classificados, dependendo principalmente do material empregado, de como o material é disposto na máquina, com qual tipo de ferramenta o mesmo é trabalhado entre diversos outros fatores. Os processos de fabricação aditiva, independentemente da classificação, dependem de uma malha 3D computacional, obtida a partir de scanners 3D de imagem estruturada ou através de arquivos concebidos em softwares CAD (computer-aided-design) (WANG et al., 2017). Em termos de materiais, uma variedade de polímeros, metais, cerâmicas e compósitos pode ser usado para a manufatura aditiva. A utilização destes materiais é dependente do tipo de processo de manufatura utilizado (GUO; LEU, 2013).

A manufatura aditiva possui atributos específicos que, dependendo da seleção dos processos e materiais, a qualidade resultante da peça, sua resistência e o tempo de construção são drasticamente alterados. De um modo geral, o tempo de construção de uma peça na manufatura aditiva depende, além da velocidade possível do processo escolhido, do tamanho da peça, da espessura da camada (definição) e da orientação da construção (como a peça é posicionada para fabricação). Semelhante à condução de uma integral, uma espessura de camada maior resulta em uma curvatura pouco aproximada da peça. Outro atributo típico da manufatura aditiva é a necessidade de material de suporte para criar alguns tipos de geometrias, tais como saliências ou “partes flutuantes”, isto é tipicamente feito através da impressão de estruturas finas, que simula andaimes.

Os processos de fabricação aditiva, independentemente da classificação, dependem de uma malha 3D computacional, obtida a partir de scanners 3D ou através de arquivos concebidos em softwares CAD (computer-aided-design) (WANG et al., 2017). Em termos de materiais, uma variedade de polímeros, metais, cerâmicas, compósitos e biomateriais podem ser utilizados para a manufatura aditiva e sua utilização é dependente do tipo de processo utilizado (REN et al., 2016).

O método de manufatura aditiva possibilita a fabricação de geometrias complexas, orgânicas e isomórficas, podendo simular propriedades naturais do corpo

humano nos níveis mecânico, biológico, microestrutural e de permeabilidade (GÓMEZ et al., 2016).

2.7.2. Bioimpressão

Apesar de ser encarada como uma forma de manufatura aditiva, a bioimpressão é apresentada como um campo de estudo único, porém muitas das vezes os termos manufatura aditiva e bioimpressão são intercalados entre si, mesmo dentro na comunidade científica (BISHOP et al., 2017). Para perfeito entendimento e elucidação das tecnologias de bioimpressão, ambos os processos constroem um objeto 3D camada por camada a partir de um modelo 3D, igualmente ao ocorrido com a manufatura aditiva. No entanto, a bioimpressão 3D envolve o uso de biomateriais carregados de células e outros produtos biológicos para construir ou auxiliar na construção de um tecido vivo, enquanto as tecnologias de manufatura aditiva não usam células ou produtos biológicos.

Além disso, a manufatura aditiva também apresenta inúmeras aplicações para a medicina, incluindo a fabricação de dispositivos médicos, instrumentos cirúrgicos, próteses e implantes personalizados feitos com a utilização de materiais inertes como metais, cerâmicas ou polímeros sem carga celular e até modelos anatômicos para planejamento e treinamento cirúrgico (ANADIOTI; KANE; SOULAS, 2018).

Pode-se então concluir que o principal foco da manufatura aditiva médica é a fabricação de implantes e instrumentos cirúrgicos, em contraste com a bioimpressão que visa regenerar partes de tecidos dos seres vivos.

Este capítulo foca exclusivamente na tecnologia de bioimpressão com o envolvimento de biomateriais para aplicações na medicina, envolvendo a fabricação de bioprodutos carregados com carga celular e, portanto, as tecnologias e aplicações de manufatura aditiva em geral não se encontram no texto apresentado a seguir.

Tratando-se de construção sistêmica de bioprodutos, os mesmos podem ser obtidos a partir de corais ou de ossos de outros seres vivos (CHANTARAPANICH et al., 2012). ou através das duas abordagens primárias encontradas na literatura disponível, ambas desenvolvidas para produzir estruturas e construções de scaffolds: sendo a primeira processos quimicamente estimulados, como espuma de gás (que envolve a mistura de um produto químico com água a 95° C para induzir a formação de bolhas de gás), vazamento de solvente (onde um polímero é dissolvido em um solvente orgânico), lixiviação de partículas (onde o polímero e cloreto de sódio são

misturados, aquecidos e posteriormente banhados em água para remoção do sal) e congelamento de fundição (onde os cristais de gelo atuam como um modelo sacrificial que pode eventualmente ser submetido a criar poros) (AN et al., 2015), no entanto, todos esses métodos compartilham uma grande desvantagem: eles não permitem controle suficiente da arquitetura do scaffold, da rede de poros e do tamanho dos poros. E por segundo abordagens baseadas em bioimpressão, que serão detalhadamente descritas neste capítulo.

Em ambas as técnicas os arcabouços são produzidos de acordo com estrutura, tamanho, forma e orientação dos poros previamente definidas. A área de superfície e orientação dos poros oferecida pelos scaffolds servem como meio para adesão, proliferação e diferenciação celular de tipo e função de tecido desejado.

2.7.2.1. História da Bioimpressão

A primeira tecnologia de bioimpressão foi demonstrada por Klebe na década de 1980 (Klebe, 1988), em que uma solução de biotinta, composta de colágeno e fibronectina, foi impressa usando uma impressora comum de papel, com tecnologia jato de tinta, conhecida como *drop-on-demand* (DoD), da Hewlett-Packard (HP).

No final da década de 1990, surge o primeiro relato do uso da tecnologia a laser (ODDE; RENN, 1999), onde a energia de um laser foi usada para estimular as células vivas de modo a padronizá-las e organizá-las em placas, formando assim bio objetos.

Mais tarde, no início dos anos 2000, com avançados trabalhos no conceito de bioimpressão por jato de tinta *'drop-on-demand'* (DoD), Boland deu início no desenvolvimento de processos de bioimpressão baseados em gotículas.

E novamente utilizando-se do conceito de gotejamento, mais tarde o grupo Nakamura, da Universidade de Toyama, construiu uma bioimpressora com 3 eixos de movimentação para superar as limitações das impressoras de papel, que não são completamente adequadas para aplicações de bioimpressão devido a limite na quantidade de eixos de movimento (apenas um eixo, o qual move o cabeçote).

Paralelamente aos esforços de Boland, a primeira tecnologia de bioimpressão baseada em extrusão de géis termo reversíveis em meio líquido, foi relatada pelo grupo de Muelhaupt no Freiburg Materials Research Center no início dos anos 2000. A denominada "Bioplotter", foi posteriormente comercializada pela EnvisionTec como "3D-Bioplotter", e ainda está comercialmente disponível, porém, com várias atualizações e modificações.

Poucos anos depois, seguindo o mesmo conceito de desenvolvimento aberto da RepRap, um Hod Lipson, da Universidade de Cornell, criou a comunidade da bioimpressora Fab@Home (MALONE; LIPSON, 2007), deixando assim seu legado como primeira impressora de baixo custo de código aberto estava disponível ao público.

À medida que o campo da bioimpressão evoluiu para seu estado atual, uma ampla variedade de bioimpressoras das mais diversas tecnologias foram desenvolvidas por uma diversos grupos de pesquisa em todo o mundo, além do recente surgimento de várias opções de impressoras que viraram produtos comercialmente disponíveis (Root Analysis, 2014), ou que até são desenvolvidas abertamente por grupos mundiais de pesquisadores.

2.7.2.2. Os requisitos ideias de uma bioimpressora

De acordo com um trabalho recente, para ser considerado um equipamento ideal de bio bioimpressão, a máquina deve apresentar alguns dos seguintes conceitos e requisitos científicos abordados (CUBO; GARCIA; JUAN, 2016):

- Alta resolução e precisão, permitindo que a deposição de soluções da biotinta apresentem fidelidade suficiente com os modelos digitais;
- Alto grau de liberdade de movimento permitindo a deposição da solução da biotinta em superfícies não planas. Isso é crucial à medida que as bioimpressoras passam a ser usadas para bioimprimir células diretamente nos seres vivos;
- Movimentação de alta velocidade permitindo a rápida fabricação de órgãos e tecidos em escala humana para transplante clínico, bem como a produção de alto rendimento de modelos de tecido para pesquisa farmacêutica e de câncer;
- A capacidade de dispensar várias soluções de biotintas simultaneamente facilitando a fabricação de tecidos heterocelulares, imitando de perto os tecidos nativos;
- Facilidade de uso permitindo aos operadores, com habilidades e experiência mínimas, operar a bioimpressora;
- Tamanho compacto permitindo a colocação do equipamento em salas de operação;

- Facilidade de esterilização permitindo aos operadores esterilizar e manter prontamente o com condições assépticas durante todo o processo de produção;
- Capacidade de automação completa facilitando a bioimpressão de construções de tecidos e órgãos em intervenção do usuário;
- Acessibilidade que permita aos pesquisadores adquirir instrumentação e explorar novas áreas de investigação;
- Versatilidade que permita aos operadores modificar e expandir a instrumentação para uso polivalente.

Apesar de nem todas as bioimpressoras possuírem as características acima mencionadas, a maioria das bioimpressoras atualmente são projetadas apenas para uso em pesquisa básica, porém, conforme levantamento de campo já é possível encontrar algumas máquinas com cunho produtivo, pretendendo atender a indústria de bioprodutos, principalmente por contarem com alta repetibilidade, capacidade de dispensar diversas tintas simultaneamente e avançado nível de automação .

2.7.2.3. Tecnologias de bioimpressão

Diferentemente dos equipamentos de manufatura aditiva, que são classificados em sete categorias principais, as bioimpressoras, podem ser classificados apenas em três grupos principais, incluindo extrusão de material “*extrusion-based bio printing – EBB*”, gotamento de material “*droplet-based bioprinting – DBB*” e bioimpressão baseada a laser “*laser-based bioprinting – LBB*” ou como também conhecida bioimpressão assistida a laser “*Laser-assisted bioprinting – LAB*” As bioimpressoras baseados em extrusão usam sistemas mecânicos ou pneumáticos para depositar células na forma de um cordão cilíndrico, enquanto as bioimpressoras baseados em gotejamento utilizam mecanismos térmicos, elétricos, piezoelétricos, de depósito sob demanda ou acústicos para depositar gotículas de suspensão celular em uma maneira de alto rendimento e as bioimpressoras baseadas em energia a laser são dispostas em duas categorias, sendo estereolitografia “*stereolithography*” e transferência celular “*cell transfer*” operam segundo o princípio onde um feixe de energia a laser é utilizada para padronização precisa de células.

2.7.2.4. Comparativo das tecnologias de bioimpressão 3D

Para resumo comparativo entre as modalidades de bioimpressão 3D, a Tabela 1 pode ser consultada (DABABNEH; OZBOLAT, 2017).

Tabela 1 - Comparativo entre as modalidades de bioimpressão 3D

<i>Tipo de tecnologia</i>	<i>Extrusão</i>	<i>Gotejamento</i>	<i>Laser</i>
<i>Resolução</i>	Média-baixa	Média	Alta
<i>Tamanho da gota</i>	100 um – 1 mm	50 – 30 um	> 20 um
<i>Precisão</i>	Média-baixa	média	Alta
<i>Materiais</i>	Hidrogéis e agregados celulares	Líquidos e Hidrogéis	Células em substrato
<i>Disponível comercialmente</i>	Sim	Sim	Não
<i>Possibilidade multicelular</i>	Sim	Sim	Sim
<i>Tempo de fabricação</i>	Curto	Médio - longo	Longo
<i>Viabilidade celular</i>	Média – Alta	Alta	Média
<i>Tipo de processamento</i>	Mecânico, térmico ou químico	Mecânico ou térmico	Ótico
<i>Vazão de material</i>	Médio	Alto	Baixo – médio
<i>Controle da impressão celular</i>	Médio	Baixo	Alto
<i>Viscosidade do material</i>	Alto	Baixo	Médio

Fonte: Tabela adaptada de (DABABNEH; OZBOLAT, 2017)

2.7.2.5. Bioimpressoras por extrusão

A técnica bioimpressão por extrusão (ou deposição) pode ser considerada a combinação de um sistema de dispersão de fluídos com um sistema de movimentação automatizado (DUAN, 2017). O princípio da técnica de bioimpressão baseada em extrusão é forçar filamentos contínuos de materiais, incluindo hidrogéis, polímeros biocompatíveis e células vivas através de um bocal com a ajuda de um computador para construir uma estrutura 3D (FALGUNI, et al., 2015). As bioimpressoras baseadas em extrusão possuem um sistema de deposição de material, baseado em acionamento **pneumático**, **mecânico** (pistão ou parafuso) ou através de **solenóide**, geralmente com temperatura controlada e um sistema de movimentação cartesiano ou antropomorfo com capacidade de movimentação tridimensional. Como as próprias máquinas de manufatura aditiva as bioimpressoras são dirigidas por softwares de

desenho assistido por computador (CAD) e software de manufatura assistida por computador (CAM), fazendo com que um cordão contínuo na forma cilíndrica seja depositado, camada por camada, a partir dos padrões e programações dos modelos 3D virtuais.

2.7.2.5.1. Vantagens e desvantagens da bioimpressão por extrusão

As principais vantagens da impressão por extrusão são a capacidade de imprimir biotintas altamente viscosas (6×10^7 mPa.s) e também de apresentarem a capacidade de fabricar peças através de cordões de aplicação espessos (WANG et al., 2017), dependendo de uma relação entre o diâmetro do bocal da máquina e da pressão de extrusão aplicada, muito similar aos equipamentos de manufatura aditiva de tecnologia FFF, a bioimpressão baseada em extrusão também permite a manufatura de bioprodutos com um prazo realista, atendendo as necessidades do setor produtivo (LOH et al., 2018).

Por outro lado, a principal desvantagem da biofabricação por extrusão é a necessidade da aplicação do material através de um dispositivo com acionamento por alta pressão ou grande força de extrusão, que quando exercida sobre o biomaterial carregado de células pode causar um efeito negativo na integridade geral do material, principalmente devido às altas forças de cisalhamento, especialmente quando as biotintas altamente viscosas são usadas (LI; TAN; LI, 2018). No entanto, uma resolução inferior correspondente é obtida utilizando um bocal com um diâmetro maior, ou até mesmo com o aquecimento das ferramentas de aplicação de material.

2.7.2.5.2. Requisitos da biotinta para bioimpressão por extrusão

Os biomateriais usados na tecnologia de extrusão, geralmente hidrogéis, encontra-se principalmente na categoria de fluídos não newtonianos, onde a viscosidade é fortemente dependente da taxa de cisalhamento (JUNGST et al., 2016). Hidrogéis com baixa taxa de cisalhamento e comportamento tixotrópico são adequados para o processo. Em hidrogéis que não apresentam tal característica as forças de cisalhamento alinham as cadeias poliméricas em uma direção favorável, tornando-as extratáveis. A tixotropia, (comportamento onde com influência de tempo e esforço de cisalhamento a viscosidade do material é diminuída), permite que a biotinta assume uma característica estável na câmara da ferramenta de aplicação, e posteriormente recupere sua estabilidade ao ser purgada na base de impressão. A

viscosidade suportada para essa técnica varia de 30 mPa / s a 60×10^7 mPa / s (MANDRYCKY et al., 2016). Além do mais, a biotinta deve possuir baixa aderência e propriedades de tensão superficial para evitar sua adesão na superfície do bocal da ferramenta de aplicação, superando a formação de gotículas orientadas à tensão superficial, permitindo a extrusão de cordões cilíndricos bem definidos. Além disso, a biotinta deve ter características de gelificação rápidas, de modo que possa reter sua forma sem deformações. Além disso, substratos apropriados (com alta rugosidade superficial e baixa absorção de água) devem ser aplicados para que a biotinta possa aderir ao substrato e reter sua forma (HOSPODIUK et al., 2017).

2.7.3. Bioimpressoras por extrusões disponíveis comercialmente

Um extenso levantamento das características dos equipamentos de bioimpressão comercialmente disponíveis foi realizado por Gudupati e Moncal em parceria com Ozbolat, (GUDUPATI; MONCAL, 2017), mais detalhes sobre os equipamentos podem ser encontrados a seguir:

- **Fab@Home**

A Fab @ Home (figura 1) foi uma das primeiras bioimpressoras 3D de código aberto disponíveis ao público. Até cerca de 2005, todas as impressoras 3D eram de escala industrial, caras e proprietárias.

O alto custo, natureza fechada e pequena gama disponível de materiais limitava o acesso das impressoras e também das bioimpressoras 3D para o público geral. O objetivo do projeto Fab@Home era mudar esta situação, criando uma impressora de código aberto versátil, de baixo custo para acelerar a inovação tecnológica e sua migração para o espaço consumidor e fabricante (MALONE; LIPSON, 2007). Desde o seu lançamento de código aberto em 2006, centenas de Fab@Home 3D foram construídas em todo o mundo.

O equipamento possui diversas seringas para extrusão de materiais diferentes simultaneamente.

Figura 1: Bioimpressora Fab@Home



Fonte: (REPRAP, FAB@HOME)

- BioScaffolder - GeSIM

A bioimpressora de origem Alemã (figura 2) apresenta uma estrutura multifuncional com possibilidade de instalação de quatro cabeçotes e duas plataformas distintas, trazendo grande flexibilidade para o processo. A máquina permite o emprego de um enorme número biomateriais, como hidrogel e grânulos de plástico de alto ponto de fusão devido aos cabeçotes aquecidos até 250°C e plataforma de impressão aquecida até 110°C com sistema de vácuo para fixação dos bioprodutos. É possível também o acoplamento de uma cabeça com emissor de luz ultravioleta, possibilitando a cura dos materiais. Devido ao design aberto da bioimpressora, a mesma apresenta também boa facilidade para assepsia.

Figura 2: Bioimpressora - BioScaffolder



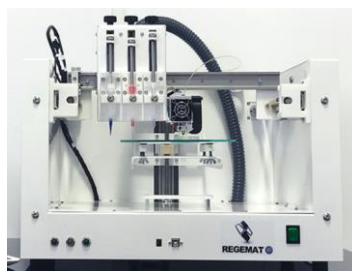
Fonte: BIOSCAFFOLDER - GESIM

- Regemat

A bioimpressora Regemat (figura 3) é uma plataforma multifuncional com cabeçotes intercambiáveis. O equipamento pode operar com até 3 seringas simultaneamente e a composição das mesmas pode ser feita entre uma seringa simples, seringa para dois componentes, seringa resfriada, seringa aquecida, emissor

de luz UV e emissor de raio infravermelho. As plataformas de impressão por sua vez podem ser também intercambiáveis entre plataforma simples, placa de petri, plataforma aquecida e plataforma resfriada. A máquina apresenta uma plataforma aberta e promete facilidade na limpeza e assepsia da mesma.

Figura 3: Bioimpressora - BioScaffolder



Fonte: REGEMAT

- Inkredible - Cellink

A bioimpressora Inkredible (figura 4) pertence a família de equipamentos da empresa Cellink. O equipamento possui uma cabeça de impressão com duas seringas para soluções de hidrogel juntamente com uma lâmpada ultravioleta (UV) para foto polimerizar os biomateriais. Na versão especial (mais completa do equipamento) é possível também contar com uma unidade de aquecimento controlada digitalmente (com faixa de temperatura de 25 a 85°C), cabeçotes de extrusão acionados pneumaticamente e uma unidade de controle de fluxo em seu gabinete para fins de esterilização.

Figura 4: Bioimpressora - Inkredible



Fonte: INKREDIBLE - CELLINK

- Allevi

A Allevi (figura 5), possui em seu portfólio quatro distintos equipamentos, sendo a principal diferença entre eles a quantidade de cabeças de deposição de material, que podem variar de uma única até 6 cabeças, sendo todas controladas digitalmente, com regulador de temperatura, auto calibração de altura das cabeças de aplicação, luz UV para fotopolimerização e uma arquitetura aberta que permite a instalação de seringas Luer Lock. Esse equipamento pode ser uma alternativa econômica às bioimpressoras mais caras. É significativamente menor do que outras bioprinters comercialmente disponíveis e pode facilmente caber em um gabinete de biossegurança padrão. Esse equipamento pode inclusive ser encontrado no laboratório de química da UNESP Araraquara.

Figura 5: Bioimpressora - Allevi



Fonte: ALLEVI

- Regenovo

A bioimpressora Regenovo (figura 6) foi desenvolvida na China. Seu gabinete de impressão é fechado e a empresa comercializa os equipamentos em três versões distintas, sendo elas Bio-Printer™ –Lite, Bio-Printer™ –Pro e Bio-Printer™ –WS ambas com possuem cartuchos com temperatura controlada que suportam bioimpressão de várias soluções de biotinta com temperaturas variando de -5 a 260 °C.

Figura 6: Bioimpressora - Regenovo



Fonte: REGENOVO

- Bioplotter 3D - EnvisionTEC

A Bioplotter (figura 7) foi desenvolvida na Universidade de Freiburg, a tecnologia de impressão empregada pelo equipamento permite máxima flexibilidade para pesquisa e desenvolvimento por utilizar componentes modulares, como cartuchos de aquecimento esterilizados, seringas Luer-Lok (com rosca na extremidade), tamanhos de ponta de agulha padrão e uma cabeça de cura UV de 365 nm fácil de usar. O software também permite a máxima liberdade na combinação de diferentes materiais usando diferentes temperaturas. Os recursos da máquina variam entre as três versões disponíveis pelo fabricante, como por exemplo a possibilidade do emprego de 5 cabeças de impressão, incluindo uma com tecnologia de gotejamento térmico plataforma aquecida e filtro estéril, o que é recomendado para impressão de células e órgãos (referência do site).

Figura 7: Bioimpressora - Bioplotter



Fonte: ENVISIONTEC

- BioAssemblyBot - Lifesciences

A BioAssemblyBot (figura 8) é um equipamento com movimentação através de um braço robótico antropomórfico, permitindo altos graus de liberdade e impressão em superfícies planas e curvas. A biofabricação é feita através da metodologia de extrusão de material com a pressurização de uma seringa carregada com o biomaterial utilizando-se um compressor. A máquina conta também com um sistema de enclausuramento, garantindo assepsia do ambiente de impressão e com uma mesa onde diversos tipos de instrumentos podem ser acoplados para a bioimpressão.

Figura 8: Bioimpressora - BioassemblyBot



Fonte: LIFESCIENCE SOLUTIONS

- Bio3D SYN^ - Aniva

A bioimpressora Bio3D SYN^ (figura 9) foi projetada com eixos de alta resolução (cerca de 1 mm em cada eixo) e conta com suporte para até quatro cabeçotes distintos, o que a torna apta a trabalhar com extrusão, jateamento e também fotopolimerização. O equipamento possui uma plataforma anti vibratória, que permite o controle preciso da distância entre a ponta do bico e a base de impressão (Bio3D Technologies n.d.) e é capaz produzir bioprodutos com diversos tipos de biomateriais, incluindo, mas não se limitando a, hidrogéis, proteínas e células, para a fabricação de substitutos de tecidos vivos para engenharia de tecidos e medicina regenerativa.

Figura 9: Bioimpressora - Bio3D Syn



Fonte: ANIWAA

- BioFactory - regenHU

A Biofactory (figura 10) é uma bioimpressora altamente versátil, fabricada pela regenHU. Essa máquina junta as modalidades extrusão e gotejamento em uma única plataforma, permitindo trabalhar-se com uma ampla gama de biomateriais, incluindo hidrogéis fotossensíveis, proteínas e biomateriais de alta viscosidade.

Ela apresenta um sistema fechado, mantendo um ambiente estéril e temperatura e umidade controlada. A bioimpressora 3D Discovery é capaz de distribuir até quatro materiais diferentes utilizando múltiplos cabeçotes de deposição de fluido (baseados em gotas) ou cabeçotes de impressão (baseados em extrusão).

Figura 10: Bioimpressora - BioFactory



Fonte: REGENHU

2.7.3.1. Bioimpressoras por gotejamento

A modalidade de bioimpressão por gotejamento, também conhecida como depósito sob demanda (do inglês *drop-on-demand*, DOD) é comumente utilizada com hidrogéis, onde o biomaterial carregado com carga celular é depositado na forma de gotículas com controle preciso através de um cabeçote, (diferentemente da tecnologia por extrusão, onde um cordão do material é geralmente expelido). As tecnologias térmica, piezoelétrica e de jato de tinta têm sido as abordagens mais amplamente utilizadas entre os diferentes tipos de técnicas de bioimpressão por gotejamento (MUNAZ et al., 2016), já a acústica ainda é mais encontrada em estudos acadêmicos.

Na bioimpressão **térmica**, gotículas de biotinta são depositadas através da indução de pequena corrente elétrica a um elemento de aquecimento em um curto intervalo de tempo. O aquecimento resulta na formação de uma bolha, que colapsa para fornecer pulsos de pressão necessários para ejetar a biotinta de uma câmara através de um bocal, onde o tamanho da gota é determinado pela frequência de pulsos, gradiente de temperatura e viscosidade da própria biotinta (MUNAZ et al., 2016).

Na modalidade de impressão **piezoelétrica**, uma corrente elétrica é aplicada a um atuador piezoelétrico. À medida que a energia elétrica é convertida em energia mecânica, o equipamento vibra e impulsiona a ejeção da biotinta através bocal do equipamento.

Na bioimpressão à **jato de tinta**, a mais comumente conhecida, inclusive pela similaridade com as impressoras comuns de papel, a biotinta é expelida do cabeçote da máquina através de pressão térmica ou mecânica na ponta do bico do equipamento. O princípio de funcionamento consiste em armazenar a biotinta em uma câmara de fluido pressurizado e realizar a purga da mesma com o acionamento de uma válvula eletromecânica (consistindo de uma bobina de solenoide e um pistão), ativando ou desativando conforme a demanda. Em resposta a pulsos de tensão, o solenoide gera um campo magnético fazendo com que o pistão seja puxado, abrindo o orifício do bocal e gerando gotículas. Nas técnicas de jato de tinta, a cabeça de impressão pode ser posicionada sobre o leito de impressão, liberando gotículas de biotinta em um padrão desejado com alta precisão.

Por fim vale ressaltar também um processo mais novo, a bioimpressão por gotejamento **acústica**, onde o emprego de um campo acústico suave é utilizado para expelir gotículas de biotinta de uma piscina aberta de biotinta para uma base de impressão, ao contrário dos outros processos bioimpressão, em que as gotículas são purgadas através de um bocal. Como resultado disso, a biotinta e as células vivas constituintes não são expostos a alta pressão, alta temperatura e cisalhamento durante a ejeção de gotículas, preservando suas características essenciais (GUDAPATI; DEY; OZBOLAT, 2016).

2.7.3.1.1. Vantagens e desvantagens da bioimpressão por gotejamento

A principal vantagem da impressão por gotejamento é a alta resolução, em torno de 50 a 300 μm , a alta velocidade de impressão de até 10.000 gotas/s e também seu baixo custo comparado a outras tecnologias (LI; TAN; LI, 2018). Já um ponto de desvantagem dessa tecnologia é que a sobrevivência celular pode ser afetada pelo choque térmico ou ruptura de membrana celular (GUDAPATI; DEY; OZBOLAT, 2016).

Já as principais desvantagens desse tipo de tecnologia permeiam em torno da própria escolha dos materiais, que fica limitada a 3,5 a 12 mPa e a alta temperatura que pode ser associada a alguns processos (cerca de até 300 °C em alguns casos). O calor excessivo pode impactar negativamente a célula e a vida celular (CORNELISSEN; FAULKNER-JONES; SHU, 2017).

2.7.3.1.2. Requisitos da biotinta

Em geral, a biotinta usada na tecnologia de gotejamento deve ter baixa viscosidade e uma natureza não-fibrosa para que ela possa fluir facilmente através do sistema de tubulações e do bocal sem problemas de entupimento. Além disso, a biotinta precisa possuir um comportamento reopético (comportamento dilatador dependente do tempo, resultando em aumento da viscosidade à medida que o cisalhamento é aplicado), possibilitando a formação de gotículas devido a um aumento na viscosidade após a ejeção. O nível suportado da viscosidade para esse processo permeia entre 3,5 e 12 mPa / s. A biotinta também deve apresentar tensão superficial apropriada. Ele deve ter umidade suficiente para percorrer o cartucho corretamente, mas não vazar, inundar a cabeça de impressão e umidificar o exterior da ponta do bico. Além disso, as gotículas devem solidificar imediatamente após a purga e contato com a base de impressão (HOSPODIUK et al., 2017).

2.7.4. Bioimpressoras por gotejamentos disponíveis comercialmente

Um extenso levantamento das características dos equipamentos de bioimpressão comercialmente disponíveis foi realizado por Gudupati e Moncal em parceria com Ozbolat, (GUDUPATI; MONCAL, 2017), mais detalhes sobre os equipamentos podem ser encontrados a seguir:

- **MicroFab JetLab**

Os equipamentos da MicroFab JetLab (figura 11) estão disponíveis em duas configurações, sendo a Jetlab II e JetLab 4. A Jetlab II possui tamanho de produção com área de produção de 200x200 mm (com opcional de até 300x300 mm), velocidade de movimentação 100 mm/s com uma aceleração de até 400 mm/s², precisão de $\pm 15\mu\text{m}$, repetibilidade de $\pm 5\mu\text{m}$ (com opcional de $\pm 3\mu\text{m}$ e $\pm 1\mu\text{m}$ respectivamente) e carga útil máxima na plataforma de impressão de 10 kg, já a JetLab 4 possui tamanho de produção com área de produção de 160x120 mm (com opcional de até 210x260 mm), velocidade de movimentação de 50 mm/s com uma aceleração de até 1500 mm/s², precisão de $\pm 30\mu\text{m}$, repetibilidade de $\pm 20\mu\text{m}$ (com opcional de $\pm 25\mu\text{m}$ e $\pm 5\mu\text{m}$ respectivamente) e carga máxima na plataforma de impressão de até 20 kg. Ambas as versões contam com regulador de pressão / vácuo de precisão com leitura digital e controle pneumático de três estados (com opcional de controle eletrônico), geração complexa de trabalhos de impressão através de

scripts; correção de rotação baseada em software; Câmera para observação de deposição montada a 15 ° do cabeçote (monitoramento de processo, permitindo visualização de impacto de queda e alinhamento de substrato grosseiro); controles pneumáticos manuais.

Figura 11: Bioimpressora - MicroFab



Fonte: MICROFAB

- Fujifilm - Dimatix

A impressora DMP-2850 (figura 12) da renomada Fujifilm permite a deposição de materiais fluidos através de um ou mais cabeçotes de gotejamento piezoelétrico descartável em uma plataforma de aproximadamente 20x28 centímetros (tamanho de uma folha A4) e uma altura de 25 mm. Com recurso de controle de temperatura (até 60°C) e sucção por vácuo da base de impressão, o equipamento tem capacidade de fixar o bioproduto, evitando seu desgarramento e perda do trabalho. Essa bioimpressora ainda oferece um editor de rotinas de trabalho e do perfil do sistema de controle do cabeçote piezoelétrico flexibilizando as rotinas de trabalho mais complexas e permitindo otimização das características de deposição do material é ejetado do bocal. Adicionalmente uma câmera pode ser acoplada ao equipamento de modo a verificar o bioproduto impresso.

Figura 12: Bioimpressora - Dimatix



Fonte: FUGIFILM

- Microdrop - Autodrop Platform

A família de bioimpressoras da Microdrop, empresa Alemã, é composta por três distintos modelos, sendo eles a Autodrop Compact (figura 13), Autodrop Professional e Autodrop Gantry ambas as máquinas suportam a além da tecnologia de deposição de material térmica, também a tecnologia piezoelétrica.

O Equipamento mais simples da família, a Compact permite o controle de até duas ferramentas de aplicação de material, numa plataforma de até 210 mm x 210 mm x 110 mm (eixos x, y, z respectivamente), velocidade de movimentação 75 mm/s com aceleração de até 500 mm/s², precisão de $\pm 25\mu\text{m}$, repetibilidade de $\pm 10\mu\text{m}$ e carga útil máxima na plataforma de impressão de 5 kg, já a linha Professional permite o controle de até oito ferramentas de aplicação de material, numa plataforma de até 200 mm x 200 mm x 110 mm (eixos x-, y-, z respectivamente), velocidade de movimentação 125 mm/s com aceleração de até 1000 mm/s², precisão de $\pm 5\mu\text{m}$, repetibilidade de $\pm 1\mu\text{m}$ e carga útil máxima na plataforma de impressão de 10 kg. E por final o sistema Gantry permite o controle de até oito ferramentas de aplicação de material (igualmente a Professional), numa plataforma de até 360 mm x 600 mm x 100 mm (eixos x, y, z respectivamente), em contrapartida a impressora é considerada pelo fabricante uma ferramenta para produção em larga escala, não somente para prototipagem. Um recurso de alimentação automática de material pode ser integrado a máquina, automatizando o processo. Ambas as máquinas contam com um recurso de edição gráfico com interpretação de arquivos no formato dxf (vetor, como curvas e linhas), permitindo que o operador defina livremente o formato do bioproduto sem a necessidade de softwares terceiros. (site do fabricante)

Figura 13: Bioimpressora - Microdrop



Fonte: MICRODROP

2.7.4.1. Bioimpressoras assistida a laser

A bioimpressão assistida por laser pode ser subdividida em duas categorias, sendo elas a técnica denominada como **transferência direta induzida por laser**, podendo por sua vez apresentarem os processos de Indução transferida por laser (*Laser Induced Forward Transfer - LIFT*), Escrita guiada por laser direto (*laser-guided direct writing - LGDW*) ou gravação direta assistida por matriz de pulso a laser (*matrix-assisted pulsed laser evaporation-direct write - MAPLE-DW*) que no geral envolve a transferência de material de uma camada fina revestida em um substrato transparente, denominado doador. O doador é colocado na frente do substrato receptor com um pequeno espaço entre eles e o mecanismo de impressão é então aquecido e induzido por um feixe de laser focalizado, cuja energia é absorvida na interface entre o material e o substrato transparente, o aquecimento local fornece as condições para transferir uma parte do material do revestimento (GUILLOTIN et al., 2013). E as técnicas de fotopolimerização seletiva, sendo a estereolitografia (*stereolithography - STL*) estereolitografia dinâmica de projeção óptica (*dynamic optical projection stereolithography - DOPSL*) ou polimerização de dois fótons (*two-photon polymerization - 2PP*), onde a biotinta contida numa cuba transparente é curada através de feixes de onda. Esse processo apresentam o mesmo princípio de funcionamento da primeira tecnologia de manufatura aditiva inventada por Charles Hull na década de 1980.

2.7.4.1.1. Vantagens e desvantagens da bioimpressão por laser

Com a utilização da bioimpressão assistida a laser pode-se obter bioprodutos com alto nível de resolução de impressão, já que o volume do material transferido ou o material fotopolimerizado dependem do tamanho do ponto do feixe de laser empregado, que pode ser relativamente pequeno, permitindo que o volume impresso encontre-se na região do fentolitro (10^{-15} litros), porém, ao mesmo tempo as bioimpressoras baseados em laser são extremamente lentas, pois geralmente há apenas um feixe de laser traçando a região de produção, contudo alguns sistemas de estereolitografia recentemente desenvolvidos fornecem plataformas mais rápidas para bioimpressão (OZBOLAT; MONCAL; GUDAPATI, 2017).

2.7.4.1.2. Requisitos da biotinta para impressão a laser

Em processos envolvendo fotopolimerização, devem ser utilizados hidrogéis fotopolimerizáveis. A biotinta deve ser ainda reforçada com foto-iniciadores solúveis em água não tóxicos e absorvedores de luz para iniciar a fotopolimerização e permitir a fabricação de construções de bioprodutos com espessura de camada uniforme. A estabilidade e a alta resistência mecânica, bem como a capacidade de manter as células uniformemente distribuídas na solução, são outros requisitos (GUDAPATI; DEY; OZBOLAT, 2016).

Já a biotinta usada em processos de transferência devem possuir características suficientes de adesão e tensão superficial, de modo que possa espalhar-se uniformemente sobre a camada intermediária e aderir a ela sem gotejar. A viscosidade para esse processo em geral varia de 1 a 300 mPa / s. A biotinta deve também transferir facilmente a energia térmica para energia cinética e exibir alta viscoelasticidade para que jatos bem definidos possam ser formados com o resto da biotinta mantida no cartucho. A biotinta precisa ter uma capacidade de geleificação rápida para que os jatos possam solidificar sem se espalhar. Portanto, um substrato apropriado deve ser selecionado para evitar espalhamento e respingos dos jatos (HOSPODIUK et al., 2017).

Até o momento não foi possível encontrar nenhum equipamento disponível comercialmente que trabalhe com tecnologia de laser.

2.8. COMPARATIVO ENTRE APLICAÇÃO, BIOMATERIAL E TECNOLOGIA

Para possibilitar a fabricação de um bioproduto, um cruzamento entre a biotinta e a tecnologia de bioimpressão deve ser realizado. Para simplificar na escolha, a Tabela 2 pode ser consultada por tipo de aplicação da bioimpressão pode ser consultada como fonte referencial para a equipe biomédica e equipe de biofabricação:

Tabela 2 – Matriz de escolha de tecnologias e materiais por tipo de aplicação

<i>Tipo de tecido</i>	<i>Exemplo de Biomaterial</i>	<i>Processo de bioimpressão</i>
<i>Ósseo</i>	PEGDMA; Nano-HASlurry; Matrigel™ e alginato; BMP2 e fibrina (substrato)	Extrusão pneumática; Jato de Tinta (DoD); Gotejamento térmico; Escrita a Laser (LIFT);
<i>Cardíaco</i>	Esferoides e colágeno tipo I; Alginato; Poliuretano	Extrusão mecânica; Gotejamento térmico; Laser (LIFT)
<i>Cartilaginoso</i>	PEGDMA; Colágeno tipo-I; Alginato; Alginato com nano-celulose	Gotejamento térmico; Gotejamento piezoelétrico; Extrusão pneumática; Extrusão mecânica
<i>Válvula do coração</i>	PEGDA; Alginato Hidrogel	Extrusão mecânica
<i>Fígado</i>	Alginato; Hidrogel	Gotejamento piezelétrico; Extrusão mecânica
<i>Pulmão</i>	Matrigel TM	Gotejamento piezoelétrico
<i>Neural</i>	Colágeno tipo-I (substrato); Poliuretano; Andagarose	Gotejamento piezelétrico; Extrusão mecânica
<i>Pancreático</i>	Alginato Alginato com Gelatina	Extrusão pneumática
<i>Pele</i>	Colágeno tipo I; Colágeno tipo I com Matrigel TM; Thrombin; Colágeno com fibrinogen e thrombin	Gotejamento piezoelétrico; Gotejamento térmico; Escrita a laser (LIFT)
<i>Vascular</i>	Alginato; Alginato com citosan; Alginato com nano tubos de carbono; Fibrin; Colágeno; Hidrogel; Tissue esferoides	Extrusão mecânica; Gotejamento piezoelétrico;

Fonte: Tabela adaptada de (DABABNEH; OZBOLAT, 2017)

3. METODOLOGIA

A partir de uma revisão literária e mercadológica foi possível o levantamento do panorama das tecnologias de bioimpressão 3D de órgãos e tecidos para medicina regenerativa.

Com levantamento teórico, foi feito a busca de definições e palavras chave sobre o tema estudado e a partir do levantamento mercadológico foi feita a busca de empresas com potencial de fornecimento de ferramental e insumos necessários para a prestação do serviço de bioimpressão 3D.

As ferramentas de trabalho utilizadas foram editor de texto (Microsoft word), editor de planilhas digitais (*Google Sheets* e *Microsoft Excel*) e de arquivamento de publicações científicas (*Mendeley*). Com a compilação dos dados disponíveis, foi possível a análise e interpretação dos resultados.

A metodologia aplicada para sistematizar o processo de busca e a composição da base de dados científicas de forma estruturada e com garantia de repetibilidade foi a SSF – *Systematic Search Flow* (FERENHOF, HELIO AISENBERG; FERNANDES, 2016), composta por 4 grupos principais de atividades, que por sua vez são subdivididos em tarefas específicas, como observado na Tabela 3.

Tabela 3: Systematic Search Flow

1	Protocolo de pesquisa				Análise	Síntese	Escrever
	2	3	4	5	6	7	8
Estratégia de busca	Consulta em base de dados	Gestão de documentos	Padronização e seleção	Composição do portfólio	Consolidação dos dados	Elaboração dos relatórios	Escrever

Fonte: Tabela adaptada de (FERENHOF, HELIO AISENBERG; FERNANDES, 2016)

3.1. PROTOCOLO DE PESQUISA

3.1.1. Estratégia de busca

Fase que consiste na estratégia de busca a partir de procedimentos que definem os mecanismos da pesquisa e a recuperação de informações online. Para a pesquisa acadêmica, os termos principais foram retirados de artigos previamente selecionados na fase de apresentação do projeto de pesquisa. Esses podem ser consultados na Tabela 4.

Tabela 4: Estrutura e termos chave de busca

Período	2011 - 2018			
Bases dados científicos	ISI - Web of Science	Scopus		
Base de dados de patentes	WIPO - PATENTSCOPE			
Termos centrais	3d print ou 3DP additive manufacture	bioprint 3D bioprint		
Palavras-chave	medicine	tissue	regenerative medicine	biomedic
	organ	hard tissue	tissue regeneration	biologic
	implant	soft tissue	tissue reconstruction	
	bio fabrication	cells	tissue engineering	
Tipo de tecido	Cardiovascular Ósseo	Neural Ophtalmologic	Dermatológico Cartilage	
Propriedades	bio absorbable	bio degradable	bio compatible	
Categoria de Materiais	Polymer, Plastic metal hydrogel	ceramic, bioglass bioink		
Biomateriais	polycaprolactone, pcl	alginate	phosphate, tcp	agarose
	polylactic acid, pla	hyaluronic calcium	polyethylene hemihydrate	hyaluronan
	poly vinyl, pva	magnesium	carbohydrate	chitosan
	gelatin cellulose	hydroxyapatite	polyester	fibrin
Técnicas de bioimpressão	extrusion based - ebb	droplet, binder, dbb	inkjet - laser based - lbb	
Termos correlatos	industry 4.0 custom	personalization artificial intelligence	deep learn internet of things, IOT	cryptograph collaborative robot
	on demand	big data	blockchain	
Equipamentos correlatos	magnetic resonance, mri radiography, x ray	ultrasound dicom	computed tomography, bioreactor	

Fonte: Autoria própria

Devido as áreas de impressão 3D e de bioimpressão serem confluentes, o autor definiu buscar por ambos os termos de maneira paralela e separada, de modo que uma maior compreensão sobre o estado atual da ciência fosse trazida à tona. Deste modo, foi possível entender como os pesquisadores e inventores estão publicando suas pesquisas e invenções na área da bio fabricação de órgãos e tecidos.

No momento da pesquisa sobre os materiais, as áreas de impressão 3D e bioimpressão foram concatenadas num único objeto, pois a utilização da maioria dos

materiais em estudo está diretamente ligada a utilização na bio fabricação de órgãos e tecidos, não tendo justificativa a separação entre os termos centrais da pesquisa.

Para o levantamento dos dados comerciais, como tamanho do mercado e ecossistema (quantidade por estado de hospitais, profissionais da saúde, leitos e afins) e também a quantidade disponível de fabricantes de recursos necessários para implementação comercial dos serviços de bio fabricação de órgãos e tecidos, pesquisas tanto em artigos científicos, livros e Google foram conduzidas pelo pesquisador.

3.1.2. Consulta em base de dados

Foram pesquisados artigos e periódicos científicos nas bases acadêmicas “ISI – Web of Science” e “Elsevier - Scopus”, já as patentes foram pesquisadas na plataforma de busca de patentes “WIPO – PATENTSCOPE”. Nesta fase a composição das strings de busca com a concatenação dos termos é feita a partir da utilização de operadores lógicos, que podem diferir entre as plataformas. A pesquisa foi feita de modo estruturada proporcionando que cada termo tivesse uma indexação própria, facilitando a compilação dos mesmos na 6 – consolidação dos resultados. Os operadores lógicos utilizados nas distintas bases podem ser encontrados na Tabela 5

Tabela 5: Operadores lógicos e palavras reservadas para base de dados

Operadores	Função
Operadores comuns para todas as bases	
AND	Operador lógico “E”
OR	Operador lógico “OU”
ALL	Operador de busca para todos os campos
>	Operador lógico “MAIOR QUE”
<	Operador lógico “MENOR QUE”
Operadores para PATENTSCOPE	
TI	Título da patente em todas as línguas
FP	Conteúdo da página de rosto
DP	Ano de deferimento
TO	Operador lógico “ENTRE”
Operadores para Web of Science	
TS	
TI	Título da publicação
PY	Ano de publicação
- (entre parênteses junto com PY)	Operador lógico “ENTRE”
Operadores para Scopus	
TITLE-ABS-KEY	
TITLE	Título da publicação
PUBYEAR	Ano de publicação

Fonte: Autoria própria

As buscas foram realizadas de modo que fosse possível entender a quantidade de artigos científicos e de patentes através de um cruzamento entre o título das publicações e palavras chave contidas nas mesmas.

Vale ressaltar que o uso de asterisco “*” foi necessário para abranger termos com prefixo ou sufixos variados, como por exemplo “3D print*”, que fará buscas para os termos “3D print”, “3D printed” e “3D printing”, garantindo que a pesquisa tenha maior fidelidade com a área de atuação.

3.1.3. Gestão de documentos

Após cada instrução executada nos bancos de dados, os dados quantitativos sobre quantidade de publicações, quantidade de publicações por país de origem e quantidade de artigos por ano de publicação foram armazenados em planilhas eletrônicas do software Google Sheets e Excel.

Já os documentos selecionados para composição do portfólio de leitura foram então armazenados no software Mendeley para posterior consulta e maior compreensão sobre o tema.

3.1.4. Padronização e seleção

A partir da criação de filtros de seleção para o portfólio dos arquivos selecionados, foi possível agrupar os artigos para futura consulta de modo prático e estruturado, possibilitando consulta aos diversos assuntos abrangidos de forma sistemática.

3.1.5. Composição do portfólio

Nesta fase foi realizada a leitura na íntegra dos artigos selecionados. Além disso, uma segunda filtragem pode ser aplicada para excluir os que não demonstraram completa aderência ao tema investigado.

3.2. ANÁLISE

As análises foram conduzidas com a utilização de planilhas eletrônicas, permitindo que a combinação e agrupamento dos dados levantados trouxesse intuições relevantes sobre o tamanho, crescimento e distribuição da bibliografia sobre o tema estudado.

3.3. SÍNTESE

No momento de síntese, os dados levantados sobre o tema são então condensados em relatórios com finalidade da elucidação de novos conhecimentos sobre o tema.

3.4. ESCREVER

Fase destinada a consolidação dos resultados obtidos através da escrita científica, composta com o resgate do objetivo da revisão de literatura, com os resultados da análise e síntese do conhecimento.

4. RESULTADOS

Os resultados e discussões do presente trabalho estão divididos em duas seções distintas, uma contendo os dados acadêmicos obtidos a partir das pesquisas nas bases Scopus e Web of Science e outra contendo os dados comerciais com os dados obtidos a partir de pesquisa nas bases *PATENTSCOPE – WIPO* e *DataSUS*, além do levantamento em artigos e sites de busca como Google.com.

4.1. RESULTADOS REFERENTE PESQUISA ACADÊMICA

Os resultados apresentados nesta seção, estão por sua vez divididos em dois conglomerados, sendo aqueles colhidos no Scopus e os colhidos no Web of Science.

Na tabela A.1 do apêndice A é possível observar as chaves de busca utilizadas para pesquisa no *Web of Science*, já na tabela B.1 do apêndice B é possível observar as chaves de busca utilizadas para a base de pesquisa *Scopus*, ambas com a quantidade total de resultados obtidos. Vale reforçar que os numeradores informados em ambas as tabelas são iguais para as pesquisas, facilitando um comparativo direto entre as mesmas.

As pesquisas levaram em consideração os artigos publicados entre os anos de 2011 e 2018 para ambas as bases e os dados foram coletados entre os meses de setembro e outubro de 2019.

O primeiro levantamento proposto pelo autor foi a respeito de comparar a quantidade de artigos publicados com os termos manufatura aditiva (MA) ou *3D printing* (3DP) e bioimpressão “*bio 3D printing*” (B3DP) por base. As pesquisas operadas nesse momento foram as de index 1 e 3 do apêndice 1, encontrados na

Tabela 6, para os temas de MA ou 3DP e B3DP respectivamente. É possível observar que a quantidade de artigos publicados sobre MA ou 3DP tem volume maior na base Scopus do que na Web of Science, porém, o inverso se apresenta para o tema de bioimpressão, que apresenta mais artigos indexados na Web of Science.

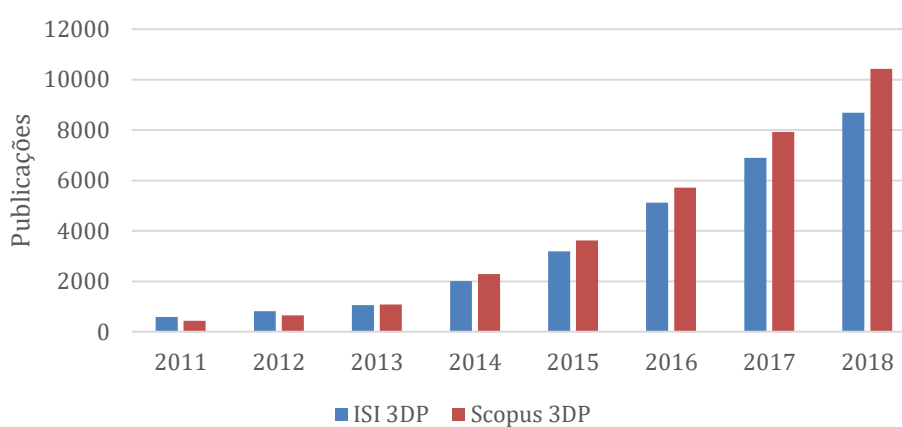
Tanto a área principal de MA ou 3DP quanto o tema específico de bioimpressão 3D (gráficos 1 e 2) tiveram significativo aumento de interesse acadêmico desde 2011, com um alto crescimento no número de publicações publicadas pelos pesquisadores, não apresentando nenhum tipo de queda nesse número numa comparação ano sobre ano.

Tabela 6: Quantidade de artigos científicos

<i>Período</i>	<i>2011</i>	<i>2012</i>	<i>2013</i>	<i>2014</i>	<i>2015</i>	<i>2016</i>	<i>2017</i>	<i>2018</i>	<i>Total</i>
<i>ISI 3DP</i>	581	814	1050	2009	3194	5121	6901	8681	28351
<i>Scopus 3DP</i>	431	646	1075	2291	3624	5712	7920	10430	32129
<i>ISI B3DP</i>	87	111	113	169	317	460	591	707	2555
<i>Scopus B3DP</i>	55	58	121	160	265	397	468	622	2146

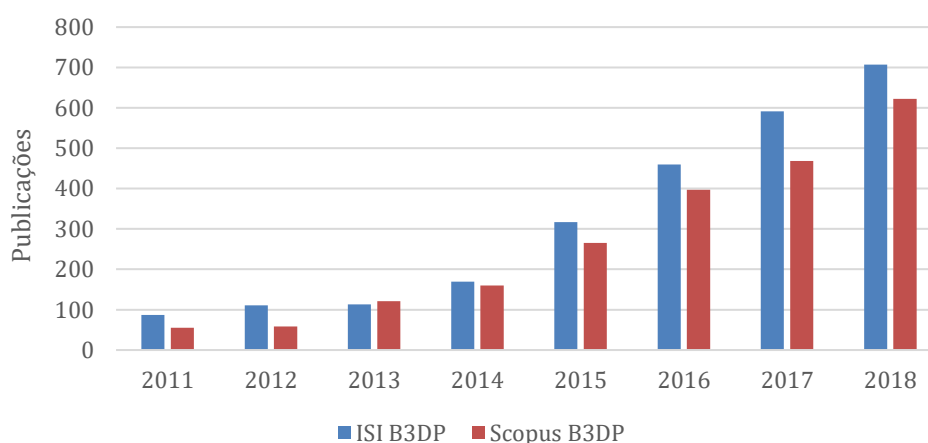
Fonte: (ELSEVIER - SCOPUS) E (CLARIVATE ANALYTICS - ISI WEB OF SCIENCE)

Gráfico 1: Artigos publicados por ano sobre MA ou 3DP



Fonte: (ELSEVIER - SCOPUS) E (CLARIVATE ANALYTICS - ISI WEB OF SCIENCE)

Gráfico 2: Artigos publicados por ano sobre bioimpressão



Fonte: (ELSEVIER - SCOPUS) E (CLARIVATE ANALYTICS - ISI WEB OF SCIENCE)

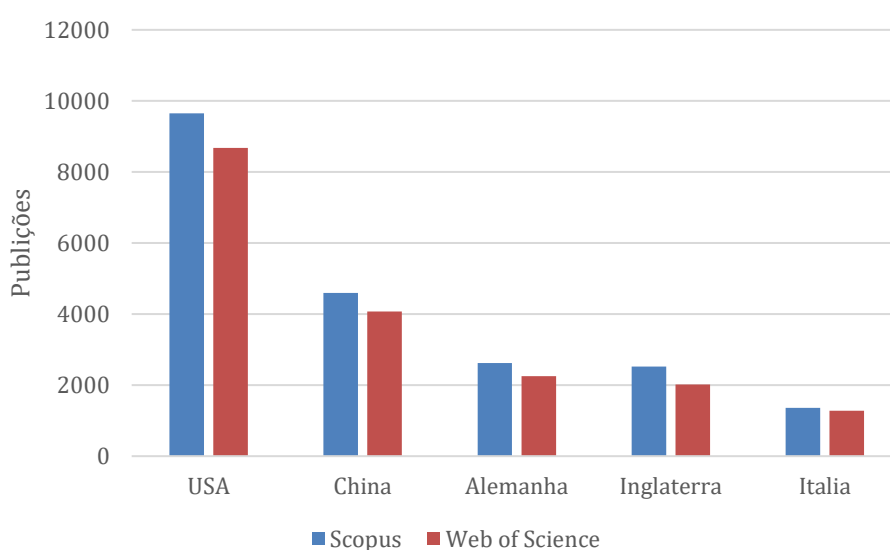
A partir da Tabela 7 podemos observar quais os cinco países que produzem a maior quantidade de artigos sobre MA ou 3DP (gráfico 3). Vale observar que independentemente da plataforma os Estados Unidos possuem mais do que o dobro de artigos publicados em comparação com a China, segunda colocada no ranking. O mesmo não se mantém para as patentes, abordado mais a frente nesse trabalho.

Tabela 7: Publicações de artigos científicos por país sobre MA ou 3DP

<i>País</i>	<i>Scopus</i>	<i>Web of Science</i>
<i>EUA</i>	9650	8676
<i>China</i>	4598	4073
<i>Alemanha</i>	2617	2254
<i>Inglaterra</i>	2526	2016
<i>Itália</i>	1359	1280

Fonte: (ELSEVIER - SCOPUS) E (CLARIVATE ANALYTICS - ISI WEB OF SCIENCE)

Gráfico 3: Publicações de artigos científicos por país sobre MA ou 3DP



Fonte: (ELSEVIER - SCOPUS) E (CLARIVATE ANALYTICS - ISI WEB OF SCIENCE)

Ao realizar a mesma comparação para o tema de bioimpressão, o mesmo se mantém em relação a quantidade de artigos publicados pelos Estados Unidos e China, conforme observado na Tabela 8: Publicações de artigos científicos por país sobre bioimpressão.

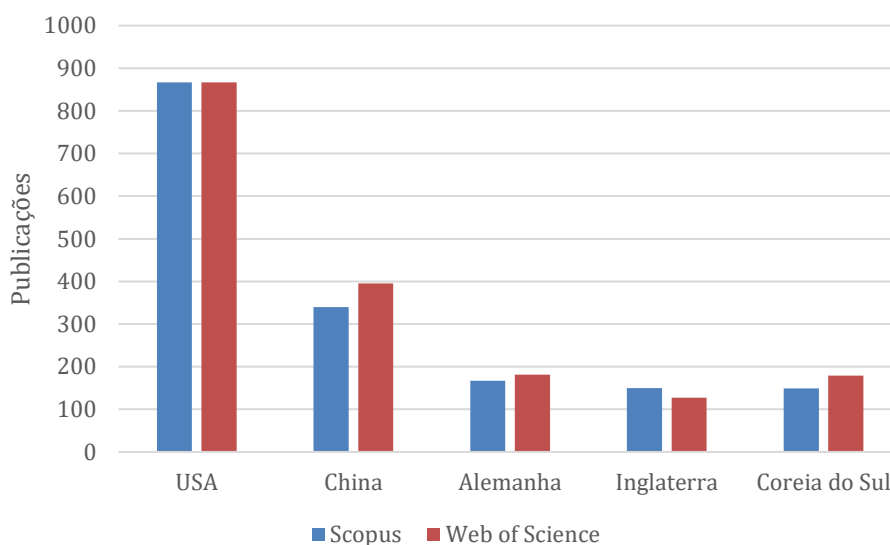
Tabela 8: Publicações de artigos científicos por país sobre bioimpressão

<i>País</i>	<i>Scopus</i>	<i>Web of Science</i>
<i>USA</i>	867	867
<i>China</i>	340	395
<i>Alemanha</i>	167	181
<i>Inglaterra</i>	150	127
<i>Coreia do Sul</i>	149	179

Fonte: (ELSEVIER - SCOPUS) E (CLARIVATE ANALYTICS - ISI WEB OF SCIENCE)

Comparando os dois temas centrais com base no gráfico 4, a área de MA ou 3DP possui a Itália como quinta maior publicadora de artigos, porém, na área de bioimpressão, a Coreia aparece entre os cinco maiores publicadores de artigos, tomando a colocação da Itália.

Gráfico 4: Publicações de artigos científicos por país sobre bioimpressão



Fonte: (ELSEVIER - SCOPUS) E (CLARIVATE ANALYTICS - ISI WEB OF SCIENCE)

Com intuito de entender qual o modo de escrita dos pesquisadores e quais os principais termos utilizados pelos mesmos em suas publicações e sobre qual assunto a ciência está mais propensa a pesquisar e estudar, um rastreamento das principais palavras chave sobre o tema foi executado e pode ser observado na Tabela 9. Com isso, é possível perceber que os assuntos sobre tecidos, incluindo engenharia de tecidos e células são os mais utilizados pelos pesquisadores, tanto quando se tratando de MA ou 3DP ou de Bioimpressão. Vale ressaltar também que a área de implantes é proporcionalmente muito discutida dentro da esfera de MA ou 3DP, o contrário sobre bioimpressão.

Tabela 9: Termos centrais de pesquisa sobre MA ou 3DP e Bioimpressão

<i>Termo</i>	<i>MA ou 3DP</i>		<i>Bioimpressão</i>	
	ISI	Scopus	ISI	Scopus
<i>Células</i>	1300	1264	688	710
<i>Tecido</i>	1269	1313	683	761
<i>Engenharia de tecido</i>	794	736	461	582
<i>Órgão</i>	200	228	222	279
<i>Bio fabricação</i>	164	141	212	131
<i>Biologia</i>	436	606	174	258
<i>Medicina</i>	347	519	162	217
<i>Regeneração de tecido</i>	104	157	140	94
<i>Medicina Regenerativa</i>	94	98	137	177
<i>Implantes</i>	689	682	55	46
<i>Tecido mole</i>	141	141	50	49
<i>Reconstrução de Tecido</i>	324	249	29	2
<i>Bio medicina</i>	18	19	13	17
<i>Tecido duro</i>	34	38	12	15

Fonte: (ELSEVIER - SCOPUS) E (CLARIVATE ANALYTICS - ISI WEB OF SCIENCE)

Referente ao número de publicações por área de aplicação (ou tipo de tecido), é constatado na tabela 10 que o número de publicações na área de ortopedia é o maior entre as demais, principalmente ao tratar-se de MA ou 3DP, que estatisticamente apresenta uma significância muito mais alta para o termo do que a bioimpressão. É constatado também que as publicações na área de odontologia possuem estatisticamente maior relevância para a MA ou 3DP do que para a Bioimpressão, esse fenômeno pode ser explicado devido a grande utilização de materiais metálicos para a mesma, o inverso acontece para os tecidos cartilagosos, com uma alta concentração de artigos na bioimpressão e pouco interesse para a área de MA ou

3DP, por se tratar de um tipo de tecido muito conveniente à utilização de material com carga celular.

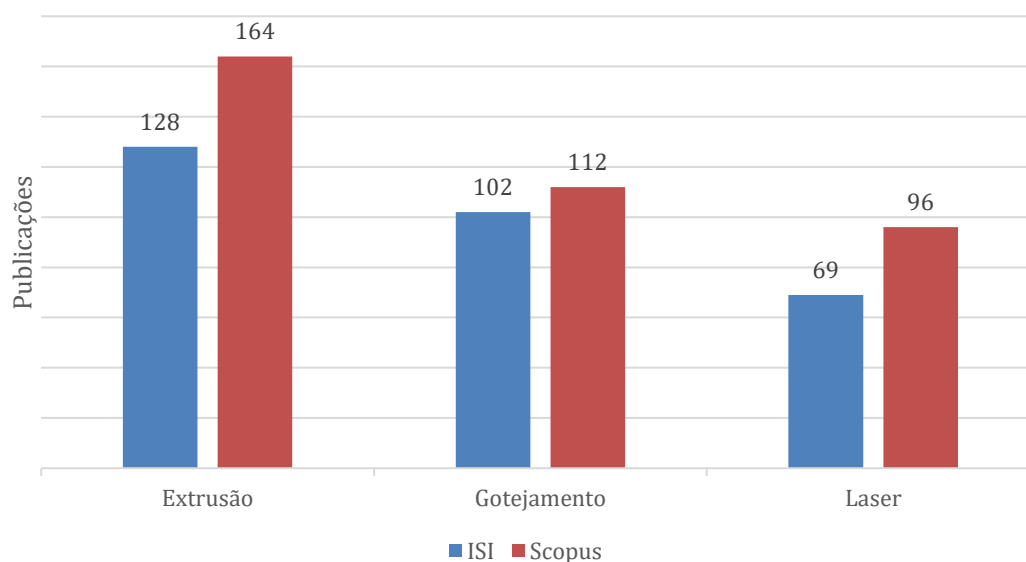
Tabela 10: Publicações de artigos por área de aplicação / Tipo de tecido corporal

Área de aplicação / Tecido	MA ou 3DP		Bioimpressão	
	ISI	Scopus	ISI	Scopus
Ortopédico	885	817	119	105
Cartilaginoso	99	90	73	76
Dermatológico	104	84	58	53
Neurológico	142	141	38	42
Cardiológico	147	134	32	36
Odontológico	281	320	9	8
Oftalmológico	7	7	1	2

Fonte: (ELSEVIER - SCOPUS) E (CLARIVATE ANALYTICS - ISI WEB OF SCIENCE)

As categorias de tecnologias de bioimpressão mais utilizadas na esfera do mundo acadêmico são a de extrusão, seguidas pelas de gotejamento de material e laser, conforme observado na Gráfico 5.

Gráfico 5: Modalidade de tecnologia de bioimpressão



Fonte: (ELSEVIER - SCOPUS) E (CLARIVATE ANALYTICS - ISI WEB OF SCIENCE)

De acordo com a Tabela 11, quanto as categorias de materiais utilizados para a MA ou 3DP, existe uma forte prevalência para os polímeros e metais, apresentando uma expressiva maior quantidade de artigos gerados com os mesmos, diferentemente para a área da bioimpressão, que possui maior quantidade de artigos produzidos com

hidrogéis e bio tintas, porém, ao observar a quantidade total de artigos com encontrados com os termos Biotinta para os termos MA ou 3DP e Bioimpressão, podemos encontrar um montante total muito próximo, e isso é explicado pelo fato de muitos desses arquivos serem na realidade os mesmos. Deste modo, se faz necessária a intersecção entre os artigos e também um estudo aprofundado nos resumos.

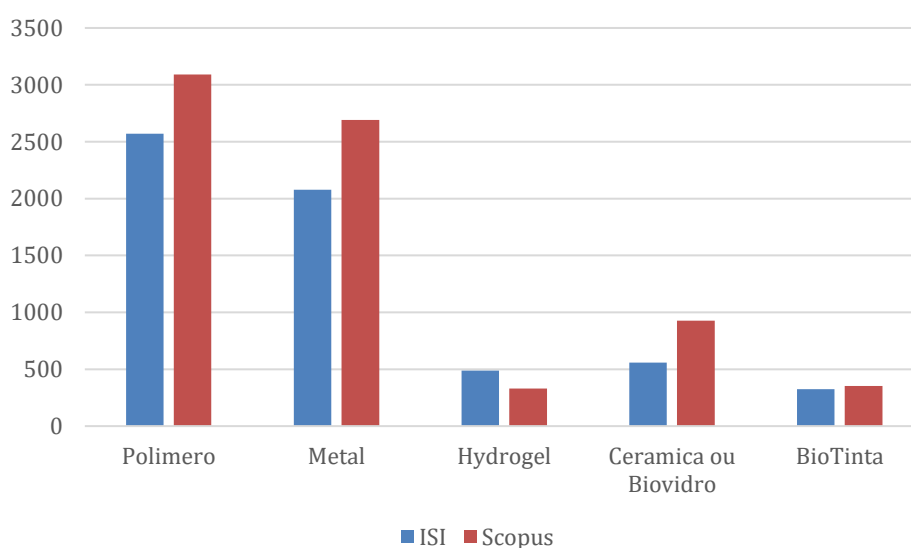
Tabela 11: Publicações por categoria de material

<i>Categoria de Material</i>	<i>MA ou 3DP</i>		<i>Bioimpressão</i>	
	ISI	Scopus	ISI	Scopus
<i>Polímero</i>	2570	3091	151	204
<i>Metal</i>	2079	2691	20	17
<i>Hydrogel</i>	488	331	458	384
<i>Cerâmica ou Biovidros</i>	558	926	10	15
<i>Biotinta</i>	324	352	340	378

Fonte: (ELSEVIER - SCOPUS) E (CLARIVATE ANALYTICS - ISI WEB OF SCIENCE)

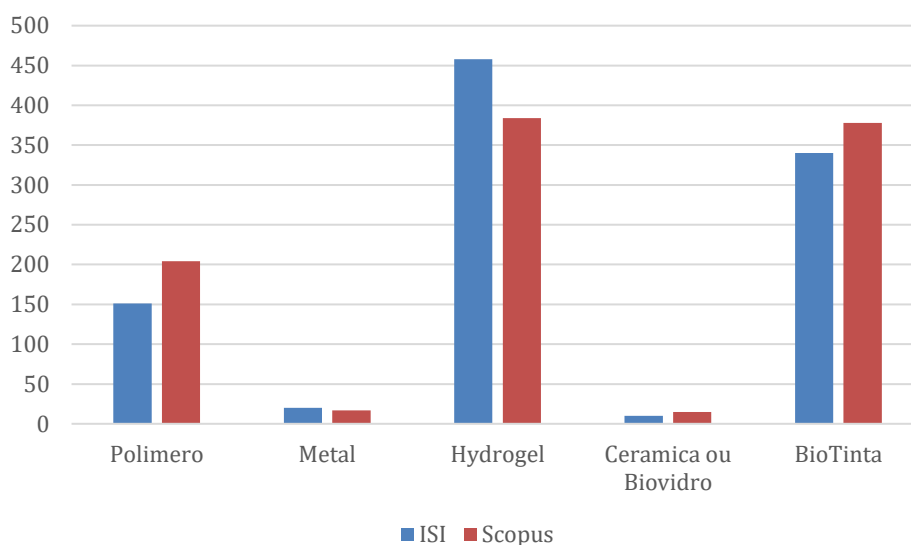
Analisando o gráfico 6 e gráfico 7, conclui se que os pesquisadores publicam artigos relacionados a fabricação de bioprodutos por métodos aditivos sem seguir um respeito a subdivisão da categoria de bioimpressão, ou seja, muitos dos artigos relacionados a bioimpressão são de fato publicados como simplesmente MA ou 3DP. Com esse cenário, uma continuação exploratória com maior profundidade das tendências sobre tema central deverá ser executada.

Gráfico 6: Publicações por categoria de material para MA ou 3DP



Fonte: (ELSEVIER - SCOPUS) E (CLARIVATE ANALYTICS - ISI WEB OF SCIENCE)

Gráfico 7: Publicações por categoria de material para Bioimpressão



Fonte: (ELSEVIER - SCOPUS) E (CLARIVATE ANALYTICS - ISI WEB OF SCIENCE)

Devido aos materiais para a bioimpressão serem bem específicos para a finalidade de produção de tecidos para seres vivos, essa pesquisa foi a única conduzida unindo os termos de MA ou 3DP com a bioimpressão numa única string de busca, sendo composta pela estrutura básica (para ambas as bases):

- operador de busca por título contendo: (3d print* or additive manufactur* or 3dp or *bio*print* or bio print* or bioprint*)
- operador lógico E
- operador de busca por resumo e palavras chave (nome do biomaterial)
- operador de busca por ano

Conforme apresentado na tabela 12 e no gráfico 8, o biomaterial que mais aparece nas buscas, em ambas as plataformas é o Ácido polilático (PLA), porém, o mesmo é o único da tabela largamente utilizado também na MA ou 3DP como material base para construção de peças com outras finalidades diferentes da de implantes em seres vivos.

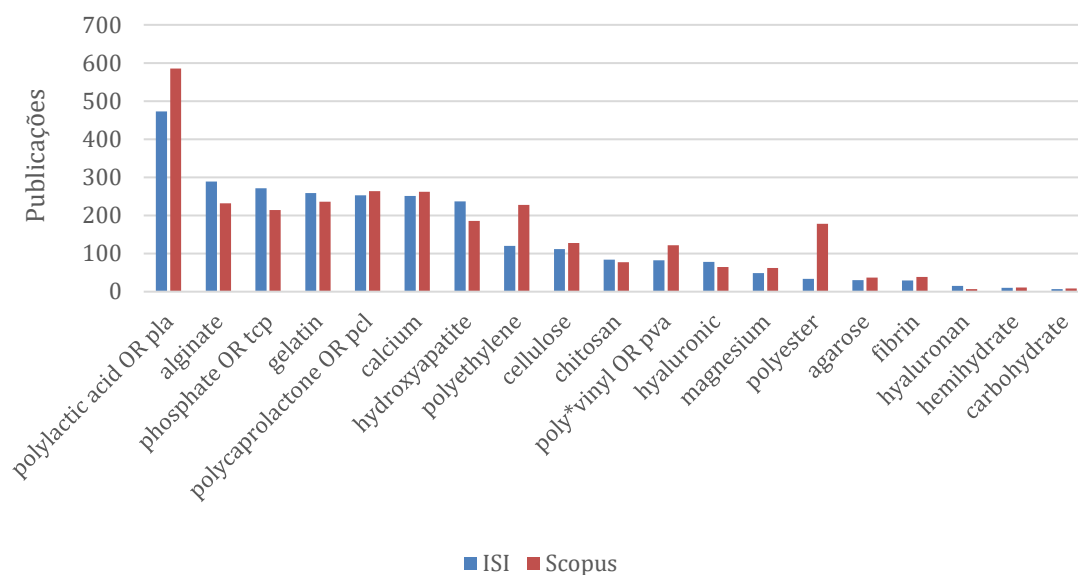
Com esses dados, é necessário o cruzamento com os tipos individuais de tecidos para análise profunda de onde os mesmos estão sendo utilizados.

Tabela 12: Publicações por tipo de biomaterial

<i>Biomaterial</i>	<i>ISI</i>	<i>Scopus</i>
<i>Polylactic Acid OR PLA</i>	473	585
<i>Alginate</i>	289	232
<i>Phosphate OR TCP</i>	271	214
<i>Gelatin</i>	259	236
<i>Polycaprolactone OR PCL</i>	253	264
<i>Calcium</i>	251	262
<i>Hydroxyapatite</i>	237	186
<i>Polyethylene</i>	120	228
<i>Cellulose</i>	112	128
<i>Chitosan</i>	84	77
<i>Poly*Vinyl OR PVA</i>	82	122
<i>Hyaluronic</i>	78	65
<i>Magnesium</i>	49	62
<i>Polyester</i>	34	178
<i>Agarose</i>	30	37
<i>Fibrin</i>	29	39
<i>Hyaluronan</i>	15	7
<i>Hemihydrate</i>	10	11
<i>Carbohydrate</i>	7	8

Fonte: (ELSEVIER - SCOPUS) E (CLARIVATE ANALYTICS - ISI WEB OF SCIENCE)

Gráfico 8: Publicações por tipo de biomaterial



Fonte: (ELSEVIER - SCOPUS) E (CLARIVATE ANALYTICS - ISI WEB OF SCIENCE)

4.2. RESULTADOS REFERENTES A PESQUISA DE PATENTES

O levantamento sobre patentes foi conduzido de modo a entender quais os países com maior potencial econômico possível graças a receita de capital intelectual no ramo de biofabricação aditiva de tecidos.

Na tabela C.1 do apêndice C é possível a verificação dos termos de busca utilizados para a pesquisa. Vale ressaltar que os termos de busca estão numerados seguindo mesmo index dos termos buscados nas bases do *Scopus* e *Web of Science*. O escritório de propriedade intelectual da China possui o maior número registro de publicações de patentes nas áreas de MA e 3DP, conforme observado na Tabela 13 e Tabela 14, possuindo uma quantidade 3 vezes maior de documentos do que o escritório dos Estados Unidos, segundo colocado no ranking. Devido a alta produção de ativo intelectual da China estar drasticamente na frente dos demais, isso traz ao país um alto poder comercial no ramo. É possível também observar que o número de patentes publicadas em escritórios de acordo multinacionais com o o PCT também é expressivo.

Tabela 13: Publicação de patentes sobre MA ou 3DP por escritório

<i>Escritório</i>	<i>Quantidade</i>
<i>China</i>	6447
<i>USA</i>	2095
<i>PCT</i>	1677
<i>EPO</i>	1001
<i>Coreia do Sul</i>	208
<i>Canada</i>	189
<i>Índia</i>	150
<i>Austrália</i>	132
<i>Reino Unido</i>	61
<i>Israel</i>	38

Fonte: (WIPO - PATENTSCOPE)

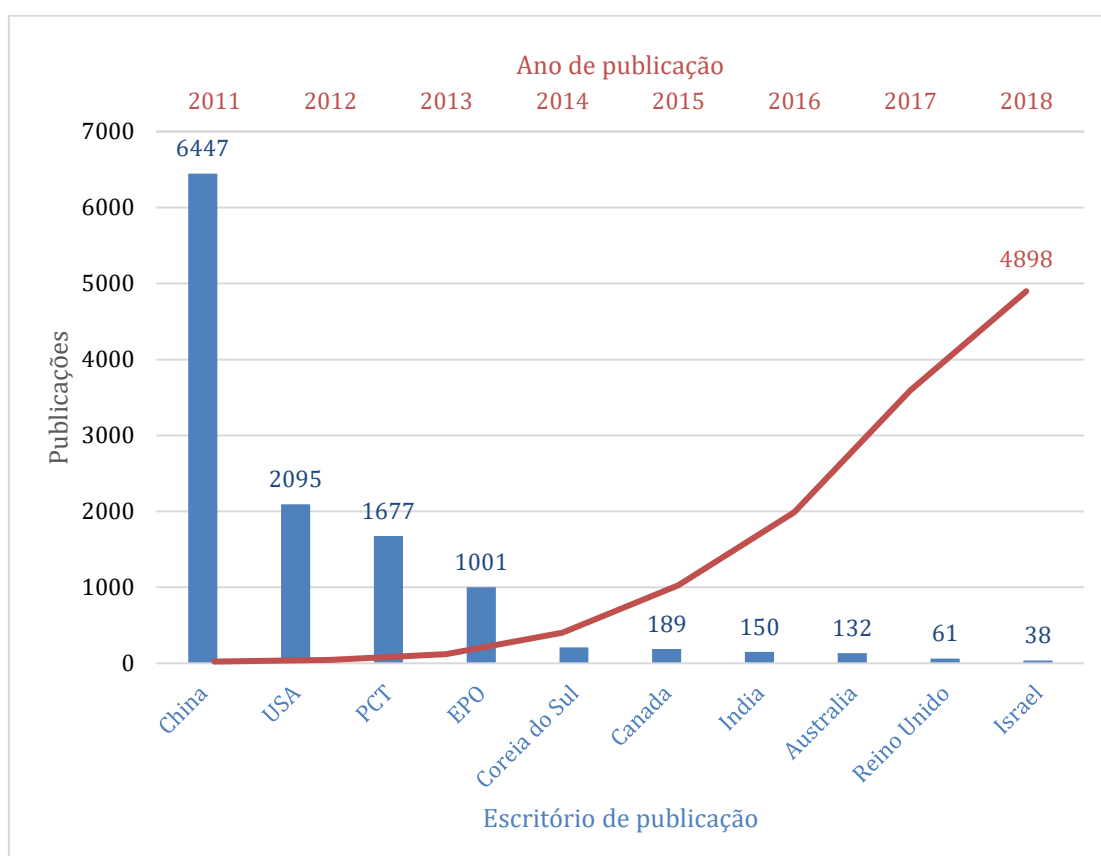
Tabela 14: Publicação de patentes sobre MA ou 3DP por ano

<i>Ano</i>	<i>Quantidade</i>
<i>2011</i>	23
<i>2012</i>	47
<i>2013</i>	120
<i>2014</i>	403
<i>2015</i>	1025
<i>2016</i>	1989
<i>2017</i>	3594
<i>2018</i>	4898

Fonte: (WIPO - PATENTSCOPE)

Vale a observação também referente a quantidade de documentos publicados (gráfico 9), que apresenta uma expressiva curva de crescimento nos últimos anos, comprovando não só o interesse do ramo pela academia, mas também pela indústria de forma geral. Esse fenômeno ajuda a reforçar a hipótese do potencial comercial a área.

Gráfico 9: Publicação de patentes sobre MA ou 3DP por país e ano



Fonte: (WIPO - PATENTSCOPE)

Mesmo o escritório da China tendo uma quantidade maior no número total de patentes publicadas nas áreas de MA e 3DP, as principais empresas publicadoras de patentes nessas áreas são empresas americanas, porém, empresas e universidades asiáticas aparecem no quadro, como observado na tabela 15.

Tabela 15: Principais empresas publicadoras de patentes sobre MA ou 3DP

<i>Empresa</i>	<i>Patentes</i>
<i>General Electric Company</i>	181
<i>Hewlett-Packard Development Company, L.P.</i>	166
<i>Renishaw Plc</i>	138
<i>Stratasys, Inc.</i>	124
<i>General Electric Company</i>	103
<i>Xi'an Jiaotong University</i>	81
<i>Cc3d Llc</i>	68
<i>Heilongjiang Xinda Enterprise Group Co., Ltd.</i>	67
<i>Cl Schutzrechtsverwaltungs Gmbh</i>	62
<i>General Electric Company</i>	61

Fonte: (WIPO - PATENTSCOPE)

Já para a área de bioimpressão, o cenário de localização das publicações não é repetido, conforme apresentado na tabela 16. A primeira posição é ocupada pelo escritório do PCT, seguido então pela China, em segundo lugar e Estados Unidos em terceiro lugar. E a quantidade de publicação de patentes teve um expressivo aumento somente a partir de 2015, quando uma maior quantidade de documentos começou a ser publicados. Dos anos de 2014 para 2015, de 2016 para 2017 e 2017 para 2018, a comparação ano sobre ano foi basicamente dobrada, conforme observado na tabela 17 e gráfico 10.

Tabela 16: Publicação de patentes sobre bioimpressão por país

<i>Escritório</i>	<i>Quantidade</i>
<i>PCT</i>	43
<i>China</i>	36
<i>USA</i>	23
<i>EPO</i>	11
<i>Coreia do Sul</i>	7
<i>Austrália</i>	5
<i>Canada</i>	4
<i>Índia</i>	2
<i>Suécia</i>	1

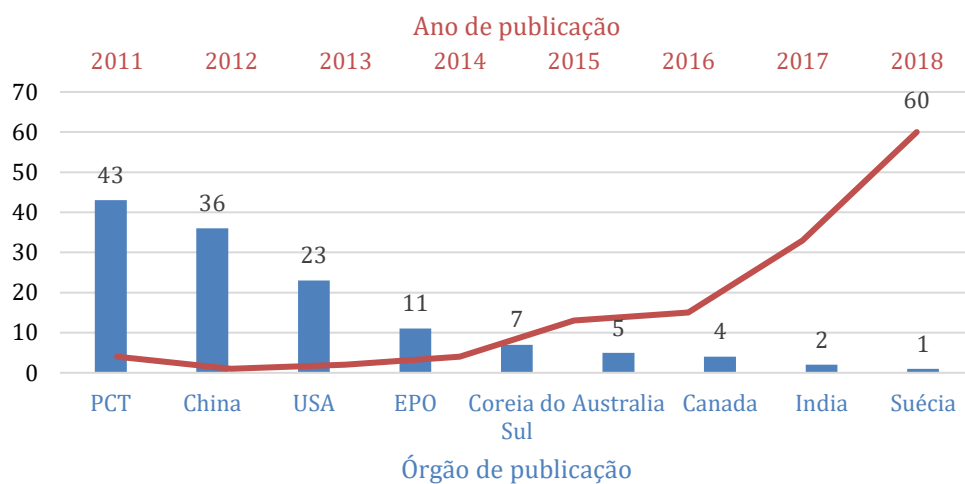
Fonte: (WIPO - PATENTSCOPE)

Tabela 17: Publicação de patentes sobre bioimpressão 3D por ano

<i>Ano</i>	<i>Quantidade</i>
2011	4
2012	1
2013	2
2014	4
2015	13
2016	15
2017	33
2018	60

Fonte: (WIPO - PATENTSCOPE)

Gráfico 10: Publicação de patentes sobre bioimpressão 3D por ano e escritório



Fonte: (WIPO - PATENTSCOPE)

Já para a área de bioimpressão, a maior publicadora de patentes foi a empresa Cellink Ab, conforme apresentado na tabela 18.

Tabela 18: Principais empresas publicadoras de patentes sobre bioimpressão

<i>Empresa</i>	<i>Patentes</i>
<i>Cellink Ab</i>	9
<i>Sichuan Revotek Biotechnology Co., Ltd.</i>	7
<i>Aspect Biosystems Ltd.</i>	6
<i>The Regents Of The University Of California</i>	6
<i>Gatenholm, Paul</i>	3
<i>Oregon Health & Science University</i>	3
<i>Postech Academy-Industry Foundation</i>	3
<i>Revotek Co Ltd</i>	3
<i>Yangzhou University</i>	3
<i>Allevi, Inc.</i>	2

Fonte: (WIPO - PATENTSCOPE)

Na Tabela 19 é apresentada a quantidade de patentes publicadas sobre o tema específico de bioimpressão, separadas por área de aplicação / tipo de tecido e subdivididas por escritório deferido. Mostra-se que a quantidade de patentes específicas sobre as áreas Oftalmológica e Dermatológica são as com maior avanço específico, e novamente, com maior presença da China.

Tabela 19: Publicação de patentes por área de aplicação / Tipo de tecido

<i>Área de Aplicação / Tecido</i>	<i>Patentes publicadas</i>
Cardiológico	0
Dermatológico	5
China	2
Coreia do Sul	1
PCT	2
Neural	1
PCT	1
Oftalmológico	0
Odontológico	7
China	3
EPO	1
Índia	1
PCT	1
USA	1
Ortopédico	3
Coreia do Sul	1
PCT	2

Fonte: (WIPO - PATENTSCOPE)

A fim de entender quais os materiais mais utilizados pela área de bio fabricação, uma busca de patentes com os seguintes materiais presentes na Tabela 20 foi realizada de modo sistemático, unindo as áreas de MA ou 3DP e bioimpressão. Essa união foi possível pois a utilização da maioria desses materiais está diretamente relacionada a bioimpressão de peças com finalidade de integração com tecidos do corpo. Vale ressaltar que o polímero PLA (ácido polilático) possui uma expressiva maior quantidade de envolvimento nas patentes devido a sua larga escala de uso na MA ou 3DP, sendo inclusive um dos polímeros mais comercializados para uso em impressão 3D de bancada.

Tabela 20: Publicação de patentes relacionadas aos diversos biomateriais

<i>Biomaterial</i>	<i>Quantidade</i>
<i>polylactic acid OR "pla"</i>	262
<i>calcium</i>	150
<i>polyethylene</i>	123
<i>cellulose</i>	83
<i>poly vinyl OR "pva"</i>	73
<i>magnesium</i>	73
<i>phosphate OR "tcp"</i>	68
<i>polyester</i>	49
<i>polycaprolactone OR "pcl"</i>	43
<i>chitosan</i>	33
<i>alginate</i>	31
<i>hydroxyapatite</i>	31
<i>gelatin</i>	24
<i>hyaluronic</i>	5
<i>hemihydrate</i>	4
<i>agarose</i>	4
<i>fibrin</i>	3
<i>carbohydrate</i>	1
<i>hyaluronan</i>	0

Fonte: (WIPO - PATENTSCOPE)

4.3. DADOS DO ECOSSISTEMA MÉDICO BRASILEIRO

É importante para um melhor entendimento sobre a viabilidade econômica da implantação de serviços de bioimpressão no Brasil, um estudo também das regiões com maior estrutura, tanto de hospitais, centros médicos e equipamentos, quanto também da disponibilidade de profissionais da saúde. Com dados obtidos a partir da base Consente do SUS, análises sobre o ecossistema médico do Brasil são apresentadas a seguir na tabela 21.

Tabela 21 - Registro de especialidade disponível por tipo e região, com ênfase para os estados da região sudeste

Região	Centro- Oeste	Nordeste	Norte	Sudeste				Sul	Total
Estado (somente sudeste)				ES	MG	RJ	SP		
Banco de pele humana						1	2	2	5
Banco de tecido musculo esquelético						1	8	2	11
Banco de tecido ocular humano	5	12	4	2	3	2	20	13	61
Banco de válvulas cardíacas								1	1
Centro de especialidades odontológicas	81	460	71	11	102	82	410	140	1357
Centro de referência de alta complexidade em traumatismo-ortopedia		2			3	1		6	12
Centro de referência de reabilitação em medicina física		5	1		8	2	32	4	52
Centro de referência de tratamento de osteogênese imperfeita	2	3	1	1	1	1	10	3	22
Centro de referência em alta complexidade cardiovascular	5	12	2	1	5	2	20	15	62
Centro de referência em assistência a queimados - alta complexidade	4	6	3	2	5	2	32	6	60
Centro de referência em Assistência a queimados - média complexidade	3	6	2	1	5	2	24	6	49
Cirurgia cardiovascular e procedimentos em cardiologia intervencionista	21	51	13	6	35	21	94	53	294
Cirurgia cardiovascular pediátrica	5	22	3	2	8	4	24	11	79
Cirurgia vascular	15	40	10	6	34	19	78	55	257
Cirurgia vascular e procedimentos renovasculares extra cardíacos	8	25	5	4	23	8	40	34	147
Coração	5	16		2	5	7	28	10	73
Laboratório de eletrofisiológica, cirurgia cardiovascular e procedimentos de cardiologia intervencionista. O	8	21	5	2	16	6	26	22	106
Retirada de órgãos e tecidos	50	110	20	8	63	49	248	94	642
Serviço de radioterapia de complexo hospitalar		7	3		2	2	10	5	29
Serviço de reabilitação física - nível intermediário	2	12	5		8		56	26	109
Serviço isolado de radioterapia		3				2	6	1	12
Transplante da válvula cardíaca humana	1	4					14	12	31
Transplante de pele			1		1	1	12	4	19
Transplante de tecido músculo esquelético	3	2	2	2	7	6	60	35	117
Unidade de Assistência de alta complexidade cardiovascular	18	51	14	7	40	23	90	51	294
Unidade de Assistência de alta complexidade em traumatismo-ortopedia	15	52	20	8	32	26	166	66	385
Unidade de mamografia móvel		10							10
Uti queimados	3	4	3	2	5	2	30	5	54

Fonte: (DATA SUS, CNESNET)

Na Tabela 21 é possível observar a quantidade de especialidades presentes em cada região e estado. Uma predominância é destacada para a região sudeste, com forte concentração no estado de São Paulo. Isso indica a disparidade de estrutura médica encontrada no Brasil. Para a implantação de serviços de fabricação de tecidos e órgãos, é interessante o início no estado de São Paulo devido sua estrutura e diversidade de estabelecimentos

Devido ao maior número de especialidades e estabelecimentos cadastrados no estado de São Paulo, a quantidade de leitos é diretamente refletida, apresentando uma alta concentração no estado (tabelas 22 e 23).

Tabela 22 - Leitos por região com destaque para os estados da região sudeste durante a competência do mês de setembro de 2019

<i>Região</i>	<i>Centro-Oeste</i>	<i>Nordeste</i>	<i>Norte</i>	<i>Sudeste</i>				<i>Sul</i>
<i>Estado (somente sudeste)</i>				<i>ES</i>	<i>MG</i>	<i>RJ</i>	<i>SP</i>	
<i>Buco Maxilo Facial</i>	1320	4416	1056	312	1104	1968	1956	2088
<i>Cardiologia</i>	4920	13440	2832	1044	6540	6924	14376	13560
<i>Cirurgia Geral</i>	54540	187032	51276	12660	71076	48432	172104	114336
<i>Endocrinologia</i>	588	876	1308	60	564	696	816	792
<i>Gastroenterologia</i>	1956	4524	1104	480	2124	1884	6996	4716
<i>Ginecologia</i>	12300	19488	7896	2136	6588	7908	14580	12420
<i>Nefrologia urologia</i>	3876	9216	2160	1140	3792	5076	8112	5592
<i>Neurocirurgia</i>	5628	15948	3312	2088	5184	6012	10260	11208
<i>Oftalmologia</i>	3720	9756	3744	408	2796	3468	5328	4260
<i>Oncologia</i>	4380	16512	3492	1248	4680	4668	13824	11784
<i>Ortopedia traumatologia</i>	26244	64308	15492	5916	17916	23016	35448	32844
<i>Otorrinolaringologia</i>	2880	5448	732	708	2892	1836	5076	5556
<i>Plástica</i>	3852	6120	1308	984	3528	3492	7020	4572
<i>Queimado Adulto</i>	324	756	552	120	36	144	684	312
<i>Queimado Pediátrico</i>	192	360	204	0	24	24	108	120
<i>Torácica</i>	1260	3264	732	540	1260	1800	1920	2868
<i>Transplante</i>	792	3312	648	204	2052	1356	3804	2760

Fonte: (DATA SUS, CNESNET)

Tabela 23 - Tecnologia de equipamentos de imagem por região

Equipamentos	Centro-Oeste	Nordeste	Norte	Sudeste	Sul	Total
<i>Raio X Dentário</i>	3284	8191	2153	29115	9370	52113
<i>Ultrassom Doppler Colorido</i>	1427	3224	805	7415	2774	15645
<i>Ultrassom Convencional</i>	1168	3859	1141	6507	2105	14780
<i>Raio X de 100 a 500, mas</i>	1118	2564	747	5438	1767	11634
<i>Ultrassom Eco grafo</i>	911	2235	573	3733	2047	9499
<i>Raio X até 100, mas</i>	574	1306	431	3673	1099	7083
<i>Tomógrafo Computadorizado</i>	520	879	269	2128	866	4662
<i>Raio X mais de 500mA</i>	374	770	250	1787	740	3921
<i>Ressonância Magnética</i>	257	448	142	1187	473	2507
<i>Raio X PA Densitometria Óssea</i>	209	447	130	1052	370	2208
<i>Raio X com Fluoro copia</i>	87	188	40	966	293	1574
<i>Raio X PA Hemodinâmica</i>	80	156	51	424	158	869
<i>Mamógrafo computadorizado</i>	102	216	80	383	142	923
<i>PET/CT</i>	5	13	6	35	15	74
Total	10116	24496	6818	63843	22219	127492

Fonte: (DATA SUS, CNESNET)

5. DISCUSSÃO

A estratégia de pesquisa do presente estudo foi dividida entre a coleta de dados acadêmicos e dados comerciais.

A pesquisa acadêmica explorou duas bases científicas, sendo que o site do Scopus (Elsevier) retornou um total de 34.255 documentos, representando 53% da busca e o site do Web of Science (Clarivate Analytics) retornou 30.906 documentos, representando 47% da busca. Ambas as bases foram trabalhadas com termos em inglês e os termos de busca foram padronizados para ambas as bases. Nesse cenário vale salientar que apesar da Scopus possuir uma quantidade total maior de documentos indexados em sua base, ao subdividir os temas específicos de MA ou 3DP (manufatura aditiva ou impressão 3D) bioimpressão 3D, o Web of Science possui maior representatividade para a bioimpressão 3D.

Os dados comerciais referentes a patentes foram levantados através de pesquisas na base PATENTSCOPE (WIPO). Já os dados comerciais referentes a infraestrutura médica do Brasil e a utilização de serviços médicos específicos foram levantados a partir do portal CNESNET (Data SUS).

No que diz respeito ao montante da produção de artigos entre os anos de 2011 e 2018, houve um aumento médio anual de 78,58% para os referentes MA ou 3DP e de 64,87% para os referentes a bioimpressão 3D de. Já as patentes apresentaram um aumento de 115,09% para as publicações referentes a MA ou 3D e de 47,24% para os referentes a bioimpressão 3D.

Vale ressaltar que nos anos de 2011 a quantidade disponível de artigos científicos e patentes publicadas sobre bioimpressão 3D era pequena, de 142 e 4, respectivamente.

Ao observar os temas específicos de MA ou 3DP e bioimpressão 3D, pode-se perceber a maior relevância que a pesquisas relacionadas a assuntos ortopédicos possuem, o que indica grande preocupação por soluções para problemas específicos da área. Esse efeito pode ser explicado pela quantidade de leitos apresentados com o rótulo de ortopedia traumatológica (tabela 22). Já, as pesquisas relacionadas a tecidos cartilaginosos e dermatológicos praticamente somente apresentam relevância dentre os termos relacionados a bioimpressão 3D, fato que pode ser justificado pela estrutura desses tipos de tecido, com maior possibilidade da utilização de materiais

com carga celular. O oposto ocorre para assuntos ligados a odontologia, que apresenta maior número de publicações com os termos MA ou 3DP.

Apesar do fato dos Estados Unidos possuírem maior número de artigos científicos publicados do que qualquer outro país do mundo, é interessante observar que o escritório de patentes chinês, possui um número maior de patentes publicadas, representando praticamente três vezes mais a quantidade dos Estados Unidos, que ocupa segunda posição na quantidade de publicações sobre os temas de MA ou 3DP (tabela 17). Vale ressaltar que a empresa com maior quantidade de patentes relacionadas a bioimpressão 3D é americana – CellLink AB

Quanto aos equipamentos, foram encontradas algumas máquinas comercialmente disponíveis operando com tecnologias de extrusão e gotejamento, sinal que conforme a demanda por órgãos cresce, a indústria vem acompanhando com novas tecnologias e ferramentas para solução do problema. Já equipamentos comercialmente disponíveis não foram encontrados para tecnologias operando a laser.

6. CONCLUSÃO

A falta de órgãos e tecidos, ocasionado tanto pelo envelhecimento da população, quanto pelo crescente número de acidentes é um problema nos dias atuais e que tende a aumentar nos próximos anos, afetando cada vez uma parcela maior da população.

Novas pesquisas, tanto da academia quanto das empresas são essenciais para o desenvolvimento de produtos, equipamentos, materiais e serviços que supram as demandas presentes da sociedade. Com os gráficos apresentados, é possível perceber que o crescente interesse das empresas e academia estão alinhados com as demandas atuais e futuras.

Desta forma o presente trabalho, é esperado que as empresas e instituições acadêmicas possam ter maior embasamento sobre o estado evolutivo do interesse e atual aplicabilidade da manufatura aditiva e bioimpressão 3D ao redor do globo, servindo como documento para futuras tomadas de decisões sobre onde direcionar novos estudos e onde investir nesse crescente mercado.

Muito ainda existe a ser explorado, novos materiais, novas técnicas de bioimpressão e novas aplicabilidades devem surgir nos próximos anos. Atrelado a isso, novas dificuldades de regulamentação tendem a aparecer. Apesar da indústria e academia estarem em crescente expansão no número de estudos científicos e publicação de patentes, é imprescindível que os governos acompanhem essa tendência.

Diversas máquinas, abordagens de trabalho e biomateriais foram encontrados no decorrer do estudo realizado, contudo um ponto de atenção é a importância de futuros estudos relacionados aos biomateriais, assunto de grande importância para a área de bioimpressão 3D de órgãos e tecidos e que deve ser observado em maior detalhamento.

Adicionalmente, o cenário da legislação e regulamentação para a biofabricação de órgãos e tecidos customizados também merece aprofundado estudo. Além de não existir atualmente leis e procedimentos específicos dos órgãos reguladores (ANVISA), materiais relacionados ao assunto são escassos. Esse tema em especial, é de importância para a implantação de negócios para a prestação de serviços, pois as diretrizes comerciais deverão ser embasadas no mesmo.

7. BIBLIOGRAFIA

ALLEVI. USA. Philadelphia, PA. Disponível em: <https://allevi3d.com/>. Acesso em: 14 jan. 2020.

AN, J. *et al.* Design and 3D Printing of Scaffolds and Tissues. **Engineering**, v. 1, n. 2, p. 261–268, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.15302/J-ENG-2015061>>.

ANADIOTI, E.; KANE, B.; SOULAS, E. Current and Emerging Applications of 3D Printing in Restorative Dentistry. **Current Oral Health Reports**, v. 5, n. 2, p. 133–139, 2018.

ANIWAA. BIOSYN 3D.Camboja, Disponível em: <https://www.aniwaa.com/>. Acesso em: 14 jan. 2020.

ATZORI, L.; IERA, A.; MORABITO, G. The Internet of Things: A survey. **Computer Networks**, v. 54, n. 15, p. 2787–2805, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.comnet.2010.05.010>>.

BARROS, A. W. *et al.* Steps for biomodel acquisition through additive manufacturing for health. **RGO - Revista Gaúcha de Odontologia**, v. 64, n. 4, p. 442–446, 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1981-86372016000400442&lng=en&tlng=en>.

BISHOP, E. S. *et al.* 3-D bioprinting technologies in tissue engineering and regenerative medicine: Current and future trends. **Genes and Diseases**, v. 4, n. 4, p. 185–195, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.gendis.2017.10.002>>.

BURKE, J.; BURKE, L. J. AC 2012-4690 : A comparative analysis of 3D parametric surface modeling and freeform mesh modeling as tools for a comparative Analysis of 3D Parametric Surface. 2012.

CACACE, S.; CRISTIANI, E.; ROCCHI, L. A level set based method for fixing overhangs in 3D printing. **Applied Mathematical Modelling**, v. 44, p. 446–455, 2017. Disponível em: <<http://arxiv.org/abs/1409.1714>>.

CAO, Y.; WANG, B. Biodegradation of silk biomaterials. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 10, n. 4, p. 1514–1524, 2009.

CELLINK LIFE SCIENCES. USA Tempe, Arizona. Disponível em: <https://cellink.com/>. Acesso em: 14 jan. 2020.

CHANTARAPANICH, N. *et al.* Scaffold Library for Tissue Engineering: A Geometric Evaluation. **Computational and Mathematical Methods in Medicine**, v. 2012, p. 1–14, 2012.

COAKLEY, M. F. *et al.* The NIH 3D Print Exchange : A Public Resource for Bioscientific and Biomedical 3D Prints. v. 1, n. 3, p. 137–140, 2014.

CORNELISSEN, D.-J.; FAULKNER-JONES, A.; SHU, W. Current developments in 3D bioprinting for tissue engineering. **Current Opinion in Biomedical Engineering**, v. 2, p. 76–82, 2017. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468451117300259>>.

CUBO, N.; GARCIA, M.; JUAN, F. 3D bioprinting of skin: a state-of-the-art review on modelling, materials, and processes. *Biofabrication*, 2016.

DA SILVEIRA, G.; BORENSTEIN, D.; FOGLIATTO, F. S. Mass customization: Literature review and research directions. **International Journal of Production Economics**, v. 72, n. 1, p. 1–13, 2001.

DABABNEH, A. B.; OZBOLAT, I. T. Bioprinting Technology: A Current State-of-the-Art Review. v. 136, n. December 2014, p. 1–11, 2017.

DATTA, P. *et al.* Essential steps in bioprinting: From pre- to post-bioprinting. **Biotechnology Advances**, v. 36, n. 5, p. 1481–1504, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.06.003>>.

DINIS, J. C. *et al.* Open Source Software for the Automatic Design of Scaffold Structures for Tissue Engineering Applications. **Procedia Technology**, v. 16, p. 1542–1547, 2014. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212017314004034>>.

DUAN, B. State-of-the-Art Review of 3D Bioprinting for Cardiovascular Tissue Engineering. *Annals of Biomedical Engineering*, v. 45, n. 1, p. 195–209, 2017.

EL ZAATARI, S. *et al.* Cobot programming for collaborative industrial tasks: An overview *Robotics and Autonomous Systems*, 2019.

ENVISIONTEC. USA. Dearborn, MI. Disponível em: <https://enviontec.com/>. Acesso em: 14 jan. 2020.

FAB@HOME. REPRAP. Estados Unidos. Disponível em: <https://reprap.org/wiki/Fab@Home>. Acesso em: 14 jan. 2020.

FERENHOF, HELIO AISENBERG; FERNANDES, R. F. Desmistificando a revisão de literatura como base para redação científica: método SSF Helio. n. 2001, p. 550–563, 2016.

FOGLIATTO, F. S.; DA SILVEIRA, G. J. C.; BORENSTEIN, D. The mass customization decade: An updated review of the literature. **International Journal of Production Economics** Elsevier, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpe.2012.03.002>>.

FORD, S.; DESPEISSE, M. Additive manufacturing and sustainability: an exploratory study of the advantages and challenges. **Journal of Cleaner Production**, v. 137, p. 1573–1587, 2016.

FRANK, A. G.; DALENOGARE, L. S.; AYALA, N. F. Industry 4.0 technologies: Implementation patterns in manufacturing companies. **International Journal of Production Economics**, v.

210, p. 15–26, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925527319300040>.

FUGIFILM. Value From Innovation. United States. Disponível em: https://www.fujifilmusa.com/products/industrial_inkjet_printheads/deposition-products/dmp-2800/. Acesso em: 14 jan. 2020.

GESIM. Bio instruments and microfluidics. Radeberg Germany. Disponível em: <https://gesim-bioinstruments-microfluidics.com/>. Acesso em: 14 jan. 2020.

GIORDANI, E. J. Propriedades mecânicas e de corrosão de dois aços inoxidáveis austeníticos utilizados na fabricação de implantes ortopédicos. v. 60, n. 1, p. 55–62, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rem/v60n1/v60n1a09.pdf>.

GÓMEZ, S. *et al.* Design and properties of 3D scaffolds for bone tissue engineering. **Acta Biomaterialia**, v. 42, p. 341–350, 2016.

GRAHAM, R. N. J.; PERRISS, R. W.; SCARSBROOK, A. F. DICOM demystified: A review of digital file formats and their use in radiological practice. **Clinical Radiology**, 2005. .

GUDAPATI, H.; DEY, M.; OZBOLAT, I. A comprehensive review on droplet-based bioprinting: Past, present and future. **Biomaterials**, v. 102, p. 20–42, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.06.012>.

GUDUPATI, H.; MONCAL, K. Bioprinter Technologies. In: OZBOLAT, I. T. (org.) 3D Bioprinting: Fundamentals, Principles and Applications. Amsterdam: Elsevier; Academic Press, 2017. Charpt 7, p. 199 – 241. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-803010-3.00007-X>.

GUILLOTIN, B. *et al.* Laser-Assisted Bioprinting for Tissue Engineering. In: Biofabrication: Micro- and Nano-fabrication, Printing, Patterning and Assemblies. [s.l: s.n.]p. 95–118.

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

HALEEM, A.; JAVAID, M. 3D scanning applications in medical field: A literature-based review. **Clinical Epidemiology and Global Health**, 2018.

HALEEM, A.; JAVAID, M.; VAISHYA, R. Industry 4.0 and its applications in orthopaedics. **Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma**, v. 10, n. 3, p. 615–616, 2019. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0976566218305046>.

HARRISON, R. P. *et al.* Decentralised manufacturing of cell and gene therapy products: Learning from other healthcare sectors. **Biotechnology Advances**, 2018.

HARRISON, R. P.; RAFIQ, Q. A.; MEDCALF, N. Centralised versus decentralised manufacturing and the delivery of healthcare products: A United Kingdom exemplar. **Cytotherapy**, v. 20, n. 6, p. 873–890, 2018.

HOSPODIUK, M. *et al.* The bioink: A comprehensive review on bioprintable materials. **Biotechnology Advances**, v. 35, n. 2, p. 217–239, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.biotechadv.2016.12.006>>.

HUGHES, A. *et al.* Beyond Bitcoin: What blockchain and distributed ledger technologies mean for firms. **Business Horizons**, v. 62, n. 3, p. 273–281, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bushor.2019.01.002>>.

JAN, B. *et al.* Deep learning in big data Analytics: A comparative study. **Computers and Electrical Engineering**, v. 75, p. 275–287, 2019.

JAVAID, M.; HALEEM, A. Industry 4.0 applications in medical field: A brief review. **Current Medicine Research and Practice**, 2019.

JESSOP, Z. M. *et al.* 3D bioprinting for reconstructive surgery: Principles, applications and challenges. **Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery**, v. 70, n. 9, p. 1155–1170, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjps.2017.06.001>>.

JUNGST, T. *et al.* Strategies and Molecular Design Criteria for 3D Printable Hydrogels. **Chemical Reviews**, v. 116, n. 3, p. 1496–1539, 2016.

KAYE, R. *et al.* Three dimensional printing: A review on the utility within medicine and otolaryngology. **International journal of Fediatric Otorhinolaryngology**, v. 89, p. 145–8, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27619046>>.

KESKINBORA, K. H. Medical ethics considerations on artificial intelligence. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 64, p. 277-282, 2019.

KHAN, S.; AWAN, M. J. A generative design technique for exploring shape variations. **Advanced Engineering Informatics**, v. 38, p. 712-724, 2018.

KRUGER, W.; DONATH, K.; MAYER, H. Bone-Replacement Materials With Growth-Factor Additive - A New Approach To The Regeneration Of Periodontal Bone Defects. *Die Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift*, v. 43, n. 6, p. 709-712, 1988.

KYLE, S. *et al.* ‘Printability’ of Candidate Biomaterials for Extrusion Based 3D Printing: State-of-the-Art’. **Advanced Healthcare Materials**, v. 6, n. 16, p. 1–16, 2017.

LI, H.; TAN, C.; LI, L. Review of 3D printable hydrogels and constructs. **Materials and Design**, v. 159, p. 20–38, 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264127518306385>>.

LIFE SCIENCE SOLUTIONS, Estados Unidos da América. Disponível em: <https://lifesciences.solutions/bioassemblybot/>. Acesso em: 14 jan. 2020.

LOH, G. H. *et al.* An overview of functionally graded additive manufacturing. **Additive Manufacturing**, v. 23, p. 34-44, Elsevier, October, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.addma.2018.06.023>.

LU, Y. The blockchain: State-of-the-art and research challenges. **Journal of Industrial Information Integration**, v. 15, p. 80-90, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jii.2019.04.002>.

LUNDERVOLD, A. S.; LUNDERVOLD, A. An overview of deep learning in medical imaging focusing on MRI. **Zeitschrift fur Medizinische Physik**, v. 29, n. 2, p. 102-127, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.zemedi.2018.11.002>.

MA, H. *et al.* 3D-printed bioceramic scaffolds: From bone tissue engineering to tumor therapy. **Acta Biomaterialia**, v. 79, p. 37-59, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.08.026>.

MADAKAM, S.; RAMASWAMY, R.; TRIPATHI, S. Internet of Things (IoT): A Literature Review. **Journal of Computer and Communications**, v. 3, n. May, p. 164–173, 2015. Disponível em: https://file.scirp.org/pdf/JCC_2015052516013923.pdf.

MALONE, E.; LIPSON, H. Fab@Home: the personal desktop fabricator kit. **Rapid Prototyping Journal**, v. 4, n. May, p. 245–255, 2007.

MANDRYCKY, C. *et al.* 3D bioprinting for engineering complex tissues. **Biotechnology Advances**, v. 34, n. 4, p. 422–434, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biotechadv.2015.12.011>.

MAURICE, P. *et al.* Human-oriented design of collaborative robots. **International Journal of Industrial Ergonomics**, v. 57, p. 88–102, 2017.

MICRODROP TECHNOLOGIES. Norderstedt, Germany. Disponível em: <https://www.microdrop.de/nano-to-microliter-dispensing.html>. Acesso em: 14 jan. 2020.

MICROFAB TECHNOLOGIES. USA. Plano, Texas. Disponível em: <http://www.microfab.com>. Acesso em: 14 jan. 2020.

MINVIELLE, E. *et al.* Managing customization in health care: A framework derived from the services sector literature. **Health Policy**, v. 117, n. 2, p. 216–227, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healthpol.2014.04.005>.

MORKUNAS, V. J.; PASCHEN, J.; BOON, E. How blockchain technologies impact your business model. **Business Horizons**, v. 62, n. 3, p. 295–306, 2019.

MOURTZIS, D. *et al.* A web-based platform for mass customisation and personalisation. **CIRP Journal of Manufacturing Science and Technology**, v. 7, n. 2, p. 112–128, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cirpj.2013.12.003>>.

MOURTZIS, D.; DOUKAS, M. Decentralized manufacturing systems review: Challenges and Outlook. **Logistics Research**, v. 5, p. 113-121, 2012.

MUNAZ, A. *et al.* Three-dimensional printing of biological matters. **Journal of Science: Advanced Materials and Devices**, v. 1, n. 1, p. 1–17, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jsamd.2016.04.001>>.

NASSEH, I.; AL-RAWI, W. Cone Beam Computed Tomography. **Dental Clinics of North America**, v. 62, p. 361-391, 2018.

ODDE, D. J.; RENN, M. J. Laser-guided direct writing for applications in biotechnology. **Trends in Biotechnology**, v. 17, n. 10, p. 385–389, 1999.

OUSSOUS, A. *et al.* Big Data technologies: A survey. **Journal of King Saud University - Computer and Information Sciences**, v. 30, n. 4, p. 431-448, 2018.

OZBOLAT, I. T. 2 - Design for Bioprinting. **3D Bioprinting: Fundamentals, Principles and Applications**, p. 13–39, 2016. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128030103000020>>.

OZBOLAT, I. T.; HOSPODIUK, M. Current advances and future perspectives in extrusion-based bioprinting. **Biomaterials**, v. 76, p. 321–343, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.10.076>>.

OZBOLAT, I. T.; MONCAL, K. K.; GUDAPATI, H. Evaluation of bioprinter technologies. **Additive Manufacturing**, v. 13, p. 179–200, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.addma.2016.10.003>>.

OZBOLAT, I. T.; PENG, W.; OZBOLAT, V. Application areas of 3D bioprinting. **Drug Discovery Today**, v. 21, n. 8, p. 1257–1271, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2016.04.006>>.

PARAK, A. *et al.* Functionalizing bioinks for 3D bioprinting applications. **Drug Discovery Today**, v. 24, n. 1, p. 198–205, 2019. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30244080>><<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1359644618302435>>.

PASETTI MONIZZA, G.; BENDETTI, C.; MATT, D. T. Parametric and Generative Design techniques in mass-production environments as effective enablers of Industry 4.0 approaches in the Building Industry. **Automation in Construction**, v. 92, p. 270-285, 2018.

PATI, FALGUNI; JANG, JIguNAH; LEE, JAE-WOO; CHO, DONG-WOO. Extrusion Bioprinting. In: ATALA, A.; YOO, J. J. (Editors). **Essentials of 3D Biofabrication and Translation**. Amsterdam: Elsevier, 2015. chapter 7, p. 123-152. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800972-7.00007-4>.

QIN, Y. *et al.* Status, comparison, and future of the representations of additive manufacturing data. **CAD Computer Aided Design**, v. 111, p. 44–64, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cad.2019.02.004>>.

REGEMAT 3D. Estados Unidos da América. Disponível em: <https://www.regemat3d.com/>. Acesso em: 14 jan. 2020.

REGENHU. BIOSYSTEM ARCHITECTS. Switzerland. Disponível em: <https://www.regenhu.com/> Acesso em: 14 jan. 2020.

REGENOVO. HangZhou Regenovo Biotechnology. China. Disponível em: <http://regenovo.com/english/>. Acesso em: 14 jan. 2020.

REN, X. *et al.* 3D gel-printing-An additive manufacturing method for producing complex shape parts. **Materials and Design**, v. 101, p. 80–87, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.matdes.2016.03.152>>.

SALVADOR, F.; PILLER, F. T.; AGGARWAL, S. Surviving on the Long Tail: An Empirical Investigation of Business Model Elements for Mass Customization. **Long Range Planning**, v. 53, n. 4, ID 101886, 2019.

SCHOU, C. *et al.* Skill-based instruction of collaborative robots in industrial settings. **Robotics and Computer-Integrated Manufacturing**, v. 53, p. 72–80, 2018.

SHAVERS, B.; BAIR, J. Cryptography and Encryption. In: SHAVERS, B.; BAIR, J. **Hiding Behind the Keyboard: Uncovering Covert Communication Methods with Forensic Analysis**. AElsevier, 2016. Chapter 6, p. 133–151.

SOARES DE ANDRADE FREITAS OLIVEIRA, L. *et al.* Biomaterials for bone regeneration – Methods of analyses and future perspectives. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 9, n. 1, p. 37–44, 2010.

SOVÁNY, T. *et al.* Comparison of the properties of implantable matrices prepared from degradable and non-degradable polymers for bisphosphonate delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 533, n. 2, p. 364-372, 2017.

STANSBURY, J. W.; IDACAVAGE, M. J. 3D printing with polymers: Challenges among expanding options and opportunities. **Dental Materials**, v. 32, n. 1, p. 54–64, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.dental.2015.09.018>>.

TOFAIL, S. A. M. *et al.* Additive manufacturing: scientific and technological challenges, market uptake and opportunities. **Materials Today**, v. 21, n. 1, p. 22–37, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.mattod.2017.07.001>>.

TOTH, T.; ZIVCAK, J. A Comparison of the Outputs of 3D Scanners. **Procedia Engineering**, v. 69, p. 393–401, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.proeng.2014.03.004>>.

VEZA, I.; MLADINEO, MARIKO; PEKO, I. Recommendations for Implementing the Strategic Initiative: Final report of the Industrie 4.0 Working Group. *Industrie*, n. April, p. 82, 2015.

VK, B.; JOSHI, S. L.; BARSHIKAR, S. H. A Survey on Internet of Things. **International Journal of Computer Sciences and Engineering**, v. 6, n. 12, p. 492–496, 2019.

WANG, X. *et al.* 3D printing of polymer matrix composites: A review and prospective. **Composites Part B: Engineering**, v. 110, p. 442–458, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.compositesb.2016.11.034>>.

WANG, Z. *et al.* Effects of standardization and innovation on mass customization: An empirical investigation. **Technovation**, v. 48–49, p. 79–86, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.technovation.2016.01.003>>.

WEBB, B.; DOYLE, B. J. Parameter optimization for 3D bioprinting of hydrogels. **Bioprinting**, v. 8, n. July, p. 8–12, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bprint.2017.09.001>>.

WILLIAMS, D. F. On the mechanisms of biocompatibility. **Biomaterials**, v. 29, n. 20, p. 2941–2953, 2008.

ZEZULKA, F. *et al.* Industry 4.0: An Introduction in the phenomenon. **IFAC-Papers OnLine**, v. 49, n. 25, p. 8–12, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ifacol.2016.12.002>>.

APÊNDICE A - QUADRO DE PESQUISA NO SCOPUS

Tabela A.1: Termo de pesquisa na base de dados Scopus

<i>index</i>	<i>Termo de pesquisa na base de dados Scopus</i>	<i>Total</i>
1	(TITLE-ABS-KEY ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	32129
2	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	13888
3	(TITLE-ABS-KEY ("*bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	2146
4	(TITLE ("*bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	932
5	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp) AND TITLE-ABS-KEY ("medicine")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	519
6	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp) AND TITLE-ABS-KEY ("organ")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	228
7	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp) AND TITLE-ABS-KEY ("regenerative medicine")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	98
8	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp) AND TITLE-ABS-KEY ("tissue regeneration")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	157
9	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp) AND TITLE-ABS-KEY ("tissue reconstruction")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	9
10	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp) AND TITLE-ABS-KEY ("tissue engin*")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	736
11	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp) AND TITLE-ABS-KEY ("implant")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	682
12	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp) AND TITLE-ABS-KEY (tissue)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	1313
13	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp) AND TITLE-ABS-KEY (hard tissue)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	38
14	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp) AND TITLE-ABS-KEY (soft tissue)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	141
15	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp) AND TITLE-ABS-KEY ("bio fabrication" OR biofabrication)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	141
16	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp) AND TITLE-ABS-KEY (biomed)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	19
17	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp) AND TITLE-ABS-KEY (biologic*)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	606
18	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp) AND TITLE-ABS-KEY (cells)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	1,264
19	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp) AND TITLE-ABS-KEY ("regenerative medicine" OR "tissue regeneration" OR "tissue reconstruction" OR "tissue engin*" OR "implant" OR "organ" OR tissue OR hard tissue OR soft tissue OR "bio fabrication" OR biofabrication OR biomed OR biologic* OR "medicine")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	1315
20	(TITLE ("*bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY ("medicine")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	217
21	(TITLE ("*bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY ("organ")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	279
22	(TITLE ("*bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY ("regenerative medicine")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	177
23	(TITLE ("*bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY ("tissue regeneration")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	94

<i>index</i>	<i>Termo de pesquisa na base de dados Scopus</i>	<i>Total</i>
24	(TITLE ("**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY ("tissue reconstruction")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	2
25	(TITLE ("**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY ("tissue engin*")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	582
26	(TITLE ("**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY ("implant")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	46
27	(TITLE ("**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY (tissue)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	761
28	(TITLE ("**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY (hard tissue)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	15
29	(TITLE ("**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY (soft tissue)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	49
30	(TITLE ("**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY ("bio fabrication" OR biofabrication)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	131
31	(TITLE ("**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY (biomed)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	17
32	(TITLE ("**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY (biologic*)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	258
33	(TITLE ("**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY (cells)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	710
34	(TITLE ("**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY ("regenerative medicine" OR "tissue regeneration" OR "tissue reconstruction" OR "tissue engin*" OR "implant" OR "organ" OR tissue OR hard tissue OR soft tissue OR "bio fabrication" OR biofabrication OR biomed OR biologic* OR "medicine")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	761
35	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp) AND TITLE-ABS-KEY ("cardio*" OR "heart")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	218
36	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp) AND TITLE-ABS-KEY ("orthopedic*" OR "orthopaedic*" OR "bone")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	1048
37	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp) AND TITLE-ABS-KEY ("dent*" OR "buco*" OR "mandib*")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	295
38	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp) AND TITLE-ABS-KEY ("dermato*" OR "skin")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	175
39	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp) AND TITLE-ABS-KEY ("neural" OR "brain")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	184
40	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp) AND TITLE-ABS-KEY ("ophthalmo*")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	17
41	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp) AND TITLE-ABS-KEY ("cartilage")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	112
42	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp) AND TITLE-ABS-KEY ("facial")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	63
43	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp) AND TITLE-ABS-KEY ("crani*")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	110
44	(TITLE ("**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY ("cardio*" OR "heart")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	72
45	(TITLE ("**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY ("orthopedic*" OR "orthopaedic*" OR "bone")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	149
46	(TITLE ("**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY ("dent*" OR "buco*" OR "mandib*")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	9
47	(TITLE ("**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY ("dermato*" OR "skin")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	83
48	(TITLE ("**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY ("neural" OR "brain")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	53

<i>index</i>	<i>Termo de pesquisa na base de dados Scopus</i>	<i>Total</i>
49	(TITLE (<i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"ophthalmo*"</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	
50	(TITLE (<i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"cartilage"</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	123
51	(TITLE (<i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"facial"</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	5
52	(TITLE (<i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"crani*"</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	7
53	(TITLE (<i>"cardio*"</i> OR <i>"heart"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"3d print*"</i> OR <i>"additive manufactur*"</i> OR <i>3dp</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	134
54	(TITLE (<i>"orthopedic*"</i> OR <i>"orthopaedic*"</i> OR <i>"bone"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"3d print*"</i> OR <i>"additive manufactur*"</i> OR <i>3dp</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	817
55	(TITLE (<i>"dent*"</i> OR <i>"buco*"</i> OR <i>"mandib*"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"3d print*"</i> OR <i>"additive manufactur*"</i> OR <i>3dp</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	320
56	(TITLE (<i>"dermato*"</i> OR <i>"skin"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"3d print*"</i> OR <i>"additive manufactur*"</i> OR <i>3dp</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	84
57	(TITLE (<i>"neural"</i> OR <i>"brain"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"3d print*"</i> OR <i>"additive manufactur*"</i> OR <i>3dp</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	141
58	(TITLE (<i>"ophthalmo*"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"3d print*"</i> OR <i>"additive manufactur*"</i> OR <i>3dp</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	7
59	(TITLE (<i>"cartilage"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"3d print*"</i> OR <i>"additive manufactur*"</i> OR <i>3dp</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	90
60	(TITLE (<i>"facial"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"3d print*"</i> OR <i>"additive manufactur*"</i> OR <i>3dp</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	43
61	(TITLE (<i>"crani*"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"3d print*"</i> OR <i>"additive manufactur*"</i> OR <i>3dp</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	109
62	(TITLE (<i>"cardio*"</i> OR <i>"heart"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	36
63	(TITLE (<i>"orthopedic*"</i> OR <i>"orthopaedic*"</i> OR <i>"bone"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	105
64	(TITLE (<i>"dent*"</i> OR <i>"buco*"</i> OR <i>"mandib*"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	8
65	(TITLE (<i>"dermato*"</i> OR <i>"skin"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	53
66	(TITLE (<i>"neural"</i> OR <i>"brain"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	42
67	(TITLE (<i>"ophthalmo*"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	2
68	(TITLE (<i>"cartilage"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	76
69	(TITLE (<i>"facial"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	3
70	(TITLE (<i>"crani*"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	8
71	(TITLE (<i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>*extrusion*</i> OR <i>ebb</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	164
72	(TITLE (<i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>*droplet*</i> OR <i>*binder*</i> OR <i>*inkjet*</i> OR <i>dbb</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	112
73	(TITLE (<i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>*laser*</i> OR <i>lbb</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	96
74	(TITLE (<i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"industry*4*"</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	

<i>index</i>	<i>Termo de pesquisa na base de dados Scopus</i>	<i>Total</i>
75	(TITLE ("**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY (*custom*)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	76
76	(TITLE ("**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY ("on*demand*")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	
77	(TITLE ("**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY (personaliz*)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	40
78	(TITLE ("**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*" AND (TITLE ("industry*4*" OR *custom* OR "on*demand*" OR personaliz*)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	0
79	(TITLE ("**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY ("artificial intelligence")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	1
80	(TITLE ("**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY ("big data")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	0
81	(TITLE ("**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY ("deep learn*")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	0
82	(TITLE ("**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY ("internet of things" OR iot)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	0
83	(TITLE ("**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY (blockchain)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	0
84	(TITLE ("**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY (cryptograph)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	0
85	(TITLE ("**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY ("collaborative robot*" OR cobot)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	0
86	(TITLE ("**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*" AND (TITLE ("artificial intelligence" OR "big data" OR "deep learn*" OR "internet of things" OR iot OR blockchain OR cryptograph OR "collaborative robot*" OR cobot)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	0
87	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp OR "**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY (scaffold*)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	1296
88	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp OR "**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY (bioreactor OR "bio reactor")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	63
89	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp) AND TITLE-ABS-KEY ("bio*absorb*")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	6
90	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp) AND TITLE-ABS-KEY ("bio*degrad*")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	193
91	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp) AND TITLE-ABS-KEY ("bio*compat*")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	536
92	(TITLE ("**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY ("bio*absorb*")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	1
93	(TITLE ("**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY ("bio*degrad*")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	44
94	(TITLE ("**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY ("bio*compat*")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	182
95	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp) AND TITLE-ABS-KEY ("*polymer*" OR "*plastic*")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	3091
96	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp) AND TITLE-ABS-KEY ("*metal*")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	2691
97	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp) AND TITLE-ABS-KEY ("*hydrogel*")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	331
98	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp) AND TITLE-ABS-KEY ("*ceramic*" OR "*glass*")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	926
99	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp) AND TITLE-ABS-KEY ("bioink" OR "bio ink" OR "biomaterial" OR "biomaterial")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	352
100	(TITLE ("**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY ("*polymer*" OR "*plastic*")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	204

<i>index</i>	<i>Termo de pesquisa na base de dados Scopus</i>	<i>Total</i>
101	(TITLE (<i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"*metal*"</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	17
102	(TITLE (<i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"*hydrogel*"</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	384
103	(TITLE (<i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"*ceramic*"</i> OR <i>"*glass*"</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	15
104	(TITLE (<i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"bioink"</i> OR <i>"bio ink"</i> OR <i>"biomaterial"</i> OR <i>"biomaterial"</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	378
105	(TITLE (<i>"3d print*"</i> OR <i>"additive manufactur*"</i> OR <i>3dp</i> OR <i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"polycaprolactone"</i> OR <i>"pcl"</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	264
106	(TITLE (<i>"3d print*"</i> OR <i>"additive manufactur*"</i> OR <i>3dp</i> OR <i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"polylactic acid"</i> OR <i>"pla"</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	585
107	(TITLE (<i>"3d print*"</i> OR <i>"additive manufactur*"</i> OR <i>3dp</i> OR <i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"polyvinyl"</i> OR <i>"pva"</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	122
108	(TITLE (<i>"3d print*"</i> OR <i>"additive manufactur*"</i> OR <i>3dp</i> OR <i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"gelatin"</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	236
109	(TITLE (<i>"3d print*"</i> OR <i>"additive manufactur*"</i> OR <i>3dp</i> OR <i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"cellulose"</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	128
110	(TITLE (<i>"3d print*"</i> OR <i>"additive manufactur*"</i> OR <i>3dp</i> OR <i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"alginate"</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	232
111	(TITLE (<i>"3d print*"</i> OR <i>"additive manufactur*"</i> OR <i>3dp</i> OR <i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"hyaluronic"</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	65
112	(TITLE (<i>"3d print*"</i> OR <i>"additive manufactur*"</i> OR <i>3dp</i> OR <i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"calcium"</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	262
113	(TITLE (<i>"3d print*"</i> OR <i>"additive manufactur*"</i> OR <i>3dp</i> OR <i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"magnesium"</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	62
114	(TITLE (<i>"3d print*"</i> OR <i>"additive manufactur*"</i> OR <i>3dp</i> OR <i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"hydroxyapatite"</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	186
115	(TITLE (<i>"3d print*"</i> OR <i>"additive manufactur*"</i> OR <i>3dp</i> OR <i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"phosphate"</i> OR <i>"tcp"</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	214
116	(TITLE (<i>"3d print*"</i> OR <i>"additive manufactur*"</i> OR <i>3dp</i> OR <i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"polyethylene"</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	228
117	(TITLE (<i>"3d print*"</i> OR <i>"additive manufactur*"</i> OR <i>3dp</i> OR <i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"hemihydrate"</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	11
118	(TITLE (<i>"3d print*"</i> OR <i>"additive manufactur*"</i> OR <i>3dp</i> OR <i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"carbohydrate"</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	8
119	(TITLE (<i>"3d print*"</i> OR <i>"additive manufactur*"</i> OR <i>3dp</i> OR <i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"polyester"</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	178
120	(TITLE (<i>"3d print*"</i> OR <i>"additive manufactur*"</i> OR <i>3dp</i> OR <i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"agarose"</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	37
121	(TITLE (<i>"3d print*"</i> OR <i>"additive manufactur*"</i> OR <i>3dp</i> OR <i>"*bio*print*"</i> OR <i>"bio print*"</i> OR <i>"bioprint*"</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>"hyaluronan"</i>)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	7

<i>index</i>	<i>Termo de pesquisa na base de dados Scopus</i>	<i>Total</i>
122	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp OR "**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY ("chitosan")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	77
123	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp OR "**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND TITLE-ABS-KEY (fibrin)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	39
124	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp OR "**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND ALL ("magnetic resonance" OR mri OR nmr)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	689
125	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp OR "**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND ALL (radiography OR "x*ray*")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	160
126	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp OR "**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND ALL ("computed tomography" OR "ct scan")) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	1037
127	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp OR "**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND ALL (ultrasound)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	359
128	(TITLE ("3d print*" OR "additive manufactur*" OR 3dp OR "**bio*print*" OR "bio print*" OR "bioprint*") AND ALL (dicom)) AND PUBYEAR > 2010 AND PUBYEAR < 2019	125

Fonte: (ELSEVIER - SCOPUS)

APÊNDICE B - QUADRO DE PESQUISA NO ISI – WEB OF SCIENCE

Tabela B.1: Termo de pesquisa na base de dados Web of Science

<i>index</i>	<i>Termo de pesquisa na base de dados Web of Science</i>	<i>total</i>
1	TS=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp) AND PY=(2011-2018)	28351
2	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp) AND PY=(2011-2018)	11995
3	TS=(<i>*bio*print*</i> OR bio print* OR bioprint*) AND PY=(2011-2018)	2555
4	TI=(<i>*bio*print*</i> OR bio print* OR bioprint*) AND PY=(2011-2018)	1079
5	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp) AND TS=(medicine) AND PY=(2011-2018)	347
6	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp) AND TS=(organ) AND PY=(2011-2018)	200
7	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp) AND TS=(regenerative medicine) AND PY=(2011-2018)	94
8	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp) AND TS=(tissue regeneration) AND PY=(2011-2018)	104
9	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp) AND TS=(tissue reconstruction) AND PY=(2011-2018)	324
10	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp) AND TS=(tissue engin*) AND PY=(2011-2018)	94
11	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp) AND TS=(implant) AND PY=(2011-2018)	689
12	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp) AND TS=(tissu*) AND PY=(2011-2018)	1269
13	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp) AND TS=(hard tissu*) AND PY=(2011-2018)	34
14	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp) AND TS=(soft tissu*) AND PY=(2011-2018)	141
15	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp) AND TS=(bio fabrication OR biofabrication) AND PY=(2011-2018)	164
16	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp) AND TS=(biomed) AND PY=(2011-2018)	18
17	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp) AND TS=(biologic*) AND PY=(2011-2018)	436
18	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp) AND TS=(cells) AND PY=(2011-2018)	1300
19	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp) AND TS=(regenerative medicine OR tissue regeneration OR tissue reconstruction OR tissue engin* OR implant OR organ OR tissu* OR hard tissu* OR soft tissu* OR bio fabrication OR biofabrication OR biomed OR biologic* OR medicine) AND PY=(2011-2018)	2157
20	TI=(<i>*bio*print*</i> OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(medicine) AND PY=(2011-2018)	162
21	TI=(<i>*bio*print*</i> OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(organ) AND PY=(2011-2018)	222
22	TI=(<i>*bio*print*</i> OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(regenerative medicine) AND PY=(2011-2018)	137
23	TI=(<i>*bio*print*</i> OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(tissue regeneration) AND PY=(2011-2018)	140
24	TI=(<i>*bio*print*</i> OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(tissue reconstruction) AND PY=(2011-2018)	29

<i>index</i>	<i>Termo de pesquisa na base de dados Web of Science</i>	<i>total</i>
25	TI=(*bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(tissue engin*) AND PY=(2011-2018)	461
26	TI=(*bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(implant) AND PY=(2011-2018)	55
27	TI=(*bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(tissu*) AND PY=(2011-2018)	683
28	TI=(*bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(hard tissu*) AND PY=(2011-2018)	12
29	TI=(*bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(soft tissu*) AND PY=(2011-2018)	50
30	TI=(*bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(bio fabrication OR biofabrication) AND PY=(2011-2018)	212
31	TI=(*bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(biomed) AND PY=(2011-2018)	13
32	TI=(*bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(biologic*) AND PY=(2011-2018)	174
33	TI=(*bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(cells) AND PY=(2011-2018)	688
34	TI=(*bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(regenerative medicine OR tissue regeneration OR tissue reconstruction OR tissue engin* OR implant OR organ OR tissu* OR hard tissu* OR soft tissu* OR bio fabrication OR biofabrication OR biomed OR biologic* OR medicine) AND PY=(2011-2018)	795
35	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp) AND TS=(cardio* OR heart) AND PY=(2011-2018)	173
36	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp) AND TS=(orthopedic* OR orthopaedic* OR bone OR prothes*) AND PY=(2011-2018)	1150
37	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp) AND TS=(dent* OR buco* OR mandib*) AND PY=(2011-2018)	245
38	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp) AND TS=(dermato* OR skin) AND PY=(2011-2018)	171
39	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp) AND TS=(neural OR brain) AND PY=(2011-2018)	162
40	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp) AND TS=(ophthalmo*) AND PY=(2011-2018)	9
41	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp) AND TS=(cartilage) AND PY=(2011-2018)	141
42	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp) AND TS=(facial*) AND PY=(2011-2018)	59
43	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp) AND TS=(cranio*) AND PY=(2011-2018)	94
44	TI=(*bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(cardio* OR heart) AND PY=(2011-2018)	58
45	TI=(*bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(orthopedic* OR orthopaedic* OR bone OR prothes*) AND PY=(2011-2018)	184
46	TI=(*bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(dent* OR buco* OR mandib*) AND PY=(2011-2018)	9
47	TI=(*bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(dermato* OR skin) AND PY=(2011-2018)	104
48	TI=(*bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(neural OR brain) AND PY=(2011-2018)	47
49	TI=(*bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(ophthalmo*) AND PY=(2011-2018)	0
50	TI=(*bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(cartilage) AND PY=(2011-2018)	137
51	TI=(*bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(facial*) AND PY=(2011-2018)	4

<i>index</i>	<i>Termo de pesquisa na base de dados Web of Science</i>	<i>total</i>
52	TI=(<i>*bio*print* OR bio print* OR bioprint*</i>) AND TS=(<i>cranio*</i>) AND PY=(2011-2018)	7
53	TI=(<i>cardio* OR heart</i>) AND TS=(<i>3d print* OR additive manufactur* OR 3dp</i>) AND PY=(2011-2018)	147
54	TI=(<i>orthopedic* OR orthopaedic* OR bone OR prothes*</i>) AND TS=(<i>3d print* OR additive manufactur* OR 3dp</i>) AND PY=(2011-2018)	885
55	TI=(<i>dent* OR buco* OR mandib*</i>) AND TS=(<i>3d print* OR additive manufactur* OR 3dp</i>) AND PY=(2011-2018)	281
56	TI=(<i>dermato* OR skin</i>) AND TS=(<i>3d print* OR additive manufactur* OR 3dp</i>) AND PY=(2011-2018)	104
57	TI=(<i>neural OR brain</i>) AND TS=(<i>3d print* OR additive manufactur* OR 3dp</i>) AND PY=(2011-2018)	142
58	TI=(<i>ophthalmo*</i>) AND TS=(<i>3d print* OR additive manufactur* OR 3dp</i>) AND PY=(2011-2018)	7
59	TI=(<i>cartilage</i>) AND TS=(<i>3d print* OR additive manufactur* OR 3dp</i>) AND PY=(2011-2018)	99
60	TI=(<i>facial*</i>) AND TS=(<i>3d print* OR additive manufactur* OR 3dp</i>) AND PY=(2011-2018)	41
61	TI=(<i>cranio*</i>) AND TS=(<i>3d print* OR additive manufactur* OR 3dp</i>) AND PY=(2011-2018)	68
62	TI=(<i>cardio* OR heart</i>) AND TS=(<i>*bio*print* OR bio print* OR bioprint*</i>) AND PY=(2011-2018)	32
63	TI=(<i>orthopedic* OR orthopaedic* OR bone OR prothes*</i>) AND TS=(<i>*bio*print* OR bio print* OR bioprint*</i>) AND PY=(2011-2018)	119
64	TI=(<i>dent* OR buco* OR mandib*</i>) AND TS=(<i>*bio*print* OR bio print* OR bioprint*</i>) AND PY=(2011-2018)	9
65	TI=(<i>dermato* OR skin</i>) AND TS=(<i>*bio*print* OR bio print* OR bioprint*</i>) AND PY=(2011-2018)	58
66	TI=(<i>neural OR brain</i>) AND TS=(<i>*bio*print* OR bio print* OR bioprint*</i>) AND PY=(2011-2018)	38
67	TI=(<i>ophthalmo*</i>) AND TS=(<i>*bio*print* OR bio print* OR bioprint*</i>) AND PY=(2011-2018)	1
68	TI=(<i>cartilage</i>) AND TS=(<i>*bio*print* OR bio print* OR bioprint*</i>) AND PY=(2011-2018)	73
69	TI=(<i>facial*</i>) AND TS=(<i>*bio*print* OR bio print* OR bioprint*</i>) AND PY=(2011-2018)	6
70	TI=(<i>cranio*</i>) AND TS=(<i>*bio*print* OR bio print* OR bioprint*</i>) AND PY=(2011-2018)	197
71	TI=(<i>*bio*print* OR bio print* OR bioprint*</i>) AND TS=(<i>*extrusion* OR ebb</i>) AND PY=(2011-2018)	455
72	TI=(<i>*bio*print* OR bio print* OR bioprint*</i>) AND TS=(<i>*droplet* OR *binder* OR *inkjet* OR dbb</i>) AND PY=(2011-2018)	13
73	TI=(<i>*bio*print* OR bio print* OR bioprint*</i>) AND TS=(<i>*laser* OR lbb</i>) AND PY=(2011-2018)	44
74	TI=(<i>*bio*print* OR bio print* OR bioprint*</i>) AND TS=(<i>industry*4*</i>) AND PY=(2011-2018)	112
75	TI=(<i>*bio*print* OR bio print* OR bioprint*</i>) AND TS=(<i>*custom*</i>) AND PY=(2011-2018)	62
76	TI=(<i>*bio*print* OR bio print* OR bioprint*</i>) AND TS=(<i>on*demand*</i>) AND PY=(2011-2018)	0
77	TI=(<i>*bio*print* OR bio print* OR bioprint*</i>) AND TS=(<i>personaliz*</i>) AND PY=(2011-2018)	33
78	TI=(<i>*bio*print* OR bio print* OR bioprint*</i>) AND TI=(<i>industry*4* OR *custom* OR on*demand* OR personaliz*</i>) AND PY=(2011-2018)	10

<i>index</i>	<i>Termo de pesquisa na base de dados Web of Science</i>	<i>total</i>
79	TI=(<i>*bio*print* OR bio print* OR bioprint*</i>) AND TS=(artificial intelligence) AND PY=(2011-2018)	0
80	TI=(<i>*bio*print* OR bio print* OR bioprint*</i>) AND TS=(big data) AND PY=(2011-2018)	150
81	TI=(<i>*bio*print* OR bio print* OR bioprint*</i>) AND TS=(deep learn*) AND PY=(2011-2018)	12
82	TI=(<i>*bio*print* OR bio print* OR bioprint*</i>) AND TS=(internet of things OR iot) AND PY=(2011-2018)	559
83	TI=(<i>*bio*print* OR bio print* OR bioprint*</i>) AND TS=(blockchain) AND PY=(2011-2018)	8
84	TI=(<i>*bio*print* OR bio print* OR bioprint*</i>) AND TS=(cryptograph) AND PY=(2011-2018)	
85	TI=(<i>*bio*print* OR bio print* OR bioprint*</i>) AND TS=(collaborative robot* OR cobot) AND PY=(2011-2018)	285
86	TI=(<i>*bio*print* OR bio print* OR bioprint*</i> AND TI=(artificial intelligence OR big data OR deep learn* OR internet of things OR iot OR blockchain OR cryptograph OR collaborative robot* OR cobot) AND PY=(2011-2018)	594
87	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp OR <i>*bio*print* OR bio print* OR bioprint*</i>) AND TS=(scaffold*) AND PY=(2011-2018)	100
88	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp OR <i>*bio*print* OR bio print* OR bioprint*</i>) AND TS=(bioreactor OR bio reactor) AND PY=(2011-2018)	322
89	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp) AND TS=(<i>bio*absorb*</i>) AND PY=(2011-2018)	162
90	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp) AND TS=(<i>bio*degrad*</i>) AND PY=(2011-2018)	361
91	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp) AND TS=(<i>bio*compat*</i>) AND PY=(2011-2018)	89
92	TI=(<i>*bio*print* OR bio print* OR bioprint*</i>) AND TS=(<i>bio*absorb*</i>) AND PY=(2011-2018)	283
93	TI=(<i>*bio*print* OR bio print* OR bioprint*</i>) AND TS=(<i>bio*degrad*</i>) AND PY=(2011-2018)	38
94	TI=(<i>*bio*print* OR bio print* OR bioprint*</i>) AND TS=(<i>bio*compat*</i>) AND PY=(2011-2018)	257
95	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp) AND TS=(polymer* OR <i>*plastic*</i>) AND PY=(2011-2018)	299
96	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp) AND TS=(metal*) AND PY=(2011-2018)	150
97	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp) AND TS=(hydrogel*) AND PY=(2011-2018)	10
98	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp) AND TS=(ceramic* OR <i>bio*glass</i>) AND PY=(2011-2018)	9
99	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp) AND TS=(bioink OR bio ink OR biomaterial OR biomaterial) AND PY=(2011-2018)	38
100	TI=(<i>*bio*print* OR bio print* OR bioprint*</i>) AND TS=(polymer* OR <i>*plastic*</i>) AND PY=(2011-2018)	37
101	TI=(<i>*bio*print* OR bio print* OR bioprint*</i>) AND TS=(metal*) AND PY=(2011-2018)	17
102	TI=(<i>*bio*print* OR bio print* OR bioprint*</i>) AND TS=(hydrogel*) AND PY=(2011-2018)	112
103	TI=(<i>*bio*print* OR bio print* OR bioprint*</i>) AND TS=(ceramic* OR <i>bio*glass</i>) AND PY=(2011-2018)	10
104	TI=(<i>*bio*print* OR bio print* OR bioprint*</i>) AND TS=(bioink OR bio ink OR biomaterial OR biomaterial) AND PY=(2011-2018)	340
105	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp OR <i>*bio*print* OR bio print* OR bioprint*</i>) AND TS=(polycaprolactone OR pcl) AND PY=(2011-2018)	253

<i>index</i>	<i>Termo de pesquisa na base de dados Web of Science</i>	<i>total</i>
106	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp OR *bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(polylactic acid OR pla) AND PY=(2011-2018)	473
107	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp OR *bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(poly*viny* OR pva) AND PY=(2011-2018)	82
108	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp OR *bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(gelatin) AND PY=(2011-2018)	259
109	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp OR *bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(cellulose) AND PY=(2011-2018)	112
110	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp OR *bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(alginate) AND PY=(2011-2018)	289
111	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp OR *bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(hyaluronic) AND PY=(2011-2018)	78
112	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp OR *bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(calcium) AND PY=(2011-2018)	251
113	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp OR *bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(magnesium) AND PY=(2011-2018)	49
114	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp OR *bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(hydroxyapatite) AND PY=(2011-2018)	237
115	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp OR *bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(phosphate OR tcp) AND PY=(2011-2018)	271
116	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp OR *bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(polyethylene) AND PY=(2011-2018)	120
117	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp OR *bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(hemihydrate) AND PY=(2011-2018)	10
118	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp OR *bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(carbohydrate) AND PY=(2011-2018)	7
119	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp OR *bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(polyester) AND PY=(2011-2018)	34
120	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp OR *bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(agarose) AND PY=(2011-2018)	30
121	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp OR *bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(hyaluronan) AND PY=(2011-2018)	15
122	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp OR *bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(chitosan) AND PY=(2011-2018)	84
123	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp OR *bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND TS=(fibrin) AND PY=(2011-2018)	29
124	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp OR *bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND ALL=(magnetic resonance OR mri OR nmr) AND PY=(2011-2018)	218
125	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp OR *bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND ALL=(radiography OR x*ray*) AND PY=(2011-2018)	47
126	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp OR *bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND ALL=(computed tomography OR ct scan) AND PY=(2011-2018)	543
127	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp OR *bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND ALL=(ultrasound) AND PY=(2011-2018)	75
128	TI=(3d print* OR additive manufactur* OR 3dp OR *bio*print* OR bio print* OR bioprint*) AND ALL=(dicom) AND PY=(2011-2018)	39

Fonte: (CLARIVATE ANALYTICS - ISI WEB OF SCIENCE)

APÊNDICE C - QUADRO DE PESQUISA NO PATENTSCOPE

Tabela24: Termo de pesquisa na base PATENTSCOPE – WIPO

<i>index</i>	<i>Termo de pesquisa na base PATENTSCOPE – WIPO</i>	<i>Total</i>
1	TI:("3d print" OR "3d printing" OR "additive manufacture" OR "additive manufacturing" OR "3dp") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	12099
3	TI:("bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	132
19	TI:("3d print" OR "3d printing" OR "additive manufacture" OR "additive manufacturing" OR "3dp") AND FP:("regenerative medicine" OR "tissue regeneration" OR "tissue reconstruction" OR "tissue engin*" OR "implant" OR "organ" OR "tissue" OR "hard tissue" OR "soft tissue" OR "bio fabrication" OR "biofabrication" OR "biomed" OR "biologic*" OR "medicine") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	349
34	TI:("bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND FP:("regenerative medicine" OR "tissue regeneration" OR "tissue reconstruction" OR "tissue engin*" OR "implant" OR "organ" OR "tissue" OR "hard tissue" OR "soft tissue" OR "bio fabrication" OR "biofabrication" OR "biomed" OR "biologic*" OR "medicine") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	70
35	TI:("3d print" OR "3d printing" OR "additive manufacture" OR "additive manufacturing" OR "3dp") AND FP:("cardio*" OR "heart") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	10
36	TI:("3d print" OR "3d printing" OR "additive manufacture" OR "additive manufacturing" OR "3dp") AND FP:("orthopedic*" OR "orthopaedic" OR "bone") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	180
37	TI:("3d print" OR "3d printing" OR "additive manufacture" OR "additive manufacturing" OR "3dp") AND FP:("dent*" OR "buco*" OR "mandib*") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	138
38	TI:("3d print" OR "3d printing" OR "additive manufacture" OR "additive manufacturing" OR "3dp") AND FP:("dermato*" OR "skin") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	56
39	TI:("3d print" OR "3d printing" OR "additive manufacture" OR "additive manufacturing" OR "3dp") AND FP:("neural" OR "brain") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	16
40	TI:("3d print" OR "3d printing" OR "additive manufacture" OR "additive manufacturing" OR "3dp") AND FP:("ophthalmo*") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	0
43	TI:("3d print" OR "3d printing" OR "additive manufacture" OR "additive manufacturing" OR "3dp") AND FP:("crani*") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	
44	TI:("bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND FP:("cardio*" OR "heart") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	0
45	TI:("bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND FP:("orthopedic*" OR "orthopaedic" OR "bone") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	3
46	TI:("bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND FP:("dent*" OR "buco*" OR "mandib*") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	0
47	TI:("bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND FP:("dermato*" OR "skin") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	5
48	TI:("bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND FP:("neural" OR "brain") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	1
49	TI:("bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND FP:("ophthalmo*") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	0
50	TI:("bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND FP:("cartilage") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	7
51	TI:("bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND FP:("facial") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	0
52	TI:("bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND FP:("crani*") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	0
71	TI:("bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND FP:("extrusion*" OR "ebb") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	5
72	TI:("bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND FP:("*droplet*" OR "*binder*" OR "*inkjet*" OR "dbb") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	2

<i>index</i>	<i>Termo de pesquisa na base PATENTSCOPE – WIPO</i>	<i>Total</i>
73	TI:("bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND FP:("*laser*" OR "lbb") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	1
88	TI:("3d print" OR "3d printing" OR "additive manufacture" OR "additive manufacturing" OR "3dp" OR "bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND FP:("bioreactor" OR "bio reactor") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	1
105	TI:("3d print" OR "3d printing" OR "additive manufacture" OR "additive manufacturing" OR "3dp" OR "bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND FP:("polycaprolactone" OR "pcl") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	43
106	TI:("3d print" OR "3d printing" OR "additive manufacture" OR "additive manufacturing" OR "3dp" OR "bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND FP:("polylactic acid" OR "pla") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	262
107	TI:("3d print" OR "3d printing" OR "additive manufacture" OR "additive manufacturing" OR "3dp" OR "bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND FP:("polyvinyl" OR "pva") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	73
108	TI:("3d print" OR "3d printing" OR "additive manufacture" OR "additive manufacturing" OR "3dp" OR "bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND FP:("gelatin") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	24
109	TI:("3d print" OR "3d printing" OR "additive manufacture" OR "additive manufacturing" OR "3dp" OR "bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND FP:("cellulose") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	83
110	TI:("3d print" OR "3d printing" OR "additive manufacture" OR "additive manufacturing" OR "3dp" OR "bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND FP:("alginate") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	31
111	TI:("3d print" OR "3d printing" OR "additive manufacture" OR "additive manufacturing" OR "3dp" OR "bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND FP:("hyaluronic") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	5
112	TI:("3d print" OR "3d printing" OR "additive manufacture" OR "additive manufacturing" OR "3dp" OR "bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND FP:("calcium") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	150
113	TI:("3d print" OR "3d printing" OR "additive manufacture" OR "additive manufacturing" OR "3dp" OR "bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND FP:("magnesium") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	73
114	TI:("3d print" OR "3d printing" OR "additive manufacture" OR "additive manufacturing" OR "3dp" OR "bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND FP:("hydroxyapatite") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	31
115	TI:("3d print" OR "3d printing" OR "additive manufacture" OR "additive manufacturing" OR "3dp" OR "bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND FP:("phosphate" OR "tcp") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	68
116	TI:("3d print" OR "3d printing" OR "additive manufacture" OR "additive manufacturing" OR "3dp" OR "bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND FP:("polyethylene") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	123
117	TI:("3d print" OR "3d printing" OR "additive manufacture" OR "additive manufacturing" OR "3dp" OR "bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND FP:("hemihydrate") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	4
118	TI:("3d print" OR "3d printing" OR "additive manufacture" OR "additive manufacturing" OR "3dp" OR "bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND FP:("carbohydrate") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	1
119	TI:("3d print" OR "3d printing" OR "additive manufacture" OR "additive manufacturing" OR "3dp" OR "bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND FP:("polyester") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	49
120	TI:("3d print" OR "3d printing" OR "additive manufacture" OR "additive manufacturing" OR "3dp" OR "bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND FP:("agarose") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	4
121	TI:("3d print" OR "3d printing" OR "additive manufacture" OR "additive manufacturing" OR "3dp" OR "bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND FP:("hyaluronan") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	0
122	TI:("3d print" OR "3d printing" OR "additive manufacture" OR "additive manufacturing" OR "3dp" OR "bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND FP:("chitosan") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	33
123	TI:("3d print" OR "3d printing" OR "additive manufacture" OR "additive manufacturing" OR "3dp" OR "bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND FP:("fibrin") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	3

<i>index</i>	<i>Termo de pesquisa na base PATENTSCOPE – WIPO</i>	<i>Total</i>
124	TI:("3d print" OR "3d printing" OR "additive manufacture" OR "additive manufacturing" OR "3dp" OR "bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND ("magnetic resonance" OR "mri" OR "nmr") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	239
125	TI:("3d print" OR "3d printing" OR "additive manufacture" OR "additive manufacturing" OR "3dp" OR "bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND ("radiography" OR "x*ray*") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	13
126	TI:("3d print" OR "3d printing" OR "additive manufacture" OR "additive manufacturing" OR "3dp" OR "bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND ("computed tomography" OR "ct scan") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	105
127	TI:("3d print" OR "3d printing" OR "additive manufacture" OR "additive manufacturing" OR "3dp" OR "bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND ("ultrasound") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	153
128	TI:("3d print" OR "3d printing" OR "additive manufacture" OR "additive manufacturing" OR "3dp" OR "bioprint*" OR "bio print" OR "3D bioprint" OR "3D bio print" OR "bioprinting" OR "bio printing") AND ("dicom") AND DP:[01.01.2011 TO 31.12.2018]	58

Fonte: (WIPO - PATENTSCOPE)