

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ

SIDNEY CARLOS GASOTO

**CABEÇOTE DE IMPRESSÃO 3D PARA BIOMATERIAIS COM MÚLTIPLAS
PONTEIRAS, TROCA AUTOMÁTICA E SISTEMA DE SUCÇÃO E PRESSÃO
POR BOMBA PERISTÁLTICA**

CURITIBA

2022

SIDNEY CARLOS GASOTO

**CABEÇOTE DE IMPRESSÃO 3D PARA BIOMATERIAIS COM MÚLTIPLAS
PONTEIRAS, TROCA AUTOMÁTICA E SISTEMA DE SUCÇÃO E PRESSÃO
POR BOMBA PERISTÁLTICA**

**3D print head for biomaterials with multiple tips, automatic change and
suction and pressure system by peristaltic pump**

Tese apresentada como requisito para
obtenção do título de Doutor em Engenharia
Biomédica do Programa de Pós-graduação
em Engenharia Elétrica e Informática da
Universidade Tecnológica Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Bertoldo Schneider Junior

Coorientador: Prof. Dr. João Antônio Palma
Setti

CURITIBA

2022



[4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

Esta licença permite remixe, adaptação e criação a partir do trabalho, para fins não comerciais, desde que sejam atribuídos créditos ao(s) autor(es). Conteúdos elaborados por terceiros, citados e referenciados nesta obra não são cobertos pela licença.



SIDNEY CARLOS GASOTO

CABEÇOTE DE IMPRESSÃO 3D PARA BIOMATERIAIS COM MÚLTIPLAS PONTEIRAS, TROCA AUTOMÁTICA E SISTEMA DE SUÇÃO E PRESSÃO POR BOMBA PERISTÁLTICA

Trabalho de pesquisa de doutorado apresentado como requisito para obtenção do título de Doutor Em Ciências da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR).
Área de concentração: Engenharia Biomédica.

Data de aprovação: 29 de Agosto de 2022

Dr. Bertoldo Schneider Junior, Doutorado - Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Dr. Jose Aguiomar Foggiatto, Doutorado - Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Dr. Luiz Carlos De Abreu Rodrigues, Doutorado - Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Dr. Marcos Santos Hara, Doutorado - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná (Ifpr)

Dr. Osiris Canciglieri Junior, Doutorado - Pontifícia Universidade Católica do Paraná (Pucpr)

Documento gerado pelo Sistema Acadêmico da UTFPR a partir dos dados da Ata de Defesa em 26/09/2022.

Dedico este trabalho à minha família,
principalmente à minha esposa Rosenia, por
ter sido o meu apoio ao longo da minha
carreira profissional e da minha vida. A todas
as pessoas que me acompanharam,
contribuindo para a minha formação tanto
profissional como de cidadão.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente agradeço a Deus por estar presente em meu caminho durante todo o meu trajeto.

Agradeço aos meus pais Osmar Gasoto e Santa Milani Gasoto por me auxiliarem e motivarem a sempre continuar, não desistir jamais.

Agradeço a minha esposa Rosenia, por sempre estar ao meu lado, me apoiando e gerenciando nossas vidas com sabedoria e dedicação.

Agradeço pelos adoráveis filhos Débora e seu esposo Ruben Gomez, Renato e sua esposa Luciana Iwamoto e a caçula Michele, obra de Deus e fruto da nossa família, que sempre me apoiaram no trajeto que escolhi traçar.

Agradeço aos professores da UTFPR, principalmente ao Prof. Bertoldo que não mediu esforços ao me orientar, ao Prof. Setti, colaborador para que esse projeto se tornasse realidade e ao Prof. Salamon, grande amigo e conselheiro pela motivação ao longo desta jornada.

Agradeço aos Professores da banca pela dedicação de seu tempo, as orientações e correções propostas.

Agradeço ao grupo de pesquisa de biofabricação, em especial ao grande amigo Rodrigo Delay pelas horas dedicadas à usinagem das peças e ilimitada cooperação, ao Multilab LabReo-CERNN/UTFPR pela disponibilização dos equipamentos e pelo suporte para realização de análises e à Géssica Palaoro, aluna de doutorado da Eng mecânica, pela agilidade e presteza ao fazer os ensaios dos géis.

A todos os professores e colegas do departamento e aos amigos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

Agradeço, por fim, aos colaboradores das instituições Fundação Oswaldo Cruz e Instituto Pelé - Pequeno Príncipe que forneceram muitas informações importantes para o desenvolvimento da pesquisa.

RESUMO

Conhecida como impressão 3D, a manufatura aditiva é a precursora de muitas pesquisas em diversas áreas, tornando-se uma prioridade na área da saúde e biologia. Cientistas buscam resolver o grande problema da falta de órgãos e tecidos para suprir a demanda por transplantes e muitas vezes, pesquisadores e institutos têm dificuldade de acesso aos equipamentos devido ao custo elevado destes. Esta pesquisa mostra uma plataforma integrável, denominada cabeçote, para a deposição uniforme de biomateriais, com capacidade de troca automática de até 15 ponteiros. Através de busca sistemática em artigos publicados nas bases de dados *Spacenet*, *Web of Science*, *Scopus* e patentes em *Google Patents*, INPI e outros órgãos internacionais, ficou evidenciado que a tecnologia se encontra em expansão e demanda muita pesquisa em razão do baixo número de publicações. Um sistema de cabeçote com troca automática, adjacente a uma bomba peristáltica, desenvolvida para reduzir a pulsação e obter alta precisão no deslocamento de líquidos e géis de baixa viscosidade, foram construídas e instaladas em uma impressora 3D. Foi utilizado como sistema operacional da bioimpressora o *firmware* Marlin, sendo implementados os algoritmos de controle de troca de ferramenta, localização do centro da ponteira e altura Z. Para o envio do código G e controle manual da bioimpressora, foi utilizado o aplicativo Octoprint PI instalado em um Raspberry Pi 3B com câmera e comunicação WiFi. Os testes de extrusão executados pelo autor, utilizam Vick Vaporub® e um preparado de água com amido de milho e triacilglicerol vegetal derivado de milho, obtendo 40 camadas de 0,2 mm em diferentes formas de impressão. O custo da produção do protótipo é atrativo, além de permitir o uso de suprimentos de baixo valor, como as ponteiros de micropipeta e seringas descartáveis, o desenvolvimento de biotintas, hidrogéis biocompatíveis e tecidos biológicos em três dimensões. O dispositivo proposto foi encaminhado para o depósito de patente de invenção junto ao órgão responsável no Brasil.

Palavras-chave: cabeçote bioimpressora 3d; extrusão de hidrogéis; múltiplas ponteiros; ponteiros para micropipeta; troca automática.

ABSTRACT

Additive manufacturing, known as 3D printing, is the precursor of many types of research in several areas, becoming a priority in health and biology. Scientists seek to solve the significant problem of the lack of organs and tissues to supply the demand for transplants. Researchers and institutes often have difficulty accessing equipment due to their high cost. This research shows an integrable platform, called a head, for the uniform deposition of biomaterials, with the ability to change up to 15 tips automatically. Through a systematic search of articles published in Spacenet, Web of Science, Scopus databases, and patents in Google Patents, INPI, and other international bodies, it became evident that the technology is expanding and demands a lot of research due to the low number of publications. An auto-change head system adjacent to a peristaltic pump, developed to reduce pulsation and achieve high precision in displacing low viscosity liquids and gels, was built and installed on a 3D printer. Was used the Marlin firmware as the bioprinter's operating system, and was implemented tool change control algorithms, tip center location, and Z height. On a Raspberry Pi 3B with a camera and WiFi communication. The extrusion tests performed by the author use Vick Vaporub® and a water preparation with corn starch and vegetable triacylglycerol derived from corn, obtaining 40 layers of 0.2 mm in different printing forms. The cost of producing the prototype is attractive, in addition to allowing low-value supplies, such as micropipette tips and disposable syringes, the development of bioinks, biocompatible hydrogels, and biological tissues in three dimensions. the device proposed was forwarded to the invention patent filing with the responsible body in Brazil.

Keywords: 3d bioprinter head; extrusion of hydrogels; multiple tips; micropipette tips; auto-change.

LISTA DE ALGORITMOS

Algoritmo 1 – Algoritmo de troca da ponteira.	93
Algoritmo 2 – Algoritmo de descarga da ponteira.	93
Algoritmo 3 – Algoritmo de carga da ponteira.	93
Algoritmo 4 – Algoritmo de calibração da ponteira.	93

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Abordagens de biofabricação utilizando <i>Bioink</i>	33
Figura 2 – Dispositivos Sugeridos por Schlegel (2018).	34
Figura 3 – Método para criação de micro vasos, (LEE <i>et al.</i> , 2015).	34
Figura 4 – Dispositivo com dois extrusores.	35
Figura 5 – Bioimpressora Allevi 2.	42
Figura 6 – Impressão da <i>bioink</i> hibrida.	42
Figura 7 – Dispositivo para deposição de dois materiais simultaneamente.	43
Figura 8 – Impressoras Organovo.	44
Figura 9 – Impressora BioPlotter Starter.	45
Figura 10 – Impressora BioFab - 4500.	45
Figura 11 – Impressora 3DBio.	46
Figura 12 – Impressoras RegenHU.	47
Figura 13 – Impressoras Cellink.	47
Figura 14 – Cabeçote extrusor da patente BR 102017025903-0.	49
Figura 15 – Diagrama da patente CA 3039553 A1.	49
Figura 16 – Diagrama da patente CN 205567632U.	50
Figura 17 – Diagrama da patente CN 207290945.	51
Figura 18 – Diagrama da patente EP 3190171 A1.	51
Figura 19 – Diagrama da patente US 2015/0375453 A1.	52
Figura 20 – Diagrama da patente US 2016/0288414 A1.	52
Figura 21 – Diagrama da patente US 2018 /0281280 A1.	53
Figura 22 – Diagrama da patente WO 2019/109127 A1.	54
Figura 23 – Modelo de seringa.	55
Figura 24 – Aparência do fuso com castanha.	56
Figura 25 – Bomba peristáltica.	57
Figura 26 – Diagrama de fluxo da bomba peristáltica.	58
Figura 27 – Bomba peristáltica <i>Pulsation-free</i>	58
Figura 28 – Diagrama da patente US 3,726,613.	59
Figura 29 – Diagrama da patente US 4,673,344.	60
Figura 30 – Diagramas da patente US 5,620,313, vistas em corte.	60

Figura 31 – Diagrama da patente US 6,413,059.	61
Figura 32 – Diagrama da patente US 2005/0084402 A1.	62
Figura 33 – Diagramas das patentes US 8,079,836 B2 e JP 2007-298034 A.	62
Figura 34 – Diagramas da patente US 2006/0245964 A1.	63
Figura 35 – Diagrama da patente EP 3017836 A1.	63
Figura 36 – Construção do disco metálico denominado <i>stator</i>	64
Figura 37 – Impressão dos gráficos gerados por simulação do dispositivo.	65
Figura 38 – Bomba peristáltica proposta por Oh <i>et al.</i> (2010).	65
Figura 39 – Diagrama da bomba peristáltica com difusor e bocal.	66
Figura 40 – Estrutura da bomba peristáltica PDMS.	66
Figura 41 – Diagrama da patente GB2.238.833-A.	67
Figura 42 – Diagrama da patente WO03/027503-A1.	67
Figura 43 – Diagrama da patente WO03/027503-A1.	68
Figura 44 – Diagrama da patente US205/0123420-A1.	69
Figura 45 – Diagrama da patente WO2020/079236-A1.	69
Figura 46 – Matriz do método QFD aplicada ao projeto.	77
Figura 47 – Modelos de ponteiros para micropipetas.	81
Figura 48 – Esboço de modelos de suporte com as ponteiros inseridas.	81
Figura 49 – Modelos de vedação tipo O'ring.	82
Figura 50 – Esboço do carrossel.	83
Figura 51 – Esboço do suporte base em corte.	84
Figura 52 – Esboço do suporte de ponteiros.	85
Figura 53 – Esboço do complemento do suporte de ponteiros.	85
Figura 54 – Esboço do carrossel - lado inferior.	86
Figura 55 – Suporte base e suporte de ponteiros acoplados - vista em corte.	87
Figura 56 – Suporte base e suporte de ponteiros desacoplados - vista em corte.	87
Figura 57 – Detalhes do suporte base.	88
Figura 58 – Carrossel e suportes de ponteiros.	89
Figura 59 – Motor NEMA 8 e redução planetária 4:1.	89
Figura 60 – Vista inferior do carrossel.	89
Figura 61 – Primeira bomba peristáltica produzida.	91
Figura 62 – Diferentes tempos da bomba B.	91

Figura 63 – Detalhe do posicionamento dos sensores.	92
Figura 64 – Instalação do tubo sobre o sensor	97
Figura 65 – Diagrama do circuito usado nos testes para validação das bombas.	97
Figura 66 – Fotografia do circuito usado nos testes de pulsação das bombas.	98
Figura 67 – Ferramentas de calibração da bomba.	100
Figura 68 – Ensaio com a pipeta de 1 mL.	100
Figura 69 – Ensaio com o picnômetro de 2 mL.	101
Figura 70 – Ensaio com a micro seringa.	102
Figura 71 – Detalhes do ensaio de micro dosagem.	103
Figura 72 – Montagem para os ensaios de pressão do cabeçote.	104
Figura 73 – Ensaio do gel no reômetro.	106
Figura 74 – Ensaio com Vick Vaporub.	106
Figura 75 – Ensaio com o gel produzido.	106
Figura 76 – Bombas montadas.	107
Figura 77 – Impressão do padrão contínuo com a bomba A.	112
Figura 78 – Impressão do padrão contínuo com a Bomba B.	113
Figura 79 – resultado de impressão do tubo 3D.	114
Figura 80 – Impressão com Vick Vaporub e ponteira.	114
Figura 81 – Impressão com Vick Vaporub, seringa e agulha sem bisel.	115
Figura 82 – Impressão com preparado de amido de milho 5:1	115
Figura 83 – Impressão com preparado de amido de milho 10:1	116
Figura 84 – Dimensional da impressão com o preparado de amido de milho	116

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Publicações referentes ao assunto da pesquisa até 2020	28
Gráfico 2 – Produção de artigos por país.	29
Gráfico 3 – Citações dos artigos por país.	30
Gráfico 4 – Gráficos obtidos através da leitura do sensor de pressão.	98

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Revistas de maior impacto na área da pesquisa.	28
Tabela 2 – <i>Bradford's Law</i>	29
Tabela 3 – Matriz de Pugh.	79
Tabela 4 – Resultados dos cálculos estatísticos obtidos da amostragem.	98
Tabela 5 – Custo do protótipo.	109
Tabela 6 – Comparação entre impressoras do mercado e a produzida.	112

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Especificação de Projeto.	76
Quadro 2 – Matriz Morfológica.	78
Quadro 3 – Alguns aplicativos de impressão 3D.	95
Quadro 4 – Resultados x Especificação de Projeto.	111

LISTAGEM DE CÓDIGOS FONTE

Listagem 1 – Parciais do código-fonte do Marlin – Configuration_adv.h	131
Listagem 1 – Parciais do código-fonte do Marlin – Configuration_adv.h – Cont.	132
Listagem 2 – Parciais do código-fonte do Marlin – toolchange.cpp	133
Listagem 2 – Parciais do código-fonte do Marlin – toolchange.cpp – cont.	134
Listagem 2 – Parciais do código-fonte do Marlin – toolchange.cpp – cont.	135
Listagem 2 – Parciais do código-fonte do Marlin – toolchange.cpp – cont.	136
Listagem 2 – Parciais do código-fonte do Marlin – toolchange.cpp – cont.	137
Listagem 2 – Parciais do código-fonte do Marlin – toolchange.cpp – cont.	138
Listagem 3 – Código-fonte de impressão – tubo.gcode.	140
Listagem 4 – Código-fonte de impressão – serpente.gcode.	141
Listagem 4 – Código-fonte de impressão – serpente.gcode – cont.	142
Listagem 4 – Código-fonte de impressão – serpente.gcode – cont.	143
Listagem 5 – <i>Script</i> R.	151
Listagem 5 – <i>Script</i> R – cont.	152

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Siglas

CaCl ₂	Cloreto de Cálcio
TiO ₂	Dióxido de Titânio
3D	Três dimensões
ABS	Acrilonitrila Butadieno Estireno - <i>Acrylonitrile Butadiene Styrene</i>
AH	Ácido Hialurônico
AuNP	Nanopartículas de Ouro
CPGEI	Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica e Informática
ECM	Matriz Extracelular
FDA	Administração de Alimentos e Medicamentos - <i>Food and Drug Administration</i>
FDM	Modelagem por Deposição Fundida - <i>Fused Deposition Modeling</i>
GBM	Glioblastoma Multiforme
HA	Hidroxiapatita
HCs	Células-hepatócitos
INPI	Instituto Nacional de Propriedade Intelectual
LCST	Temperatura de Solução Crítica Mais Baixa - <i>Lower Critical Solution Temperature</i>
MA	Manufatura Aditiva
OHC	Osseína-hidroxiapatita
PCL	caprolactona
PLA	Ácido PoliLático
PLA-PCL	Ácido Polilático e Poli(ϵ -Caprolactona)
PLGA	Ácido Lático-co-ácido Glicólico
PNIPAAm	N-isopropilacrilamida
PPGEB	Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica
PRP	Plasma Rico em Plaquetas
PVA	Álcool Vinílico
QFD	Implantação da Função de Qualidade - <i>Quality Function Deployment</i>
RPI	Revista da Propriedade Industrial
sECM	Matriz Extracelular Semissintética

STL	Estereolitografia - <i>Stereolithography</i>
TFE	2,2,2-trifluoetanol (C ₂ H ₃ F ₃ O)
UTFPR	Universidade Tecnológica Federal do Paraná
UV	Ultravioleta

Acrônimos

AGINT	Agência de Inovação da UTFPR
CAD	Desenho Assistido por Computador
DAMEC	Departamento Acadêmico de Mecânica
DAQBI	Departamento Acadêmico de Química e Biologia
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
GelMA	Gelatina Metacriloil
HEMA	2-Hidroxietilmetacrilato
HEPA	<i>High Efficiency Particulate Arrestance</i>
LASER	<i>Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation</i>
NEMA	<i>National Electrical Manufacturers Association</i>
PEG-F	(Etilenoglicol)-fibrinogênio
POE	<i>Poly(ethylene oxide)</i>
POM	Polióxido de Metileno
Viton	Borracha Fluorcarbonada (FPM/FKM)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
1.1	Hipóteses	23
1.2	Justificativa	23
1.3	Objetivos	23
1.3.1	Objetivo Geral	24
1.3.2	Objetivos Específicos	24
1.4	Contribuição da pesquisa	24
1.5	Estrutura do trabalho	25
2	REVISÃO DA LITERATURA	26
2.1	Revisão sistemática	26
2.1.1	Critérios que direcionam a pesquisa	26
2.2	Manufatura aditiva	30
2.2.1	Processos de manufatura aditiva	31
2.3	Bioimpressoras	32
2.4	Biomateriais	35
2.4.1	Hidrogéis de polímeros naturais	36
2.4.2	Hidrogéis de polímeros sintéticos	37
2.5	Uso de impressoras 3D na área médica	41
2.6	Fornecedores e características das bioimpressoras existentes	43
2.6.1	Organovo	43
2.6.2	EnvisionTEC	44
2.6.3	3D Bioprinting	45
2.6.4	RegenHU	46
2.6.5	Cellink	46
2.6.6	Breve análise sobre bioimpressoras existentes	48
2.6.7	Patentes relacionadas	48
2.7	Deslocamento do material a ser extrudado	54
2.7.1	Deslocamento por êmbolo	54
2.7.1.1	Ar comprimido	56
2.7.1.2	Acionamento motorizado direto	56

2.7.2	Bomba peristáltica	57
2.7.2.1	Patentes relacionadas	59
2.7.3	Bombas peristálticas piezoelétricas	64
2.7.3.1	Patentes relacionadas	67
2.8	Dados técnicos de bioimpressoras pesquisadas	69
2.8.1	<i>3D-Bioplotter Manufacturer Series</i> quarta geração	69
2.8.2	<i>3D-Bioplotter Developer Series</i> quarta geração	70
2.8.3	<i>3D-Bioplotter Starter Series</i> quarta geração	70
2.8.4	<i>BioFactory</i>	70
2.9	Considerações sobre a revisão bibliográfica	71
3	MATERIAIS E MÉTODOS	72
3.1	Metodologia de pesquisa	72
3.2	Metodologia de Projeto	74
3.2.1	Projeto Informacional	75
3.2.2	Projeto Conceitual	75
3.3	Projeto preliminar	80
3.3.1	Definição das ponteiros	80
3.3.2	Extrusão do material	81
3.3.3	Vedação	82
3.3.4	ímãs	82
3.3.5	Dispensador	83
3.3.6	Suporte base	84
3.3.7	Suporte de ponteiros	84
3.3.8	Acoplamento da ponteira no dispensador	85
3.3.9	Movimento do dispensador	85
3.4	Projeto detalhado	86
3.4.1	Desenvolvimento do suporte de ponteiros	86
3.4.2	Desenvolvimento do suporte base	88
3.4.3	Desenvolvimento do carrossel	88
3.4.4	Desenvolvimento da bomba peristáltica	90
3.4.5	Sensor de posição da ponteira	92
3.4.6	Aplicativo de controle	94

3.5	Produção do protótipo	95
3.5.1	Alterações necessárias no cabeçote e carrossel	95
3.5.2	Teste de pulsação das bombas	96
3.5.3	Deslocamento da bomba produzida	99
3.5.4	Teste de pressão para o acoplamento magnético das ponteiros	102
3.5.5	Géis usados nos ensaios	104
3.5.6	Impressão com as bombas peristálticas	107
3.5.7	Testes de extrusão com as ponteiros	108
3.5.8	Pedido de Patente	108
3.5.9	Custo de produção do protótipo	108
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	110
4.1	Resultados x Requisitos do projeto	110
4.2	Ensaio de extrusão das bombas peristálticas	112
4.3	Testes de extrusão com a impressora e ponteiros	114
5	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	117
	REFERÊNCIAS	121
	APÊNDICE A PARCIAIS DO CÓDIGO-FONTE DO MARLIN	139
	APÊNDICE B CÓDIGOS G DA IMPRESSÃO	140
	APÊNDICE C PRODUÇÃO ACADÊMICA	150
	ANEXO A SCRIPT R	153
	ANEXO B CATÁLOGO DE BIOIMPRESSORAS ENVISIONTEC	154
	ANEXO C CATÁLOGO DE BIOIMPRESSORAS REGENHU	158

1 INTRODUÇÃO

A Manufatura Aditiva (MA), popularizada como impressão em Três dimensões (3D), já é realidade para diversas áreas industriais, não sendo diferente na área da saúde (MIRONOV *et al.*, 2003; AN *et al.*, 2015; LARONDA *et al.*, 2017; ONG *et al.*, 2017; NOOR *et al.*, 2019).

A literatura pesquisada, de modo geral, relata sucesso na impressão e desenvolvimento de tecidos orgânicos obtidos a partir de impressoras 3D adaptadas ou desenvolvidas para o fim específico de depositar biomateriais, conhecidas genericamente como bioimpressoras 3D (MIRONOV *et al.*, 2003), termo que será adotado nesta pesquisa para os equipamentos de manufatura aditiva especializados em biofabricação.

As pesquisas com células-tronco estão bastante consolidadas e têm trazido alguns benefícios a saúde da população. Já se encontram publicações relatando o crescimento de tecidos e órgãos em laboratório e também o uso da bioimpressão 3D, como o desenvolvimento de pequenas partes cartilaginosas, a exemplo da impressão de nariz e orelhas (MURPHY; ATALA, 2014) e o crescimento de um ovário em uma rata de laboratório, a qual foi capaz de gerar filhotes comprovando a funcionalidade do órgão (LARONDA *et al.*, 2017).

A fabricação de peças em polímeros, Acrilonitrila Butadieno Estireno - *Acrylonitrile Butadiene Styrene* (ABS) e Ácido Polilático (PLA), começam a ser utilizadas em planejamento cirúrgico por médicos ortopedistas que relatam ter sido mais fácil avaliar as fraturas e deformidades, otimizando o tratamento e cirurgias, de forma que os pacientes são submetidos a menor tempo e exposição dentro de centros cirúrgicos (MENDONÇA *et al.*, 2018).

É razoável afirmar que impressões em Ácido Polilático e Poli(ϵ -Caprolactona) (PLA-PCL) poderiam ser utilizadas para implantes, já que este polímero é biodegradável e biocompatível (HERNANDEZ-MARTINEZ *et al.*, 2018), dando mais aplicações às impressoras 3D por deposição de material fundido, Modelagem por Deposição Fundida - *Fused Deposition Modeling* (FDM).

A fabricação de peças implantáveis em Hidroxiapatita (HA) - $(Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2)$, também tem sido vislumbrada (GEHRKE *et al.*, 2007; TRACHTENBERG *et al.*, 2017), uma vez que é considerada biocompatível e tem uso consolidado em enxertos ósseos em cirurgias e implantes dentários.

Modelos de cabeçotes utilizando seringas descartáveis adaptados em impressoras 3D *open-source* podem ser encontrados em Yenilmez *et al.* (2019) e Wijnen *et al.* (2014).

É razoável afirmar que há grande demanda de tecidos e órgãos para implantes no Brasil (VIEIRA; VIEIRA; NOGUEIRA, 2016; PIOVESAN; NAHAS, 2018), também que a oferta de equipamentos para a pesquisa e fabricação de tecidos e órgãos vem crescendo (OZBOLAT; YU, 2013; 3DPI, 2019).

Para que bioimpressoras 3D possam ser utilizadas dentro de centros de pesquisa, de terapia ou serviços de Saúde com cultivo celular, devem cumprir protocolos de assepsia e esterilização (ALEXANDRE; FARIA; CARDOSO, 2008; FDA; ADMINISTRATION, 2017), assim como a precisão de movimentos e deposição do biomaterial (BAUER *et al.*, 2017; LIU *et al.*, 2017).

Através de uma pesquisa por marcas de referência (*benchmark*), buscou-se fabricantes de bioimpressoras 3D com a finalidade principal de entender qual técnica de extrusão é a mais utilizada atualmente, assim como, quais características são importantes a serem mantidas e quais poderiam ser otimizadas ou melhoradas.

Também é importante este *benchmark* para entender as necessidades de cada seguimento da medicina que será abordado, visto que o projeto proposto deve atender a demanda do grupo de pesquisa de biofabricação do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica (PPGEB), o qual é composto por biomédicos, médicos cirurgiões, ortopedistas, dentistas, engenheiros, entre outros.

O grupo de pesquisa tem o foco em manter contato estreito entre os profissionais das diversas áreas envolvidas no desenvolvimento de produtos que atendam as demandas da medicina moderna, proporcionando conhecimento multidisciplinar com o fim de obter equipamentos para a área, tanto para pesquisas quanto para o uso por profissionais da saúde.

O grande legado adquirido pelos engenheiros está no entendimento dos conceitos de biologia, dos biomateriais e das aplicações, o que favorece a pesquisa e desenvolvimento de equipamentos voltados para esta área, enquanto os profissionais da saúde, adquirem a base de conhecimento sobre os equipamentos, suas limitações e aplicações, fazendo com que ambos os grupos sejam beneficiados.

O cabeçote proposto foi sugerido a partir de demandas internas, seja por parcerias entre a Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR) e instituições de pesquisa, ou por pesquisadores do PPGEB e Departamento Acadêmico de Química e Biologia (DAQBI).

Ademais, esta pesquisa tem o propósito de deixar ampla revisão bibliográfica, mas não exaurida, sobre as tecnologias atuais, mecanismos e biomateriais mais utilizados por cientis-

tas e pesquisadores de diversas áreas, fornecendo conhecimento multidisciplinar para futuros trabalhos acadêmicos.

1.1 Hipóteses

A principal hipótese desta pesquisa propõe que o uso de ponteiras para micropipeta em um sistema de troca automática, permitirá obter um dispositivo mais adequado para as pesquisas com biomateriais solubilizados, suspensos em meio aquoso ou gel de baixa viscosidade, que possam ser inseridos em capelas de fluxo laminar e maior facilidade de assepsia, relativo aos atuais, que utilizam seringas adaptadas à impressoras 3D de baixo custo. Como segunda hipótese, esta pesquisa propõe que o uso de uma bomba peristáltica é adequado para movimentar os fluídos para o preenchimento das ponteiras e deposição dos biomateriais, de forma contínua e regular, através de mecanismos de controle de pulsação destas bombas.

1.2 Justificativa

A dificuldade encontrada por pesquisadores na área da engenharia de tecidos, principalmente brasileiros, deve-se à dificuldade de adquirir dispositivos importados em razão dos altos custos de importação, (3DPI, 2019), ou a necessidade de transdisciplinaridade para desenvolvimento destes equipamentos. O uso de componentes descartáveis é preferível, visto que a contaminação destes elementos pode inviabilizar o reuso, (MALDA *et al.*, 2013). A escolha de suprimentos descartáveis de uso regular otimiza a manutenção do sistema, além disso, o uso de ponteiras para micropipeta se justifica, por ser esta, um produto aprovado para movimentar e dosar os biomateriais utilizados para estudos com células tronco, dispensando qualificar este componente, (YENILMEZ *et al.*, 2019; WIJNEN *et al.*, 2014). Assim sendo, o desenvolvimento de um dispositivo que utilize suprimentos descartáveis, de uso comum dos laboratórios de pesquisa, é altamente desejável, seja para minimizar o preço da pesquisa ou para adquirir *Know How* nacional.

1.3 Objetivos

Os objetivos geral e específicos delimitam o escopo do trabalho.

1.3.1 Objetivo Geral

Desenvolver um cabeçote, para a deposição uniforme de biomateriais, com capacidade de troca automática de ponteiros para micropipetas, incluindo uma bomba peristáltica com pulsação reduzida.

1.3.2 Objetivos Específicos

- Desenvolver um cabeçote para impressão 3D para biomateriais, incluindo o dispositivo mecânico e eletrônico;
- Desenvolver uma bomba peristáltica que permita a deposição uniforme dos biomateriais sobre a plataforma de impressão;
- Desenvolver a rotina de troca automática de ponteiros e implanta-la no *software* embarcado Marlin para o controle dos movimentos do cabeçote;
- Apresentar os resultados do cabeçote em relação à regularidade no formato da impressão, volume e sustentação dos biomateriais depositados.

1.4 Contribuição da pesquisa

A grande demanda por tecidos e órgãos para transplantes, leva à necessidade de estudos e desenvolvimentos na área de engenharia biomédica ou engenharia de tecidos. O estudo demonstrou que esta área necessita equipamentos especializados, considerando que é emergente e relativamente nova. Esta pesquisa propõe o desenvolvimento de um cabeçote que pode ser instalado em uma impressora 3D de código aberto, adequada para pesquisadores, cujos recursos são limitados. A pesquisa observou um problema comum em bombas peristálticas, que é a pulsação durante o deslocamento do biomaterial. A pulsação obstem o uso destas bombas em dispositivos de deposição de materiais com volume reduzido, considerando que há falta de material durante a deposição no momento do pulso. Combinando as soluções, foi possível desenvolver um equipamento utilizando componentes descartáveis de baixo custo e fácil aquisição, com características que atendam a área da saúde, capaz de depositar biomateriais líquidos e géis de média viscosidade com qualidade e uniformidade desejada pelos pesquisadores de engenharia de tecidos.

1.5 Estrutura do trabalho

Este trabalho é composto de 5 capítulos. No Capítulo 1, é realizada uma descrição geral sobre as pesquisas atuais relacionadas à biofabricação, fabricação de tecidos e órgãos, incluindo a tecnologia de manufatura aditiva e os objetivos gerais e específicos. O Capítulo 2 apresenta a revisão da literatura e o estado da arte para equipamentos voltados à fabricação de tecidos. No Capítulo 3 é apresentado a metodologia de pesquisa, metodologia de projeto e desenvolvimento do cabeçote, assim como os ensaios relacionados aos dispositivos utilizados na bioimpressora. O Capítulo 4 apresenta os resultados e discussão. E finalmente, o Capítulo 5 apresenta a conclusão sobre a pesquisa.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Neste capítulo é mostrado como ocorreu a pesquisa e um resumo dos trabalhos publicados que representam a base dos estudos que são relevantes para a pesquisa, desde os equipamentos de impressão 3D à alguns biomateriais com potencial a serem impressos com o objetivo de construir um biotecido.

2.1 Revisão sistemática

Segundo Macedo, Botelho e Duarte (2010), utiliza-se a revisão sistemática da literatura, também denominada revisão bibliométrica, ou bibliometria, para direcionar as pesquisas mais precisamente, reduzindo erros durante a tomada de decisão do pesquisador. A diferença entre revisão bibliométrica e revisão bibliográfica tradicional é que esta última é usada como argumento para novas pesquisas, pois possibilita apenas uma visão geral sobre assuntos específicos. Desta forma, foi escolhido trabalhar com a revisão bibliométrica, pois possibilita coletar, selecionar e analisar criticamente estudos relevantes sobre a área da pesquisa, além de ser um método planejado que ajuda a responder uma pergunta específica. Portanto, artigos publicados em um banco de dados, a partir de estudos originais, são as fontes de um estudo de bibliometria.

A pergunta de pesquisa que norteou o presente trabalho é; Como está sendo apresentada a evolução do campo de estudo sobre a impressão em 3D de tecidos e órgãos a partir de células vivas, quais produtos e equipamentos foram utilizados ao longo dos últimos anos?

2.1.1 Critérios que direcionam a pesquisa

A elaboração da bibliometria requer uma estratégia, definida pela sequência:

- Seleção do banco de dados - O principal objetivo da pesquisa é conhecer a evolução dos sistemas de impressão 3D na área de tecidos, órgãos e os equipamentos envolvidos, assim sendo, optou-se por utilizar as bases de dados *Web of Science* e *Scopus*.
- Escolha das palavras-chave - Toda a busca nas bases de dados deve ser feita usando palavras em inglês, portanto, para cobrir os sistemas de impressão 3D foi definido o algoritmo: (3D OR "three?dimen*") AND (print* OR bioprint*) OR "additive manufact*" OR

"Rapid Protot*"); para cobrir as pesquisas que envolvem órgãos e tecidos, foi utilizado: (tissue OR organ); para o tipo de componentes biológicos: (bioink OR (hidrogel* OR gel*)); e, finalmente, para definir o modelo de dispositivos do interesse da pesquisa: (mult* AND (head* OR micropip* OR tip OR needle*)); resultando na seguinte frase: (((3D OR "three?dimen*") AND (print* OR bioprint*)) OR "additive manufact*" OR "Rapid Protot*") AND (tissue OR organ) AND (bioink OR (hidrogel* OR gel*)) AND (mult* AND (head* OR micropip* OR tip OR needle*))).

A busca ocorreu em títulos, resumo e palavra-chave. Salienta-se que foram utilizadas as publicações do tipo artigo existentes no banco de dados. Tal busca ocorreu também nas seguintes sub-áreas: *Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED)*, *Social Sciences Citation Index (SSCI)*, *Conference Proceedings Citation Index - Science (CPCI-S)*, *Conference Proceedings Citation Index - Social Science & Humanities (CPCI-SSH)*, *Emerging Sources Citation Index (ESCI)*.

Foram encontradas 21 publicações na *Web of Science* e 7 na *Scopus*. Destas, foram selecionados 15 artigos, seguindo o critério de retirada dos artigos duplicados e leitura dos resumos.

Para a análise dos dados sobre as publicações encontradas, foi utilizado um *script*, mostrado no Anexo A, (BALDAM, 2020), para a linguagem R e a biblioteca Bibliometrix¹ (ARIA; CUCCURULLO, 2017).

O Gráfico 1 mostra o volume anual de produções de literaturas referente ao assunto. São usados indexadores² para avaliar a quantidade e qualidade das publicações. A análise das publicações encontradas considera três indexadores, h, g e m.

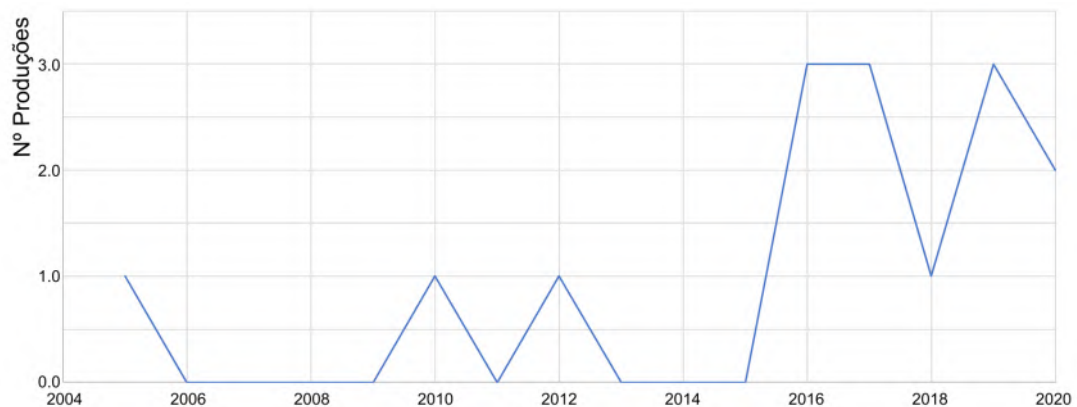
Na Tabela 1 é possível avaliar as publicações de maior relevância na área da pesquisa, assim como as datas de início destas.

Na Tabela 2 é apresentado o *ranking* das revistas de acordo com o método *Bradford's Law*³, o qual avalia em função de número de publicações e quantidade de vezes que são citadas cada publicação sobre o assunto da pesquisa (NASH-STEWART; KRUESI; MAR, 2012). Nota-se que quatro revistas estão na zona 1, onde se encontram 33% das publicações de maior relevância na área da pesquisa, de acordo com o citado método.

¹ Ferramenta de código aberto para pesquisa quantitativa em cienciometria e bibliometria que inclui todos os principais métodos bibliométricos. <https://www.bibliometrix.org/>

² <https://biblioteca.pucrs.br/apoio-a-pesquisa/apoio-a-pesquisa-e-publicacao/bibliometria/indice-h/>

³ Lei de Espalhamento de Bradford é uma lei de rendimentos decrescentes e dispersão.

Gráfico 1 – Publicações referentes ao assunto da pesquisa até 2020

Fonte: Autoria própria (2022).

Tabela 1 – Revistas de maior impacto na área da pesquisa na data em que foi realizada a pesquisa bibliométrica - 2020.

Fonte	Índice			Total de Citações	NP	Início
	h	g	m			
Biofabrication	2	2	0.4	92	2	2016
Acta Biomaterialia	1	1	0.25	22	1	2017
Advanced Materials	1	1	0.090909091	122	1	2010
Biomaterials	1	1	0.25	72	1	2017
Biomedical Microdevices	1	1	0.2	44	1	2016
Biomedical Physics & Engineering Express	1	1	0.25	8	1	2017
Biotechnology & Bioengineering	1	1	0.5	1	1	2019
Journal Of Micromechanics & Microengineering	1	1	0.111111111	226	1	2012
Materials & Design	1	1	0.333333333	21	1	2018
Materials Letters	0	0	0	0	1	2020
Materials Science & Engineering C-Materials For Biological Applications	1	1	1	1	1	2020
Materials Today Chemistry	1	1	0.5	13	1	2019
Medical Physics	1	1	0.2	24	1	2016
Rapid Prototyping Journal	1	1	0.0625	90	1	2005

Fonte: Autoria própria (2022).

No Gráfico 2 é mostrado o número de artigos publicados em cada país. Observa-se que a Polônia e Itália possuem os maiores números de publicações, seguidos do Canadá, Coreia do Sul, Reino Unido e Estados Unidos.

Por outro lado, é possível verificar os números de citações por artigo para cada país e observa-se que, apesar de maior número de publicações, a Polônia está em uma colocação mediana, Gráfico 3.

Para complementar o conteúdo pesquisado e cobrir os assuntos referentes às categorias de dispositivos de impressão 3D, bombas peristálticas e piezoelétricas, foi efetuado uma pesquisa nos métodos tradicionais, assim como algumas patentes.

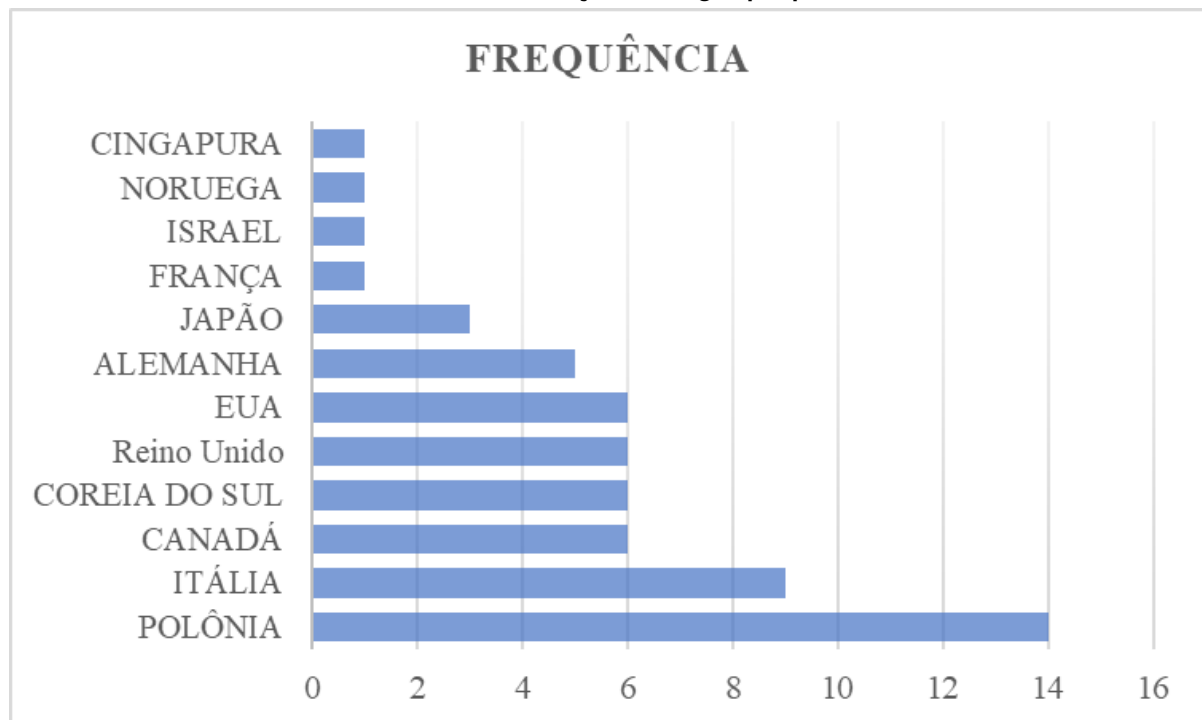
Tabela 2 – *Bradford's Law*.

FONTE	Pos	Freq	Freq Acum	Zona
Biofabrication	1	2	2	1
Acta Biomaterialia	2	1	3	1
Advanced Materials	3	1	4	1
Biomaterials	4	1	5	1
Biomedical Microdevices	5	1	6	2
Biomedical Physics & Engineering Express	6	1	7	2
Biotechnology & Bioengineering	7	1	8	2
Journal of Micromechanics & Microengineering	8	1	9	2
Materials & Design	9	1	10	2
Materials Letters	10	1	11	2
Materials Science & Engineering C-Materials For Biological Applications	11	1	12	3
Materials Today Chemistry	12	1	13	3
Medical Physics	13	1	14	3
Rapid Prototyping Journal	14	1	15	3

Fonte: Autoria própria (2022).

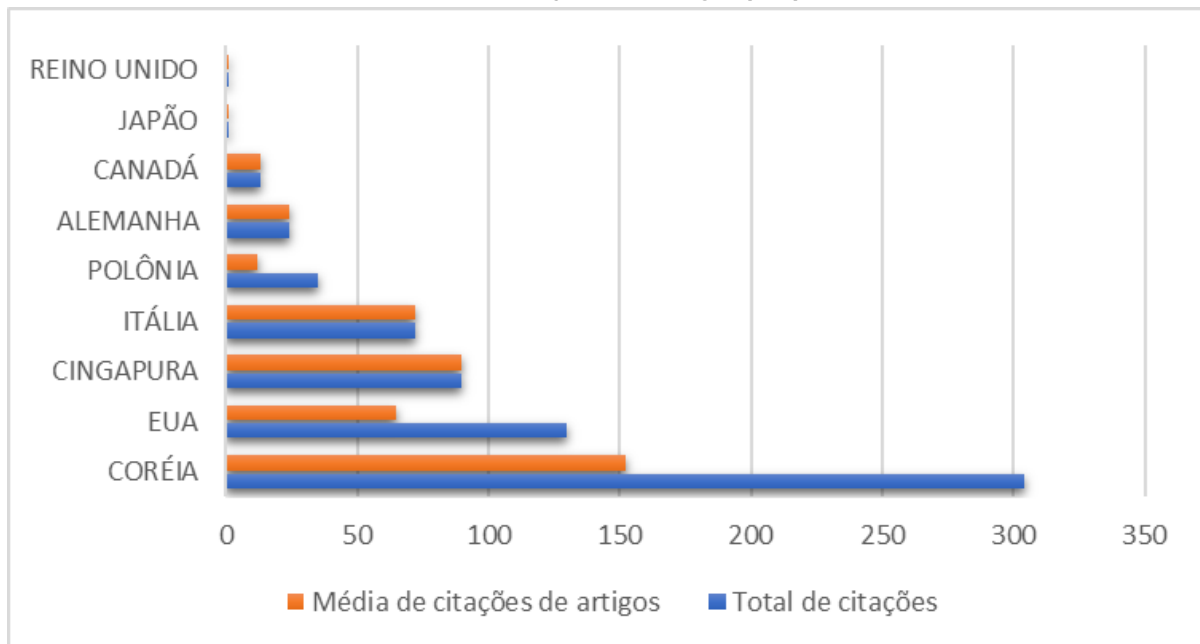
Nas seções e subseções deste capítulo, serão listados alguns trabalhos referente a impressão de tecidos buscando o foco nos equipamentos, além daquelas obtidas pelo método da bibliometria.

Gráfico 2 – Produção de artigos por país.



Fonte: Autoria própria (2022).

Gráfico 3 – Citações dos artigos por país.



Fonte: Autoria própria (2022).

2.2 Manufatura aditiva

Segundo Schubert, Langeveld e Donoso (2014), em 1620, o filósofo inglês Francis Bacon afirmou que a imprensa, as armas de fogo e a bússola náutica, mudariam o mundo para sempre, sendo o início do mundo moderno. Os autores citam que a Impressora Gutenberg, imprimia impressionantes 3500 páginas por dia, tornando-se a primeira linha de montagem de produção em massa. A partir daí, novas técnicas de impressão foram surgindo, podendo ser citadas a litografia (uma placa usada para transferir para o papel a imagem de uma página inteira), matricial, *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation* (LASER), jato de tinta (transfere tinta para o papel) e impressão digital (transfere uma imagem digital para uma superfície de impressão), entre outras. A característica comum desses métodos é que o resultado é uma imagem bidimensional.

No início da década de 80, do século passado, Hull (1984) propôs a manufatura aditiva, denominada prototipagem rápida, descrita por ele como estereolitografia, do inglês Estereolitografia - *Stereolithography* (STL), ou a impressão de camadas sucessivas de material, umas sobre as outras, para criar um objeto em três dimensões, desta forma se popularizando o termo "impressão 3D". O formato STL se tornou um padrão e é utilizado para armazenar e transferir arquivos digitais de objetos em três dimensões (SCHUBERT; LANGEVELD; DONOSO, 2014).

Novas técnicas foram surgindo e hoje é possível encontrar impressoras 3D em vários seguimentos, como, por exemplo, na indústria mecânica (KHAING; FUH; LU, 2001), alimentos (TAN *et al.*, 2018), eletrônica (KO *et al.*, 2007), etc., porém um setor que tem o foco de muitos pesquisadores é o da saúde, já que há grande demanda por órgãos e tecidos nas diversas áreas da medicina e também por auxiliar sobremaneira no planejamento de cirurgias, principalmente as ortopédicas (MENDONÇA *et al.*, 2018). Vale ressaltar que, após a patente do processo FDM ter caído em domínio público em 2009, houve uma explosão no desenvolvimento destes dispositivos, além dos movimentos de "códigos livres", que licenciam tantos os modelos mecânicos quanto os *softwares*, que contribuíram para alavancar a tecnologia.

2.2.1 Processos de manufatura aditiva

Volpato (2017) menciona os seguintes processos de manufatura aditiva:

- Processos de MA por fotopolimerização em cuba: utiliza resinas polimerizáveis em estado líquido para obter objetos solidificados através da irradiação de luz visível ou Ultravioleta (UV).
- Processos de MA por extrusão de material: depositam material fundido ou pastoso, através de um orifício calibrado, que se solidifica por resfriamento ou por catalisação.
- Processos de MA por jateamento de material, os quais possuem duas abordagens:
 - Jato de tinta contínua (*continuous inkjet* – CIJ): um líquido é bombeado através de um orifício formando um jato. Devido à tensão superficial e do efeito da perturbação periódica (trem de pulsos) gerada neste fluxo, o jato é dividido em micro gotas e espaçadas de forma uniforme. Através de um sistema de deflexão binário, por ação de um eletrodo, as micro gotas são carregadas eletricamente ou não, as micro gotas carregadas são atraídas pelo substrato (por exemplo, papel), enquanto as não carregadas são desviadas para um sistema de recirculação de tinta.
 - Jato de tinta sob demanda (*drop on demand* – DOD): o dispositivo forma uma micro gota apenas quando é alimentado por um sinal elétrico proveniente do sistema de controle, que, então, ativa um elemento térmico ou piezoelétrico. No caso do elemento térmico, o fluido se aquece rapidamente provocando

a sua evaporação, criando uma bolha de vapor que se expande gerando a micro gota. Normalmente é utilizada água como solvente da tinta, limitando o tipo de polímero empregado (VANHORN; ZHOU, 2016), enquanto o elemento piezoelétrico, quando recebe o impulso, se deforma alterando rapidamente o volume, forçando a expulsão do material em forma de micro gotas.

- Jateamento de aglutinante: um agente aglutinante líquido é seletivamente depositado para unir materiais em pó.
- Fusão de leito de pó, possui duas abordagens:
 - Processo de MA por fusão em leito de pó não metálico: através da incidência de um feixe de LASER, com comprimento de onda adequado, uma fina camada de polímero em pó é aquecida provocando a fusão das partículas vizinhas. Assim que finalizada a exposição de toda a camada ao *laser*, nos pontos adequados, uma nova camada de pó é depositada, repetindo o processo, até a finalização do objeto. Para cada camada, o *laser* incide em pontos de forma adequada a construir a superfície da fatia referente àquela camada.
 - Processo de MA por fusão de leito de pó metálico utilizando LASER: de forma idêntica ao processo anterior, porém, utilizando *laser* de maior potência ou um feixe de elétrons, também utilizando materiais metálicos, como: alumínio, aço, aço inox, titânio. A superfície é varrida pelo *laser*, provocando a fusão das partículas do metal entre si e entre a camada anterior (KHAING; FUH; LU, 2001).
- Adição de lâminas: lâminas recortadas de material são unidas (coladas) para formar um objeto
- Deposição com energia direcionada: energia térmica obtida por LASER é usada para fundir materiais à medida que estes são depositados.

2.3 Bioimpressoras

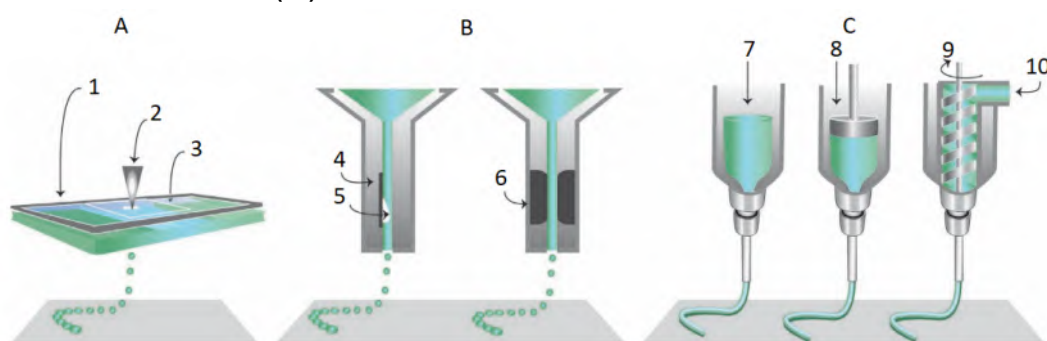
O termo bioimpressoras tornou-se popular entre os pesquisadores para descrever equipamentos de manufatura aditiva com o propósito específico de depositar materiais biocompatíveis e células vivas, de modo a construir estruturas tridimensionais, conhecidas no meio médico

como *scaffolds*, que suportem e permitam o desenvolvimento dessas células para a construção de mecanismos vivos, tecidos ou órgãos (MIRONOV *et al.*, 2003).

É razoável afirmar que universidades com capacidade para desenvolver suas próprias impressoras nem sempre as publicam, sejam por razões mercadológicas, detenção da tecnologia ou por não ser o foco principal de seus estudos, trazendo com isso dificuldades em listar muitos dos modelos e técnicas em desenvolvimento.

Várias técnicas têm sido estudadas, Malda *et al.* (2013) mostra as três principais, transferência por indução a LASER, impressão por jato de tinta e dispensação robótica, visto na Figura 1. Nesta última, é possível ver os dispositivos usados na maioria das bioimpressoras.

Figura 1 – Abordagens de biofabricação utilizando *Bioink* – Em (A) Transferência Direta Induzida por LASER, observa-se: (1) Camada absorvente de energia laser, (2) Pulso laser e (3) Lâmina de doador; Em (B) Impressão por Jato de tinta, observa-se: (4) Aquecedor, (5) Bolha de vapor, (6) Elemento Piezoelétrico; E em (C) Dispensação Robotizada, observa-se: (7) Ar comprimido, (8) Pistão, (9) Parafuso extrusor e (10) Entrada de biotinta.



Fonte: Adaptado de Malda *et al.* (2013).

Cada dispositivo tem suas particularidades e normalmente são escolhidos em função do biomaterial a ser extrudado. Schlegel (2018) mostra dois dispositivos e sugere que são os mais adequados para as diferentes composições usando colágeno, Figura 2.

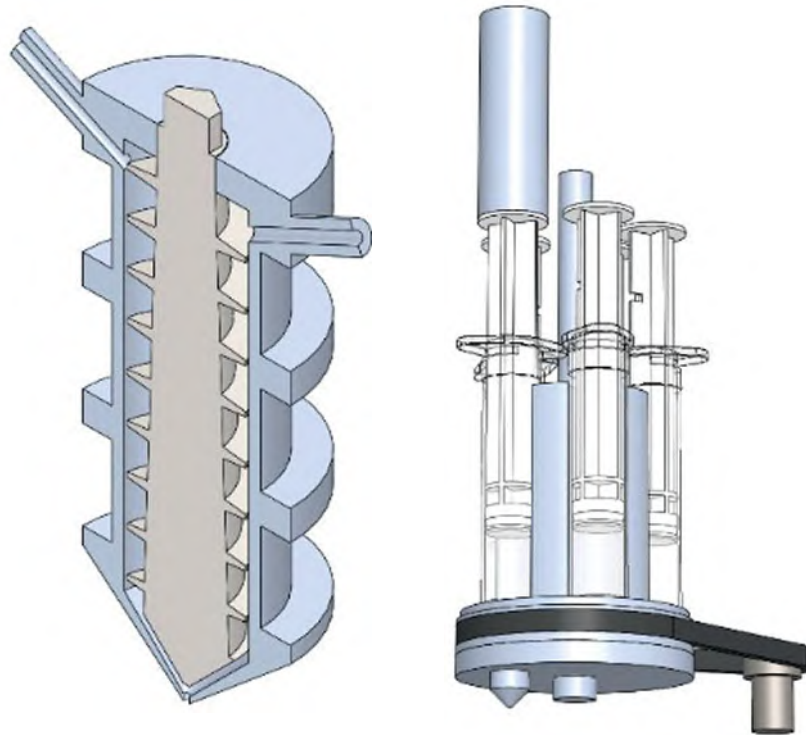
Na mesma linha de pesquisa, Lee *et al.* (2015) também utiliza seringas para demonstrar a deposição de colágeno e gelatina como material de sacrifício para a construção de micro canais vasculares. A Figura 3 ilustra o método. A gelatina é removida aquecendo a 37 °C.

Em seus estudos, Roehm e Madhally (2017) utilizaram seringas e agulhas hipodérmicas descartáveis, adaptando uma impressora de baixo custo para depositar hidrogel composto de gelatina e quitosana resfriada, a qual gelifica espontaneamente à temperatura fisiológica.

Fan *et al.* (2017) relata o desenvolvimento de um dispositivo extrusor com duas seringas e agulhas descartáveis, adaptado a uma impressora de baixo custo, com o intuito de permitir os estudos de biotintas desenvolvidas na Universidade Estadual Wayne, em Detroit, Michigan, EUA.

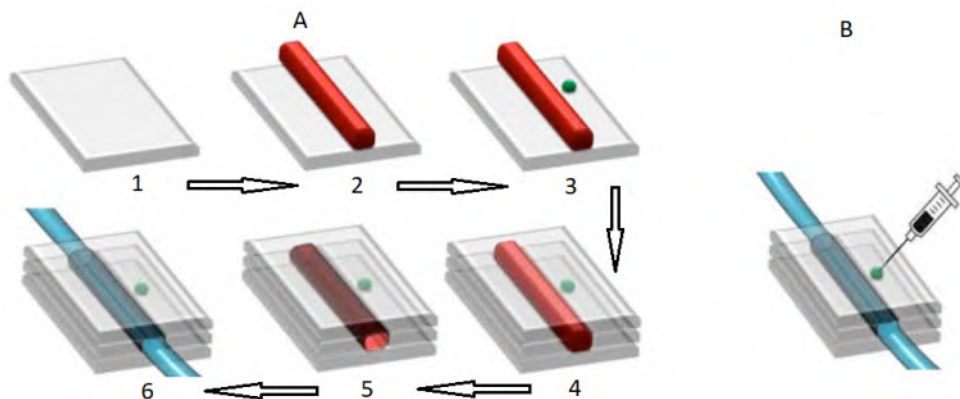
Figura 2 – Dispositivos Sugeridos por Schlegel (2018).

(a) Extrusão por parafuso. (b) Troca automática usando seringa.



Fonte: Adaptado de Schlegel (2018).

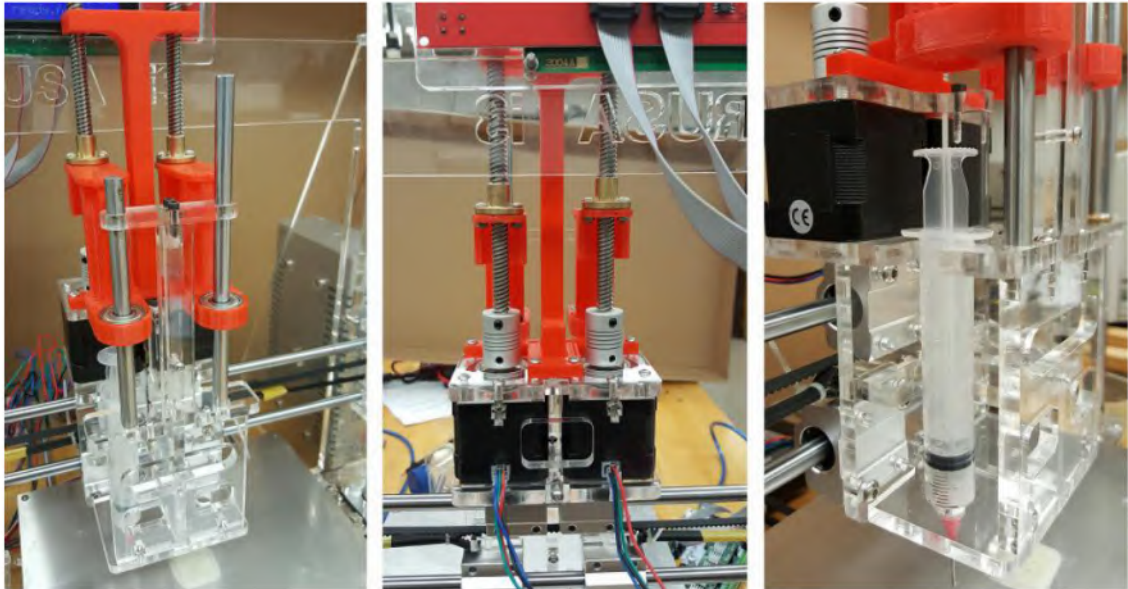
Figura 3 – Método para criação de micro vasos, (LEE *et al.*, 2015) – Em (A) o método consiste em depositar as camadas de colágeno intercalando um "fio" de gelatina e células-tronco de glioma (*glioma stem cells* (GSC)). Em (B) a alternativa de injetar GSC depois de finalizado o processo com o colágeno e a gelatina.



Fonte: Adaptado de Lee *et al.* (2015).

A Figura 4 mostra o dispositivo construído em acrílico, o qual suporta e movimenta duas seringas utilizando dois motores de passo NEMA 17.

Figura 4 – Dispositivo com dois extrusores.



Fonte: Adaptado de Fan *et al.* (2017).

2.4 Biomateriais

No processo de fabricação manual de tecidos, é aplicado um substrato sobre uma base, que pode ser uma placa de Petri ou de poços. Em seguida, mantido em ambiente controlado, são depositadas células vivas, assim como os nutrientes necessários, o qual possibilita e dá suporte à vida das células. Desta forma são criados pequenos modelos, os quais dependem da célula depositada e dos produtos adicionais que as levará a crescer um determinado tecido. Teoricamente os mesmos biomateriais podem ser utilizados no processo automatizado, porém, a bioimpressão requer que haja sustentação das camadas superiores pelas inferiores, o que demanda resistência mecânica suficiente para a aplicação da nova camada.

Com o avanço do uso da impressão 3D para estudos de crescimento de tecidos vivos, há demanda de novos produtos, além dos já utilizados em ensaios convencionais.

Segundo Peppas *et al.* (2006) há uma explosão de avanços na ciência dos materiais estruturados, assim como, nas características de nanomateriais, com grande variedade de estruturas químicas e propriedades que permitem o controle preciso da morfologia e arquitetura molecular, permitindo usos de polímeros para aplicações biológicas. Em seu artigo, Peppas *et al.* (2006), utiliza polímeros hidrofílicos e, especialmente, suas formas reticuladas, conhecidas

como hidrogéis, afirma que são uma classe de biomateriais que demonstraram grande potencial para aplicações biológicas e médicas.

2.4.1 Hidrogéis de polímeros naturais

Em geral, os hidrogéis de fontes naturais podem ser derivados de polímeros, como colágeno, Ácido Hialurônico (AH), fibrina, alginato, agarose e quitosana (LEE; MOONEY, 2012). Dependendo de sua origem e composição, vários polímeros naturais têm utilidades e propriedades específicas.

Muitos polímeros naturais, como colágeno, AH e fibrina, são derivados de vários componentes da matriz extracelular de mamíferos. O colágeno é a principal proteína da matriz extracelular dos mamíferos, o AH é um sacarídeo encontrado em quase todos os tecidos animais (LEE; MOONEY, 2012) e o alginato e agarose são sacarídeos derivados de fontes de algas marinhas.

As vantagens dos polímeros naturais incluem baixa toxicidade e alta biocompatibilidade. Colágeno e outros polímeros à base de proteína derivados de mamíferos são matrizes eficazes para o crescimento celular porque contêm muitos domínios de sinalização celular presentes na matriz extracelular *in vivo*. Os géis de colágeno podem ser criados por meios naturais, sem modificações químicas. No entanto, em muitos casos, esses géis são mecanicamente fracos (PEPPAS *et al.*, 2006).

O alginato é um biomaterial que encontrou inúmeras aplicações na ciência biomédica e na engenharia devido às suas propriedades favoráveis, incluindo biocompatibilidade e facilidade de gelificação. Os hidrogéis de alginato têm sido particularmente atraentes na cicatrização de feridas, administração de drogas e aplicações de engenharia de tecidos, uma vez que esses géis retêm semelhanças estruturais com as matrizes extracelulares nos tecidos e podem ser manipulados para desempenhar vários papéis críticos (LEE; MOONEY, 2012).

A agarose é outro tipo de sacarídeo de algas marinhas, mas, ao contrário do alginato, forma géis termicamente reversíveis. A estrutura de gel proposta é composta por feixes de hélices duplas associadas e as zonas de junção consistem em agregação de múltiplas cadeias. A estrutura física dos géis pode ser controlada principalmente pelo uso de uma gama de concentrações de agarose, que resulta em vários tamanhos de poros. Os poros grandes e a baixa rigidez mecânica dos géis em baixas concentrações de agarose podem permitir a migração e proliferação de células, e esses fatores afetam o crescimento de neurites *in vitro*. A quitosana foi covalentemente ligada aos géis de agarose para incorporar carga aos géis, e isso também

contribuiu significativamente para o crescimento da neurite. Os peptídeos de adesão celular também foram acoplados covalentemente para aumentar a interação com as células (LEE; MOONEY, 2001).

2.4.2 Hidrogéis de polímeros sintéticos

Lee e Mooney (2001) relatam em seu artigo alguns polímeros sintéticos e suas características, dentre eles, afirma que os ácidos acrílicos e seus derivados são os hidrogéis sintéticos mais estudados. O 2-Hidroxietilmetacrilato (HEMA) reticulado é hidroliticamente estável. A permeabilidade e a hidrofiliidade desses géis dependem dos agentes de reticulação. O HEMA tem sido usado para artefatos oftálmicos, incluindo lentes de contato, bem como em muitas aplicações de entrega de drogas.

Os géis HEMA não são degradáveis em condições fisiológicas. No entanto, géis de HEMA modificados com dextrana foram sintetizados e relatados como degradáveis por enzima, (LEE; MOONEY, 2001).

O polímero N-isopropilacrilamida (PNIPAAm) é potencialmente muito atraente para aplicações de engenharia de tecidos, pois exibe comportamento de transição de fase acima da Temperatura de Solução Crítica Mais Baixa - *Lower Critical Solution Temperature* (LCST). A LCST de PNIPAAm na água é de aproximadamente 32 °C e podem ser combinados com a temperatura corporal por copolimerização. Portanto, o uso de PNIPAAm e seus copolímeros na engenharia de tecidos seria muito benéfico, pois pode-se facilmente preparar uma solução mista de células e o polímero em temperatura ambiente ou mesmo em um nível inferior de temperatura e injetá-lo no local desejado. Isso resultará na formação de uma construção de célula sólida/polímero à medida que o gel aquece à temperatura corporal, (LEE; MOONEY, 2001).

Outro polímero citado por Lee e Mooney (2001), o *Poly(ethylene oxide)* (POE), foi aprovado pela Administração de Alimentos e Medicamentos - *Food and Drug Administration* (FDA) para várias aplicações médicas devido à sua biocompatibilidade e baixa toxicidade. Foi estudado para o uso como: preparação de conjugados biologicamente relevantes, modificação de superfície de biomateriais e indução de fusão da membrana celular. POE em si é muito hidrofílico e pode ser sintetizado por polimerização aniônica ou catiônica de óxido de etileno. Os géis de POE podem ser preparados por fotopolimerização por UV. O Álcool Vinílico (PVA), polifosfazeno e peptídeos também são citados na sua obra como sendo importantes polímeros para a engenharia de tecidos.

Kerscher *et al.* (2017) demonstram o crescimento de tecido cardíaco humano através da deposição de células pluripotentes e hidrogel de Gelatina Metacrilóil (GelMA), o qual substitui o (Etilenoglicol)-fibrinogênio (PEG-F), além de serem amplamente utilizadas para a impressão, e obtêm rigidez suficiente para mantê-las com alta viabilidade celular⁴ em menos de 1 minuto à luz ambiente. Cita que os tecidos impressos com esta combinação de biomateriais, são capazes de se contraírem espontaneamente a partir do oitavo dia de diferenciação⁵, com sincronidade, frequência e velocidade de contração aumentando ao longo do desenvolvimento do tecido.

Outra publicação de igual importância para os estudos com bioimpressão, detalha a formulação de biotinta com alginato, cloreto de cálcio, água deionizada e gelatina (DING; TOURLOMOUSIS; CHANG, 2017). Também relata um método de armazenagem e impressão usando a biotinta desenvolvida, carregada e não carregada por células.

Outro biomaterial em destaque para bioimpressão de tecidos é o alginato, um copolímero extraído de algas marrons (Phaeophyceae), *Laminaria hyperborea*, *Laminaria digitata*, *Laminaria japonica*, *Asco-phyllum nodosum* e *Macrocystis pyrifera* (LEE; MOONEY, 2012), por serem biocompatíveis, solúveis em água, sendo produzidos mais de 200 tipos diferentes. Uma solução de cloreto de sódio e alginato permite o encapsulamento de drogas e proteínas, que são liberadas lentamente após a adição de surfactantes. Hidrogéis preparados a partir deste derivado de alginato exibiram estabilidade, mantiveram a forma, a longo prazo em meio aquoso (LEE; MOONEY, 2012).

Yamada *et al.* (2016) demonstram o uso de Plasma Rico em Plaquetas (PRP) para a reparação de cartilagem e preenchimento de defeitos condrais em um grupo de equinos. A técnica consistiu em introduzir PRP e trombina liofilizada em uma lesão condral de 15 mm de diâmetro na tróclea medial femoral dos membros pélvicos direito. Os resultados publicados demonstram eficácia do tratamento, porém não utilizam bioimpressão. Há, no entanto, expectativa de algum resultado satisfatório ao se utilizar PRP e trombina para a construção de cartilagens.

Uma abordagem de bioimpressão é apresentada por Costantini *et al.* (2017) para a fabricação de tecido muscular esquelético artificial possuindo morfologias funcionais. É baseada em uma cabeça de impressão com tecnologia microfluídica, utiliza uma extrusora de agulhas coaxiais para depositar hidrogel de fibras carregadas com células precursoras musculares. Utilizando um biopolímero semissintético fotocurável PEG-F, os autores formularam uma biotinta

⁴ A viabilidade celular é uma medida da proporção de células vivas e saudáveis dentro de uma população. <https://www.cellsignal.com/science-resources/cell-viability-and-survival>

⁵ Técnica que consistem em utilizar diferentes aditivos químicos e medicamentosos para fazer crescer diferentes tecidos a partir de células tronco.

customizada encapsulando células compostas por hidrogel de fibras alinhadas. Após 3 a 5 dias de cultura, os mioblastos começaram a migrar e se fundir, formando miotubos multinucleados dentro das fibras.

Em Prestwich *et al.* (2010), os autores demonstram os métodos e resultados de impressão com hidrogéis de Matriz Extracelular Semissintética (sECM), com biomacromônios-tiol modificados, derivados de HA, gelatina e Nanopartículas de Ouro (AuNP) por extrusão de géis celularizados e não celularizados em construções de anéis celulares empilhados. Ao imprimir um anel celularizado envolto em géis de suporte removíveis e não celular, sugerem que a impressão de vasos, estruturas de dutos e cavidades ocas é viável. Uma característica importante do tecido vivo é sua capacidade de remodelar seu ambiente. Após 4 semanas em cultura, os fibroblastos remodelaram o AuNP-sECM temporário e secretaram uma Matriz Extracelular (ECM) rica em colágeno endógeno. Desta forma, as células transformaram uma matriz provisória sem organização celular em um protótipo de tecido biológico.

Geng *et al.* (2005) descrevem o método para obtenção de um gel de quitosana, tendo como ingredientes quitosana e ácido acético, o qual coagula em contato com cloreto de sódio. Relata o desenvolvimento de um sistema composto de duas seringas dotadas de agulhas. Desta forma, os biomateriais são depositados sobre uma base e construído o *scaffold*. Depois de um processo de limpeza com água destilada, etanol e água deionizada, o *scaffold* foi preenchido com células-tronco mesenquimais da coluna de um suíno e incubada, relatando a eficiência, reprodutibilidade e flexibilidade. Comenta sobre o uso de ar comprimido e acionamento mecânico para o movimento do êmbolo das seringas.

O uso de uma biotinta composta de fibrina, alginato e genipina que é impresso ao lado de um reticulado de Cloreto de Cálcio (CaCl_2), quitosana e trombina, é descrito em Lee *et al.* (2019), onde os autores depositam células de Glioblastoma Multiforme (GBM). Alegam que o método de impressão em três dimensões permite melhor avaliação do crescimento dos tumores no sistema nervoso central e no cérebro, assim como os efeitos de drogas, radioterapias e quimioterapias, reduzindo o custo com os testes e otimizando resultados de novos medicamentos.

Um estudo com células mesenquimais, alginato, hidroxiapatita, sulfato de condroitina e fosfato de betatricalcio como elementos principais, demonstra a construção e crescimento de tecido cartilaginoso com transição gradiente da cartilagem para o osso subcondral. Utilizam uma cabeça de impressão com tecnologia microfluídica que tem a capacidade de misturar e

controlar a quantidade dos biomateriais de forma a garantir o gradiente de células e materiais adequado para esse tipo de tecido (IDASZEK *et al.*, 2019).

Em Shim *et al.* (2011), um sistema de bioimpressão é validado usando hepatócitos primários de rato e uma linha celular de pré-osteoblasto MC3T3. Os autores utilizaram como biomateriais sintéticos o caprolactona (PCL) e Ácido Lático-co-ácido Glicólico (PLGA) misturados a razão 1:1, e como biomateriais naturais o AH, gelatina e solução de atelocolágeno, hialuronato de sódio em pó, sal de sódio de ácido hialurônico e água deionizada, para produzir a biotinta e imprimir o suporte com a mistura PCL/PLGA em uma bioimpressora de três eixos, contendo múltiplos cabeçotes, cada um com determinado conteúdo sendo depositado sobre a base. A mistura de PCL e PLGA deve ser aquecida a 120 °C para ser extrudada e resfriada a 37 °C logo após a extrusão, o que permite que a gelatina permaneça na forma líquida e preencha todos os espaços do *scaffold* e em seguida é resfriado para a temperatura ambiente, 22 °C, que faz com que a gelatina se solidifique mantendo a estrutura estável e o restante dos biomateriais no lugar desejado.

Shim *et al.* (2012) utilizam um sistema de construção de tecido/órgão com várias cabeças, que supostamente é o mesmo da publicação anterior, para dispensar biomaterial termoplástico e hidrogel com propriedades reológicas completamente diferentes, para a bioimpressão de tecido osteocondral. Afirmam que a largura da linha, posição e controle de volume das soluções de PCL e alginato são ajustáveis. Declaram que as construções 3D carregadas de células duplas consistindo de osteoblastos e condrócitos foram fabricadas com sucesso, relatando que houve a proliferação das células em questão.

Um *phantom* para estudos de sistemas de aquisição de imagem, como, por exemplo, tomografia computadorizada, foi construído utilizando uma impressora por extrusão de material e imagens de ressonância magnética, a partir de cera gel transparente como material de base, pó de Dióxido de Titânio (TiO₂) como ingrediente de dispersão e pó de grafite como ingrediente de absorção, misturados nas proporções necessárias para simular a densidade capturada pelo sistema de aquisição de imagem, demonstrando assim, a capacidade de simular o cérebro humano e heterogeneidades estruturais do tecido. Também foi demonstrado o potencial para imitar processos fisiológicos através da criação de um *phantom* de cabeça de rato com vasculatura embutida (DONG *et al.*, 2015).

Attalla, Ling e Selvaganapathy (2016) descrevem a construção de um sistema híbrido de impressão a jato de tinta e eletrofiação⁶ que pode ser usado para fabricar tecidos de cartilagem.

A eletrofiação de fibras de PCL foi alternada com a impressão a jato de tinta de condrócitos elásticos de coelho, suspensos em um hidrogel de fibrina-colágeno para fabricar tecido contendo cinco camadas e total de 1 mm de espessura.

Os condrócitos sobreviveram dentro da construção híbrida impressa com mais de 80% de viabilidade na primeira semana após a impressão. As células proliferaram e mantiveram suas propriedades biológicas básicas nas construções em camadas impressas e as construções fabricadas formaram tecidos semelhantes à cartilagem, (ATTALLA; LING; SELVAGANAPATHY, 2016) .

A impressão de uma construção carregada de células e sua aplicação à engenharia de tecido hepático usando a tecnologia de impressão 3D, por meio de um sistema de construção de tecido ou órgão com várias cabeças, é demonstrado por Lee *et al.* (2016). PCL foi usada como material de estrutura, uma biotinta de colágeno contendo três tipos diferentes de Células-hepatócitos (HCs), células endoteliais da veia umbilical humana e fibroblastos de pulmão humano, foram infundidas nos canais da estrutura para induzir a formação de redes semelhantes a capilares e crescimento de células hepáticas.

A partir de um sistema misto de impressão por extrusão de material e eletrofiação, os autores utilizaram gelatina isolada de pele de porco e 2,2,2-trifluoretanol ($C_2H_3F_3O$) (TFE) como solvente, foi usada para o processo de eletrofiação em três concentrações da solução: 3%, 6% e 9% em peso de gelatina em TFE, um complexo Osseína-hidroxiapatita (OHC) que contém osteocalcina e colágeno tipo I, para construir *scaffolds* para cartilagem e osso subcondral. Resultados de testes de tração comprovaram a estabilidade da estrutura (RAJZER *et al.*, 2018).

2.5 Uso de impressoras 3D na área médica

A cultura celular permite estudos em várias áreas, por exemplo, para implante de tecidos, órgãos e estudos de fármacos. Em seus estudos, Swaminathan *et al.* (2019) descrevem o uso de células para construir esferoides de um dado tecido e sugerem que o processo acelera o desenvolvimento de tecidos impressos, bem como demonstram os resultados de crescimento e formação de tecido epitelial bioimpresso em 96 horas.

⁶ <https://policom.ufsc.br/eletrofiacao/>

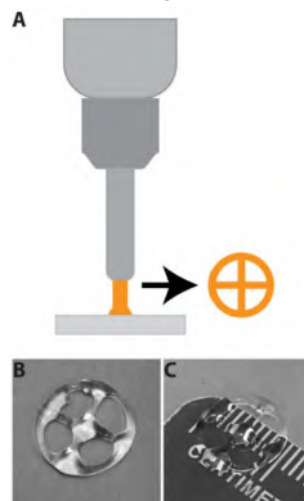
Mazzocchi *et al.* (2019) utilizam uma bioimpressora comercial, Figura 5, para depositar células hepáticas em uma estrutura formada por colágeno Metacrilato COL I, Tiolato HA e água deionizada, mostrada na Figura 6.

Figura 5 – Bioimpressora Allevi 2.



Fonte: Adaptado de Allevi (2019).

Figura 6 – Uma bioimpressora com extrusor de mesa foi usada para imprimir uma estrutura circular com quatro raios (ilustrada em (A), estrutura impressa em (B) e (C)).



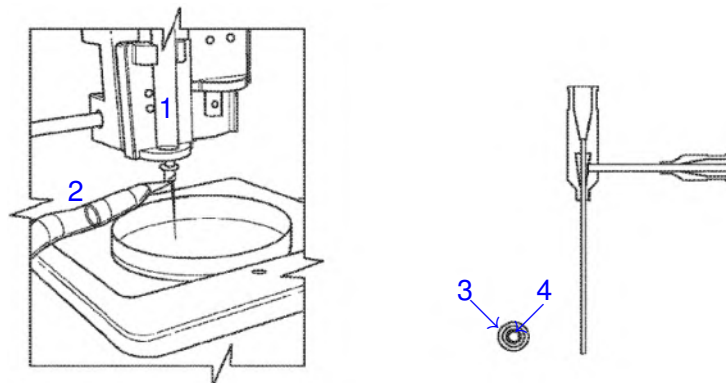
Fonte: Adaptado de Mazzocchi *et al.* (2019).

Na Figura 7 é mostrado o dispositivo desenvolvido e patenteado por Gatenholm (2017), onde se pode ver em (1) o primeiro reservatório, usado para colocar alginato, em (2) o segundo reservatório, usado para armazenar CaCl_2 , em (3) um tubo interno que transporta o alginato até a base onde será impresso e em (4), o segundo tubo, externo, conduz o CaCl_2 até a base fazendo com que se misture ao alginato, causando a gelificação.

Yenilmez *et al.* (2019) utilizam um sistema de extrusor coaxial para depositar biomateriais, adaptado a uma impressora de baixo custo, assim como, ar comprimido e duas eletroválvulas que, ao serem acionadas, injetam ar nos depósitos forçando o biomaterial a ser extrudado pelos tubos, formando uma pequena gota que será depositada sobre a base.

Seu trabalho contribui com a otimização e viabilização do uso desta técnica e deduz que a precisão da deposição de material está vinculada a estabilidade da pressão da linha de ar e do tempo de abertura da válvula.

Figura 7 – Dispositivo para deposição de dois materiais simultaneamente. Em 1: a primeira seringa extruda o material pela agulha interna; em 2: a segunda seringa extruda o material pela agulha externa; em 3: agulha externa e em 4: agulha interna



Fonte: Adaptado de Gatenholm (2017).

Por outro lado, Ozbolat e Yu (2013) afirmam que as bioimpressoras devem ter tamanho reduzido para caberem em ambientes controlados, como, por exemplo, as capelas de fluxo laminar, devem ser construídas para facilitar a esterilização e permitir, ou de preferência, fornecer substâncias biológicas para manter as células em ambiente propício para sua sobrevivência durante o processo de impressão.

Mencionam que as bioimpressoras comerciais podem custar entre US\$ 100.000,00 e US\$ 200.000,00. Em seu artigo, citam alguns fornecedores, os quais estão listados nas subseções deste capítulo.

2.6 Fornecedores e características das bioimpressoras existentes

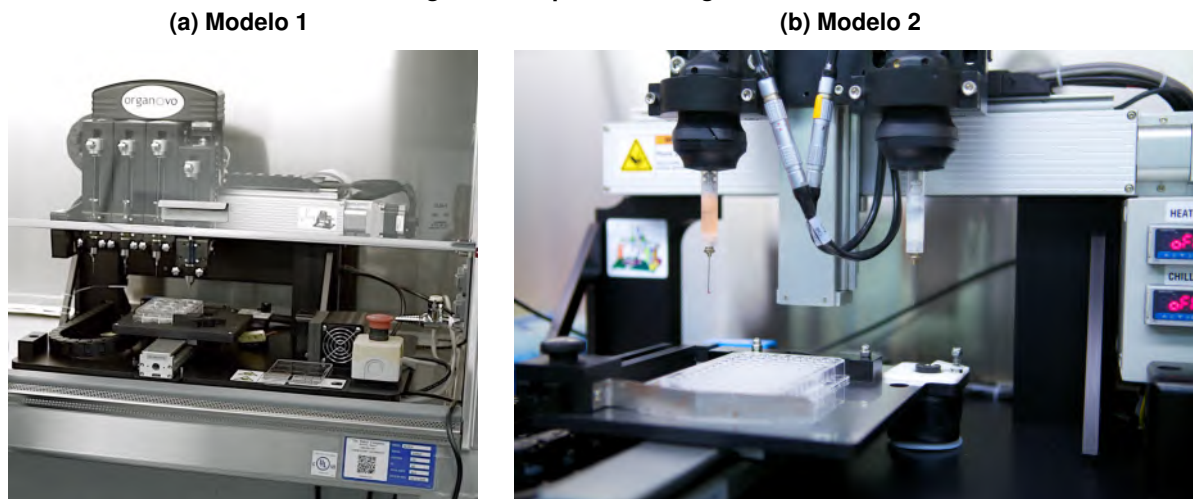
Nesta seção serão apresentados alguns fabricantes e detalhes de seus produtos, cujo objetivo é entender e verificar quais tecnologias são aplicadas nas impressoras comerciais e levantar possíveis modificações que poderiam otimizar o processo de impressão com componentes biológicos.

2.6.1 Organovo

Organovo Inc. (2019), localizada em San Diego, Califórnia, EUA, se declaram pioneiros em um conjunto exclusivo de recursos terapêuticos e em perfis de medicamentos a partir do

uso de sistemas de bioimpressão desenvolvidos pela própria empresa, fornecem serviços de impressão 3D de tecidos e drogas, podem entregar tecidos bons ou doentes para o fim de implantes, ou teste de drogas. A Organovo não vende sua tecnologia. É possível observar alguns modelos de suas impressoras nas fotos fornecidas em seu sítio na internet, como podem ser vistas na Figura 8.

Figura 8 – Impressoras Organovo.



Fonte: Adaptado de Organovo Inc. (2019).

2.6.2 EnvisionTEC

EnvisionTEC Inc (2019), com sedes em Michigan, EUA e Gladbeck, Alemanha, é considerada a empresa líder de mercado e suas máquinas chegam facilmente na cifra de US\$ 200,000.00 (3DPI, 2019). Segundo a empresa, os equipamentos possuem um dispositivo de extrusão exclusivo desenvolvido pelo Centro de Pesquisa de Materiais de Freiburg na Alemanha.

Observa-se na Figura 9, que os sistemas de extrusão são dispositivos com êmbolo que são acionados através de uma linha de pressão pneumática e válvulas de controle, tecnologia bastante difundida e provavelmente em domínio público, no entanto, seus equipamentos são providos de diversos tipos de cabeçotes, como, por exemplo, com conexão para ponteiros para micropipetas, agulhas, LASER, luz UV, cabeçotes aquecidos, resfriados, etc., ou seja, é uma linha de equipamentos completa, ver Anexo B.

Figura 9 – Impressora BioPlotter Starter.



Fonte: Adaptado de EnvisionTEC Inc (2019).

2.6.3 3D Bioprinting

3D Bioprinting Solutions (2019), é um laboratório de pesquisa biotecnológica fundada pela INVITRO, a maior empresa médica privada da Rússia. O laboratório desenvolve e produz bioimpressoras e materiais para bioimpressão 3D, também desenvolve tecnologias inovadoras no campo da biofabricação. A inauguração oficial do Laboratório 3D Bioprinting Solutions ocorreu em 6 de setembro de 2013. Em seu sítio é possível observar a técnica de deposição de biomaterial apoiado por hidrogel, além de apresentarem uma foto de uma bioimpressora 3D, reproduzida na Figura 10, sugerindo a impressão de um coração.

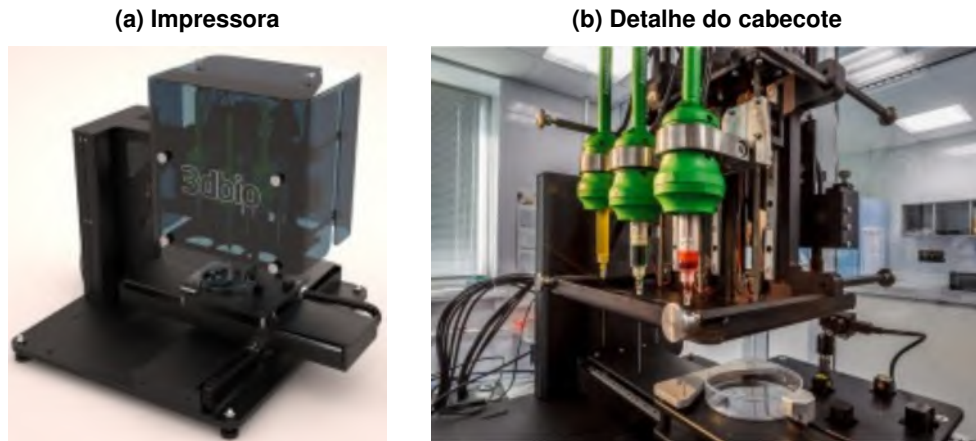
Figura 10 – Impressora BioFab - 4500.



Fonte: Adaptado de 3D Bioprinting Solutions (2019).

Nesta figura não está clara qual a técnica utilizada para a extrusão do material, porém neste mesmo sítio é apresentado um segundo modelo de impressora, mostrado na Figura 11a e mais detalhado na Figura 11b, onde é possível identificar três extrusores do tipo êmbolo.

Figura 11 – Impressora 3DBio.



Fonte: Adaptado de 3D Bioprinting Solutions (2019).

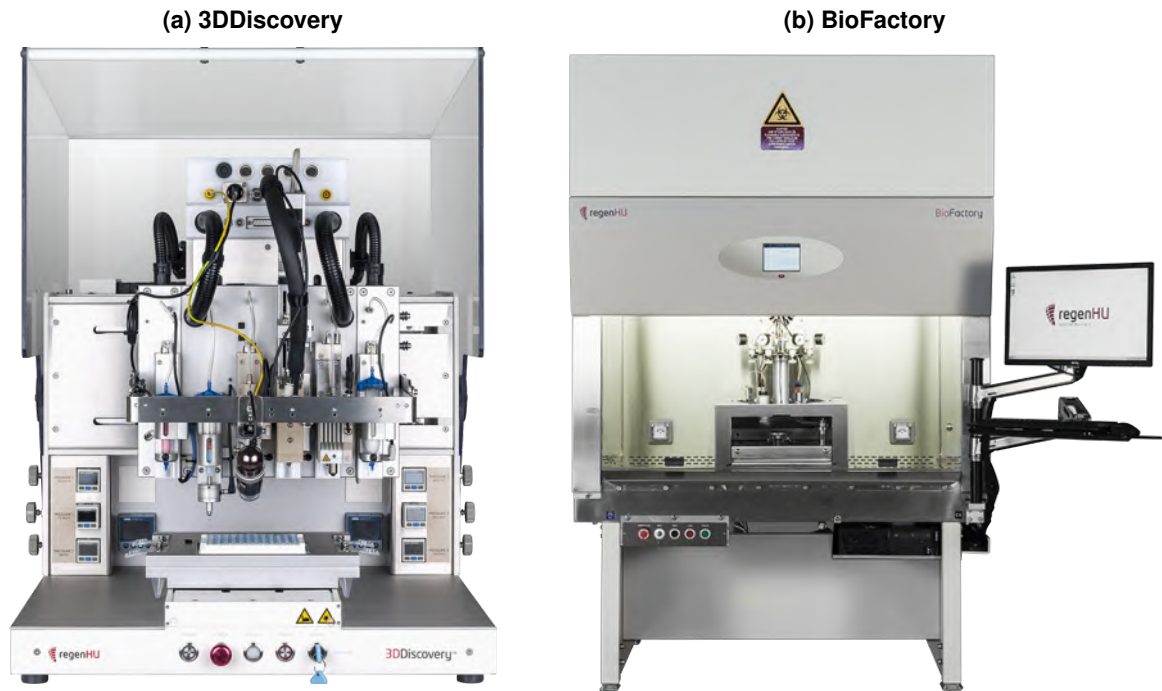
2.6.4 RegenHU

RegenHU LTD. (2019), situada na Suíça, produz equipamentos para bioimpressão, assim como os suprimentos, como, por exemplo, as *bioink* e *osteink*, Anexo C. Quanto aos equipamentos, na Figura 12a e Figura 12b, é possível observar dois modelos, sendo que a 3DDiscovery possui cabeçote para seis dispositivos de diversas tecnologias, nesta figura, pode se observar que os extrusores de material utilizam tecnologia de êmbolo acionados por linha de pressão. Os outros dispositivos que se adaptam no cabeçote podem ser emissores de luz ultravioleta, LASER, extrusor de hidroxiapatita, entre outros.

2.6.5 Cellink

Cellink (2019) é sediada no Estados Unidos e recentemente mudou o nome para Bico Group AB, afirma que está em mais de 50 países, possui três modelos de bioimpressoras do tipo extrusão de biomaterial, sendo que duas delas apresentam pequenas diferenças entre si. As duas são mostradas nas Figura 13a e Figura 13b. Em ambas é possível identificar o sistema de extrusão utilizando a técnica de êmbolos acionados por linha de pressão.

Figura 12 – Impressoras RegenHU.



Fonte: Adaptado de RegenHU LTD. (2019).

Figura 13 – Impressoras Cellink.



Fonte: Adaptado de Cellink (2019).

2.6.6 Breve análise sobre bioimpressoras existentes

Observa-se que os fabricantes estudados são considerados os mais importantes da área, inclusive produzem não só os equipamentos, mas também os insumos, visando a venda vinculada, o que limita o desenvolvimento de novos insumos, como biotintas, estruturas, etc. Poucos fabricantes têm a proposta de troca de cabeçotes ou, até mesmo, múltiplos cabeçotes, limitando a extrusão a alguns produtos.

Não foi possível identificar qual o processo que movimenta o êmbolo de todos os modelos, alguns deixam claro que utilizam ar comprimido, necessitando então, de um compressor adequado para este fim.

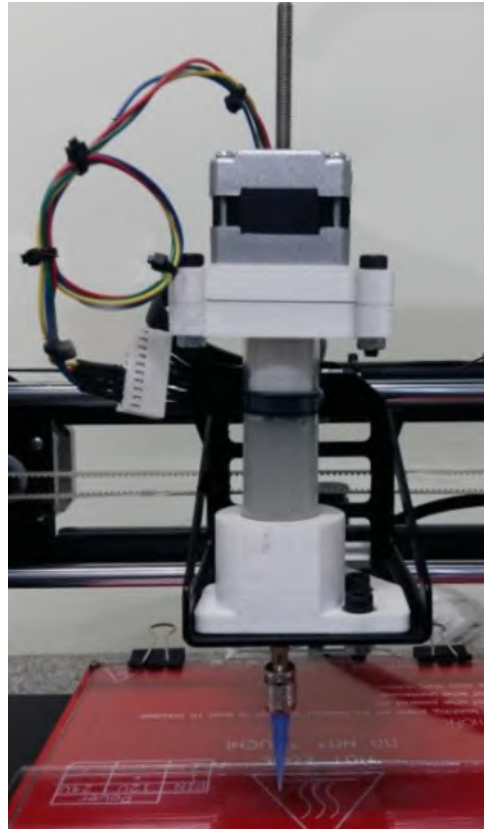
Por outro lado, é razoável afirmar que a tecnologia de extrusão por êmbolo é consolidada, porém, Bociaga *et al.* (2020) afirmam que impressoras que utilizam seringas para extrusão de biomaterial têm qualidade de impressão reduzida quando o reservatório (seringa) assume dimensões maiores que 100 mL, o que impede a impressão de órgãos inteiros, como fígado, rim ou coração. Também levantam uma questão crucial: a deposição de células no fundo do reservatório por decantação. Este problema pode ser resolvido com agitação do biomaterial, mas é difícil de implementar em reservatórios do tipo seringa. Alguns fabricantes já mencionam estruturas em nanômetros para movimentação de biomateriais, mas não trabalham com esse mesmo tipo de extrusão, utilizam LASER ou outro método para depositar o biomaterial, os quais não foram estudados aqui.

2.6.7 Patentes relacionadas

A pesquisa foi expandida para as bases de patentes brasileiras, americanas, europeias e asiáticas, com a finalidade de investigar o estado da técnica nesta área, encontrando as principais e, considerada por este autor, as mais relevantes, listadas a seguir.

O documento BR 102017025903-0 (SANCHEZ *et al.*, 2019), descreve um equipamento de extrusão para impressoras 3D que corresponde ao uso de um motor de passo para o movimento de um êmbolo, que empurra gel/hidrogel ou similares, existente em uma seringa descartável, permitindo depositar em uma base e assim, construir arcabouços em três dimensões. Tal dispositivo possui a limitação do volume da seringa, que deve ser trocada sempre que se esgota o produto, Figura 14.

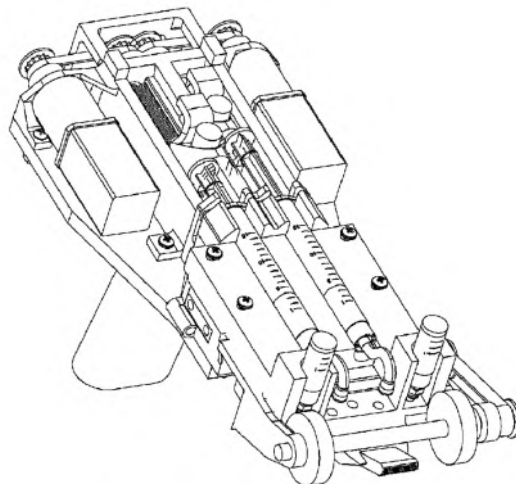
Figura 14 – Cabeçote extrusor da patente BR 102017025903-0.



Fonte: Adaptado de Sanchez *et al.* (2019).

O documento CA 3039553 A1 (AMINI-NIK *et al.*, 2018), descreve um dispositivo de extrusão contendo duas seringas descartáveis de tamanho único em um bloco, movimentadas por um motor de passo para cada seringa. Da mesma forma que o invento descrito no documento anterior, deposita biomaterial em uma base, limitado ao volume da seringa, necessitando recarga toda vez que o produto se esgota, não havendo troca automática, Figura 15.

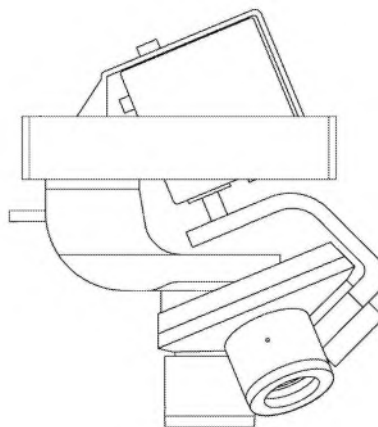
Figura 15 – Diagrama da patente CA 3039553 A1.



Fonte: Adaptado de Amini-Nik *et al.* (2018).

O documento CN 205567632U (SHUNCHENG *et al.*, 2016), descreve um dispositivo de troca automática com três diferentes tipos de bicos extrusores, não especificando quais tipos de bicos. Indica o uso de extrusão de substâncias cremosas provenientes de um segundo dispositivo extrusor através de um tubo único, destinado à fabricação de alimentos com o uso de impressoras 3D. Tal dispositivo não é adequado para o uso com múltiplos biomateriais que necessitem de mistura de diversos produtos somente no ato da deposição sobre a base de impressão, uma vez que o produto é dispensado por um caminho único e proveniente de apenas um reservatório, Figura 16.

Figura 16 – Diagrama da patente CN 205567632U.

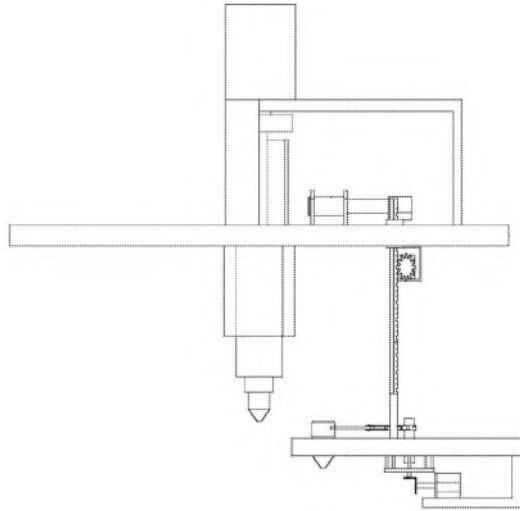


Fonte: Adaptado de Shuncheng *et al.* (2016).

O documento CN 207290945 (SHUAI *et al.*, 2017), descreve um dispositivo com troca automática com múltiplos bicos, dispostos em um disco abaixo da seringa extrusora. Com o uso de um dispositivo de manipulação do bico, o remove do disco e o coloca na saída da seringa, permitindo diferentes padrões de impressão. Indica o uso para fabricação industrial, porém não especifica quais materiais poderiam ser usados para a impressão. Da mesma forma que o anterior, possui apenas um alimentador, não sendo indicado seu uso para biomateriais que necessitem a mistura de diversos produtos somente no ato da deposição sobre a base de impressão, Figura 17.

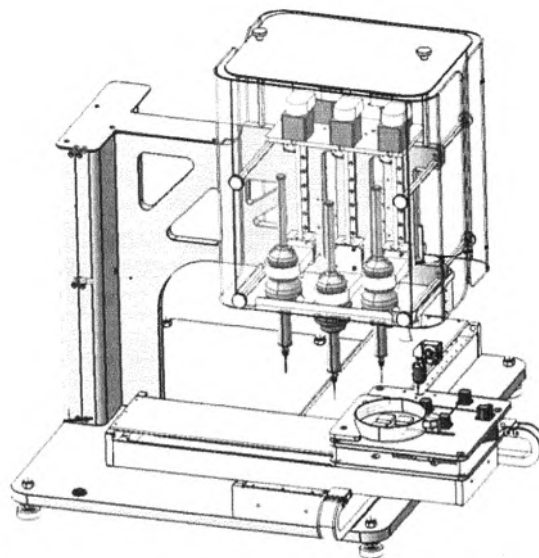
O documento EP 3190171 A1 (MIRONOV *et al.*, 2017), descreve um equipamento que possui múltiplas seringas, cada uma acionada por um motor de passo. Permite depositar diferentes materiais sobre a base de impressão, sendo indicado para depositar biomateriais para a fabricação de tecidos biológicos e órgãos. Tem como característica ser um equipamento grande e de custo elevado, já que possui componentes redundantes para o acionamento das seringas, Figura 18.

Figura 17 – Diagrama da patente CN 207290945.



Fonte: Adaptado de Shuai *et al.* (2017).

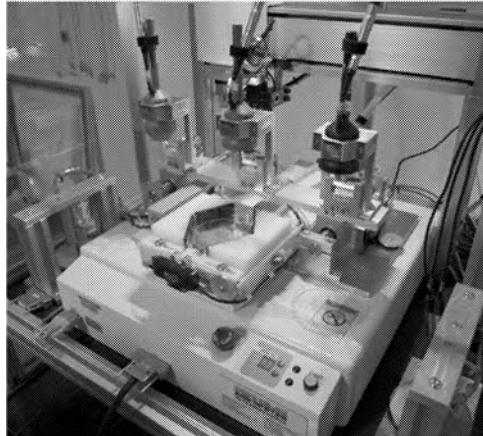
Figura 18 – Diagrama da patente EP 3190171 A1.



Fonte: Adaptado de Mironov *et al.* (2017).

O documento US 2015/0375453 A1 (YOST *et al.*, 2015), descreve um equipamento para impressão de tecidos orgânicos e órgãos que possui múltiplas seringas acionadas por um sistema pneumático contendo uma linha de pressão e outra de vácuo, Figura 19. Cada seringa possui uma válvula de controle que pode fechar ou abrir para a linha de vácuo, ou para a linha de pressão, sobre o êmbolo da seringa, fazendo o movimento de avanço ou recuo. O acionamento de tal dispositivo é simples, mas requer várias válvulas e os sistemas de pressão e vácuo, o que o torna oneroso, além do que o controle de volume de deposição é feito pelo tempo de abertura da válvula, pressão da linha e viscosidade do produto a ser dispensado, criando um equacionamento diferente para cada produto e controle difícil.

Figura 19 – Diagrama da patente US 2015/0375453 A1.



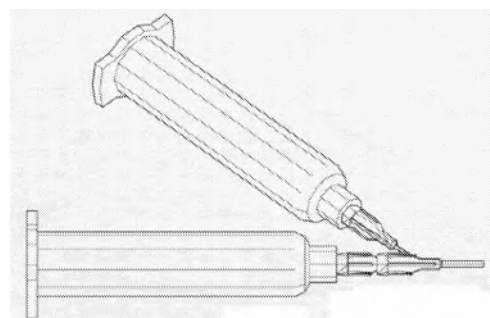
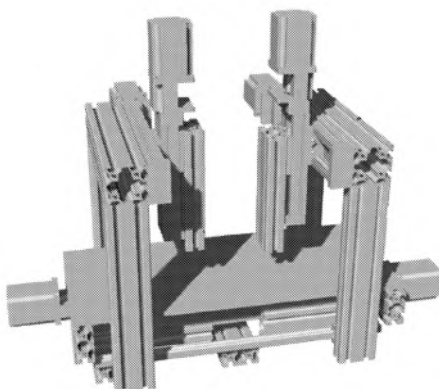
Fonte: Adaptado de Yost *et al.* (2015).

O documento US 2016/0288414 A1 (OZBOLAT *et al.*, 2016), descreve um equipamento destinado à impressão de tecidos orgânicos e órgãos que possui a particularidade de usar duas seringas com apenas um bico de extrusão, Figura 20, porém os diversos produtos são dispensados por um sistema de agulhas coaxiais, assim, os produtos são misturados apenas no momento da deposição sobre a base de impressão. As seringas são movimentadas através de um sistema pneumático ou mecanicamente. O uso de agulhas coaxiais incorre na dificuldade de aquisição destes componentes e limitação de canais de extrusão, já que é limitado o diâmetro mínimo/máximo de cada agulha.

Figura 20 – Diagrama da patente US 2016/0288414 A1.

(a) Sistema cartesiano.

(b) Sistema de agulhas coaxiais.

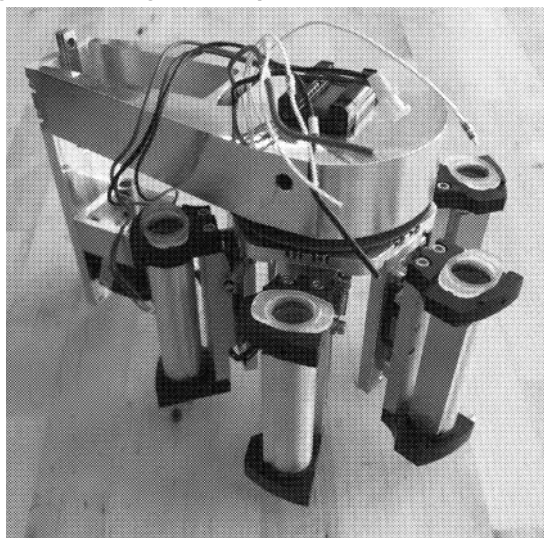


Fonte: Adaptado de Ozbolat *et al.* (2016).

O documento US 2018 /0281280 A1 (SOLORZANO; KOCH; BEAUMIER, 2018), descreve um dispositivo tipo carrossel com múltiplas seringas acionadas por linha de pressão

pneumática, com acoplamento da linha de pressão sobre a seringa através de um motor de passo, permitindo a troca automática, além de movimentar a seringa para um nível inferior, impedindo que as seringas que ficaram no carrossel colidam com os dispositivos sobre a mesa de impressão ou com o que está sendo impresso, uma vez que todo o carrossel é movimentado junto com a seringa que está imprimindo, Figura 21. Tal dispositivo tem vantagens sobre os demais já mencionados por apresentar troca mais rápida, número maior de seringas, portanto maior quantidade/diversidade de produto, porém incorre na limitação de canais de extrusão pelo volume total do dispositivo, maior número de componentes, onerando o equipamento e maior dificuldade no controle destes dispositivos.

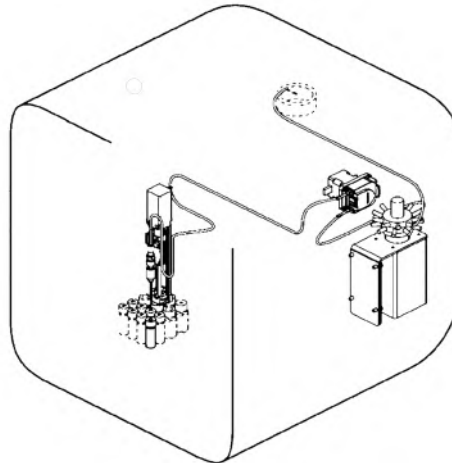
Figura 21 – Diagrama da patente US 2018 /0281280 A1.



Fonte: Adaptado de Solorzano, Koch e Beaumier (2018).

O documento WO 2019/109127 A1 (O'MAHONY *et al.*, 2019), descreve um equipamento composto de uma agulha conectada a um tubo flexível, uma bomba peristáltica e uma válvula de múltiplas entradas, formando um circuito hidráulico que movimenta os fluidos de vários reservatórios, podendo transportar para a mesa de impressão ou no sentido contrário, removendo líquidos de algum ponto de interesse, Figura 22 . Nota-se que neste dispositivo há a possibilidade de uso de diferentes produtos e que, por estarem armazenados em invólucros separados do dispositivo, não há limitação de volume. Também é importante observar que, pelo fato de os produtos percorrerem um caminho comum, serão misturados antes do desejado, além de possíveis contaminações e retenções indesejáveis de produtos no sistema. Componentes como as tubulações, agulha e válvula, teriam que ser substituídos a cada novo processo de impressão, para evitar contaminações entre impressões de novos modelos.

Figura 22 – Diagrama da patente WO 2019/109127 A1.



Fonte: Adaptado de O'mahony *et al.* (2019).

2.7 Deslocamento do material a ser extrudado

Malda *et al.* (2013) mencionam que, diferente de impressoras 3D para aplicações industriais, são necessários certos cuidados quando se pretende trabalhar com bioimpressoras 3D e biomateriais. Normalmente, o objetivo é fazer crescer células e para o cultivo destas. Afirmam que não se deve colocar o biomaterial em contato com substâncias ou objetos que não sejam estéreis, ou que possam reagir quimicamente com o biomaterial. Os componentes da impressora devem ser capazes de suportar o processo de desinfecção, não oxidarem ou induzir a oxidação, permitir de forma muito fácil a assepsia do dispositivo, evitar cantos, frestas, lugares ocultos que possam acumular detritos e, sempre que possível, os elementos que entrarem em contato com as substâncias necessárias para a impressão, devem ser descartados após o uso. É de extrema importância que os elementos mecânicos que farão a movimentação do biomaterial não esmaguem ou triturem as células tronco quando estas são usadas, este dispositivo deve ser cuidadosamente escolhido (MALDA *et al.*, 2013). Diante disso, a escolha do método e dos materiais, a serem utilizados na fabricação do equipamento, devem ser meticulosamente estudados.

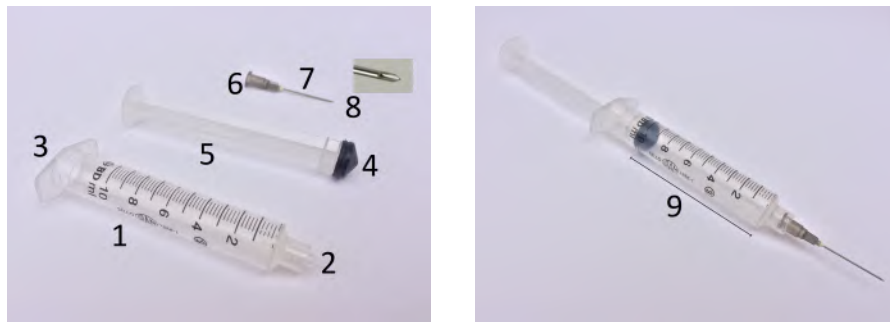
2.7.1 Deslocamento por êmbolo

Pela leitura dos estudos apresentados nesta pesquisa, foi possível identificar que a maioria dos autores utilizam seringas ou algum dispositivo dotado de êmbolo, comprimindo o material

de interesse, fazendo passar por um orifício restrito, com dimensões adequadas em função da resolução desejada.

O volume deslocado depende das dimensões do conjunto do sistema. Para uma seringa de uso medicinal, podem ser vistos os elementos, conforme a Figura 23, sendo: o corpo da seringa (1), o bico (2), a cavidade (3), o êmbolo (4), a haste do êmbolo (5), canhão (6), haste da agulha (7), bisel (8) e a distância entre o êmbolo e a base da cavidade (9).

Figura 23 – Modelo de seringa. corpo da seringa (1), bico (2), cavidade (3), êmbolo (4), haste do êmbolo (5), canhão (6), haste da agulha (7), bisel (8) e a distância entre o êmbolo e a base da cavidade (9)
(a) Desmontada. (b) Montada.



Fonte: Adaptado de Cellink (2019).

A cavidade possui diâmetro ligeiramente menor que o êmbolo, uma vez que este é elástico. Quando inserido dentro da cavidade assume seu diâmetro, formando, assim, o volume que depende do diâmetro da cavidade e da distância entre a face do êmbolo e a base da cavidade, definido pela equação Equação 1, sendo V o volume em cm^3 , A a área em cm^2 , Equação 2, D o diâmetro e h o deslocamento em cm .

$$V = h \times A \quad (1)$$

$$A = \frac{\pi \times D^2}{4} \quad (2)$$

A pressão do fluido dentro da cavidade, está relacionada com a área e a força aplicada na haste do êmbolo, a Equação 3 define esta relação (PARAMBATH, 2016).

$$P = \frac{F}{A} \quad (3)$$

Onde, a força exercida sobre o pistão (F) é dada em kgf, pressão do fluido dentro do sistema (P) em kgf/cm² e a área da superfície do êmbolo (A) em cm². Outra relação de

igual importância determina a velocidade com que este fluido se desloca, é representado na Equação 4.

$$Q = A \times v \quad (4)$$

Sendo (Q) a vazão em cm^3/s , (A) a área da superfície do êmbolo em cm^2 e (v) a velocidade que o êmbolo se desloca, dada em cm/s .

É importante lembrar que $1 \text{ cm}^3 = 1 \text{ mL} = 1000 \text{ }\mu\text{L}$.

Então, ao empurrar o êmbolo, é formada pressão dentro da câmara do cilindro, fazendo com que o material seja expelido pelo orifício de saída (PARAMBATH, 2016).

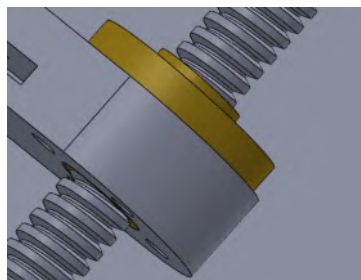
2.7.1.1 Ar comprimido

O êmbolo pode ser empurrado por pressão fornecida por ar comprimido, desde que seja maior que a pressão necessária para expelir o material. Este método é equivalente a um dispositivo hidropneumático, onde, de um lado do êmbolo tem-se ar comprimido e do outro o fluido que se deseja expelir, sendo o êmbolo a interface entre os dois fluidos, impedindo o contato entre eles.

2.7.1.2 Acionamento motorizado direto

Este dispositivo possui um motor conectado a um parafuso-máquina (fuso), Figura 24, que ao girar traduz o movimento de rotação para linear, movendo a castanha paralelamente ao eixo do parafuso. A castanha é usada para empurrar ou puxar o êmbolo, dependendo do sentido de giro do motor. A velocidade de avanço está diretamente relacionada à velocidade de rotação do motor e do passo do parafuso.

Figura 24 – Aparência do fuso com castanha. Ao girar o parafuso, a castanha é movida linearmente paralela ao eixo do parafuso.



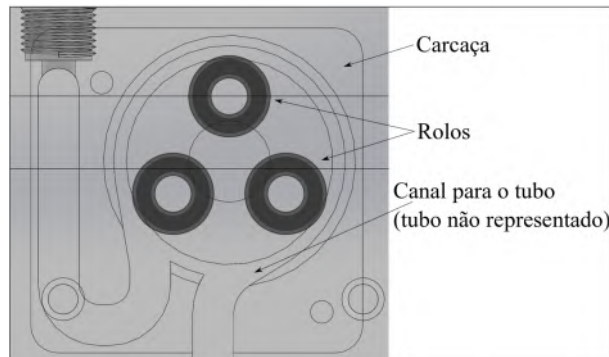
Fonte: Autoria própria (2022).

2.7.2 Bomba peristáltica

O termo "peristáltica" remete à contração e relaxação radial de um tubo, formando uma onda que se propaga ao longo do seu comprimento. Basicamente compreende, carcaça, um ou mais tubos flexíveis e o rotor equipado com um, ou mais rolos, como esquematizado na Figura 25.

Os rolos pressionam o tubo contra a parede da carcaça formando um bloqueio pontual, o que estiver contido nele, é empurrado à frente quando o rotor gira. Como o tubo rapidamente recupera seu formato, novo produto preenche o espaço deixado pelo deslocamento. Desta forma, elimina-se a necessidade de válvulas, diafragmas ou êmbolos. Como resultado, todas as possibilidades de vazamentos são removidas (ORCHARD, 2004; HOFFMEIER; HOFFMANN; FELLER, 2014). Esta bomba é adequada para biomateriais de baixa e média viscosidade, como ar, líquidos, em suspensão, constituído de uma fase dispersa líquida e uma sólida ou géis. O tubo adequado para uma bomba peristáltica aplicada na área da saúde é de silicone grau médico, devido à sua característica de assepsia (LAMBERT; JOERGENSEN, 2008).

Figura 25 – Bomba peristáltica.

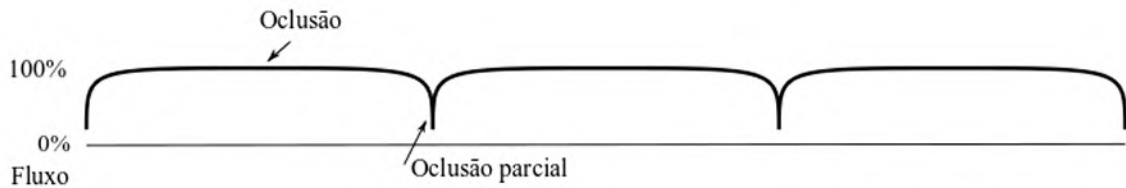


Fonte: Autoria própria (2022).

A bomba peristáltica tem uma característica indesejável, pois há interrupções momentâneas de fornecimento do biomaterial (HOFFMEIER; HOFFMANN; FELLER, 2014), conforme visto na Figura 26, denominada pulsação. Para cada volta completa do rotor haverá um número de pulsos iguais ao número de rolos, dessa forma, a frequência dos pulsos será dada pelo número de rolos multiplicado pela rotação do rotor, Equação 5.

$$Freq(Hz) = \frac{nRolos \times Rot(rpm)}{60} \quad (5)$$

Figura 26 – Diagrama de fluxo da bomba peristáltica.

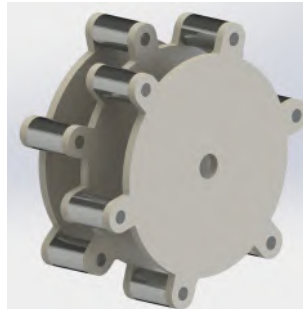


Fonte: Adaptado de Lambert e Joergensen (2008).

Lambert e Joergensen (2008) afirmam que as bombas peristálticas possuem excelentes características para micro dosagem e fácil manutenção, excelente vedação e assepsia, o produto a ser bombeado não tem contato com as partes mecânicas, sistemas de lubrificação e grande vida útil do mecanismo. Afirmam também que inovações mais recentes tem características específicas desenvolvidas para dispensar drogas e reduzem significativamente o custo com o desenvolvimento de novas drogas.

Um sistema de bomba peristáltica, cujos autores sugerem ser livre de pulsação, com duas linhas de seis rolos cada, defasados, são utilizados para acomodar dois tubos que são interligados, na entrada e saída da bomba, por elementos "Y", assim a pulsação de um dos caminhos é combinada com a pulsação do outro, suavizando os pulsos, Figura 27 (LAMBERT; JOERGENSEN, 2008).

Figura 27 – Bomba peristáltica *Pulsation-free*.



Fonte: Adaptado de Lambert e Joergensen (2008).

O caudal volumétrico, definido como o volume de um fluido que atravessa uma determinada área por unidade de tempo, que para as bombas peristálticas, é dado pela Equação 6:

$$Q = 0.5 \times \pi^2 \times d^2 \times N \times r \quad (6)$$

Onde, Q é a vazão do fluido em cm^3/min , N a velocidade de rotação (rpm), d é o diâmetro interno do tubo flexível e r o raio da rotação, ambos em cm, que é medido desde o centro do eixo do rotor até o centro do rolo que pressiona o tubo. A taxa de fluxo volumétrico

pode ser expressa em termos dos fatores paramétricos da bomba peristáltica. Da equação 6, pode-se afirmar que, para um determinado tamanho de tubo flexível na bomba peristáltica, o fluxo depende não apenas da velocidade de rotação, mas também do raio da rotação (RAO; REDDY; REDDY, 2017).

2.7.2.1 Patentes relacionadas

Para algumas patentes de bomba peristáltica encontradas durante a pesquisa, os autores afirmam terem baixa ou nenhuma pulsação, em função disto, estas patentes serão mostradas nesta seção.

Em sua patente, US 3,726,613, Casimir (1973) utiliza um empurrador controlado por came que é sincronizado com os elementos de acionamento, roletes ou êmbolos, agindo sobre a parede de um tubo flexível para constringir essa parede em um local a jusante dos elementos de acionamento, suavizando desta forma, as pulsações na taxa de fluxo de um fluido transportado pela bomba peristáltica. Este elemento é removido suavemente durante o movimento dos roletes, reduzindo a pulsação. É possível observar na Figura 28, os elementos e a estrutura final da bomba. É chamada a atenção para a data do pedido de patente, visto que tem mais de 47 anos. Fica claro que já caiu em domínio público. Envolve alguns componentes móveis, o tamanho da alavanca e do came devem ser exatos para que o deslocamento do fluido provocado pelo empurrador seja idêntico e sincronizado com o deslocamento provocado pelo rolete, sem obstruir a saída do produto.

Figura 28 – Diagrama da patente US 3,726,613.

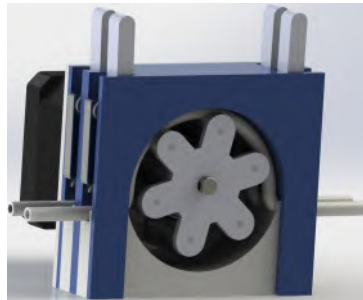


Fonte: Adaptado de Casimir (1973).

Segundo Allington e Hull (1987), é possível aumentar a precisão de fluxo de uma bomba peristáltica utilizando vários canais, ou tubos. Em sua patente, US 4,673,344, o autor descreve uma bomba com vários cassetes bipartidos, acionados por mola que os pressionam contra um

conjunto de rolos alongados. Estes rolos estão montados sobre um eixo, distanciados de forma regular e circular, Figura 29. Cada cassete possui um came, montado em sua lateral, o qual faz contato com os rolos e remove de forma gradual a pressão da mola sobre os tubos instalados nestes. O autor afirma que estes comes podem ser regulados e substituídos, desta forma é possível ajustar o fluxo e a pulsação para diversos diâmetros de tubos. Afirma também, que é possível substituir os cassetes e tubos com a bomba em funcionamento.

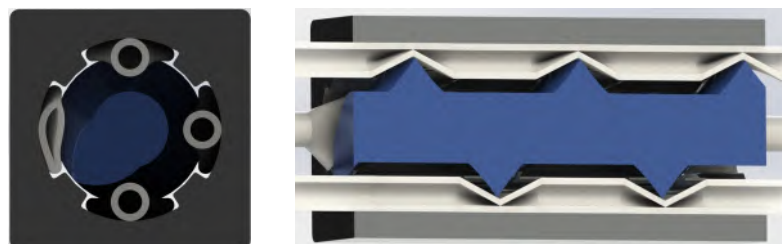
Figura 29 – Diagrama da patente US 4,673,344.



Fonte: Adaptado de Allington e Hull (1987).

Na patente US 5,620,313, (FOCKENBERG, 1997), o autor descreve uma bomba peristáltica composta por 4 tubos dispostos paralelamente entre si e entre o eixo de um rotor, em forma de rosca sem fim, Figura 30a, sendo que o rotor comprime cada tubo em pelo menos dois pontos distintos, formando um volume dentro do tubo entre cada ponto de oclusão, Figura 30b, que se desloca em função da rotação do rotor. A bomba opera com efeito de uma bomba peristáltica linear com a zona de compressão sendo avançada ao longo de cada tubo de uma extremidade do sem-fim para a outra, deslocando assim o biomaterial ao longo do tubo. Na descrição da patente, o autor não declara como o contato do rotor e dos tubos se dão, aparentemente há atrito entre estes elementos, o que provocaria o desgaste do tubo de forma acelerada. No entanto, o deslocamento se dá de forma contínua e senoidal, que se somados na saída, minimizam a pulsação.

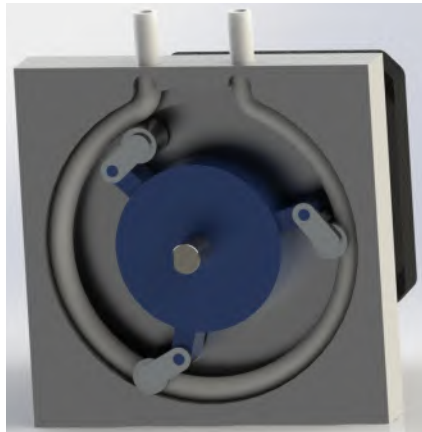
Figura 30 – Diagramas da patente US 5,620,313, vistas em corte.
(a) Corte frontal. (b) Corte lateral.



Fonte: Adaptado de Fockenberg (1997).

Pringle (2002) construiu um dispositivo que elimina a súbita entrada e saída dos rolos sobre o tubo de uma bomba peristáltica, minimizando o pulso volumétrico de sua saída. O dispositivo possui um rotor com três rolos e um sistema de molas para empurrar na direção de oclusão dos tubos, porém, há um came que aciona os rolos e os distancia do tubo de forma contínua e gradual, fornecendo uma rampa linear. O sistema é dividido em três setores de 120° , como visto na Figura 31. Os setores S1 e S3 possuem a rampa que pressiona linearmente os tubos, enquanto no setor S2 o tubo é pressionado continuamente, fornecendo a oclusão e, portanto, o deslocamento do fluido contido no tubo. Este método não elimina o pulso, somente o distribui, criando desta forma, um deslocamento não linear do fluido. A não linearidade em um ciclo de bombeamento, é causada pela constrição do segmento da bomba no início do setor S2, que ejeta um volume diferente de zero e depois pela liberação do segmento da bomba após o final do mesmo setor, o que causa a expansão do tubo, e assim, a sucção do volume de saída, causando pulsação do meio bombeado e não linearidade para cada revolução da bomba.

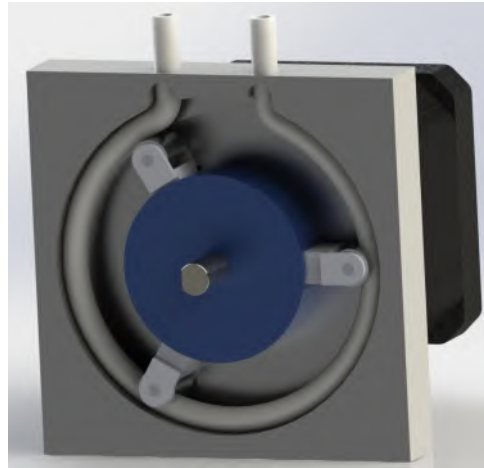
Figura 31 – Diagrama da patente US 6,413,059.



Fonte: Adaptado de Pringle (2002).

Vanek (2005) descreve em sua patente, US 2005/0084402 A1, um dispositivo muito parecido com o proposto por Pringle (2002), diferenciando basicamente o sistema de acionamento dos rolos pelas molas, uma vez que utiliza três rolos e um perfil da carcaça que lembra um came dividido em setores, os quais pressionam ou não o tubo da bomba. O autor defende que é impossível remover toda a pulsação da bomba, mas garante que seu projeto consegue linearizar a dosagem para uma rotação do rotor, fazendo de forma que a área de oclusão tenha o mesmo deslocamento angular da área de liberação do tubo, ou seja 120° . Na Figura 32 é possível ver o diagrama completo da bomba, mas não ficou claro como foi construído e o porquê de cada componente mostrado.

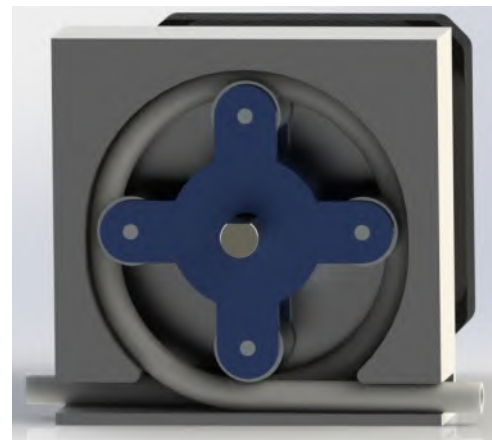
Figura 32 – Diagrama da patente US 2005/0084402 A1.



Fonte: Adaptado de Vanek (2005).

Duas patentes, US 8,079,836 B2 e JP 2007-298034 A (GAO; WILLIAMS, 2006; OUDE, 2007), que apresentam ligeira variação dos modelos apresentados, com quatro rolos, também defendem a rampa inicial e final na região de oclusão, para suavização do pulso, Figura 33.

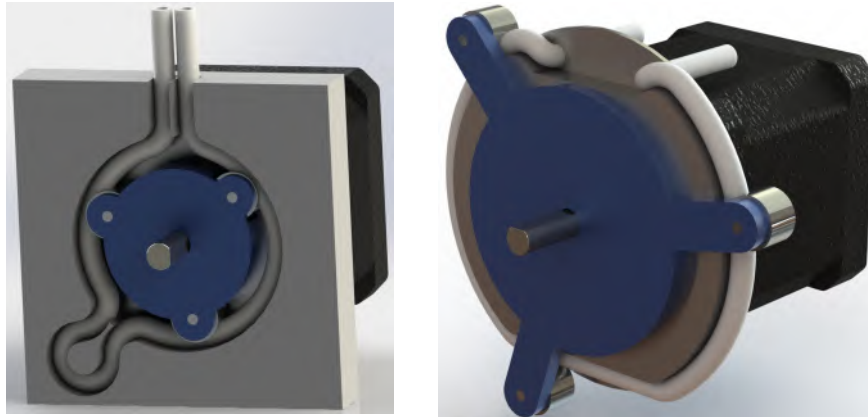
Figura 33 – Diagramas das patentes US 8,079,836 B2 e JP 2007-298034 A.
(a) US 8,079,836 B2. **(b) JP 2007-298034 A.**



Fonte: Adaptado de Gao e Williams (2006) e Oude (2007).

A patente US 2006/0245964 A1, registrada por Koslov, Hagen e Koslov (2010) difere das demais por incluir o alívio da oclusão defasado 120° da saída da bomba, de forma que quando um rolo se desloca no sentido de aliviar o tubo, o outro o pressiona, compensando o efeito do deslocamento negativo do fluido, eliminando a pulsação. A patente apresenta uma diversidade de desenhos que tentam abranger a maior quantidade possível de modelos de bombas, sempre com o mesmo propósito de aliviar a oclusão, defasando à determinada distância em função do número de rolos. Aparentemente é a melhor solução encontrada durante a pesquisa. A Figura 34 apresenta dois modelos factíveis em função da simplicidade do sistema.

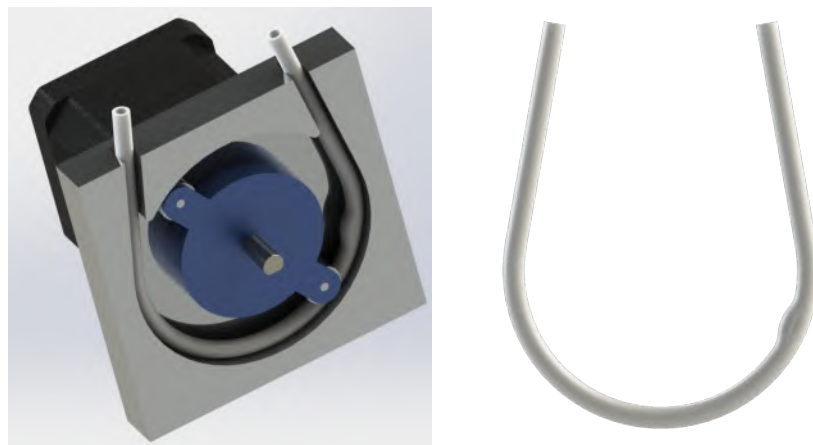
Figura 34 – Diagramas da patente US 2006/0245964 A1.
(a) Modelo 1. **(b) Modelo 2.**



Fonte: Adaptado de Koslov, Hagen e Koslov (2010).

A Figura 35 mostra o dispositivo defendido na patente EP 3 017 836 A1 (TSOUKALIS, 2016), em que a tubulação é colocada em uma cavidade com quatro zonas. A primeira zona é disposta de modo que um rolo provoca oclusão entre 0 e 100% durante o movimento ao longo desta. A segunda e a terceira zonas são fornecidas de modo que o rolo mantém a oclusão total durante o movimento ao longo destas. A quarta zona é construída de modo que o rolo diminui gradualmente a oclusão durante o movimento ao longo desta. O comprimento de cada uma das zonas é mais curto do que o comprimento do arco entre os dois elementos de engate vizinhos. A soma dos comprimentos da segunda e terceira zonas é igual ao comprimento do arco entre os dois elementos de engate vizinhos.

Figura 35 – Diagrama da patente EP 3017836 A1.
(a) Bomba montada. **(b) Tubo.**



Fonte: Adaptado de Tsoukalis (2016).

A seção transversal do tubo, Figura 35b, é variável e na segunda zona é maior do que a seção transversal da terceira zona por uma quantidade que leva a um aumento de volume que é

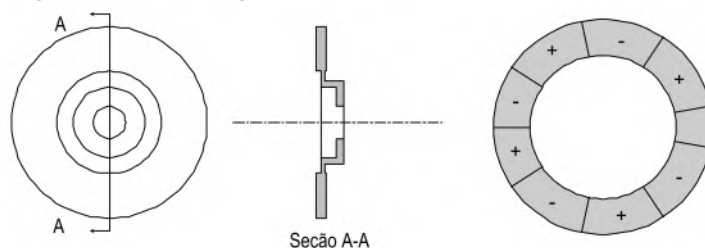
pelo menos igual ao aumento de volume deslocado na quarta zona, resultante do desengate do rolo da tubulação (TSOUKALIS, 2016). A primeira vista, a bomba é igual às demais estudadas, no entanto, a característica de variação do diâmetro interno do tubo a diferencia e permite corrigir o volume deslocado, eliminando o refluxo do fluido, garantindo a dosagem adequada.

2.7.3 Bombas peristálticas piezoelétricas

São bombas muito parecidas com as peristálticas mecânicas, mas o sistema de atuação sobre o tubo é feito a partir de componentes piezoelétricos. A característica principal deste modelo de bomba, é o baixo volume deslocado para cada ciclo, porém, em alta frequência, podendo chegar a 40.000 ciclos por segundo (40 kHz). É comum o uso destas bombas em impressoras a jato de tinta e, normalmente, o deslocamento é de picolitros (pL).

Bar-cohen e Chang (2000) descrevem a construção de uma piezobomba a partir de um disco metálico, que o chamou de *stator*, onde distribuiu uma série de transdutores piezoelétricos, polarizados alternadamente, como mostrado na Figura 36. Um sinal elétrico percorre os atuadores, que se deformam fazendo que o metal do *stator* também sofra deformação, uma forma de onda que se desloca transportando o fluido existente da entrada para a saída. O fluido em questão é a água. Os autores não mencionam testes com outros fluidos de maior viscosidade.

Figura 36 – Construção do disco metálico denominado *stator*.

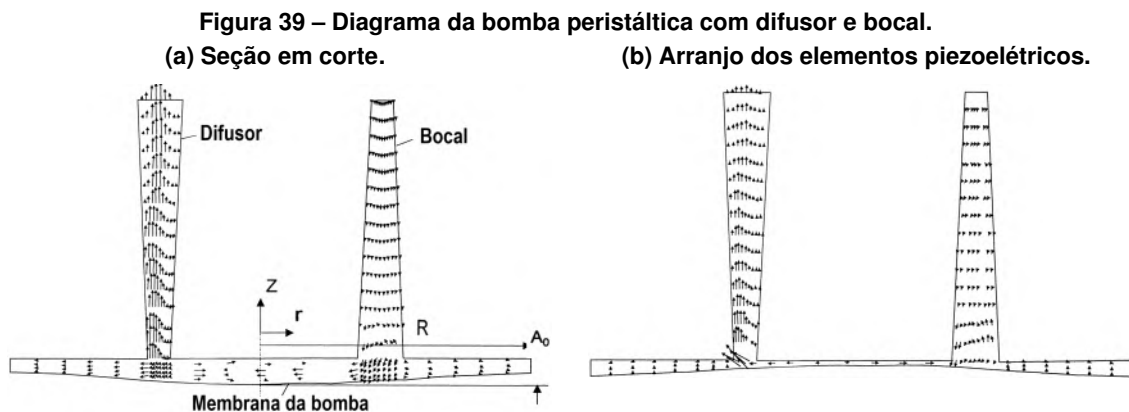


Fonte: Adaptado de Bar-cohen e Chang (2000).

Na Figura 37 são mostrados os gráficos gerados pela simulação que Bar-cohen e Chang (2000) fizeram. Neste gráfico é possível ver a frequência de ressonância do dispositivo e as quatro ondas formadas.

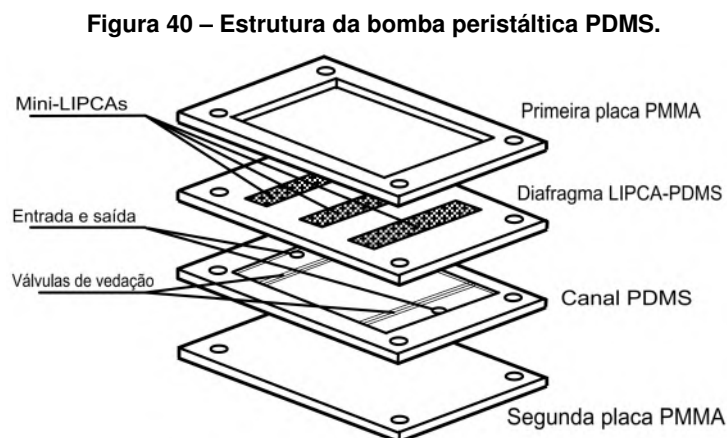
Na mesma linha de projeto, Oh *et al.* (2010), apresentam uma bomba peristáltica com duas câmaras e maior número de atuadores, formando nove ondas, desta forma otimizando e aumentando o fluxo do fluido. A Figura 38a e Figura 38b mostram a bomba peristáltica em corte e a distribuição dos atuadores.

Outro modelo de bomba peristáltica é apresentado por Nguyen e Huang (2001), onde é utilizado apenas uma membrana piezoelétrica e um sistema difusor/bocal, que são dois tubos cones contrapostos dispostos como entrada e saída da bomba, como mostrado na Figura 39, onde se pode ver em (a) a membrana expandida e em (b) recuada, provocando o deslocamento do fluido. O funcionamento desta bomba peristáltica é idêntico ao da bomba de diafragma.



Fonte: Adaptado de Nguyen e Huang (2001).

Pham *et al.* (2007) relatam em seu artigo a construção e testes de consumo de energia de uma bomba peristáltica construída com duas camadas de dimetilsiloxano (PDMS) e duas camadas de metimmetacrilato (PMMA), sendo que uma das camadas de PDMS possui em seu interior, três atuadores piezo-compostos leves (LIPCA's) paralelamente dispostos que, quando acionados por sinais elétricos senoidais defasados 120° , produzem uma onda que desloca o fluido. A sequência de acionamento dos elementos piezoelétricos determinam o sentido do fluxo. A Figura 40 mostra a estrutura de construção da bomba.

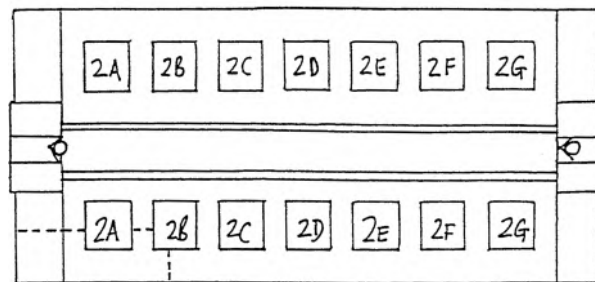


Fonte: Adaptado de Pham *et al.* (2007).

2.7.3.1 Patentes relacionadas

Bombas peristálticas foram construídas nas mais variadas formas, conforme foi visto neste capítulo, porém, Cook e Walker (1991), no que parece ser a primeira patente de uma bomba piezoelétrica, mostram na patente GB2.238.833-A um novo formato de acionamento utilizando elementos atuadores piezoelétricos, na Figura 41 é visto o diagrama proposto. O autor propõe o uso de 16 atuadores dispostos ao longo de um tubo, oito para cada lado, que são acionados aos pares, promovendo a oclusão. Cada par de atuadores é acionado em uma sequência que promove o deslocamento desta oclusão ao longo do tubo, causando o efeito peristáltico.

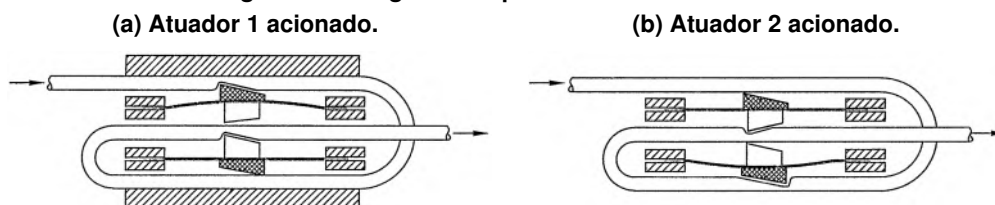
Figura 41 – Diagrama da patente GB2.238.833-A.



Fonte: Adaptado de Cook e Walker (1991).

Engenhosamente, em WO03/027503-A1, Razi *et al.* (2003), descrevem sua patente usando dois atuadores que pressionam um tubo em dois lugares para cada atuador, provocando a oclusão em três pontos diferentes. O acionamento alternado destes atuadores, promovem o efeito peristáltico. É possível observar como os atuadores são montados e o sentido de acionamento do primeiro atuador na Figura 42a e do segundo em Figura 42b. Vale lembrar que a oclusão mais próxima da saída, só ocorre quando os dois atuadores estão desligados.

Figura 42 – Diagrama da patente WO03/027503-A1.

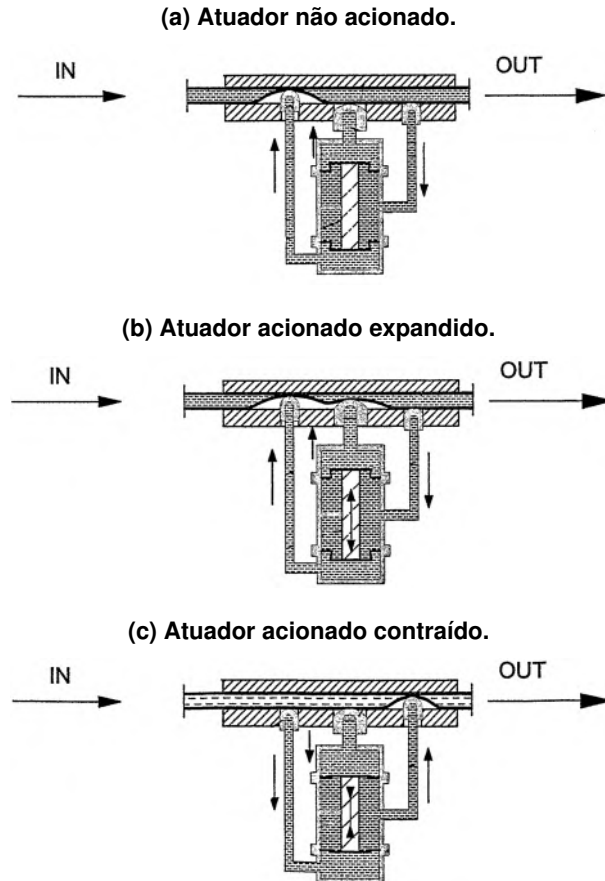


Fonte: Adaptado de Razi *et al.* (2003).

Na mesma patente, Razi *et al.* (2003) demonstram outro modelo de bomba que utiliza apenas um atuador e três circuitos hidráulicos de forma a obter três pontos de oclusão e, no-

vamente, controlando alternadamente, obtém o efeito peristáltico. A Figura 43a, Figura 43b e Figura 43c mostram a sequência de acionamento.

Figura 43 – Diagrama da patente WO03/027503-A1.

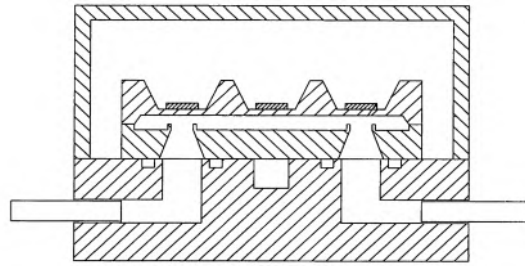


Fonte: Adaptado de Razi *et al.* (2003).

Richter *et al.* (2005) propõem em sua patente, US205/0123420-A1, um modelo de bomba peristáltica com três atuadores piezoelétricos, de forma que os dois atuadores mais externos, atuam como válvulas controladas, enquanto que o interno atua como uma bomba de diafragma. O acionamento controlado destes atuadores permite fechar ou abrir as válvulas individualmente e acionar o elemento central em uma sequência que controla a direção do fluxo do fluido. A Figura 44 mostra o diagrama da bomba peristáltica.

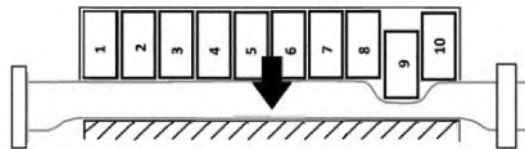
A consulta à base de dados de patentes na data da pesquisa, retornou a WO2020/079236-A1 (ADLER *et al.*, 2020), como sendo a última patente de bombas peristáltica encontrada. Nela, os autores propõem o diagrama apresentado na Figura 45, onde pode ser visto um conjunto de 10 atuadores piezoelétricos alinhados sobre um tubo e o acionamento em sequência obtém o deslocamento do fluido.

Figura 44 – Diagrama da patente US205/0123420-A1.



Fonte: Adaptado de Richter *et al.* (2005).

Figura 45 – Diagrama da patente WO2020/079236-A1.



Fonte: Adaptado de Adler *et al.* (2020).

2.8 Dados técnicos de bioimpressoras pesquisadas

Durante a pesquisa foi verificado que apenas alguns fornecedores divulgam dados sobre as bioimpressoras em seus catálogos. Serão listados os dados mais relevantes para a pesquisa, os demais podem ser vistos no Anexo B e Anexo C. Estes dados podem ser utilizados para confrontar com a solução proposta e averiguar a qualidade do cabeçote.

2.8.1 3D-Bioplotter Manufacturer Series quarta geração

- Resolução dos eixos (XYZ): 0,001 mm
- Velocidade de impressão: 0,1 mm/s a 150 mm/s
- Pressão de extrusão: 0,1 bar a 9,0 bar
- Volume de impressão (XYZ): 200 mm x 220 mm x 140 mm
- Controle de posição da ponteira: Sensor no eixo Z
- Câmera de alta resolução (XY): 0.009 mm por Pixel
- Resolução do Sensor (Z): 0,001 mm
- Menor diâmetro de extrusão: 0,100 mm - Depende do Material
- Número de materiais por *Scaffold*: Máximo 5 Usando 5 cabeças de impressão

2.8.2 3D-Bioplotter Developer Series quarta geração

- Resolução dos eixos (XYZ): 0,001 mm
- Velocidade de impressão: 0,1 mm/s a 150 mm/s
- Pressão de extrusão: 0,1 bar a 9,0 bar
- Volume de impressão (XYZ): 200 mm x 220 mm x 140 mm
- Controle de posição da ponteira: Sensor
- Resolução do Sensor (XYZ): 0,03 mm
- Menor diâmetro de extrusão: 0,100 mm - Depende do Material
- Número de materiais por *Scaffold*: Máximo 3 Usando 3 cabeças de impressão

2.8.3 3D-Bioplotter Starter Series quarta geração

- Resolução dos eixos (XYZ): 0,001 mm
- Velocidade de impressão: 0,1 mm/s a 150 mm/s
- Pressão de extrusão: 0,1 bar a 9,0 bar
- Volume de impressão (XYZ): 200 mm x 220 mm x 70 mm
- Controle de posição da ponteira: Sensor
- Resolução do Sensor (XYZ): 0,03 mm
- Menor diâmetro de extrusão: 0,100 mm - Depende do Material
- Número de materiais por *Scaffold*: Máximo 2

2.8.4 BioFactory

- Resolução dos eixos (XYZ): 0,005 mm
- Volume de impressão (XYZ): 60 mm x 60 mm x 60 mm

- Resolução do dispensador: nanolitro
- Número de cabeçotes: 7
- Tamanho da impressora: 1370 mm x 1030 mm x 2400 mm

2.9 Considerações sobre a revisão bibliográfica

A utilização da metodologia de revisão sistemática reduziu o volume de publicações encontradas, de forma assertiva, uma vez que filtra e elimina as menos relevantes, resultando em 15 publicações. Diante disto, foi necessário ampliar a pesquisa para cobrir conteúdos relacionados aos dispositivos de extrusão e movimento de biomateriais.

A busca por patentes mostrou soluções não encontradas na literatura acadêmica, sobre o problema de pulsação nas bombas peristálticas, ampliou o conteúdo pertinente e apontou para uma solução com potencial para resolver este problema.

Embora não seja o foco deste estudo, a revisão sobre biomateriais fornece base para o entendimento sobre os géis, uma vez que estes apresentam maior dificuldade de extrusão, necessitando maior pressão e controle de deposição devido à viscosidade.

O *benchmark* trouxe a realidade da indústria de tecidos, mostrando alguns dos importantes fabricantes de dispositivos para a área da saúde e suas soluções em bioimpressão. Neste contexto, observa-se o uso intensivo de seringas como objeto de depósito de biomateriais. A pesquisa também revela que o uso de seringas reduz significativamente o controle de deposição do biomaterial em função do volume deslocado por êmbolos de maior diâmetro. Nas publicações destes fabricantes, cujo objetivo é a venda do equipamento, foi observado que as informações mais importantes para direcionar a pesquisa não são publicadas, a exemplo da resolução de deposição do biomaterial. Isto limita o entendimento sobre estes equipamentos, porém é possível determinar matematicamente o volume necessário para produzir a impressão desejada.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Neste capítulo é mostrado a metodologia de pesquisa, de desenvolvimento do produto, dos ensaios e cálculos utilizados na pesquisa.

3.1 Metodologia de pesquisa

De acordo com Back *et al.* (2008), uma pesquisa necessita planejamento utilizando um método, de forma que os resultados alcançados possam ser confrontados, permitindo a reflexão sobre o problema proposto e aprovados ou refutados, de certa forma. É um processo incontrolável e imprevisível, demandando regras e criatividade para rearquitar cada etapa.

Segundo Mattar (2017), em função da diversidade, não é possível dominar a integralidade dos métodos utilizados para pesquisa. Dois conceitos são fundamentais, os de sujeito, que é aquele que observa e domina os fenômenos, e o objeto, que é observado e estudado. Mas, com o uso da computação, a pesquisa moderna questiona a validade da relação sujeito/objeto e sugere a união do fenômeno científico e do seu observador, concebendo a interdisciplinaridade, afirma que a experiência científica é uma afinidade transaccional entre sujeito e objeto, rica e contínua.

Para Gil (2019) a pesquisa é uma maneira sistemática e formal de aplicação do método científico sendo o objetivo descobrir e discutir respostas para problemas, conferindo a obtenção de novos conhecimentos nas diversas áreas científicas. Se a pesquisa tem razões de ordem intelectual e são usadas apenas para conhecimento, pelo deleite de agir, remete-se a pesquisa pura e pesquisa aplicada:

- A pesquisa pura objetiva o aperfeiçoamento da ciência, a expansão do conhecimento científico, sem a preocupação direta com desfechos práticos e aplicações.
- A pesquisa aplicada busca ser genérica, é formal, procura idealizar leis e teorias.

A pesquisa aplicada possui muitos pontos em comum com a pesquisa pura, é dependente das descobertas e prospera com o desenvolvimento desta, mas sua particularidade fundamental é o interesse na aplicação, utilização e consequências dos conhecimentos. Preocupa-se pouco na construção de teorias de valor universal, se voltando para a aplicação imediata. Possuem objetivo específico. É dividida em três grupos: estudos exploratórios, descritivos e

estudos que verificam hipóteses causais, sendo esta última a mais adotada atualmente (GIL, 2019).

Gil (2019) afirma que as técnicas de elaboração e avaliação de questionários, entrevistas, observação e formulários se destacam dos vários métodos de pesquisa normalmente utilizados em coleta de dados, sendo estes, os adotados por pesquisadores, de acordo com o tipo de pesquisa que realizará. Segundo Gil (2019), são 7 tipos de pesquisas científicas:

- teórica: verifica determinada teoria, usando embasamentos teóricos e não experimentais;
- acadêmica: busca responder uma pergunta com o objetivo de resolver um problema específico de forma sistemática e científica;
- exploratória: busca se familiarizar com acontecimentos durante a pesquisa, explorando-os com maior profundidade e precisão;
- empírica: é executada na forma de tentativa e erro, em qualquer ambiente;
- de campo: tem base na coleta de dados que resultam da realidade a ser pesquisada;
- experimental: são usados experimentos para auxiliar a evolução da pesquisa;
- laboratorial: executada em circunstâncias controladas, geralmente em ambientes fechados, possibilitando o controle das condições para o desenvolvimento da pesquisa;

Sendo assim, é possível afirmar que o presente estudo possui a conotação de pesquisa acadêmica aplicada exploratória laboratorial causal, uma vez que é caracterizada por propor e desenvolver um cabeçote para impressão em três dimensões de tecidos e órgãos, incluindo o dispositivo mecânico e eletrônico, o deslocamento do biomaterial de forma contínua, controlada e que permita a deposição uniforme dos biomateriais sobre a plataforma de impressão, utilizando componentes descartáveis, de baixo custo, para a extrusão de biomateriais em substituição às seringas usadas atualmente, desenvolver a rotina de troca automática e implantá-la no *firmware* Marlin, visando atender a demanda emergente de pesquisadores na área de engenharia de tecidos.

3.2 Metodologia de Projeto

Segundo Back *et al.* (2008), é necessário planejamento sistemático, integração e otimização das minúcias do projeto para desenvolver um novo produto e como resultado, obtém-se diminuição de erros e das iterações entre fases. Assim, foi adotado para este projeto o modelo proposto por Back *et al.* (2008), que propõe oito fases em seu método, quais são: planejamento do projeto, projeto informacional, projeto conceitual, projeto preliminar, projeto detalhado, preparação da produção, lançamento do produto e validação do produto. Destas, somente cinco serão utilizadas, pois não se pretende iniciar a produção, efetuar o lançamento no mercado e validar como um produto colocado no mercado, somente a validação das especificações de projeto, considerando-se que o equipamento proposto será utilizado em pesquisas dentro das instituições envolvidas.

O planejamento do projeto foi definido como:

- Projeto Informacional.
 - Requisitos Qualitativos.
 - Requisitos Quantitativos.
 - Especificações Meta do projeto.
- Projeto Conceitual.
 - Estrutura Funcional.
 - Matriz Morfológica.
 - Especificações Meta do projeto.
- Projeto Preliminar.
 - Análise.
 - Dimensionamento.
- Projeto Detalhado.
 - Detalhamento da Engenharia de Fabricação.

Os quais serão descritos nos subcapítulos seguintes.

3.2.1 Projeto Informacional

Na fase inicial do projeto, busca-se atender as exigências do projeto. Para isso é necessário a identificação dos requisitos do cliente, as condições qualitativas e quantitativas, as especificações e metas. Estas informações colaboram com o preenchimento da matriz do método Implantação da Função de Qualidade - *Quality Function Deployment* (QFD), conhecido como método das matrizes, porém, nesta pesquisa, será adotado apenas a primeira matriz, conhecida como "casa da qualidade". Para cumprir esta fase, uma equipe de usuários e especialistas sobre o assunto se reuniu de modo a discutir os requisitos e definir o produto. Uma vez que deve ser executada por pessoas com conhecimentos e subsídios de forma a colaborar com novas ideias e considerações, definindo os requisitos consolidados, então, a equipe foi formada por médicos, biólogos, biomédicos e engenheiros mecatrônicos, mecânicos, eletrônicos, eletrotécnicos, de design, da computação e bioengenheiros, pertencentes ao quadro de pesquisadores da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)¹, Instituto Pelé² e UTFPR. Com base nos conhecimentos dos profissionais de cada área e considerando a pesquisa apresentada, após reuniões, decidiram pelos requisitos, metas e grau de importância para cada condição, elencadas no Quadro 1 e Figura 46, as quais foram decididas de comum acordo após cada membro da equipe de colaboradores argumentar justificando suas opiniões.

Observa-se a partir do QFD, que o requisito do produto com maior peso é o tipo de ponteira, seguido por sistema de vedação e a confiabilidade de troca, e desta forma, pôde-se focar a pesquisa nestes itens, otimizando os resultados.

3.2.2 Projeto Conceitual

Ainda com a ajuda da equipe multidisciplinar, são elaboradas algumas soluções para atender aos requisitos decididos na fase anterior. As funcionalidades foram relacionadas em um conjunto construído a partir das especificações do projeto, produzindo a matriz morfológica, mostrada no Quadro 2, de onde são geradas combinações para executar a função esperada do cabeçote e confrontadas para a eleger a melhor solução do conceito para o produto final.

¹ O Instituto Carlos Chagas (ICC/Fiocruz) é a unidade técnico-científica regional da Fundação Oswaldo Cruz no Paraná. <https://www.icc.fiocruz.br/>

² O Instituto de Pesquisa Pelé Pequeno Príncipe é uma unidade do Complexo Pequeno Príncipe. <http://www.pelepequenoprincipe.org.br/>

Quadro 1 – Especificação de Projeto.

Req. Do Cliente	Cenário	Req. Do Projeto	Valores meta
Múltiplas ponteiras	Disponibilidade de diversas ponteiras	Maior número possível de ponteiras	15 ponteiras
Confiabilidade	Acessar a ponteira de forma correta, garantia de fixação	Que todas as trocas sejam efetuadas corretamente	Erro de troca menor que 2%
Troca automática	Evitar necessidade de operação manual	Totalmente automático	Máx. possível
Velocidade de troca	Objetivo imprimir mais rápido	Menor tempo de troca	0.5 seg
Precisão na dosagem	Mover e depositar baixo volume de produtos medicinais ou biológicos	Permitir movimentar ampla faixa de volume, em função do tipo de ponteira	1 a 1000 μ L
Diversidade de ponteiras	Diversidade de modelos e tamanhos	Permitir uso de ponteiras diferentes, independente do modelo	No mínimo 3 tipos diferentes
Suprimentos de fácil reposição	Fácil aquisição de suprimentos descartáveis	Utilizar suprimentos de uso cotidiano, evitar suprimentos de uso específico	Utilizar preferencialmente micropipetas ou seringas descartáveis comuns
Acesso aleatório das ponteiras	Permitir sequências aleatórias dos produtos disponíveis em função das ponteiras	Acesso aleatório às ponteiras	Acesso aleatório às ponteiras
Adaptável em Impressoras 3D	Dispositivo pequeno e de fácil interfaceamento com impressoras 3D existentes, como por exemplo <i>open source</i>	Prover métodos de fixação ou suportes que facilitem a instalação em impressoras 3D <i>open source</i>	Suportes ou métodos de fixação
Suprimentos de baixo custo	Evitar aquisição de descartáveis que já não sejam de uso cotidiano	Usar seringas ou micropipetas que já são usadas no cliente	seringas de até 2 mL e micropipetas de 10, 100, 200, 300 e 1000 μ L
Não descartáveis fácil assepsia	Componentes não descartáveis devem ser livres de cantos e fendas que possam armazenar material biológico	Evitar cantos vivos, arredondar. Evitar fendas.	Menor número possível de cantos vivos ou fendas
Boa aparência geral do equipamento	Aparência equiparável à dos equipamentos médicos, bom acabamento e superfície lisa, fácil higienização	Uso de aço inox, Polióxido de Metileno (POM) ou outro material com boa aparência	Aço inox, Alumínio, pintura epoxy ou POM
Uso intuitivo	Menor necessidade de treinamento	Visual limpo e auto explicativo	Poucos componentes e forma simplificada de operação
Recarga automática de biomaterial	Reaproveitar ponteiras se isso for do interesse do operador do equipamento	Recarga automática	Recarga automática

Fonte: Autoria própria (2022).

Figura 46 – Matriz do método QFD aplicada ao projeto.

Requisitos do produto	Dimensões														Direcionador de melhoria											
	Peso	++													○	Não importa a variação do valor										
	Nº de ponteiras	++	++													↑	Quanto maior o valor melhor									
	Velocidade de troca automatica	+	-	-													↓	Quanto menor o valor melhor								
	Confiabilidade de troca				--													Correlação requisitos de cliente e produto								
	Manuseabilidade		-	--	-											⊙	9	Forte								
	Tipo de ponteiras	++	++		--	-	+									○	3	Moderado								
	Forma de armazenar ponteiras	++			--		-	-									△	1	Fraco							
	Compatib. com biomateriais								++	--							Correlação entre itens do produto									
	Formato do dispenser	+	+	--	-	-	-	-	-									++	Posit. Forte		--	Negat. Forte				
Fixação da ponteira	++	++	++		+	+	-	-		--							+	Posit. Fraco		-	Negat. Fraco					
Sistema de vedação	-	+						++		++	--				Inexistente											
Direcionador de melhoria		↓	↓	↑	↑	↑	↑	○	○	↑	○	○	○					Benchmarking de Mercado								
		Dimensões	Peso	Nº de ponteiras	Velocidade de troca automatica	Confiabilidade de troca	Manuseabilidade	Tipo de ponteiras	Forma de armazenar ponteiras	Compatib. com biomateriais	Formato do dispenser	Fixação da ponteira	Sistema de vedação		Cliente	Kano (interno)	Grau de importância (geral)	Nosso Produto	Concorrente X	Concorrente Y	Piano	Índice de melhoria	Argumento de vendas	Peso absoluto	Peso relativo	
Requisitos do Cliente	Múltiplas ponteiras	9	9	9	3		9		9		9	3	9		3		5	5			1	0.2	1.5	1.5	8.6	
	Confiabilidade				1	9	9	1	3		3	3	3		5		5	5			1	0.2	1.5	1.5	8.6	
	Troca automática	3	3	9		9	1	3	3	3	3	3	3		5		5	5			1	0.2	1.5	1.5	8.6	
	Velocidade de troca	9	3	3	9	9		3	3		3	1			2		2	3			1	0.3	1	0.7	3.8	
	Precisão na dosagem					9		9		3			9		5		5	2			1	0.5	1.5	3.8	21	
	Diversidade de ponteiras	1	3	1	1		3	9	3	3	3	3	9	3		3		3	3			1	0.3	1.5	1.5	8.6
	Suprimentos de fácil reposição			3			3	9	3	3	3	1	3		4		4	5			1	0.2	1.5	1.2	6.9	
	Acesso aleatório das ponteiras		1	9	3	3	3	3	3		3				2		2	5			1	0.2	1	0.4	2.3	
	Adaptável em Impressoras 3D	9	9	9	3	9	1	3	9	9	9	9	1		2		2	5			1	0.2	1.2	0.5	2.8	
	Suprimentos de baixo custo	3		1				9		9					4		2	5			1	0.2	1.5	0.6	3.4	
	Não descartáveis fácil assepsia		3				9	9	9	9	9	9	3	9		5		5	4			1	0.3	1.2	1.5	8.6
	Boa aparência	3	1						3		3	3			3		3	4			1	0.3	1	0.8	4.3	
	Uso intuitivo			3			9		3		3				3		3	5			1	0.2	1	0.6	3.4	
	Recarga autom. de biomaterial			1	3	9		9		3			9		5		5	5			1	0.2	1.5	1.5	8.6	
Grau de importância (req produto)		194	198	263	118	492	328	579	319	296	319	229	526	3861											17	100
Percentual		5	5	7	3	13	8	15	8	8	8	6	14	100												
Unidade		cm	kg		p/s	%	%																			

Fonte: Adaptado de (BACK *et al.*, 2008).

Quadro 2 – Matriz Morfológica.

Funções		Princípios de soluções		
1	Ponteira	 Fab. Própria	 Seringa	 Micropipeta
2	Dispensador	  Carrossel	 Linear	
3	Acoplamento da ponteira no cabeçote	 Garra mecânica	 Encaixe com interferência	 Magnético
4	Acoplamento da ponteira no dispensador	 Garra mecânica	 Encaixe com interferência	 Magnético
5	Sistema de extrusão	 Êmbolo	 Vácuo/Pressão c/ interface	 Vácuo/Pressão s/ interface
6	Sistema de movimento do dispensador	  Motor	Servo-motor	 Eletroímã
7	Material para suporte da ponteira	 Aço inox	 Alumínio	 POM
8	Material para encaixe do suporte da ponteira no cabeçote	 Aço inox	 Alumínio	 POM
9	Material para encaixe do suporte da ponteira no dispensador	 Aço inox	  Alumínio	POM
10	Material do cabeçote	 Aço inox	 Alumínio	 POM
11	Material para vedação	 Teflon	Silicone	  Viton
12	Tipo de vedação	 Sistema usado	  Anel O'ring	

Legenda	
Solução 1	
Solução 2	
Solução 3	

Fonte: Autoria própria (2022).

A equipe definiu três soluções indicadas pelas cores: azul (Solução 1), laranja (Solução 2) e verde (Solução 3), que, quando comparadas na matriz de Pugh, Tabela 3, indica a melhor solução para o projeto através do Índice de Desempenho Técnico (IDT) quando são usados critérios ponderados, definidos pelo grupo de especialistas considerando os pesos 1, 3 e 5, de acordo com cada requisito listado:

- disponibilidade e custo das ponteiros no mercado
- componentes de uso comum no laboratório;
- industrialização dos componentes;
- facilidade de higienização dos componentes não descartáveis;
- acabamento da superfície de boa qualidade;
- confiabilidade do sistema;
- velocidade do sistema;
- facilidade de uso.

Tabela 3 – Matriz de Pugh.

Peso relativo	Crítérios	Solução 1	Solução 2	Solução 3
8.6	Múltiplas ponteiros	3	5	5
8.6	Confiabilidade	3	5	5
8.6	Troca automática	5	5	5
3.8	Velocidade de troca	5	5	1
21.5	Precisão na dosagem	1	3	5
8.6	Diversidade de ponteiros	1	3	3
6.9	Suprimentos de fácil reposição	3	5	3
2.3	Acesso aleatório das ponteiros	3	5	5
2.8	Adaptável em Impressoras 3D	3	5	1
3.4	Suprimentos de baixo custo	1	5	1
8.6	Não descartáveis fácil assepsia	1	5	1
4.3	Boa aparência	3	5	1
3.4	Uso intuitivo	3	5	5
8.6	Recarga automática de biomaterial	1	5	1
Índice de Desempenho Técnico (IDT)		223.3856	439.8166	343.0264

Fonte: Autoria própria (2022).

A matriz de Pugh recebe o peso relativo obtido no QFD, o qual é utilizado para multiplicar o peso escolhido para cada item em cada solução, o qual soma-se aos outros valores da solução para se obter o índice de desempenho técnico. O maior valor indica a melhor solução.

Observa-se que o melhor índice de desempenho técnico é o conceito do cabeçote re-presentado pela solução 2, com as características;

- uso de ponteiras para micropipetas;
- estrutura em alumínio anodizado e componentes em POM;
- sistema de vedação por O'ring³ de Borracha Fluorcarbonada (FPM/FKM) (Viton);
- dispensador do tipo carrossel;
- sistema de acoplamento magnético;
- sistema de sucção/extrusão por vácuo/pressão sem interface;
- movimento do dispensador por motor.

3.3 Projeto preliminar

Nesta fase submetem-se os conceitos às análises, simulações e dimensionamentos.

3.3.1 Definição das ponteiras

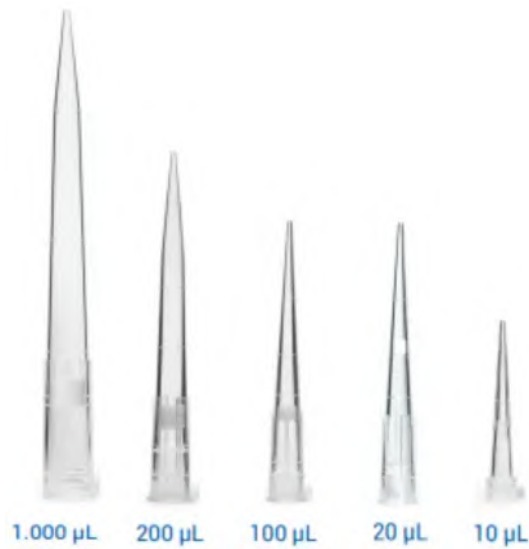
De acordo com a matriz de Pugh, ficou definido o uso de ponteiras para micropipetas para a movimentação dos biomateriais, assim sendo, através de busca dos modelos existentes, optou-se pelo uso de cinco modelos: 10 μL , 20 μL , 100 μL , 200 μL e 1000 μL , Figura 47.

O impacto desta escolha é o comprimento variado delas, além, é claro, do volume. Uma vez que as ponteiras de volumes diferentes têm comprimentos diferentes, há a necessidade da construção de suportes adequados com a finalidade de manter todas com a mesma altura aproximada. Na Figura 48, é possível ver alguns dos esboços destes suportes com as ponteiras inseridas em seus diferentes tamanhos.

As ponteiras de 20 μL e 100 μL possuem mesma altura e diâmetro do encaixe, assim como as de 200 μL e 300 μL , sendo possível utilizar o mesmo suporte para cada par, ampliando a capacidade para 6 tipos diferentes de ponteiras.

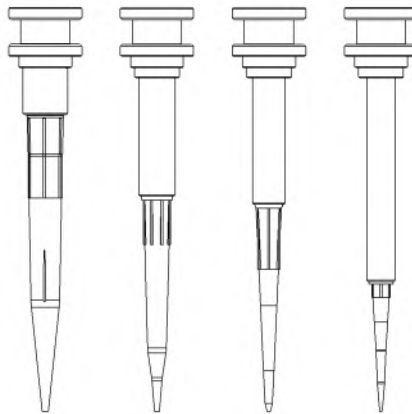
³ Elemento de formato toroidal, utilizado em vedação dinâmica ou estática, fabricado em elastômeros.

Figura 47 – Modelos de ponteiras para micropipetas.



Fonte: Adaptado de imagens da internet.

Figura 48 – Esboço de modelos de suporte com as ponteiras inseridas.



Fonte: Autoria própria (2022).

3.3.2 Extrusão do material

O material contido na ponteira para micropipetas, deve ser empurrado sobre a base de impressão e deverá passar pelo furo existente na extremidade inferior. Será utilizada uma bomba peristáltica para prover pressão sobre o material contido na ponteira, forçando-o a sair por este canal, promovendo assim um "filete" de material que, se depositado em camadas, formará uma peça. Cada ponteira possui dimensão diferente para esse furo, o que permite depositar diferentes larguras de filete de material em função da escolha da ponteira. Para os fluidos de baixa viscosidade, a pressão necessária para empurrar o material é inferior à pressão atmosférica, já que a massa do fluido o força a sair pelo canal da ponteira, vencendo a tensão superficial na saída da ponteira. Para os géis de baixa e média viscosidade, a pressão será

maior que a pressão atmosférica e ficará limitada à força dos ímãs de acoplamento, já que géis de maior viscosidade necessitarão maior pressão que poderá promover o afastamento da ponteira em relação ao suporte base, proporcionando vazamento de ar. Neste sentido, um ensaio é demonstrado no Capítulo 4, subseção 3.5.4, comprovando a capacidade de sucção e extrusão dos líquidos e géis de baixa e média viscosidade.

Como este tipo de bomba permite a reversão, é possível recarregar a ponteira novamente quando todo o material contido nela for extrudado.

3.3.3 Vedação

A escolha de O'ring como sistema de vedação, está em função da necessidade de possuir boa vedação entre o suporte para as ponteiros e o suporte base, de forma que possibilita a substituição automática destas. Como deve haver o acoplamento ao suporte base, o qual dará habilidades de movimentação e proverá vácuo ou pressão para a sucção ou extrusão do biomaterial, é necessário evitar a entrada de ar neste acoplamento e assim, garantir que não haja vazamentos dos produtos de forma indesejada.

Durante a deposição do material sobre a plataforma de impressão, é desejável o controle da extrusão, isso se dá quando a vedação é adequada.

Para este projeto foram escolhidos dois modelos de O'rings de Viton, vistos na Figura 49, sendo um com seção de 1,5 mm por 9,5 mm de diâmetro interno e outro de 1,78 mm de seção por 2,9 mm de diâmetro interno.

Figura 49 – Modelos de vedação tipo O'ring.



Fonte: Autoria própria (2022).

3.3.4 Ímãs

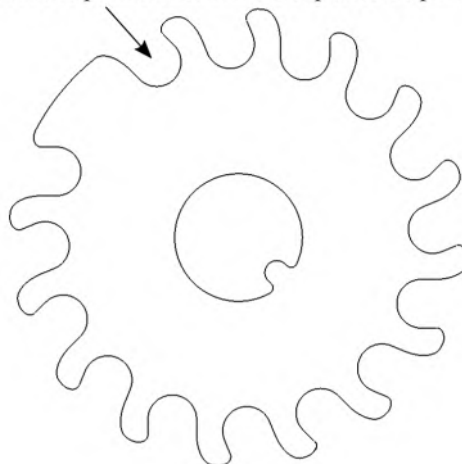
A seleção dos ímãs se deu em função da necessidade de um ímã redondo e com furo central, pois deve ter um tubo atravessando o suporte base e o suporte de ponteiros, onde serão instalados os ímãs, também deve ter força de tração suficiente para suportar a pressão que a bomba peristáltica fará sobre o acoplamento, tendendo a afastar e proporcionar vazamento do

ar, prejudicando a extrusão de biomateriais de maior viscosidade. A pressão necessária é difícil de equacionar, pois depende da viscosidade do material e do diâmetro do furo de saída da ponteira para micropipetas. Da mesma forma, a força do acoplamento também depende de alguns fatores, como por exemplo a intensidade do fluxo magnético por mm^2 , o tamanho dos ímãs e a distância entre eles, porém, os fabricantes de ímãs não fornecem os dados necessários para executar os cálculos. Desta forma, foram feitos ensaios para verificar a força máxima de acoplamento e estipular a quantidade de ímãs para obter força adequada. Os ímãs encontrados no comércio e que se mostraram adequados para o projeto, tem 1,5 mm de espessura, diâmetro de 9,6 mm e um furo concêntrico de 3,7 mm, que, quando colocados juntos, aumentam a força de tração.

3.3.5 Dispensador

A disposição das ponteiras no dispensador foi escolhida na forma de carrossel devido à facilidade de construção mecânica, uma vez que o movimento é angular, o acoplamento direto a um motor de passo é suficientemente efetivo. O uso de um motor de menor potência, no entanto, pode exigir caixa redutora para garantir o torque necessário e fazer girar o carrossel. Um sensor de posição é necessário para identificar o correto posicionamento do sistema e garantir o ponto zero. O diâmetro do carrossel é diretamente proporcional à quantidade de ponteiras que será utilizada no sistema. Para este projeto optou-se por usar 15 ponteiras, verificando-se um diâmetro de 115 mm. A Figura 50 apresenta o esboço do carrossel, sendo possível ver os locais onde as ponteiras irão se encaixar.

Figura 50 – Esboço do carrossel.
Cavidades para o encaixe dos suportes de ponteira

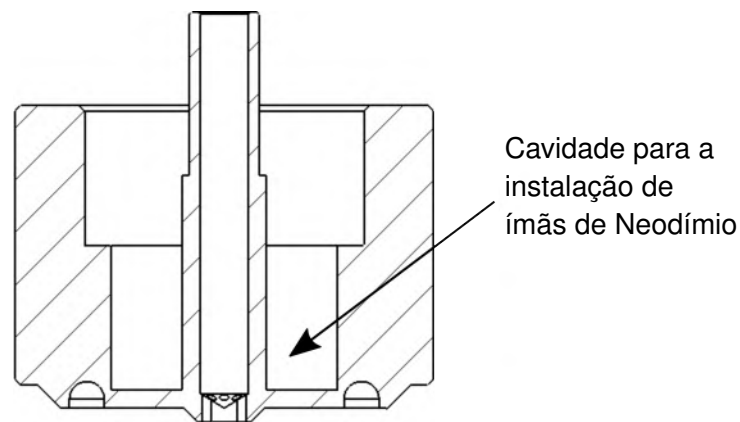


Fonte: Autoria própria (2022).

3.3.6 Suporte base

O acoplamento do suporte de ponteiros ao suporte base é um detalhe que exige cuidados. Optou-se por usar acoplamento magnético e é necessário prover força suficiente para que o suporte de ponteiros não se desloque durante o movimento ou a impressão, além de garantir a vedação proporcionada pelo O'ring. A Figura 51 mostra o esboço do suporte base em corte, a cavidade onde serão instalados quatro ímãs de Neodímio e o tubo central por onde o ar deve passar para carregar e descarregar o produto na ponteira.

Figura 51 – Esboço do suporte base em corte.



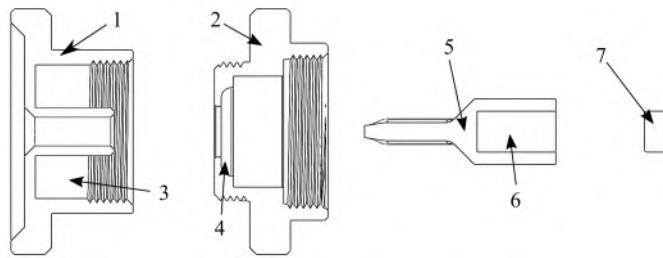
Fonte: Autoria própria (2022).

3.3.7 Suporte de ponteiros

Considerada a peça mais complexa do sistema, o suporte de ponteiros, foi subdividido em 5 partes a serem fabricadas em POM. De acordo com a Figura 52, as partes (1) e (2) são anexadas pela cavidade com rosca, deixando um espaço interno (3) onde serão instalados três ímãs de Neodímio. Uma cavidade (4) foi definida para a instalação de um O'ring, o qual fará a vedação do sistema quando o elemento móvel (5) estiver posicionado, atraído pelos ímãs instalados nas cavidades (3) e (6). Um disco (7) deve selar a cavidade, evitando que o ar ou produto entre em contato com o ímã deste.

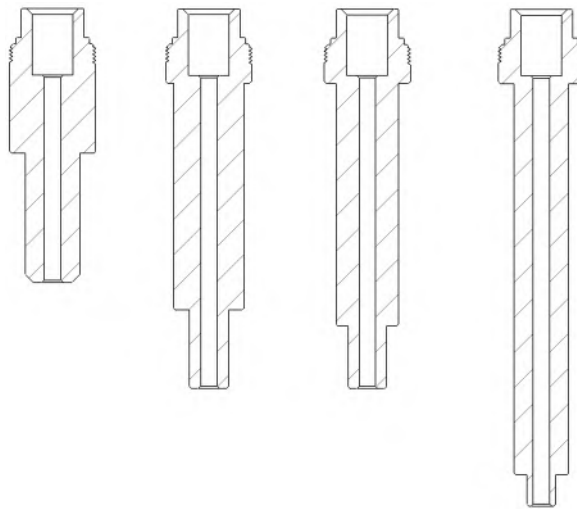
A quinta peça do suporte é a responsável por permitir os diversos tamanhos de ponteiros, portanto foram desenvolvidas em função do tamanho de cada modelo, mostrado na Figura 53, o que permite a boa vedação da ponteira com a montagem anterior.

Figura 52 – Esboço do suporte de ponteiros. Partes (1) e (2), espaço interno para ímãs de Neodímio (3), cavidade para o O’ring (4), elemento móvel da válvula (5), cavidade para o ímã do elemento móvel (6) e tampa do ímã (7).



Fonte: Autoria própria (2022).

Figura 53 – Esboço do complemento do suporte de ponteiros.



Fonte: Autoria própria (2022).

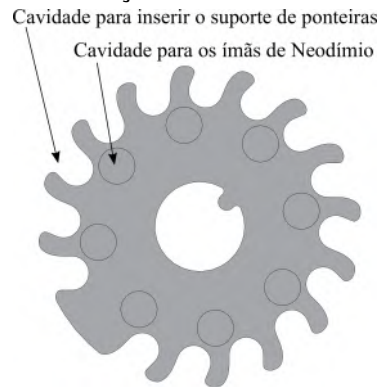
3.3.8 Acoplamento da ponteira no dispensador

Como o suporte de ponteiros possui ímãs, ficou definido o uso de ímãs também no carrossel, de forma que se prenda firmemente, enquanto é permitido removê-los com certa facilidade, Figura 54. A instalação de um ímã para cada dois suportes de ponteiros se mostrou adequado, já que não há necessidade de grande força.

3.3.9 Movimento do dispensador

Um motor *National Electrical Manufacturers Association* (NEMA) 8 foi escolhido para fazer o carrossel girar, permitindo acesso à todas as cavidades que serão habitadas pelos suportes. A escolha deste modelo de motor se deve ao fato de que é um motor de tamanho reduzido, porém isso implica no uso de caixa redutora, uma vez que este motor possui apenas 0,4 kgf·cm de torque.

Figura 54 – Esboço do carrossel - lado inferior.



Fonte: Autoria própria (2022).

3.4 Projeto detalhado

As informações técnicas e os componentes são detalhados nesta fase do projeto, resultando no conhecimento necessário para a construção de um protótipo do dispositivo. Todos os componentes foram fabricados utilizando ferramentas próprias, uma CNC, um torno manual de bancada ou através de serviços de terceiros contratados.

3.4.1 Desenvolvimento do suporte de ponteiras

Os pré-requisitos para transportar diferentes produtos e volumes, requerem variedade de ponteiras. As que foram escolhidas para este projeto, são de uso comum nos laboratórios de pesquisas biológicas, conhecidas como ponteiras de micropipeta mostradas anteriormente na Figura 47. Para prover um encaixe adequado com o suporte base, é necessária uma interface mecânica com a capacidade de vedação com o suporte de ponteiras, assim como, entre a ponteira e o suporte de ponteiras, além de prover uma vedação que impeça a entrada de ar no sistema quando este não estiver acoplado no suporte base. O suporte de ponteiras deve dispor de um mecanismo que garanta o acoplamento também com o carrossel, de forma que seja possível acoplar e desacoplar tanto em um quanto no outro.

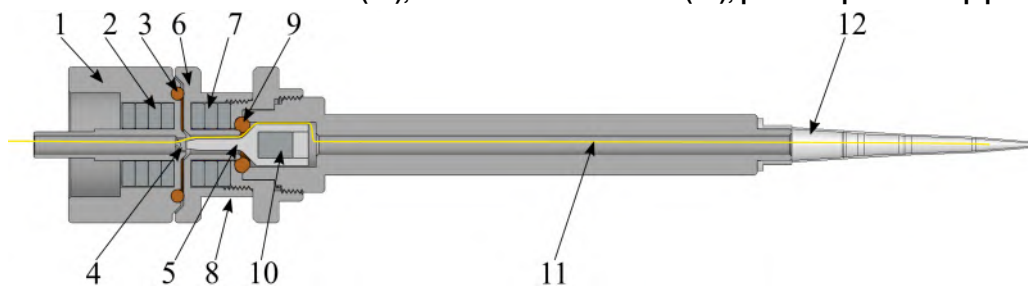
Para cumprir essas exigências, foi desenvolvido no programa SolidWorks®, o mecanismo mostrado na Figura 55, onde é apresentada a vista dos detalhes do suporte base (1), o acoplamento magnético usando quatro ímãs de Neodímio (2), que garantem a fixação deste elemento com força adequada para fornecer boa vedação, assim como rigidez suficiente para a movimentação das ponteiras durante o processo de impressão. O elemento de vedação O'ring

(3), o elemento responsável por abrir a válvula (4) quando o suporte de ponteiros estiver acoplado ao suporte base, o suporte de ponteiros (6) com três ímãs de Neodímio (7).

Também, o elemento móvel da válvula (5), o anel de vedação do elemento móvel (9), a ponteira para micropipetas acoplada ao suporte de ponteiros (12) e o caminho do fluxo de ar (11) no interior do sistema, responsável por sugar produto para dentro da ponteira quando lhe for fornecido vácuo, ou extrudar o mesmo quando estiver sendo proporcionado pressão nesta linha de fluxo. Ainda, na Figura 55, é possível observar o rebaixo que encaixará no carrossel (8).

Para todos os componentes do suporte de ponteiros que foram fabricados, foi utilizado POM como matéria-prima.

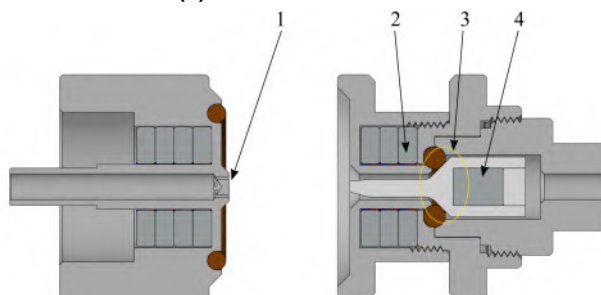
Figura 55 – Suporte base e suporte de ponteiros acoplados - vista em corte. Suporte base (1), quatro ímãs de Neodímio do suporte base (2), anel de vedação do suporte de ponteiros (3), abre válvula (4), elemento móvel da válvula (5), suporte de ponteiros (6), três ímãs de Neodímio do suporte de ponteiros (7), encaixe do carrossel (8), anel de vedação da válvula (9), ímã de Neodímio do elemento móvel da válvula (10), caminho do fluxo de ar (11), ponteira para micropipetas (12).



Fonte: Autoria própria (2022).

Na Figura 56 é possível visualizar os detalhes do sistema quando há o desacoplamento entre o suporte base e o suporte de ponteiros. Em (1) o ressalto responsável por fazer a válvula abrir, em (2) os ímãs de Neodímio que atraem o ímã (4) instalado no elemento móvel da válvula. No detalhe circundado (3), verifica-se o fechamento da válvula.

Figura 56 – Suporte base e suporte de ponteiros desacoplados - vista em corte. Abre válvula (1), ímãs de Neodímio do suporte de ponteiros (2), detalhe do fechamento da válvula (3), ímã de Neodímio do elemento móvel da válvula (4).



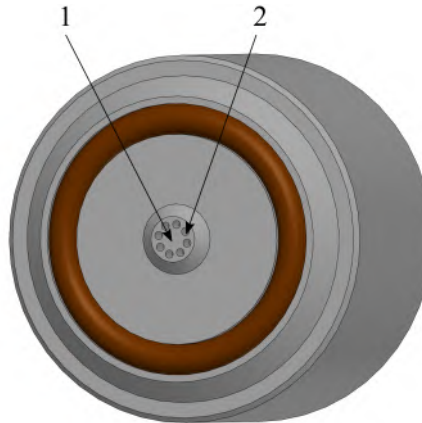
Fonte: Autoria própria (2022).

3.4.2 Desenvolvimento do suporte base

Como já apresentado nas Figura 55 e Figura 56, o suporte base é uma peça com 18 mm de diâmetro e 17,6 mm de comprimento. Contém em seu interior quatro ímãs de Neodímio,

Foi construído um tubo com diâmetro interno igual a 2,1 mm, externo de 3,6 mm e um rebaixo na extremidade com 2,6 mm de diâmetro. A profundidade desse tubo não é suficiente para atravessar o cabeçote, isso permite deixar um ressalto (1), visto na Figura 57, que fará a abertura da válvula no suporte de ponteiras. Para que o ar passe pelo sistema, foram dispostos oito furos de 0,4 mm vistos no detalhe (2) da mesma figura.

Figura 57 – Detalhes do suporte base. Ressalto (1), furos de 0,4 mm.



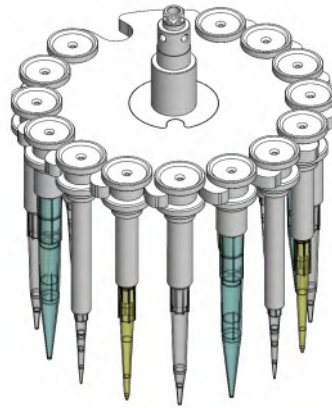
Fonte: Autoria própria (2022).

3.4.3 Desenvolvimento do carrossel

O carrossel foi projetado para acomodar 15 suportes de ponteiras, contendo então, 15 cavidades onde estas se encaixam, Figura 58, fabricado em chapa de alumínio de 5 mm. No eixo central, fabricado em POM, foi instalado um rolamento de esferas, um sistema de referência de zero com um sensor de efeito hall e o acoplamento com um motor de passo NEMA 8 de 0,4 kgf·cm (≈ 4 N·cm), juntamente com a redução planetária 4:1, fabricada por impressão 3D em ABS, Figura 59a e mostrada em detalhes na Figura 59b.

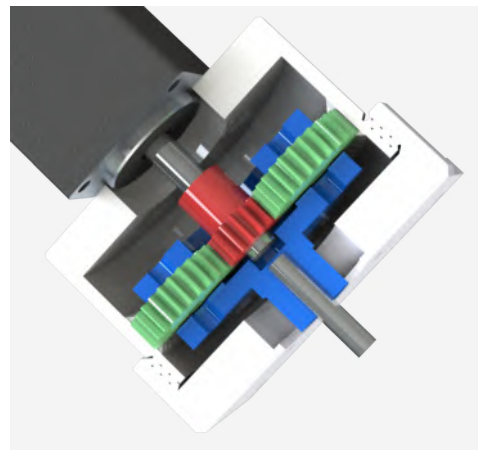
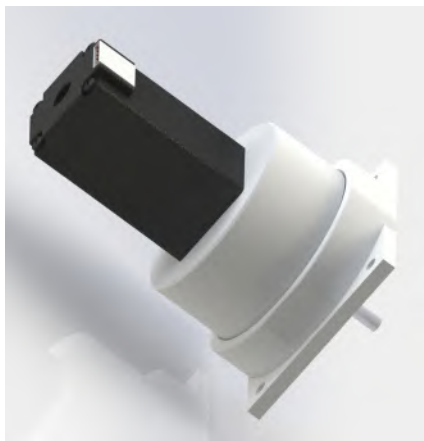
Na parte inferior do carrossel são instalados os ímãs de Neodímio, Figura 60.

Figura 58 – Carrossel e suportes de ponteiros.



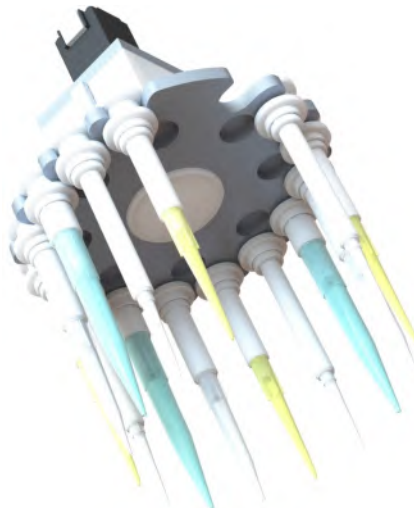
Fonte: Autoria própria (2022).

Figura 59 – Motor NEMA 8 e redução planetária 4:1.
(a) Montagem completa. (b) Detalhes da redução planetária.



Fonte: Autoria própria (2022).

Figura 60 – Vista inferior do carrossel.



Fonte: Autoria própria (2022).

3.4.4 Desenvolvimento da bomba peristáltica

Quando se trata de depositar quantidades muito pequenas de biomateriais, que é o caso de bioimpressão 3D, qualquer diferença do volume calculado pode representar uma forma não desejada da impressão, falta ou excesso de biomaterial. As bioimpressoras necessitam que o biomaterial, que está sendo depositado durante a impressão, seja fornecido de forma contínua e uniforme. Pulsos no fornecimento do material prejudicam a impressão, causando falhas devido à redução intermitente no fornecimento do material. A pulsação se dá em função do refluxo do material na região de expansão, no momento que o rolo é removido, como esquematizado na Figura 26, se contrapondo ao volume deslocado pelo rolo seguinte (HOFFMEIER; HOFFMANN; FELLER, 2014). Para cada volta completa do rotor, haverá um número de pulsos iguais ao número de rolos e a frequência será dada pelo número de rolos multiplicado pela rotação do rotor, definido na Equação 5.

Com o objetivo de avaliar e reduzir a pulsação, foram construídas duas bombas peristálticas contendo os conceitos das bombas estudadas, incluindo a sobreposição de algumas características.

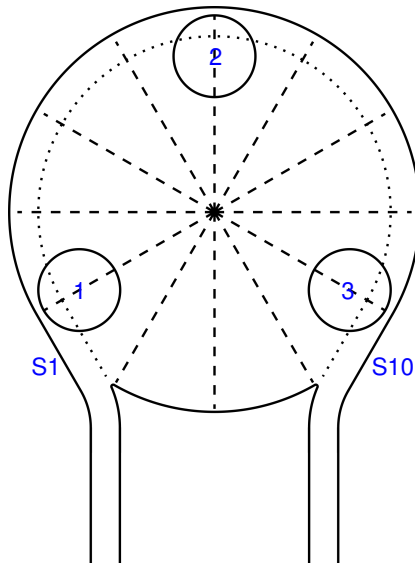
A primeira bomba peristáltica (bomba A) possui as características da bomba proposta por Oude (2007), porém, com apenas três rolos e tem o propósito de ser a linha de base. Como visto na Figura 61a a circunferência da cavidade foi dividida em 12 setores de 30° cada. Durante o movimento de giro do rotor os rolos são deslocados simultaneamente. Quando o giro se dá no sentido horário, o terceiro rolo se desloca sobre o décimo setor (S10) e acontece o movimento de desobstrução do tubo, na forma da rampa criada pela região do arco neste setor, enquanto os outros rolos o mantêm pressionado, deslocando o biomaterial em direção à saída. Continuando o movimento, o terceiro rolo pressiona novamente o tubo no primeiro setor (S1), também, na forma de rampa criada pelo arco nesta região, formando um volume entre os rolos 3 e 1, que é deslocado continuamente enquanto o rotor gira.

A Figura 61b mostra a imagem renderizada obtida pelo programa de Desenho Assistido por Computador (CAD) usado no projeto da bomba peristáltica.

A segunda bomba peristáltica (bomba B) foi construída utilizando os conceitos encontrados em Koslov, Hagen e Koslov (2010), porém, foram construídas rampas nos setores S1, S4, S6 e S10 e o desvio do tubo durante todo o setor S5, Figura 62.

Figura 61 – Primeira bomba peristáltica produzida.

(a) Perfil da bomba A. 1, 2 e 3 - rolos;
S1 - Setor 1; S10 - Setor 10



(b) Imagem renderizada.

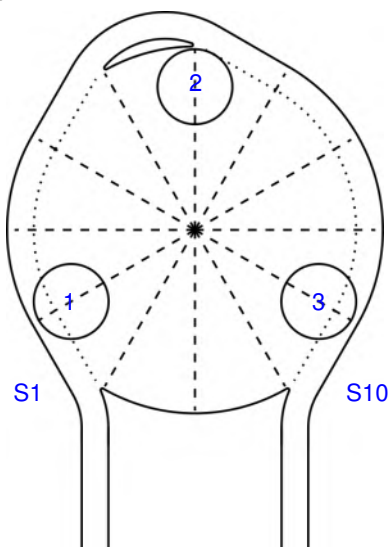


Fonte: Autoria própria (2022).

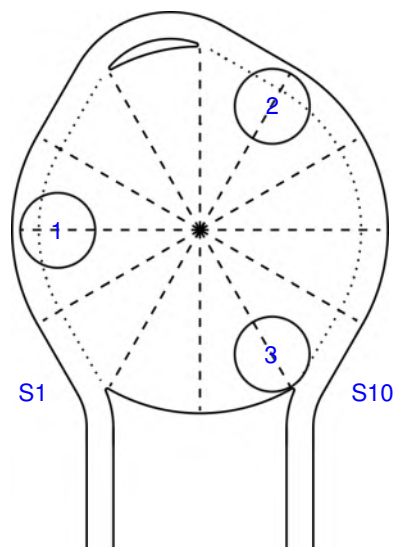
A rampa do setor S6 dá início a oclusão feita pelo rolo 2, enquanto a rampa no setor S10 dá início à desobstrução feita pelo rolo 3, sendo que o rolo 1 já se encontra ocluído, de maneira síncrona, então, é obtido o fluxo contínuo do fluido, Figura 62a. Na Figura 62b é possível ver os rolos deslocados em 30°, mostrando o sincronismo do fim das rampas nos setores S6 e S10.

Figura 62 – Diferentes tempos da bomba B.

(a) Em T0, rolo 1 em oclusão total, rolo 2 no início da oclusão, rolo 3 no início da desobstrução.



(b) Em T1, rolo 1 em oclusão total, rolo 2 no fim da rampa ocluído, rolo 3 no fim da rampa desobstruído.



Fonte: Autoria própria (2022).

3.4.5 Sensor de posição da ponteira

Por se tratar de um dispositivo fabricado por processo de extrusão de plástico em diferentes moldes, de diferentes fabricantes, geralmente são adquiridas em lotes de 1000 peças, as dimensões, como por exemplo o comprimento, o diâmetro e até mesmo o alinhamento das ponteiras para micro pipeta não são regulares, por isso, foi necessária a implementação de um sistema de localização da extremidade, onde haverá a extrusão dos produtos em cada ponteira.

A Figura 63 mostra o dispositivo desenvolvido com dois sensores perpendicularmente dispostos, que permite encontrar o centro da ponteira em X e Y, também a altura em Z, tomando-se isso como a referência de todos os movimentos desde que é executado o algoritmo, visto no Algoritmo 1, o qual é complementado com outros dois, um para a carga da ponteira, Algoritmo 3 e outro para a descarga, Algoritmo 2.

Os sensores são conhecidos como chaves óticas e possuem um canal de abertura de 0,5 mm, por onde um emissor e um receptor infravermelho alinhados, detectam a presença da ponteira. Este sistema foi capaz de identificar a presença de agulhas de 0,3 mm de diâmetro.

Figura 63 – Detalhe do posicionamento dos sensores.



Fonte: Autoria própria (2022).

Os algoritmos implementam também a troca de ponteiras, que precede a localização da extremidade, chamado de algoritmo de calibração da ponteira, Algoritmo 4.

Algoritmo 1 – Algoritmo de troca da ponteira.

```

1: se Ponteira nova é maior que 15 então
2:   Mensagem de erro e retorna
3: finaliza se
4: se Ponteira nova é diferente da atual então
5:   Executa Descarrega ponteira
6:   se Ponteira nova é igual a 0 então
7:     Retorna
8:   senão,
9:     Executa Carrega ponteira
10:    Faz Ponteira atual igual à Ponteira nova
11:    Executa rotina de calibração
12:    Retorna
13:  finaliza se
14: finaliza se

```

Fonte: Autoria própria (2022).

Algoritmo 2 – Algoritmo de descarga da ponteira.

```

1: Salva posição do cabeçote
2: Move carrossel para posição da ponteira atual
3: Movimento rápido do cabeçote para posição de aproximação (X, Y e Z)
4: Movimento lento do cabeçote para a posição sobre o carrossel
5: Move Z para posição de desacoplar a ponteira
6: Move carrossel em X e Y para posição de aproximação
7: Retorna cabeçote para posição anteriormente salva

```

Fonte: Autoria própria (2022).

Algoritmo 3 – Algoritmo de carga da ponteira.

```

1: Salva posição do cabeçote
2: Move cabeçote em Z para posição de desacoplar a ponteira
3: Move cabeçote para a posição sobre o carrossel
4: Move carrossel para posição da ponteira nova
5: Move cabeçote em Z para posição de ponteira acoplada
6: Move cabeçote em X e Y para posição de aproximação
7: Retorna cabeçote para posição anteriormente salva

```

Fonte: Autoria própria (2022).

Algoritmo 4 – Algoritmo de calibração da ponteira.

```

1: Move rápido para posição próxima do sensor Y
2: Move lento na direção positiva até atingir o sensor
3: Memoriza posição atual na variável temporária pos1
4: Move rápido 5 mm à frente
5: Move lento recuo até atingir o sensor
6: Calcula posição (atual - pos1)/2
7: Salva resultado como posição central da ponteira em Y
8: Move rápido para posição próxima do sensor X
9: Move lento na direção negativa até atingir o sensor
10: Memoriza posição atual na variável temporária pos1
11: Move rápido 5 mm para antes do sensor
12: Move lento à frente até atingir o sensor
13: Calcula posição (pos1 - atual)/2
14: Salva resultado como posição central da ponteira em X
15: Move rápido para posição central da ponteira sobre o sensor em X
16: Move rápido 2 mm acima do sensor, recuo em Z
17: Move lento em Z, negativo, até atingir o sensor
18: Salva posição como altura de referência da ponteira

```

Fonte: Autoria própria (2022).

As funções derivadas dos algoritmos mostrados, podem ser vistos no Apêndice A, foram escritas em linguagem de programação C++ e acrescentadas ao *firmware* Marlin⁴, versão 2.0, que é o sistema operacional que controla a impressora e está gravado na memória *flash* do microcontrolador da placa Rumba⁵, um ATmega2560⁶ da Microchip®, comumente usados em placas Arduino.

Para implementar os algoritmos de troca e calibração da ponteira, foram necessários alterar dois arquivos, *Configuration_adv.h* e *Toolchange.cpp*. As alterações são apresentadas no Apêndice A.

O Marlin é um sistema operacional de código aberto e liberado para utilização em equipamentos de impressão 3D. Possui todos os recursos de controle dos motores de acionamento dos eixos X, Y e Z, assim como, o controle de temperatura das extrusoras e da extrusão do material. Algumas das funcionalidades do Marlin são dispensadas para esse projeto e, dessa forma, foram desabilitados durante a configuração, as quais não serão comentadas por não serem relevantes para o propósito deste trabalho.

3.4.6 Aplicativo de controle

O *firmware* Marlin pode executar as tarefas de impressão de forma autônoma, através da passagem de arquivo por cartão de memória, porém há a possibilidade de controlar e enviar arquivos com o código para ser impresso através de aplicativos executados em um computador. Alguns são mostrados no Quadro 3.

Diante das opções, foi escolhido o OctoPrint como aplicativo de controle da bioimpressora. Possui código aberto, gratuito, interface para câmera, conectividade WiFi e servidor de *Web Page*, além de permitir a instalação em um Raspberry PI 3B⁷.

O servidor *Web* permite acesso através de um navegador *Web* comum, o que garante a funcionalidade independente do sistema operacional do equipamento utilizado para o acesso, não sendo necessária qualquer alteração neste *software*.

⁴ Sistema operacional (SO) desenvolvido para controle de equipamentos de impressão 3D da Reprap - <https://marlinfw.org/docs/basics/introduction.html>

⁵ Solução eletrônica multifuncional rica em recursos para Reprap e outros dispositivos CNC - <https://reprap.org/wiki/RUMBA>

⁶ Microcontrolador de alta performance baseado na arquitetura AVR RISC de 8 bits - <https://www.microchip.com/wwwproducts/en/ATmega2560>

⁷ Computador de placa única e tamanho reduzido, desenvolvido no Reino Unido pela Fundação Raspberry Pi - <https://www.raspberrypi.org/>

Quadro 3 – Alguns aplicativos de impressão 3D.

Software	Função	Sistema
3DPrinterOS	Edição de STL, reparo de STL, fatiador, servidor para impressora 3D	Windows, Mac, Ubuntu, Raspberry Pi
Cura	Fatiador, servidor para impressora 3D	Windows, Mac, Linux
IceSL	Fatiador, Design	Windows, Linux
KISSlicer	Fatiador	Windows, Mac, Linux
MatterControl 2.0	Fatiador, servidor para impressora 3D, design	Windows, Mac, Linux
PrusaSlicer	Fatiador	Windows, Mac, Linux
OctoPrint	Fatiador, servidor para impressora 3D	Windows, Mac, Linux, Raspbian (como imagem OctoPi)
Repetier-Host	Fatiador, servidor para impressora 3D	Windows, Mac, Linux
Slic3r	Fatiador	Windows, Mac, Linux
SliceCrafter	Fatiador	Navegador da internet

Fonte: Autoria própria (2022).

3.5 Produção do protótipo

Para validar o funcionamento dos dispositivos e conceitos, foi produzido um protótipo, e como não havia uma impressora 3D disponível para a instalação, foi construída uma em parceria com um mestrando de engenharia biomédica do PPGEb, para o fim específico de imprimir usando o cabeçote proposto neste trabalho acadêmico. O trabalho deste aluno foi defendido, publicado e pode ser encontrado na biblioteca da UTFPR (DELAY, 2020). Em seu projeto, Delay preparou uma rotina de troca de meio de cultivo e instalou o dispositivo em uma capela de fluxo laminar no Instituto Pelé, para os testes e uso do equipamento para esta aplicação.

3.5.1 Alterações necessárias no cabeçote e carrossel

A primeira alteração foi a retirada dos dois suportes de fixação do suporte base, uma vez que este elemento foi instalado diretamente no eixo Z, composto de um guia linear cilíndrico de aço inox com diâmetro de 12 mm, no qual foi feito um furo concêntrico de 8 mm, permitindo a aplicação de um tubo de silicone para acoplar à bomba peristáltica.

Outra alteração implica em mover a caixa de redução, que previamente estaria junto ao sistema de referência e caixa de rolamento, para a área externa deste módulo.

3.5.2 Teste de pulsação das bombas

Duas bombas peristálticas foram construídas e montadas lado a lado, com as saídas conectadas em paralelo e acionadas uma de cada vez. As entradas também foram unidas em paralelo e conectadas a um reservatório contendo água. Foi utilizado um corante para facilitar a observação do deslocamento do fluido dentro do tubo transparente. O fluido deslocado é levado a um sensor de pressão através de um tubo aproximadamente 1,0 m acima do sensor de pressão, posicionado verticalmente, aberto e instalado dentro de um sistema de coleta de fluido que o leva de volta ao reservatório. Foi ajustada a altura para obter 10 kPa acima da pressão atmosférica local, indicada pelo sensor quando a tubulação é preenchida com água em temperatura ambiente e as bombas desligadas. De acordo com o Sistema Internacional de Unidades (SI), 10 kPa é a pressão de 101,95 cm da coluna de água a 4 °C aplicada a uma superfície. Este método garante pressão constante sobre o sensor quando não há pulsação, pois ao ser bombeado, o líquido sai pela extremidade superior do tubo vertical, mantendo o volume constante e, portanto, pressão constante.

O ensaio proposto permite verificar pequenas variações no fluxo devido à sensibilidade do sensor. O módulo sensor de pressão para Arduino que utiliza o BMP280⁸, é capaz de medir pressões entre 30,0 kPa e 110,0 kPa, taxa de amostragem de 157 Hz e resolução de 0,16 Pa. Este sensor é usado para medir variações na pressão atmosférica e indica a pressão absoluta em relação ao nível do mar. O experimento considera a leitura da pressão local e subtrai esse valor das medidas obtidas, resultando no valor relativo em função da coluna de água sobre o sensor.

O módulo não possui conexão para tubos, portanto foi instalado um tubo metálico sobre o sensor, Figura 64a, com diâmetro adequado para a instalação dos tubos flexíveis e com boa vedação, Figura 64b e Figura 64c.

Foi empregado um módulo Arduino Nano programado com a rotina necessária para ler o sensor e enviar os dados ao PC pela serial USB.

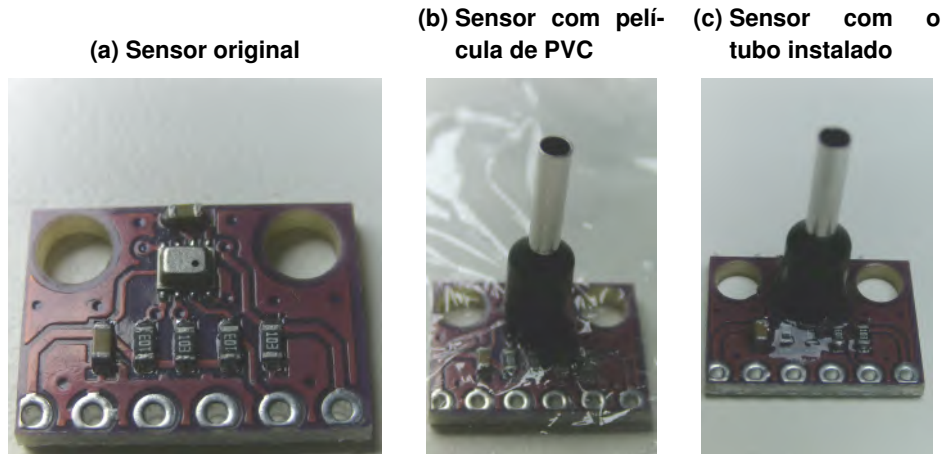
No PC foi construído um aplicativo em Python para ler os dados e salvar em um arquivo com formato xlsx, compatível com o Ms-Excel®.

⁸ <https://www.bosch-sensortec.com/media/boschsensortec/downloads/datasheets/bst-bmp280-ds001.pdf>

Os motores foram acionados por um módulo contendo a eletrônica necessária para o funcionamento. Foi comandado duas voltas completas para cada motor.

A leitura corresponde ao sinal gerado pelo sensor durante as revoluções dos motores. A pressão inicial de 10,0 kPa se dá em função do tubo estar cheio de água, portanto, há pressão constante antes do acionamento dos motores.

Figura 64 – Instalação do tubo sobre o sensor.

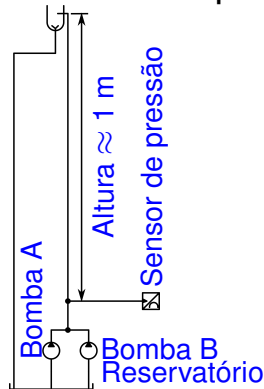


Fonte: Autoria própria (2022).

A Figura 65 mostra o circuito do sistema. O conceito do teste proposto é definido pela Equação 7, a qual define que a pressão do sistema é constante se a vazão for constante, uma vez g e Z que são constantes.

$$\frac{P}{\gamma} + \frac{v^2}{2} + g \times Z = \text{constante} \quad (7)$$

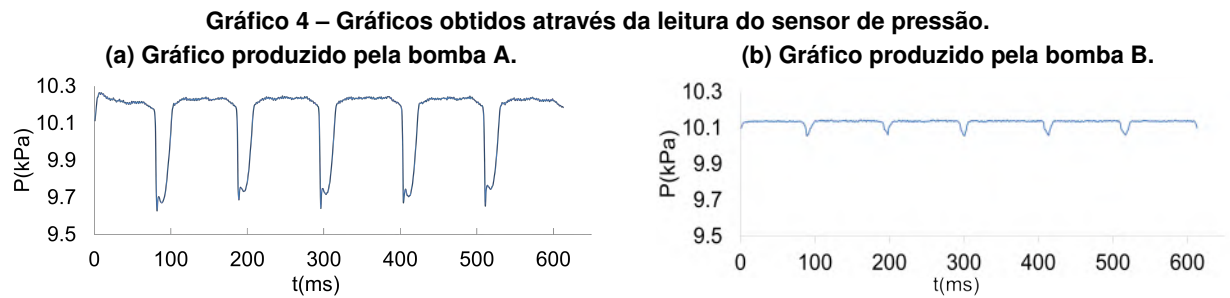
Figura 65 – Diagrama do circuito usado nos testes para validação das bombas.



Fonte: Autoria própria (2022).

Como o fluxo é revertido no momento em que o rolo desobstrui o tubo, a altura do líquido é diminuída, alterando a pressão e permitindo observar a pulsação com o sensor utilizado.

Cinco ensaios resultaram nos dados, que depois de filtrados utilizando média simples, foram salvos no arquivo MS-Excel® e extraído o Gráfico 4. Neste gráfico é possível observar que a pressão sofre picos para cada rolo no momento em que eles desobstruem o tubo e na Tabela 4 são mostrados os cálculos estatísticos obtidos da leitura do sensor.



Fonte: Autoria própria (2022).

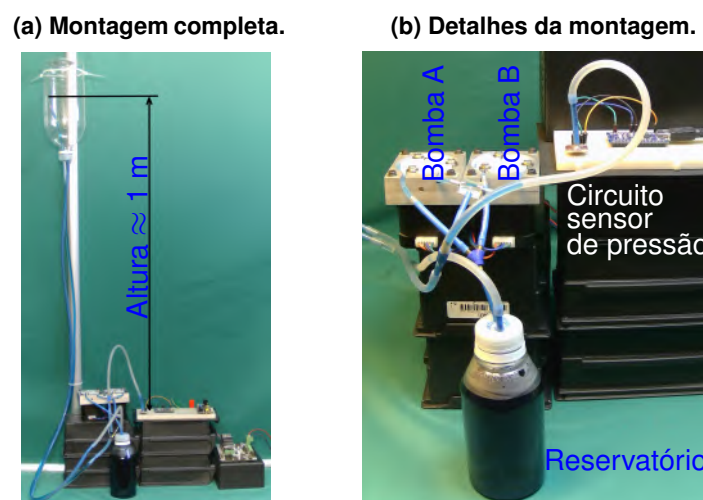
Tabela 4 – Resultados dos cálculos estatísticos obtidos da amostragem.

	Bomba A	Bomba B
Pressão máxima (kpa)	10.264	10.144
Pressão mínima (kpa)	9.629	10.056
mediana (kpa)	10.225	10.137
desvio padrão (kpa)	0.164	0.0159
Variância	0.268	0.0025

Fonte: Autoria própria (2022).

Na Figura 66 é apresentado a fotografia do ensaio com os detalhes da montagem.

Figura 66 – Fotografia do circuito usado nos testes de pulsação das bombas.



Fonte: Autoria própria (2022).

3.5.3 Deslocamento da bomba produzida

Para a análise de volume deslocado da bomba produzida, os seguintes dados são aplicados na Equação 6, replicada a seguir, considerando os valores:

- Diâmetro interno do tubo $d = 1 \text{ mm} = 0.1 \text{ cm}$;
- Número de rotações do rotor $N = 1$;
- Raio do centro do rolo $r = 1.7167 \text{ cm}$;

$$Q = 0.5 \times \pi^2 \times d^2 \times N \times r$$

$$Q(\text{cm}^3/N) = 0.5 \times \pi^2 \times 0.1^2 \times 1 \times 1.7167 \quad (8)$$

$$= 0.08471$$

O que equivale a 84,71 μL a cada volta no eixo da bomba.

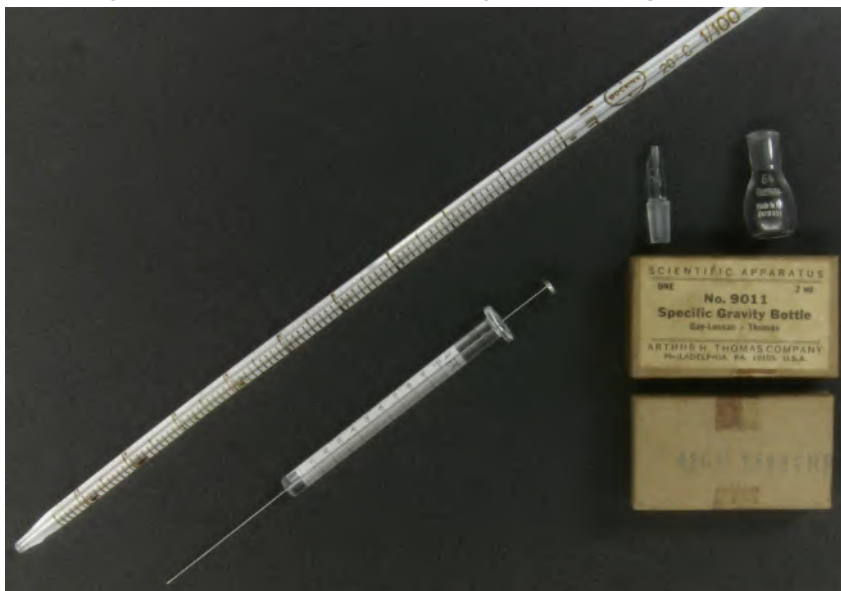
Para certificar que o volume deslocado confere com os cálculos, foram utilizadas algumas ferramentas de calibração, vistos na Figura 67:

- uma pipeta de vidro graduada e calibrada de 1 mL, marca Bocaina;
- um picnômetro de 2 mL, marca Scientific Apparatus, N° 9011, também conhecido como Garrafa de Gravidade Específica. É um pequeno frasco de vidro construído cuidadosamente para conter o volume desejado. Sua tampa, ou rolha, contém um orifício capilar que permite observar e obter o volume calibrado. Se baseia na equação $d = m \times v$, onde d é a densidade da matéria em estudo, geralmente a água é usada como referência, m é a massa específica e v é o volume. Foi verificado sua calibração com uma balança analítica, marca Bel Engineering, modelo S202, conferido o seu volume, considerando a massa específica da água à 20 °C e a densidade de 1 mL/g;
- uma seringa de micro dosagem para cromatógrafo de 10 μL .

A pipeta foi conectada a sua parte superior com a saída da bomba através de conexões e tubos de silicone e sua parte inferior colocada dentro da placa de Petri contendo água, conforme visto na Figura 68, em seguida a bomba foi acionada para sucção e depois para a extrusão, ambas com o volume de 1 mL, o que corresponde ao volume total da pipeta. Foi observado que a bomba desloca o volume de água programado tanto no carregamento quanto no

descarregamento, o experimento foi filmado e é apresentado no vídeo no endereço do GitHub - <https://github.com/sidneygasoto/Tese/blob/main/Videos/Zin1mililitertest.mp4>.

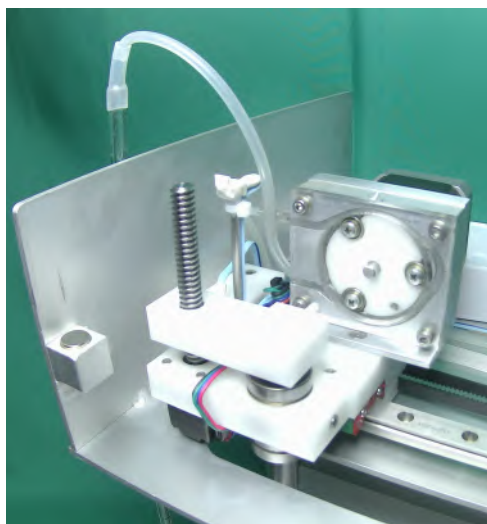
Figura 67 – Ferramentas de calibração da bomba peristáltica.



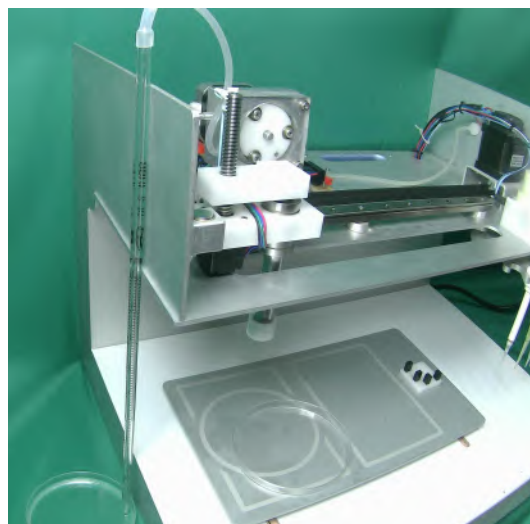
Fonte: Autoria própria (2022).

Figura 68 – Ensaio com a pipeta de 1 mL.

(a) Detalhe da conexão entre a saída da bomba e a pipeta.



(b) Pipeta posicionada na horizontal ao lado da impressora.



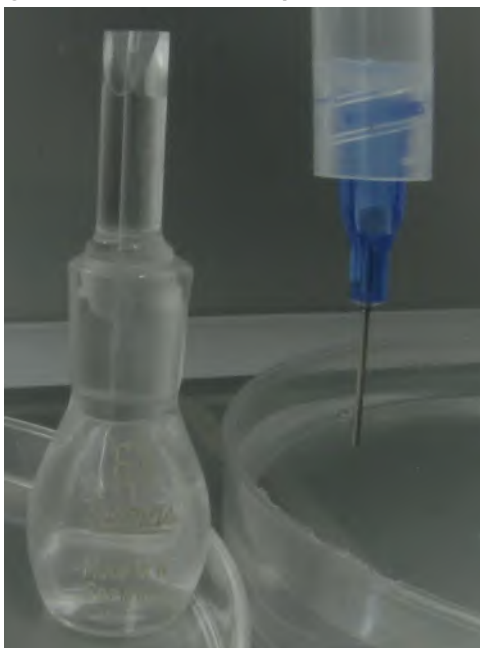
Fonte: Autoria própria (2022).

Foram realizados cinco ensaios sendo constatado a repetição do deslocamento.

Para o picnômetro, foi utilizada uma seringa de 3 mL para sugar 2,5 mL de água contida na placa de Petri e em seguida depositar no picnômetro 2 mL. A verificação do volume usando o picnômetro, consiste em colocar a rolha no picnômetro e observar o preenchimento

do vaso capilar existente na rolha. O vídeo GitHub - <https://github.com/sidneygasoto/Tese/blob/main/Videos/Picnometro2ml.mp4> mostra o procedimento para averiguar a dosagem, uma vez que o fluido deve preencher completamente o capilar sem que haja falta ou excesso, provocando o derramamento do fluido, garantindo o volume correto, Figura 69. Este ensaio também foi repetido cinco vezes, não havendo erro de dosagem nos procedimentos.

Figura 69 – Ensaio com o picnômetro de 2 mL.



Fonte: Autoria própria (2022).

A micro dosagem, mais importante para a bioimpressora, foi testada com a micro seringa para cromatógrafo.

Uma vez que possui uma grande aba do lado da entrada do êmbolo, para ser manipulada manualmente, não é possível montar o tubo de silicone deste lado. Do outro lado da seringa, há a agulha não removível, sendo a única solução encontrada, a agulha foi inserida no tubo de silicone que sai da bomba, perfurando-o. A extremidade do tubo foi fechada com um tampão, de forma que o fluido deslocado pela bomba seja forçado a se deslocar pela agulha da micro seringa, assim provendo vácuo ou pressão para que o líquido depositado na placa de Petri seja sugado ou expulso pela entrada do êmbolo. A montagem pode ser vista na Figura 70. O ensaio consistiu em carregar a micro seringa manualmente até a marca de 4 μL em seguida acionar a bomba para deslocar 2 μL e observar o volume deslocado na micro seringa. O vídeo pode ser visto no Github - <https://github.com/sidneygasoto/Tese/blob/main/Videos/Zin2microliterstest.mp4>. Após repetir este ensaio sucessivamente por cinco vezes, não foi constatado diferença na movimentação do volume.

Figura 70 – Ensaio com a micro seringa para espectrofotômetro.



Fonte: Autoria própria (2022).

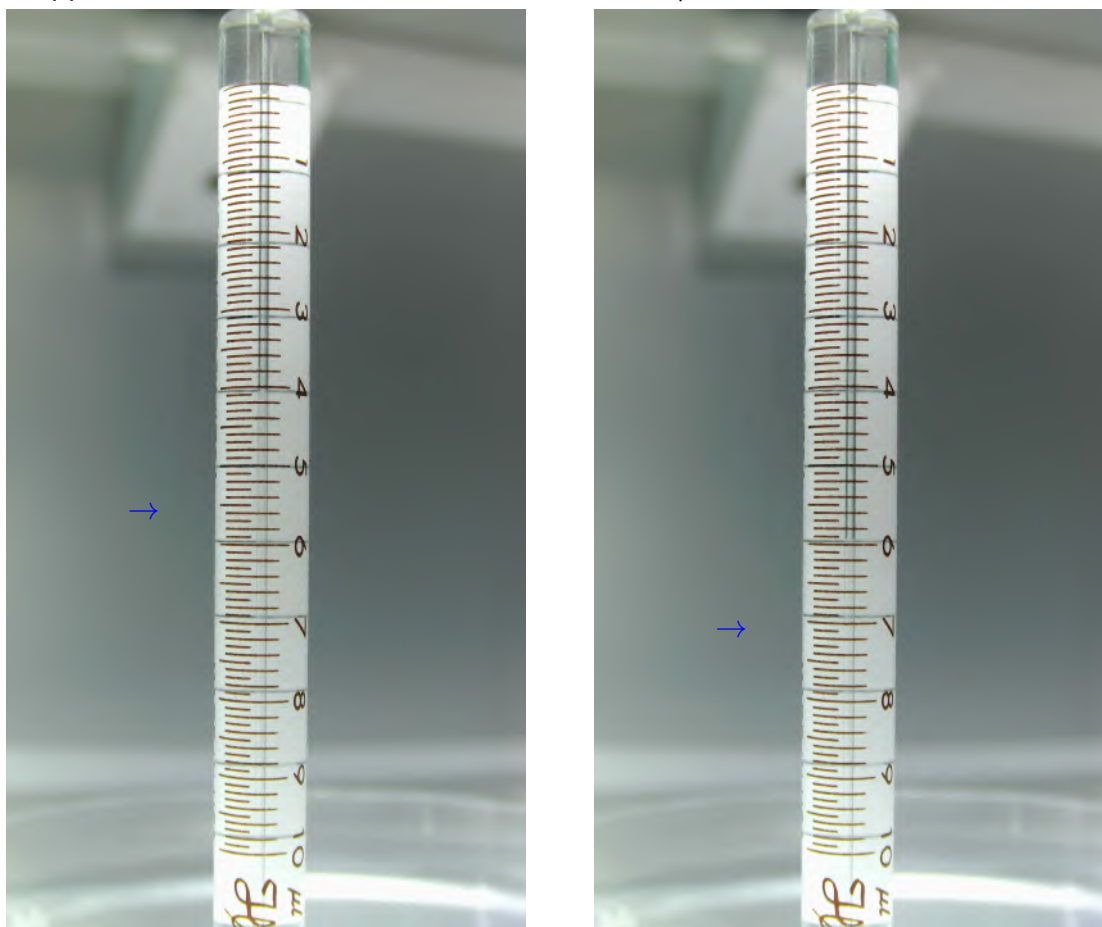
Para obter a leitura adequada, o centro da câmera de vídeo foi posicionada no centro da escala da micro seringa, de forma que, tanto para o valor de 4 μL quanto para o valor de 6 μL , o efeito apresentado é igual, minimizando o erro de paralaxe, já que optou-se não deslocar a câmera durante a filmagem, o que corrigiria este erro mas dificultaria demasiadamente o processo. Como foi deslocado 2 μL no sentido de extrusão do material, inicialmente carregado até a marca de 4 μL e extrudado até 6 μL , observando-se que houve um pequeno erro, menor que 0,05 μL . Apresentado no vídeo já citado. Certamente há maneiras de se medir volumes tão baixos com maior precisão do que os métodos propostos, porém, estes foram os recursos encontrados e disponíveis durante o período do desenvolvimento destes ensaios, o que foi considerado pelo autor como suficiente, devido à outros ensaios executados que apresentaram bons resultados, como o de impressão em 3D.

3.5.4 Teste de pressão para o acoplamento magnético das ponteiros

A pressão gerada por uma bomba peristáltica está relacionada com a flexibilidade do tubo. Quanto mais rígido maior será a pressão tanto negativa (vácuo), quanto positiva (maior que a pressão atmosférica). Sabe-se que o tubo deve ser elástico para permitir ser pressionado pelos roletes e retornar à sua dimensão original.

Figura 71 – Detalhes do ensaio de micro dosagem.

- (a) Nível do fluido no início do ensaio. (b) Nível do fluido após o comando de extrusão de 2 μL .



Fonte: Autoria própria (2022).

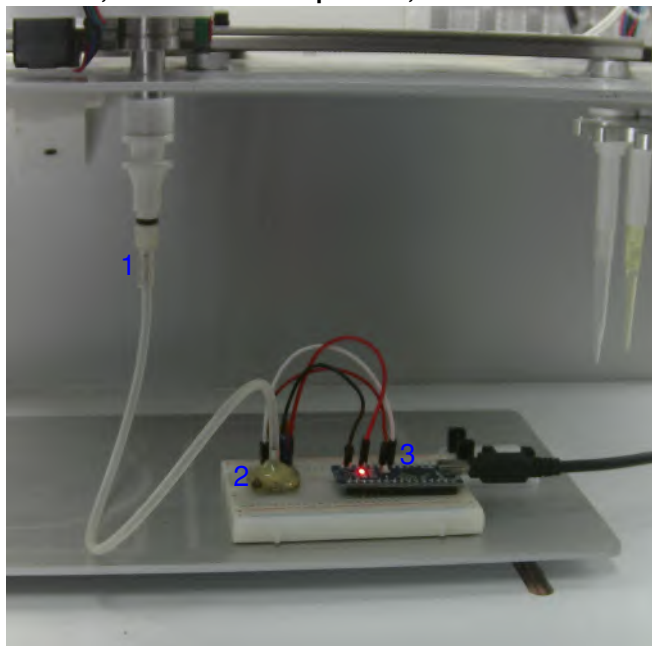
Dois efeitos podem ocorrer em um tubo de silicone: a expansão quando está sob efeito de grande pressão positiva ou a retração (não retorno à dimensão original) quando está sob pressão negativa.

Para saber quais são estas pressões, é necessário conhecer o coeficiente elástico do tubo, o que é difícil, pois o fabricante não fornece tais dados. Desta forma optou-se por ensaio que pode fornecer diretamente as pressões envolvidas.

Foi utilizado o mesmo módulo sensor de pressão para Arduino aplicado nos testes de pulsação, que utiliza o BMP280.

O sensor foi montado na ponta do suporte de ponteiros através de um tubo de silicone, para permitir a flexibilidade e bom acoplamento magnético, sem esforços laterais, que poderiam mover o suporte, desacoplado-o. A montagem pode ser vista na Figura 72.

Figura 72 – Montagem para os ensaios de pressão do cabeçote. Em 1 o tubo de silicone conectado no suporte de ponteiras, em 2 o sensor de pressão, em 3 o módulo Arduino.



Fonte: Autoria própria (2022).

Com o aplicativo desenvolvido, foi possível capturar em tempo real a variação de pressão durante o bombeamento positivo e negativo, obtendo-se as leituras:

- Durante o bombeamento positivo => 45,3 kPa. Desligada a bomba e aguardado 5 segundos para estabilizar => 42,5 kPa;
- Durante bombeamento negativo => -81.3 kPa. Desligada a bomba e aguardado 5 segundos para estabilizar => -78.9 kPa;

O que equivale à aproximadamente 4,5 metros de coluna de água em pressão positiva e 8 metros de coluna de água em pressão negativa, mostrando valores acima do necessário para movimentar líquidos e géis de baixa viscosidade para o carregamento e extrusão utilizando as ponteiras de micropipeta.

3.5.5 Géis usados nos ensaios

Em vista da dificuldade de aquisição de biomateriais utilizados nos ensaios biológicos, uma vez que estes são direcionados para os laboratórios especializados, optou-se por adquirir géis prontos, com diferentes viscosidades, ensaiar a impressão, escolhendo o gel com melhor resultado impresso para prosseguir com os testes.

Foram utilizados cremes, pomadas e géis, entre eles: Creme Nívea®⁹, diclofenaco dietilamônio¹⁰, Vick Vaporub®¹¹. Também foram desenvolvidos hidrogeis pela mistura de triacilglicerol vegetal derivado de milho e amido de milho, ágar-ágar, alginato de sódio e carboximetil celulose.

Os melhores resultados entre os géis testados, foram a impressão com Vick Vaporub e o gel desenvolvido com amido de milho, água e triacilglicerol vegetal derivado de milho, sendo preparado com 100 mL de água, 25 g de amido, aquecido à 100 °C e resfriado por imersão em água fria, em uma primeira amostra, misturado na razão de 5 partes para uma parte de triacilglicerol (5:1) e segunda amostra a 10:1.

Foi utilizado corante alimentício azul para obter melhor contraste em fotos e vídeos. A mistura foi homogeneizada e resfriada à temperatura ambiente antes do uso.

Amostras de Vick Vaporub e do gel de amido de milho, foram levadas ao Multilab LabReo-CERNN/UTFPR, para os testes de tensão de cisalhamento e viscosidade aparente, os quais foram executados pela aluna de doutorado de Engenharia mecânica Géssica Palaoro.

Na realização dos testes experimentais foi utilizado o reômetro rotacional DHR-3 (TA Instruments, EUA), Figura 73, com controle direto de tensão de cisalhamento e indireto de taxa de deformação. O controle de temperatura do reômetro é realizado pela base com sistema eletrônico Peltier e um banho termostático. Para a realização dos experimentos, foram utilizadas placas ranhuradas e geometria com diâmetro de 40 mm e gap 1 mm. Os testes foram realizados na temperatura constante de 25 °C.

A Figura 74a mostra os resultados dos ensaios com Vick Vaporub, da qual é possível observar a tensão de cisalhamento entre aproximadamente 60 Pa e 250 Pa. Na Figura 74b, é possível observar a viscosidade aparente entre aproximadamente 400 mPa·s e 750 mPa·s, já que o comportamento da Vick Vaporub se apresenta como um fluído não newtoniano.

A Figura 75a, mostra os resultados dos ensaios com o gel produzido, e se pode ver a tensão de cisalhamento entre aproximadamente 20 Pa e 100 Pa e na Figura 75b, a viscosidade aparente entre aproximadamente 150 mPa·s e 250 mPa·s, já que o comportamento do gel, também se apresenta como um fluído não newtoniano.

⁹ Creme hidratante para a pele.

¹⁰ Gel a base de mentol e óleos, usado para aliviar dores musculares.

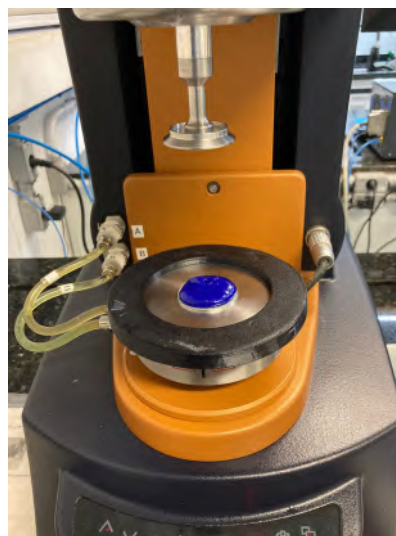
¹¹ Medicamento a base de mentol, cânfora e óleo de eucalipto, usado como descongestionante nasal.

Figura 73 – Ensaio do gel no reômetro.

(a) Reômetro.



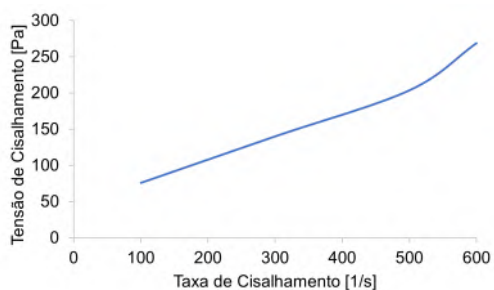
(b) Detalhe da aplicação do gel.



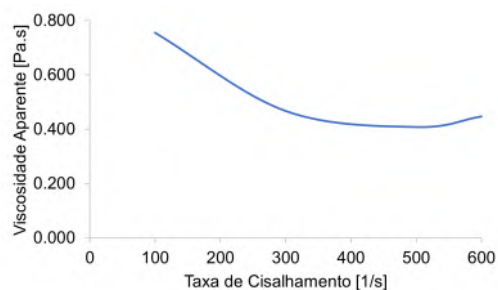
Fonte: Autoria própria (2022).

Figura 74 – Ensaio com Vick Vaporub.

(a) Tensão de Cisalhamento.



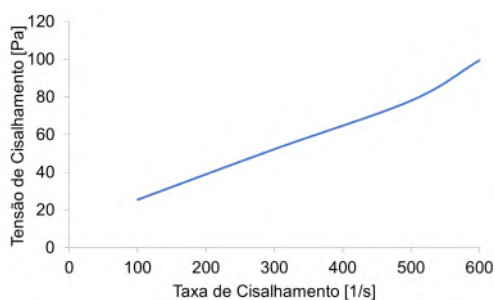
(b) Viscosidade Aparente.



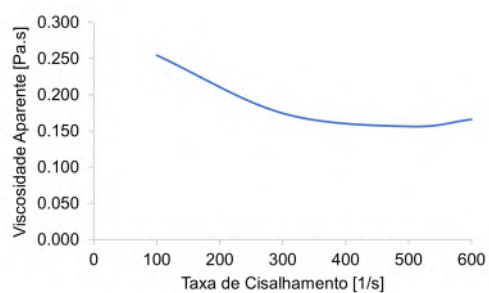
Fonte: Autoria própria (2022).

Figura 75 – Ensaio com o gel produzido.

(a) Tensão de Cisalhamento.



(b) Viscosidade Aparente.

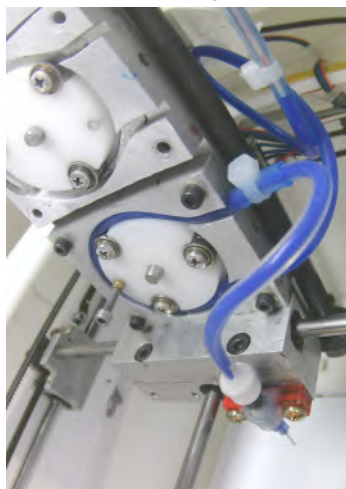


Fonte: Autoria própria (2022).

3.5.6 Impressão com as bombas peristálticas

O uso de bombas peristálticas em um sistema de impressão 3D para biomateriais requer dosagens regulares ao longo do caminho dos rolos. Duas bombas foram instaladas para substituir o cabeçote de extrusão de uma impressora 3D Ultimaker construída pelo autor, a Figura 76 mostra a montagem. O corpo de uma seringa de 5 mL foi utilizado como reservatório para o produto enquanto é depositado na plataforma de vidro coberta com uma fina camada de filme autoadesivo de PVC branco, permitindo melhor contraste durante as filmagens e fotos. A tubulação entre o reservatório e a bomba é um tubo de silicone com diâmetro externo de 4 mm e diâmetro interno de 1 mm. O tubo da bomba é de silicone com diâmetros externo e interno de 4 mm e 1 mm, respectivamente. O restante da tubulação é rígida e transparente, terminando em um encaixe *Luer Lock*, garantindo melhor vedação e fixação, onde foi colocada uma agulha 22Ga¹² sem bisel.

Figura 76 – Montagem de bombas no cabeçote de uma impressora 3D Ultimaker.



Fonte: Autoria própria (2022).

Duas câmeras filmaram os testes. Uma apontada para a base de impressão e a outra para as bombas. Todas as fotos, vídeos, gcode usados para a impressão podem ser encontrados no GitHub (<https://github.com/sidneygasoto/Peristaltic-pump-3D-print/>).

Os vídeos foram editados para reduzir o tempo e o tamanho do arquivo e acelerados três vezes. O aplicativo Repetier-Host¹³ foi usado para controlar a impressora 3D.

¹² <https://darwin-microfluidics.com/blogs/tools/syringe-needle-gauge-table>

¹³ <https://www.repetier.com/>

3.5.7 Testes de extrusão com as ponteiros

Um sistema com troca automática para 15 ponteiros para micropipeta, composto por um cabeçote, um suporte e um dispensador em forma de carrossel, foi desenvolvido e instalado em uma bioimpressora 3D de tamanho reduzido, com um trabalho em conjunto com um aluno de mestrado do PPGEB, Rodrigo Delay (DELAY, 2020).

As micropipetas são muito conhecidas principalmente no meio científico e técnico da área da saúde como elementos utilizados para movimentar pequenas quantidades de produtos com grande precisão, principalmente líquidos e sólidos em suspensão.

O primeiro código usado para imprimir, Apêndice B Listagem 3, constrói um tubo de 14 mm de diâmetro, contendo 40 camadas de 0,2 mm, resultando na altura de 8 mm, enquanto que no Apêndice B Listagem 4, constrói o formato em zigue-zague, com 10 mm x 10 mm x 7 mm.

3.5.8 Pedido de Patente

A busca por patentes e artigos encontrados, revelou que o dispositivo proposto era inovador, com potencialidade de registro de patente. Diante disto, deu-se entrada no pedido junto ao órgão brasileiro Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI), protocolado sob o número BR 10.2020.018730-9¹⁴, datado de 14/09/2020 e aceito o registro através da notificação 2.1 em 08/12/2020. O item 2.1 indica que o pedido de patente será mantido em sigilo durante 18 meses a contar da data da prioridade mais antiga e decorrido esse prazo, publicado, o qual ocorreu em 22 de março de 2022 na Revista da Propriedade Industrial (RPI) – Patentes – edição 2672, página 313/787 sob número BR 10 2020 018730-9 A2, conforme pode ser visto no Apêndice C.

3.5.9 Custo de produção do protótipo

Um fator importante a considerar é o custo do produto. Atualmente bioimpressoras 3D comerciais para finalidade similar, apresentam valores que podem atingir a cifra de US\$ 100.000,00 a US\$ 200.000,00, como visto no Capítulo 2, enquanto a produção do protótipo demandou a cifra aproximada de R\$ 136.000,00 (o equivalente à U\$ 25.000,00 na data da con-

¹⁴ <https://busca.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>

versão (Jul. 2020)). A Tabela 5 demonstra os valores gastos para a produção do cabeçote, assim como da impressora, sendo considerado o valor para hora técnica de serviços de usinagem, de tratamento da superfície, fretes, impostos e outras despesas pertinentes à custos operacionais.

Os valores dos serviços têm como referência a Tabela de Honorários IBEC (2020), considerando o valor da hora técnica para profissionais liberais de acordo com a categoria profissional e tempo de formação.

Tabela 5 – Custo do protótipo.

Item	Tempo do serviço (h)	Valor da hora (IBEC) (R\$)	Total do item (R\$)
Placa Raspberry PI 3 e câmera			1,035.00
Placa Rumba, <i>display</i> e <i>drivers</i>			1,128.00
Placas e motores <i>EasyDrive®</i>			1,452.00
Motores de passo NEMA 17 e NEMA 8			934.00
Sistema de tração, correias, polias, fuso, rolamentos			439.00
Chapas de alumínio			752.00
Corte a LASER, dobra e solda da estrutura			597.00
Sistema de deslocamento, guias lineares, patins			1,873.00
Componentes de fixação, parafusos, adesivos			381.00
Sistema elétrico, fonte, cabos, chaves, sensores, iluminação			1,315.00
Serviço terceirizado de anodização	10	308.64	3,086.40
Serviço de usinagem terceirizado	8	308.64	2,469.12
Serviço de usinagem executado em laboratório	150	231.25	34,687.50
Serviço de programação, alteração do Marlin	80	392.62	31,409.60
Projeto mecânico	190	231.25	43,937.50
Serviço cadista da mecânica terceirizado	90	122.61	11,034.90

Fonte: Autoria própria (2022).

Todas as despesas e custo de compra dos componentes foram demandados pelo autor, não havendo qualquer contrapartida da universidade ou terceiros.

O valor apresentado representa somente o custo da produção do protótipo. É sugerido estudos de composição de preço final para comercialização, aplicando as nuances relativas à valoração do produto, incluindo a tecnologia abordada, importância do equipamento no meio médico e acadêmico.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A impressão 3D com biomateriais tem evoluído e alguns equipamentos já estão disponíveis no mercado. É sensato afirmar que a maioria são importados e de alto valor agregado, chegando facilmente a centenas de milhares de dólares. Pode-se observar a dificuldade de aquisição destes equipamentos por parte de pesquisadores brasileiros, motivo pelo qual, buscou-se o desenvolvimento de equipamentos destinados a esse fim.

A pesquisa bibliográfica revelou que os equipamentos comerciais geralmente utilizam a técnica de êmbolo para extrusão dos biomateriais, ficando limitados a até 7 dispositivos, geralmente seringas, as quais devem ser trocadas por outras carregadas quando cessam o conteúdo, ou quando há necessidade de troca por outro tipo de biomaterial.

Grande parte dos fabricantes utilizam ar comprimido para movimentar o êmbolo que faz a interface entre o ar e o biomaterial, impedindo que estes entrem em contato, não sendo necessário assim, o controle da qualidade do ar comprimido e, também, não admitem a recarga automática.

Foi possível observar que pesquisadores brasileiros, por exemplo Sanchez *et al.* (2019), tem investido em adaptações às impressoras 3D de baixo custo, conhecidas como impressoras de código aberto. Estas impressoras são limitadas quanto ao uso dentro de ambientes de cultivo, como por exemplo, dentro de capela de fluxo laminar, devido ao seu tamanho e ao fato de ser difícil a descontaminação e assepsia destes equipamentos por não terem proteção da parte mecânica e elétrica.

4.1 Resultados x Requisitos do projeto

Mesmo não sendo o objetivo principal da pesquisa a construção da impressora, alguns resultados devem ser confrontados com os pré-requisitos determinados durante a metodologia de projeto, visto que estes impactam no cabeçote ou nos resultados obtidos por este. No Quadro 4 será apresentado o conjunto completo dos resultados. Observa-se que poucos objetivos não atingiram a meta, o tempo de troca das ponteiros foi superior ao definido no projeto, visto que a movimentação do carrossel deve ser feita em baixa velocidade, pois corre-se o risco de deslocar as ponteiros por força centrífuga.

Quadro 4 – Resultados x Especificação de Projeto.

Req. Do Cliente	Req. Do Projeto	Valores meta	Resultado obtido
Múltiplas ponteiras	Maior número possível de ponteiras	15 ponteiras	15 ponteiras
Confiabilidade	Que todas as trocas sejam efetuadas corretamente	Erro de troca menor que 2%	não foi constatado erros durante a troca das ponteiras
Troca automática	Totalmente automático	Máx. possível	Somente a carga e descarga das ponteiras é feito manualmente, a troca é automática
Velocidade de troca	Menor tempo de troca	0.5 seg	até 2 segundos, dependendo da ponteira acessada
Precisão na dosagem	Permitir movimentar ampla faixa de volume, em função do tipo de ponteira	1 a 1000 μ L	A capacidade depende da ponteira utilizada, foi testado com até 3 mL
Diversidade de ponteiras	Permitir uso de ponteiras diferentes, independente do modelo	No mínimo 3 tipos diferentes	6 tipos com volumes diferentes
Suprimentos de fácil reposição	Utilizar suprimentos de uso cotidiano, evitar suprimentos de uso específico	Utilizar preferencialmente micropipetas ou seringas descartáveis comuns	Ponteiras para micropipetas e seringa de 3 mL
Acesso aleatório das ponteiras	Acesso aleatório às ponteiras	Acesso aleatório às ponteiras	Acesso totalmente aleatório
Adaptável em Impressoras 3D	Prover métodos de fixação ou suportes que facilitem a instalação em impressoras 3D <i>open source</i>	Suportes ou métodos de fixação	Totalmente adaptável
Suprimentos de baixo custo	Usar seringas ou micropipetas que já são usadas no cliente	seringas de até 2 mL e micropipetas de 10, 100, 200, 300 e 1000 μ L	6 Tipos de ponteiras e seringa de 3 mL
Não descartáveis fácil assepsia	Evitar cantos vivos, arredondar. Evitar fendas.	Menor número possível de cantos vivos ou fendas	O único componente que entra em contato com o biomaterial é a ponteira
Boa aparência geral do equipamento	Uso de aço inox, POM ou outro material com boa aparência	Aço inox, Alumínio, pintura epoxy ou POM	Aparência equiparável à dos equipamentos médicos, bom acabamento e superfície lisa, fácil higienização
Uso intuitivo	Visual limpo e auto explicativo	Poucos componentes e forma simplificada de operação	Demanda de um aplicativo para desenvolver as formas e definir volumes
Recarga automática de biomaterial	Recarga automática	Recarga automática	Possível recarregar desde que seja implementado no código G da impressão

Fonte: Autoria própria (2022).

Na questão Uso intuitivo, foi detectado a ausência de um aplicativo de fácil operação para os pesquisadores, que pudesse ajudar na programação de qual ponteira utilizar, quantidade de biomaterial a ser carregado e reuso ou descarte da ponteira.

As demais metas foram atingidas ou superadas. Ao comparar a impressora com as impressoras de mercado pesquisadas e que apresentaram dados, observa-se os parâmetros de deslocamento dos eixos X, Y, Z e do biomaterial. Visto na Tabela 6.

Destaca-se que o valor para o deslocamento do biomaterial, mais importante para esta pesquisa, somente um fabricante o definiu e determinou como nanolitro, não especificando um valor numérico, deixando para interpretações errôneas ou imprecisas.

Tabela 6 – Comparação entre impressoras do mercado e a produzida.

Item	Impressoras do mercado	Impressora produzida
Erro máximo do deslocamento do volume	? nL	≤ 50 nL
Erro máximo de posicionamento horizontal (X e Y)	1 μm	≈ 4 μm
Erro máximo de posicionamento vertical (Z)	1 μm	$\approx 0,6$ μm

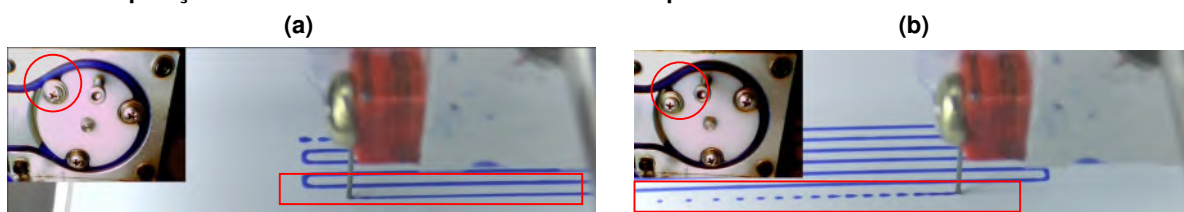
Fonte: Autoria própria (2022).

4.2 Ensaios de extrusão das bombas peristálticas

Dois padrões foram impressos, o primeiro consistiu de uma linha contínua formando um zigue-zague, que permitiu verificar a continuidade da extrusão do material. A Figura 77 e a Figura 78 mostram os resultados para as bombas peristálticas A e B, respectivamente.

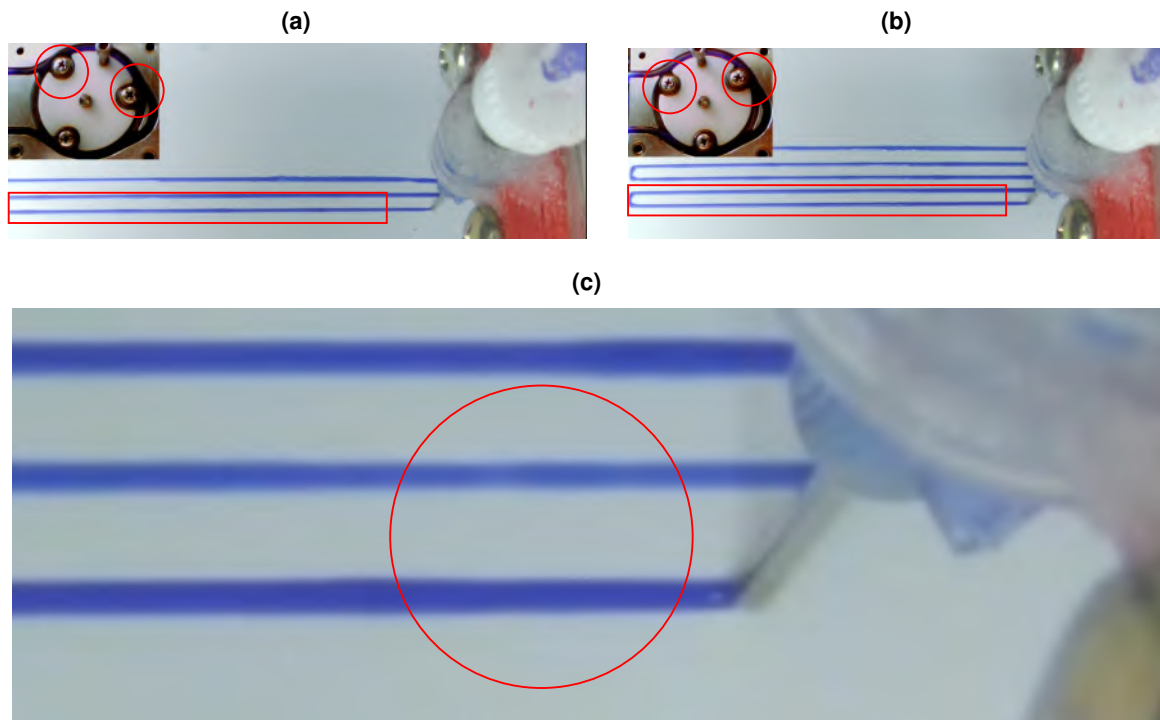
É possível observar as falhas de impressão e a variação da largura do traço para a bomba A, enquanto na bomba B não são observadas falhas, apenas uma pequena diminuição na largura do traço, visto com mais detalhes na Figura 78c .

Figura 77 – Impressão com a bomba A; As imagens foram retiradas do vídeo da bomba A no momento em que o rolete começa a liberar o tubo devido ao início da rampa, (a) Tempo 00:00:33:19; E no final da rampa, (b) Tempo 00:00:38:27; É possível observar que até o início da rampa, o traçado é consistente. O retângulo em (a) circunda a região, e ao longo da rampa, o traço perde sua largura até a ausência completa, circundado pelo retângulo em (b). Os círculos indicam as posições do rolo no início e final da falha de impressão.



Fonte: Autoria própria (2022).

Figura 78 – Impressão com a Bomba B; Imagens retiradas do vídeo da bomba B, no momento em que o rolo começa a liberar o tubo no início da rampa (a) e no final da rampa (b), quando o tubo está totalmente liberado. Os retângulos delimitam a região de impressão em (a) e (b) mostram a regularidade da largura do traço durante a rampa de saída do rolo sobre o tubo. Os círculos em (a) e (b) indicam o tempo entre o último e penúltimo rolo: Em (c), é possível ver uma ligeira diminuição na espessura da linha.



Fonte: Autoria própria (2022).

O segundo padrão consiste de um modelo em três dimensões e o arquivo gcode¹ foi editado para imprimir este modelo, um tubo de 20 mm de diâmetro e 8 mm de altura, uma única parede de aproximadamente 0,7 mm de espessura, uma vez que foi utilizado uma agulha 22Ga ($\approx 0,7$ mm de diâmetro). O mesmo código foi usado para imprimir com as duas bombas, os parâmetros exatos de extrusão do produto, o mesmo hidrogel, e cuidados foram tomados quanto à temperatura ambiente, nivelamento da impressora e quaisquer outras variáveis que pudessem interferir no experimento, que podem ser vistos nos vídeos Pump1-printing.mp4 e Pump2-printing.mp4², representados na Figura 79.

Na bomba A, Figura 79a, pode-se observar a irregularidade da deposição do biomaterial, criando uma face não uniforme e colapsando após aproximadamente 10 a 20 camadas de 0,2 mm. Por outro lado, a Figura 79b mostra a impressão com a bomba B. Observa-se que a variação na largura do traço, obtida no experimento de impressão dos traços, não representou falhas significativas, pois não faltou material a ponto de interromper a impressão da parede.

¹ <https://github.com/sidneygasoto/files/circle.ngc>

² <https://github.com/sidneygasoto/Peristaltic-pump-3D-print>

Figura 79 – Foto de impressões 3D, (a) impressão 3D com a bomba A e (b) impressão 3D com a bomba B. Melhores resultados de cinco impressões de cada modelo. A irregularidade da deposição do biomaterial pode ser observada (a), criando uma face, não uniforme, enquanto em (b) são obtidas faces regulares e impressão quase perfeita.

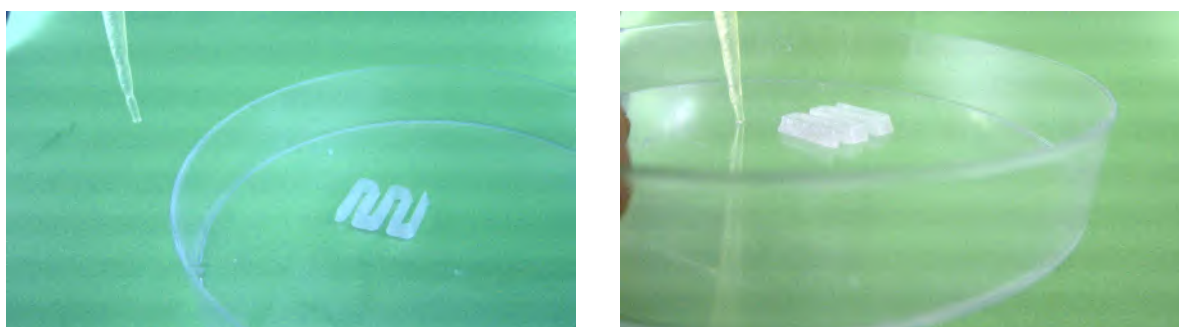


Fonte: Autoria própria (2022).

4.3 Testes de extrusão com a impressora e ponteiros

Para os géis adquiridos prontos, os melhores resultados foram obtidos com Vick Vaporub. A Figura 80a e Figura 80b, mostram a impressão de uma forma de 10 mm x 10 mm e 8 mm de altura, construído com o uso de ponteira de micropipeta de 100 μ L, Vick Vaporub, velocidade de impressão de 100 mm/min e altura da camada de 0,2 mm.

Figura 80 – Impressão com Vick Vaporub e ponteira.
(a) Foto 1. (b) Foto 2.



Fonte: Autoria própria (2022).

A Figura 81a e Figura 81b, mostram a impressão de duas formas. Uma de 10 mm x 10 mm e 7 mm de altura e outra com 20 mm de diâmetro e 10 mm de altura, construído com o uso de uma seringa de 3 mL e agulha 23Ga, Vick Vaporub, velocidade de impressão de 100 mm/min e altura da camada de 0,2 mm.

Figura 81 – Impressão com Vick Vaporub, seringa e agulha sem bisel.

(a) Foto 1.

(b) Foto 2.



Fonte: Autoria própria (2022).

A estrutura impressa em Vick Vaporub é muito estável e se manteve por dias, porém é muito sensível ao toque e se deforma, impedido medidas convencionais.

A Figura 82a e a Figura 82b, mostram a impressão de uma forma de 4 mm de diâmetro e 8 mm de altura, construído com a primeira amostra do hidrogel, o uso de uma seringa de 3 mL encaixada em um dos suportes de ponteiros e agulha 20Ga, velocidade de impressão de 100 mm/min e altura da camada de 0,2 mm.

Figura 82 – Impressão com preparado de amido de milho e triacilglicerol a 5:1.

(a) Foto 1.

(b) Foto 2.



Fonte: Autoria própria (2022).

A Figura 83a e a Figura 83b, mostram a impressão de uma forma de 4 mm de diâmetro e 8 mm de altura, construído com a segunda amostra, o uso de uma seringa de 3 mL e agulha 20Ga, velocidade de impressão de 100 mm/min e altura da camada de 0,2 mm.

O gel preparado na razão de 10:1 se mostrou mais estável em ambas amostras impressas, depois de algumas horas, se desidrataram e adquiriram rigidez, permitindo o manuseio e as medidas usando um paquímetro digital. Os valores obtidos indicam que as impressões tiveram redução de 25 % do seu dimensional em função da perda de água, o que era esperado, Figura 84a e Figura 84b.

Figura 83 – Impressão com preparado de amido de milho e triacilglicerol a 10:1.

(a) Foto 1.



(b) Foto 2.



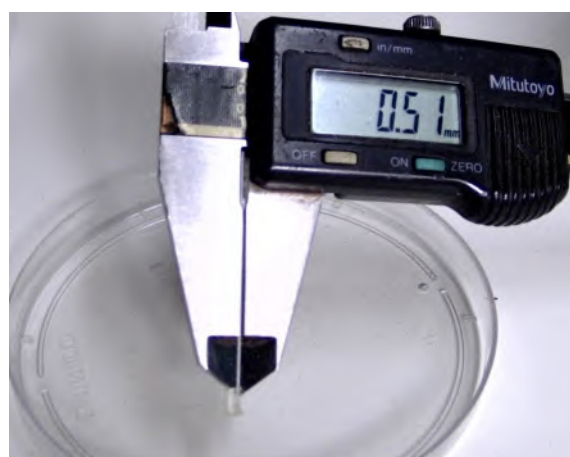
Fonte: Autoria própria (2022).

Figura 84 – Dimensional da impressão com o preparado de amido de milho e triacilglicerol a 10:1.

(a) Diâmetro do tubo.



(b) Espessura da parede.



Fonte: Autoria própria (2022).

O objetivo dos testes foi obter a melhor extrusão, deposição e impressão de algumas camadas, caracterizando o gel de forma a permitir serem replicados com outras formulações, não sendo os géis o foco desta pesquisa.

5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A grande demanda por tecidos e órgãos para transplantes, tem levado pesquisadores da área da saúde ao desenvolvimento de biomateriais que induzem células tronco a se diferenciarem e crescer determinado tipo de tecido, inclusive criando órgãos, uma vez que elas sejam depositadas juntamente com estes biomateriais. Para atender esta necessidade, a impressão 3D tem evoluído e alguns equipamentos com capacidade de depositar as células tronco e estes biomateriais, estão disponíveis no mercado, porém há demanda por mais equipamentos nesta área. É sensato afirmar que a maioria são importados e de alto valor agregado, chegando facilmente a centenas de milhares de dólares. Pode-se observar a dificuldade encontrada por pesquisadores na área da engenharia de tecidos, principalmente brasileiros, em adquirir estes dispositivos em razão dos altos custos de importação. Por outro lado, há necessidade de transdisciplinaridade no meio acadêmico e parcerias com empresas privadas envolvendo profissionais da área da saúde para o desenvolvimento destes equipamentos.

Esta pesquisa teve a finalidade de desenvolver um cabeçote para a deposição uniforme de biomateriais, com capacidade de troca automática de ponteiros para micropipetas, incluindo uma bomba peristáltica com pulsação reduzida, motivando, com isso, os pesquisadores da UTFPR, ao desenvolvimento de biomateriais usados em bioengenharia de tecidos, os quais estão com estudos em andamento.

A pesquisa bibliográfica revelou que alguns equipamentos comerciais utilizam a técnica de êmbolo para extrusão dos biomateriais, ficando limitados a até 7 dispositivos, geralmente seringas, as quais devem ser trocadas por outras carregadas manualmente quando cessam o conteúdo, ou quando há necessidade de troca por outro tipo de biomaterial. O cabeçote produzido por esta pesquisa permite o uso de até 15 ponteiros, com tamanhos variados, podendo serem recarregadas automaticamente, se assim desejado.

A escolha de suprimentos descartáveis de uso regular otimiza a manutenção do sistema, além disso, o uso de ponteiros para micropipeta se justifica, por ser esta, um produto aprovado para movimentar e dosar os biomateriais utilizados para estudos com células tronco, dispensando qualificar este componente. Assim sendo, o desenvolvimento de um dispositivo que utilize suprimentos descartáveis, de uso comum dos laboratórios de pesquisa, é altamente desejável

Grande parte dos fabricantes utilizam ar comprimido para movimentar um pequeno êmbolo, que se faz necessário para garantir a interface entre o ar e o biomaterial, impedindo que estes entrem em contato, dispensando o controle da qualidade do ar comprimido. No dispositivo proposto, o ar é proveniente do próprio ambiente, que já é controlado e livre de impurezas, sendo desnecessária esta interface, além de permitir o uso de filtros *High Efficiency Particulate Arrestance* (HEPA), tanto na entrada de ar da bomba, como em ponteiros com estes filtros incorporados.

Foi possível observar que pesquisadores tem investido em adaptações às impressoras 3D de baixo custo, conhecidas como impressoras de código aberto. Estas são limitadas quanto ao uso dentro de ambientes de cultivo, como, por exemplo, nas capelas de fluxo laminar, devido ao seu tamanho e ao fato de difícil descontaminação e assepsia destes equipamentos. É sensato afirmar que a tecnologia da impressão 3D já é dominada, sendo possível a construção de impressoras de baixo custo, ficando limitadas ao cabeçote as características mais importantes para serem adaptadas à bioimpressão.

É razoável mencionar que os produtos para bioimpressão abrem grande oportunidade para pesquisas dentro da UTFPR, ganha visão para a instituição e parcerias, a exemplo da que se concretizou entre o Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica e Informática (CPGEI), PPGEB, Departamento Acadêmico de Mecânica (DAMEC), DAQBI, e Instituto Pelé.

Um sistema de troca automática com 15 ponteiros para micropipeta, composto por um cabeçote, um suporte e um dispensador em forma de carrossel, foi desenvolvido e instalado em uma bioimpressora 3D de tamanho reduzido, em um trabalho em conjunto com um aluno de mestrado do PPGEB. Esta impressora foi instalada no Instituto Pelé e utilizada para os ensaios de impressão em três dimensões de alvéolos pulmonares, não tendo resultados conclusivos devido aos impedimentos de acesso aos equipamentos, biomateriais e suprimentos, em função da pandemia de covid-19.

Simultaneamente, foi desenvolvido uma bomba peristáltica com baixa pulsação e aplicado na bioimpressora, mostrando que pode prover o deslocamento adequado e grande controle volumétrico, o que garante a qualidade de impressão.

Observa-se pelos resultados que o uso das ponteiros para micropipetas obteve êxito ao imprimir com Vick Vaporub e gel preparado com amido e triacilglicerol vegetal derivado de milho, movimentando o biomaterial e depositando de forma contínua, permitindo a obtenção de estruturas em três dimensões com boa qualidade. O uso destes géis se justifica pela dificuldade em

se obter biomateriais prontos, restritos aos laboratórios de pesquisas da área de saúde. O conceito proposto foi capaz de imprimir com gel utilizando seringas descartáveis pré-carregadas, aumentando as possibilidades de uso do sistema.

Para o gerenciamento da bioimpressora foi utilizado o *firmware* Marlin como sistema operacional, implementado os algoritmos de troca de ponteira e calibração. Como sistema de controle e envio de dados à impressora, foi utilizado o aplicativo Octoprint PI, instalado em um Raspberry PI 3 com câmera e conectividade WiFi, o qual disponibiliza uma interface *Web* acessível por navegadores Edge, Chrome e outros.

O custo da produção do protótipo é atrativo e abaixo do valor das impressoras comerciais, além de permitir o uso de suprimentos de baixíssimo valor, como as ponteiros de micropipeta e seringas descartáveis, permitindo aos pesquisadores o desenvolvimento de biotintas, hidrogéis biocompatíveis e pequenas amostras de crescimento tecidual em três dimensões.

O dispositivo proposto foi submetido à Agência de Inovação da UTFPR (AGINT) e encaminhado para registro de patente de invenção junto ao órgão responsável no Brasil, a qual foi publicada na RPI Patentes – RPI 2672 de 22 de Março de 2022, página 313/787 sob número BR 10 2020 018730-9 A2.

É de grande relevância observar a demanda de pesquisas geradas, mostrando que alguns mestrados e doutorados estão se desenvolvendo a partir deste trabalho. Citam-se alguns exemplos de pesquisa em andamento na instituição e parceiros: produção de tecidos cartilaginosos, ósseos, neurais e equipamento para teste e validação de válvulas cardíacas. Ademais, vislumbra-se o depósito de patentes de outros dispositivos relacionados às pesquisas, assim como ocorreu com o produto gerado com este trabalho.

A pesquisa contribui também, com a área de engenharia biomédica e engenharia de tecidos, uma vez que disponibiliza um dispositivo especializado, capaz de depositar biomateriais e células tronco utilizando ponteiros para micropipetas de uso comum nos laboratórios biológicos, desonerando a pesquisa destes, seja pelo custo geral do equipamento, seja pelo uso de suprimentos descartáveis de baixo custo. Resolve também, um problema comum em bombas peristálticas, que é a pulsação durante o deslocamento do biomaterial. A pulsação obstem o uso destas bombas em dispositivos de deposição de biomateriais com volume reduzido, considerando que há falta de material durante a deposição no momento do pulso. Os ensaios com a bomba peristáltica proposta mostraram significativa redução da pulsação e boa uniformidade

na deposição do material, e que o uso deste tipo de bomba é viável nas bioimpressoras 3D por possuir vantagens frente ao uso de ar comprimido e seringas.

Os testes com géis prontos revelaram que o acoplamento magnético proposto foi capaz de suportar a pressão necessária para depositar o material de média viscosidade, tanto quanto a viscosidade da Vick Vaporub, o que amplia as possibilidades de uso com produtos biológicos.

O uso de ponteiros de micropipetas, descartáveis e de baixo custo, permite aos pesquisadores avançarem em suas pesquisas direcionando os investimentos aos biomateriais em detrimento aos insumos, além do que, utilizam volume reduzido do biomaterial, suficiente para preencher a ponteira, permitindo ser recarregada de forma automática se necessário.

A restrição da movimentação do biomaterial somente dentro da ponteira, garante a não contaminação do restante do equipamento, o que facilita a limpeza depois da impressão, além de permitir o uso de ponteiros com filtro, garantindo não haver contaminação do produto utilizado.

Os resultados obtidos a partir dos testes de uso e impressão mostram a possibilidade de imprimir muitas camadas, uma vez que foi obtido a impressão de colunas com 4 mm e 20 mm de diâmetro e até 8 mm de altura com grande estabilidade a partir de hidrogel com base em água, amido e triacilglicerol vegetal derivado de milho. O objetivo dos testes foi caracterizar o hidrogel para futuras pesquisas e desenvolvimento de hidrogéis biocompatíveis.

O uso de impressão em três dimensões na área de saúde é relativamente recente. Novos equipamentos têm sido desenvolvidos ou aprimorados. O resultado desta pesquisa apresenta um dispositivo que pode complementar os que já existem.

Melhorias no sistema de posicionamento do carrossel, acoplamento das ponteiros ao cabeçote, remoção automática para descarte e limpeza das ponteiros ou outras otimizações, possivelmente serão necessárias quando for possível utilizar a impressora na sua integridade, uma vez que há impedimentos frente à dificuldade de acesso a biomateriais neste momento de pandemia, não sendo possível execução de testes de laboratório biológico.

O uso de múltiplos cabeçotes, combinando extrusão por êmbolo/seringa, troca automática de ponteiros para micropipetas, extrusão de polímeros biocompatíveis, assim como outras tecnologias, podem colaborar a obter um equipamento mais completo e abrangente. Observa-se que a variedade de dispositivos certamente implicará em uma impressora de maior volume, dificultando o posicionamento em salas limpas ou impedindo o uso dentro de capelas de fluxo laminar.

REFERÊNCIAS

- 3D Bioprinting Solutions. *3D Bioprinting Solutions*. 2019. Disponível em: <<https://bioprinting.ru/en/>>. Acesso em: 11 jun. 2019.
- 3DPI, D. P. I. *The Top 10 Bioprinters - 3D Printing Industry*. 2019. Disponível em: <<https://3dprintingindustry.com/news/top-10-bioprinters-55699/>>. Acesso em: 11 jun. 2019.
- ADLER, M.; LUEMKE-MANN, J.; MAHLER, H.-C.; LUTHRINGER, D.; MEYER, A.; BOILLON, A.; DORN, A.; BECHTHOLD-PETERS, K.; DRECKMANN, T.; ERNEST, A. **Microdosing**. International application published under the patent cooperation treaty (PCT), 2020. 34 p. Disponível em: <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/063965109/publication/WO2020079236A1?q=WO2020{\\%}2F079236>. Acesso em: 10 nov. 2020.
- ALEXANDRE, F. A.; FARIA, J. d. A. F.; CARDOSO, C. F. Avaliação da eficiência da radiação ultravioleta na esterilização de embalagens plásticas. v. 32, n. 5, p. 1524–1530, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/cagro/v32n5/25.pdf>. Acesso em: 11 jun. 2019.
- ALLEVI. **Allevi — Allevi 2 Bioprinter**. 2019. Disponível em: <https://allevi3d.com/allevi-2-bioprinter>. Acesso em: 16 jun. 2019.
- ALLINGTON, R. W.; HULL, J. D. patentus, **Peristaltic pump**. Lincoln, Nebr.: [s.n.], 1987. 13 p. Disponível em: <https://patentimages.storage.googleapis.com/ed/26/e6/074ce044968b8c/US4673334.pdf>. Acesso em: 02 nov. 2020.
- AMINI-NIK, S.; BA, Q.; CHENG, R. Y.-H.; GUENTHER, A.; HAKIMI, N.; JESHKE, M.; SOTOUDEHFAR, M. H. **Tissue Printer**. 2018. Disponível em: <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/061830739/publication/CA3039553A1?q=CA3039553>. Acesso em: 18 jan. 2020.
- AN, J.; TEOH, J. E. M.; SUNTORNNOND, R.; CHUA, C. K. Design and 3D Printing of Scaffolds and Tissues. THE AUTHORS, v. 1, n. 2, p. 261–268, 2015. ISSN 20958099. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2095809916300716>. Acesso em: 15 jun. 2019.
- ARIA, M.; CUCCURULLO, C. Bibliometrix: An R-tool for comprehensive science mapping analysis. **Journal of Informetrics**, Elsevier BV, v. 11, n. 4, p. 959–975, nov. 2017. ISSN 18755879. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joi.2017.08.007>. Acesso em: 01 out. 2020.
- ATTALLA, R.; LING, C.; SELVAGANAPATHY, P. Fabrication and characterization of gels with integrated channels using 3D printing with microfluidic nozzle for tissue engineering applications. v. 18, n. 1, p. 1–12, 2016. ISSN 15728781. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10544-016-0042-6>. Acesso em: 30 set. 2020.
- BACK, N.; OGLIARI, A.; DIAS, A.; SILVA, J. C. da. **Projeto Integrado de Produtos: Planejamento, concepção e modelagem**. 1ª ed.. ed. São Paulo: Editora Manole Ltda., 2008. ISBN 978-85-204-2208-3. Disponível em: <http://eds.b.ebscohost.com/eds/detail/detail?vid=0&sid=32470108-ef62-4b39-89a4-58341911aff7{\\%}40sessionmgr101{&}bdata=Jmxhbm9cHQYnImc2l0ZT1lZHMtbGl2ZS5yZ29wZT1zaXRl{\\#}db=edsmib{&}AN=e>. Acesso em: 17 jul. 2019.
- BALDAM, R. Science Mapping (Bibliometria) com R Studio, Bibliometrix e índices internacionais. Ufes, Vitória - ES, 2020. Disponível em: <http://cope.ufes.br>. Acesso em: 01 out. 2020.

BAR-COHEN, Y.; CHANG, Z. Piezoelectrically Actuated Miniature Peristaltic Pump. p. 1–8, 2000. Disponível em: <http://ndea.jpl.nasa.gov>. Acesso em: 09 nov. 2020.

BAUER, J.; WOLLEN, A.; SCHILLER, C.; SHERMAN-KONKLE, J.; ROCHE, A.; WEYRAUCH, K.; EISENSTEIN, M. Design of a Novel, Adjustable Flow Rate, Reusable, Electricity-Free, Low-Cost Syringe Infusion Pump. v. 11, 2017. Disponível em: <https://medicaldevices.asmedigitalcollection.asme.org>. Acesso em: 17 jun. 2019.

BOCIAGA, D.; BARTNIAK, M.; SOBCZAK, K.; ROSINSKA, K. An integration of a peristaltic pump-based extruder into a 3d bioprinter dedicated to hydrogels. **Materials**, v. 13, n. 19, 2020. ISSN 1996-1944. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1996-1944/13/19/4237>.

CASIMIR, W. von. **Pulsefree peristaltic pump**. 1973. 5 p. Disponível em: <https://patentimages.storage.googleapis.com/5e/3b/6f/320a4da93b7075/US3726613.pdf>. Acesso em: 02 nov. 2020.

CELLINK. **INKREDIBLE and INKREDIBLE+ - Cellink Global**. 2019. Disponível em: <https://cellink.com>. Acesso em: 12 jun. 2019.

COOK, E. J.; WALKER, N. D. A. patentuk, **Peristaltic pump**. UK Patent Application, 1991. 10 p. Disponível em: <https://worldwide.espacenet.com/patent/search?q=pn{\%}3DGB22388>. Acesso em: 24 out. 2020.

COSTANTINI, M.; TESTA, S.; MOZETIC, P.; BARBETTA, A.; FUOCO, C.; FORNETTI, E.; TAMIRO, F.; BERNARDINI, S.; JAROSZEWICZ, J.; SWIESZKOWSKI, W.; TROMBETTA, M.; CASTAGNOLI, L.; SELIKTAR, D.; GARSTECKI, P.; CESARENI, G.; CANNATA, S.; RAINER, A.; GARGIOLI, C. Microfluidic-enhanced 3D bioprinting of aligned myoblast-laden hydrogels leads to functionally organized myofibers in vitro and in vivo. **Biomaterials**, Elsevier Ltd, v. 131, p. 98–110, jul. 2017. ISSN 18785905. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.03.026>. Acesso em: 30 set. 2020.

DELAY, R. **Desenvolvimento e implementação de bioimpressora 3D para engenharia de tecidos**. 2020. 71 p. Dissertação (Dissertação) — Universidade Tecnológica Federal do Paraná, 2020. Disponível em: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat07269a&AN=utfpr.291572&lang=pt-br&site=eds-live&scope=site>. Acesso em: 02 out. 2020.

DING, H.; TOURLOMOUSIS, F.; CHANG, R. C. Bioprinting Multidimensional Constructs: A Quantitative Approach to Understanding Printed Cell Density and Redistribution Phenomena. **Biomedical Physics & Engineering Express**, IOP Publishing, v. 3, n. 3, p. 035016, maio 2017. Disponível em: <http://iopscience.iop.org/article/10.1088/2057-1976/aa70f0>. Acesso em: 30 set. 2020.

DONG, E.; ZHAO, Z.; WANG, M.; XIE, Y.; LI, S.; SHAO, P.; CHENG, L.; XU, R. X. Three-dimensional fuse deposition modeling of tissue-simulating phantom for biomedical optical imaging. v. 20, n. 12, p. 121311, 2015. ISSN 1083-3668. Disponível em: <https://www.spiedigitallibrary.org/journals/Journal-of-Biomedical-Optics>. Acesso em: 30 set. 2020.

EnvisionTEC Inc. **3D Printers**. 2019. Disponível em: <https://envisiontec.com/>. Acesso em: 06 ago. 2019.

FAN, T.; LIAO, G. Y.-J.; YEH, C. P.; CHEN, J. C.-M. Direct Ink Writing Extruders for Biomedical Applications. Columbus, Ohio, p. 15, jun. 2017. Disponível em: <https://peer.asee.org/direct-ink-writing-extruders-for-biomedical-applications/>. Acesso em: 15 jun. 2019.

FDA, F.; ADMINISTRATION, D. **Technical Considerations for Additive Manufactured Medical Devices - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff**. [S.l.], 2017. 31 p. Disponível em: <https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM499809.pdf>. Acesso em: 09 mai. 2019.

FOCKENBERG, K. **Worm pump for flowable media**. 1997. 8 p. Disponível em: <https://patentimages.storage.googleapis.com/8b/60/c4/72d55e0612d489/US5620313.pdf>. Acesso em: 02 nov. 2020.

GAO, S. X.; WILLIAMS, D. L. **Method of operating a peristaltic pump**. 2006. 7 p. Disponível em: [https://patents.google.com/patent/US8079836B2/en?q=peristaltic+pulsation{&}oq=peristaltic+pulsation{&}](https://patents.google.com/patent/US8079836B2/en?q=peristaltic+pulsation{&}oq=peristaltic+pulsation{&}.). Acesso em: 24 out. 2020.

GATENHOLM, P. **Preparation and applications of rgd conjugated polysaccharide bioinks with or without fibrin for 3D bioprinting of human skin with novel printing head for use as model for testing cosmetics and for transplantation**. 2017. 8 p. Disponível em: <https://patents.google.com/patent/US20190160203A1/en>. Acesso em: 15 jun. 2019.

GEHRKE, S. A.; DÍAZ, G. P.; RIGO, E. C. d. S.; CARBONARI, M. Obtención de hidroxiapatita para injerto óseo por el método de precipitación. **Actas Odontológicas**, IV, n. 2, p. 41–48, 2007. Disponível em: <http://revistas.ucu.edu.uy/index.php/actasodontologicas/article/view/1120/1100>. Acesso em: 29 jun. 2019.

GENG, L.; FENG, W.; HUTMACHER, D. W.; WONG, Y. S.; LOH, H. T.; FUH, J. Y. Direct writing of chitosan scaffolds using a robotic system. v. 11, n. 2, p. 90–97, 2005. ISSN 13552546. Disponível em: <https://doi.org/10.1108/13552540510589458>. Acesso em: 30 set. 2020.

GIL, A. C. **Métodos e Técnicas de Pesquisa Social**. 7. ed. Rio de Janeiro: Atlas, 2019. ISBN 9788597020991. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/{\#}/books/9788597020991/cfi/6/22/4@0:0>. Acesso em: 13 set. 2020.

HERNANDEZ-MARTINEZ, A. R.; MOLINA, G. A.; ESPARZA, R.; RODRÍGUEZ, Á. L.; CRUZ-SOTO, M.; LEÓN, E. R. D.; RANGEL, D.; ESTÉVEZ, M. Novel biocompatible and biodegradable PCL-PLA/ iron oxide NPs marker clip composite for breast cancer biopsy. **Polymers - MDPI**, v. 10, n. 12, p. 1–17, 2018. ISSN 20734360. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4360/10/12/1307>. Acesso em: 05 set. 2020.

HOFFMEIER, K. L.; HOFFMANN, D.; FELLER, K.-H. A first inherently pulsation free peristaltic pump. v. 58, p. 11, 2014. Disponível em: https://www.db-thueringen.de/rsc/viewer/dbt{_}derivate{_}00030860/ilm1-2014iwk-178.pdf? Acesso em: 19 jun. 2019.

HULL, C. W. **Apparatus for production of three-dimensional objects by stereolithography**. 1984. 16 p. Disponível em: <https://patents.google.com/patent/US4575330A/en>. Acesso em: 15 jun. 2019.

IBEC, I. B. d. E. d. C. **Tabela de Honorários - Contrato CLT**. 2020. 22 p. Disponível em: <https://ibec.org.br/>. Acesso em: 09 out. 2020.

IDASZEK, J.; COSTANTINI, M.; KARLSEN, T. A.; JAROSZEWICZ, J.; COLOSI, C.; TESTA, S.; FORNETTI, E.; BERNARDINI, S.; SETA, M.; KASARELLO, K.; WRZESIEN, R.; CANNATA, S.; BARBETTA, A.; GARGIOLI, C.; BRINCHMAN, J. E.; SWIESZKOWSKI, W. 3D bioprinting of hydrogel constructs with cell and material gradients for the regeneration of full-thickness chondral defect using a microfluidic printing head. v. 11, n. 4, 2019. ISSN 17585090. Disponível em: <https://doi.org/10.1088/1758-5090/ab2622>. Acesso em: 29 set. 2020.

KERSCHER, P.; KACZMAREK, J. A.; HEAD, S. E.; ELLIS, M. E.; SEETO, W. J.; KIM, J.; BHATTACHARYA, S.; SUPPIRAMANIAM, V.; LIPKE, E. A. Direct Production of Human Cardiac Tissues by Pluripotent Stem Cell Encapsulation in Gelatin Methacryloyl. **ACS Biomaterials Science & Engineering**, American Chemical Society, v. 3, n. 8, p. 1499–1509, ago. 2017. ISSN 23739878. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acsbiomaterials.6b00226>. Acesso em: 30 set. 2020.

KHAING, M. W.; FUH, J. Y. H.; LU, L. Direct metal laser sintering for rapid tooling: Processing and characterisation of EOS parts. 2001. ISSN 09240136. Disponível em: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edselp&AN=S0924013601005842&lang=pt-br&site=eds-liv>. Acesso em: 11 jun. 2019.

KO, S. H.; PAN, H.; GRIGOROPOULOS, C. P.; LUSCOMBE, C. K.; FRÉCHET, J. M. J.; POULIKAKOS, D. All-inkjet-printed flexible electronics fabrication on a polymer substrate by low-temperature high-resolution selective laser sintering of metal nanoparticles. v. 18, n. 34, 2007. ISSN 09574484. Disponível em: <https://doi.org/10.1088/0957-4484/18/34/345202>. Acesso em: 17 jun. 2019.

KOSLOV, A. P.; HAGEN, L.; KOSLOV, A. P. **Pulseless peristaltic pump**. 2010. 21 p. 2010-01-12. Disponível em: <https://patents.google.com/patent/US20060245964A1/en>. Acesso em: 24 out. 2020.

LAMBERT, P.; JOERGENSEN, F. Accurate dispensing of biopharmaceuticals. v. 498, p. 22–24, 2008. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0262176208700993>; [https://doi.org/10.1016/S0262-1762\(08\)70099-3](https://doi.org/10.1016/S0262-1762(08)70099-3). Acesso em: 19 jun. 2019.

LARONDA, M. M.; RUTZ, A. L.; XIAO, S.; WHELAN, K. A.; DUNCAN, F. E.; ROTH, E. W.; WOODRUFF, T. K.; SHAH, R. N. A bioprosthetic ovary created using 3D printed microporous scaffolds restores ovarian function in sterilized mice. v. 8, 2017. ISSN 20411723. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ncomms15261.pdf>. Acesso em: 15 jun. 2019.

LEE, C.; ABELSETH, E.; VEGA, L. de la; WILLERTH, S. M. Bioprinting a novel glioblastoma tumor model using a fibrin-based bioink for drug screening. **Materials Today Chemistry**, Elsevier Ltd, v. 12, p. 78–84, jun. 2019. ISSN 24685194. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2018.12.005>. Acesso em: 29 set. 2020.

LEE, J. W.; CHOI, Y. J.; YONG, W. J.; PATI, F.; SHIM, J. H.; KANG, K. S.; KANG, I. H.; PARK, J.; CHO, D. W. Development of a 3D cell printed construct considering angiogenesis for liver tissue engineering. IOP Publishing, v. 8, n. 1, p. 15007, 2016. ISSN 17585090. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1088/1758-5090/8/1/015007>. Acesso em: 30 set. 2020.

LEE, K. Y.; MOONEY, D. J. Hydrogels for tissue engineering. **Chemical Reviews**, American Chemical Society, v. 101, n. 7, p. 1869–1879, jul. 2001. ISSN 00092665. Disponível em: <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>. Acesso em: 07 set. 2020.

LEE, K. Y.; MOONEY, D. J. Alginate: Properties and biomedical applications. **Progress in Polymer Science**, Elsevier, v. 37, n. 1, p. 106–126, jan. 2012. ISSN 00796700. Disponível em: <https://www-sciencedirect.ez48.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0079670011000918>; <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079670011000918>. Acesso em: 07 set. 2020.

LEE, V. K.; Guohao Dai; Hongyan Zou; Seung-Schik Yoo. Generation of 3-D glioblastoma-vascular niche using 3-D bioprinting. IEEE, Boston, Massachusetts, USA, p. 1–2, abr. 2015. Disponível em: <http://ieeexplore.ieee.org/document/7117111/>. Acesso em: 15 jun. 2019.

LIU, H.; ZHOU, H.; WANG, X.; YU, H.; LIU, X. Research of nozzle pressure control system based on air pressure 3d printer. IEEE, Chongqing, China, p. 6750–6754, maio 2017. Disponível em: <http://ieeexplore.ieee.org/document/7978393/>. Acesso em: 15 jun. 2019.

MACEDO, M.; BOTELHO, L. d. L. R.; DUARTE, M. A. T. Revisão bibliométrica sobre a produção científica em aprendizagem gerencial. **Revista Gestão e Sociedade CEPEAD/UFG**, v. 4, n. 8, p. 619–639, 2010. ISSN 1980-5756. Disponível em: <https://ges.emnuvens.com.br/gestaoesociedade/article/download/999/815/>. Acesso em: 15 set. 2020.

MALDA, J.; VISSER, J.; MELCHELS, F. P.; JÜNGST, T.; HENNINK, W. E.; DHERT, W. J. A.; GROLL, J.; HUTMACHER, D. W. 25th Anniversary Article: Engineering Hydrogels for Biofabrication. John Wiley & Sons, Ltd, v. 25, n. 36, p. 5011–5028, set. 2013. ISSN 09359648. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/adma.201302042>. Acesso em: 15 jun. 2019.

MATTAR, J. **Metodologia Científica Na Era Digital**. 4ª ed.. ed. São Paulo: Saraiva, 2017. 292 p. ISBN 978-85-472-2033-4. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/books/9788547220334>. Acesso em: 09 jun. 2019.

MAZZOCCHI, A.; DEVARASETTY, M.; HUNTWORK, R.; SOKER, S.; SKARDAL, A. Optimization of collagen type I-hyaluronan hybrid bioink for 3D bioprinted liver microenvironments. v. 11, p. 1–11, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1088/1758-5090/aee543>. Acesso em: 15 jun. 2019.

MENDONÇA, C. J. A.; BELO, I. M.; SONI, J. F.; Schneider Júnior, B. **Aplicação da tecnologia de impressão 3D no tratamento de pseudoartrose da fratura coronal do côndilo femoral. [recurso eletrônico]**. 2018. Dissertação (Dissertação) — Universidade Tecnológica Federal do Paraná, 2018. Disponível em: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=catt07269a&AN=utfpr.287957&lang=pt-br&site=eds-liv>. Acesso em: 29 jun. 2019.

MIRONOV, V.; BOLAND, T.; TRUSK, T.; FORGACS, G.; MARKWALD, R. R. Organ printing: computer-aided jet-based 3D tissue engineering. Elsevier Current Trends, v. 21, n. 4, p. 157–161, abr. 2003. ISSN 01677799. Disponível em: <http://tibtec.trends.com;https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0167779903000337/#>pag. Acesso em: 11 jun. 2019.

MIRONOV, V. A.; KHESUANI, Y. D.; MITRYASHKIN, A. N.; GLADKAYA, I. S.; OSTROVSKY, A. Y.; NOSELOV, S. V. **Device and Methods for Printing Biological Tissues and Organs**. 2017. Disponível em: <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/055440179/publication/EP3190171A1?q=EP3190171>. Acesso em: 18 jan. 2020.

MURPHY, S. V.; ATALA, A. 3d bioprinting of tissues and organs. **Nature Biotechnology**, Springer Science and Business Media LLC, v. 32, n. 8, p. 773–785, ago. 2014.

NASH-STEWART, C. E.; KRUESI, L. M.; MAR, C. B. del. Does bradford's law of scattering predict the size of the literature in cochrane reviews? Medical Library Association, v. 100, n. 2, p. 135–138, 2012. ISSN 15589439. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3324807/>. Acesso em: 07 out. 2020.

NGUYEN, N.-T.; HUANG, X. Miniature valveless pumps based on printed circuit board technique. Elsevier Science B.V, v. 88, n. 2, p. 104–111, 2001. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924424700005008>. Acesso em: 06 set. 2020.

NOOR, N.; SHAPIRA, A.; EDRI, R.; GAL, I.; WERTHEIM, L.; DVIR, T. 3D Printing of Personalized Thick and Perfusable Cardiac Patches and Hearts. John Wiley &

Sons, Ltd, v. 6, n. 11, p. 1900344, abr. 2019. ISSN 21983844. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/advs.201900344>. Acesso em: 08 jun. 2019.

OH, J. H.; LIM, J. N.; LEE, S. S.; LIM, K. J.; KIM, H. H. A Valveless Piezoelectric Micro-Pump Using Peristaltic Motion of Two Sided Disk Type Vibrator. v. 409, n. 1, p. 128–138, 2010. ISSN 00150193. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00150193.2010.485972>. Acesso em: 06 set. 2020.

O'MAHONY, A. P.; RIBEIRO, J. C. C.; MYERS, S. J.; O'MAHONY, K. J.; VELLA, A. L.; ALLARD, T. **Bioprinter for Fabricating 3D Cell Constructs**. 2019. Disponível em: <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/066749990/publication/WO2019109127A1?q=WO2019{\%}2F109>. Acesso em: 18 jan. 2020.

ONG, C. S.; TAKUMA; ZHANG, H.; HUANG, C. Y.; NASHED, A.; BLAZESKI, A.; DISILVESTRE, D.; VRICELLA, L.; CONTE, J.; TUNG, L.; TOMASELLI, G. F.; HIBINO, N. Biomaterial-Free Three-Dimensional Bioprinting of Cardiac Tissue using Human Induced Pluripotent Stem Cell Derived Cardiomyocytes. v. 7, n. 1, p. 4566, 2017. ISSN 2045-2322. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05018-4>. Acesso em: 09 jun. 2019.

ORCHARD, B. Laboratories and industry provide opportunities for peristaltic pumps. v. 2004, n. 448, p. 24–26, 2004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.ez48.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S026217620400063X/pdf?md5=35dd3affa99f2e152db814cc8620435b{\&}pid=1-s2.0-S026217620400063X-main>. Acesso em: 19 jun. 2019.

Organovo Inc. **Organovo Inc.** 2019. Disponível em: <https://organovo.com/>. Acesso em: 09 jun. 2019.

OUDE, V. R. H. H. **Peristaltic Pump**. Japan Patent Office; United State Patent Application Publications, 2007. 36 p. Disponível em: <https://patentimages.storage.googleapis.com/39/6e/fc/36615257867b32/US20070258829A1.pdf>; [https://patents.google.com/patent/JP2007298034A/en?q=peristaltic+pulsation-free{\&}oq=peristaltic+pulsation-free{\&}](https://patents.google.com/patent/JP2007298034A/en?q=peristaltic+pulsation-free{\&}oq=peristaltic+pulsation-free{\&}.). Acesso em: 24 out. 2020.

OZBOLAT, I.; CHEN, H.; YU, Y.; ZHANG, Y.; ZAVAZAVA, N.; HONG, L.; SALEM, A. K.; AKKOUCH, A.; MONCAL, K. K. **Bioprinter and methods of using same**. 2016. Disponível em: <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/053005302/publication/US2016288414A1?q=US2016{\%}2F0288>. Acesso em: 18 jan. 2020.

OZBOLAT, I. T.; YU, Y. Bioprinting Toward Organ Fabrication: Challenges and Future Trends. v. 60, n. 3, p. 691–699, mar. 2013. Disponível em: <http://ieeexplore.ieee.org/document/6423824/>. Acesso em: 16 jun. 2019.

PARAMBATH, J. **Industrial hydraulic systems : theory and practice**. Boca Raton, Florida, USA: Universal Publishers, 2016, 2016. 554 p. ISBN 1627340580, 9781627340588. Disponível em: https://books.google.com.br/books?vid=ISBN1627340580{\&}printsec=frontcover{\&}redir{_}esc=y{\#}v=onepa. Acesso em: 16 jun. 2019.

PEPPAS, N. A.; HILT, J. Z.; KHADEMHOSEINI, A.; LANGER, R. Hydrogels in biology and medicine: From molecular principles to bionanotechnology. **Advanced Materials**, Wiley InterScience, KGaA, Weinheim, v. 18, n. 11, p. 1345–1360, jun. 2006. Disponível em: <https://onlinelibrary-wiley.ez48.periodicos.capes.gov.br/doi/epdf/10.1002/adma.200501612>. Acesso em: 06 set. 2020.

PHAM, M.; NGUYEN, T. T.; GOO, N. S.; PHAM, M.; GOO, N. S. Development of a peristaltic micropump for bio-medical applications based on mini LIPCA. v. 5, n. 2, p. 135–141, 2007.

ISSN 16726529. Disponível em: <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/0804/0804.4395.pdf>. Acesso em: 09 nov. 2020.

PIOVESAN, A.; NAHAS, W. C. Estado atual do transplante renal no Brasil e sua inserção no contexto mundial. **Revista de Medicina**, Universidade de Sao Paulo, Agencia USP de Gestao da Informacao Academica (AGUIA), v. 97, n. 3, p. 334–339, jul. 2018. ISSN 0034-8554. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v97i3p334-339>. Acesso em: 10 jul. 2019.

PRESTWICH, G. D.; SKARDAL, A.; ZHANG, J.; MCCOARD, L.; OOTTAMASATHIEN, S. Dynamically crosslinked gold nanoparticle-hyaluronan hydrogels. v. 22, n. 42, p. 4736–4740, 2010. ISSN 09359648. Disponível em: <https://onlinelibrary-wiley.ez48.periodicos.capes.gov.br/doi/epdf/10.1002/adma.201001436>. Acesso em: 10 nov. 2020.

PRINGLE, J. T. **Linearized peristaltic pump**. 2002. 7 p. Disponível em: <https://patentimages.storage.googleapis.com/d7/d2/8a/d66d2f352128bd/US6413059.pdf>; <https://patentimages.storage.googleapis.com/4a/f1/89/e743e646765c13/AU747052B2.pdf>. Acesso em: 02 nov. 2020.

RAJZER, I.; KUROWSKA, A.; JABLONSKI, A.; JATTEAU, S.; SLIWKA, M.; ZIABKA, M.; MENASZEK, E. Layered gelatin/PLLA scaffolds fabricated by electrospinning and 3D printing- for nasal cartilages and subchondral bone reconstruction. **Materials & Design**, Elsevier BV, v. 155, p. 297–306, out. 2018. ISSN 18734197. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2018.06.012>. Acesso em: 30 set. 2020.

RAO, P. S.; REDDY, G. B.; REDDY, V. D. Design and Development of Advanced Rotary Peristaltic Pump. v. 8, n. 6, p. 695–703, 2017. Disponível em: https://www.iaeme.com/MasterAdmin/uploadfolder/IJMET{_}08{_}06{_}073/IJMET{_}08. Acesso em: 20 jun. 2019.

RAZI, E.; GELMAN, G.; AKSELRUD, I.; KALISKY, O.; KALISKY, Y. **Piezoelectric pump**. World Intellectual Property Organization - International Bureau, 2003. 31 p. Disponível em: <https://patents.google.com/patent/WO2003027503A1/en?q=WO03/027503-A1>. Acesso em: 10 nov. 2020.

RegenHU LTD. **regenHU**. 2019. Disponível em: <https://www.regenhu.com>. Acesso em: 08 jun. 2019.

RICHTER, M.; WACKERLE, M.; CONGAR, Y.; NISSEN, J. **Peristaltic micropump**. United States Patent Application Publication, 2005. 1–23 p. Disponível em: <https://patents.google.com/patent/US20050123420A1/en?q=us2005/0123420-a1>. Acesso em: 10 nov. 2020.

ROEHM, K. D.; MADIHALLY, S. V. Bioprinted chitosan-gelatin thermosensitive hydrogels using an inexpensive 3D printer Recent citations 3D Printing of a Thermo and Solvatochromic Composite Material Based on a Cu(II)-Thymine Coordination Polymer with Moisture Sensing Capabilities Noelia M. v. 10, p. 15, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1088/1758-5090/aa96dd>. Acesso em: 15 jun. 2019.

SANCHEZ, J. L. D.; NETO, P. I.; SILVA, J. V. L. D.; D'ÁVILA, M. A. **Sistema Modular Para Impressão 3D de Géis**. Instituto Nacional da Propriedade Industrial - INPI, 2019. Disponível em: <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/067294598/publication/BR102017025903A2?q=BR102017025903>. Acesso em: 18 jan. 2020.

SCHLEGEL, V. Analysis of material parameters of different collagen compositions for 3d bioprinting. v. 19, p. 574–576, 2018. Disponível em: <https://ieeexplore-ieee-org.ez48.periodicos.capes.gov.br/document/8436216/metrics{\#}metr>. Acesso em: 15 jun. 2019.

SCHUBERT, C.; LANGEVELD, M. C. V.; DONOSO, L. A. Innovations in 3D printing: A 3D overview from optics to organs. **British Journal of Ophthalmology**, BMJ, v. 98, n. 2, p. 159–161, nov. 2014. ISSN 00071161. Disponível em: <https://bjo.bmj.com/content/bjophthalmol/98/2/159.full.pdf>. Acesso em: 09 jun. 2019.

SHIM, J. H.; KIM, J. Y.; PARK, M.; PARK, J.; CHO, D. W. Development of a hybrid scaffold with synthetic biomaterials and hydrogel using solid freeform fabrication technology. v. 3, n. 3, 2011. ISSN 17585082. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1088/1758-5082/3/3/034102>. Acesso em: 29 set. 2020.

SHIM, J. H.; LEE, J. S.; KIM, J. Y.; CHO, D. W. Bioprinting of a mechanically enhanced three-dimensional dual cell-laden construct for osteochondral tissue engineering using a multi-head tissue/organ building system. v. 22, n. 8, p. 11, 2012. ISSN 09601317. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1088/0960-1317/22/8/085014>. Acesso em: 30 set. 2020.

SHUAI, C.; XUXING, S.; CHANGSONG, F.; PENGCHONG, H.; DACHENG, L.; KUNMIN, Z. **3D printer automatic nozzle switching device**. 2017. Disponível em: <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/062439457/publication/CN207290945U?q=CN207290945>. Acesso em: 19 jan. 2020.

SHUNCHENG, C.; YONGJIE, D.; LIFENG, L.; WEIQIAN, L.; CANRAN, L.; HONGBIN, L.; HUABIAO, L.; YIHONG, L.; ZHITAO, R.; WENJIE, S.; ZENAN, W.; GUOJIE, X.; ZENGHAOCHEN, Z. **Automatic rotary switching type 3D printing cream nozzle converter**. 2016. Disponível em: <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/056870489/publication/CN205567632U?q=CN205567632>. Acesso em: 18 jan. 2020.

SOLORZANO, R.; KOCH, E.; BEAUMIER, G. **Multi-headed auto-calibrating bioprinter with heads that heat, cool, and crosslink**. 2018. Disponível em: <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/063672851/publication/US2018281280A1?q=US2018{\%}2F0281>. Acesso em: 18 jan. 2020.

SWAMINATHAN, S.; HAMID, Q.; SUN, W.; CLYNE, A. M. Bioprinting of 3D breast epithelial spheroids for human cancer models Recent citations Antioxidant and Antiproliferative Activities of Cyanidin3OGlucoside (C3G) Liposome in Caco2 Cells Cultivated in 2D and 3D Cell Culture Models Tisong Liang et al Bioprin. v. 11, p. 1–11, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1088/1758-5090/aafc49>. Acesso em: 15 jun. 2019.

TAN, C.; TOH, W. Y.; WONG, G.; LI, L. Extrusion-based 3D food printing – Materials and machines. v. 4, n. 2, p. 8, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.18063/ijb.v4i2.143>. Acesso em: 15 jun. 2019.

TRACHTENBERG, J. E.; PLACONE, J. K.; SMITH, B. T.; FISHER, J. P.; MIKOS, A. G. Extrusion-based 3d printing of poly(propylene fumarate) scaffolds with hydroxyapatite gradients. **Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition**, Informa UK Limited, v. 28, n. 6, p. 532–554, fev. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5597446/pdf/nihms900753.pdf>. Acesso em: 15 jun. 2019.

TSOUKALIS, A. **Pulseless rotary peristaltic pump**. 2016. 1–27 p. Disponível em: <https://patentimages.storage.googleapis.com/32/b7/a9/b611f269b92017/EP3017836A1.pdf>. Acesso em: 02 nov. 2020.

VANEK, J. **Peristaltic rotation pump with exact, especially mechanically linear dosage**. 2005. 14 p. Disponível em: <https://patentimages.storage.googleapis.com/41/af/02/c1f970fab22eaa/US20050084402A1.pdf>. Acesso em: 02 nov. 2020.

VANHORN, A.; ZHOU, W. Design and optimization of a high temperature microheater for inkjet deposition. v. 86, n. 9, p. 3101–3111, 2016. Disponível em: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true{&}db=aph{&}AN=118280658{&}lang=pt-br{&}site=eds-liv>. Acesso em: 16 jun. 2019.

VIEIRA, M. S.; VIEIRA, M. S.; NOGUEIRA, L. T. Avaliação Em Saúde E Transplantes De Órgãos E Tecidos: Revisão Integrativa. v. 10, n. 2, p. 631–639, 2016. ISSN 1981-8963. Disponível em: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true{&}db=c8h{&}AN=113148119{&}site=e>. Acesso em: 10 jul. 2019.

VOLPATO, N. **Manufatura aditiva : tecnologias e aplicações da impressão 3D [livro eletrônico]**. 1ª ed.. ed. São Paulo: Blücher, 2017. 400 p. ISBN 978-85-212-1151-8 (e-book). Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/{#}/books/97885212115>. Acesso em: 09 jun. 2019.

WIJNEN, B.; HUNT, E. J.; ANZALONE, G. C.; PEARCE, J. M. Open-Source Syringe Pump Library. 2014. Disponível em: <http://www.plosone.org>. Acesso em: 17 jun. 2019.

YAMADA, A. L. M.; ALVARENGA, M. L.; BRANDÃO, J. S.; WATANABE, M. J.; RODRIGUES, C. A.; HUSSNI, C. A.; ALWAZANI, H.; ALVES, A. L. Arcabouço de PRP-gel associado a células tronco mesenquimais: Uso em lesões condrais em modelo experimental equino. v. 36, n. 6, p. 461–467, 2016. ISSN 16785150. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/pvb/v36n6/1678-5150-pvb-36-06-00461.pdf>. Acesso em: 19 jun. 2019.

YENILMEZ, B.; TEMIREL, M.; KNOWLTON, S.; LEPOWSKY, E.; TASOGLU, S. Development and characterization of a low-cost 3D bioprinter. Elsevier Ltd, v. 13, n. December 2018, p. e00044, mar. 2019. ISSN 24058866. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405886618300265>; <https://doi.org/10.1016/j.bprint.2019.e00044>. Acesso em: 15 jun. 2019.

YOST, M. J.; TRUSK, T.; MEI, Y.; CHAPPELL, M.; BOYLAN, W. **Multidispenser cartesian robotic printer**. 2015. Disponível em: <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/054929555/publication/US2015375453A1?q=US2015{ \% }2F0375>. Acesso em: 18 jan. 2020.

APÊNDICE A – Parciais do código-fonte do Marlin

Listagem 1 – Parciais do código-fonte do Marlin – Configuration_adv.h

```

1 #define DUAL_X_CARRIAGE
2 #if ENABLED(DUAL_X_CARRIAGE)
3   #define X1_MIN_POS X_MIN_POS // Set to X_MIN_POS
4   #define X1_MAX_POS X_BED_SIZE // Set a maximum so the first X-carriage
   can't hit the parked second X-carriage
5   #define X2_MIN_POS 0 // Set a minimum to ensure the second
   X-carriage can't hit the parked first X-carriage
6   #define X2_MAX_POS 68.7 // Set this to the distance between
   toolheads when both heads are homed
7   #define X2_HOME_DIR 1 // Set to 1. The second X-carriage always
   homes to the maximum endstop position
8   #define X2_HOME_POS 0 // Default X2 home position. Set to
   X2_MAX_POS.
9   // However: In this mode the HOTEND_OFFSET_X value for the second
   extruder provides a software
10  // override for X2_HOME_POS. This also allow recalibration of the
   distance between the two endstops
11  // without modifying the firmware (through the "M218 T1 X???" command).
12  // Remember: you should set the second extruder x-offset to 0 in your
   slicer.
13  // This is the default power-up mode which can be later using M605.
14  #define DEFAULT_DUAL_X_CARRIAGE_MODE DXC_FULL_CONTROL_MODE
15  // Default x offset in duplication mode (typically set to half print bed
   width)
16  #define DEFAULT_DUPLICATION_X_OFFSET 0
17 #endif // DUAL_X_CARRIAGE
18
19 /** MULTI_TOOLS_CAROUSEL Provides carousel-based tool change
20 * This setting has X2 motion using DUAL_X_CARRIAGE, which moves a carousel
   with N tools
21 * The change is magnet based and the carriage is placed over the tool and Z
   descends until it is attached to the tool.
22 * The X axis moves to the left to remove the carousel tool.
23 * To return the tool to the carousel, Z moves to the desired height, X is
   taken to the carousel, then Z rises to uncouple
24 * the tool. X returns to the far position of the carousel.
25 * For tool change, once the previous tool has been returned, the carousel
   is positioned with the desired tool below the
26 * carriage so Z descends until it engages the new tool. The X axis moves to
   the left to remove the new carousel tool.
27 */
28
29 #define MULTI_TOOLS_CAROUSEL
30 #ifdef MULTI_TOOLS_CAROUSEL
31   #define MULTI_TOOLS_N 15 // Number of tools
32   #define MULTI_TOOLS_X_POS 243.6f // over carousel
   position
33   #define MULTI_TOOLS_X_SENS_XPOS 200.5f // X sensor, X position
34   #define MULTI_TOOLS_X_SENS_YPOS 68.0f // X sensor, Y position
35   #define MULTI_TOOLS_Y_SENS_XPOS 215.0f // Y sensor, X position
36   #define MULTI_TOOLS_Y_SENS_YPOS 54.0f // Y sensor, Y position

```

Listagem 1 – Parciais do código-fonte do Marlin – Configuration_adv.h – Cont.

```

35  #define MULTI_TOOLS_Z_SENS_POS          10.07f    //use y home sensor
      position
36  #define MULTI_TOOLS_CLEARANCE_X_POS      MULTI_TOOLS_X_SENS_XPOS    //
      security distance of the carousel position
37  #define MULTI_TOOLS_Z_UNCOUPLED_POS      Z_MAX_POS
38  #define MULTI_TOOLS_Z_COUPLED_POS        Z_MAX_POS -3.6f
39  #define MULTI_TOOLS_CAROUSEL_SPEED       60
40  #define MULTI_TOOLS_X_SPEED              150
41  #define MULTI_TOOLS_Z_SPEED              20
42  #define MULTI_TOOLS_STEPS_REV            68.7f    // Number of steps (mm) to
      one revolution in carousel
43  #endif

```

Fonte: Autoria própria (2022).

Listagem 2 – Parciais do código-fonte do Marlin – toolchange.cpp

```

1  #if ENABLED(DUAL_X_CARRIAGE)
2    #if DISABLED(MULTI_TOOLS_CAROUSEL)
3      inline void dualx_tool_change(const uint8_t new_tool, bool &no_move) {
4        if (DEBUGGING(LEVELING)) {
5          DEBUG_ECHOPGM("Dual X Carriage Mode ");
6          switch (dual_x_carriage_mode) {
7            case DXC_FULL_CONTROL_MODE: DEBUG_ECHOLNPGM("FULL_CONTROL");
            break;
8            case DXC_AUTO_PARK_MODE: DEBUG_ECHOLNPGM("AUTO_PARK"); break;
9            case DXC_DUPLICATION_MODE: DEBUG_ECHOLNPGM("DUPLICATION"); break;
10           case DXC_MIRRORED_MODE: DEBUG_ECHOLNPGM("MIRRORED"); break;
11         }
12       }
13       // @note - tool example
14
15       const float xhome = x_home_pos(active_extruder);
16       if (dual_x_carriage_mode == DXC_AUTO_PARK_MODE && !isRunning() &&
17           !no_move && (delayed_move_time || current_position.x != xhome)) {
18         if (DEBUGGING(LEVELING)) DEBUG_ECHOLNPAIR("MoveX to ", xhome);
19         // Park old head
20         current_position.x = xhome;
21
22         line_to_current_position(planner.settings.max_feedrate_mm_s[X_AXIS]);
23         planner.synchronize();
24
25         // Activate the new extruder ahead of calling set_axis_is_at_home!
26         active_extruder = new_tool;
27
28         // This function resets the max/min values - the current position may
29         be overwritten below.
30         set_axis_is_at_home(X_AXIS);
31
32         if (DEBUGGING(LEVELING)) DEBUG_POS("New Extruder", current_position);
33
34         switch (dual_x_carriage_mode) {
35           case DXC_FULL_CONTROL_MODE:
36             // New current position is the position of the activated extruder
37             current_position.x = inactive_extruder_x_pos;
38             // Save the inactive extruder's position (from the old
39             current_position)
40             inactive_extruder_x_pos = destination.x;
41             break;
42           case DXC_AUTO_PARK_MODE:
43             // record current raised toolhead position for use by unpark
44             raised_parked_position = current_position;
45             active_extruder_parked = true;
46             delayed_move_time = 0;
47             break;

```

Listagem 2 – Parciais do código-fonte do Marlin – toolchange.cpp – cont.

```

45     default :
46     break ;
47 }
48
49     if (DEBUGGING(LEVELING)) {
50         DEBUG_ECHOLNPAIR("Active extruder parked: ", active_extruder_parked
51         ? "yes" : "no");
52         DEBUG_POS("New extruder (parked)", current_position);
53     }
54 #else
55 #include "endstops.h"
56 // MULTI_TOOLS_CAROUSEL enabled
57
58 /* This parameters are defined in Configuration_adv.h
59 #define MULTI_TOOLS_N                15                // Number of tools
60 #define MULTI_TOOLS_X_POS            243.6              // over carousel
61 position
62 #define MULTI_TOOLS_CLEARANCE_X_POS  215                // security
63 distance of the carousel position
64 #define MULTI_TOOLS_Z_UNCOUPLED_POS  47
65 #define MULTI_TOOLS_Z_COUPLED_POS    43.6
66 #define MULTI_TOOLS_CAROUSEL_SPEED  1200
67 #define MULTI_TOOLS_X_SPEED           4000
68 #define MULTI_TOOLS_Z_SPEED           4000
69 #define MULTI_TOOLS_STEPS_REV         68.7              // Number of
70 steps (mm) to one revolution in carousel
71 */
72 // @note - tool change functions
73 void set_carousel_pos(uint8_t tool){
74     static float x_old_pos, x2_old_pos;
75     x_old_pos = current_position.x;    // save atual x position
76
77     active_extruder = 1;
78     endstops.enable(true);
79     homeaxis(X_AXIS);
80     endstops.enable(false);
81     //set_axis_is_at_home(X_AXIS); // This function resets the max/min
82     values - the current position may be overwritten below.
83     //current_position.x = x2_old_pos;
84     //sync_plan_position();
85     //planner.set_position_mm(current_position);
86     //planner.buffer_line(current_position,
87     feedRate_t(float(MULTI_TOOLS_CAROUSEL_SPEED)/2.0f), 1);
88     //planner.synchronize();
89
90     current_position.x = (MULTI_TOOLS_STEPS_REV / (MULTI_TOOLS_N + 1)) *
91     tool;
92     planner.buffer_line(current_position ,
93     feedRate_t(float(MULTI_TOOLS_CAROUSEL_SPEED)), 1);
94     planner.synchronize();

```

Listagem 2 – Parciais do código-fonte do Marlin – toolchange.cpp – cont.

```

88      // Remember this axis position for later tool change
89      x2_old_pos = current_position.x;
90
91      active_extruder = 0;
92      set_axis_is_at_home(X_AXIS); // This function resets the max/min
    values – the current position may be overwritten below.
93      current_position.x = x_old_pos; // restore x position
94      sync_plan_position();
95      //X_MAX_POS
96      //MAX_SOFTWARE_ENDSTOP_X
97  }
98
99  float get_pipet_y_position(float y_destin){
100      // get Y position
101      endstops.hit_on_purpose(); // Clear endstop flags
102      endstops.enable_z_probe(true);
103      G38_move = 1;
104      do_blocking_move_to_y(y_destin, homing_feedrate(Y_AXIS));
105      G38_move = 0;
106      endstops.enable_z_probe(false);
107      endstops.hit_on_purpose(); // Clear endstop flags
108      const float y_pos = planner.get_axis_position_mm(Y_AXIS);
109      current_position.y = y_pos;
110      sync_plan_position();
111      SERIAL_ECHO_MSG("Actual Y Position: ");
112      report_current_position();
113      return y_pos;
114  }
115  float get_pipet_x_position(float x_destin){
116      //get x position
117      endstops.hit_on_purpose(); // Clear endstop flags
118      endstops.enable_z_probe(true);
119      G38_move = 1;
120      do_blocking_move_to_x(x_destin, homing_feedrate(X_AXIS));
121      G38_move = 0;
122      endstops.enable_z_probe(false);
123      endstops.hit_on_purpose(); // Clear endstop flags
124      const float x_pos = planner.get_axis_position_mm(X_AXIS);
125      current_position.x = x_pos;
126      sync_plan_position();
127      SERIAL_ECHO_MSG("Actual X Position: ");
128      report_current_position();
129      return x_pos;
130  }
131  float get_pipet_z_position(float z_destin){
132      //get z position
133      endstops.hit_on_purpose(); // Clear endstop flags
134      endstops.enable_z_probe(true);
135      G38_move = 1;
136      do_blocking_move_to_z(z_destin, homing_feedrate(Z_AXIS));
137      G38_move = 0;

```

Listagem 2 – Parciais do código-fonte do Marlin – toolchange.cpp – cont.

```

138     endstops.enable_z_probe( false );
139     endstops.hit_on_purpose();           // Clear endstop flags
140     const float z_pos = planner.get_axis_position_mm(Z_AXIS);
141     current_position.z = z_pos;
142     sync_plan_position();
143     SERIAL_ECHO_MSG("Actual Z Position: ");
144     report_current_position();
145     return z_pos;
146 }
147 inline void carousel_switching_toolhead_tool_change(const uint8_t
old_tool, const uint8_t new_tool, bool no_move /*=false */) {
148     /**
149     * Z Lift and Nozzle Offset shift ar defined in caller method to work
equal with any Multi Hotend realization
150     */
151
152     //remember_feedrate_and_scaling();
153     remember_feedrate_scaling_off();
154     const xyz_pos_t old_position = current_position; //position to return
when finish tool change
155     // return to machine plans
156     position_shift = 0;
157
158     // STEP 1 – move X and Z next to carousel height position
159     set_carousel_pos(old_tool);
160     current_position.z = MULTI_TOOLS_Z_COUPLED_POS;
161     current_position.x = MULTI_TOOLS_CLEARANCE_X_POS;
162     planner.buffer_line(current_position,
feedRate_t(float(MULTI_TOOLS_X_SPEED)), 0);
163     planner.synchronize();
164
165     // STEP 2 – move X to carousel position
166     current_position.x = MULTI_TOOLS_X_POS;
167     planner.buffer_line(current_position,
feedRate_t(float(MULTI_TOOLS_X_SPEED) / 3.0f), 0);
168     planner.synchronize();
169
170     // STEP 3 – uncouple tool
171     current_position.z = MULTI_TOOLS_Z_UNCOUPLED_POS;
172     planner.buffer_line(current_position,
feedRate_t(float(MULTI_TOOLS_Z_SPEED)), 0);
173     planner.synchronize();
174
175     // STEP 4 – Move carousel to load new extruder (X2 motor)
176     // @note – carousel moving
177     //report_current_position();
178     set_carousel_pos(new_tool);
179     //report_current_position();
180
181     // STEP 5
182     if (new_tool > 0) { //Move Z if load a new tool

```

Listagem 2 – Parciais do código-fonte do Marlin – toolchange.cpp – cont.

```

183     current_position.z = MULTI_TOOLS_Z_COUPLED_POS;
184     planner.buffer_line(current_position,
feedRate_t(float(MULTI_TOOLS_Z_SPEED / 4)), 0);
185     planner.synchronize();
186     // Delay before next moving
187     gcode.dwell(250);
188
189     // STEP 6
190     current_position.x = MULTI_TOOLS_CLEARANCE_X_POS;
191     planner.buffer_line(current_position,
feedRate_t(float(MULTI_TOOLS_X_SPEED) / 2.0f), 0);
192     planner.synchronize();
193
194     // @note - calibrate Y pin position
195     // STEP 7
196     //SERIAL_ECHO_MSG("Calibrating Y");
197     current_position.x = MULTI_TOOLS_Y_SENS_XPOS;
198     current_position.y = MULTI_TOOLS_Y_SENS_YPOS + 5.0f;
199     current_position.z = MULTI_TOOLS_Z_SENS_POS -1; // -
hotend_offset[0].z;
200     planner.buffer_line(current_position, feedRate_t(20.0f), 0);
201     planner.synchronize();
202     //report_current_position();
203     //get first Y position
204     const float frs_y_pos = get_pipet_y_position(MULTI_TOOLS_Y_SENS_YPOS
- 15.0f);
205     //SERIAL_ECHOLNPAIR("First Y Position: ", frs_y_pos);
206     current_position.y = MULTI_TOOLS_Y_SENS_YPOS - 5.0f;
207     planner.buffer_line(current_position, feedRate_t(20.0f), 0);
208     planner.synchronize();
209     //report_current_position();
210     // Get secound Y position where the steppers were interrupted
211     const float sec_y_pos = get_pipet_y_position(MULTI_TOOLS_Y_SENS_YPOS
+ 15.0f);
212     //SERIAL_ECHOLNPAIR("Secound Y Position: ", sec_y_pos);
213     const float y_calc = (sec_y_pos + frs_y_pos) / 2.0f;
214     //SERIAL_ECHOLNPAIR("Calculated Y Position: ", y_calc);
215     position_shift[Y_AXIS] = MULTI_TOOLS_Y_SENS_YPOS - y_calc;
216     update_workspace_offset(Y_AXIS);
217     //SERIAL_ECHOLNPAIR("Y Position_shift: ", position_shift[Y_AXIS]);
218
219     // @note - calibrate X pin position
220     // STEP 8
221     current_position.x = MULTI_TOOLS_X_SENS_XPOS + 5;
222     current_position.y = MULTI_TOOLS_X_SENS_YPOS;
223     planner.buffer_line(current_position, feedRate_t(20.0f), 0);
224     planner.synchronize();
225     //get first X position
226     const float frs_x_pos = get_pipet_x_position(MULTI_TOOLS_X_SENS_XPOS
- 15.0f);
227     current_position.x = MULTI_TOOLS_X_SENS_XPOS - 5.0f;

```

Listagem 2 – Parciais do código-fonte do Marlin – toolchange.cpp – cont.

```

228     planner.buffer_line(current_position, feedRate_t(20.0f), 0);
229     planner.synchronize();
230     // Get secound X position where the steppers were interrupted
231     const float sec_x_pos = get_pipet_x_position(MULTI_TOOLS_X_SENS_XPOS
+ 15.0f);
232     const float x_calc = (sec_x_pos + frs_x_pos) / 2.0f;
233     position_shift[X_AXIS] = MULTI_TOOLS_X_SENS_XPOS - x_calc;
234     update_workspace_offset(X_AXIS);
235     //SERIAL_ECHOLNPAIR("X Position_shift: ", position_shift[X_AXIS]);
236
237     //Step 9
238     current_position.x = MULTI_TOOLS_X_SENS_XPOS -
position_shift[X_AXIS]; //go to the pipet center in x
239     planner.buffer_line(current_position, feedRate_t(20.0f), 0);
240     planner.synchronize();
241     //report_current_position();
242
243     // @note - calibrate Z pin position
244     // STEP 10
245     current_position.z = MULTI_TOOLS_Z_SENS_POS + 5;
246     planner.buffer_line(current_position, feedRate_t(20.0f),
MULTI_TOOLS_Z_SENS_POS - 2);
247     planner.synchronize();
248     //get Z pin heigh position
249     const float act_z_pos = get_pipet_z_position(0.0f); // Other axes
simply offset the coordinate space
250     //SERIAL_ECHOLNPAIR("Z Position: ", act_z_pos);
251     position_shift[Z_AXIS] = MULTI_TOOLS_Z_SENS_POS - act_z_pos;
252     update_workspace_offset(Z_AXIS);
253     //SERIAL_ECHOLNPAIR("Z Position_shift: ", position_shift[Z_AXIS]);
254
255     //Step 11
256     current_position.z = MULTI_TOOLS_Z_COUPLED_POS;
257     planner.buffer_line(current_position,
feedRate_t(float(MULTI_TOOLS_X_SPEED) / 2.0f), 0);
258     planner.synchronize();
259     //report_current_position();
260 }
261
262     // STEP 12 - return to original position
263     current_position = old_position;
264     planner.buffer_line(current_position,
feedRate_t(float(MULTI_TOOLS_X_SPEED)), 0);
265     planner.synchronize();
266
267     if (DEBUGGING(LEVELING)) DEBUG_ECHOLNPGM("Change tool done.");
268     restore_feedrate_and_scaling();
269 }
270 #endif //MULTI_TOOLS
271 #endif // DUAL_X_CARRIAGE

```

APÊNDICE B – Códigos G da impressão

Listagem 3 – Código-fonte de impressão – tubo.gcode.

```

1  G28
2  G21
3  G90
4  M83
5
6  ;Reconfigura o ponto zero (home)
7  G0 X60 Y135 F1500
8  G0 Z38.60 F1500
9  G92 X0 Y0 Z0
10 G0 X30 Y0 Z20
11
12 ;Camada 1
13 G1 Z0.2 F250
14 G0 E250 F30000
15 G2 I7 J7 E80 F100
16
17 ;Camada 2
18 G92 E0 Z0
19 G1 Z0.2 F250
20 G2 I7 J7 E30 F100
21
22 ;Camada 3
23 G92 E0 Z0
24 G1 Z0.2 F250
25 G2 I7 J7 E30 F100
26
27 .
28 .
29 .
30
31 ;Camada 40
32 G92 E0 Z0
33 G1 Z0.2 F250
34 G2 I7 J7 E30 F100
35
36 G92 E0 Z0
37 G0 E-200 F30000
38 G1 Z30 F1000
39 G1 X0 Y0 F1000

```

Fonte: Autoria própria (2022).

Listagem 4 – Código-fonte de impressão – serpente.gcode.

```

1  G28
2  G21
3  G90
4  M83
5
6  ; Reconfigura o ponto zero (home)
7  G0 X60 Y135 F1500
8  G0 Z38.300 F1500
9  G92 X0 Y0 Z0
10 G0 Z10
11 G0 X10 Y0
12 G92 E0
13
14 ; Camada 0
15 G1 Z0.2 F500
16 G0 E500 F10000
17 G92 E0
18 G1 Y10 E200 F100
19 G92 E0
20 G1 X13 E200 F100
21 G92 E0
22 G1 Y0 E200 F100
23 G92 E0
24 G1 X16 E200 F100
25 G92 E0
26 G1 Y10 E200 F100
27 G92 E0
28 G1 X19 E200 F100
29 G92 E0
30 G1 Y0 E200 F100
31 G92 E0
32 G1 X22 E200 F100
33 G92 E0
34 G1 Y10 E200 F100
35 G92 E0
36
37 ; Camada 1
38 G1 Z0.4 F100
39 G92 E0
40 G1 Y0 E200 F100
41 G92 E0
42 G1 X19 E200 F100
43 G92 E0
44 G1 Y10 E200 F100
45 G92 E0
46 G1 X16 E200 F100
47 G92 E0
48 G1 Y0 E200 F100
49 G92 E0
50 G1 X13 E200 F100
51 G92 E0
52 G1 Y10 E200 F100

```

Listagem 4 – Código-fonte de impressão – serpente.gcode – cont.

```

53  G92 E0
54  G1 X10 E200 F100
55  G92 E0
56  G1 Y0 E200 F100
57  G92 E0
58
59  ; Camada 2
60  G1 Z0.6 F100
61  G92 E0
62  G1 Y10 E200 F100
63  G92 E0
64  G1 X13 E200 F100
65  G92 E0
66  G1 Y0 E200 F100
67  G92 E0
68  G1 X16 E200 F100
69  G92 E0
70  G1 Y10 E200 F100
71  G92 E0
72  G1 X19 E200 F100
73  G92 E0
74  G1 Y0 E200 F100
75  G92 E0
76  G1 X22 E200 F100
77  G92 E0
78  G1 Y10 E200 F100
79  G92 E0
80
81  ; Camada 3
82  G1 Z0.8 F100
83  G92 E0
84  G1 Y0 E200 F100
85  G92 E0
86  G1 X19 E200 F100
87  G92 E0
88  G1 Y10 E200 F100
89  G92 E0
90  G1 X16 E200 F100
91  G92 E0
92  G1 Y0 E200 F100
93  G92 E0
94  G1 X13 E200 F100
95  G92 E0
96  G1 Y10 E200 F100
97  G92 E0
98  G1 X10 E200 F100
99  G92 E0
100 G1 Y0 E200 F100
101
102 .
103 .
104 .

```

Listagem 4 – Código-fonte de impressão – serpente.gcode – cont.

```

105
106   ; Camada 13
107   G1 Z2.6 F100
108   G92 E0
109   G1 Y10 E200 F100
110   G92 E0
111   G1 X13 E200 F100
112   G92 E0
113   G1 Y0 E200 F100
114   G92 E0
115   G1 X16 E200 F100
116   G92 E0
117   G1 Y10 E200 F100
118   G92 E0
119   G1 X19 E200 F100
120   G92 E0
121   G1 Y0 E200 F100
122   G92 E0
123   G1 X22 E200 F100
124   G92 E0
125   G1 Y10 E200 F100
126   G92 E0
127
128   ; Camada 14
129   G1 Z2.8 F100
130   G92 E0
131   G1 Y0 E200 F100
132   G92 E0
133   G1 X19 E200 F100
134   G92 E0
135   G1 Y10 E200 F100
136   G92 E0
137   G1 X16 E200 F100
138   G92 E0
139   G1 Y0 E200 F100
140   G92 E0
141   G1 X13 E200 F100
142   G92 E0
143   G1 Y10 E200 F100
144   G92 E0
145   G1 X10 E200 F100
146   G92 E0
147   G1 Y0 E200 F100
148
149   G92 E0
150   G0 E-1300 F15000
151   G1 Z20 F1500
152   G1 X0 Y0 F1500

```

APÊNDICE C – Produção acadêmica

Trabalho 1 – Publicação de artigo científico em revista internacional.

The screenshot shows the ACS Omega journal article page. The title is "Study of the Pulse of Peristaltic Pumps for Use in 3D Extrusion Bioprinting" by Sidney C. Gasoto*, Bertoldo Schneider Jr., and João A. P. Setti. The article is published in ACS Omega, 2022, 7, 28, 24091-24101. The article has 182 views. The abstract discusses the use of peristaltic pumps in healthcare and 3D printing, comparing a conventional pump with a new Bernoulli-based pump. The new pump shows improved performance in terms of pulse reduction and 3D printing quality.

Abstract

Peristaltic pumps are used in healthcare for their ability to aseptically displace various fluids, including medium-density gels and suspended solids. However, they have the undesirable characteristic of pulsing at their output. Three-dimensional printing is becoming a reality in tissue engineering, and it generally uses syringes to extrude hydrogels. One of the problems to be solved is the microdosing of biomaterials or bioinks when it is necessary to print large volumes. The use of peristaltic pumps in bioprinting is desirable as it does not limit the volume to the contents of a syringe while achieving dosage control. A peristaltic pump was designed and implemented to avoid pulsation errors and microliter dosing while allowing a large amount of fluid displacement. Two pumps with equal displacement were built. The first uses the conventional profile and is the baseline for comparisons, while the second presents the profile studied and proposed. The concepts demonstrated by Bernoulli were used, fixing the height of a column of water, while the two pumps provide flow to the system asynchronously, allowing the reading of pressure as a function of the speed variation created by the pulsation of each pump. An approximately 100 times reduction in pulsation was observed during fluid displacement with the variance reduced from 2.64 to 0.025 s^2 . The two pumps were also installed on a modified Ultimaker FDM 3D printer, and a standard for comparison was printed using a water-based hydrogel, corn starch, and corn-derived triglyceride, showing that the proposed pump improves the deposition quality of the material. Three-dimensional prints, tubes 20 mm in diameter by 8 mm in height and 0.7 mm in wall width, were also produced. Videos obtained show that the first pump was not able to print more than 4 mm in height, while the second prints the model with high quality and without deficiency. The results show that the new pump profile is able to provide a sufficiently constant volume for three-dimensional printing with excellent deposition control, building a simple object but difficult to obtain for a common peristaltic pump.

Fonte: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsomega.1c07093>.

Trabalho 2 – Publicação de patente na revista RPI.



(21) BR 102020018730-9 A2



(22) Data do Depósito: 14/09/2020

(43) Data da Publicação Nacional: 22/03/2022

(54) Título: CABEÇOTE DE IMPRESSÃO 3D COM TROCA AUTOMÁTICA DE MÚLTIPLAS PONTEIRAS

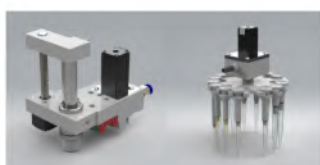
(51) Int. Cl.: B33Y 10/00; B33Y 30/00; B29C 64/10; B29C 70/38.

(52) CPC: B33Y 10/00; B33Y 30/00; B29C 64/10; B29C 70/384.

(71) Depositante(es): UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ.

(72) Inventor(es): SIDNEY CARLOS GASOTO; RODRIGO DELAY; BERTOLDO SCHNEIDER JUNIOR; JOÃO ANTÔNIO PALMA SETTI.

(57) Resumo: CABEÇOTE DE IMPRESSÃO 3D COM TROCA AUTOMÁTICA DE MÚLTIPLAS PONTEIRAS. A presente invenção diz respeito a um cabeçote com troca automática (30) que usa múltiplas ponteiras (20) para transporte e deposição por extrusão/sucção de líquidos, géis, hidrogéis ou similares (com ou sem suspensão de sólidos micrométricos em meio aquoso), passível de instalação/adaptação em diferentes impressoras 3D (I3D).



Fonte: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/>.

Trabalho 3 – Publicação de artigo científico em revista internacional.



OPEN ACCESS

Edited by:

Ravindra Pratap Singh,
Indira Gandhi National Tribal
University, India

Reviewed by:

Jay Singh,
Banaras Hindu University, India
Purnima Gupta,
University of Georgia, United States

***Correspondence:**

Lucas Freitas Berti
lenberti@gmail.com

†ORCID:

Tiê Menezes Oliveira
orcid.org/0000-0002-4069-281X
Fernanda Costa Brandão Berti
orcid.org/0000-0001-5855-6763
Sidney Carlos Gasoto
orcid.org/0000-0003-2380-2981
Bertoldo Schneider Jr.
orcid.org/0000-0002-7240-9652
Marco Augusto Stimamiglio
orcid.org/0000-0001-8537-2812
Lucas Freitas Berti
orcid.org/0000-0002-9720-9040

Specialty section:

This article was submitted to
Nano-Based Drug Delivery,
a section of the journal
Frontiers in Medical Technology

Received: 25 April 2021

Accepted: 21 May 2021

Published: 30 June 2021

Citation:

Oliveira TM, Berti FCB, Gasoto SC,
Schneider B Jr, Stimamiglio MA and
Berti LF (2021) Calcium
Phosphate-Based Bioceramics in the
Treatment of Osteosarcoma: Drug
Delivery Composites and Magnetic
Hyperthermia Agents.
Front. Med. Technol. 3:700266.
doi: 10.3389/fmed.2021.700266

Calcium Phosphate-Based Bioceramics in the Treatment of Osteosarcoma: Drug Delivery Composites and Magnetic Hyperthermia Agents

Tiê Menezes Oliveira^{1†}, Fernanda Costa Brandão Berti^{2†}, Sidney Carlos Gasoto^{3†}, Bertoldo Schneider Jr.^{3†}, Marco Augusto Stimamiglio^{4†} and Lucas Freitas Berti^{1*†}

¹ Department of Mechanical Engineering, Postgraduate Program in Biomedical Engineering, Federal University of Technology Paraná, Curitiba, Brazil, ² Department of Genetics, Federal University of Paraná, Postgraduate Program in Genetics, Curitiba, Brazil, ³ Department of Mechanical Engineering, Postgraduate Program in Electrical Engineering and Industrial Informatics, Federal University of Technology Paraná, Curitiba, Brazil, ⁴ Basic Biology of Stem Cells Laboratory, Carlos Chagas Institute-Fiocruz-Paraná, Curitiba, Brazil

The use of biomaterials in medicine is not recent, and in the last few decades, the research and development of biocompatible materials had emerged. Hydroxyapatite (HAp), a calcium phosphate that constitutes a large part of the inorganic composition of human bones and teeth, has been used as an interesting bioceramic material. Among its applications, HAp has been used to carry antitumor drugs, such as doxorubicin, cisplatin, and gemcitabine. Such HAp-based composites have an essential role in anticancer drug delivery systems, including the treatment of osteosarcoma. In addition, the association of this bioceramic with magnetic nanoparticles (MNPs) has also been used as an effective agent of local magnetic hyperthermia. Further, the combined approach of the aforementioned techniques (HAp scaffolds combined with anti-tumor drugs and MNPs) is also an attractive therapeutic alternative. Considering the promising role of the use of bioceramics in modern medicine, we proposed this review, presenting an updated perspective on the use of HAp in the treatment of cancer, especially osteosarcoma. Finally, after giving the current progress in this field, we highlight the urgent need for efforts to provide a better understanding of their potential applications.

Keywords: bioceramic material, calcium phosphate, hydroxyapatite, drug-delivery systems, magnetic hyperthermia, osteosarcoma

INTRODUCTION

The emerging use of biomaterials in modern medicine has been constantly updated as new materials are developed. Several clinical applications for biomaterials include their use in the manufacturing of advanced surgical instruments, in plastic surgery, correction of anomalies, production of scaffolds (porous structures used as guide substrates for tissue regeneration) for regenerative medicine, in addition to their use as a structural function (1–3). Among the most commonly used biomaterials, polymeric, metallic, and ceramic materials stand out (4). Moreover, it is essential to highlight that for its application in clinical medicine, a particular biomaterial needs

Trabalho 4 – Coorientação de mestrado - UTFPR.**RODRIGO DELAY****DESENVOLVIMENTO E IMPLEMENTAÇÃO DE BIOIMPRESSORA 3D PARA
ENGENHARIA DE TECIDOS****Development and Implementation of 3D Printer for Tissue Engineering**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica – PPGEb da Universidade Tecnológica Federal do Paraná como requisito parcial para obtenção do grau de "Mestre em Ciências" – Área de Concentração: Engenharia Biomédica.

Orientador: Dr. João Antônio Palma Setti

Coorientador: Me. Sidney Carlos Gasoto

CURITIBA**2020**

[4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

Esta licença permite o download e o compartilhamento da obra desde que sejam atribuídos créditos ao(s) autor(es), sem a possibilidade de alterá-la ou utilizá-la para fins comerciais.

Fonte: <http://repositorio.utfpr.edu.br/jspui/handle/1/23568>.

Trabalho 5 – Participação em congresso nacional.

XXVII Brazilian Congress in Biomedical Engineering (CBEB 2020)
October 26-30 2020 Vitoria (Brazil)



Official Certificate

The following work, with respective authors, was presented at the Brazilian Congress in Biomedical Engineering (CBEB2020), held in Vitoria, Brazil, on October 26-30, 2020:

DESENVOLVIMENTO E IMPLEMENTAÇÃO DE BIOIMPRESSORA 3D
PARA ENGENHARIA DE TECIDOS

RODRIGO DELAY, SIDNEY C. GASOTO AND JOÃO A. P. SETTI

On behalf of the Organizing Committee,

Teodiano Freire Bastos-Filho
CBEB2020 General Chair



Fonte: Enviado pelo organizador por e-mail.

Trabalho 6 – Participação em congresso nacional.



Certificamos que

CELSO JÚNIO AGUIAR MENDONÇA

apresentou o trabalho: **APLICAÇÃO DA TECNOLOGIA DE IMPRESSÃO 3D NO TRATAMENTO DE PSEUDOARTROSE DA FRATURA CORONAL DO CÔNDILO FEMORAL**

Autores: CELSO JÚNIO AGUIAR MENDONÇA, SIDNEY CARLOS GASOTO, IVAN MOURA BELO, JOÃO ANTONIO PALMA SETTI, JAMIL FAISSAL SONI, BERTOLDO SCHNEIDER JÚNIOR

na Sessão de **Temas Livres** durante o **XXV Congresso Brasileiro de Trauma Ortopédico**, realizado no período de 09 a 11 de maio de 2019, no Expounimed em Curitiba - PR

Curitiba, 10 de maio de 2019

Diretor Científico
José Octavio Soares Hungria

Presidente CBTO 2019
Renato Raad

Presidente da Sociedade do
Trauma Ortopédico 2019
Sergei Taggesell Fischer

Fonte: Enviado pelo organizador por e-mail.

Trabalho 7 – Palestrante em congresso nacional.



Fonte: Enviado pelo organizador por e-mail.

ANEXO A – Script R

Listagem 5 – Script R.

```

1
2 # Baixar os pacotes. So precisa fazer isso uma vez! E demora muito, por
   vezes muitos minutos!
3 #install.packages("bibliometrix")
4 #install.packages("openxlsx")
5
6 # carregar o pacote na memoria para utiliza-lo agora.
7 library(bibliometrix)
8
9 # Duvidas de uso do Bibliometrix, execute o comando que segue:
   help(bibliometrix)
10
11
12 ##### ETAPA 1 – CARREGAMENTO E CONVERSÃO DOS DADOS #####
13
14 # WEB OF SCIENCE (ISI): Converter os dados para o padrao do bibliometrix
15 A <- convert2df("C:bib/savedrecs.bib", dbsource = "isi", format = "bibtex")
16
17 # SCOPUS: Converter os dados para o padrao do bibliometrix
18 B <- convert2df("C:bib/scopus.bib", dbsource = "scopus", format = "bibtex")
19
20 # PUBMED: Se desejar carregar dado, execute o script do PubMed, gerando o
   arquivo de dados "C"
21
22 # COCHRANE: Se desejar carregar dados execute a linha que segue, gerando o
   arquivo de dados "D"
23 # D <- convert2df("c:/bib/citation-export.bib", dbsource = "isi", format =
   "bibtex")
24
25 ##### Juntar bases WEB OF SCIENCE (ISI), SCOPUS, PUBMED e COCHRANE
26 M <- mergeDbSources(A, B, remove.duplicated = TRUE)
27 # se precisar juntar dados do Pubmed e Cochrane, execute linha que segue
28 # M <- mergeDbSources(A, B, C, D, remove.duplicated = TRUE)
29
30 ##### Cria um arquivo.csv para importar para o Excel
31 # Cria lista na ordem desejada
32 P<- M[,c("AU", "TI", "SO", "AB", "DE", "ID", "DI", "LA", "DT", "TC", "PY")]
33 # para gerar com separador ";", sem necessidade de ajustar o CSV, quanto a
   primeira coluna
34 write.table(P, "C:bib/artigos.csv", sep=";", row.names=FALSE)
35
36 ##### BiblioAnalysis – Processamento dos dados
37 resultados <- biblioAnalysis(M)
38
39 ##### ETAPA 2 – ANALISE e VISUALIZACAO DOS DADOS #####
40
41 ##### 2.1 – Resumo dos resultados na console do RStudio
42 Resumo <- summary(object = resultados, k = 10) # k = numero de resultados
   para o resumo

```

Listagem 5 – Script R – cont.

```
43 plot(resultados , k=10)  # Graficos com dados bibliometricos basicos
44
45 # Para visualizar os resultados via web-interface (browser)
46 biblioshiny()
47
48 ##### Para mais informacoes , tutoriais e videos , acessar
    www.bibliometrix.org/
```

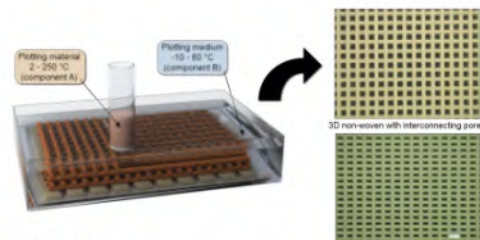
Fonte: Adaptado de Baldam (2020).

ANEXO B – Catálogo de bioimpresoras Envisiontec

Tissue Engineering Application

- Bone Regeneration
- Cartilage Regeneration
- Soft Tissue Regeneration
- Controlled Drug Release
- Cell Printing
- Organ Printing

The 3D-BIOPLOTTER® Process



A simple process:

A liquid, melt, paste or gel is dispensed from a material cartridge through a needle tip from a 3-axis system to create a 3D object.

One single requirement:

The material to be used must, through a physical or chemical reaction, solidify.

A world of possibilities:

The widest range of materials of any 3D printing technology can be processed.

EnvisionTEC - German Precision

02

03

envisionTEC



Key Features 3D-BIOPLOTTER®

- Vibration-free robust machine frame designed for durability and stability during continuous use
- Multi-part and multi-material capable through the use of an automatic tool changer and multiple print heads
- Modular head design allows users to add new features to existing machines (MANUFACTURER and DEVELOPER only)
- Needle tip cleaning station, with automatic cleaning before and during the print project available
- Luer Lock needle tips, 0.1mm to 1.2mm inner diameter available
- Medical grade as well as cell-laden materials can be used. Uses raw materials (powders, pellets, etc.) without requiring a preprocessed filament
- Not locked to any proprietary materials. Customers can choose their preferred vendors, as well as required medical grades, mixture compositions and concentrations, additives, etc.

EnvisionTEC - German Precision

04

05

envisionTEC

Hardware

Individual temperature control of each printing head, both in the parking positions, as well as during printing



Designed for use in a sterile environment within a biosafety cabinet. 3D-Bioplotter include built-in particle and sterile filters for the input compressed air



Materials are kept in sterilizable cartridges, thus avoiding touching the machine. This makes the 3D-Bioplotter easier to clean and sterilize



Automatic substrate height detection for petri dishes, well plates, as well as other printing surfaces (DEVELOPER and MANUFACTURER only)



Automatic recalibration of critical hardware settings in the background during regular use



Remote Support included to ensure fastest possible response anywhere in the world



Footprint (L x W x H): 976 x 623 x 773 mm (38.4" x 24.5" x 30.4")
Weight: 90-130 kg (depending on the model)
Electrical Requirements: 100-240 V AC, 50/60 Hz
Compressed Air Requirements: 6 - 10 bar (85 - 145 psi)



Key Features 3D-BIOPLOTTER®

- Complete control of all printing parameters (temperature, pressure, speed, etc.) through the software
- Database of materials, user-editable, with all process parameters (temperature, pressure, speed, etc.)
- A User Management System allows individual users to both share projects, materials and patterns, as well as have their own separate set of settings for improved overview and security
- Database of inner patterns (user-editable) in the controlling software, avoiding requiring the design of patterns in the STL files
- Complex inner patterns with straight lines, zig-zag shapes and wave forms, as well as hexagon shapes, including shift functions for "in between the lines" printing (hybrid scaffolds)
- Input of outer shapes through STL or 3MF files independent of the source (CAD software, CT scanner, etc.)

EnvisionTEC - German Precision

06

07

envisionTEC

Software

- Log file creation after project completion with all relevant data 
- Simple automatized generation of volume supports for complex shapes 
- Material life time control to avoid scaffold fabrication with degraded materials 
- Improved surface finish of fabricated parts using randomized start positions in outer contours 
- Multiple contour control for reinforcement of outer structures 
- Temperature curves with up to 5 set points and waiting times (DEVELOPER and MANUFACTURER only) 
- Built-in high definition camera for high accuracy calibration, print parameter tuning and mid-print measurement of strand dimensions (MANUFACTURER only) 
- Photographic log of the full object for each layer available for verification of error-free object interior after printing (MANUFACTURER only) 

4th Generation 3D-BIOPLOTTER[®] MANUFACTURER SERIES



- Designed both as a tool for advanced Tissue Engineering research, as well as for use in a production environment.
- Capable of using all hardware and software options of the 3D-Bioplotter Series.
- Includes heated platform and sterile filter, recommended for Cell Printing / Organ Printing.

EnvisionTEC - German Precision

08

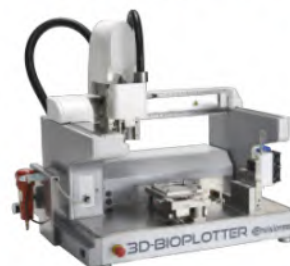
09

envisionTEC

Machine Specification Manufacturer Series

Axis Resolution (XYZ)	0.001 mm (0.00004")
Speed	0.1 - 150 mm/s (0.004" - 5.91"/s)
Pressure	0.1 - 9.0 bar (1.45 - 130 psi)
Build Volume (XYZ)	200 x 220 x 140 mm (7.87" x 8.66" x 5.51")
Needle Position Control	Z-Sensor + High Resolution Camera
Camera Resolution (XY)	0.009 mm (0.00035") per Pixel
Needle Sensor Resolution (Z)	0.001 mm (0.00004")
Minimum Strand Diameter	0.100 mm (0.004") - Material Dependent
Number of Materials per Scaffold	Maximum 5 Materials Using 5 Print Heads
Print Heads Included	1x Low and 1x High Temperature Head
Filters Included	Particle and Sterile Filters
Platform Temperature Control	Heating and Cooling Capable (-10°C to 80°C)
Platform Height Control	Automatic Z-height Controlling System
Material Calibration	Semi-Automatic Material Calibration
Additional Features	Automated Nozzle Cleaning Process
	4 External Temperature Sensor Ports
	Layer by Layer Photographic Log

4th Generation 3D-BIOPLOTTER[®] DEVELOPER SERIES



- Designed for research groups new to the field of Tissue Engineering, as well as for specialized use, where the limited capability still meet requirements.
- Consisting of the same basic hardware and software as the Manufacturer Series, but with reduced functionality regarding camera and park positions.
- Not upgradable to the same capability of the Manufacturer Series.

EnvisionTEC - German Precision

10

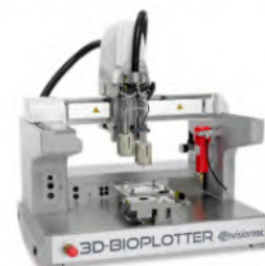
11

envisionTEC

Machine Specification Developer Series

Axis Resolution (XYZ)	0.001 mm (0.00004")
Speed	0.1 - 150 mm/s (0.004" - 5.91"/s)
Pressure	0.1 - 9.0 bar (1.45 - 130 psi)
Build Volume (XYZ)	200 x 220 x 140 mm (7.87" x 8.66" x 5.51")
Needle Position Control	Photo Sensor
Camera Resolution (XY)	-
Needle Sensor Resolution (XYZ)	0.03 mm (0.0012")
Minimum Strand Diameter	0.100 mm (0.004") - Material Dependent
Number of Materials per Scaffold	Maximum 3 Materials using 3 Print Heads
Print Heads Included	1x Low and 1x High Temperature Head
Filters Included	Particle and Sterile Filters
Platform Temperature Control	Heating and Cooling Capable (Chiller not included)
Platform Height Control	Automatic Z-height Controlling System
Material Calibration	Manual Material Calibration
Additional Features	Automated Nozzle Cleaning Process
	-
	-

4th Generation 3D-BIOPLOTTER[®] STARTER SERIES



- Designed for research groups new to 3D Printing & Tissue Engineering with few requirements in parallel material processing and automation.
- Consisting of the same basic hardware and software as the Manufacturer & Developer Series, but lacking modular capability and platform temperature control.
- Not upgradable to the same capability of the Developer or Manufacturer Series.

EnvisionTEC - German Precision

12

13

envisionTEC

Machine Specification Starter Series

Axis Resolution (XYZ)	0.001 mm (0.00004")
Speed	0.1 - 150 mm/s (0.004" - 5.91"/s)
Pressure	0.1 - 9.0 bar (1.45 - 130 psi)
Build Volume (XYZ)	260 x 220 x 70 mm (10.24" x 8.66" x 3.15")
Needle Position Control	Photo Sensor
Camera Resolution (XY)	-
Needle Sensor Resolution (XYZ)	0.03 mm (0.0012")
Minimum Strand Diameter	0.100 mm (0.004") - Material Dependent
Number of Materials per Scaffold	Maximum 2 Materials
Print Heads Included	2x Fixed High Temperature Heads (incl. adapter for smaller cartridges)
Filters Included	Particle Filter
Platform Temperature Control	Upgradeable
Platform Height Control	Manual
Material Calibration	Manual Material Calibration
Additional Features	Automated Nozzle Cleaning Process
	-

3D-BIOPLOTTER® at a glance



MANUFACTURER SERIES	DEVELOPER SERIES	STARTER SERIES
Footprint: 976 x 623 x 773 mm (38.4 x 24.5 x 30.4 in)	Footprint: 976 x 623 x 773 mm (38.4 x 24.5 x 30.4 in)	Footprint: 850 x 623 x 773 mm (33.5 x 24.5 x 30.4 in)
Max Build Area: 200 x 220 x 140 mm (7.87" x 8.66" x 5.51" in)	Max Build Area: 200 x 220 x 140 mm (7.87" x 8.66" x 5.51" in)	Max Build Area: 240 x 220 x 70 mm (9.44" x 8.66" x 3.15" in)
5 max modular heads, 2 included	3 max modular heads, 2 included	2 Fixed High Temp Heads included
Needle Tip Calibration (XY): 9 µm	Needle Tip Calibration (XY): 30 µm	Needle Tip Calibration (XY): 30 µm
Needle Tip Calibration (Z): 1 µm	Needle Tip Calibration (Z): 30 µm	Needle Tip Calibration (Z): 30 µm
Particle and Sterile Filters	Particle and Sterile Filters	Particle Filter only
Industrial PC with automatic hard drive backup system	Industrial PC with automatic hard drive backup system	AB-In-One PC, manual backup ready
Heated and Cooled Platform -10 °C to 80 °C	Optional Heated and Cooled Platform -10 °C to 80 °C	Upgradeable to Heated and Cooled Platform -10 °C to 80 °C
Temperature Curves, 5 points	Temperature Curves, 5 points	-
Substrate Height Sensor	Substrate Height Sensor	-
Semi-Automatic camera assisted material calibration	-	-
Photographic log during printing	-	-

EnvisionTEC - German Precision

14

15

envisionTEC

Modular Heads

Head type	Temperature range	Cartridge size
Low Temperature Dispensing Head	0 - 70°C	30 ml
High Temperature Dispensing Head	30 - 250°C	10 ml
Ultra-High Temperature Dispensing Head	30 - 500°C	12 ml
2-Component Dispensing Head	25 - 70°C	50 ml
Co-Axial Low Temperature Dispensing Head	0 - 70°C	2 x 10 ml
Ink Jet Dispensing Head	25 - 70°C	10 ml
Photo-Curing Head	5 wavelength combination, user adjustable 365, 385, 395, 405, 445 nm	



EnvisionTEC - German Precision

16

17

envisionTEC

Accessories and Upgrades

Biosafety Cabinet

Class II, Type A2
Outer: 167 x 97 x 249 - 264 cm
(65 5/8 x 38 1/8 x 98 - 104")
Inner: 148 x 73 x 92 cm
(58 3/8 x 28 3/4 x 36 1/2")



Compressor

Max Pressure: 7 bar (100 PSI)
Oil-free, built-in 5 L tank
Silent, max 56 dBA
23 x 44 x 39 cm, 20 kg
110 / 230 V variants available



Pressure Booster

Doubles input pressure
Max Pressure: 10 bar (150 PSI)
Built-in 3 L tank
37 x 34 x 36 cm, 10 kg
No electricity required



Consumables

Needle tips 0.1 mm - 1.2 mm
Cartridges 3 ml - 30 ml
Printing Substrates
Flat Petri Dishes



ANEXO C – Catálogo de bioimpressoras regenHU

WE SUPPORT RESEARCH AT THE GLOBAL FOREFRONT OF SCIENCE



Tissue engineering, regenerative & personalized medicine, pharma, medical device industry, cosmetics, drug discovery, and many other applications are using our technology to their advantage.

Discover scientific publications using regenHU 3D bioprinters:
> regenhu.com/applications/PUBLICATIONS

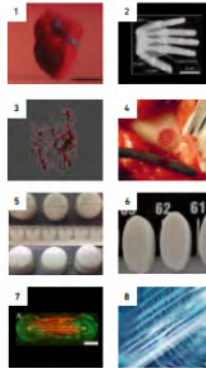
APPLICATIONS EXAMPLES

Personalized organs?
Revascularized coronary vessels?
Vascularization?
Cartilage tissue engineering?
Controlled delivery?
3D models for drug discovery?
Micropatterning?

1. Neer et al. *Advanced Science*, 2019, PMID: 29632987
2. Kallunki et al. *Advanced Materials*, 2018, PMID: 29137394
3. Dali et al. *Biomaterials*, 2017, 134-45, PMID: 29432987
4. Mancini et al. *Tissue Eng Part C Methods*, 2017, 23, 604-614
5. Charlet et al. *Int J Pharm*, 2017, 47, 47-59, PMID: 28929844
6. Huet et al. *Int J Pharm*, 2018, 440, 295-305
7. Latremer et al. *SLAS Technol*, 2018, PMID: 2995208
8. Ruppert et al. *Adv Healthc Mater*, 2019, PMID: 29911317

MATERIAL CANDIDATES EXAMPLES

Biologics Cells, growth factors, proteins
Natural & synthetic hydrogels
Thermoplastics
Decellularized ECM bioinks
Conductive inks
Fibers, ceramics
...
Your material.



regenHU Ltd. | Z.I. du Vivier 22 | 1690 Villars-Su-Pierre | Switzerland | +41 26 653 72 20 | sales@regenhu.com | www.regenhu.com

TEST OUR TECHNOLOGY PRINT YOUR BIOMATERIALS

Our Bioprinting Academy is receiving praise from scientists around the world. To book a timeframe, please visit:
> regenhu.com/bioprinting-academy/RESERVE-YOUR-DATE



YOUR NEEDS ARE UNIQUE, SO ARE OUR BIOPRINTING SOLUTIONS

ACCOMMODATES 7 PRINTHEADS

Among numerous printing technologies available, seven can be installed and used simultaneously to build multimaterial and multicellular 3D constructs.

TECHNOLOGY CONVERGENCE

The combination of extrusion (injet), pneumatic, piston-driven, thermoplastic dispensing and electrospraying writing (injet or solution) provides unprecedented control at the micro-metre scale.



MICROFLUIDICS

Our latest innovation integrates microfluidic approaches that allow you to build heterogeneous 3D constructs, create gradients of bioactives and continually formulate bioinks without interrupting the bioprinting process.



BIOSAFETY CABINET CLASS II



SWISS INNOVATION

MODULARITY

Several accessories such as class II biosafety cabinet, climate control units, light sources for photoinitiated gelation, plasma pens, reducers, individual temperature control systems, or cameras for inline monitoring can be integrated.

EVOLUTIVE OVER TIME

Our 3D bioprinter will accompany your scientific journey while constantly adapting to new needs. Get your base model now and start building your biofabrication platform piece by piece.



CUSTOMIZATION

Our dedicated team will engineer solutions tailored to your specific needs.

THE MOST INTUITIVE & ADVANCED SOFTWARE TOOLS

Bioprinting Suite
BioCAM™
BioCUT™
BioCAD™

> The suite is optimized to exploit the full potential of our 3D bioprinter.

> regenhu.com/3d-bioprinters/Software

NATURAL & SYNTHETIC HYDROGELS

ECM Bioink™
Osteoink™
STARK™

> We offer a complete portfolio of bioinks for soft / hard tissue engineering and drug discovery.

> regenhu.com/BioinkMaterials



« One particularly strong impression was the mutual interest in developing new materials, technology and methods to solve new challenges, and how regenHU uses the work and feedback from customers and research partners to improve their products. »

SINTEF Biotechnology and Nanomedicine Trondheim, Norway



ACCESSORIES & CONSUMABLES

Valves
Cartridges
Needles
Nozzles

> A large array of consumables and accessories are available to ensure reproducible results.

> regenhu.com/CONTACT

HIGH QUALITY SUPPORT AROUND THE WORLD

Installation
Technical support
Maintenance
Trainings

> Learn more about our training modules and technical assistance.

> regenhu.com/SUPPORT

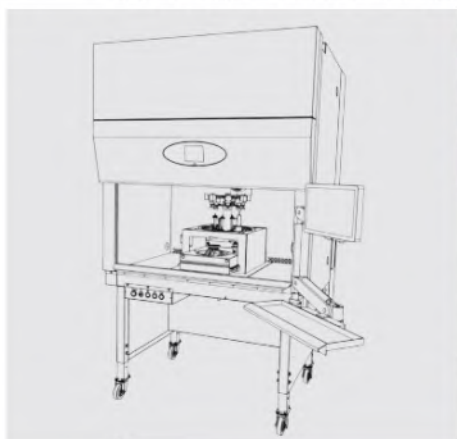


DATASHEET_BIOPRINTER_BioFactory™



BioFactory™

CREATE THREE-DIMENSIONAL ORGANOMIMETIC MODELS FOR TISSUE ENGINEERING

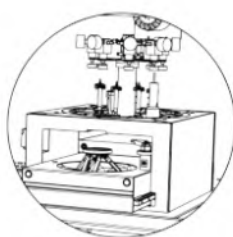
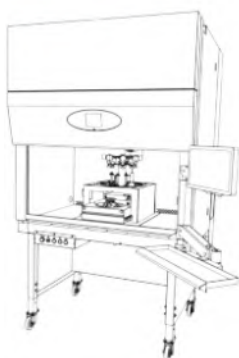


 SWISS INNOVATION



BIOPRINTING TECHNOLOGY IS EXPANDING IN RESEARCH AND INDUSTRY

BioFactory™



- > The BioFactory™ is a versatile and cell friendly three-dimensional manufacturing instrument allowing scientists to pattern cells, bio-molecules and a range of soft and rigid materials in desirable 3D composite structures, mimicking natural environments.

GENERAL SPECIFICATIONS

Working range	60 × 60 × 60 mm
High degree of customization	
Precision	± 5 µm
Modular printhead concept	GENERAL
Nano liter dispensing resolution, minimal dead volume	
Printing under physiological conditions	
Temperature control	from 5°C up to 80°C (substrate holder, medias)
Overall dimensions (W × L × H)	1370 × 1030 × 2400 mm

A POWERFUL TISSUE ENGINEERING INSTRUMENT TO MIMIC NATURE

- > It has been well documented that cell culture in tissue culture plates and flasks doesn't mimic the in-vivo cell growth and has poor correlation with in-vivo animal as well as human clinical data. The BioFactory™ instrument provides a powerful tool for tissue engineering to create organotypic tissues with in-vivo-like morphology that better mirrors the environment experienced by cells in-vivo. Furthermore, it better reflects cell behavior, intercellular interactions and differentiation processes.

BIOPRINTING PLATFORM

- > The BioFactory™ instrument is a cutting-edge platform to explore the potential of 3D tissue engineering through bioprinting technology.
- > Spatial control of cells, bioactives, and extracellular matrix in a three-dimensional cellular construct is an enabling approach to construct designed organomimetic tissues for drug discovery and regenerative medicine.

KEY ADVANTAGES

- > Printing under physiological conditions
- > Laser units for photo polymerization/ biomolecule immobilization
- > Modularity: Selection of multiple dispensing technologies
- > Biomanufacturing within a sterile laminar flow hood
- > Repeatability of micrometer-scale processes
- > Fast and easy tissue modelling via Bioprinting Suite
- > Customization options



TOOLS, OPTIONS AND ACCESSORIES

EQUIP YOUR BIOPRINTER WITH:

Laser or photo-crosslinking devices:	for hydrogel polymerization, bioactives encapsulation, signal molecule immobilization, coating or ablation processes
Printhead technologies:	for optimal processing of abroad biomaterial/bioactives portfolio: - cell-friendly Ink-jet; - thermopolymer extrusion; - 2 component printhead; - paste and hydrogel dispensing.
High precision temperature control devices:	for biomaterials, mediums, printheads and substrates
Electrospinning printhead:	printhead for micro & submicrometer bioarchitectures manufacturing
Software Suite:	to interact with bioprinting instrument, medical imaging, human machine interface - including BioCAD™, BioCAM™, BioCUT™, Industry standard interfaces (STL, DICOM, AMF, DXF)
Calibration systems:	calibration laser, needle, substrate / lab device



SWISS INNOVATION

regenHU Ltd. | Z.I. du Vivier 22 | 1690 Villaz-St-Pierre | Switzerland | P +41 26 653 72 20 | F +41 26 653 72 21 | info@regenhu.com | www.regenhu.com