

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM MICROBIOLOGIA CLÍNICA

Manoela Almeida Martins Mace

**IMPRESSÃO 3D DE DISPOSITIVOS MÉDICOS E BIOMATERIAIS COM
ATIVIDADE ANTIMICROBIANA – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Porto Alegre
2023

Manoela Almeida Martins Mace

**IMPRESSÃO 3D DE DISPOSITIVOS MÉDICOS E BIOMATERIAIS COM
ATIVIDADE ANTIMICROBIANA – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso de especialização apresentado ao Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista em Microbiologia Clínica.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Meneghello Fuentefria

Porto Alegre

2023

CIP - Catalogação na Publicação

Almeida Martins Mace, Manoela
Impressão 3D de dispositivos médicos e biomateriais
com atividade antimicrobiana - uma revisão sistemática
/ Manoela Almeida Martins Mace. -- 2023.
57 f.
Orientador: Alexandre Meneghello Fuentefria.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto
de Ciências Básicas da Saúde, Microbiologia Clínica,
Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Impressão 3D. 2. Dispositivos médicos. 3.
Atividade antimicrobiana. 4. Revisão sistemática. 5.
Biomateriais. I. Meneghello Fuentefria, Alexandre,
orient. II. Título.

RESUMO

As infecções associadas a dispositivos médicos ameaçam os orçamentos de saúde em todo o mundo, tanto em países desenvolvidos quanto subdesenvolvidos. Nos últimos anos, pesquisadores têm buscado biomateriais antimicrobianos por meio da impressão tridimensional (3D). O objetivo desta revisão sistemática é entender o estado atual da arte sobre materiais antimicrobianos feitos por impressão 3D e suas aplicações. As diretrizes da declaração PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) conduziram este estudo. As bases de dados PubMed, Web of Science, Embase e Scopus foram pesquisadas. Com base nos critérios de inclusão/exclusão, 269 artigos relevantes foram incluídos. Os resultados revelaram que a metodologia de impressão 3D mais utilizada foi a extrusão de material. Ácido polilático, policaprolactona, quitosana e alginato foram os materiais mais explorados para esta aplicação. Vancomicina e gentamicina foram as substâncias mais frequentemente testadas em dispositivos médicos. Além disso, *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* são os principais patógenos avaliados em materiais manufaturados por impressão 3D. Em conclusão, a impressão 3D é uma excelente ferramenta para prototipagem rápida de biomateriais funcionalizados e para o desenvolvimento de alternativas para infecções nosocomiais.

Palavras-chave: impressão 3D; dispositivos médicos; atividade antimicrobiana; revisão sistemática; biomateriais.

ABSTRACT

Medical device-associated infections threaten healthcare budgets worldwide in both developed and developing nations. In recent years, researchers have been on the lookout for antimicrobial biomaterials using three-dimensional (3D) printing technology. The aim of this systematic review is to understand the current state of the art on antimicrobial 3D-printed materials and their applications. This study followed Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and the Meta-Analyses (PRISMA) guidelines. Searches were conducted in PubMed, Web of Science, Embase, and Scopus databases. Based on the inclusion/exclusion criteria, 269 relevant articles were retrieved. The findings revealed that the most employed 3D printing methodology was material extrusion. Polylactic acid, polycaprolactone, chitosan, and alginate were the most explored materials for this application. Vancomycin and gentamicin stood out as the substances most frequently tested in medical devices. Furthermore, *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* are the main pathogens evaluated against 3D-printed materials. In conclusion, 3D printing proves to be a valuable tool for rapid prototyping of functionalized biomaterials and for designing alternatives for nosocomial infections.

Keywords: 3D printing; medical devices; antimicrobial activity; systematic review; biomaterial.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
1.1	IMPRESSÃO 3D E SAÚDE – PANORAMA ATUAL.....	6
1.2	OBJETIVOS.....	10
1.2.1	Objetivo geral.....	10
1.2.2	Objetivos específicos.....	10
2	ARTIGO CIENTÍFICO.....	11
3	CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS	50
	REFERÊNCIAS	51
	ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DO JOURNAL OF BIOMEDICAL MATERIALS RESEARCH PART A.....	55

1 INTRODUÇÃO

Introduzida em 1986, a manufatura aditiva – popularmente conhecida como impressão 3D, inovou a ciência dos materiais¹. Recebendo notável atenção a partir do século 21, esta tecnologia por prototipagem rápida começou a ser pensada para a área da saúde, respondendo a demandas na medicina regenerativa, na indústria farmacêutica (como sistemas de liberação de fármacos) e no desenvolvimento de biomateriais e dispositivos médicos^{2,3}. Através de modelos tridimensionais construídos por programas de modelagem 3D, tornou-se possível construir tecidos humanos, curativos, adesivos e dispositivos médicos customizados, funcionalizados com biomoléculas ou fármacos – como os antifúngicos e antibióticos⁴⁻⁷.

A resistência aos antimicrobianos, já alertada por Alexander Fleming em meados dos anos 40, levou a um cenário caótico mundialmente – estima-se que até 2050, infecções microbianas serão a principal causa de morte no mundo^{8,9}. Ademais, a formação de biofilmes microbianos em dispositivos médicos – bem como a ausência de agentes antimicrobianos que removam completamente essa estrutura de resistência, e tratamentos tópicos/sistêmicos ineficazes reforçam a necessidade imediata de tratamentos alternativos^{10,11}.

A impressão 3D de biomateriais funcionalizados com antimicrobianos, biomoléculas e nanopartículas apresenta uma literatura científica crescente nos últimos 10 anos, porém escassa quanto a estudos que reúnam sistematicamente os achados até o presente momento. Além disso, há necessidade de sistematização dentro da própria técnica de manufatura aditiva, ressaltando qual delas se torna mais promissora como biomaterial em aplicações terapêuticas avançadas. Diante deste panorama, este trabalho tem como objetivo revisar sistematicamente a literatura a fim de organizar e reunir os principais achados sobre impressão 3D de biomateriais com atividade antimicrobiana, identificando suas possíveis aplicações no tratamento de doenças infecciosas.

1.1 IMPRESSÃO 3D E SAÚDE – PANORAMA ATUAL

O mercado da manufatura aditiva possui um crescimento anual estimado em 26,9%. Envolvendo diversos âmbitos – desde engenharia de tecidos à tecnologia aeroespacial, este mercado gera uma receita de aproximadamente 9,8 bilhões de dólares¹². Esta promissora

tecnologia consiste na deposição sucessiva de material, camada por camada, para a construção de objetos tridimensionais¹³. Através do escaneamento de materiais ou da criação de objetos em programas de modelagem 3D, desenhos assistidos por computador (CAD) são criados e fatiados em diversas camadas – gerando um arquivo de extensão .stl. Este tipo de arquivo é interpretado pelo software da impressora 3D e transformado em comandos para a prototipagem do objeto tridimensional. Variadas metodologias de manufatura aditiva são mencionadas na literatura científica e serão discutidas a seguir. Criada em 1986 através da estereolitografia¹⁴ e rapidamente patenteada, a impressão 3D permaneceu um mistério para os pesquisadores e curiosos da época. Nos anos seguintes, novas metodologias de manufatura aditiva foram desenvolvidas e, atualmente, sete categorias principais são classificadas pela ASTM (*American Society for Testing and Materials*): jato de aglutinante, deposição por energia direcionada, extrusão de material, jateamento de material, fusão em leito de pó, laminação de folhas e fotopolimerização em cuba¹⁵. A descrição das categorias mencionadas segue abaixo:

- a) Jato de aglutinante: técnica desenvolvida no Instituto de Tecnologia de Massachusetts e patenteada em 1993 por Emanuel M. Sachs¹⁶. Baseia-se no jateamento de um aglutinante, geralmente polimérico, sobre um material em pó contido em um leito. À medida que uma camada é construída, a plataforma de impressão é abaixada para a aglutinação de uma nova camada, até a obtenção do objeto tridimensional desejado¹⁷. No âmbito farmacêutico, está presente no desenvolvimento de formas farmacêuticas personalizadas^{18,19}.
- b) Deposição por energia direcionada: técnica registrada em 1997 como *Laser Engineered Net Shaping* (LENSTM). Este método utiliza uma fonte de energia térmica (como laser e feixe de elétrons) para a fusão de um pó ou fio metálico. Camadas são sobrepostas até a criação do protótipo desejado à medida que o material é fundido e, conseqüentemente, depositado¹³. É utilizado apenas para metais²⁰.
- c) Extrusão de material: introduzida em 1988 por Scott Crump, cofundador da Stratasys¹³. Foi patenteada em 1989 através da técnica de modelagem por deposição fundida (FDM), atualmente um dos métodos de impressão 3D mais conhecidos e empregados²⁰. Destaca-se que a metodologia FDM requer altas temperaturas para a impressão tridimensional do material desejado¹³. Entretanto, outras técnicas – como a micro extrusão 3D e a extrusão de semissólidos, não requerem elevadas temperaturas para construção do objeto^{15,20}. A construção de objetos tridimensionais sem o emprego de elevadas temperaturas permite o processamento

de materiais biológicos que não toleram estresse térmico. Em suma, através da metodologia de extrusão de material, uma substância é dispensada através de um bocal – podendo ou não utilizar aquecimento para sua produção²⁰.

- d) Jateamento de material: Nesta técnica, gotículas do material que constituirá o objeto 3D (como fotopolímeros ou materiais termoplásticos) são depositados sobre a plataforma de impressão, camada sobre camada. Frequentemente, fotopolímeros são utilizados nesta manufatura aditiva. O processo de cura ocorre através da exposição do material a luz ultravioleta – adquirindo maior resistência²¹.
- e) Fusão em leito de pó: processo que utiliza energia térmica (fornecida por laser ou feixe de elétrons) para a fusão seletiva de regiões determinadas em um leito de pó. Inclui as técnicas de sinterização seletiva a laser (SLS) e fusão por feixe de elétrons (EBM), ou *electron beam melting*. Metais e polímeros podem ser utilizados para a prototipagem dos objetos 3D²⁰.
- f) Laminação de folhas: patenteada em 1987 por Michael Feygin²². Através desta técnica, lâminas de um material são unidas para a construção do objeto 3D. Este processo híbrido – que combina a manufatura aditiva com um processamento subtrativo, requer a laminação de um material e sua colagem (camada por camada) para obtenção do protótipo 3D. Geralmente, a manufatura de peças ocas é dificultada por esta técnica²⁰.
- g) Fotopolimerização em cuba: primeira técnica de manufatura aditiva descrita e patenteada¹⁴. Este processo ocorre pela cura seletiva de um fotopolímero líquido contido em uma cuba através da polimerização ativada por luz. Inclui técnicas como o processamento de luz digital e a estereolitografia²⁰.

O advento da impressão 3D e seus benefícios não se restringiram exclusivamente a engenharia de materiais. Na última década, significativos avanços nas áreas de engenharia de tecidos, dispositivos biomédicos, cultivo celular e no âmbito farmacêutico foram alcançados²³. Apesar das diferentes metodologias que a impressão 3D oferece, o ramo farmacêutico usufrui principalmente das técnicas de jato de aglutinante, extrusão de material (incluindo a técnica de modelagem por deposição fundida, por exemplo), jateamento de material, fusão em leito de pó (como a sinterização seletiva a laser) e a fotopolimerização em cuba¹⁵.

Ademais, a impressão 3D oferece customização, ou seja, cada protótipo é feito sob demanda e da forma que se deseja obter, a fim de solucionar demandas de diferentes aplicações. Esta importante característica da prototipagem rápida cria oportunidades no mercado farmacêutico. Trabalhos recentes descrevem o desenvolvimento de formas farmacêuticas

inovadoras a partir da manufatura aditiva²⁴⁻³⁰. A gama variada de estudos que propõem produtos farmacêuticos manufaturados por impressão 3D projeta um cenário próspero. Entretanto, ao redor do mundo e até o presente momento, apenas uma forma farmacêutica desenvolvida por impressão 3D é comercializada. O medicamento SPRITAM® foi aprovado pelo órgão de saúde dos Estados Unidos, Food and Drug Administration, em 2015 e começou a ser comercializado em 2016³¹. Aprecia Pharmaceuticals, produtora dos comprimidos inovadores de levetiracetam – fármaco utilizado no tratamento da epilepsia, busca obter a rápida desintegração do “comprimido 3D”. A tecnologia, neste caso, foi utilizada a fim de garantir a liberação imediata do fármaco, buscando rápida redução dos sintomas da doença. No entanto, abordagens podem ser ponderadas a despeito de sistemas de liberação de fármacos. Terapias sítio-específicas (como medicamentos de liberação entérica), redução dos efeitos adversos, ajuste de dose, dosagens mais espezadas e maior adesão terapêutica são alguns benefícios que os sistemas de liberação modificada proporcionam³². Liberação prolongada e retardada de fármacos³³ são estratégias interessantes frente a tratamentos ineficazes. Seja a ineficácia provocada pelo uso de medicamentos de liberação imediata (não modificada³³), ou por motivos relacionados a patologia em si, os sistemas de liberação modificada de fármacos são uma ferramenta potencial para obtenção de melhores desfechos.

Similarmente, visualiza-se um panorama frustrante no âmbito das doenças infecciosas. O aumento da resistência microbiana nas últimas décadas, somado ao limitado arsenal terapêutico de antimicrobianos estabelece uma necessidade urgente de tratamentos alternativos. Combinada a esta problemática, a formação de biofilmes microbianos em dispositivos médicos induz a grande preocupação na clínica médica. Uma vez formada a estrutura tenaz de um biofilme, é necessária a remoção do dispositivo na grande maioria dos casos³⁴. Somente nos Estados Unidos, cerca de 40 mil casos de infecções associadas a cateter ocorrem por ano, com um custo aproximado de 45 mil dólares por evento. Isto é, estima-se um custo anual de cerca de 1,8 bilhões de dólares³⁵. O impacto financeiro gerado pelas infecções microbianas e suas complicações é notório. Implantes cirúrgicos, catéteres urinários, dispositivos de assistência ventricular, implantes cardiovasculares e mamários também são alvos vulneráveis de patógenos formadores de biofilme³⁵⁻⁴¹. Estes materiais biomédicos são fontes potenciais de infecção para o receptor do biodispositivo e, uma vez estabelecida a infecção, colocam em risco a vida do paciente – não obstante serem vitais no processo de cura do mesmo.

De maneira promissora, observa-se na literatura científica uma curva crescente a despeito de dispositivos biomédicos com atividade antimicrobiana feitos a partir da tecnologia de impressão 3D. O desenvolvimento de biomateriais funcionalizados, isto é, com atividade

biológica agregada, poderá vir a oferecer alternativas eficazes no tratamento de infecções associadas a dispositivos médicos. Ademais, a impressão 3D oferece a customização de cada protótipo, possibilitando a solução de diferentes problemas de acordo com sua aplicação. Melhores perspectivas são esperadas acerca dos desfechos clínicos, bem como do custo-benefício destes materiais. É importante compreender, de forma abrangente, crítica e acessível o que há de presente na literatura sobre o tema. Até o presente momento, não há revisões sistemáticas que organizem a vasta literatura de dispositivos biomédicos 3D com atividade antimicrobiana. Neste contexto, a compreensão de materiais de impressão 3D (como blendas poliméricas e ligas metálicas) e substâncias antimicrobianas (como antibiótico e moléculas bioativas), bem como suas atividades biológicas *in vitro* e *in vivo* se faz essencial, revelando futuras aplicações e produtos no âmbito farmacêutico e hospitalar.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão sistemática acerca da impressão 3D de biomateriais funcionalizados com antimicrobianos/biomoléculas.

1.2.2 Objetivos específicos

- a) Revisar criticamente a metodologia empregada em estudos com impressão 3D de biomateriais funcionalizados com antimicrobianos e biomoléculas;
- b) Analisar as diferentes percepções de autores sobre o tema;
- c) Identificar as metodologias de impressão 3D mais utilizadas;
- d) Identificar os principais polímeros empregados na manufatura aditiva dos biomateriais;
- e) Identificar as possíveis aplicações dos biomateriais nos estudos selecionados;
- f) Realizar a montagem de uma tabela trazendo os principais pontos acerca da impressão 3D de biomateriais que apresentam atividade antimicrobiana.

3 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

Este estudo revelou as principais aplicações, técnicas e materiais para o desenvolvimento de dispositivos antimicrobianos feitos por impressão 3D para aplicação em saúde. Os artigos incluídos nesta revisão sistemática revelaram que a metodologia de impressão 3D mais utilizada para a produção de dispositivos médicos antimicrobianos foi a extrusão de material. Além disso, os materiais mais explorados foram: policaprolactona, ácido láctico, quitosana e alginato. A vancomicina e a gentamicina foram as substâncias antimicrobianas mais frequentemente aditivadas aos protótipos 3D. Nanopartículas de prata, peptídeos humanos e oxidação eletrolítica por plasma também oferecem alternativas na área de biomateriais. No entanto, a escassa investigação de antifúngicos e antivirais para a produção de dispositivos médicos 3D enfatiza a necessidade de mais estudos. Mais além, o patógeno mais estudado foi a bactéria gram-positiva *S. aureus*.

O entendimento das metodologias de manufatura aditiva e os resultados trazidos pelo presente estudo podem vir a auxiliar os pesquisadores no desenvolvimento de novos materiais. A impressão 3D é uma excelente ferramenta para prototipagem rápida e de baixo custo de biomateriais. A criação de dispositivos médicos funcionalizados no combate de infecções cria alternativas prósperas. Espera-se que mais estudos proponham biomateriais inovadores, a fim de melhorar o cenário hospitalar atual. Ademais, estudos que compreendam os resultados dos ensaios antimicrobianos são necessários. Dessa maneira, ensaios clínicos poderão, em breve, ser uma realidade.

REFERÊNCIAS

1. Ngo TD, Kashani A, Imbalzano G, Nguyen KTQ, Hui D. Additive manufacturing (3D printing): A review of materials, methods, applications and challenges [Internet]. Vol. 143, *Composites Part B: Eng.* 2018 [citado 18 de junho de 2023]. p. 172–96. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2018.02.012>.
2. Zhu W, Ma X, Gou M, Mei D, Zhang K, Chen S. 3D printing of functional biomaterials for tissue engineering [Internet]. Vol. 40, *Current Opinion in Biotechnology.* 2016 [citado 18 de junho de 2023]. p. 103–12. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2016.03.014>.
3. Elkasabgy NA, Mahmoud AA, Maged A. 3D printing: An appealing route for customized drug delivery systems [Internet]. Vol. 588, *International Journal of Pharmaceutics.* 2020 [citado 18 de junho de 2023]. p. 119732. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119732>.
4. Murphy S V., Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs [Internet]. Vol. 32, *Nature Biotechnology.* Nature Publishing Group; 2014 [citado 18 de junho de 2023]. p. 773–85. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nbt.2958>.
5. Nizioł M, Paleczny J, Junka A, Shavandi A, Dawiec-Liśniewska A, Podstawczyk D. 3d printing of thermoresponsive hydrogel laden with an antimicrobial agent towards wound healing applications. *Bioengineering* [Internet]. 1º de junho de 2021 [citado 18 de junho de 2023];8(6):79. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/bioengineering8060079>.
6. Rajabi M, McConnell M, Cabral J, Ali MA. Chitosan hydrogels in 3D printing for biomedical applications [Internet]. Vol. 260, *Carbohydrate Polymers.* 2021 [citado 18 de junho de 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.117768>.
7. Martínez-Pérez D, Guarch-Pérez C, Kenichi Purbayanto MA, Choińska E, Riool M, A. J. Zaat S, et al. 3D-printed dual drug delivery nanoparticleloaded hydrogels to combat antibiotic-resistant bacteria. *Int J Bioprint* [Internet]. 13 de fevereiro de 2023 [citado 18 de junho de 2023];9(3):683. Disponível em: <https://doi.org/10.18063/ijb.683>.
8. Podolsky SH. The evolving response to antibiotic resistance (1945–2018). *Palgrave Commun* [Internet]. 1º de dezembro de 2018 [citado 18 de junho de 2023];4(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1057/s41599-018-0181-x>.
9. O’Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations [Internet]. 2016 [citado 7 de abril de 2023]. Disponível em: <https://apo.org.au/node/63983>.
10. Li X, Sun L, Zhang P, Wang Y. Novel approaches to combat medical device-associated biofilms [Internet]. Vol. 11, *Coatings.* 2021 [citado 18 de junho de 2023]. p. 294. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/coatings11030294>.

11. Khatoon Z, McTiernan CD, Suuronen EJ, Mah TF, Alarcon EI, Alarcon Bacterial EI. Bacterial biofilm formation on implantable devices and approaches to its treatment and prevention. *Heliyon* [Internet]. 2018;4:1067. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e01067>.
12. Turner RD, Wingham JR, Paterson TE, Shepherd J, Majewski C. Use of silver-based additives for the development of antibacterial functionality in Laser Sintered polyamide 12 parts. *Sci Rep* [Internet]. 1º de dezembro de 2020 [citado 6 de agosto de 2023];10(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57686-4>.
13. Gao W, Zhang Y, Ramanujan D, Ramani K, Chen Y, Williams CB, et al. The status, challenges, and future of additive manufacturing in engineering. *CAD Computer Aided Design* [Internet]. 1º de dezembro de 2015 [citado 6 de agosto de 2023];69:65–89. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cad.2015.04.001>.
14. Hull CW. Apparatus for production of three-dimensional objects by stereolithography. US4575330 A [Internet]. 1986 [citado 6 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://patents.google.com/patent/US4575330A/en>.
15. Seoane-Viaño I, Januskaite P, Alvarez-Lorenzo C, Basit AW, Goyanes A. Semi-solid extrusion 3D printing in drug delivery and biomedicine: Personalised solutions for healthcare challenges [Internet]. Vol. 332, *Journal of Controlled Release*. Elsevier B.V.; 2021 [citado 6 de agosto de 2023]. p. 367–89. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.02.027>.
16. Sachs EM, Haggerty JS, Cima MJ, Williams PA. Three-dimensional printing techniques. US005204055A. [Internet]. 1993 [citado 6 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://patents.google.com/patent/US5204055A/en>.
17. Mostafaei A, Elliott AM, Barnes JE, Li F, Tan W, Cramer CL, et al. Binder jet 3D printing—Process parameters, materials, properties, modeling, and challenges [Internet]. Vol. 119, *Progress in Materials Science*. Elsevier Ltd; 2021 [citado 6 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2020.100707>.
18. Infanger S, Haemmerli A, Iliev S, Baier A, Stoyanov E, Quodbach J. Powder bed 3D-printing of highly loaded drug delivery devices with hydroxypropyl cellulose as solid binder. *Int J Pharm* [Internet]. 30 de janeiro de 2019 [citado 6 de agosto de 2023];555:198–206. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.11.048>.
19. Wilts EM, Ma D, Bai Y, Williams CB, Long TE. Comparison of Linear and 4-Arm Star Poly(vinyl pyrrolidone) for Aqueous Binder Jetting Additive Manufacturing of Personalized Dosage Tablets. *ACS Appl Mater Interfaces* [Internet]. 10 de julho de 2019 [citado 6 de agosto de 2023];11(27):23938–47. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsami.9b08116>.
20. Ligon SC, Liska R, Stampfl J, Gurr M, Mülhaupt R. Polymers for 3D Printing and Customized Additive Manufacturing [Internet]. Vol. 117, *Chemical Reviews*. American Chemical Society; 2017 [citado 6 de agosto de 2023]. p. 10212–90. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00074>.
21. Yap YL, Wang C, Sing SL, Dikshit V, Yeong WY, Wei J. Material jetting additive manufacturing: An experimental study using designed metrological benchmarks. *Precis*

- Eng [Internet]. 1º de outubro de 2017 [citado 6 de agosto de 2023];50:275–85. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.precisioneng.2017.05.015>.
22. Feygin M. Apparatus and method for forming an integral object from laminations. US4752352 [Internet]. 1988 [citado 6 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://patents.google.com/patent/US4752352A/en>.
 23. Li J, Wu C, Chu PK, Gelinsky M. 3D printing of hydrogels: Rational design strategies and emerging biomedical applications [Internet]. Vol. 140, Materials Science and Engineering R: Reports. Elsevier Ltd; 2020 [citado 6 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mser.2020.100543>.
 24. Tan YJN, Yong WP, Low HR, Kochhar JS, Khanolkar J, Lim TSE, et al. Customizable drug tablets with constant release profiles via 3D printing technology. Int J Pharm [Internet]. 1º de abril de 2021 [citado 6 de agosto de 2023];598. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120370>.
 25. Ayyoubi S, Cerda JR, Fernández-García R, Knief P, Lalatsa A, Healy AM, et al. 3D printed spherical mini-tablets: Geometry versus composition effects in controlling dissolution from personalised solid dosage forms. Int J Pharm [Internet]. 15 de março de 2021 [citado 6 de agosto de 2023];597. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120336>.
 26. Zhang J, Thakkar R, Zhang Y, Maniruzzaman M. Structure-function correlation and personalized 3D printed tablets using a quality by design (QbD) approach. Int J Pharm [Internet]. 30 de novembro de 2020 [citado 6 de agosto de 2023];590. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119945>.
 27. Shi K, Slavage JP, Maniruzzaman M, Nokhodchi A. Role of release modifiers to modulate drug release from fused deposition modelling (FDM) 3D printed tablets. Int J Pharm [Internet]. 15 de março de 2021 [citado 6 de agosto de 2023];597. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120315>.
 28. Zhao X, Wei W, Niu R, Li Q, Hu C, Jiang S. 3D Printed Intragastric Floating and Sustained-Release Tablets with Air Chambers. J Pharm Sci [Internet]. 1º de janeiro de 2022 [citado 6 de agosto de 2023];111(1):116–23. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.07.010>.
 29. Awad A, Fina F, Trenfield SJ, Patel P, Goyanes A, Gaisford S, et al. 3D printed pellets (Miniprintlets): A novel, multi-drug, controlled release platform technology. Pharmaceutics [Internet]. 1º de abril de 2019 [citado 6 de agosto de 2023];11(4). Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11040148>.
 30. Kim SJ, Lee JC, Ko JY, Lee SH, Kim NA, Jeong SH. 3D-printed tablets using a single-step hot-melt pneumatic process for poorly soluble drugs. Int J Pharm [Internet]. 15 de fevereiro de 2021 [citado 6 de agosto de 2023];595. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120257>.
 31. Wang J, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. Stereolithographic (SLA) 3D printing of oral modified-release dosage forms. Int J Pharm [Internet]. 30 de abril de 2016 [citado 6 de agosto de 2023];503(1–2):207–12. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.03.016>.

32. European Medicines Agency. Guideline on Quality of Oral Modified Release Products [Internet]. Londres; 2014. Disponível em: www.ema.europa.eu.
33. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e Embalagens de Medicamentos [Internet]. 1^a. Brasília; 2011 [citado 3 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/ptbr/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-sobre-medicamentos/vocabulario-controlado.pdf>.
34. Chu VH. Device-Associated Infections [Internet]. Vol. 32, Infectious Disease Clinics of North America. W.B. Saunders; 2018 [citado 6 de agosto de 2023]. p. ix–x. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.09.001>.
35. Rupp ME, Karnatak R. Intravascular Catheter–Related Bloodstream Infections [Internet]. Vol. 32, Infectious Disease Clinics of North America. W.B. Saunders; 2018 [citado 6 de agosto de 2023]. p. 765–87. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.06.002>.
36. Arnold CJ, Chu VH. Cardiovascular Implantable Electronic Device Infections [Internet]. Vol. 32, Infectious Disease Clinics of North America. W.B. Saunders; 2018 [citado 6 de agosto de 2023]. p. 811–25. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.06.004>.
37. Teoh TK, Hannan MM. Ventricular Assist Device–Associated Infection [Internet]. Vol. 32, Infectious Disease Clinics of North America. W.B. Saunders; 2018 [citado 6 de agosto de 2023]. p. 827–41. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.07.001>.
38. Wi YM, Patel R. Understanding Biofilms and Novel Approaches to the Diagnosis, Prevention, and Treatment of Medical Device-Associated Infections [Internet]. Vol. 32, Infectious Disease Clinics of North America. W.B. Saunders; 2018 [citado 6 de agosto de 2023]. p. 915–29. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.06.009>.
39. Beam E, Osmon D. Prosthetic Joint Infection Update [Internet]. Vol. 32, Infectious Disease Clinics of North America. W.B. Saunders; 2018 [citado 6 de agosto de 2023]. p. 843–59. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.06.005>.
40. Shuman EK, Chenoweth CE. Urinary Catheter-Associated Infections [Internet]. Vol. 32, Infectious Disease Clinics of North America. W.B. Saunders; 2018 [citado 6 de agosto de 2023]. p. 885–97. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.07.002>.
41. Lalani T. Breast Implant Infections: An Update [Internet]. Vol. 32, Infectious Disease Clinics of North America. W.B. Saunders; 2018 [citado 6 de agosto de 2023]. p. 877–84. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.06.007>.

ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DO JOURNAL OF BIOMEDICAL MATERIALS RESEARCH PART A

Submission and Peer Review Process

Once the submission materials have been prepared in accordance with the Author Guidelines, manuscripts should be submitted at: <https://wiley.atyponrex.com/journal/JBMR-A>.

[...]

Free format submission. The Journals of Biomedical Materials Research Part A and B now offer Free Format submission for a simplified and streamlined submission process. Before you submit, you will need:

Your manuscript: this should be an editable file including text, figures (can appear embedded within the text where they are referenced), and tables, or separate files—whichever you prefer. All required sections should be contained in your manuscript, including abstract, introduction, methods, results, discussion and conclusions. Figures and tables should be embedded in the main text where they appear and have legends. Figures should be uploaded in the highest resolution possible. References may be submitted in any style or format, as long as it is consistent throughout the manuscript. Supporting information should be submitted in separate files. If the manuscript, figures or tables are difficult for you to read, they will also be difficult for the editors and reviewers, and the editorial office will send it back to you for revision. Your manuscript may also be sent back to you for revision if the quality of English language is poor. An ORCID ID, freely available at <https://orcid.org>. (Why is this important? Your article, if accepted and published, will be attached to your ORCID profile. Institutions and funders are increasingly requiring authors to have ORCID IDs.); The title page of the manuscript, including: Your co-author details, including affiliation and email address. (Why is this important? We need to keep all co-authors informed of the outcome of the peer review process.); Statements relating to our ethics and integrity policies (see details below), which may include any of the following (Why are these important? We need to uphold rigorous ethical standards for the research we consider for publication); data availability statement; funding statement; conflict of interest disclosure; ethics approval statement; patient consent statement; permission to reproduce material from other sources; clinical trial registration. To submit, login at <https://submission.wiley.com/journal/jbmr> and create a new submission. Follow the submission steps as required and submit the manuscript.

[...]

Subscription journal that offers an Open Access option. You'll have the option to make your article Open Access after acceptance, which will be subject to an Article Publication Charge. Details about the journal's APC are available here. You can read more about APCs and whether you may be eligible for waivers or discounts, through your institution, funder, or a country waiver.

[...]

The title page should contain: A brief informative title containing the major key words. The title should not contain abbreviations (see Wiley's best practice SEO tips); A short running title of less than 40 characters; The full names of the authors; The author's institutional affiliations where the work was conducted, with a footnote for the author's present address if different from where the work was conducted; Acknowledgments. All authors are required to include an institutional or organizational email when submitting a manuscript. Authors can update their profiles within the submission and review site to include personal emails for cc purposes. The main text file should be in Word or PDF format or LaTeX and include: Manuscripts can be uploaded either as a single document (containing the main text, tables and figures), or with figures and tables provided as separate files. Should your manuscript reach revision stage, figures and tables must be provided as separate files. The main manuscript file can be submitted in Microsoft Word (.doc or .docx) or LaTeX (.tex) format.

[...]

Electronic graphics files for the illustrations in Encapsulated PostScript (EPS), PDF or TIFF format. Authors are requested not to create figures using LaTeX codes. Your main document file should include: A short informative title containing the major key words. The title should not contain abbreviations; The full names of the authors with institutional affiliations where the work was conducted, with a footnote for the author's present address if different from where the work was conducted; Acknowledgments; Abstract structured (intro/methods/results/conclusion) or unstructured Up to seven keywords; Practitioner Points (optional) Authors will need to provide no more than 3 'key points', written with the practitioner in mind, that summarize the key messages of their paper to be published with their article. Main body: formatted as introduction, materials & methods, results, discussion, conclusion, references; Tables (each table complete with title and footnotes); Figures: Figure legends must be added beneath each individual image during upload AND as a complete list in the text. Reference Style: This journal uses a numbered reference style (as indicated below); as the journal offers Free Format submission, however, this is for information only and you do not need to format the references in your article. This will instead be taken care of by the typesetter.

Number references consecutively as they appear in the text. Material accepted for publication but not yet published may be listed in the References, but unpublished observations, personal communications, and material submitted for publication but not yet accepted should be cited parenthetically within the text (and not included among the numbered references).

[...]

Figures, supporting information, and appendices should be supplied as separate files. You should review the basic figure requirements for manuscripts for peer review, as well as the more detailed post-acceptance figure requirements. View FAQs on supporting information.

[...]

Article type:

Research Article: Full-length papers consisting of complete and detailed descriptions of a research problem, the experimental approach, the findings, and appropriate discussion. Findings should represent significant new additions to knowledge. Whilst a typical Research Article is around 3000–8000 words (in its entirety) including 3–8 display items (figures, schemes, or tables), submitted manuscripts can be any length. However, the scientific contents should justify the length.

Review Article: Scholarly and critical topic-oriented reviews that present a state-of-the-art view. While most reviews are solicited, persons interested in contributing may contact the Editor. Whilst a typical Review is 8 000–10 000 words (in its entirety) including 5–15 display items (figures, schemes, or tables), submitted manuscripts can be any length. However, the scientific contents should justify the length and manuscripts should be divided into appropriate sections.

Technical Note: Short extensions or updates to previously published research, reporting additional controls; projects that represent valuable information regarding protocol and data collection; additions to established tools, experimental or computational methods; description of a specific development, technique or procedure, or a modification of an existing technique, procedure or device; new algorithm or computational method, new experimental method, improved version of an experimental protocol or computational approach, new implementation of an existing algorithm...

Clinical Case Study (JBMR Part B only): Papers addressing the clinical performance of a biomaterial or engineered tissue or regenerative construct that may relate to such issues as material processing or synthesis, device construction, regulatory matters, clinical trials, and device retrieval.

[...]