

Publication status: This preprint has not been published elsewhere.

3D BIOPRINTING FOR OSTEOCHONDRAL REGENERATION: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

Jaíne Frighetto, Carlos Fernando Zorzi Filho, Kleber Fernando Pereira

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.12771>

Submitted on: 2025-07-24

Posted on: 2025-07-28 (version 1)

(YYYY-MM-DD)

1. **TÍTULO DO ARTIGO:** Bioimpressão 3D para Regeneração Osteocondral: Uma Revisão Integrativa de Literatura.
2. **AUTORES:** Carlos Fernando Zorzi Filho, Jaíne Frighetto, Kleber Fernando Pereira.
3. **AFILIAÇÃO:** Universidade Federal do Paraná (UFPR), Campus Toledo-PR, Brasil.
4. **E-MAIL:** carloszorzi@ufpr.br ; jainefrighetto@ufpr.br ; kleber.pereira@ufpr.br
5. **ORCID:** Carlos: <https://orcid.org/0009-0000-6004-1128> ; Jaíne: <https://orcid.org/0000-0003-1901-6507> ; Kleber: <https://orcid.org/0000-0002-5102-6273>
6. **AUTOR CORRESPONDENTE:** Jaíne Frighetto. E-mail: jainefrighetto@ufpr.br
7. **FINANCIAMENTO:** Este trabalho não recebeu financiamento institucional, público ou privado, e não envolveu custos laboratoriais.
8. **CONFLITO DE INTERESSES:** Os autores declaram, formalmente, não haver conflitos de interesses financeiros, profissionais ou pessoais que possam ter influenciado direta ou indiretamente o conteúdo deste trabalho.
9. **AGRADECIMENTOS:** Agradecemos aos orientadores, professores e colegas da Universidade Federal do Paraná Campus Toledo-PR pelo apoio acadêmico e intelectual durante a realização deste trabalho. Estendemos nossa gratidão às famílias, pelo suporte incondicional, que foi essencial para o desenvolvimento do estudo. Esta conquista é fruto de um esforço coletivo.

3D BIOPRINTING FOR OSTEOCHONDRAL REGENERATION: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

The 3D bioprinting of autologous chondrocyte implants in knee lesions represents an innovative and promising approach for the regeneration of damaged articular cartilage, as it allows for the creation of customized implants from the patient's own cells, providing a targeted treatment for this condition. The objective of this study is to explore the potential of 3D bioprinting in regenerating the osteochondral interface, analyzing the technique's advancements, challenges, and future perspectives. The methodology employed consists of an integrative literature review, using descriptors in Portuguese and English in databases such as LILACS, PubMed, SciELO, IBECs, and MEDLINE, with a focus on articles published over the last 10 years. The analysis indicates that the development of 3D technology, coupled with a deeper understanding of the osteochondral structure, has opened new possibilities for regenerating not only the articular cartilage but also the subchondral bone and the smooth interfaces between them. Although natural materials were initially the first choice for scaffold construction, their limitations led to the use of natural and artificial polymer-based compounds, which now dominate research in the field due to the complexity of the bone-cartilage interface, where regeneration must consider both articular cartilage and subchondral bone. With the obsolescence of monolayer structures, much research has advanced with the development of two- and three-layer scaffolds that mimic the osteochondral cartilage and the bone layer structures, including areas of calcified cartilage and tide mark. These structures are often combined with specific tissue cells, such as osteoblasts for bone and chondrocytes for cartilage, or BMSCs (bone marrow-derived mononuclear cells), with selected growth factors to

promote migration, proliferation, and differentiation of seed cells to form osteochondral tissue. It is concluded that the creation of scaffolds with mechanical gradients, associated with biogradients with controlled release of bioactive factors, offers a promising approach for the effective formation of osteochondral interfaces in 3D bioprinting, standing out as a technique that could transform the treatment of articular lesions in the near future.

Keywords: 3D Bioprinting; Articular Implants; Knee Osteochondral Lesions.

BIOIMPRESSÃO 3D PARA REGENERAÇÃO OSTEOCONDRAIS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

RESUMO

A bioimpressão 3D de implantes autólogos de condrócitos em lesões de joelho representa uma abordagem inovadora e promissora para a regeneração da cartilagem articular danificada, pois permite a criação de implantes personalizados a partir das células do próprio paciente, proporcionando um tratamento específico para essa patologia. O objetivo deste estudo é explorar o potencial da bioimpressão 3D para a regeneração da interface osteocondral, analisando os avanços, desafios e perspectivas futuras da técnica. A metodologia empregada consiste em uma revisão integrativa da literatura, utilizando descritores em português e inglês em bases como LILACS, PubMed, SciELO, IBECs e MEDLINE, com foco em artigos publicados nos últimos 10 anos. A análise indica que o desenvolvimento da tecnologia 3D, aliado a um entendimento mais aprofundado da estrutura osteocondral, abriu novas possibilidades para regenerar não só a cartilagem articular, mas também o osso subcondral e as interfaces lisas entre os dois. Embora os materiais naturais tenham sido inicialmente a primeira escolha para construção de andaimes, suas limitações levaram ao uso de compostos baseados em polímeros naturais e artificiais, que agora dominam a pesquisa na área devido à complexidade da interface osso-cartilagem, onde a regeneração precisa considerar tanto a cartilagem articular quanto o osso subcondral. Com a obsolescência das estruturas monofásicas, muitas pesquisas têm avançado com o desenvolvimento de andaimes de duas e três camadas que imitam a cartilagem osteocondral e a estrutura das camadas ósseas, incluindo áreas de cartilagem calcificada e marca de maré. Essas estruturas são, muitas vezes, combinadas com células específicas de tecido, como osteoblastos para osso e condrócitos para cartilagem, ou

BMSCs (células mononucleares derivadas da medula óssea), e fatores de crescimento selecionados para promover a migração, proliferação e diferenciação das células-semente para formar tecido osteocondral. Conclui-se que a criação de andaimes com gradiente mecânico, associados a biogradientes com liberação controlada de fatores bioativos, oferece uma abordagem promissora para a formação eficaz de interfaces osteocondrais na bioimpressão 3D, destacando-se como uma técnica que pode transformar o tratamento de lesões articulares em um futuro próximo.

Palavras-chaves: Bioimpressão 3D; Implantes Articulares; Lesões Osteocondrais de Joelho.

1. INTRODUÇÃO

O joelho, sendo a articulação mais complexa e crucial do corpo, é especialmente vulnerável a lesões e doenças, como a osteoartrite (OA), destacando-se como uma condição debilitante que degrada progressivamente a cartilagem hialina, composta por condrócitos e matriz extracelular. A OA causa dor crônica e limitações funcionais, impactando severamente a qualidade de vida dos pacientes^{20, 22}.

Fatores como envelhecimento, genética e lesões anteriores contribuem para a degradação da cartilagem, um tecido avascular com pouca capacidade de regeneração, o que leva à dor e inflamação². Epidemiologicamente, as lesões condrais são uma preocupação global, com a OA figurando entre as principais causas de incapacidade, e fatores como envelhecimento e obesidade aumentam a sua incidência, desafiando os sistemas de saúde⁸. As terapias convencionais, incluindo analgésicos e ácido hialurônico, aliviam os sintomas sem regenerar o tecido, e a substituição total do joelho, indicada para casos avançados, envolve riscos e complicações¹⁵.

Diante dessas limitações, a bioimpressão 3D surge como uma solução promissora para criar implantes osteocondrais personalizados, visando regenerar a cartilagem e restaurar a função articular. Essa tecnologia possibilita a produção de andaimes tridimensionais com biomateriais e células, promovendo um ambiente adequado para regeneração³. Essa técnica utiliza biomateriais e células para produzir andaimes tridimensionais adaptados às lesões, minimizando rejeições e promovendo integração tecidual²⁰.

Embora a bioimpressão 3D traga uma abordagem inovadora para OA e lesões condrais, desafios permanecem, tais como a otimização de biomateriais,

vascularização dos implantes e custos elevados³. Compilar e revisar estudos sobre essa tecnologia é essencial para identificar áreas de desenvolvimento e abrir novas frentes de pesquisa.

2. MÉTODOS

O trabalho foi desenvolvido para responder à pergunta de pesquisa por meio de uma revisão integrativa qualitativa, seguindo passos baseados em Mendes, Silveira e Galvão (2008): formulação da questão, critérios de inclusão e exclusão, busca e seleção de estudos, avaliação metodológica, extração, análise, síntese, interpretação e discussão dos resultados. O estudo abordou diferentes estratégias para reconstrução de cartilagem, com foco em avanços e desafios da bioimpressão 3D. A pergunta norteadora foi: “Quais as atuais tecnologias e desafios relacionados à reconstrução de cartilagem por bioimpressão 3D em pacientes com lesões osteocondrais?”.

A metodologia utilizou o modelo PICO: “P” representando lesões osteocondrais, “I” a bioimpressão 3D, e “Co” o contexto dos desafios e biomateriais. Descritores como “Lesões Osteocondrais”/“Osteochondral Lesions”, “Bioimpressão 3D”/“3D Bioprinting” e “Biomateriais”/“Biomaterials” foram usados na estratégia de busca. As bases consultadas foram LILACS, PubMed, SciELO, IBECs e MEDLINE, com operadores booleanos “AND” e “OR”. A busca (novembro/2023 a abril/2024) encontrou 6 artigos na LILACS, 5.863 na PubMed, 3 na SciELO, 177 na IBECs e 988 na MEDLINE.

Os critérios de inclusão foram: artigos dos últimos 10 anos, em português ou inglês, texto completo e pacientes de 19 a 64 anos. Foram

excluídos artigos duplicados, revisões, resumos, dissertações não disponíveis e estudos fora do objetivo. A análise foi feita no Rayyan, iniciando por títulos e resumos e seguida da leitura completa dos selecionados. O processo foi ilustrado em um fluxograma PRISMA, conforme delineado por Moher et al. (2009).

Os dados coletados foram organizados em tabelas e analisados quantitativamente com cálculos percentuais. Gráficos foram criados usando o RStudio, promovendo uma visualização clara dos resultados sobre bioimpressão 3D e seus desafios na regeneração osteocondral.

3. RESULTADOS

De uma revisão de 7.037 artigos, 34 estudos (2016-2023) foram incluídos para avaliar diferentes abordagens (ensaios clínicos, caso-controle) no tratamento de lesões de cartilagem. As técnicas investigadas incluíram injeções intra-articulares de células-tronco e uso de hidrogéis bioimpressos 3D. Os resultados, resumidos, demonstraram melhorias significativas na função articular, dor e qualidade de vida, evidenciando o potencial terapêutico dessas abordagens para a osteoartrite. No entanto, a necessidade de mais estudos para determinar doses ideais e mecanismos de ação permanece.

Os estudos revisados revelaram avanços significativos na bioimpressão 3D para regeneração osteocondral, destacando melhoras clínicas e radiológicas. Injeções de células-tronco e fração vascular estromal se mostraram seguras e eficazes em curto prazo para osteoartrite de joelho, enquanto construções

osteocondrais iniciais melhoraram a resistência e a integração ao tecido nativo, representando um avanço no tratamento^{2,4}.

Resultados de biocompatibilidade e funcionalidade também foram promissores, com a biotinta Alg-Gel mimetizando a regeneração de tecidos moles, e tratamentos com soro autólogo condicionado melhoraram significativamente a dor e a qualidade de vida em osteoartrite. Esses avanços enfatizam a importância de abordagens que melhoram a experiência dos pacientes^{7,8}.

A regeneração da matriz extracelular foi potencializada com biotintas como GM + SF-PTH, que inibiu a hipertrofia de condrócitos, e o andaime PCL-peptídeo, que favoreceu a deposição de matriz osteogênica e condrogênica. Além disso, células-tronco derivadas de tecido adiposo mostraram-se eficazes em melhorar a clínica e a progressão da osteoartrite^{10,11}.

Esses avanços indicam progressos na medicina regenerativa com bioimpressão 3D, que permite a criação de estruturas teciduais personalizadas com melhor integração ao tecido nativo, marcando um avanço em potencial clínico^{12,13}. O foco no alívio da dor e na qualidade de vida reforça a importância de tratamentos eficazes em aspectos estruturais e sintomáticos. A segurança das terapias celulares e injeções intra-articulares apontam para futuras integrações em protocolos clínicos^{14,16}.

A viabilidade de proliferação celular em 3D abre novas possibilidades para terapias regenerativas, evidenciando grande potencial das tecnologias emergentes no campo da bioengenharia e pavimentando o caminho para inovações contínuas na medicina regenerativa^{17,21}.

Os materiais das pesquisas incluem hidrogéis (40%), polímeros como PCL e PLA (35%) e fibras naturais, escolhidos por suas propriedades específicas na engenharia de tecidos. Hidrogéis mimetizam a matriz extracelular, favorecendo proliferação e diferenciação celular, enquanto polímeros garantem estruturas robustas via bioimpressão 3D.

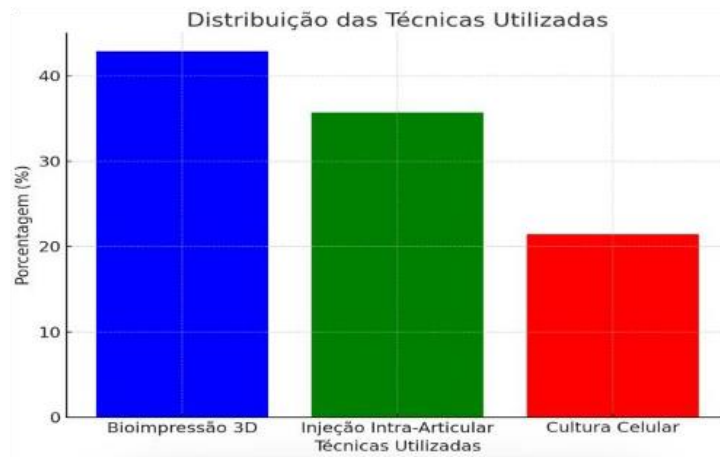
Gráfico 1 – Distribuição dos materiais selecionados.



FONTE: AUTORIA PRÓPRIA NO RSTUDIO, 2024.

Os estudos empregam bioimpressão 3D (42,86%) para criar estruturas que imitam tecidos nativos, injeções intra-articulares (35,71%) para administrar terapias diretamente nas articulações e cultura celular (21,43%) para diferenciação celular e formação de matrizes extracelulares.

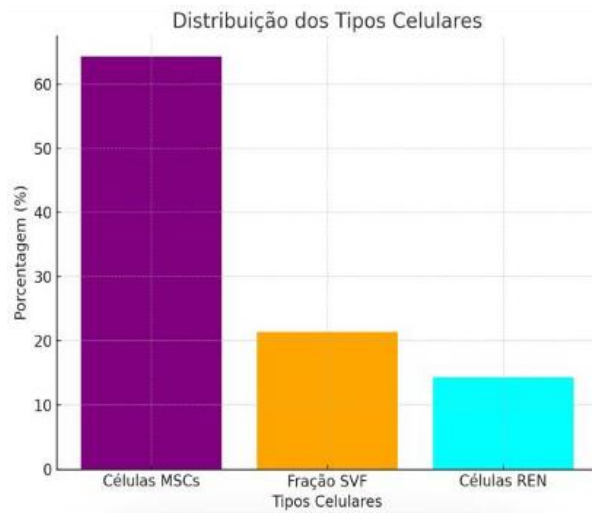
Gráfico 2 – Distribuição das técnicas utilizadas.



FONTE: AUTORIA PRÓPRIA NO RSTUDIO, 2024.

Os estudos utilizam principalmente células-tronco mesenquimais (64,29%) pela capacidade de diferenciação e regeneração tecidual, sendo preferidas em tratamentos osteocondrais. A fração vascular estromal (21,43%) destaca-se pela diversidade celular, incluindo precursores endoteliais e células-tronco, essenciais na regeneração. Células renais embrionárias (14,29%) são usadas em testes laboratoriais para avaliar novas técnicas e materiais na engenharia tecidual.

Gráfico 3 – Distribuição dos tipos celulares.



FONTE: AUTORIA PRÓPRIA NO RSTUDIO, 2024.

4. DISCUSSÃO

A biofabricação de tecidos, por meio de tecnologias de impressão 3D, facilita a biossíntese de tecidos biológicos, como o menisco, promovendo multiplicação celular em condições controladas⁵. As Biotintas (bioinks) servem de base para a criação de andaimes, mantendo-se estáveis e proporcionando um ambiente poroso e adequado para proliferação celular, mimetizando a matriz extracelular (ECM)²⁸. Essas "tintas" podem ser de origem natural ou sintética.

As biotintas naturais, embora biocompatíveis e biodegradáveis, possuem limitações mecânicas que podem ser atenuadas com reticulações químicas e físicas. Entre os materiais naturais para regeneração osteocondral, estão colágeno, gelatina e fibroína de seda⁵. O metacrilato de gelatina (GelMA), hidrogel fotossensível derivado de gelatina, é amplamente utilizado para reparo de cartilagem devido à biocompatibilidade e maleabilidade estrutural. Estruturas bifásicas com ECM descelarizada também são

exploradas, promovendo proliferação celular e evitando ossificação indesejada²¹. Outra aplicação que se mostrou interessante foi a biotinta de fibroína de seda acrescida de PTH, a qual demonstrou potencial para reduzir a hipertrofia de condrócitos, facilitando a regeneração da cartilagem hialina⁷.

Comparativamente, as biotintas sintéticas oferecem maior resistência mecânica e são combinadas com biotintas naturais para unir biocompatibilidade e durabilidade ao tecido resultante¹³. Alguns exemplos são o copolímero de ácido láctico-co-ácido glicólico (PLGA) e poli(ácido láctico) (PLA) e a poli(caprolactona) (PCL) — este capaz de suportar a deposição de matriz osteogênica e condrogênica⁵.

Ademais, as biocerâmicas, como hidroxiapatita (HAp) e fosfato tricálcico (TCP), são materiais responsáveis por estimular a diferenciação osteogênica e fornecer estrutura física para a cartilagem calcificada¹⁷. Também, esses materiais são há muito empregados na regeneração de tecidos duros, onde estudos com TCP-beta em concentrações específicas demonstraram-se eficazes para estruturar a cartilagem calcificada¹⁷. Algumas dessas estruturas possuem em sua estrutura compósitos de alginato/hidroxiapatita ALG/HAp enriquecidos silício e estrôncio, as quais atuam de forma a aumentar a secreção de colágeno e atividade de fosfatase alcalina (ALP), acelerando a regeneração da estrutura em seu ambiente articular³¹.

Outra medida de grande êxito no processo de biofabricação é a adição de células específicas em andaimes, as quais facilitam a regeneração tecidual de forma direcionada para cada tipo celular. Os condrócitos promovem regeneração da cartilagem, enquanto células-tronco mesenquimais (MSCs), sob indução específica, podem diferenciar-se em cartilagem ou osso³¹. Sliogeryte et al. (2016)²⁸ observaram que a proliferação de condrócitos em andaimes influencia a organização celular do tecido, promovendo

diferenciação de forma mais ordenada. Também, protocolos com colagenase II para isolamento de condrócitos e uso de plasma rico em plaquetas (PRP) mostraram aumento na proliferação celular e manutenção do fenótipo condrogênico²⁵. Já MSCs originadas de diversas fontes, como tecido adiposo e cornetos humanos, demonstraram grande potencial regenerativo, onde MSCs derivadas do sangue do cordão umbilical (UCB-MSCs) apresentando alta proliferação e baixo risco imunogênico, favorecendo o reparo osteocondral e destacando-se como alternativa promissora para aplicações clínicas³⁶.

O Quadro 1 apresenta uma análise abrangente de materiais e técnicas voltadas à regeneração da cartilagem articular do joelho, destacando a eficácia de células-tronco mesenquimais e fração vascular estromal (ADSCs e SVF) no tratamento da osteoartrite, além do uso de neocartilagem combinada com hidroxiapatita para robustez mecânica em implantes osteocondrais². Biotintas como Alg-Gel mostraram hemocompatibilidade e bioatividade, suportando formação de apatita, enquanto plasma rico em fatores de crescimento com glicocorticoides melhorou indicadores clínicos em osteoartrite. Além disso, andaimes bifásicos de fibroína de seda apresentaram resultados promissores, inibindo hipertrofia de condrócitos e favorecendo a matriz extracelular cartilaginosa⁵.

Ademais, Andaimes com fibras ultrafinas e hidrogéis exibiram excelente biocompatibilidade, resistência mecânica e indução de migração celular. O uso de células mononucleares da medula óssea e ácido hialurônico (BM-MNCs e HA) foi comparado, e BM-MNCs mostraram melhor controle da dor e qualidade de vida em osteoartrite¹⁰. Impressões 3D de células renais embrionárias humanas (HEK) e células-tronco ovinas (oMSCs) mostraram alta resolução, viabilidade e diferenciação celular, enquanto a combinação de PCL com peptídeos favoreceu a deposição de matriz osteogênica e condrogênica, conforme o peptídeo utilizado¹².

Já os compósitos de PRP-GelMA estimularam a regeneração osteocondral em modelos animais via polarização de macrófagos M2, e hidrogéis com micropartículas de oxigênio auxiliaram na regeneração da cartilagem e osso subcondral com oxigenação controlada¹⁴. Hidrogel com β -TCP possibilitou a diferenciação direcionada de células-tronco para áreas calcificadas do tecido osteocondral, enquanto ECM descelularizada destacou-se na regeneração de defeitos osteocondrais como biomaterial promissor¹⁷.

Essas análises destacam a relevância e inovação das técnicas atuais na regeneração da cartilagem do joelho, evidenciando o progresso científico e o potencial da bioimpressão 3D e abordagens biomiméticas para tratar osteoartrite e lesões condrais. Esses avanços indicam que o desenvolvimento contínuo dessas tecnologias pode viabilizar tratamentos personalizados e eficazes para doenças articulares degenerativas³⁵.

Juntamente a isso, estudos recentes indicam que terapias celulares e biomateriais, como injeções intra-articulares de SVF, ADSCs e soro autólogo condicionado, mostram resultados promissores na osteoartrite (OA) do joelho, melhorando dor, função e qualidade de vida, embora mais pesquisas sejam necessárias para confirmar a regeneração cartilaginosa observada^{6, 8, 9, 22}. A formação de fibrocartilagem, comum em implantes sem fatores de crescimento, ainda é um desafio, mas estudos em modelos animais sugerem que TGF- β 1 e IGF-1 podem induzir a diferenciação para condrócitos, promovendo a formação de cartilagem hialina¹⁴.

O PRP, rico em fatores de crescimento, estimula proliferação de condrócitos e pode promover polarização de macrófagos M2, criando condições favoráveis à regeneração osteocondral, como demonstrado em modelos com andaimes PRP-GelMA¹⁴. Vainieri et al. (2020)³⁰ evidenciaram que concentrações específicas de PDGF-BB otimizam a migração de BMSCs, favorecendo tratamentos que requerem

reposicionamento celular em estruturas regenerativas. Em andaimes bifásicos, peptídeos osteogênicos e angiogênicos, como OP e AP, oferecem alternativas sintéticas eficazes para indução de vascularização e formação óssea³⁰.

Fatores de crescimento são críticos para a eficácia de células-tronco, e a adição de biomoléculas específicas, como Honokiol, mostrou melhorar a regeneração osteocondral em modelos animais³⁷. A kartogenina, uma molécula indutora de diferenciação de MSCs em condrócitos, também se demonstrou eficaz na regeneração cartilaginosa e, combinada em microesferas de PLGA, promoveu adesão e diferenciação condrogênica de BMSCs³⁵.

Exossomos ECM estão sendo estudados pela sua capacidade de comunicação mitocondrial entre condrócitos, com potencial para recuperação de disfunções mitocondriais e regeneração da cartilagem em modelos de lesão. Já estruturas de cartilagem bioimpressas com ECM/GelMA oferecem uma abordagem inovadora para aprimorar a resposta regenerativa³⁷.

Não somente, algumas inovações, como a eletrofiação, quando combinada com a impressão 3D, aumentaram a estabilidade dos andaimes osteocondrais, o que é evidenciado no estudo de Mellor et al. (2017)²³ com andaimes micro/nanofibrosos, e de Graham et al. (2017)¹², que usaram impressão por gotículas para promover diferenciação condrogênica em oMSCs. Li et al. (2021) aplicaram impressão eletro-hidrodinâmica para desenvolver andaimes de PCL/PVP altamente biocompatíveis e criaram uma plataforma microfluídica que permite depositar gradientes celulares com precisão¹⁹. Nesse sentido, estudos indicam que a porosidade dos andaimes deve ser ajustada para otimizar a viabilidade celular, sugerindo andaimes de quitosana-alginato com microcanais os quais favorecem ambientes regenerativos³⁵. Assim, andaimes com gradientes contínuos permitem uma transição mais natural entre a cartilagem e o osso subcondral¹⁹.

Outros hidrogéis com gradientes, como nHA e CHS, demonstraram promover regeneração osteocondral em modelos animais, com formação de cartilagem hialina e propriedades biomecânicas superiores⁷. Gradientes de sinais bioativos são igualmente importantes para regeneração. Hidrogéis associados à BMP-2 estimulam a mineralização e formação de zonas de transição osteocondral, enquanto a presença de compósitos liberadores de oxigênio, promovem oxigenação gradual para integração tecidual eficiente¹⁶.

Outro instrumento que se mostrou de grande valia foi o uso biorreatores, os quais divergem seus resultados de acordo com sua aplicação. Enquanto biorreatores que aplicam compressão e cisalhamento, distribuindo oxigênio e nutrientes, aprimoram a síntese de colágeno e proteoglicanos, os biorreatores híbridos favorecem a regeneração tecidual⁴.

Por fim, outro aspecto interessante recai sobre a modelagem computacional, instrumento essencial para estudar estímulos físicos na resposta celular. O desenvolvimento de um sistema de cultura controlado por esse sistema aumentou atividade e viabilidade celular em andaimes³³. Yu et al. (2020)³² projetaram um sistema de cocultura osteocondral que separa meios condrogênicos e osteogênicos, proporcionando um ambiente ideal para diferenciação e desenvolvimento de enxertos na interface osso-cartilagem.

Desse modo, a bioimpressão 3D possibilita a criação de implantes personalizados que imitam características essenciais da cartilagem, como porosidade e geometria complexa. Os estudos clínicos referidos apresentaram ampla possibilidade de técnicas e aplicações, e revelaram melhorias na dor e função articular em pacientes com lesões de

joelho tratados com implantes bioimpressos, destacando o potencial dessa tecnologia^{6,9, 22}.

5. CONCLUSÃO

A bioimpressão 3D emergiu como técnica promissora para regeneração da cartilagem articular e osso subcondral, impulsionada pelos avanços tecnológicos e compreensão da estrutura osteocondral. Materiais naturais deram lugar a polímeros naturais e sintéticos, mais adequados à complexidade da interface osso-cartilagem. Estruturas multicamadas com células e fatores de crescimento superaram os modelos monofásicos, otimizando a regeneração.

Biorreatores são essenciais para simular de modo fidedigno o ambiente articular natural, de modo a fornecer nutrientes e estímulos físico-químicos, enquanto digitalização 3D e robótica ampliam as aplicações clínicas. Contudo, desafios como a diferenciação entre tecidos ósseo e cartilaginoso persistem, exigindo mais estudos, com modelos animais sendo fundamentais para avanços clínicos.

Ensaio clínicos iniciais mostraram melhorias funcionais com implantes bioimpressos, mas ainda é necessário aprimorar biomateriais e técnicas de impressão. Compreender a vascularização e gradientes bioquímicos é crucial para replicar condições ideais de regeneração.

Embora ainda em evolução, a bioimpressão 3D avança com novos biomateriais, biorreatores e técnicas como eletrofiação, oferecendo soluções personalizadas para lesões articulares. Seu potencial transformador na medicina regenerativa depende de

investimentos contínuos e superação de desafios, prometendo melhorar a qualidade de vida de pacientes com lesões osteocondrais.

6. CONTRIBUIÇÃO DE AUTORIA

Carlos Fernando Zorzi Filho contribuiu com a conceituação, curadoria de dados, investigação, metodologia e redação do rascunho original do manuscrito. Jaíne Frighetto participou da conceituação, metodologia, validação, visualização, revisão crítica do conteúdo intelectual e supervisão da execução do estudo. Kleber Fernando Pereira, professor da Universidade Federal do Paraná Campus Toledo/PR orientou os acadêmicos de medicina orientador do trabalho, contribuiu com a metodologia, análise formal, obtenção de recursos, revisão crítica do manuscrito e administração do projeto.

7. REFERÊNCIAS

1. AL-NAJAR, M. et al. **Intra-articular injection of expanded autologous bone marrow mesenchymal cells in moderate and severe knee osteoarthritis is safe: a phase I/II study.** *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, v. 12, n. 1, p. 190-195, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13018-017-0689-6>.
2. BIAZZO, A.; MANZINI, V.; MAZZONE, A. **Autologous adipose stem cell therapy for knee osteoarthritis: where are we now?** *The Physician and*

- Sportsmedicine*, v. 48, n. 4, p. 392-399, 2020. Disponível em:
<https://doi.org/10.1080/00913847.2020.1758001>.
3. BRITTBERG, M. **Cell carriers as the next generation of cell therapy for cartilage repair: a review of the matrix-induced autologous chondrocyte implantation procedure.** *The American Journal of Sports Medicine*, v. 38, n. 6, p. 1259-1271, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0363546509346>.
 4. BROWN, W. E. et al. **Engineering large, anatomically shaped osteochondral constructs with robust interfacial shear properties.** *NPJ Regenerative Medicine*, v. 6, n. 1, p. 1, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41536-021-00152-0>.
 5. CHAWLA, D. et al. **3D bioprinted alginate-gelatin based scaffolds for soft tissue engineering.** *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 144, p. 560-567, 2020. Disponível em:
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.12.127>.
 6. DAMJANOV, N.; ZEKOVIC, A. **Intra-articular autologous conditioned serum and triamcinolone injections in patients with knee osteoarthritis: a controlled, randomized, double-blind study.** *Journal of International Medical Research*, v. 51, n. 10, p. 1-26, 2023. Disponível em:
<https://doi.org/10.1177/03000605231203851>.
 7. DENG, C. et al. **3D bio-printed biphasic scaffolds with dual modification of silk fibroin for the integrated repair of osteochondral defects.** *Biomaterials Science*, v. 9, n. 14, p. 4891-4903, 2021. Disponível em:
<https://doi.org/10.1039/d1bm00535a>.
 8. FREITAG, J. et al. **Adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial.** *Regenerative Medicine*, v. 14, n. 3, p. 213-230, 2019. Disponível em:
<https://doi.org/10.2217/rme-2018-0161>.
 9. FUJITA, M. et al. **Clinical and radiological comparison of single and double intra-articular injection of adipose-derived stromal vascular fraction for knee osteoarthritis.** *Cell Transplantation*, v. 32, p. 1-10, 2023. Disponível em:
<https://doi.org/10.1177/09636897231190175>.
 10. GAO, Q. et al. **3D printed multi-scale scaffolds with ultrafine fibers for providing excellent biocompatibility.** *Materials Science and Engineering: C*,

- v. 107, p. 110269, 2020. Disponível em:
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110269>.
11. GONCAR, V.; BOLUMAR, D.; MELNYK, J. **The comparison of knee osteoarthritis treatment with single-dose bone marrow-derived mononuclear cells vs. hyaluronic acid injections.** *Medicina*, v. 53, n. 2, p. 101-108, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.medic.2017.02.002>.
 12. GRAHAM, A. D.; OZBOLAT, I. T. High-resolution patterned cellular constructs by droplet-based 3D printing. *Scientific Reports*, v. 7, n. 1, p. 1, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06358-x>.
 13. GUO, J. L. et al. **Three-dimensional printing of click functionalized, peptide patterned scaffolds for osteochondral tissue engineering.** *Bioprinting*, v. 22, p. e00136, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bprint.2021.e00136>.
 14. JIANG, G. et al. **A 3D-printed PRP-GelMA hydrogel promotes osteochondral regeneration through M2 macrophage polarization in a rabbit model.** *Acta Biomaterialia*, v. 128, p. 150-162, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.04.010>.
 15. JONES, I. A. et al. **A randomized, controlled study to evaluate the efficacy of intra-articular, autologous adipose tissue injections for the treatment of mild-to-moderate knee osteoarthritis compared to hyaluronic acid: a study protocol.** *BMC Musculoskeletal Disorders*, v. 19, n. 1, p. 383, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2300-7>.
 16. KHORSHIDI, S.; KARKHANEH, A. **A hydrogel/particle composite with gradient in oxygen releasing microparticle for oxygenation of the cartilage-to-bone interface: modeling and experimental viewpoints.** *Materials Science and Engineering: C*, v. 118, p. 111522, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111522>.
 17. KOSIK-KOZIÓŁ, A. et al. **3D bioprinted hydrogel model incorporating β -tricalcium phosphate for calcified cartilage tissue engineering.** *Biofabrication*, v. 11, n. 3, p. 035016, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1088/1758-5090/ab15cb>.
 18. LAMO-ESPINOSA, J. M. et al. **Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: multicenter randomized**

- controlled clinical trial (phase I/II).** *Journal of Translational Medicine*, v. 14, n. 1, p. 246, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0998-2>.
19. LI, K. et al. **Tip-viscid electrohydrodynamic jet 3D printing of composite osteochondral scaffold.** *Nanomaterials*, v. 11, n. 10, p. 2694, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nano11102694>.
20. LIAO, C. D. et al. **Comparative efficacy of intra-articular injection, physical therapy, and combined treatments on pain, function, and sarcopenia indices in knee osteoarthritis: a network meta-analysis of randomized controlled trials.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 7, p. 6078, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms24076078>.
21. LIN, X.; PATIL, S.; GAUTROT, J. E. **Biphasic hierarchical extracellular matrix scaffold for osteochondral defect regeneration.** *Osteoarthritis and Cartilage*, v. 26, n. 3, p. 433-444, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.12.001>.
22. LU, L. et al. **Treatment of knee osteoarthritis with intraarticular injection of autologous adipose-derived mesenchymal progenitor cells: a prospective, randomized, double-blind, active-controlled, phase IIb clinical trial.** *Stem Cell Research & Therapy*, v. 10, n. 1, p. 143, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1248-3>.
23. MELLOR, L. F. et al. **Fabrication and evaluation of electrospun, 3D-bioploted, and combination of electrospun/3D-bioploted scaffolds for tissue engineering applications.** *BioMed Research International*, v. 2017, p. 1-9, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2017/6956794>.
24. MONTAÑEZ-HEREDIA, E. et al. **Intra-articular injections of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritic knee pain: a randomized clinical trial in the context of the Spanish National Health Care System.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 17, n. 7, p. 1064, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms17071064>.
25. MUHAMMAD, S. A. et al. **Optimization of protocol for isolation of chondrocytes from human articular cartilage.** *Cartilage*, v. 13, n. 2, p. 872-884, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1947603519876333>.
26. NATARAJAN, A. B. et al. **3D-printed biphasic scaffolds for the simultaneous regeneration of osteochondral tissues.** *Biomedical Materials*, v.

- 16, n. 5, p. 054102, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1088/1748-605X/ac14cb>.
27. PERS, Y. M. et al. **Adipose mesenchymal stromal cell-based therapy for severe osteoarthritis of the knee: a phase I dose-escalation trial.** *Stem Cells Translational Medicine*, v. 5, n. 7, p. 847-856, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0245>.
28. SLIOGERYTE, K. et al. **Chondrocyte dedifferentiation increases cell stiffness by strengthening membrane-actin adhesion.** *Osteoarthritis and Cartilage*, v. 24, n. 5, p. 912-920, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.12.007>.
29. THUNSIRI, K. et al. **The 3D-printed bilayer's bioactive-biomaterials scaffold for full-thickness articular cartilage defects treatment.** *Materials*, v. 13, n. 15, p. 3417, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ma13153417>.
30. VAINIERI, M. L. et al. **Evaluation of biomimetic hyaluronic-based hydrogels with enhanced endogenous cell recruitment and cartilage matrix formation.** *Acta Biomaterialia*, v. 101, p. 293-303, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.11.015>.
31. YOU, F. et al. **Homogeneous hydroxyapatite/alginate composite hydrogel promotes calcified cartilage matrix deposition with potential for three-dimensional bioprinting.** *Biofabrication*, v. 11, n. 1, p. 015015, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1088/1758-5090/aaf44a>.
32. YU, J. et al. **Fabrication of a polycaprolactone/alginate bipartite hybrid scaffold for osteochondral tissue using a three-dimensional bioprinting system.** *Polymers*, v. 12, n. 10, p. 2203, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/polym12102203>.
33. XUE, R. et al. **Osteochondral tissue coculture: an in vitro and in silico approach.** *Biotechnology and Bioengineering*, v. 116, n. 11, p. 3112-3123, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/bit.27127>.
34. ZHANG, B. et al. **Finite element evaluations of the mechanical properties of polycaprolactone/hydroxyapatite scaffolds by direct ink writing: effects of pore geometry.** *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, v. 104, p. 103665, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2020.103665>.

35. ZHAO, Y. et al. **Cartilage extracellular matrix scaffold with kartogenin-encapsulated PLGA microspheres for cartilage regeneration.** *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, v. 8, p. 1, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.600103>.
36. ZHENG, P. et al. **A rabbit model of osteochondral regeneration using three-dimensional printed polycaprolactone-hydroxyapatite scaffolds coated with umbilical cord blood mesenchymal stem cells and chondrocytes.** *Medical Science Monitor*, v. 25, p. 7361-7369, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.12659/MSM.915441>.
37. ZHU, S. et al. **3D-printed extracellular matrix/polyethylene glycol diacrylate hydrogel incorporating the anti-inflammatory phytomolecule honokiol for regeneration of osteochondral defects.** *The American Journal of Sports Medicine*, v. 48, n. 11, p. 2808-2818, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0363546520941842>.

This preprint was submitted under the following conditions:

- The authors declare that they are aware that they are solely responsible for the content of the preprint and that the deposit in SciELO Preprints does not mean any commitment on the part of SciELO, except its preservation and dissemination.
- The authors declare that the necessary Terms of Free and Informed Consent of participants or patients in the research were obtained and are described in the manuscript, when applicable.
- The authors declare that the preparation of the manuscript followed the ethical norms of scientific communication.
- The authors declare that the data, applications, and other content underlying the manuscript are referenced.
- The deposited manuscript is in PDF format.
- The authors declare that the research that originated the manuscript followed good ethical practices and that the necessary approvals from research ethics committees, when applicable, are described in the manuscript.
- The authors declare that once a manuscript is posted on the SciELO Preprints server, it can only be taken down on request to the SciELO Preprints server Editorial Secretariat, who will post a retraction notice in its place.
- The authors agree that the approved manuscript will be made available under a [Creative Commons CC-BY](#) license.
- The submitting author declares that the contributions of all authors and conflict of interest statement are included explicitly and in specific sections of the manuscript.
- The authors declare that the manuscript was not deposited and/or previously made available on another preprint server or published by a journal.
- If the manuscript is being reviewed or being prepared for publishing but not yet published by a journal, the authors declare that they have received authorization from the journal to make this deposit.
- The submitting author declares that all authors of the manuscript agree with the submission to SciELO Preprints.