

Aplicabilidade da bioimpressão e impressão na medicina contemporânea.

Resumo

A impressão 3D e a bioimpressão são tecnologias capazes de apoiar a evolução contínua da medicina digital personalizada, criando um segmento digital que vai desde o processo de imagem médica, planejamento do tratamento, design do implante, comunicação do paciente até a fabricação digital de implantes e instrumentações personalizadas. Apesar das complexidades existentes, essas tecnologias são responsáveis por viabilizar a elaboração de novas abordagens terapêuticas, dinamizar procedimentos cirúrgicos, além de proporcionar um melhor prognóstico a muitos pacientes. Este estudo tem como objetivo avaliar as diferentes áreas de aplicação da impressão e bioimpressão 3D na medicina contemporânea. A busca literária foi realizada por meio de 14 artigos, sendo 13 originais e 1 revisão, publicados entre 2016 e 2020, obtidos via PubMed Central, Scientific Electronic Library Online e LILACS, com o uso dos Descritores em Ciências da Saúde e booleanos: "Bioprinting", "Printing", "Printing Three-Dimensional", "Bioprinting AND Medicine", "Printing AND Medicine". Os estudos mostraram a importância da impressão e bioimpressão 3D em várias áreas de atuação da medicina. Nesse sentido, os resultados foram elencados nas seguintes categorias: fabricação de equipamentos médicos em tempos de crise, aplicabilidade no campo cirúrgico, aplicabilidade no ensino e pesquisa, aplicabilidade na medicina regenerativa, aplicabilidade na cardiologia, aplicabilidade na medicina fetal e limitações. Os estudos revisados neste trabalho demonstram que o uso da bioimpressão e impressão 3D traz benefícios aos pacientes por meio da geração de implantes ou órgãos personalizados que favoreçam o prognóstico e a evolução dos tratamentos de diferentes patologias. Além disso, a técnica de bioimpressão na medicina permite a reprodução de um tecido ou órgão, sendo um meio facilitador em diversas especialidades médicas, tais como a cirurgia plástica reconstrutiva, cirurgia maxilofacial, ortopedia, cirurgia da coluna, artroscopia, cirurgia de transplante, entre outras. Portanto, faz-se necessária a realização de mais estudos, em outras áreas de atuação acerca de informações relevantes sobre custos e que certifiquem a segurança dos bioimpressos na prática clínica.

Palavras-chave: impressão 3d, bioimpressão 3d, medicina regenerativa.

1.Introdução

As "tecnologias de fabricação adicional" ou impressão 3D, também chamadas de

prototipagem rápida, transcenderam as fronteiras de quase todos os campos da ciência e da medicina. O primeiro relato dessa tecnologia ocorreu nos anos 80, pelo engenheiro norte-americano Charles Hull. Anos depois, os projetos baseados em impressão 3D foram criando forma e perspectivas para um novo mundo (CÉSAR-JUÁREZ et al., 2018).

Nesse sentido, a inteligência baseada na combinação de equipamentos e softwares especiais, cria modelos tridimensionais a partir da deposição de camadas do material desejado, depois do reconhecimento, pela impressora, do design ou imagem solicitada. Os softwares desenvolvidos foram capazes de alcançar a medicina, de forma que despertaram o interesse por pesquisas na área médica, visando o uso farmacêutico e a criação de próteses, órgãos e tecidos, implantes e, modelos anatômicos (MATOZINHOS et al., 2017).

Nesse contexto, um braço importante da prototipagem é o chamado *bioprinting*, um campo que permite a impressão 3D de materiais biocompatíveis, células e componentes de suporte em tecidos vivos funcionais complexos. Contraposto à impressão não biológica, a *bioprinting* envolve complexidades adicionais, como a escolha de materiais, tipos de células, fatores de crescimento e desafios técnicos relacionados às sensibilidades das células vivas e à construção de tecidos (MATOZINHOS et al., 2017).

A bioimpressão 3D é uma tecnologia capaz de apoiar a evolução contínua da medicina digital personalizada, criando um segmento digital que compreende desde o processo de imagem médica, planejamento do tratamento, design do implante, comunicação do paciente até a fabricação digital de um implante e instrumentação personalizados (SIGNORI; BASMAJI, 2020).

Apesar das complexidades existentes, a impressão 3D e o *bioprinting* podem contribuir viabilizando a elaboração de novas abordagens terapêuticas, dinamizar procedimentos cirúrgicos, além de proporcionar um melhor prognóstico a muitos pacientes. Nesse viés, difundir o conhecimento a respeito de tal tecnologia é fundamental para que mais pessoas na área da saúde tenham conhecimento acerca das possíveis áreas de atuação desse tipo de impressão na medicina (MATOZINHOS et al., 2017).

Portanto, o objetivo da presente revisão de literatura foi avaliar as diferentes áreas de aplicação da impressão e bioimpressão 3D na medicina contemporânea.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo descritivo, baseado em uma revisão integrativa de literatura conduzida nas bases de dados: PubMed Central (PMC), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e LILACS. Em cada artigo, procuraram-se os aspectos que respondiam à questão norteadora: “Qual a aplicabilidade da impressão e bioimpressão 3D no contexto médico?”. Utilizou-se a associação entre os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e os booleanos: "Bioprinting", "Printing", "Printing Three-Dimensional", "Bioprinting AND Medicine", "Printing AND Medicine". Também foram empregadas as respectivas traduções desses descritores em português. Foram incluídos treze artigos originais e um artigo de revisão, publicados no período de 2016 a 2020, que abordavam as áreas de aplicação da impressão e bioimpressão na medicina. Foram excluídos os artigos originais com ano de publicação anterior a 2016, que não tratavam das finalidades da impressão e bioimpressão 3D ou que não relacionavam esse assunto a medicina.

3.Resultados

Os resultados foram elencados nas seguintes categorias: fabricação de equipamentos médicos em tempos de crise, aplicabilidade no campo cirúrgico, aplicabilidade no ensino e pesquisa, aplicabilidade na medicina regenerativa, aplicabilidade na cardiologia, aplicabilidade na medicina fetal e limitações.

3.1 Fabricação de equipamentos médicos em tempos de crise

A SARS-CoV-2, doença causada pelo COVID-19, foi caracterizada, em março de 2020, pela Organização Mundial da Saúde como uma pandemia. Segundo Manero et. al (2020), o rápido aumento do número de casos pressionou a cadeia global de suprimentos de equipamentos médicos e equipamentos de proteção individual (EPI). Nesse sentido, a alta demanda por dispositivos fabricados tradicionalmente foi desafiada, fato que fomentou a demanda por equipamentos impressos em 3D.

A prototipagem rápida foi usada para produzir uma variedade de equipamentos, incluindo protetores faciais, máscaras e até componentes de ventiladores para lidar com o surto. Entretanto, cada dispositivo ou acessório fabricado possui pontos fortes e limitações para aplicação. De acordo com o estudo, as vantagens da impressão 3D para a fabricação de equipamentos médicos incluem baixa manufatura de curto prazo, geometrias altamente personalizáveis e a capacidade de distribuir a manufatura localmente para reposição. Porém, essa tecnologia está sujeita à alta variabilidade da qualidade de produção, uma vez que varia de acordo com a máquina e produto utilizado na fabricação (MANERO et

3.2 Aplicabilidade no campo cirúrgico

Recentemente, a impressão 3D também foi inserida no campo cirúrgico, com o objetivo de colaborar na compreensão das doenças, melhorando a qualidade dos diagnósticos e auxiliando no planejamento pré-cirúrgico. A exemplo disso, pode-se citar a aplicação da impressão 3D em cirurgias craniofaciais e maxilofaciais, contribuindo para uma melhora significativa no diagnóstico e tratamento, uma vez que se tem uma melhor visualização da estrutura afetada, com maior precisão e com a possibilidade de um planejamento prévio (CÉSAR-JUÁREZ et al., 2018).

Além disso, a impressão de modelos 3D vem sendo aplicada no desenvolvimento de implantes, como próteses de joelho e de quadril, permitindo ao cirurgião uma experiência visual e tátil antes da cirurgia, antecipando, assim, complicações cirúrgicas. Dentre os materiais utilizados para a reconstrução óssea em pacientes, destacam-se os metais, as cerâmicas e os polímeros (CÉSAR-JUÁREZ et al., 2018).

No mesmo sentido, Zamborsku et al. (2019) destaca a importância da impressão 3D em cirurgias ortopédicas e tratamento de traumas. Segundo o estudo, a tecnologia é benéfica não só para a equipe médica, mas também para o paciente, visto que a prototipagem rápida, apesar de não substituir totalmente os métodos de fabricação tradicionais, ajuda a reduzir o tempo de entrega, os custos com ferramentas e é personalizada para cada paciente.

Nesse segmento, de acordo com Bento et al. (2019), modelos bioimpressos de ossos temporais utilizados no estudo possibilitaram a realização de técnicas cirúrgicas, como descompressão do nervo facial, timpanotomia posterior, entre outras. Esses modelos apresentaram estruturas anatômicas fundamentais, além de reproduzir características mecânicas, como resistência e densidade, similares ao osso temporal de um cadáver.

Em concordância, os autores Valente e Steffen (2018) demonstraram a aplicabilidade de imagens 3D da anatomia pré-operatória do paciente. O estudo revela que a aplicação dessa tecnologia tem efeito positivo no tratamento de distúrbios estéticos. Nesse segmento, o uso de órteses de impressão 3D também foi bem avaliado (ASSAD; ELUI; WONG; FORTULAN, 2017).

3.3 Aplicabilidade no Ensino e Pesquisa

Segundo o autor César- Juárez et al. (2018), atualmente existem diversas aplicações médicas de impressões 3D em medicina, dentre elas, destacam-se os modelos anatômicos, planejamento pré-operatório, investigação médica e implantes.

Em relação a aplicabilidade de modelos 3D na anatomia, verifica-se que eles podem ser usados para fins educacionais e treinamento de médicos e cirurgiões. Além disso, esses modelos anatômicos podem auxiliar o profissional da saúde a demonstrar a complexidade dos casos para os pacientes, bem como fazer com que entendam com mais clareza a estrutura anatômica do órgão acometido por uma determinada doença (CÉSAR-JUÁREZ et al., 2018).

Além disso, segundo Bento et al. (2019), essa tecnologia é importante no ensino e na aprendizagem em saúde, visto que os modelos anatômicos bioprintados no estudo permitiram o treino de técnicas, tanto simples quanto complexas. Vale ressaltar que os modelos apresentaram as estruturas anatômicas fundamentais, além de reproduzir características mecânicas como resistência e densidade, similares ao observado em um cadáver.

Tais modelos são fundamentais para a melhoria do ensino de técnicas cirúrgicas. Apesar das semelhanças com o modelo tradicional, os modelos em 3D possuem vantagens, dentre elas: disponibilidade de peças, diminuição na produção de lixo biológico e diminuição das contaminações que ocorrem a partir de tecidos biológicos. Além disso, permite a reprodução de variações anatômicas e alterações patológicas estruturais, o que possibilita a previsão de situações cirúrgicas (BENTO et al., 2019).

Ademais, a prototipagem rápida também abre novas oportunidades para atividades de pesquisa científica, podendo ajudar a entender com mais clareza os processos fisiológicos que ainda não são totalmente compreendidos (CÉSAR-JUÁREZ et al., 2018). Uma aplicação importante da bioimpressão na pesquisa foi demonstrada no estudo de Swaminathan et al. (2019). Segundo os autores, a bioimpressão 3D de estruturas multicelulares tem um grande potencial para criar rapidamente modelos de tecidos que melhor replicam a estrutura e função do microambiente tumoral in vivo. Dessa forma, os modelos 3D de câncer humano fornecem uma plataforma melhor para estudos de eficácia de medicamentos do que a cultura 2D convencional.

3.4 Aplicabilidade na Medicina Regenerativa

No campo da medicina regenerativa, a produção de modelos impressos 3D se baseia principalmente no uso de polímeros de origem natural como o alginato, a gelatina, o colágeno, a quitosana, a fibrina e o ácido hialurônico, frequentemente isolados de tecidos animais ou humanos, ou moléculas sintéticas como o polietilenoglicol. As vantagens dos polímeros naturais para a bioimpressão são sua semelhança com a matriz extracelular humana e sua bioatividade inerente. Já a vantagem dos polímeros sintéticos relaciona-se com a possibilidade de adaptação para aplicações específicas. No entanto, os desafios no uso de polímeros sintéticos incluem a baixa biocompatibilidade, produtos de degradação tóxica e a perda de propriedades mecânicas durante a degradação (CÉSAR-JUÁREZ et al., 2018).

Nesse sentido, as principais tecnologias utilizadas para depositar e modelar materiais biológicos são: injeção, microextrusão e impressão assistida a laser. As impressoras de injeção térmica aquecem eletricamente a cabeça de impressão para produzir pulsos de pressão de ar que forçam gotículas do bico, enquanto as impressoras acústicas usam pulsos formados por pressão piezoelétrica ou ultrassônica. Já as impressoras de microextrusão usam sistemas de distribuição pneumáticos ou mecânicos (pistão ou parafuso) para extrusão contínua de material e / ou células. Por outro lado, as impressoras assistidas por laser usam lasers focados em um substrato absorvente para gerar pressões que impulsionam materiais contendo células sobre um substrato coletor (CÉSAR-JUÁREZ et al., 2018). Para uma impressão bem sucedida a célula escolhida deve expandir em número suficiente. Todavia, deve-se haver um controle dessa proliferação celular *in vitro* e *in vivo*, uma vez que a baixa proliferação pode levar à perda de viabilidade da estrutura transplantada, enquanto que o excesso de proliferação pode levar à hiperplasia ou apoptose, o que não é desejado, uma vez que o objetivo do uso da bioimpressão em implantes é alcançar a homeostase tecidual (CÉSAR-JUÁREZ et al., 2018).

Em relação a regeneração muscular, Kim et al. (2018), demonstraram que a bioimpressão 3D de músculo esquelético é uma estratégia importante. Esses músculos apresentaram as características estruturais e celulares de um músculo natural, incluindo miofibras em conjunto dispostas em multicamadas. A implantação desse modelo em ratos foi um sucesso, sendo que a regeneração organizada junto com a vascularização e integração nervosa resultou em recuperação funcional. Em concordância, de acordo com Signori e

Basmaji (2020), um novo equipamento para cicatrização de feridas usando impressão 3D desenvolvido no estudo, produziu membranas naturais únicas com várias aplicações em medicina e odontologia (SIGNORI; BASMAJI, 2020).

A bioimpressão 3D também mostrou importância na engenharia de tecidos ósseos. Segundo Anada et al. (2019), as construções de hidrogel 3D carregadas de células endoteliais contendo materiais de fosfato de cálcio, capazes de estimular a diferenciação osteoblástica têm potencial importante na reparação de defeitos ósseos.

Outra aplicação da bioimpressão foi demonstrada no estudo de Isaacson, Swioklo e Connon (2018). Esse estudo sugere que os equivalentes estromais da córnea carregados de queratócitos podem ser bioprintados utilizando biotintas de baixa viscosidade, especialmente desenvolvidas em altas resoluções usando o método FRESH. O colágeno constitui um componente importante da MEC da córnea, sendo uma escolha para a geração de estruturas corneanas com engenharia biológica. Contudo, baixas concentrações de colágeno não possuem a rigidez necessária para possibilitar a fabricação de estruturas corneanas robustas através de uma bioimpressão com extrusão 3D, onde o controle preciso da microarquitetura apresenta ser um desafio (ISAACSON; SWIOKLO; CONNON, 2018). Dentre os principais materiais utilizados na bioimpressão 3D para serem aplicados na córnea, destacam-se os hidrogéis, devido à baixa toxicidade e propriedades biofísicas ajustáveis, o colágeno, devido à capacidade de resistência à tração, e o alginato, devido às propriedades biomecânicas (ISAACSON; SWIOKLO; CONNON, 2018). Foi observado que a velocidade de impressão, o diâmetro da agulha e a viscosidade da biotinta são parâmetros que devem ser observados para garantir a estabilidade mecânica e a precisão da bioimpressão para que o material seja usado como uma estrutura da córnea (ISAACSON; SWIOKLO; CONNON, 2018).

3.5 Aplicabilidade na cardiologia

A bioimpressão de endotélio do miocárdio é uma tecnologia capacitadora para o desenvolvimento de órgãos humanos, sendo importante não apenas para substituir órgãos doentes, como também para minimizar a toxicidade cardiovascular induzida por medicamentos, melhorando, assim, a eficácia do tratamento (ZHANG et al., 2016).

Wang et al. (2018) demonstraram a viabilidade de bioimpressão para produzir tecido cardíaco organizado, com propriedades fisiológicas e mecânicas semelhantes a um coração verdadeiro. O estudo construiu o tecido cardíaco a partir de hidrogel carregado

de células, hidrogel sacrificial e policaprolactona (polímero PCL). Essa construção foi feita camada por camada, usando o software CAD/CAM (Desenho e Fabricação assistidos por computador) e o sistema ITOP (impressão integrada de órgãos e tecidos). Vale ressaltar que segundo Wang et al. (2018), o tecido bioimpresso apresentou resposta típica a drogas (epinefrina e carbacol) e seus efeitos foram reversíveis quando as drogas foram retiradas, significando que os tecidos cardíacos 3D podem ter resposta fisiológica a drogas. Entretanto, demonstrou-se a necessidade de estudos futuros para certificar a segurança de órgãos bioimpressos na prática clínica, sobretudo quando se trata de inserção do material bioimpresso no organismo humano, uma vez que isso requer o aceite do corpo para que não haja rejeição e assim o material tenha sua função bem sucedida (ZHANG et al., 2016).

Destaca-se que a tecnologia 3D permite testar a nanomedicina, por meio de interações entre as nanopartículas e as células do coração, bem como entre as nanopartículas e o endotélio, como, por exemplo, o vazamento endotelial induzido por nanopartículas, caracterizado por um efeito não tóxico de nanopartículas nas células endoteliais (ZHANG et al., 2016).

3.6 Aplicabilidade na Medicina Fetal

Os modelos de impressão 3D são importantes para melhor compreensão dos pais sobre a gestação, o que possibilita uma interação diferenciada com a gravidez, além de fornecer informações de forma fetal que seja mais compreensível para as gestantes. Além disso, os modelos físicos têm importância no planejamento de intervenções médicas, podendo ser utilizados com fins didáticos (WERNER JÚNIOR et al., 2016).

3.7 Limitações

Dentre as limitações da impressão 3D, destacam-se as dimensões do objeto, o tempo e o custo. Em relação ao tamanho do objeto, as impressoras não são capazes de produzir modelos extremamente grandes, tendo, dessa forma, determinadas dimensões a serem atingidas. Uma saída para esse problema seria a impressão de um determinado modelo em miniatura ou a divisão do modelo em partes menores para posterior junção. Quanto ao tempo e ao custo, verifica-se que o tempo para a geração de um modelo 3D é grande o suficiente, não sendo, portanto, recomendado em cirurgias de emergência, por exemplo. Além disso, a produção desses modelos torna-se onerosa para o sistema de saúde (CÉSAR-JUÁREZ et al., 2018).

4.Discussão

O uso da tecnologia 3D promove diversos benefícios na medicina contemporânea. Há aumento das áreas de atuação dessa tecnologia, além do aprimoramento das técnicas e softwares. Nesse sentido, o estudo de César- Juárez et al. (2018), confirmam esses resultados, apontando que as aplicações 3D podem estar inseridas na anatomia, campo cirúrgico, atividades de pesquisa científica, implantes e, com o aprimoramento da técnica, na reprodução de um tecido ou órgão.

Vale ressaltar que, a atual literatura a respeito da aplicabilidade da impressão 3D na medicina, é limitada. Uma dificuldade na interpretação e na sistematização de estudos sobre essa tecnologia é a variedade de marcas de impressoras, produtos e composição dos materiais utilizados nas estruturas 3D. Outra importante limitação esta relacionada a reprodução de tecidos e órgãos, visto que a funcionalidade deles depende da vascularização e homeostase tecidual no corpo do paciente.

5.Conclusão

No presente estudo foram apresentadas as principais aplicações da impressão 3D e bioimpressão na medicina contemporânea. A técnica de bioimpressão na medicina permite a reprodução de um tecido ou órgão, sendo um meio facilitador em diversas especialidades médicas, tais como a cirurgia plástica reconstrutiva, cirurgia maxilofacial, ortopedia, cirurgia da coluna, artroscopia, cirurgia de transplante, entre outras.

A expectativa advinda do uso da bioimpressão 3D é que essa técnica beneficie os pacientes com a geração de implantes ou órgãos personalizados que favoreçam o prognóstico e a evolução dos tratamentos de diferentes doenças.

Dada a importância e aplicabilidade da impressão e bioimpressão 3D na medicina, faz-se necessária a realização de mais estudos, que envolvam novas áreas de atuação, informações relevantes sobre custos e que certifiquem a segurança dos bioimpressos na prática clínica.

6.Referências

ZHANG, Y. S. et al. Bioprinting 3D microfibrillar scaffolds for engineering endothelialized myocardium and heart-on-a-chip. **Biomaterials**, v. 110, p. 45-59, 2016.

CÉSAR-JUÁREZ, A. A. et al. Uso y aplicación de la tecnología de impresión y bioimpresión 3D en medicina. **Novedades en Medicina**, v. 61, n. 6, 2018.

ISAACSON, A.; SWIOKLO, S.; CONNON, C. J. 3D bioprinting of a corneal stroma equivalente. **Experimental Eye Research**, v. 173, p. 188–193, 2018..

SIGNORI, A. C.; BASMAJI, P. Nova estratégia de bioimpressão nanoskin 3d no tratamento de feridas: um futuro brilhante pela frente. **Revista Ibero-Americana de Podologia**, v. 2, n. 1, p. 146-151, 2020.

SWAMINATHAN, S. et al. Bioprinting of 3D breast epithelial spheroids for human cancer models. **Biofabrication**. v. 11, n. 4, 2019

ZAMBORSKY, R. et al. Perspectives of 3D printing technology in orthopaedic surgery. **Bratislava Medical Journal**. v. 120, n. 7, p. 498-504, 2019.

ANADA, T. et al. Vascularized Bone-Mimetic Hydrogel Constructs by 3D Bioprinting to Promote Osteogenesis and Angiogenesis. **International Journal of Molecular Sciences**. v. 20, n. 5, p. 1096, 2019.

ASSAD, D. A. B.; ELUI, V. M.; WONG, V.; FORTULAN, C. A. Órtese com impressão 3D para ombro: relato de caso. **Acto Fisiart**, v. 24, n. 3, p. 154-159, 2017.

VALENTE, D. S.; STEFFEN, N. Uso de digitalizador e impressora doméstica em 3 dimensões em rinoplastia. **Rev. Bras. Cir. Plást**, v. 33, n. 1, p. 115-118, 2018.

WERNER JÚNIOR, H. et al. Aplicabilidade da tecnologia tridimensional na medicina fetal. **Radiologia Brasileira**, v. 49, n. 5, p. 281-287, 2016.

BENTO, R. F. et al. Otobone®: Three-dimensional printed Temporal Bone Biomodel for Simulation of Surgical Procedures. **International archives of otorhinolaryngology**, v. 23, n. 4, p. 451-454, 2019.

WANG, Z. et al. 3D bioprinted functional and contractile cardiac tissue constructs. **Acta Biomater**, v. 70, n. 1, pg. 48-56, 2018.

KIM, J. H. et al. 3D Bioprinted Human Skeletal Muscle Constructs for Muscle Function Restoration. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 1-15, 2018.

MATOZINHOS, I. P. et al. Impressão 3d: inovações no campo da medicina. **Revista Interdisciplinar Ciências Médicas**, v. 1, n. 1, p. 143-162, 2017.

MANERO, A. et al. Leveraging 3D printing capacity in times of crisis: recommendations for distributed manufacturing COVID-19 for rapid response of medical equipment. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Vol. 17, n. 13, p. 4634, 2020.