



IMPRESSÃO 3D: INOVAÇÕES NO CAMPO DA MEDICINA

3D printing: innovations in the field of medicine

Isabela Penido Matozinhos¹, Angélica Aparecida Coelho Madureira¹, Gabriel Felipe Silva¹, Glícia Cristina de Castro Madeira¹, Isabel Fusaro Aguiar Oliveira¹, Cristiane Rodrigues Corrêa².

RESUMO

Introdução: A impressora 3D tem viabilizado não só a elaboração de novas abordagens terapêuticas, mas também a dinamização de procedimentos cirúrgicos, garantindo, dessa forma, um melhor prognóstico a muitos pacientes e um incremento na qualidade de vida.

Objetivos: Revisar os atuais usos da tecnologia 3D na medicina e apontar suas inúmeras possibilidades de aplicações futuras. **Método:** Trata-se de uma revisão de literatura realizada mediante pesquisa na base de dados Scielo e nas bibliotecas virtuais PubMed e Science Direct, sendo empregadas as palavras chaves para a pesquisa. **Resultados:** Notou-se que a aplicação de impressão 3D na medicina pode proporcionar muitos benefícios, incluindo: a customização e personalização de produtos médicos, medicamentos e equipamentos; aumentada eficácia de procedimentos conhecidos e da reprodução das técnicas inovadoras. Um braço importante dessa tecnologia é o chamado bioprinting, um dos campos da engenharia de tecidos, que tem a capacidade de projetar e fabricar dispositivos biomédicos complexos. Mesmo com os avanços recentes, o uso dessa tecnologia ainda enfrenta muitas dificuldades, como o alto custo dos modelos. **Conclusão:** O campo da medicina exemplifica os avanços do uso da impressora 3D. Ainda são muitas as possibilidades de emprego das diferentes técnicas de impressão e vários os desafios relacionados à sua plena disseminação, todavia, é de se esperar sua presença no dia-a-dia dos profissionais da área da saúde.

Palavras-chave: Impressão Tridimensional; Bioimpressão; Medicina Regenerativa; Órgãos Artificiais; Engenharia Humana.

¹ Graduando de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

² Docente da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

ABSTRACT

Introduction: The 3D printer has enabled not only the development of new therapeutic approaches, but also the dynamization of surgical procedures. This guarantees a better prognosis for many patients and an increase in quality of life. **Objectives:** To review the current uses of 3D technology in medicine and to point out its innumerable possibilities for future applications. **Method:** This is a literature review carried out by searching the Scielo database and the virtual libraries PubMed and Science Direct, using the key words for the research. **Results:** It was noted that the application of 3D printing in medicine can provide many benefits, including: customization and personalization of medical products, medicines and equipment; Increase the efficiency of known procedures and the reproduction of innovative techniques. An important section of this technology is the so-called bioprinting, one of the fields of tissue engineering that has the ability to design and manufacture complex biomedical devices. Even with recent advances, the use of this technology still faces many difficulties, such as the high cost of the models. **Conclusion:** The field of medicine exemplifies advances in the use of the 3D printer. There are still many possibilities of using the different printing techniques and several challenges related to their full dissemination, however, one can expect their presence in the daily life of health professionals.

Key words: Printing; Three-Dimensional; Bioprinting; Regenerative Medicine; Artificial Organs; Human Engineering.

INTRODUÇÃO

O advento da tecnologia de impressão em três dimensões (3D) trouxe a ficção científica mais próxima da realidade, facilitando a criação de objetos personalizados a partir de um projeto virtual^{1, 2}. Com o desenvolvimento da técnica, a impressão 3D alcançou várias áreas como a indústria automobilística, aeroespacial, de alimentos entre outras, chegando a ser comercializada em grande escala^{3, 4}. Existem várias possibilidades de uso dessa tecnologia, mas uma das mais estudadas é a sua aplicação na medicina. As aplicações médicas para a impressão 3D tem se expandido muito nos últimos anos e é esperado que ela revolucione a saúde. Os usos médicos para impressão em 3D, tanto real e potencial, podem ser organizados em várias categorias amplas, incluindo: fabricação de tecidos vivos e órgãos; criação e personalização de próteses, implantes, e modelos anatômicos; e uso farmacêutico⁵. A aplicação de impressão 3D na medicina pode proporcionar muitos benefícios, incluindo: a customização e personalização de produtos médicos, medicamentos e equipamentos; aumentar a eficácia de procedimentos conhecidos e aumento da reprodução das técnicas inovadoras¹.

Um braço importante dessa tecnologia é o chamado *bioprinting*, um dos campos da engenharia de tecidos, que tem a capacidade de projetar e fabricar dispositivos biomédicos complexos. Ou seja, é possível reconstruir órgãos complexos utilizando a microarquitetura 3D e andaimes para a diferenciação de células-tronco. É usada, por exemplo, em defeitos anatômicos no complexo craniomaxilofacial causados por cancro, trauma e defeitos congênitos. A restauração adequada desses defeitos requer nervos, vasos, músculos, ligamentos, cartilagem, osso, gânglios linfáticos funcionais e glândulas¹.

Mesmo com os avanços recentes, o uso dessa tecnologia ainda enfrenta muitas dificuldades, uma das principais é o custo relativamente elevado dos modelos capazes de combinar diferentes matérias primas para a produção de peças mais resistentes, o que faz que seu uso ainda se restrinja aos países desenvolvidos². Além disso, a produção das peças biomédicas é ainda limitada a alguns tipos de materiais.

A impressora 3D tem viabilizado não só a elaboração de novas abordagens terapêuticas, mas também a dinamização de procedimentos cirúrgicos. Assim, foi garantido um melhor prognóstico a muitos pacientes, enquanto, no caso de outros, houve um incremento na qualidade de vida².

Difundir o conhecimento a respeito de tal tecnologia, além de seus mais novos processos como o *bioprinting*, é de fundamental importância para que mais pessoas na área da saúde saibam como utilizá-la nos variados casos encontrados nos hospitais. Ainda, informações sobre abordagens inovadoras, como essa, podem impulsionar novas pesquisas e descobertas relacionadas à área contribuindo para avanços adicionais no campo da medicina².

OBJETIVO

O objetivo principal desse estudo é revisar quais são os atuais usos da tecnologia 3D na medicina e apontar as inúmeras possibilidades de aplicações futuras que a técnica apresenta. Concomitantemente espera-se revisar um pouco da história de como as impressoras 3D foram criadas e se desenvolveram e, ainda, descrever o funcionamento básico das principais técnicas empregadas. Por fim, em todas as partes do projeto, busca-se salientar, sobre um ponto de vista crítico, quais as limitações e vantagens de cada abordagem e técnica exemplificada.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura realizada mediante pesquisa na base de dados *Scielo* e nas bibliotecas virtuais *PubMed* e *Science Direct*. Foram empregadas as palavras chave: Impressão tridimensional, bioimpressão, medicina regenerativa, órgãos artificiais, engenharia humanae seus equivalentes em inglês. Foram selecionados textos que apresentavam uma melhor relação com a proposta do trabalho. Os artigos foram encontrados na língua inglesa e portuguesa, majoritariamente. Foram excluídos estudos com publicação anterior ao ano 2000.

RESULTADOS

Os dados observados nos principais estudos incluídos no presente trabalho podem ser analisados na tabela 1.

Tabela 1.Dados observados nos principais estudos incluídos no presente trabalho.

Estudo	Resultado encontrado
Itagaki ¹²	Um procedimento difícil e não convencional foi bem sucedido no tratamento dos aneurismas, preservando a função esplênica. Conclui-se que a criação de modelos vasculares de pequeno calibre com impressão 3D é possível. Software livre e serviços de impressão de baixo custo tornam a criação destes modelos acessíveis e práticos. Os modelos são úteis no planejamento pré-operatório e na orientação intra-operatória.
Ursan, Chiu e Pierce ¹⁵	Medicamentos individualizados fabricados através de 3D podem oferecer um benefício importante para os pacientes. As formas de dosagem imprimíveis em papel podem ser mais fáceis de entregar ao paciente do que formulários impressos à base de pó. Além disso, os medicamentos que têm índices terapêuticos estreitos ou têm maior probabilidade de serem influenciados por polimorfismos genéticos podem ser os primeiros a serem impressos através desta tecnologia.
Garg e Agrawal ¹⁶	Muitas substituições sintéticas da dura-máter e do osso são frequentemente usadas para a reconstrução da base do crânio. Todavia, estes métodos apresentam desvantagens significativas e podem induzir inflamação crônica, apresentam alto risco de infecção e são inferiores às fontes biológicas em termos de resistência e qualidade de vedação. Entretanto, os enxertos de calvário possuem tamanho limitado, a correção de grandes defeitos calvariários com auto-enxertos pode ser muito demorada. Outras complicações específicas do osso referem-se à sua colheita: os enxertos de calvária divididos apresentam o risco de hematoma intracerebral, hemorragia subaracnoideae vazamentos de LCR.

(continuação)

Khaledet al. ¹⁹	Utilizou-se a impressão tridimensional como uma nova técnica de formulação de medicamento para a produção de comprimidos viáveis capazes de satisfazer testes reguladores e combinar a libertação de comprimidos comerciais padrão. Para este estudo utilizaram-se comprimidos bicamadas comerciais de guaifenesina (GBT) como fármaco modelo (Mucinex®). Houve uma comparação favorável da libertação da guaifenesina activa da matriz hidrofílica impressa em comparação com a GBT comercialmente disponível. As formulações impressas foram também avaliadas quanto a propriedades físicas e mecânicas tais como variação de peso, friabilidade, dureza e espessura em comparação com o comprimido comercial e estavam dentro da gama aceitável como definido pelas normas internacionais estabelecidas na Pharmacopoeia dos Estados Unidos (USP).
Yousef et al. ²²	Foram usadas impressões 3D de ossos em laboratórios de anatomia na Universidade de Macquarie e na Universidade Ocidental de Sydney. Os alunos tiveram a oportunidade de manusear e examinar todos os espécimes, incluindo os elementos raros e frágeis anteriormente não disponíveis para inspeção.
Rengier et al. ²³	Aplicação médica de prototipagem rápida é viável para o planeamento cirúrgico especializado e aplicações de próteses e tem potencial significativo para o desenvolvimento de novas aplicações médicas.
Di Bella et al. ³³	Pacientes jovens com grandes defeitos osteocondrais devido a lesão ou osteocondrite dissecante representa um cenário clínico difícil e frustrante tanto para o paciente quanto para o cirurgião. Na bioprintagem de cartilagem, tem sido demonstrado que condrócitos e células estaminais encapsuladas dentro de hidrogéis de alginato permanecem viáveis e metabolicamente ativas.

DISCUSSÃO

Mecanismo de funcionamento:

Os processos de prototipagem rápida (RP) consistem basicamente na fabricação de um objeto através do princípio de adição de camadas⁷. Inicialmente é realizada a modelagem tridimensional da peça a ser fabricada. Em seguida, ocorre o planejamento do processo de fabricação com o “fatiamento eletrônico”, onde o modelo gráfico obtido é seccionado em camadas dispostas em uma determinada direção, utilizando um programa computacional específico⁸. O modelo gerado é então enviado para a estação de prototipagem onde finalmente ocorre a fabricação propriamente dita. Os vários processos RP diferem-se pelo método pelo qual as sucessivas camadas são unidas e pelo tipo de material utilizado^{9, 10}.

Aplicações médicas das técnicas convencionais de impressão 3D

Planejamento de cirurgias e diagnósticos

Mesmo que muitas das aplicações da impressora 3D na medicina ainda estejam em fase de pesquisa e longe da realidade dos consultórios médicos brasileiros, existem algumas formas mais simples de utilizar a tecnologia, as quais têm se mostrado extremamente úteis na prática médica. A impressão de modelos 3D de órgãos, ossos e até mesmo tumores já auxilia médicos no planejamento de abordagens cirúrgicas mais elaboradas e no diagnóstico, complementando exames vistos apenas em duas dimensões. Além disso, os impressos-3D podem ser utilizados de forma educativa, para explicar procedimentos complexos para estudantes e até mesmo pacientes. Isso é feito, pois a impressão de uma réplica permite ao profissional maior visualização e entendimento da peça, fazendo com que os procedimentos sejam realizados rapidamente e com mais precisão¹¹.

Um exemplo de utilização dessa técnica no Brasil é do neurocirurgião Dr. Joel Teixeira, dos grupos de dor e de coluna do Hospital das Clínicas e do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, em São Paulo. Ele cria protótipos, impressos em plástico, de colunas a partir de tomografias computadorizada dos pacientes¹¹.

A utilização desse tipo de protótipo 3D no planejamento cirúrgico também foi feita pelo Dr. Michael W. Itagaki. O médico foi capaz de realizar um procedimento inovador com sucesso graças ao treinamento prévio em uma réplica 3D e, ainda, ao emprego de um modelo opaco durante a cirurgia¹². Segue-se um breve relato do caso em questão.

Uma mulher de 62 anos apresentou-se ao médico após a identificação de três aneurismas, com risco de ruptura, na artéria esplênica (principal fonte de sangue para o baço, além de participar da circulação de outros órgãos, como o pâncreas, duodeno e estômago, direta ou indiretamente)¹³. O tratamento convencional seria esplenectomia, onde o cirurgião retira a artéria esplênica com seus aneurismas. O baço, como dificilmente consegue sobreviver sem essa artéria, precisa ser retirado também¹².

Uma segunda abordagem possível seria a embolização da artéria (sua obstrução em algum ponto impedindo a perfusão de sangue pelos aneurismas e logo acabando com o risco de ruptura). Porém, nesse caso, o baço também poderia ser comprometido. Embora tal órgão possa sobreviver mesmo com esse corte de fluxo sanguíneo, devido à circulação colateral existente entre os ramos pancreáticos, gastro-ometais, artérias esplenogástricas e as artérias da cápsula do baço, nem sempre as anastomoses estão presentes podendo ocorrer dor temporária e até infarto do órgão¹².

Itagaki buscou uma técnica que pudesse corrigir o problema sem danificar o baço da paciente. Ele já conhecia um método empregado no tratamento de aneurismas na vasculatura cerebral, que consiste em bloquear, por meio de um cateter especial, o fluxo sanguíneo no aneurisma sem obstruir totalmente o vaso. Entretanto, como não havia registro na literatura do emprego desse procedimento no vaso em questão o médico decidiu reproduzir, por meio da impressora 3D, a artéria esplênica da sua paciente para poder praticar¹². O procedimento foi repetido inúmeras vezes no modelo 3D. Assim, descobriu-se que a aplicação braquial do cateter era melhor comparada à aplicação femoral, devido a angulação do tronco celíaco, que dificultava a movimentação do dispositivo dentro da artéria. Além disso, foi possível testar vários tipos de cateteres e escolher os de melhor performance¹².

Após o treinamento e aquisição desses conhecimentos a cirurgia foi realizada. Durante a operação recorreu-se a um impresso 3D opaco como guia para análise do melhor ângulo (aquele que viabilizaria melhor visualização) para a angiografia (arteriografia). Assim, a intervenção pode ser realizada em menos tempo. O resultado final foi a total cura dos aneurismas com perfusão sanguínea para o baço preservada¹². Por fim, uma vez que a cirurgia plástica craniofacial é pioneira na utilização da impressora 3D⁸, serão apresentados procedimentos que demonstram como a tecnologia 3D é utilizada para otimizar intervenções cirúrgicas nessa área. A craniossinostose é uma condição onde as suturas do crânio se fecham

prematuramente, impedindo o desenvolvimento apropriado do cérebro¹³. A correção geralmente é feita por meio de um enxerto ósseo. Usando crânios recriados pela impressão 3D, cirurgiões podem simular osteotomias de difícil realização e assim praticar⁸.

Simulações também são realizadas no caso das cirurgias ortognáticas (termo genérico para intervenções que visam modificar as estruturas da mandíbula e da maxila para resolver problemas relacionados a oclusão) e nos procedimentos de reconstrução da mandíbula e da maxila. No primeiro caso, a impressão 3D pode ser aplicada para planejamento da osteotomia, embora alguns modelos não sejam precisos o suficiente para produzir uma oclusão dentária ideal⁸. No segundo, como a reconstrução é feita a partir de retalhos de outros ossos, entre eles a fíbula, rádio, escápula e crista ilíaca¹⁴, um programa de computador monta uma posição ideal para os retalhos e uma cópia é impressa para guiar os cirurgiões⁸.

Reparo de fraturas da órbita também tem se mostrado um procedimento onde a tecnologia 3D pode propiciar grande benefício. A complexa anatomia da órbita faz com que o reparo precise ser perfeito, sem nenhum tipo de problema, se não poderão ocorrer complicações como diplopia (visão dupla) ou endoftalmia (olho projetado para dentro da órbita)⁸. Essa dificuldade é praticamente anulada com a impressão 3D. O programa de computador pode criar uma cópia da órbita contralateral, utilizando-a como modelo para a órbita ipsilateral a lesão⁸.

Implantes e próteses personalizadas

A capacidade de produzir rapidamente implantes personalizados e próteses resolve um problema persistente em ortopedia e outras áreas médicas, onde os implantes convencionais muitas vezes não são suficientes para alguns pacientes, particularmente em casos complexos. Anteriormente, os cirurgiões precisavam realizar cirurgias de enxerto ósseo ou modificar implantes raspando pedaços de metal e plástico para uma forma mais adequada ao paciente¹⁵. Contudo, atualmente a impressora 3D abriu um leque de possibilidades para a realização de implantes de enxertos personalizados e sob medida, o que é de grande vantagem para os pacientes.

Esse recurso é aplicado em neurocirurgia. Em casos de traumas cranianos que levam à necessidade de reconstrução da calvária geralmente é realizado um transplante autólogo. Ou seja, como o osso nessa região é constituído por duas camadas de tecido ósseo compacto interposto por uma camada esponjosa (díploe) a camada superficial de uma área

pode ser retirada e transferida para a região lesada¹⁶. Esse tipo de procedimento requer uma peça com angulação e espessura compatíveis para que não haja complicações pós-operatórias. Assim, uma réplica 3D do crânio do paciente pode servir como modelo para teste e busca pelo local perfeito para remoção do segmento ósseo antes da cirurgia⁸. No caso da reconstrução de outras partes do crânio podem-se utilizar próteses de titânio feitas com base no modelo 3D do crânio do paciente⁸.

A Oxford Performance Materials é um exemplo dos sucessos da impressão 3D nessa área. Em 2013, a empresa recebeu aprovação da Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA (FDA) para um impresso-3D composto por poliéstercetona e cetona (PEKK) utilizado em implante de crânio (o primeiro implantado com sucesso no ano)¹⁷.

Além disso, atualmente, no Reino Unido, 99% dos aparelhos auditivos que se encaixam no ouvido são feitos sob medida usando canal auditivo de impressão 3D^{4,18}. A introdução de aparelhos auditivos, personalizados, impressos em 3D para o mercado foi facilitada pelo fato de que dispositivos médicos para uso externo estão sujeitos a um número menor restrições¹⁸. A impressão 3D também tem a capacidade de imprimir próteses ideais para pacientes com dificuldade de achar uma que sirva adequadamente às suas necessidades entre os modelos generalizados. Com as facilidades da impressora pode-se criar a prótese através do modelo que se deseja para o indivíduo, o que aumenta a qualidade do material e consequentemente a qualidade de vida do usuário⁴.

Dosagem de drogas personalizadas:

O propósito do desenvolvimento de medicamentos deve ser o de aumentar a eficácia e diminuir o risco de reações adversas, um objetivo que pode, potencialmente, ser conseguida através da aplicação de impressão em 3D para produzir medicações personalizadas¹⁹. Comprimidos orais são atualmente preparados por meio de processos bem estabelecidos, tais como mistura, trituração, granulação seca e úmida de ingredientes em pó que são transformados em comprimidos através de compressão. Contudo, estes processos de fabricação tradicionais não são adequados para a criação de medicamentos personalizados e de estabilidade prolongada. Devido a isso, drogas de impressão-3D personalizadas, podem beneficiar particularmente os pacientes que são conhecidos por terem um polimorfismo farmacogenético ou que usam medicamentos com estreitos índices farmacêuticos. Dessa forma, os farmacêuticos poderiam analisar o perfil farmacogenético do paciente, bem como outras características como idade, raça ou sexo, e determinar uma dose ideal para depois

imprimir e distribuir o medicamento personalizado através de um sistema automatizado de impressão 3D. Se necessário, a dose ainda poderia ser modificada com base na resposta clínica¹⁹.

A impressão 3D também tem o potencial para produzir medicamentos com formulações inteiramente novas, como pílulas que incluam vários ingredientes ativos. Os pacientes que têm múltiplas doenças crônicas poderiam ter os seus medicamentos impressos de uma forma multidoses proporcionando uma dose precisa e personalizada de vários medicamentos em um único comprimido¹⁹. As tecnologias 3D básicas empregadas na produção farmacêutica são a baseada em jato de “tinta” (*inkjetbased*) e a de pó de jato de tinta (*inkjetpowder-based*)¹⁹.

Na fabricação do fármaco à base de jato de tinta, as impressoras 3D convencionais são utilizadas para pulverizar formulações de medicamentos em pequenas gotas de tamanho preciso sobre um substrato. Os substratos mais utilizados incluem diferentes tipos de celulose revestida ou papel não revestido, biocerâmicas microporosas, andaimes de vidro, ligas metálicas, e filmes de fécula de batata, entre outros¹⁹.

Na impressão do tipo *inkjetpowder-based* a cabeça impressora pulveriza o jato de “tinta” sobre uma base de pó. Quando a tinta entra em contato com o pó, ela endurece tornando-se sólida. A camada de tinta pode incluir ingredientes ativos, bem como aglutinantes e outros ingredientes inativos. Quando droga sólida impressa seca, ela é removida do pó circundante¹. As impressoras 3D já foram usadas para produzir muitas formas novas de dosagem, tais como: microcápsulas, matrizes extracelulares sintéticas à base de ácido hialurônico, micropadrões impressos de antibióticos, nanossuspensões de vidro e as formulações de tinta em multicamadas para entrega de droga¹⁹. Contudo, somente nesse ano a impressão do primeiro remédio em 3D foi aprovada pelo FDA com previsão para distribuição em 2016. O medicamento - Spritam (Levetiracetam) – é feito pelo laboratório Aprelia Pharmaceuticals e utilizado no tratamento de epilepsia^{19, 20}. A empresa utilizou uma técnica própria de fabricação o ZipDose que permite a deposição direta de camadas de pó, sua união e a posterior remoção do excesso de material não aglutinado. Esse processo garante que as cápsulas da droga se dissolvem mais rapidamente que as convencionais tornando o medicamento mais eficaz²¹.

Aplicação de impressão 3D no ensino de Anatomia:

A educação médica moderna depende de uma riqueza de recursos no desenvolvimento de competências clínicas dos alunos. A aquisição desses recursos representa um desafio considerável para muitas escolas de medicina, não só por questões financeiras, mas também por uma variedade de outras razões inclusive éticas, jurídicas e culturais. A obtenção de tecidos humanos, em particular, enfrenta muitas limitações, o que, em alguns países e círculos culturais, cria sérios problemas para os educadores médicos. No entanto, as novas tecnologias podem oferecer soluções, entre elas a impressão 3D²².

Na Universidade de Macquarie e Western Sydney a disciplina de anatomia é oferecida a um grupo de diversos estudantes matriculados em cursos de medicina e ciência. O ensino utiliza uma variedade de recursos como várias imagens médicas e modelos de anatomia. A última novidade, porém, é a cópia 3D de ossos selecionados. Elas foram feitas a partir dos exames de superfície 3D dos ossos da coleção Skeletal Universidade Macquarie^{22,23}. Devido ao sucesso deste projeto nas duas universidades já citadas, a implantação desses recursos de estudo na disciplina de anatomia atualmente é estudada em escolas de vários países²⁴. Existem várias razões para a decisão de iniciar o projeto de impressão 3D com ossos humanos. Em primeiro lugar, os ossos quase naturalmente se prestam para a impressão, pois eles são feitos de tecido duro e monocromático, o que os torna o componente mais fácil do corpo humano para duplicar na impressão em 3D, com elevados níveis de precisão, preservando valores tanto visuais, quanto táteis do tecido real. Em segundo lugar, a obtenção de ossos para estudo anatômico é um processo complexo. Enquanto a obtenção de cadáveres para o ensino de anatomia não representa um grande problema, graças aos programas de doação de corpo, a aquisição de ossos para uma coleção permanente é restringida por normas ético-legais. Finalmente, outra razão importante para a impressão de ossos é de natureza financeira, já que a impressão 3D tem uma ótima relação custo-benefício para a aquisição de uma amostra osteológica ampla e representativa^{23,24}.

Os alunos das Universidades de Macquarie e Western Sydney tiveram a oportunidade de manusear e examinar todas as amostras impressas, incluindo réplicas de elementos raros e frágeis anteriormente indisponíveis para inspeção devido a dificuldade de preservação²³.

Os planos futuros em relação a este fluxo de impressão 3D incluem digitalização e impressão de outras estruturas anatômicas, particularmente aqueles que não são facilmente

visíveis em cadáveres. Essas incluem pequenos elementos (ossos do ouvido médio), cavidades (seios, ventrículos do cérebro), variações anatômicas e patologias. Além disso, existe a possibilidade que em um futuro próximo o *bioprinting* possibilite a impressão de órgãos e outras estruturas orgânicas para estudo^{23,24}. Ademais, como as tecnologias de impressão 3D estão evoluindo e se tornando cada vez mais acessíveis, impressoras e técnicas alternativas poderão ser exploradas. Dessa forma, uma gama de opções, tais como fotopolimerização, aglutinante de jato e cama de fusão do pó, permitirão a impressão de estruturas que imitem mais de perto o recurso original. A isso se acrescenta que algumas impressoras 3D mais recentes, como a CubePro C permitem impressões 3D acessíveis em cores^{22,23}.

Bioprinting:

Com o crescente interesse público pelas impressoras tridimensionais e os preços cada vez mais acessíveis desse tipo de equipamento tem-se cogitado uma combinação entre células tronco e *scaffolds* personalizados de pacientes como uma alternativa para a medicina regenerativa, por exemplo, em transplantes, minimizando a rejeição e aumentando o número de órgãos disponíveis para o procedimento²⁵. Os *scaffolds* seriam uma espécie de molde, de suporte, sobre o qual células se proliferam e moléculas orgânicas se apoiam. Não é empregada, na literatura especializada, uma tradução desse termo para o português²⁶, entretanto o seu significado literal, “andaime”, fornece um bom indicativo do papel dessas estruturas no contexto da engenharia tecidual.

Nesse campo da engenharia fala-se no *bioprinting* (bioimpressão) uma tecnologia que permite o posicionamento preciso de células, biomateriais e biomoléculas em um espaço predefinido de forma a constituir uma estrutura tridimensional²⁷. Em outras palavras trata-se de uma impressão 3D envolvendo componentes vivos onde células são dispostas diretamente sobre os *scaffolds* ou mesmo impressas simultaneamente a esses “andaimes”^{28,29}. Posteriormente induz-se a formação tecidual por meio de fatores de crescimento e outros biosinalizadores em um biorreator²⁷.

Várias são as técnicas de *bioprinting* empregadas sendo que, hoje, elas já possibilitam a criação de fragmentos artificiais de várias estruturas como: pele, cartilagem, traqueia, bexiga, vasos sanguíneos, valvas cardíacas^{27, 30}. Entretanto, além de muitos desses “produtos” ainda não serem viáveis para utilização clínica eles são bastante simples não tendo sido possível, até o presente momento, reproduzir a arquitetura de órgãos mais

complexos³⁰. Alguns fatores que contribuem para as limitações dessas técnicas são: a incapacidade de se produzirem *scaffolds* que reproduzam de forma fidedigna a microarquitetura tissular, a quantidade restrita de biomateriais disponíveis para a construção tecidual, o pequeno número de métodos para a deposição de múltiplos tipos celulares em seus locais precisos nos *scaffolds*, a falta de resistência dos produtos, o limite de resolução inerente aos processos devido ao tamanho das partículas depositadas pelo aparelho²⁷.

Analisando esses obstáculos, percebe-se que muitos deles estão relacionados à confecção do elemento que sustentará os componentes orgânicos. Isso evidencia o importante papel dos *scaffolds*. Eles apresentam como características essenciais: biocompatibilidade, potencial de biodegradação, porosidade, suporte estrutural²⁷, capacidade de promover adesão celular, proliferação e diferenciação³¹. A porosidade, por exemplo, é que garantirá que oxigênio e nutrientes necessários à sobrevivência celular supram adequadamente a área²⁷. E é a busca por esses atributos ideais que tem motivado o desenvolvimento e o emprego de novos materiais²⁵.

A forma como ocorre a deposição dos materiais é determinada por computadores. Utilizando softwares especializados é possível criar modelos tridimensionais a partir de imagens de exames de raio-X ou de Tomografia Computadorizada (CT), então o modelo é “fatiado” em um conjunto de imagens 2D seriadas e o dispositivo impressor adiciona camada por camada os elementos necessários para a reprodução dessas fatias 2D. O resultado final é a reprodução exata do molde²⁷.

No Brasil o maior laboratório de pesquisa 3D localiza-se em Campinas no Centro de Tecnologia da Informação Renato Archer (CTI). Trata-se de um órgão público ligado ao Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação onde trabalham 450 pessoas. O CTI firmou uma parceria com o pesquisador russo Vladimir Mironov, um dos envolvidos na fabricação da primeira bioimpressora pela Organovo (empresa norte-americana de biotecnologia)³². Assim, já foi construído um protótipo com projeto 100% brasileiro: o Tamanduarm. Os cientistas esperam utilizar como células encapsuladas aquelas extraídas dos próprios pacientes³².

Por enquanto além das pesquisas o centro já é capaz de produzir próteses por meio das impressoras 3D convencionais. Utilizando um programa de computador próprio, eles transformam imagens de tomografia e ressonância magnética em modelos tridimensionais que permitem projetar e imprimir peças que se encaixam em regiões

afetadas. Mas, como a Anvisa ainda não permite que material impresso em 3D seja implantado no corpo, as peças se tornam moldes para a criação de próteses. Todos os anos, cerca de 500 pacientes do sistema público de saúde são beneficiados pelas próteses produzidas dessa forma³².

Após essa abordagem geral a respeito da bioimpressão serão enfocadas duas das principais tecnologias utilizadas e que têm apresentado resultados promissores nos últimos anos²⁵.

Bioimpressão baseada em gotas (Drop-based bioprinting ou inkjet bioprinting)

Nessa técnica gotículas (*droplets*) de “bio-tinta” da escala de picolitros são depositadas em um substrato (*bio-paper*). Os métodos utilizados para gerar as gotas são, em geral, aquecimento térmico ou atuadores piezoelétricos²⁷. A “bio-tinta” pode tanto ser constituída por agregados celulares quanto por uma solução de pré-polímeros (intermediários no processo de polimerização que podem ser manipulados antes que esse processo seja completado), ou mesmo por uma mistura de ambos³⁰. Essas soluções pré-poliméricas são denominadas hidrogéis e são capazes de manter um alto conteúdo de água que mimetiza de forma eficaz o ambiente dos tecidos biológicos. Os polímeros mais utilizados na sua elaboração são o colágeno, o ácido hialurônico, o alginato (polissacarídeo derivado da parede das algas marrons) e a quitosana (polissacarídeo proveniente do exoesqueleto de crustáceos). Uma característica essencial desses hidrogéis é a sua capacidade de passar de um estado líquido a um sólido ou semissólido por meio do estabelecimento de ligações cruzadas que podem ser induzidas quimicamente (o Ca^{2+} tem tal efeito no alginato, por exemplo) ou fisicamente (aquecimento, luz visível, ultravioleta)³³.

Utilizando essa abordagem já foi reproduzida a organização da pele humana. Fibroblastos e queratinócitos foram impressos assim como um hidrogel de colágeno e ligações cruzadas foram estabelecidas²⁷. Ainda, a estrutura da microvasculatura também pode ser recriada. Cui et al. utilizaram *inkjet bioprinting* térmica para depositar células endoteliais humanas em um “papel” de fibrina e, após incubação, as células se proliferaram mantendo-se unidas pela proteína²⁸. Outra realização possibilitada foi a produção de réplicas de orelhas humanas. Pesquisadores da universidade norte-americana de Cornell se basearam em um arquivo elaborado com fotografias tridimensionais de orelhas de voluntários para imprimir um molde sólido de plástico no qual foi injetado, utilizando a bioimpressão em gotas, um gel de colágeno (proveniente de rabos de ratos) e condrócitos obtidos de orelhas de

vacas. Em seguida o molde foi retirado e o colágeno funcionou como o *scaffold* para proliferação celular³⁴. A principal limitação desse método é o fato de que materiais de alta viscosidade não podem ser empregados na obtenção dos *droplets*. Ainda, a sedimentação celular e danos à estrutura dos componentes vivos também têm sido relatados²⁸.

Bioimpressão por extrusão:

Nessa técnica são depositados filamentos contínuos de material formado por células misturadas a hidrogel. Após a impressão de padrões bidimensionais, o hidrogel é solidificado por meio de mecanismos físicos ou químicos e estruturas 3D são construídas pelo rearranjo das peças 2D em camadas sucessivas. Mais uma vez a reduzida resistência dos produtos é um fator limitante, embora mesmo materiais de alta viscosidade possam ser empregados na obtenção dos filamentos²⁷.

Essa abordagem foi empregada por Duan et al para construir uma valva cardíaca com três cúspides. Para tal foi aplicado um hidrogel de gelatina e ácido hialurônico juntamente com células humanas intersticiais da valva aórtica²⁷.

CONCLUSÃO

Foi observado no presente estudo que mesmo já existindo a cerca de três décadas, a tecnologia da impressora 3D se faz extremamente atual, sendo o campo da medicina um dos que mais se beneficia com esses avanços. Por meio de modelos 3D, intervenções cirúrgicas podem ser otimizadas, próteses personalizadas podem ser produzidas, o estudo de anatomia e os diagnósticos tornam-se mais fáceis. Além disso, é a impressão tridimensional que têm tornado possível a elaboração de fármacos com características químicas e físicas especiais.

Ainda são muitas as possibilidades de emprego das diferentes técnicas de impressão e vários os desafios relacionados à sua plena disseminação. Hoje elas ainda não se encontram disponíveis em todas as unidades de saúde e, na verdade, são poucos os hospitais brasileiros que contam com sua própria impressora 3D. Todavia, é de se esperar que dentro de pouco tempo ela passe a fazer parte do dia-a-dia dos profissionais da área da saúde. Portanto, o presente trabalho alerta para a importância do estudo a seu respeito, aumentando o contato de profissionais das mais diversas áreas com esse equipamento, e permitindo, dessa forma, o desenvolvimento de novas aplicações que viabilizam conquistas.

AGRADECIMENTOS

À Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, pelo apoio e suporte para a realização do estudo.

REFERÊNCIAS

1. Ventola CLMS. Medical Applications for 3D Printing: Current and Projected Uses. P&T 2014;39:10.
2. Ishenhoma FR, Mtaho AB. 3D Printing: developing countries perspectives. Int JCompApp 2014;104:11.
3. Etechsi. Como surgiu a impressora 3D. 2015. Disponível em: <<http://etechsi.com.br/blog/>>.
4. Duarte H. Descubra como surgiu a impressora 3D. 2014. Disponível em: <<http://www.techtudo.com.br/dicas-e-tutoriais/noticia/2014/04/descubra-como-surgiu-impressora-3d.html>>.
5. Gross BC, Erkal JL, Lockwood SY, Chen C, Spence DM. Evaluation of 3D Printing and Its Potential Impact on Biotechnology and the Chemical Sciences. Am ChSoci 2014;86:3240–3253.
6. Galileu. O que a impressora 3D pode facilitar. 2013. Disponível em: <<http://revistagalileu.globo.com/Revista/Common/0,,EMI296550-17770,00-O+QUE+A+IMPRESSORA+D+PODE+FACILITAR.html>>.
7. Takagaki LK. Tecnologia de impressão 3D. Rev Inovação Tec 2012;2(2):28-40.
8. Choi JW, Namkug K. Clinical Application of Three-Dimensional Printing Technology in Craniofacial Plastic Surgery. Arch of Plastic Surg 2015;42(3):267–277.

9. Henriquez LV, Cordoba E. Calidad superficial en el prototipado rápido, proceso FDM. *RevIngInv* 2004;2(56):28-32.
10. Drumright RE, Gruber PR, Henton DE. PolylacticAcidTechnology. *Adv Mater* 2000;12:1841–1846.
11. Mismetti D. Impressão 3D ajuda médicos a planejar cirurgias de coluna e fazer diagnósticos, Folha de S. Paulo. 2013. Disponível em: <<http://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2013/10/1359134-impressao-3d-ajuda-medicos-a-planejar-cirurgias-de-coluna-e-fazer-diagnosticos.shtml>>.
12. Itagaki MW. Using 3D Printed Models for Planning and Guidance during Endovascular Intervention: A Technical Advance. *Diag and InteRadiol* 2015;1(4): 338–341.
13. Sobotta J. Atlas de Anatomia Humana (Sobotta). Rio de Janeiro, Ed. Guanabara-Koogan. 23^a ed, 2013.
14. Braga-Silva J et al. Reconstrução do segmento ósseo mandibular: comportamento dos implantes ósseo-integrados nos retalhos vascularizados de crista ilíaca e fíbula. *RevBrasCirPlást* 2005;20(3):176-181. .
15. Ursan I, Chiu L, Pierce A. Three-dimensional drug printing: a structured review. *J Am Pharm Assoc* 2013;53(2):136–144.
16. Garg L, Agrawal A. Split Calvarial Bone Graft for the Reconstruction of Skull Defects. *JSurg Tech Case Rep* 2011;3(1):13-16.
17. Klein GT, Lu Y, Wang MY. 3D printing and neurosurgery—ready for prime time? *World Neurosurg* 2013;80(3/4):233-235.

18. Banks J. Adding value in additive manufacturing: Researchers in the United Kingdom and Europe look to 3D printing for customization. *IEEE Pulse* 2013;4(6):22-26.
19. Khaled SA et al. Desktop 3D printing of controlled release pharmaceutical bilayer tablets. *Int J Pharm* 2014;46(1/2):105–111.
20. Exame. EUA autoriza primeiro remédio impresso em 3D. Fonte: <<http://exame.abril.com.br/tecnologia/noticias/eua-autoriza-primeiro-remedio-fabricado-com-impressora-3d>>.
21. Szczberba RJ. FDA Approves First 3-D Printed Drug. *Forbes Tech.* ago. 2015. Disponível em: <<http://www.forbes.com/sites/robertszczberba/2015/08/04/fda-approves-first-3-d-printed-drug/>>.
22. Yousef AH, Dayal M, Savanah S, Strkalj G. The application of 3D printing in anatomy education. *Med Educ Online*. 2015.
23. Rengier F et al. 3D printing based on imaging data: review of medical applications. *Int J Comput Assist RadiolSurg* 2010;5:335–341.
24. Negi S, Dhiman S, Kumar SR. Basics and applications of rapid prototyping medical models. *Rapid Prototyp J* 2014;20:256–67.
25. Chia HN, Wu BM. Recent advances in 3D printing of biomaterials. *JBiolEng* 2015;9(4).
26. Oliveira MF et al. Construção de Scaffolds para engenharia tecidual utilizando prototipagem rápida. *Matéria (Rio J.)* 2007;12(2):373-382.
27. Seol Y et al. Bioprinting technology and its applications. *Eur J Cardio-Thoracic Sur* 2014;46:342-348.

28. Turksen K. Bioprinting in Regenerative Medicine: Stem Cell Biology and Regenerative Medicine. Springer, 2015. 140 p.
29. Zhang Y. 3D bioprinting of vasculature network for tissue engineering. 2014. 150f. Tese (Doutorado em engenharia industrial) – Universidade de Iowa, Iowa City, 2014.
30. Bajaj P, Sshweller RM, Khademhosseini A, Wst JL, Bashir R. 3D Biofabrication Strategies for Tissue Engineering and Regenerative Medicine. Annu Rev Biomed Eng 2014;16:247-276.
31. Lee JW e al. Solid free-form fabrication technology and its application to bone tissue engineering. Int JStemCells 2010;3(2):85-95.
32. Rothman P. O homem que quer imprimir o ser humano. Revista Info 2013.
33. Di Bella C et al. 3D Bioprinting of Cartilage for Orthopedic Surgeons: Reading between the Lines. Front Surg 2015;2:39.
34. France L. Bioengineers, physicians 3-D print ears that look, act real. Cornell Chronicle. 2013. Disponível em: <<http://www.news.cornell.edu/stories/2013/02/bioengineers-physicians-3-d-print-ears-look-act-real>>.