



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

NAIRA DIAS GUIMARÃES

O USO DA IMPRESSORA 3D NAS PRÁTICAS MÉDICAS

Trabalho de conclusão de curso, apresentado no formato de artigo científico ao UniCEUB como requisito parcial para a conclusão do curso de Bacharelado em Biomedicina, sob orientação do Professor Paulo Roberto Queiroz.

Brasília

2016

O uso da impressora 3D nas práticas médicas.

NAIRA DIAS GUIMARÃES*
PAULO ROBERTO QUEIROZ**

Resumo

A impressão 3D é uma tecnologia estabelecida que constrói objetos feitos de plástico, metal ou outros materiais, camada por camada e com ampla variedade de tamanhos. O objetivo desse trabalho foi relacionar as aplicações da impressão 3D nas práticas de medicina regenerativa e tem o formato de uma revisão bibliográfica narrativa. Esta tecnologia está sendo aplicada em uma escala de customização de aplicações médicas, incluindo próteses, implantes, engenharia do tecido esquelético e modelos anatômicos baseados em imagem. O uso dessa tecnologia combinado com biopolímeros tem mostrado uma grande aplicabilidade na engenharia de tecido. O estudo dessa interação entre a impressora 3D e engenharia de tecido mostra-se como uma oportunidade a ser explorada a fim de atuar como complemento e auxílio nas questões de saúde pública, educacionais e comerciais.

Palavras-chave: Ácido láctico. Ácido glicólico. Engenharia de tecido. Polímeros biorreabsorvíveis.

Abstract

3D printing is an established technology that build objects made of plastic, metal or other materials, layer-by-layer and with wide range of sizes. The objective of this study was relate the applications of 3D printer in regenerative medicine practices and has the shape of a narrative bibliographical review. This technology is being applied on a customization scale of medical applications, including prostheses, implants, skeletal tissue engineering and anatomic models based on image. The use of this technology combined with biopolymers has shown a great applicability in tissue engineering. The study of this interaction between 3D printer and tissue engineering shows up as an opportunity to be explored in order to act as a complement and support in public health, educational e commercial issues.

Keywords: Latic acid. Glicolic acid. Tissue engineering. Bioresorbable polymers.

*Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB

**Dr. Biologia Animal. Professor do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília - UniCEUB

1. INTRODUÇÃO

A impressão 3D, também conhecida como manufatura aditiva ou fabricação digital, é uma tecnologia estabelecida que constrói objetos com ampla variedade de tamanhos, camada por camada, feito de plástico, metal ou outros materiais (LIPSON, 2012). Esta tecnologia está sendo aplicada em uma escala de customização de aplicações médicas, incluindo próteses, implantes, engenharia do tecido esquelético e modelos anatômicos baseados em imagem (WONG; PFAHNL, 2014).

O surgimento da tecnologia de manufatura aditiva, ou seja, máquinas que conseguem automaticamente fabricar partes formadas arbitrariamente, pedaço por pedaço, camada por camada, de quase qualquer material, tem evoluído pelas últimas três décadas de um número limitado de protótipos caros para amplamente disponível, sendo uma ferramenta de produção de mercadoria em pequena escala. Mas essa tendência é apenas a ponta do iceberg tecnológico, o florescer da “segunda revolução industrial” que se espera transformar cada aspecto da vida. É fácil prever que, como qualquer outra nova tecnologia manufaturada, a manufatura aditiva conduzirá a mais opções materiais, melhor resolução, rápida produção, operação mais confiável e de fácil manipulação e de baixo custo. Mas o que é menos óbvio é para onde essa tecnologia irá. Pode-se olhar no passado e presente dessa tecnologia e o futuro como um marco do controle humano acima de questões físicas (LIPSON, 2012).

Possivelmente o maior impacto da impressão 3D seja fabricar objetos sem imprimir suas complexidades. Fabricar um bloco sólido custa quase o mesmo de um objeto de forma estranha com curvas e encaixe. Em ambos os casos, a máquina imprime para frente e para trás, depositando o material uma camada por vez. A única diferença é o padrão de deposição do material. Assim como imprimir uma imagem de um círculo não demora mais que imprimir uma imagem do globo terrestre, imprimir uma ratoeira não demora e requer as mesmas habilidades e recursos para imprimir um peso de papel. Independentemente de medir o tempo de produção, peso material, gasto de energia ou plano de produção, a adição de recursos dificilmente muda o custo. Em alguns casos, adicionar complexidade pode até reduzir o custo. Por exemplo, imprimir um bloco com um buraco nele é mais barato, pois demanda

menos material, e é mais rápido do que imprimir um bloco sólido (LIPSON, 2012).

O uso dessa tecnologia vem ganhando um interesse substancial para aplicações potenciais na engenharia de tecido devido à sua habilidade de produzir objetos tridimensionais a partir de qualquer forma virtual vindo de um modelo digital. Os biopolímeros impressos 3D, que combinam essa tecnologia e biopolímeros, tem mostrado um grande potencial nas aplicações da engenharia de tecidos e estão recebendo uma atenção significativa, na qual resultou no desenvolvimento de numerosos programas de pesquisa em relação aos sistemas disponíveis para a impressão 3D (LI et al., 2014).

O objetivo desse trabalho foi relacionar as aplicações da impressão 3D nas práticas de medicina regenerativa.

2. METODOLOGIA

Esse trabalho foi uma revisão bibliográfica do tipo narrativa que segundo Rother (2007) é aquela utilizada para responder uma questão específica e, por métodos explícitos e sistemáticos, identificar, selecionar e avaliar criticamente os estudos.

Esse trabalho foi baseado em artigos escritos em língua inglesa e portuguesa, publicados no período de 16 anos (2000-2016). Artigos fora desse período foram utilizados para o conceituar pontos teóricos. O período abrangeu os artigos que se relacionavam com o tema proposto no trabalho. Não houve critério de exclusão. Outras referências, tais como livros e referências bibliográficas dos artigos também foram usadas na construção dessa pesquisa.

Para pesquisa de artigos foram utilizados os seguintes bancos de dados: EBSCO, Pubmed, ScienceDirect e Scielo, com as palavras-chave: impressão 3D, 3D bioprinting, 3D printing, DIYbio, 3D skin printing, tissue engineering e polímeros biorreabsorvíveis.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. Histórico

O conceito de impressão 3D, também referido com manufatura aditiva (AM), prototipagem rápida (RP), ou tecnologia *solid free-form* (SFF), foi desenvolvida por Charles Hull. Como bacharel em engenharia física da

Universidade do Colorado, Hull começou a trabalhar na fabricação de aparelhos plásticos de fotopolímeros no início de 1980 na Ultra Violet Products, Califórnia. O longo processo de fabricação (1-2 meses) juntamente com a alta probabilidade de projetar imperfeições e, por sua vez, exigindo várias interações para aperfeiçoar, forneceu motivação para Hull melhorar métodos atuais no desenvolvimento de protótipos. Em 1986, Hull obteve a patente da estereolitografia (GROSS et al., 2014).

Naquele mesmo ano, ele estabeleceu a empresa 3D Systems e desenvolveu o formato de arquivo “.STL”, que poderia “completar a interface do desenho assistido por computador (CAD – Computer Aided Design) e transmitir arquivos para a impressão de objetos 3D”. Hull e a 3D Systems continuaram a desenvolver a primeira impressora 3D denominada *Stereolithography Apparatus*, assim como, a primeira impressora comercial disponível para o público geral, a SLA-250. Com o trabalho de Hull, juntamente com o desenvolvimento e subsequente patente da modelagem por fusão e deposição (FDM) por Scott Crumps na Stratasys em 1990, a impressão 3D foi o equilíbrio para revolucionar a fabricação e pesquisas (GROSS et al., 2014).

3.2. TIPOS DE IMPRESSÃO

A maioria dos métodos SFF constroem aparelhos biomédicos 3D em um processo camada por camada. Em geral, o processo SFF envolve 1) a criação do modelo computacional 3D (pode ser gerado a partir de dados de imagens médicas como tomografia computadorizada ou raio-X), 2) fatiando o modelo computacional 3D em um arquivo de imagens 2D construído com um software, 3) fabricando a construção por meio de um controle por computador do processo camada por camada, e 4) finalizando com qualquer pós-processamento como a modificação da superfície para a nanoarquitetura (CHIA; WU, 2015).

Uma breve visão geral das cinco tecnologias SFF mais populares serão descritas nos pontos a seguir e exemplos da aplicação da engenharia de tecido serão apresentados. Recentes avanços na capacidade da máquina e biomateriais serão revisados (CHIA; WU, 2015).

3.2.1. Estereolitografia

Estereolitografia é um processo de base líquida que consiste no tratamento e solidificação de um polímero fotossensível quando o laser ultravioleta faz contato com a resina. O processo começa com o modelo no software CAD e depois é transcrito para arquivo STL onde as peças são “fatiadas” contendo a informação de camada. A espessura de cada camada, assim como a resolução, depende do equipamento usado. A plataforma é construída para ancorar a peça e suportar as estruturas pendentes. Depois o laser UV é aplicado à resina solidificando locais específicos de cada camada. Quando a camada é finalizada, a plataforma é abaixada e finalmente quando o processo acaba, o excesso é drenado e pode ser reutilizado. Uma nova versão desse processo está sendo desenvolvida com uma resolução mais alta e é chamada de microestereolitografia. O processo pode alcançar uma espessura menor que 10 µm (WONG; HERNANDEZ, 2012).

3.2.2. Impressão tridimensional

Impressão tridimensional é uma técnica rápida de prototipagem para fabricar componentes funcionais diretamente de modelos computacionais. O processo envolve o espalhamento do pó em finas camadas e depois uma ligação seletiva do pó usando uma tecnologia similar à impressão a jato de tinta. Camadas são adicionadas sequencialmente até o objeto estar completo (CIMA et al.,1994).

A remoção do pó não aglutinado revela a parte fabricada. A composição local pode ser manipulada por meio da especificação da cabeça de impressão apropriada para depositar a quantidade pré-determinada de aglutinante. A microestrutura pode ser controlada alterando os parâmetros de impressão durante a fabricação (CHIA; WU, 2015).

Engenheiros teciduais têm usado a impressora tridimensional para fabricar estruturas de cerâmica porosas com canais diretamente interligados a partir de hidroxiapatita (HA) em pó para substituição óssea. Construções customizadas com HA em forma anatômica podem ser fabricadas baseadas em informação médica do paciente. Essa tecnologia também permite a construção de uma estrutura bifásica para regenerar sistemas de tecido híbrido como, por exemplo, a articulação temporomandibular (CHIA; WU, 2015).

3.2.3. Modelagem por fusão e deposição (FDM)

O método FDM forma objetos tridimensionais a partir de um modelo de superfície ou sólido gerado pelo computador como em um processo típico de prototipagem rápida (RP). Os modelos podem também derivar de *scanners* de computadores tomográficos, imagem de ressonância magnética ou arquivo modelo criado por um sistema de digitalização de objetos 3D. O FDM usa uma pequena extrusora com temperatura controlada para expelir o material em filamento termoplástico e deposita o polímero semi-fundido em uma plataforma por um processo de camada por camada. O monofilamento é movido por duas roletas e atua como uma pistola direcionando o extrudato semi-fundido. Finalizada cada camada, a base da plataforma é abaixada e a camada seguinte é depositada. O objeto designado é fabricado como uma parte tridimensional baseado unicamente na deposição precisa de finas camadas de extrudato. O trajeto da deposição e parâmetros de cada camada são designados dependendo do material usado, as condições de fabricação, as aplicações do projeto e das preferências do designer (ZEIN et al., 2002).

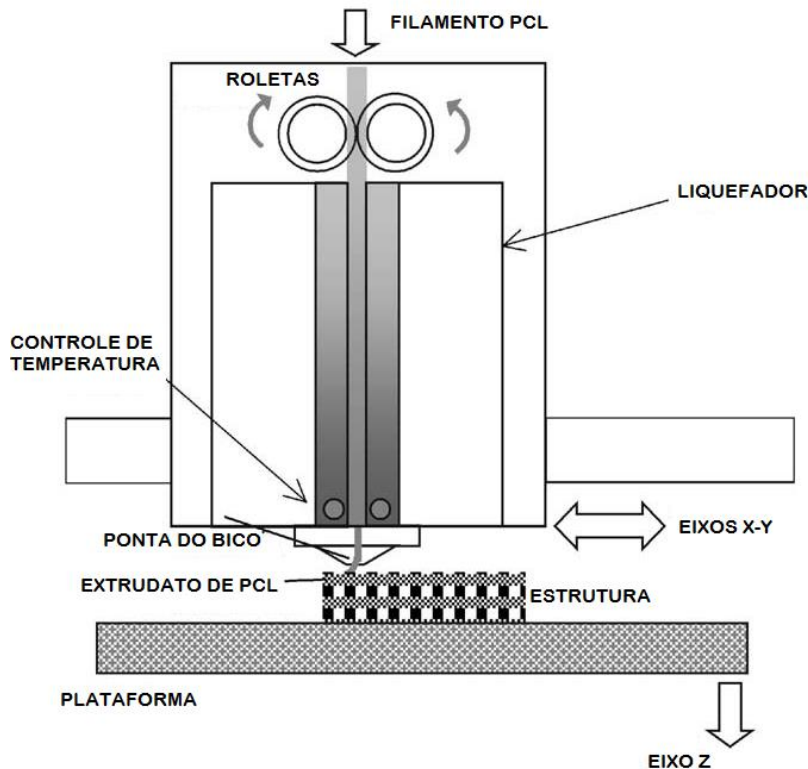
Tabela 1 – Descrição resumida dos tipos de impressão 3D.

Tipos de impressão	Descrição
Estereolitografia	Processo de base líquida que trata e solidifica ao contato da ultravioleta com a resina.
Impressão tridimensional	Pó em finas camadas + aglutinante.
Fusão seletiva a laser	Utiliza pó + laser CO ₂ para fundir as partículas.
Impressão em plotagem 3D	Deposição em micropontos ou microtiras, baixo custo e estabelecido na tecnologia adesiva e selante.
Modelagem por fusão e deposição	Figura 1.

FONTE: Autora.

Figura 1 – Esquema do processo de deposição FDM. O filamento atravessa o liquefador com o auxílio das roletas. Quando chega ao final no controle de temperatura, é expelido pela ponta do bico, que se orienta nos eixos X e Y para

formar a estrutura desejada, e depositado na plataforma que se locomove no eixo Z.



Fonte: ZEIN et al. (2002).

3.2.4. Sinterização/fusão seletiva a laser

Fusão seletiva a laser (SLM) de polímeros é uma tecnologia que permite a fabricação de peças complexas sem ferramentas ou moldes. Na SLM de polímeros, um material pulverizado e um laser de CO_2 são usados para, seletivamente, aquecer e fundir as partículas de plástico pulverizadas em uma camada completa. No primeiro passo, o pó é aplicado em uma câmara de construção que é pré-aquecida em uma temperatura entre a fusão e cristalização do polímero. Depois o laser de CO_2 , controlado pelo sistema de digitalização, aquece seletivamente a secção transversal do componente gerado para fundir as partículas em conjunto e produzir uma fusão homogênea. As partículas de pó ao redor da estrutura fundida permanecem livres na câmara de construção, podendo ser reutilizadas posteriormente. E então a câmara é abaixada na espessura de uma camada, usualmente 1 mm, e uma nova camada de pó é aplicada. Passo a passo o processo é repetido até que o componente seja completado. Após o processo de produção, toda a câmara

com o componente construído é esfriada lentamente (WUDY; DRUMMER; DREXLER, 2014).

3.2.5. Impressão em plotagem 3D/escrita direta

Semelhante a outros métodos SFF, o processo de plotagem 3D constrói objetos 3D em um desenho laminar por deposição controlada por computador em micropontos ou microtiras na superfície. A distribuição é realizada usando um dispensador descartável disponível no comércio com regimento de ar impulsionado de um ou dois cartuchos através de agulhas, extremidades cônicas ou escova de agulhas com diâmetro interior médio variando de 200 a 1.600 μm . No caso de sistemas de cartuchos duplos, bicos de mistura descartáveis fornecem uma mistura, livre de ar, como a resina combinada com um material endurecedor. Dispensadores são feitos de alumínio, aço inoxidável, polietileno ou polipropileno. Cilindros de metal e bicos podem ser aquecidos independentemente para processar sistemas de derretimento. Aquecimento individual do bico ou agulha, respectivamente, pode ser usado para alcançar a gelificação do pó de polímero dispersado no plastificante ou oligômeros reativos antes da tira ser depositada na superfície. Esse processo é particularmente útil quando utiliza sistemas de resina com baixa viscosidade (LANDERS; MULHAUPT, 2000).

Esse sistema de deposição é de baixo custo e bem estabelecido em tecnologia adesiva e selante. Na verdade, a maioria dos sistemas adesivos e selantes comercialmente disponíveis, incluindo derretimento, sistemas de um e dois componentes, assim como, pastas e plastificantes podem ser aplicados no processo de plotagem 3D (LANDERS; MULHAUPT, 2000).

3.3. Exemplos da atuação da impressora 3D na área médica

Nas últimas três décadas têm-se visto o surgimento de um empreendimento chamado engenharia de tecidos e medicina regenerativa, em que cientistas, engenheiros e físicos aplicam ferramentas de áreas variadas para construir substitutos biológicos que possam imitar tecidos para fins de diagnóstico e pesquisa e substituir (ou ajudar na regeneração) tecidos lesionados e comprometidos (BERTHIAUME; MAQUIRE; YARMUSH, 2011).

A impressão 3D está dirigindo grandes inovações em diversas áreas, tais como, engenharia, manufatura, arte, educação e medicina. Recentes avanços possibilitaram a impressão 3D de materiais biocompatíveis, como biopolímeros e fotopolímeros, e componentes de suporte em um complexo 3D de tecidos vivos funcionais. A bioimpressão 3D está sendo aplicada na medicina regenerativa visando a necessidade de tecidos e órgãos adequados para transplante. Comparada com a impressão que não utiliza material biológico, a bioimpressão envolve complexidade adicional, como a escolha dos materiais, tipos celulares, fatores de crescimento e diferenciação celular, desafios técnicos relacionados à sensibilidade de células vivas e construção de tecidos (MURPHY; ATALA, 2014).

Os tópicos a seguir exemplificarão algumas frentes dessa tecnologia de manufatura.

3.3.1. Impressão de instrumentos cirúrgicos

A NASA (*National Aeronautics and Space Administration*) desenvolveu um estudo para possibilitar procedimentos cirúrgicos em missões espaciais de longa duração, pois com os instrumentos utilizados em terra não provém uma capacidade cirúrgica completa por causa da massa, volume, habilidades, serviços auxiliares, e restrições e incertezas com relação às complicações cirúrgicas que possam ocorrer (WONG; PFAHNL, 2014).

O estudo procura determinar a viabilidade da impressão 3D de instrumentos cirúrgicos em termoplástico ABS (*acrylonitrile butadiene styrene*) na Terra. Os pesquisadores iniciaram o estudo em 3 etapas: testaram as propriedades materiais da impressão em ABS termoplástico com a técnica FDM (*Fused Deposition Modeling*) e aplicaram os achados no processo de manufatura e desenho dos instrumentos; mediram o tempo de fabricação dos instrumentos; e avaliaram, por uma simulação e com a ajuda de cirurgiões, a performance funcional de 10 projetos de instrumentos impressos em ABS termoplástico. Os 10 instrumentos (figura 2) modelados foram: prendedor de toalha, bastão de esponja, suporte de bisturi, pinça hemostática reta, pinça hemostática curvada, fórceps dentado de Adson, fórceps de tecido Debaquey, fórceps liso, grampo de tecido e grampo de ângulo reto. Esses instrumentos

foram selecionados porque possuem uma aplicabilidade variável em procedimentos cirúrgicos (WONG; PFAHNL, 2014).

Sua conclusão foi de que a impressão dos instrumentos em variadas orientações de deposição pode afetar seu funcionamento, melhorando sua eficiência e podendo diminuir o esforço exercido pelo profissional.

Figura 2 – Instrumentos cirúrgicos impressos 3D.



Fonte: WONG; PFAHNL (2014).

3.3.2. Impressão de órgãos

A impressão de órgãos é definida como tecnologia de impressão 3D de rápida prototipagem assistida por computador, baseada no uso de deposição camada por camada de células e/ou agregados de células dentro de um gel 3D com maturação sequencial da impressão construída dentro do tecido vivo ou órgão vascularizado e perfundido. Essa definição de impressão de órgãos inclui os vários diferentes desenhos de impressora e componentes do processo de deposição como, por exemplo, impressora baseada em jato de células, dispensador ou bioplotagem de células e diferentes tipos de hidrogel 3D (MIRONOV et al. 2003).

Antes de construir um órgão, precisa-se ter um modelo na forma de desenho computadorizado da peça a ser impressa. Isso pode ser definido como compatibilidade computacional da informação espacial sobre a localização das células no órgão 3D ou, em outras palavras, o endereço de cada célula ou componente extracelular do tecido ou órgão que deseja construir. Há várias maneiras possíveis de conseguir a informação relacionada

à anatomia, estrutura histológica, composição e topologia do órgão humano necessário para o desenho computadorizado. Alguns exemplos utilizados são a tomografia computadorizada e a ressonância magnética (REZENDE et al., 2015).

Um progresso na bioimagem clínica e ultrassom tornou possível discernir as características anatômicas brutas mesmo estando dentro do paciente. A vantagem dessa abordagem reside na capacidade de demonstrar a informação anatômica específica do paciente bem como de seus órgãos, sem mencionar o fato de que não precisa remover o órgão do indivíduo para examiná-lo. No entanto, a resolução dessa técnica ainda não alcançou o nível celular, ou seja, a composição tecidual e redistribuição celular não podem ser precisamente identificadas ainda, podendo concluir que esse método não está refinado o suficiente para ser utilizado no processo de impressão de órgãos (REZENDE et al., 2015).

Encontrar uma fonte de células clinicamente relevantes é um problema essencial para qualquer tecnologia da engenharia de tecido. Uma fonte de células ideais para engenharia de tecido precisa fornecer uma grande quantidade de células. Deve ter ou poderia ser possível transformar essa fonte pela diferenciação direta em uma variedade desejável de células que sejam fenótipo, tecido e órgão específicos. Finalmente, a fonte ideal deve ser autóloga, sem indução indesejável e efeito colateral desnecessário como a resposta imune, onde o sistema imunitário desenvolverá mecanismos eficazes para proteger o organismo de ataques dos agentes externos podendo provocar a rejeição de um transplante de qualquer um outro indivíduo que não seja geneticamente idêntico ao do receptor. No caso de bioimpressão de órgão, todos esses requisitos são ainda mais importantes porque, para imprimir um órgão humano, são necessárias várias células humanas, tanto em tipos quanto em quantidade, com fenótipos extremamente diversos. Para certos órgãos, precisa-se de uma grande quantidade de várias dezenas de diferentes fenótipos celulares (MIRONOV et al., 2013).

Outro problema ainda sem solução na impressão de órgãos é o seu desenho. A questão principal nesse contexto é se realmente deseja bioimprimir um órgão humano 100% autêntico ou apenas mais simplificado, mas com construções funcionais. Nessa fase de desenvolvimento da tecnologia de

impressão de órgãos é seguro situar que se deve, em primeiro lugar, tentar projetar uma versão simplificada, porém funcional do órgão humano real. Deve-se aprender a observar do ponto de vista da engenharia e identificar componentes funcionais que habilitam suas funções mais essenciais e basicamente ignorar outras estruturas anatômicas existentes e detalhes. No entanto, a história do desenvolvimento de próteses e órgãos artificiais indica fortemente que, de um ponto de vista clínico, é mais importante prover funcionalidade do que imitar anatômica e histologicamente os órgãos. Próteses vasculares e dentárias, tanto quanto válvulas cardíacas artificiais, são bons exemplos dessa aproximação. Os tecidos e órgãos humanos possuem diferentes níveis de complexidade. Há certos tecidos, como cartilagem, córnea, válvulas cardíacas que não passam por vascularização, fazendo deles os primeiros alvos para bioimpressão 3D (REZENDE et al., 2015).

3.3.3. Impressão de pele

A pele é o maior órgão do corpo humano e possui um papel vital em manter a homeostase, assim como, fornecer proteção contra o ambiente externo. A estrutura altamente complexa, hierárquica e estratificada da pele fornece uma barreira física para a entrada de xenobióticos dentro do corpo enquanto regula o transporte de água e pequenos metabólitos fora do corpo. Em casos de perda considerável de pele por lesões, torna-se indispensável a substituição da pele lesionada por meio de um enxerto para proteger o corpo da perda de água, assim como, minimizar o risco de infecção por patógenos oportunistas (LEE et al., 2014).

A engenharia de tecido promete ter uma alta eficiência quanto à produção da nova pele. Nesse contexto, resta o desafio de criar um preciso e complexo novo tecido composto por vários tipos de células que se arranjam em um específico padrão 3D. Além disso, as diferentes funções teciduais dependem fortemente de sua estrutura específica e suas células que são influenciadas por seus distintos microambientes. Por exemplo, a formação de vasos em uma pele equivalente cultivada *in vitro* é considerada dependente de interação direta de células endoteliais com fibroblastos e sua secreção de proteínas da matriz extracelular e fatores de crescimento. Biorreatores são utilizados para o cultivo *in vitro* de tecidos complexos oferecendo a

possibilidade de imitar e controlar o microambiente desejado (MICHAEL et al., 2013).

Uma solução para o problema de criação de tecidos complexos em 3D pode ser o uso de LaBP (*laser-assisted bioprinting*). Ele oferece a possibilidade de produzir um específico molde 2D em alta definição, assim como, em padrão 3D, incorporando diferentes tipos de células. A característica de sobrevivência da célula quando é transferida sem sofrer danos e alterações celulares fenotípicas é o principal pré-requisito para o uso de LaBP na engenharia de tecido. Comumente, o termo impressão celular ou simplesmente bioimpressão são utilizados. No avanço do teste *in vivo* da pele substituta produzida, pode-se mostrar a formação tecidual e contato célula-célula funcional correspondendo ao tecido 3D construído *in vitro* (MICHAEL et al., 2013).

4. ENGENHARIA DE TECIDO: POLÍMEROS BIOREABSORVÍVEIS

Engenharia de tecido, a ciência e engenharia da criação funcional de tecidos e órgãos para transplante, integra uma variedade de disciplinas científicas para produzir “peças de reposição” fisiológicas para o desenvolvimento de substitutos viáveis que restaura, conserva ou aprimora a função dos tecidos humanos. O princípio da engenharia de tecido é que um tecido pode ser isolado do paciente, expandido em uma cultura tecidual e gerado em um suporte preparado a partir de um material de construção específico para formar o suporte guia do tecido tridimensional. A construção pode então ser enxertada no mesmo paciente para funcionar como um tecido substituto. Vasos sanguíneos se anexam ao tecido novo, o suporte dissolve e o tecido recentemente formado eventualmente funde-se com o que está em sua volta. A tecnologia desenvolvida nessa engenharia tem sido usada para criar vários tecidos análogos incluindo pele, cartilagem, osso, fígado, nervo e vasos (SUN; LAL, 2002).

A estrutura ideal é uma estrutura temporária, que irá degradar com o tempo enquanto permite a regeneração do tecido para que ocupe seu lugar. Essas estruturas costumam ser construídas a partir de biomateriais que, além de fornecer um suporte estrutural tridimensional adequado, pode fornecer sinais biológicos e mecânicos para induzir o crescimento e diferenciação celular. Nesse sentido, o biomaterial ideal deve lembrar a forma e atividade da

matriz extracelular (MEC) que suporta o crescimento das células *in vivo*, tais como, polímero à base de ácido lático, glicólico e o hidrogel. A importância de imitar a MEC não deve ser minimizada. Nas últimas décadas, isso se tornou cada vez mais evidente que ela desempenha um papel fundamental na viabilidade e funcionalidade das células, tecidos e órgãos. Deste modo, um conhecimento aprofundado a respeito da relação entre a MEC e as células irá facilitar a fabricação de melhores estruturas (KATARI; PELOSO; ORLANDO, 2014).

Polímeros biodegradáveis são polímeros nos quais sua degradação resulta da atividade de microrganismos de maneira natural como bactérias, fungos e algas, podendo ser absorvidos em semanas ou meses sob efeito de circunstâncias favoráveis de biodegradação. Podem ser feitos com matérias-primas de fontes renováveis como celulose, milho, cana-de-açúcar, batata ou sintetizados por bactérias por meio de moléculas como, por exemplo, ácido butírico ou ácido valérico, assim como, pode ter uma derivação mais complexo como quitina, quitosina ou proteínas colágenas (BRITO et al., 2011).

Materiais poliméricos podem ser divididos em 2 grupos. O primeiro grupo corresponde àqueles suportes permanentes como as próteses. Em contraste, o segundo grupo é usado para auxílio temporário, que é necessário apenas por um período limitado de tempo e é baseado na capacidade de autoreparo dos sistemas vivos. Polímeros degradáveis são de grande interesse para aplicações terapêuticas temporárias como fechamento de feridas, reparo e regeneração tecidual e administração de fármacos (LI, 1999).

Segundo Vert et al. (1992), o termo "bioabsorvível" será utilizado para referir-se a materiais poliméricos sólidos ou dispositivos que podem se dissolver em fluidos corporais sem nenhuma clivagem da cadeia polimérica ou diminuição da massa molecular. Isso está de acordo com o significado do fenômeno absorção na físico-química. O polímero "Biodegradável" será utilizado para dispositivos poliméricos sólidos que se quebram na degradação macromolecular com dispersão em um corpo animal, mas sem comprovação de sua eliminação do corpo. Em contraste, o polímero "bioreabsorvível" será utilizado para materiais sólidos que podem se degradar e serem reabsorvidos *in vivo*. Por exemplo, materiais que são eliminados pelas vias bioquímicas e

fisiológicas naturais ou por causa da filtração simples da degradação por produtos ou da metabolização.

A bioreabsorção é assim um conceito no qual reflete a eliminação total do material inicial externo e da degradação por produtos sem efeitos colaterais. O uso da palavra “bioerosível” será usado exclusivamente em referência à degradação da superfície de acordo com o significado usual de erosão. O prefixo “bio” será assim considerado como reflexo do fenômeno que resulta do contato com elementos ativos como tecidos, células ou fluidos. A água no fluido corporal e enzimas serão ambas consideradas como elementos biológicos capazes de degradar macromoléculas independente do mecanismo que ocorrerá a degradação. Em outras palavras, biodegradação será utilizada para ambas as degradações *in vivo*, enzimática e não enzimática, ou pela atividade celular em culturas de células (VERT et al. 1992).

Usualmente, para que haja uma boa interação polímero-célula é preciso estabelecer a adesão celular ao substrato. Apesar de que o substrato não precise, necessariamente, apresentar características similares às da MEC para que aconteça a adesão celular, a semelhança físico-química é esperada quando o foco é promover a diferenciação celular ou para que ocorra uma melhor interação de um determinado polímero no sítio de implantação. Dessa maneira, atualmente, a produção de polímeros busca apresentar características físico-químicas e mecânicas, tais como, o balanço hidrofílico/hidrofóbico adequado, distribuição das cargas elétricas, rigidez, elasticidade e resistência e uma maior aproximação possível dos tecidos nos quais pretendem ser implantados. Há uma relação entre a adesão e a hidrofiliabilidade celular. Em determinados parâmetros, substratos com uma maior hidrofiliabilidade tendem a suportar uma interação celular melhor. Sendo assim, a adesão é extremamente importante para a ciência dos biomateriais pois somente depois da adesão que as células iniciam o processo de espalhamento, divisão e produção de uma nova matriz extracelular. Esse processo de espalhamento é complexo, envolvendo modificações na morfologia da célula devido às alterações no citoesqueleto, criando uma interação melhor com o substrato (JUNIOR; WADA, 2007).

No primeiro passo a ser dado para a reconstrução de um tecido ou um órgão, a escolha do suporte para as células é muito importante. Na escolha,

tem relevância o tipo, local da lesão e sua extensão, podendo seguir duas estratégias de aplicação, basicamente, quando o suporte é feito com polímeros bioreabsorvíveis (BARBANTI; ZAVAGLIA; DUEK, 2005) e o suporte deve apresentar, principalmente, as seguintes características: ser biocompatível e bioreabsorvível com degradação controlável e velocidade de reabsorção compatível com o crescimento *in vitro* e/ou *in vivo* da célula/tecido; ter uma superfície química adequada para a ligação celular, proliferação e diferenciação; ser tridimensional e altamente poroso com uma rede de poros interconectados para o crescimento celular, o fluxo de transporte de nutrientes e resíduos metabólicos; ter propriedades mecânicas que coincidem com aquelas dos tecidos que se situam no local do transplante (HUTMACHER, 2000).

Na primeira estratégia, o desenvolvimento do material polimérico é feito de forma que dê suporte físico e mecânico às células, do momento em que é feita a inoculação até a reimplantação no organismo do hospedeiro. O implante da associação entre o polímero e as células ocorre com o uso de um tecido prematuro formado sendo o polímero remodelado pela degradação *in vivo* proporcionalmente ao crescimento celular e a disponibilização mecânica. A função do polímero é oferecer o suporte necessário para o crescimento das células e representar mecânica e estruturalmente o tecido original até que seja formado o novo tecido e aconteça sua reabsorção completa. Na segunda estratégia, o implante é feito com o tecido maduro já formado. O suporte polimérico é confeccionado com adequações nas propriedades mecânicas e no tempo de degradação para a inoculação celular até a inserção em um biorreator, onde é formado o tecido maduro. Nesta fase, as células inoculadas multiplicam-se e secretam MEC enquanto *in vitro*, simultaneamente, o polímero é degradado e reabsorvido gradativamente, liberando espaço para a proliferação celular e a formação do tecido no biorreator. Somente após a formação completa do tecido é que será feito o implante no organismo (BARBANTI; ZAVAGLIA; DUEK, 2005).

Existem muitas opções de polímeros a serem utilizados, algumas delas são os poli(ácido glicólico), poli(ácido lático) e o hidrogel. O poli(ácido glicólico) - *poly(glicolic acid)* - *PGA* - é um material termoplástico rígido com alta cristalinidade. A temperatura de transição do cristal e fusão do PGA é de 36 e

225 °C, respectivamente. Devido à alta cristalinidade, o PGA não é solúvel em muitos solventes orgânicos, e as exceções são solventes orgânicos fluorados como hexafluoroisopropanol. Suportes porosos e espumas podem ser fabricados com PGA porém as propriedades e características de degradação são afetadas pelo tipo da técnica de processamento. Fusão de solvente, método de filtração especial e moldagem por compressão também são utilizados para fabricar implantes baseados em PGA. O poli(ácido lático) - *poly(lactic acid)* – PLA – é mais hidrofóbico e mais resistente ao ataque hidrolítico que o PGA (GUNATILLAKE; ADHIKARI, 2003). Esse é o mais utilizado na produção de implantes estruturais pois apresenta ótimas propriedades mecânicas, é altamente biocompatível e seus produtos de degradação são eliminados facilmente em razão do ácido lático ser seu monômero e estar presente no metabolismo naturalmente, sendo a transformação em CO₂ e água. As formas mais utilizadas de PLA na medicina são o poli(L-ácido lático), PLLA, que possui alta resistência mecânica e degradação prolongada, e o poli(DL-ácido lático), PDLLA, que possui uma resistência mecânica menor e degradação mais rápida. Dentre essas duas formas, o PLLA é a melhor escolha nas aplicações estruturais devido à alta resistência e menor deformação à tensão (SIMÕES; EINLOFT; PEZZIN, 2010).

Tabela 2 – Breve resumo das características dos polímeros PGA e PLA.

CARACTERÍSTICAS		
	PGA	PLA
Nome	Poli(ácido glicólico)	Poli(ácido lático)
Temp. fusão (°C)	225-230	173-178
Temp. de transição vítrea (°C)	35-40	60-65
Produto de degradação	Ácido glicólico	Ácido lático
Solubilidade	Não solúvel em muitos solventes orgânicos	Hidrofóbico

FONTE: Autora.

Como uma outra alternativa, há uma variedade de hidrogéis, uma classe de materiais poliméricos altamente hidratados, também sendo utilizados para a confecção de suportes. Eles são compostos por cadeias poliméricas hidrofóbicas que têm procedência tanto sintética quanto natural. A integridade

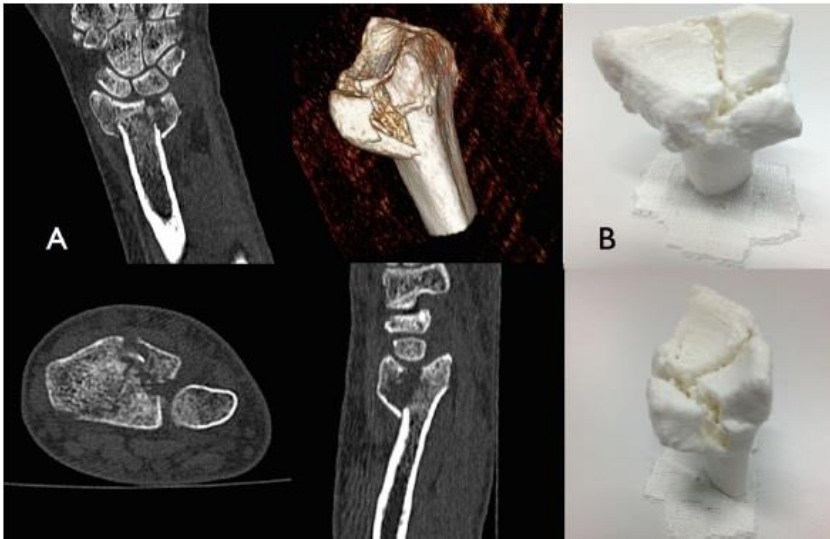
estrutural depende de ligações cruzadas formadas entre cadeias de polímeros através das várias ligações químicas e interações físicas. Hidrogéis usados nessas aplicações são tipicamente degradáveis, podem ser processados sob condições relativamente amenas, tem propriedades mecânicas e estruturais similares a muitos tecidos e a MEC e podem ser administrados de uma maneira minimamente invasiva. Alguns exemplos de materiais sintéticos incluem o poli(etileno glicol) (PEG), álcool polivinílico (PVA), poli(ácido acrílico) (PAA) e polipeptídeos (DRURY; MOONEY, 2003).

O processo de degradação *in vitro* de polímeros bioreabsorvíveis mostra ser um mecanismo heterogêneo na extensão do material. Dentre os produtos obtidos da hidrólise das ligações ésteres, os terminais ácidos presentes catalisam a reação de degradação. A bioreabsorção dos polímeros pelo organismo acontece quando a biodegradação gera produtos e subprodutos com características de metabólitos orgânicos, especialmente os ácidos presentes no ciclo de Krebs. Ao final da hidrólise do suporte, a degradação continua com o processo de oxidação do ácido láctico, no caso do PLA, e conversão do PGA em glicina que, ao final, são convertidos em ácido pirúvico. Com a presença do acetil co-A, acontece a liberação de CO₂ acarretando sua decomposição em citrato. O citrato será inserido no ciclo de Krebs e sua eliminação poderá ser feita pela da urina e da respiração (BARBANTI; ZAVAGLIA; DUEK, 2005).

5. INTERAÇÃO DA TÉCNICA COM O DIAGNÓSTICO POR IMAGEM: EXPOSIÇÃO DE CASO

Um estudo de caso foi feito de novembro a junho de 2015 com 40 pacientes selecionados que possuíam uma fratura no rádio distal elegível para cirurgia por terem um deslocamento de fragmentos e instabilidade. Um *scanner* de tomografia computadorizada (TC) em todos os pacientes para estudar o padrão da fratura. Os cortes obtidos foram carregados no Osirix Viewer Software, processado para uma superfície modelo do rádio fraturado e finalmente exportado para o arquivo “.STL”, usado na prototipagem rápida. O arquivo foi analisado e preparado para imprimir com um software 3D. Após 3-4 horas do *scan* de TC, o modelo feito com material ABS estava pronto (figura 3).

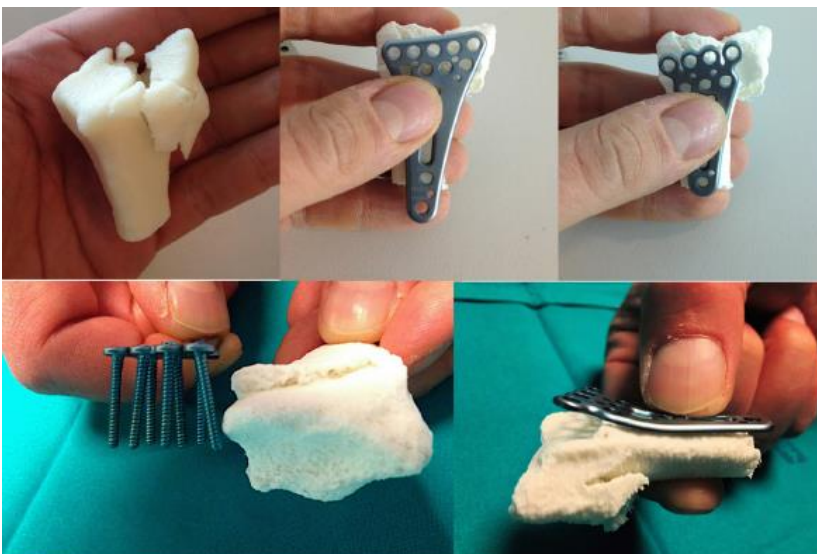
Figura 3 – Reconstrução multiplanar da TC e modelo 3D em “.STL” (A). Modelo 3D impresso (B).



FONTE: BIZZOTO et al. (2016).

O osso fraturado impresso foi avaliado pelos cirurgiões e usado para o planejamento do pré-operatório e seleção da abordagem cirúrgica e para a colocação da ferramenta osteossintética, avaliando a localização ideal e orientação para o posicionamento do parafuso (figura 4).

Figura 4 – Planejamento cirúrgico: colocação da ferramenta e checagem da localização ideal dos parafusos e orientação no modelo 3D impresso.



FONTE: BIZZOTO et al. (2016).

Posteriormente, as impressões foram utilizadas para ilustrar aos pacientes a morfologia da fratura e a técnica cirúrgica. Os pacientes demonstraram uma apreciação entusiástica em relação ao uso da tecnologia 3D e ela causou uma melhora substancial na compreensão da fratura antes e depois de ver o modelo impresso 3D. Os cirurgiões consideraram mais benéfico o uso do modelo para fraturas nas articulações com lacunas articulares ou um desnivelamento maior ou igual 2 mm, ou com padrão de multifragmentário. Para fratura simples e metafisária, os moldes não interferiram em nenhum parâmetro (BIZZOTO et al., 2016).

Durante o estudo não foi notada alguma mudança nas decisões cirúrgicas e na avaliação da lesão. Adicionalmente, a possibilidade de selecionar a ferramenta no pré-operatório foi apreciada pelos cirurgiões, assim como, a redução do tempo durante a cirurgia (maior ou igual a 1 minuto) e do custo de esterilização. Considerando a tendência geral de reduzir os custos com o cuidado da saúde e da crescente tendência dos kits de uso único estéreis embalados para cirurgias-padrão específicas, a impressão 3D pode abrir oportunidades adicionais (BIZZOTO et al., 2016).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A impressão 3D já vem sendo utilizada há décadas por diversas empresas para seus devidos fins. Empresas automobilísticas utilizam impressoras 3D para montagem de protótipos, quando há a necessidade de tirar o projeto da planta. Um processo capaz de reproduzir peças complexas e componentes que demandariam horas de trabalho pesado e recursos manuais na produção de pequenas peças nas quais seriam necessários meses para que chegassem na montadora.

Muitas ideias se revelaram após o surgimento da impressora e então pequenas empresas surgiram através dessa tecnologia, produzindo sapatos, roupas, acessórios, brinquedos e até escovas de dente. Objetos utilizados no dia a dia em simples comandos de um programa, personalizados à maneira do proprietário.

A utilização de bioimpressoras ainda é uma área em ascensão sendo que os estudos estão avançados, porém o alcance total dessa tecnologia está muito distante. Apesar de ser algo que já vem sendo pesquisado há mais de 20

anos, com todo o conhecimento obtido, a ideia de utilização é o que não falta. As conquistas obtidas até então ainda não são capazes de executar um órgão funcional, por exemplo, mas são suficientes para pesquisas científicas.

Como os órgãos ainda não são viáveis para transplantes, eles podem ser explorados na utilização para fins educativos, permitindo que estudantes sejam melhor preparados antes de ingressarem em suas profissões e que não sejam surpreendidos por falta de preparo, como no caso de estudantes que terão sua especialização em cirurgias. O uso do material impresso pode auxiliá-lo no treino de habilidades necessárias para sua formação. Uma outra possível utilização é no pré-operatório, onde o profissional irá adquirir o conhecimento da patologia previamente, podendo fazer a escolha do método cirúrgico, dos materiais que serão utilizados e qualquer informação extra que seja possível adquirir, seja ela a localização ou real extensão e formato. Atualmente já se utiliza para testes de medicamentos, fazendo uma possível análise de como o organismo reagiria com cada dose, e isso é extremamente importante, pois assim os testes necessários para a aprovação de um medicamento poderiam ser reduzidos, levando o medicamento mais rapidamente para as prateleiras.

Agora imagina-se o seguinte: futuramente, com maior domínio da tecnologia, os órgãos impressos se tornarão viáveis para transplantes e diminuirá substancialmente a longa fila de espera para receber um órgão. Quando a obtenção da impressora for acessível, o custo será compensado com o benefício de imprimir uma prótese infantil, por exemplo, em casa e, assim que for crescendo, poderia imprimir uma outra adaptada e personalizada para a criança.

A utilização dessa tecnologia já é viável para implantes em casos de reconstruções faciais e auriculares, para o uso de polímeros bioreabsorvíveis em estruturas simples que auxiliam em cirurgias, como os fios de sutura, a base para se fazer um enxerto de pele, entre outros. Mais estudos nessa área serão sempre necessários para que seja uma área sempre em expansão, com novos conhecimentos a cada estudo e novas possibilidades a cada criação.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARBANTINI, S., ZAVAGLIA, C., DUEK, E. Polímeros bioreabsorvíveis na engenharia de tecidos. **Polímeros: ciência e tecnologia**. São Carlos, v. 15, n. 1, p. 13-21, jan. 2005.

BERTHIAUME, F., MAGUIRE, T., YARMUSH, M. Tissue engineering and regenerative medicine: history, progress, and challenges. **Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering**, Berkeley, v. 2, p. 403-430, jul. 2011.

BIZZOTO et al. 3D printed models of distal radius fractures. **Injury**. Amsterdam, v. 47, n. 4, p. 976-978, abr. 2016.

BRITO et al. Biopolímeros, polímeros biodegradáveis e polímeros verdes. **Revista eletrônica de materiais e processos**. Campina Grande, v. 6, n. 2, p. 127-139, maio 2011.

CHIA, H., WU, B. Recent advances in 3D printing of biomaterials. **Journal of biological engineering**, London, v. 9, n. 4, mar. 2015.

CIMA et al. Computer-derived microstructures by 3D printing: bio- and structural materials. Disponível em: <<http://sffsymposium.engr.utexas.edu/Manuscripts/1994/1994-19-Cima.pdf>>. Acesso em: 18 maio 2016.

DRURY, J., MOONEY, D. Hydrogels for tissue engineering: scaffold design variables and applications. **Biomaterials**. Guilford, v. 24, n. 24, p. 4337-4351, nov. 2003.

GROSS et al. Evaluation of 3D printing and its potential impact on biotechnology and the chemical sciences. **Analytical chemistry**, Washington, v. 86, n. 7, p. 3240-3253, jan. 2014.

GUNATILLAKE, P., ADHIKARI, E. Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering. **European cells and materials**. Davos, v. 5, n.1, p 1-16, jan. 2003.

HUTMACHER, D. Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. **Biomaterials**. Guilford, v.21, n. 24, p. 2529-2543, dec. 2000.

JUNIOR, A., WADA, M. Polímeros biorreabsorvíveis como substrato para cultura de células e engenharia tecidual. **Polímeros: ciência e tecnologia**. São Carlos, v. 17, n. 4, p. 308-317, out. 2007.

KATARI, R., PELOSO, A., ORLANDO, G. Tissue engineering. **Advances in surgery**. Amsterdam, v. 48, n. 1, p. 137-154, set. 2014.

LANDERS, R., MULHAUPT, R. Desktop manufacturing of complex objects, prototypes and biomedical scaffolds by means of computer-assisted design combined with computer-guided 3D plotting of polymers and reactive oligomers. **Macromolecular – Materials and Engineering**, Weinheim, v. 282, n. 1, p. 17–21, oct. 2000.

LEE, V. et al. Design and fabrication of human skin by three-dimensional bioprinting. **Tissue Engineering Part C: Methods**, Troy, v. 20, n. 6, p. 473-484, jun. 2014.

LI et al. 3D-printed biopolymers for tissue engineering application. **International journal of polymer science**. Cairo, v. 2014, article ID 829145, p. 1-13, 2014.

LI, S. Hydrolytic degradation characteristics of aliphatic polyesters derived from lactic and glycolic acids. **Journal of biomedical materials research**. Hoboken, v. 48, n. 4, p. 342-353, nov. 1999.

LIPSON, H. Frontiers in additive manufacturing: the shape of things to come. **The Bridge**, Washington, DC, v. 42, n. 1, p. 5-12, spring 2012.

MICHAEL, S. et al. Tissue engineering skin substitutes created by laser-assisted bioprinting form skin-like structures in the dorsal skin fold chamber in mice. **Plos One**, São Francisco, v. 8, n. 3, p. 1-12, mar. 2013.

MIRONOV, V. et al. Organ printing: computer-aided jet-based 3D tissue engineering. **Trends in Biotechnology**, Amsterdam, v. 21, n. 4, p. 157-161, apr. 2003.

MIRONOV, V. et al. Virtual biofabrication line. In: 6th IFAC Conference on Management and Control of Production and Logistic, v. 46, n. 24, 2013, Fortaleza. **IFAC proceedings volumes**. Fortaleza, 2013. Online.

MURPHY, S., ATALA, A. 3D bioprinting of tissues and organs. **Nature biotechnology**, New York, v. 32, n. 8, p. 773-785, aug. 2014.

REZENDE, R. et al. Organ printing as an information technology. **Procedia Engineering**, Amsterdam, v. 110, p. 151-158, jul. 2015.

ROTHER, E. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 20, n. 2, abr. 2007.

SANDLER, N. et al. Towards fabrication of 3D printed medical devices to prevent biofilm formation. **International Journal of Pharmaceutics**, Londres, V. 459, n. 1-2, p 62-64, jan. 2014.

SIMÕES, M., EINLOFT, S., PEZZIN, A. Degradação in vitro de implante biorreabsorvível em poli(L-Lactide) para artrodese de coluna lombar. **Jornal brasileiro de neurocirurgia**. Curitiba, v. 21, n. 4, p. 208-214, out, 2010.

SUN, W., LAL, P. Recent development on computer aided tissue engineering – a review. **Computer methods and programs in biomedicine**. Amsterdam, v. 67, n. 2, p. 87-103, fev. 2002.

VERT et al. Bioresorbability and biocompatibility of aliphatic polyesters. **Journal of materials science: materials in medicine**. London, v. 3, n. 6, p. 432-446, nov. 1992.

WONG, K., HERNANDEZ, A. A review of additive manufacturing. **ISRN Mechanical Engineering**, Florida, v. 2012, article ID 208760, 10 p., jun. 2012.

WONG, J., PFAHNL, A. 3D printing of surgical instruments for long-duration space missions. **Aviation, Space, and Environmental Medicine**, Alexandria, v. 85, n. 7, p. 758-763, jul. 2014.

WUDY, K., DRUMMER, D., DREXLER, M. Characterization of polymer materials and powders for selective laser melting. Disponível em <<http://scitation.aip.org/content/aip/proceeding/aipcp/10.1063/1.4873875>>. Acesso em: 22 maio 2016.

ZEIN et al. Fused deposition modeling of novel scaffold architectures for tissue engineering applications. **Biomaterials**, Guilford, v. 23, n. 4, p. 1169-1185, fev. 2002.