

BIOIMPRESSÃO 3D COMO INOVAÇÃO NA SAÚDE HUMANA

3D BIOPRINTING AS AN INNOVATION IN HUMAN HEALTH

João Pedro Rodrigues Santos¹

Alessandra Borges Sanches de Oliveira²

RESUMO

A impressão 3D, ou prototipagem rápida como era conhecida, foi criada na década de 80 pelo engenheiro Charles (“Chuck”) Hull. Atualmente diversos pesquisadores da área de saúde têm pesquisado sobre o uso dessa tecnologia voltada a saúde humana. A bioimpressão 3D, como é conhecida, corresponde a um conjunto de técnicas que consiste no posicionamento exato camada por camada de materiais biológicos, biotinas e andaimes vivos, bem como o controle espacial da colocação de componentes funcionais, tornando este um dos processos mais complexos. Atualmente devido a diversos fatores como a falta de doadores suficientes, falha na sinalização de óbitos por morte cerebral, erros na captação de órgãos, reações imunológicas que levam a rejeição do tecido ou órgão transplantado, o tratamento por meio da substituição de órgãos e tecidos do paciente pode tornar-se ineficaz. Essa tecnologia em desenvolvimento vem sendo estudada em diversas áreas das ciências médicas principalmente na impressão de tecidos e órgãos funcionais para transplante, próteses, modelos anatômicos para estudo cirúrgico, no desenvolvimento de fármacos dentre outros. Apesar disso ainda existem obstáculos a serem superados principalmente no que se diz respeito aos materiais utilizados para o desenvolvimento das peças bioimpressas, no entanto, espera-se que com os avanços tecnológicos essa tecnologia possa ser totalmente e amplamente aplicada na saúde. Para o desenvolvimento desse artigo foi realizada uma revisão bibliográfica explicativa de caráter qualitativo utilizando trabalhos que abordam as aplicações, sistemas e métodos de bioimpressão, suas principais dificuldades e aspectos futuros com relação a essa linha de pesquisa, a partir de um recorte temporal de 20 anos (2002 a 2022). A bioimpressão 3D direcionada a saúde humana é promissora embora, necessite de diversos ajustes, para sua aplicabilidade de maneira abrangente.

Palavras-chave: Bioimpressão 3D. Biomateriais. Bioimpressão 3D de órgãos. Bioimpressão 3D e materiais. Transplante de órgãos e softwares.

ABSTRACT

3D printing, or rapid prototyping as it was known, was created in the 1980s by engineer Charles (“Chuck”) Hull. Currently, several researchers in the health area have researched the use of this technology aimed at human health. 3D bioprinting, as it is known, corresponds to a set of techniques that consists of the exact layer-by-layer positioning of biological materials, biotins and living scaffolds, as well as the spatial control of the placement of functional components, making this one of the most complex processes. Currently due to several factors such as lack of sufficient donors, failure in signaling deaths due to brain death, errors in organ procurement, immunological reactions that lead to rejection of the transplanted tissue or organ, treatment through the replacement of organs and tissues from the patient may become ineffective. This developing technology has been studied in several areas of medical science, mainly in the printing of tissues and functional organs for transplantation, prostheses, anatomical models for surgical study, in the development of drugs, among others. Despite this, there are still obstacles to be overcome, especially with regard to the materials used for the development of bioprinted parts, however, it is expected that with technological advances this technology can be fully and widely applied in health. For the development of this article, a bibliographic review was carried out using works that address the applications, systems and methods of bioprinting, its main difficulties and future aspects in relation to this line of research.

Keywords: 3D bioprinting. Biomaterials. 3D organ bioprinting. 3D bioprinting and materials. Organ transplantation and software.

¹Graduado em Biomedicina pela Faculdade Madre Thais – Av. Tancredo Neves, S/N São Francisco - Ilhéus – BA CEP: 45.655-120- jaumapp0@gmail.com

²Docente do Curso de Biomedicina da Faculdade Madre Thais

1 INTRODUÇÃO

O corpo humano possui impressionantes mecanismos de regeneração que o ajudam a se recuperar de diversos tipos de traumas ou condições danosas, no entanto, essa capacidade regenerativa é limitada por fatores hormonais de crescimento, diferenciação celular, tipo de tecido e tamanho físico (PANJA, et al. 2022). Quando o extremo da condição de dano é atingindo são necessárias intervenções médicas que possam fazer esse papel de reestruturação do corpo. Esses procedimentos incluem os transplantes de tecidos e órgãos, porém, é de conhecimento geral que inúmeros pacientes morrem na fila de transplante todos os anos devido à escassez de doadores, a falta de notificação de morte encefálica e falhas na manutenção dos órgãos para a captação (MENDES, et al. 2012). Ademais, pacientes transplantados tem a sua qualidade de vida reduzida devido o uso de medicações imunossupressoras que os deixam susceptíveis a diversos tipos de doenças infecciosas (PANJA, et al. 2022).

No que se diz respeito a inovação médica, no tratamento e no estudo de doenças, ainda são realizados inúmeros testes em animais como forma de se compreender a fisiopatologia e eficácia de técnicas e fármacos usados como terapia para uma determinada patologia. Nesse sentido, tem se levantado diversas discussões éticas a respeito dessas práticas e dos direitos animais. (CUI et al., 2018; MATOZINHOS, et al., 2017)

Desse modo, diversos pesquisadores da área médica têm estudado e pesquisado a respeito da bioimpressão 3D, que copleende um conjunto de técnicas onde se realiza o posicionamento exato camada por camada de materiais biológicos, biotinas e andaimos vivos, bem como o controle espacial da colocação de componentes funcionais, tornando este um dos processos mais complexos (PANJA et al, 2022).

O estudo dessas técnicas possibilita diversas aplicações na área da saúde como: simulação de tecido para desenvolvimento de medicamentos, teste de toxicidade de drogas, engenharia de tecidos para medicina regenerativa, dispositivos médicos protéticos e transplante de órgãos. As técnicas aplicadas visam a biocompatibilidade e a compatibilidade imunológica entre o tecido ou órgão transplantado e o paciente receptor (PANJA et al, 2022).

Mesmo não sendo muito conhecida, existem diversos estudos de casos utilizando a bioimpressão 3D e relatando seus resultados positivos e promissores. Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo descrever os processos de bioimpressão 3D, materiais e sistemas de impressão bem como as aplicações na área de saúde dando enfoque nas aplicações dessa técnica no tratamento de transplante nos casos de doenças cardiopulmonares. (MENDES, et al. 2012)

O uso da tecnologia de impressão 3D para imprimir órgãos e tecidos humanos a partir de biomateriais sintéticos e/ou naturais com alta biocompatibilidade e imunocompatibilidade é uma alternativa viável ao transplante convencional. Ademais a escassez de doadores, questões imunológicas que levam a rejeição do órgão ou tecido transplantado e o uso de imunossuppressores afim de evitar a rejeição do órgão são os principais fatores que levam os pesquisadores a procurarem alternativas para o tratamento de patologias que necessitem de aloenxerto. Nesse sentido a bioimpressão é uma opção eficaz e oferece benefícios quando comparada ao transplante convencional. No entanto, essa tecnologia possui um alto custo com material, maquinário e profissionais especializados dificultando a acessibilidade à mesma.

O presente trabalho tem como objetivo discorrer sobre as técnicas, materiais, *softwares* e aplicações da bioimpressão 3D dando enfoque nos usos para o tratamento de patologias cardiopulmonares. Abordando especificamente o conceito de impressão 3D e bioimpressão 3D, os principais materiais utilizados na bioimpressão 3D, as principais técnicas utilizadas, expondo as aplicações dessa tecnologia na área de saúde com enfoque no sistema cardiorrespiratório e ainda abordar o papel do profissional biomédico na bioimpressão 3D.

Esse trabalho é interessante por discutir novas informações da área de saúde a respeito das novas tecnologias utilizadas e desenvolvidas no campo da bioimpressão 3D, não apenas para o tratamento de doenças através de transplantes de tecidos e órgãos impressos, mas também como uma ferramenta de pesquisa nas áreas cirúrgicas, farmacêutica e biomédica para o avanço nos estudos de patologias, ação e eficácia de fármacos e a própria anatomia e fisiologia humana.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica explicativa de caráter qualitativo sobre bioimpressão 3D com o objetivo de discutir acerca das aplicações dessa tecnologia na área de saúde, técnicas de impressão e materiais utilizados. O levantamento foi realizado com os termos “bioimpressão 3D”, “bioprinting 3D” “biomateriais”, “bioimpressão 3D de órgãos”, “bioimpressão 3D and materiais”, “transplante de órgãos” e “bioimpressão 3D and softwares”.

A busca incluiu publicações em português e inglês com um recorte temporal de 20 anos (2002 a 2022). Foram utilizados os bancos de dados para a seleção dos artigos U. S. National Library of Medicine (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Nacional em Saúde e Google Acadêmico.

O levantamento inicial dos artigos foi realizado com a seleção crítica dos títulos, análise de resumos e leitura completa dos artigos previamente selecionados, os artigos foram selecionados seguindo critérios quanto a originalidade, relevância para a proposta do trabalho e rigor científico de forma arbitrária. A seleção dos trabalhos nos repositórios virtuais seguiram métodos sistemáticos de busca. No total foram selecionados vinte e seis artigos científicos usando esse método, também foram utilizados livro de anatomia e fisiologia humana bem como a CRBM afim de complementar este trabalho.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

A bioimpressão 3D é uma das linhas de pesquisa com maior potencial de revolução na área de saúde, essa nova tecnologia em estudo atende diversos campos dentro das ciências medicas, biomédicas e farmacêutica. De modo geral essa tecnologia corresponde a um processo de construção de uma estrutura biológica funcional que seja quase ou totalmente compatível com as estruturas do paciente e não apenas na estrutura em si, mas também a toda a parte celular e a sua matriz, vascularização, imunocompatibilidade. Para tanto são utilizadas varias técnicas e diversos tipos de biomateriais afim de se conseguir essas características para os bioimpressos (DEY, OZBOLAT., 2020; FONTE, MARCOMINI., 2020).

Atualmente essa tecnologia tem sido muito pesquisada para fabricação de tecidos e estruturas cardíacas como por exemplo as válvulas cardíacas para substituição. Além desse tecido a segunda maior linha de estudo é a respeito do sistema respiratório para substituição das suas extruturas em casos de terapêutica de aloenxerto, principalmente dos órgãos do sistema respiratório inferior (HOCKADAY, et al., 2014; KANG, et al., 2017; LUTOLF, HUBBELL, 2005; WANG, et al 2002).

Os profissionais atuantes dessa linha de pesquisa necessitam de um amplo conhecimento nas áreas biologia molecular, citologia, histologia, fisiologia e anatomia humana além dos conhecimentos técnicos que evolve sistemas de softawers e bioinformática. Outras linhas de pesquisa além da fabricação de tecidos e órgãos é a utilização dessa tecnologia para estudo e desenvolvimento de novos fármacos além de produzir novas maneiras de transporte de medicações já existentes no intuito de aumentar a sua especificidade e eficácia. Ademais o estudo de patógenos e todo o processo fisiopatológico também poderia ser feito a partir dessa tecnologia utilizando tecidos impressos para esse processo (MATOZINHOS, et al., 2017; CUI, et al., 2018).

3.1 IMPRESSÃO 3D

A impressão 3D, ou prototipagem rápida como era conhecida, foi criada na década de 80 pelo engenheiro Charles (“Chuck”) Hull. A prototipagem rápida é um conjunto de técnicas conhecidas que tem por objetivo a conversão de modelos 3D criados a partir de programas como *Computer-Aided Design* (CAD) ou processamento de imagens, a impressora deposita camadas de um fotopolímero a base de acrílico que é reticulado por luz UV dando origem a uma peça 3D (PEREZ., et al, 2021). A princípio seu principal uso era na indústria automobilística na fabricação de peças e de protótipos a fim de testá-los. No presente, pode-se observar essa tecnologia sendo aplicada em outras áreas do conhecimento, no que se diz respeito as ciências médicas esse recurso passou a ser estudado para a fabricação de tecidos vivos e órgãos, criação e personalização de próteses, implantes, modelos anatômicos, e uso farmacêutico (MATOZINHOS et al, 2017).

3.2 MATERIAIS

O termo *bioprinting 3D* surgiu tempos depois com um conjunto de técnicas baseada em manufatura aditiva na qual são usadas de células vivas, biomateriais ou biomoléculas ativas como material para a impressão das peças 3D. Para tal existem diversos tipos de biomateriais e técnicas utilizadas (DEY, OZBOLAT., 2020). Os biomateriais correspondem a substâncias naturais e/ou sintéticas tendo como base a sua composição química para sua classificação em quatro tipos: metais, polímeros, compósitos e cerâmicas. Sendo os metais, cerâmicas e compósitos os materiais com maior resistência mecânica, os compósitos e cerâmicas com maior resistência a corrosão e os polímeros possuem uma maior biocompatibilidade e biodegradação quando comparados aos demais materiais (PIRES, BIERHALZ, MORAES., 2015) (OZBOLAT., 2016).

3.2.1 Polímeros

Os polímeros são os materiais mais aplicáveis na bioimpressão 3D, e são classificados em 2 grupos: os polímeros sintéticos e os polímeros naturais. Os polímeros sintéticos apresentam melhor propriedade no que se diz respeito a sua estrutura, características mecânicas, além de serem mais usados devido alta resistência, microestrutura dominante e degradabilidade controlável, alguns polímeros sintéticos usados na bioimpressão são: Ácido Polilático (PLA), Ácido Poli-D, L-Lático, Acrilonitrila Butadieno Estireno (ABS), Polietilenoglicol (PEG), dentre outros. Já os polímeros naturais apresentam baixa solubilidade e alta viscosidade devido ao seu

alto peso molecular. Esse biomaterial tem sido aplicado na impressão de tecido muscular e andaime para tecido ósseo (MURPHY, ATALA., 2014)

3.2.2 Biotinta

As biotintas correspondem a biomateriais e células vivas em um ambiente de matriz celular, que devem ser compostas de bioativos não tóxicos, e as temperaturas para impressão devem estar abaixo da temperatura fisiológicas. Esse material é classificado em quatro grupos: biotintas funcionais, biotintas fugitivas, biotintas de suporte e biotintas estruturais. Alguns materiais vêm sendo utilizados como biotintas na formação de estruturas 3D como polímero, elastômero, cerâmica ou hidrogéis. Tem sido aplicado na produção de tecidos bioimpressos em 3D como tecido complexo músculo-tendão, construção de tecido neural 3D, desenvolvimento da matriz cartilaginosa, dentre outras (HOSPODIUK, et al. 2017).

3.2.3 Hidrogéis

São polímeros tridimensionais com quantidades significativas de água na sua composição, dessa maneira tornando-se compatíveis com os tecidos vivos principalmente devido suas propriedades viscoelásticas que minimizam danos aos tecidos circundantes. Os hidrogéis são utilizados como suportes na produção de tecidos tendo em vista que possuem um ambiente semelhante ao tecido mole o que promove um melhor crescimento celular e difusão de nutrientes. As vantagens do uso dos hidrogéis para o *bioprinting 3D* é a facilidade do controle de parâmetros estruturais, seu alto teor de água e arquitetura de andaime ajustável. Esse material pode ser classificado quanto a sua composição polimérica em: homopoliméricos (derivados de uma única espécie monômero), copoliméricos (derivados de mais de um tipo de monômero) e multipoliméricos (derivados de mais de um tipo de polímero) (PANJA, et al. 2022).

Os hidrogéis podem ser: hidrogéis quimicamente reticulados, que possuem alta resistência mecânica e um tempo de degradação prolongado, no entanto, alguns agentes químicos usados na reticulação podem comprometer a viabilidade celular e hidrogéis com resposta ambiental, são ditos materiais inteligentes que mudam sua conformidade de acordo com o ambiente (temperatura e PH) (FONTE; MARCOMINI. 2020.).

3.3 TÉCNICAS DE BIOIMPRESSÃO 3D

As técnicas de design para a bioimpressão 3D correspondem a um conjunto de práticas que tem por finalidade da a forma de interesse a peça a ser produzida. Esse processo pode ser

feito de maneiras diferentes que podem ser usadas individualmente ou de forma conjunta na fabricação dos tecidos. A bioimpressão por extrusão é caracterizada por sistemas dispensadores mecânicos, pneumáticos ou solenoides que depositam biotintas afinamento por cisalhamento em uma forma contínua de filamentos. A bioimpressão a jato de tinta é caracterizada pela formação de gotículas de biotinta através de bioestimulação térmica, acústica ou elétrica, para tal é necessário o uso de materiais com baixa viscosidade. A bioimpressão a laser utiliza a potência do laser para a formação de estruturas 3D por um princípio de fotopolimerização, essa técnica pode também pode ser usado para posicionamento preciso de células nas estruturas impressas (DEY, OZBOLAT. 2020).

A biomimética corresponde a criação de réplicas de componentes celulares e extracelulares de forma fidedigna ao original através da bioimpressão 3D, esse procedimento é feito com a replicação de elementos funcionais celulares de tecidos, a taxa de sucesso desse procedimento depende das capacidades de microescalonamento do tecido biológico a ser usado (DEY, OZBOLAT. 2020).

Tecido autônomo de automontagem se baseia nos processos de formação dos tecidos na fase embrionária para criação de tecidos “bioprintados” pois nesses processos as células criam sua própria matriz extracelular como bloco de criação, sinalização celular adequada, arranjo e padronização independentes para fornecer as funções biológicas e a microarquitetura necessárias, nesse sentido é exigido um alto conhecimento a respeito de como ocorre esses mecanismos do desenvolvimento do tecido embrionário. Mini-tecidos corresponde a junção das duas técnicas citadas anteriormente (biomimética e automontagem) e essa técnica permite a criação de pequenos constructos de tecidos funcionais para formar “órgãos em um chip”, que são conservados e interconectados por uma rede microfluídica que são usados em triagem de drogas e vacinação e em modelos de doenças in vitro (PANJA, et al., 2022).

3.4 PAPEL DO BIOMÉDICO NA BIOIMPRESSÃO 3D

O profissional biomedico poderá atuar na bioimpressão 3D desde que o mesmo possua as seguintes habilitações biologia molecular, genética, imunologia, bioinformática e imaginologia atuam nesse seguimento de pesquisa na manipulação dos biomateriais, na obtenção de imagens para a impressão e operando os programas de impressão 3D (CRBM 6., 2017). A criação de qualquer modelo 3D é feita através de um software de modelagem que permite que o protótipo seja construído a partir do zero de forma virtual. O primeiro modelo de CAD foi o Sketchpad, essa ferramenta ajuda na construção do formato e dimensão do protótipo a ser produzido para que o tamanho seja ideal para o paciente (HUANG., et al, 2017). Outros

sistemas utilizados são HeartOS, DNA Cloud, DNA Studio e TinkerCAD, sendo esse último para modelagem de geométrica básica ou manipulação de estruturas existentes, dessa maneira ele utiliza outras ferramentas de forma conjunta como o Meshmixer para pós-processar alguns modelos produzidos (BRUNELLO, et al., 2016.)

5.5 APLICAÇÕES NA SAÚDE

A bioimpressão 3D de tecidos e órgãos tem sido pesquisadas principalmente para os sistemas cardíaco e respiratório, além desses também há estudos a respeito dos sistemas gastrointestinal e excretor. Essas técnicas são usadas na fabricação de próteses, ferramentas de estudo de patologias, no desenvolvimento de medicações e de novas terapêuticas. As técnicas de *bioprinting 3D* podem ser uma solução para a falta de órgãos a nível global e a crescente aversão aos testes de cosméticos, produtos químicos e produtos farmacêuticos realizados em animais (PANJA, et al. 2022).

3.5.1 Tecido cardíaco

O coração é um órgão relativamente pequeno chegando a pesar 250g em indivíduos do sexo feminino e 300g nos indivíduos do sexo masculinos. Está localizado no mediastino, o coração possui quatro camarás responsáveis pelos movimentos de contração e pela circulação sanguínea são elas: átrio direito, recebe sangue de todo o corpo e o bombeia para o ventrículo direito; ventrículo direito, recebe o sangue do átrio direito e o bombeia para os pulmões; átrio esquerdo, recebe sangue oxigenado dos pulmões e o bombeia para o ventrículo esquerdo; ventrículo esquerdo, bombeia sangue rico em oxigênio para o resto do corpo. O coração também conta com uma rede de artérias coronárias percorrem a superfície do coração e fornecendo sangue oxigenado para o músculo cardíaco. Uma teia de tecido nervoso também rodeia o coração e eles tem a função de direcionar os complexos sinais para contração e relaxamento do musculo (TORTORA, 2007).

Atualmente uma das maiores preocupações no que se diz respeito a saúde pública são as doenças cardiovasculares, que estão muitas das vezes associadas aos hábitos de vida do indivíduo. O tratamento realizado para insuficiência cardíaca grave na atualidade é o aloenxertos ou xenoenxerto, no entanto, devido a rejeições provenientes de ações imunológicas e a escassez de órgãos disponíveis tem levado ao óbito muitos pacientes na fila de transplante. Nesse sentido, a regeneração do tecido cardíaco é uma opção inovadora no tratamento das cardiopatias (PANJA., et al, 2022).

No que se diz respeito ao tecido cardíaco a bioimpressão 3D é atualmente esta sendo estudada para regeneração do tecido cardiovascular e para realização de reparos nas válvulas cardíacas. No estudo da resposta das células intersticiais das válvulas são utilizados hidrogeis como biotinta a base de polietilenoglicol carregado de células pluripotentes. Os polímeros naturais utilizados também para esse processo nesse tipo de tecido são a agarose, alginato, colágeno, quitosana e gelatina, já os sintéticos são o polietilenoglicol e ácido plurônico, esses tipos de polímeros podem ser utilizados em conjunto ou separadamente para a formação do material a ser impresso (HOCKADAY, et al., 2014; KANG, et al., 2017).

As células cardíacas produzidas dessa maneira possuem baixa citotoxicidade e apresentam estruturas semelhantes a matriz celular natural (CUI., et al, 2018). A regeneração do tecido cardíaco é uma técnica realizada com auxílio de sistemas de CAD e imagem, esses remendos cardíacos possuem um conjunto de fatores que corroboram para sua biocompatibilidade (qualidades bioquímicas, celulares, imunológicas e anatômicas do paciente). Na construção desse material são utilizados polímeros sintéticos hidrogeis e matriz descelularizada (TIJORE., et al, 2018).

Essas estruturas podem ser feitas com técnicas de andaimes ou sem andaimes, os tecidos descelularizados também são usados como suporte devido a sua semelhança estrutural ao tecido natural, dessa maneira a biocompatibilidade se torna um fator chave para evitar a rejeição do transplante. Recentemente foi realizado patches cardíacos utilizando células do tecido adiposo que foram cultivadas e processadas para se tornarem células tronco pluripotentes e a partir de formulações com biotinta, foi impresso um modelo 3D para construir camadas cardíacas imunocompatíveis específicas ao paciente, no entanto a rede vascular de divergiu do tecido original levando a peça produzida a ser irrigada por uma rede de vasos pré-programa (PANJA., MAJI., HOSSAIN., 2022).

3.5.2 Vias respiratórias

O sistema respiratório é dividido em duas partes o sistema respiratório superior composto pelo nariz, cavidade nasal, faringe, e estruturas associadas; e o sistema respiratório inferior composto pela laringe, traqueia, brônquios e pulmões. Os sistemas superior e inferior também são chamados de zona condutora e o local onde ocorre as trocas gasosas (alvéolos pulmonares) de zona respiratória (TORTORA, 2007).

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença pulmonar em estágio terminal, é a quarta maior causa de morte a nível global. Sua etiologia está ligada principalmente aos hábitos de vida do indivíduo, condições ambientais e genéticas. A principais medidas

terapêuticas utilizadas nesses casos são: a oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), ventilação mecânica e o transplante pulmonar. No entanto, a falta de órgãos doadores e a necessidade de imunossupressão criam uma barreira para uma terapêutica mais ampla. Nesse sentido, desenvolvimentos potenciais na bioengenharia de tecidos podem alterar essa realidade (RABE., et al, 2007).

A bioimpressão 3D no que se diz respeito as vias aéreas tem por objetivo a criação de um tecido que imite as estruturas desse sistema e o tecido pulmonar natural, para tanto são definidos critérios de bioimpressão baseados em conhecimentos aprofundados sobre a anatomia e fisiologia pulmonar bem como compreender as características do andaime a ser produzido. Os principais critérios utilizados para os materiais usados na criação dos andaimes sintéticos para pulmões bioimpressos são: a biocompatibilidade, não imunogenicidade, não toxicidade, estabilidade química e não devem apresentar uma resposta imune adversa após a implantação no hospedeiro. Os principais biomateriais utilizados para atender essas exigências são: álcool polivinílico (PVA), sebacato de poliglicerol (PGS) e polietilenoglicol (PEG), Colágeno, Matrigel®, Gel-foam, ácido poliglicólico e Pluronic™ F-1379 (LUTOLF, HUBBELL, 2005; WANG, et al 2002; CHEN, et al, 2005).

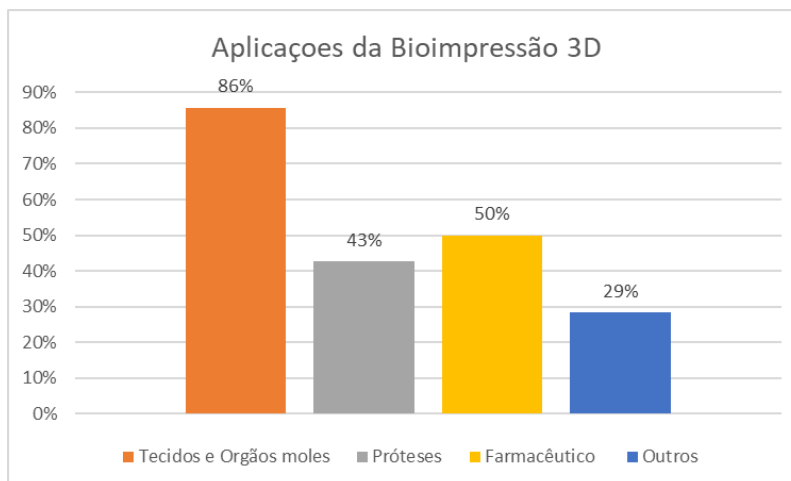
Recentemente houve uma necessidade da criação de um modelo 3D afim de estudar e compreender a imunopatologia fundamental e a resposta inflamatória da infecção por SARS-CoV-2. Nesse sentido a criação desses modelos além de poder ser utilizadas para terapêutica podem ser usados também no estudo *in vitro* de doenças pulmonares e desenvolvimento de novos tratamentos para tais (CHEN, et al., 2020; HUANG, et al., 2020).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As pesquisas selecionadas nesse estudo demonstraram que, os autores se complementam em seus trabalhos no que se diz respeito aos avanços dessa tecnologia, sua aplicação nos dias atuais e perspectivas futuras. Observou-se um maior destaque da bioimpressão 3D na impressão de órgãos e tecidos moles, principalmente tecido cardíaco e pulmonar. As mais aplicadas, como por exemplo, a impressão de peças para fins didáticos, seu uso no estudo farmacêutico dentre outros não possui tanta visibilidade apesar de atualmente serem as áreas com um maior potencial de aplicação. Como foi dito anteriormente a bioimpressão 3D possui uma gama muito vasta de aplicações na área da saúde desde pesquisas farmacêuticas até aplicações cirúrgicas nos transplantes de órgãos. Conforme a figura 1 pode-

se observar a relação percentual das pesquisas realizadas atualmente a partir da tecnologia de bioimpressão 3D (OZBOLAT., 2016; MURPHY, ATALA., 2014, MATOZINHOS., 2017).

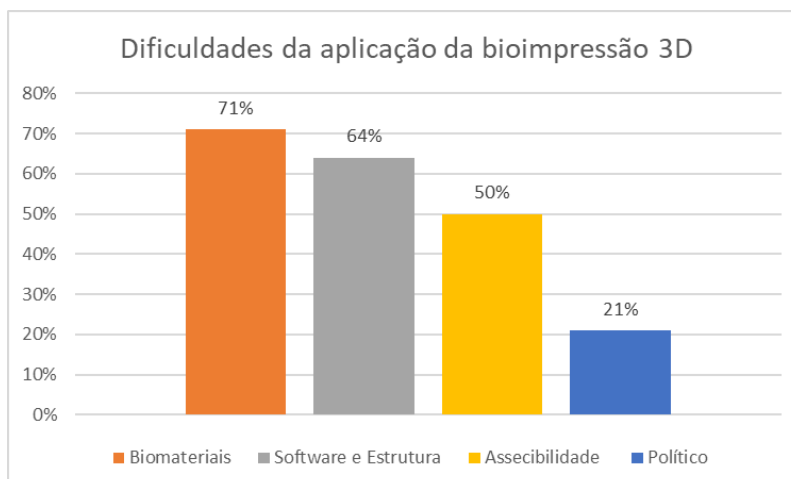
Figura 1- Aplicações da bioimpressão 3D



Fonte: OZBOLAT., (2016); MURPHY, ATALA., (2014), MATOZINHOS.(2017).

No entanto, existem ainda diversos pontos os quais necessitam de resolutiva para que essa nova tecnologia seja de fato quase ou totalmente aplicável. A figura 2 abaixo demonstra os principais aspectos relacionados as dificuldades e impasses da aplicação da bioimpressão 3D atualmente.

Figura 2- Dificuldades da bioimpressão 3D



Fonte: CUI, et at., (2018); PIRES, BIERHALZ, MORAES., (2015). OZBOLAT; HOSPODIUK (2016); PANJA, et al., (2022).

Apesar de nos dias atuais já existirem transplantes de tecidos e partes de órgãos como por exemplo válvulas cardíacas, tecido pulmonar, enxerto ósseo, dentre outros, ainda há

dificuldades ao que se diz respeito a estabilidade celular na peça impressa, como afirmado por Panja. Isso ocorre devido aos fatores que influenciam nesse processo como a falta de diversidade de biomateriais viáveis para o uso na bioimpressão, sendo esse o principal problema relatado pelos autores. A resistência mecânica da peça produzida, biodegradação e biocompatibilidade são os fatores fundamentais para a definir a qualidade e durabilidade do biomaterial a ser utilizado (CUI, et al., 2018; PIRES, BIERHALZ, MORAES., 2015).

A respeito dos sistemas e softwares usados para a obtenção e confecção do modelo da peça 3D ainda existem alguns erros de comunicação entre o programa CAD e a máquina que levam a certas discontinuidades na peça impressa, o problema está na transformação do projeto complexo em ordem de máquina, o que dificulta a impressão de uma peça viável. Ademais, outro fator importante a ser considerado é a vascularização das peças impressas, infelizmente ainda não existe um processo ou técnica que consiga de fato construir uma rede de vasos sanguíneos adequados para a nutrição do bioimpresso, materiais de pequeno porte ainda podem sobreviver no corpo transplantado por processos de difusão mesmo não tendo uma vascularização adequada. No entanto, órgãos maiores necessitam de uma rede de vascular adequada para seu desenvolvimento, sobrevivência e funcionalidade (TAPPA JAMMALAMANDAKA., 2018; CHAVES, DUTRA, ROCHA., 2018).

Além das dificuldades que competem a parte técnica científica ainda há certos impasses quanto as questões políticas principalmente a respeito da regulamentação dessa tecnologia, isso devido ao fato de ainda não existirem diretrizes e órgãos específicos para a normatização dessa tecnologia. Dessa maneira, instituições como o FDA (*Food Drug Administration*), *Health Canada* (HC), *European Medical Devices Directive*, dentre outras realizam a sistematização da bioimpressão 3D nos seus respectivos países, no entanto, ainda pelo fato dessa tecnologia ainda estar em seus estágios iniciais há ambiguidades a respeito de seus riscos e questões éticas, como por exemplo a distribuição dessa tecnologia no mundo devido ao seu alto custo além das questões éticas que envolvem o uso de células tronco para o desenvolvimento do bioimpresso (CUI, et al., 2018; OZBOLAT, HOSPODIUK., 2016; PANJA, et al., 2022).

5 CONCLUSÃO

Apesar desses contratempos pesquisadores de todo mundo comprovaram a viabilidade da bioimpressão 3D e suas diversas aplicabilidades revolucionando as diversas áreas medicas, biomédicas e farmacêuticas. Essa tecnologia ainda se encontra em seus estágios iniciais sendo necessário ainda mais anos de estudo para que finalmente seja realmente aplicada na saúde de maneira totalmente eficaz.

Espera-se que futuramente essa tecnologia possa ser usada de maneira decisiva na área farmacêutica e biomédica no estudo de patógenos e futuras doenças, como o *SARS-CoV-2*, para o desenvolvimento de novos medicamentos e vacinas realizando testes em tecidos vivos bioimpressos, sistemas de entrega de medicação, além de estudos de patógenos já conhecidos afim de se descobrir novas maneiras de tratamento.

Além disso pesquisas na área estética também podem se beneficiar dessa tecnologia tanto no desenvolvimento e estudos de novos produtos quanto para realização de testes que não precisaram mais ser realizados em animais ou seres humanos.

Na área médica principalmente que se diz respeito a área cirurgica a bioimpressão 3D tem um grande potencial na regeneração de tecidos e órgãos sendo possível futuramente imprimir um órgão completamente funcional a partir de células pluripotentes adquiridas do próprio paciente, fazendo com que o risco de rejeição seja reduzido a quase zero. Na atualidade já se é possível imprimir estruturas 3D do paciente para treinamento e planejamento cirúrgico possibilitando testar a técnica em uma peça impressa antes de realiza-la no paciente. Mediante o exposto, essa nova tecnologia ainda necessseceita de diversos ajuste para que seja de fato aplicavel de maneira abrangente, no entanto se apresenta muito promissora em seus estudos atuais.

REFERÊNCIAS

BRUNELLO, Giulia et al. Powder-based 3D printing for bone tissue engineering. **Biotechnology advances**, v. 34, n. 5, p. 740-753, 2016.

CRBM 6., edital de 2017 **Resolução nº 198**, de 21 de fevereiro de 2011 do Conselho Federal de Biomedicina – CFBM. Disponível em <https://crbm6.gov.br/novosite/wp-content/uploads/2017/12/Manual-do-Biomedico-Edicao-digital-2017.pdf>., acessado em 20 de novembro de 2022

CUI, Haitão et al. 3D bioprinting for cardiovascular regeneration and pharmacology. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 132, p. 252-269, 2018.

CHAVES, Amanda Dalla’Cort; DUTRA, João Miguel Menezes; DA ROCHA, Cláudio Felipe Kolling. Impressão 3D aplicada ao ensino de ciências básicas da saúde: onde estamos e onde queremos chegar. **Educação & Linguagem**, v. 21, n. 2, p. 43-58., APA, 2018.

CHEN, Patty et al. Formation of lung alveolar-like structures in collagen–glycosaminoglycan scaffolds in vitro. **Tissue Engineering**, v. 11, n. 9-10, p. 1436-1448, 2005.

CHEN, L. et al. Analysis of clinical characteristics of 29 cases of 2019-nCoV pneumonia. **Chinese Journal of Tuberculosis and respiration**, p. 1001-0939.2020, 2020.

DEY, Madhuri; OZBOLAT, Ibrahim T. 3D bioprinting of cells, tissues and organs. **Relatórios científicos**, v. 10, n. 1, pág. 1-3, 2020.

FONTES, Anna Beatriz; MARCOMINI, Raphael Fortes. 3D Bioprinting: a review of materials, processes and bioink properties. **The Journal of Engineering and Exact Sciences**, v. 6, n. 5, p. 0617-0639, 2020.

GALLIGER, Zachary; VOGT, Caleb D.; PANOSKALTSIS-MORTARI, Angela. 3D bioprinting for lungs and hollow organs. **Translational Research**, v. 211, p. 19-34, 2019.

HOCKADAY, Laura Ann et al. Tecnologias de hidrogel impressas em 3D para válvulas cardíacas de engenharia de tecidos. **Impressão 3D e Manufatura Aditiva**, v. 1, n. 3, pág. 122-136, 2014.

HOSPODIUK, Monika et al. A bioink: Uma revisão abrangente sobre materiais bioimprimíveis. **Avanços da biotecnologia**, v. 35, n. 2, pág. 217-239, 2017.

HUANG, Chaolin et al. Características clínicas de pacientes infectados com novo coronavírus 2019 em Wuhan, China. **Lancet**, v. 395, p. 497-506, 2020.

KANG, Laura Hockaday et al. Otimizando a viabilidade de fotoencapsulação de tipos de células de válvulas cardíacas em hidrogéis compostos imprimíveis em 3D. **Annals of biomedical engineering**, v. 45, n. 2, pág. 360-377, 2017.

LUTOLF, MP; HUBBELL, JA Biomateriais sintéticos como microambientes extracelulares instrutivos para morfogênese na engenharia de tecidos. **Biotecnologia da natureza**, v. 23, n. 1, pág. 47-55, 2005.

MENDES, Karina Dal Sasso et al. Transplante de órgãos e tecidos: responsabilidades do enfermeiro. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 21, p. 945-953, 2012.

MATOZINHOS, Isabela Penido et al. Impressão 3D: Inovações no campo da medicina. **Revista Interdisciplinar Ciências Médicas**, v. 1, n. 1, p. 143-162, 2017.

MURPHY, Sean V.; ATALA, António. Bioimpressão 3D de tecidos e órgãos. **Biotecnologia da natureza**, v. 32, n. 8, pág. 773-785, 2014.

NEVES, Úrsula. **Transplante inédito de traqueia pode ajudar intubados por Covid-19**, avaliar conteúdo, 16 Apr. 2021 Disponível em: <https://pebmed.com.br/transplante-inedito-de-traqueia-pode-ajudar-intubados-por-covid-19/> Acessado em 12 de julho de 2022.

OZBOLAT, Ibrahim T.; HOSPODIUK, Monika. Current advances and future perspectives in extrusion-based bioprinting. **Biomaterials**, v. 76, p. 321-343, 2016.

OZBOLAT, Ibrahim Tarik. **Bioimpressão 3D: fundamentos, princípios e aplicações**. Imprensa Acadêmica, 2016.

PANJA, Nabanita et al. Bioimpressão 3D de órgãos humanos ocos. **AAPS PharmSciTech**, v. 23, n. 5, pág. 1-18, 2022.

PEREZ-SANPABLO, A. I.; ROMERO-AVILA, E.; GONZALEZ-MENDOZA, A. Three-dimensional printing in healthcare. **Rev. mex. ing. bioméd, México**, v. 42, n. 2, 1112, agosto 2021. Disponível em http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0188-95322021000200201&lng=es&nrm=iso. acessado em 03 dic. 2022. Epub 04-Jun-2021. Acessado em 28 de novembro de 2022.

PIRES, Ana Luiza R.; BIERHALZ, Andrea CK; MORAES, Angela M. Biomateriais: tipos, aplicações e mercado. **Química Nova**, v. 38, p. 957-971, 2015.

QASIM, Muhammad et al. 3D printing approaches for cardiac tissue engineering and role of immune modulation in tissue regeneration. **International journal of nanomedicine**, v. 14, p. 1311, 2019.

RABE, Klaus F. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 176, n. 6, p. 532-555, 2007.

SHARMA, Preeti et al. Tissue engineering; current status & futuristic scope. **Journal of medicine and life**, v. 12, n. 3, p. 225, 2019.

TAPPA, Karthik; JAMMALAMADAKA, Udayabhanu. Novel Biomaterials Used in Medical 3D Printing Techniques. **Jornal de biomateriais funcionais**, v. 9, n. 1, pág. 17, 2018.

TIJORE, Ajay et al. Contact guidance for cardiac tissue engineering using 3D bioprinted gelatin patterned hydrogel. **Biofabrication**, v. 10, n. 2, p. 025003, 2018.

TORTORA, Gerard J.; NIELSEN, Mark T. **Princípios de Anatomia Humana**. Grupo Gen-Guanabara Koogan, 2000.

WANG, Yadong et al. Um elastômero biodegradável resistente. **Biotecnologia da natureza**, v. 20, n. 6, pág. 602-606, 2002.