

O Início da Tecnologia de Bioimpressão 3D e Seus Avanços no Mundo

Casthiel Norman Sebastian Bicudo

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo (IFSP Boituva),
Jaguariuna, SP, Brasil

Ioná Andrade dos Santos

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo (IFSP Boituva),
Cerquilha, SP, Brasil

Resumo: A bioimpressão é uma tecnologia emergente que utiliza impressoras 3D para criar tecidos e órgãos humanos com células vivas, oferecendo um novo horizonte para a medicina. Este trabalho aborda o conceito de bioimpressão, sua evolução histórica, funcionamento, avanços e desafios. A tecnologia, que começou a ser explorada na década de 1980, ganhou grandes conquistas ao longo dos anos, como a impressão de vasos sanguíneos e tecidos humanos. A bioimpressão acontece em três fases principais: pré-processamento, processamento e pós-processamento, cada uma essencial para a criação de tecidos funcionais. Apesar dos avanços, a impressão de órgãos completos ainda enfrenta desafios devido à complexidade bioquímica desses órgãos. A bioimpressão oferece vantagens como a redução da rejeição de transplantes e a possibilidade de substituir testes em animais, mas ainda lida com obstáculos como a durabilidade dos tecidos e a escalabilidade da produção. O futuro da bioimpressão é promissor, com expectativas de avanços significativos nos próximos anos, mas a criação de órgãos completos e funcionais pode levar décadas. A colaboração interdisciplinar será essencial para superar esses desafios e tornar a bioimpressão uma realidade para tratamentos médicos mais eficientes.

Palavras-chave: Impressão 3D. Órgãos impressos. Tecidos humanos. Transplante. Medicina.

Abstract: Bioprinting is an emerging technology that utilizes 3D printers to create human tissues and organs using living cells, offering a new horizon for medicine. This

work addresses the concept of bioprinting, its historical evolution, functioning, advancements, and challenges. The technology, which began to be explored in the 1980s, has made significant strides over the years, such as printing blood vessels and human tissues. Bioprinting occurs in three main phases: pre-processing, processing, and post-processing, each essential for the creation of functional tissues. Despite advancements, printing complete organs still faces challenges due to the biochemical complexity of these organs. Bioprinting offers advantages such as reduced transplant rejection and the possibility of replacing animal testing but still grapples with obstacles like tissue durability and scalability of production. The future of bioprinting is promising, with expectations of significant advancements in the coming years, but the creation of complete and functional organs may take decades. Interdisciplinary collaboration will be essential to overcome these challenges and make bioprinting a reality for more efficient medical treatments.

Keywords: 3D Printing. Printed Organs. Human Tissues. Transplant. Medicine.

INTRODUÇÃO

A bioimpressão é uma tecnologia relativamente recente que se baseia no funcionamento de impressoras 3D convencionais e traz grandes expectativas em várias áreas, principalmente na medicina. Ela possibilita a criação de tecidos e futuramente até órgãos completamente funcionais a partir de células vivas, o que pode mudar totalmente a forma como tratamos doenças e realizamos transplantes. Essa ideia de imprimir um órgão em uma impressora 3D que possa ser funcional dentro de um corpo humano parece distante, mas os avanços mostraram que esse futuro pode estar mais perto do que a gente imagina. "Com o uso de impressoras 3D, a bioimpressão oferece uma nova forma de abordar problemas de saúde, como a escassez de órgãos para transplante, além de ser uma ferramenta poderosa no desenvolvimento de novos tratamentos e medicamentos" (Zhang et al., 2020).

Esse trabalho vai explorar o conceito de bioimpressão, sua história, como ela funciona, os desafios que ainda enfrenta e como ela pode mudar a medicina no futuro.

HISTÓRIA

Os últimos trinta anos testemunharam um progresso notável na bioimpressão 3D, com implicações profundas para a medicina regenerativa. Os primórdios da pesquisa nessa área remontam ao final da década de 1990, quando cientistas intensificaram a busca por materiais biocompatíveis e desenvolveram técnicas robustas para a construção de tecidos viáveis.

Em 1999, uma realização muito importante foi feita por pesquisadores do instituto Wake Forest de medicina regenerativa ao construir estruturas sintéticas de uma bexiga humana usando uma impressora 3D. Depois disso a primeira bioimpressora 3D finalmente foi desenvolvida por Thomas Boland, que deu um passo a diante abrindo caminho para aplicações mais sofisticadas. Mais recentemente em 2010, a Organovo de San Diego foi capaz de imprimir o primeiro vaso sanguíneo.

COMO FUNCIONA

Antes de começar a imprimir órgãos e tecidos, é necessário uma preparação, primeiramente são feitos raios-X, tomografias ou ressonâncias para que seja possível projetar um modelo digital utilizando softwares adequados, a partir disso as células do paciente são implantadas dentro de um embrião, sendo transformadas em células tronco para que sejam embrionizadas e utilizadas no processo de bioimpressão dos tecidos sintéticos. Cada tipo de tecido precisa de tipos específicos de células, por exemplo, para fazer a impressão de um rim serão utilizadas células renais, ao redor de cada uma delas será feito um esferóide (esferoides são culturas de agregados celular, aquelas em que as células não aderem ao plástico e formam estruturas em três dimensões 3D fisiologicamente mais próximas dos tecidos no corpo) para que sejam colocadas dentro da bioimpressora onde os tecidos serão construídos, essa matéria é chamada de construto, após isso o construto de tecidos é colocado no biorreator onde amadurece e se torna finalmente pronto para o transplante.

Uma abordagem comum envolve:

- Obtenção de células: Células do paciente são isoladas e cultivadas in vitro.

- Formação de esferoides: As células são induzidas a formar esferoides, estruturas tridimensionais que mimetizam o tecido nativo.
- Bioimpressão: Os esferoides são incorporados em um biomaterial e depositados em camadas sucessivas pela impressora 3D, formando o construto.
- Maturação: O construto é cultivado em um biorreator, onde ocorre a maturação vascular e a formação de um tecido funcional.

Etapas do Processamento

- Pré-processamento: Nessa fase idealizamos o que queremos imprimir (um tecido ou um órgão) utilizando um projeto digital criado a partir de imagens que são resultados de raio x, tomografias ou ressonâncias.
- Processamento: a impressora 3d empilha partículas de matéria prima por meio da deposição de camadas e assim são formadas as próteses, réplicas de órgãos funcionais.
- Pós processamento/ maturação: a matéria impressa vai para uma incubadora chamada biorreator onde será ocorrido o desenvolvimento para que seja formado um tecido coerente em síntese a maturação é muito importante pois aumenta a força e a integridade do tecido para que ocorra um transplante posterior, o pós processamento se inicia cerca de 48 horas após a impressão e pode durar até semanas de acordo com o tecido que foi imprimido.

Impressoras 3D para Bioimpressão

Existem 4 tipos de bioimpressoras no mercado atualmente, cada uma com sua técnica e são elas: bioprinting por extrusão, impressoras por laser, impressoras por jato de tinta e impressoras por Estereolitografia.

O Bioprinting por extrusão é uma técnica que utiliza Impressoras de extrusão, elas são as mais usadas no campo da bioimpressão. Elas funcionam depositando

camada por camada do material, como bioinks (tintas biológicas compostas por células e biomateriais) para construir a estrutura do tecido ou órgão.

As impressoras que utilizam laser, como o nome sugere, empregam lasers de alta precisão para direcionar a deposição das células. Nesse processo, um laser foca em uma camada de bioink que é depositada sobre uma superfície sólida ou uma matriz. O laser então "solidifica" as células de forma precisa, permitindo a formação de estruturas biológicas.

As impressoras a jato de tinta funcionam de maneira semelhante às impressoras tradicionais, contudo elas utilizam bioinks contendo células vivas no lugar da tinta tradicional. Elas usadas principalmente para impressão de tecidos mais simples, como pele e membranas.

A impressão por estereolitografia (SLA) é baseada no uso de um feixe de laser para curar resinas líquidas fotopolimerizáveis, formando camadas de material sólido. Na bioimpressão, essas impressoras são usadas para criar estruturas complexas com alta resolução, utilizando biomateriais específicos que podem ser combinados com células vivas.

Exemplos de impressoras de extrusão:

- **Organovo:** Uma das pioneiras nesse campo, a Organovo desenvolveu impressoras 3D que podem criar tecidos funcionais para fins médicos e farmacológicos. Suas impressoras usam uma técnica de extrusão para depositar células e biomateriais em padrões específicos.

- **EnvisionTEC:** A EnvisionTEC oferece impressoras 3D especializadas em bioimpressão, que são usadas tanto para criar modelos de tecidos quanto para aplicações biomédicas. A linha de impressoras 3D "3D-Bioplotter" é uma das mais destacadas no mercado e permite a impressão de diversos tipos de biomateriais com células vivas.

Vantagens da extrusão:

- A capacidade de imprimir com alta resolução e a utilização de materiais biocompatíveis.
- Pode ser usada para imprimir tecidos simples, como cartilagem, pele, vasos sanguíneos e, em algumas versões, até órgãos mais complexos.

Exemplo de impressora a laser:

- RegenHU: A RegenHU desenvolveu impressoras 3D que utilizam a tecnologia de impressão a laser para bioimpressão, permitindo uma maior precisão na construção de tecidos humanos. Sua tecnologia é amplamente usada para a criação de modelos de tecidos para testes farmacológicos.

Vantagens da impressão a laser:

- Permite alta resolução, ideal para imprimir tecidos com estruturas mais detalhadas.
- É possível alcançar maior controle sobre a colocação das células, o que é importante para tecidos complexos.

Exemplo de impressora a jato de tinta:

- BioBot: É uma impressora 3D de jato de tinta especializada em bioimpressão, projetada para imprimir com células humanas em matrizes tridimensionais. Ela é usada principalmente para pesquisas acadêmicas e industriais e para testes de fármacos.

Vantagens do jato de tinta:

- Imprime com alta velocidade e precisão.
- Ideal para a criação de padrões celulares finos e uniformes, muito úteis na impressão de tecidos mais simples.

Exemplo de impressora SLA:

- Formlabs: A Formlabs desenvolve impressoras SLA que podem ser usadas para bioimpressão. Com a possibilidade de utilizar materiais biomédicos, essas impressoras têm ganhado espaço em laboratórios que estudam a engenharia de tecidos.

Vantagens da SLA:

- Alta resolução na impressão de estruturas pequenas e detalhadas.
- Excelente para a criação de modelos complexos de tecidos, especialmente para testes laboratoriais.

Softwares Utilizados na Bioimpressão

Os softwares utilizados na bioimpressão são fundamentais para a criação dos modelos 3D que orientam o processo de impressão. Eles ajudam na transformação de imagens médicas (como tomografias e ressonâncias magnéticas) em modelos tridimensionais, além de controlar o processo de impressão. A seguir, alguns dos principais softwares utilizados.

- **AutoCAD**

O AutoCAD é um software de design assistido por computador (CAD) amplamente utilizado para criar modelos tridimensionais precisos, necessários para a bioimpressão. Ele é utilizado para desenhar a geometria do tecido ou órgão a ser impresso, permitindo que os cientistas adaptem o modelo conforme necessário antes de a impressão começar.

Aplicações no processo de bioimpressão:

- Criação de modelos 3D de alta precisão.
- Ajuda no planejamento e adaptação de tecidos e órgãos a serem bioimpressos.

- **SolidWorks**

O SolidWorks é outro software CAD usado para modelagem 3D, especialmente no campo da engenharia de tecidos. Ele permite a criação de modelos 3D detalhados que podem ser manipulados para simular o comportamento dos tecidos impressos.

Aplicações no processo de bioimpressão:

- Criação de modelos complexos de órgãos e tecidos.
- Permite a análise das propriedades mecânicas dos tecidos, o que é essencial para garantir que o tecido impresso seja funcional.

- **Repetier-Host**

O Repetier-Host é um software que controla o processo de impressão em impressoras 3D, permitindo ajustar parâmetros como temperatura, velocidade e precisão. Ele é essencial para garantir que o processo de bioimpressão seja realizado com sucesso, especialmente quando é necessário lidar com variáveis como a viscosidade dos bioinks e a temperatura das células.

Aplicações no processo de bioimpressão:

- Controle de parâmetros de impressão em tempo real.
- Ajuste de velocidade e temperatura durante o processo de deposição do material

- **BioCAD**

O BioCAD é um software específico para a bioimpressão. Ele foi desenvolvido para lidar com a complexidade dos modelos biológicos, permitindo a construção de estruturas biológicas a partir de dados de tomografias e outros exames médicos. O BioCAD facilita a conversão de dados médicos em modelos 3D e também auxilia na definição da configuração dos bioinks.

Aplicações no processo de bioimpressão:

- Conversão de imagens médicas para modelos 3D prontos para impressão.
- Criação de modelos biológicos altamente detalhados para tecidos e órgãos.

RESULTADOS

A bioimpressão oferece várias vantagens, principalmente na medicina. “Entre elas estão a redução da rejeição de transplantes, já que os tecidos e órgãos podem ser feitos com as células do próprio paciente, diminuindo o risco de rejeição” (Mandrycky et al., 2015). Além disso, pode substituir testes em animais, usando tecidos humanos para experimentos de forma mais ética e precisa. Outro benefício é o avanço educacional, permitindo que universidades e centros de pesquisa estudem tecidos humanos sem a necessidade de corpos doados (Zhang et al., 2020).

Apesar dos progressos, ainda existem muitos desafios. A durabilidade dos tecidos impressos é uma preocupação, pois eles têm uma vida útil limitada, já que sem estímulos físicos, esses tecidos têm vida útil de apenas 30 dias em média. A complexidade dos órgãos, como fígado e rins, ainda é um obstáculo, já que criar órgãos com funções bioquímicas complexas precisa de mais avanços tecnológicos. A escalabilidade da tecnologia também não é completamente viável para produção em larga escala, limitando seu uso a pesquisas (Ostrovidov et al., 2020).

É possível observar resultados mais concretos no transplante bem sucedido de T-EHTs impressos em bio-3D derivados de hiPSCs em camundongos NOG, eles exibiram batimentos espontâneos e foram enxertados 1 mês após o transplante, o modelo impresso se propôs a produzir um canal de batimento para pacientes que sofrem de doenças cardíacas congênitas (Kawai et al., 2022). Também há bons resultados na avaliação do uso de adesivos bioimpressos de metacrilato de gelatina (GelMA) com hCPC em um modelo de camundongo com IAM, que mostrou uma redução significativa na remodelação tecidual e na preservação do desempenho cardíaco (Bejleri et al., 2022).

O futuro da bioimpressão é promissor, e muitos especialistas acreditam que, em 5 a 10 anos, seremos capazes de imprimir tecidos mais simples, como pele e cartilagem, em grande escala. Contudo, a impressão de órgãos complexos como coração e fígado pode levar algumas décadas para se tornar viável (Zhang et al., 2020). Embora a previsão de termos órgãos para transplante impressos até 2038 seja baixa, os avanços rápidos na tecnologia continuam a trazer novas esperanças.

CONCLUSÕES

A bioimpressão 3D representa uma fronteira promissora na medicina regenerativa, com o potencial de revolucionar o tratamento de diversas patologias. Embora ainda em fase de desenvolvimento, os avanços recentes demonstram a viabilidade da biofabricação de tecidos e órgãos, abrindo novas perspectivas para a medicina personalizada. A sinergia entre engenharia, biologia e ciências da saúde é fundamental para superar os desafios inerentes a essa tecnologia e maximizar seu potencial terapêutico. A concretização dessa promessa permitirá oferecer aos pacientes tratamentos mais eficazes e menos invasivos, com impacto significativo na qualidade de vida e expectativa de vida.

REFERÊNCIAS

- Mandrycky, C., Wang, Z., Kim, K., et al. (2015). “3D Bioprinting for Engineering Complex Tissues.” *Biotechnology Advances*, 34(4), 422–434. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2015.12.011>
- Zhang, J., Wehrle, E., Rubert, M., et al. (2020). “3D Bioprinting of Human Tissues: Biofabrication, Bioinks, and Bioreactors.” *International Journal of Molecular Sciences*, 22(7), 3158. <https://doi.org/10.3390/ijms22073158>
- Ostrovidov, S., Salehi, S., Costantini, M., et al. (2020). “Three Dimensional Bioprinting in Skeletal Muscle Tissue Engineering.” *Biofabrication*, 12(2), 022002. <https://doi.org/10.1088/1758-5082/ab5158>



Matai, I., Kaur, G., Seyedsalehi, A., et al. (2020). “Progress in 3D Bioprinting Technology for Tissue/Organ Regenerative Engineering.” *Biofabrication*, 12(1), 014102. <https://doi.org/10.1088/1758-5082/ab5158>

BIOIMPRESSÃO 3D DE TECIDOS CARDIOVASCULARES. RECIMA21 – Revista Científica Multidisciplinar – ISSN 2675-6218, [S. l.], v. 3, n. 12, p. e3122409, 2022. <https://doi.org/10.47820/recima21.v3i12.2409>

Kawai, Y., Tohyama, S., Arai, K., Tamura, T., Soma, Y., Fukuda, K., Shimizu, H., Nakayama, K., Kobayashi, E., et al. (2022). “Scaffold-Free Tubular Engineered Heart Tissue From Human Induced Pluripotent Stem Cells Using Bio-3D Printing Technology in vivo.” *Front Cardiovasc Med*. 8:806215. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.806215>

Bejleri, D., Robeson, MJ., Brown, ME., Hunter, J., Maxwell, JT., Streeter, BW., Brazhkina, O., Park, HJ., Christman, KL., Davis, ME., et al. (2022). “In vivo evaluation of bioprinted cardiac patches composed of cardiac-specific extracellular matrix and progenitor cells in a model of pediatric heart failure.” *Biomater Sci*. 10(2):444-456. <https://doi.org/10.1039/d1bm01539g>

Organovo. (2020). “Bioprinting Overview.” Organovo. Acesso em: <https://www.organovo.com/>

3DSMan. “EnviaionTEC: Bioplotter 3D.”. Acesso em: <https://3dsman.com/envisiontec-3d-bioplotter/>

RegenHU. Acesso em: <https://www.regenhu.com/#regenhu-platform>

BioBot. Acesso em: <https://biobot.io/data/>

FormLabs. Acesso em: <https://formlabs.com/>