

INTEGRA UERJ

EMPREENDEDORISMO E INOVAÇÃO - SAÚDE 3D



INTEGRA
UERJ
SAÚDE 3D

ORGANIZAÇÃO
ALEXANDRA MONTEIRO
E NORMA ALBARELLO

ISBN: 978-65-985721-1-2



INTEGRA UERJ: EMPREENDEDORISMO E INOVAÇÃO SAÚDE 3D

Copyright SAT - Serviço de Atendimento Tecnológico LTDA., 2024

Todos os direitos para a língua portuguesa reservados pela SAT - Serviço de Atendimento Tecnológico LTDA.

Produção Editorial: Ismael Souza da Silva

Capa: Ismael Souza da Silva

Diagramação: João Vitor Lima de Sousa

Várias Marcas Registradas aparecem no decorrer deste livro. Mais do que simplesmente listar esses nomes e informar quem possui seus direitos de exploração, ou ainda imprimir os logotipos das mesmas, o editor declara estar utilizando tais nomes apenas para fins editoriais, em benefício exclusivo do dono da Marca Registrada, sem intenção de infringir as regras de sua utilização. Qualquer semelhança em nomes próprios e acontecimentos será mera coincidência.

FICHA CATALOGRÁFICA

Integra UERJ[livro eletrônico] : Empreendedorismo e Inovação :
Saúde 3D/ organização / organização Alexandra Monteiro,
Norma Albarello. Rio de Janeiro : SAT Serviço de Atendimento
Tecnológico, 2024. PDF

Vários autores.

Bibliografia.

1. Empreendedorismo
2. Inovações médicas
3. Saúde
4. Tecnologia.

I Monteiro,Alexandra.

II.Albarello, Norma.

ISBN978-65-985721-1-2

CDD-610.72

Aline Grazielle Benitez - Bibliotecária - CRB-1/3129



SUMÁRIO

1. SAÚDE 3D: LABORATÓRIO DE INOVAÇÃO COM TECNOLOGIAS TRIDIMENSIONAIS E IMPRESSÃO 3D NAS CIÊNCIAS DA SAÚDE NA UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - BRASIL P.07
2. APLICAÇÃO DE TECNOLOGIAS 3D EM SAÚDEP.30
3. APLICAÇÕES DA MANUFATURA ADITIVA NAS TÉCNICAS DE BIOTECNOLOGIA VEGETAL VISANDO À PRODUÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS E SUBSTÂNCIAS BIOATIVASP.43
4. BARREIRAS E LIMITAÇÕES EM IMPRESSÃO 3D PARA EQUIPAMENTOS MÉDICOSP. 74
5. BIOIMPRESSÃO 3D NA ENGENHARIA DE TECIDOS E ÓRGÃOS PARA MEDICINA REGENERATIVAP. 99
6. ESCULPINDO A PARASITOLOGIA: NOVAS DIMENSÕES COM A MODELAGEM 3DP. 140
7. IMPRESSÃO 3D DE MEDICAMENTOS: POSSIBILIDADES E DESAFIOSP. 168
8. IMPRESSÃO 3D E ANIMAÇÕES INTERATIVAS PARA A WEB APLICADAS AO ENSINO DE SISTEMA ABO E TIPAGEM SANGUÍNEAP. 207
9. IMPRESSÃO 3D NA UROLOGIA, LITÍASE URINÁRIA E CIRURGIA PERCUTÂNEAP.237
10. LABORATÓRIO DE IMPRESSÃO TRIDIMENSIONAL - O HEALTH, SCIENCE & EDUCATION LAB (HSE LAB) DO HUAP/UFF: UMA EXPERIÊNCIA DE SUCESSO.....P. 253

11. MODELOS FÍSICOS E VIRTUAIS NA MEDICINA FETAL: UMA PERSPECTIVA ABRANGENTE	P. 283
12. O PAPEL DA PROPRIEDADE INTELECTUAL NA REVOLUÇÃO DA IMPRESSÃO 3D: UMA REVISÃO DAS PATENTES DEPOSITADAS	P.316
13. O USO DA MESA INTERATIVA 3D NA EDUCAÇÃO MÉDICA.....	P.336
14. POTENCIAL MERCADOLÓGICO DA IMPRESSÃO 3D NA REALIDADE MÉDICA BRASILEIRA	P. 350
15. REDUÇÃO DE PRÓTESES MAMÁRIAS EXTERNAS PERSONALIZADAS PARA MULHERES PÓS-ASTECTOMIZADAS POR FABRICAÇÃO DIGITAL	P.366
16. QUESTÕES ÉTICO-LEGAIS ENVOLVIDAS NA TECNOLOGIA 3D NA MEDICINA	P.396

PREFÁCIO

O projeto Saúde 3D nasceu grande, como não poderia ser diferente, com duas mães tão dedicadas. As professoras e pesquisadoras Alexandra Monteiro e Norma Albarello enfrentaram todos os desafios humanos, técnicos, estratégicos, culturais e até políticos, este no sentido claro de apresentar inovação em uma área tão sensível quanto à da Saúde.

Neste livro é possível testemunhar logo no primeiro capítulo, criado e desenhado como histórico de todo o trabalho, a perspectiva da necessidade de inovar com vistas à sustentabilidade de novos produtos, processos e serviços. Uma proposta egressa da visão empreendedora e de futuro de suas autoras.

A sociedade emerge em um novo tecido que exige respostas mais rápidas e eficientes. A pandemia deste século trouxe à tona o desafio de alternativas diversas para o mesmo problema, percebido em novos ambientes. E a integração de conhecimentos se mostrou um reluzente caminho como proposição de futuro, qual seja a necessidade de Sustentabilidade e Inovação.

O capítulo sobre o regramento jurídico, cumpre a urgência de estudos que possam respaldar as inovações nos vários campos do saber e de modo mais específico na interrelação na natureza sobre o ser humano e a biodiversidade, para a Saúde de todo o Sistema. Assim, a tecnologia, legalmente orientada, pode servir e apoiar o diagnóstico e terapêuticas em

diversas matrizes patológicas, bem como descobertas e estudos nos vários biomas.

Os projetos de impressão 3D apresentam um extenso mapa de ramificações com Inovações de baixo custo, na medida exata para o SUS e permite que toda a população de baixa renda possa ter acesso a maior qualidade no diagnóstico precoce e sua terapêutica.

A Biopressão 3D na Engenharia de Tecidos e órgãos para Medicina Regenerativa, bem como a Impressão 3D de Medicamentos são possibilidades agora postas a serviço do ser humano no diagnóstico e novamente trazidas como opções no tratamento e por vezes cura.

O capítulo sobre As Aplicações da Manufatura Aditiva nas Técnicas de Biotecnologia Vegetal visando à Produção de Plantas Medicinais e Substâncias Bioativas trazem um frescor para os estudos da área, onde uma das inovações desenvolvida pelos autores, já permitiu o pedido de privilégio junto ao INPI, com titularidade da UERJ.

No aspecto aprendizagem e ensino, o capítulo sobre Metodologias Inovadoras tem o desafio de levar ao futuro profissional da saúde, a educação médica com a realidade virtual, o “aprender a lidar com um ser humano” e perceber com maior eficácia suas dores e quais os melhores caminhos e ações tão menos invasivas e com mais chances de sucesso, quer com diagnóstico aprimorado, estudos e prognósticos futuros. As Animações Interativas para a WEB Aplicadas ao Ensino

do sistema ABO e Tipagem Sanguínea é uma nova realidade a ser explorada e mais conhecida, bem como o estudo na Parasitologia com a Modelagem 3D.

A área de próteses na tecnologia 3D é surpreendente, novamente com menos custo, onde já se apresentam casos de sucesso com a impressão 3D na saúde, com destaque para os procedimentos cirúrgicos como o uso de próteses mamárias externas personalizadas para mulheres pós-mastectomizadas por fabricação digital, a aplicação 3D na Urologia, com litíase urinária e a cirurgia percutânea, entre outras possibilidades.

Na medicina fetal, feitos impensáveis há tempos atrás, ampliando as fronteiras humanas e permitindo que o uso de tecnologias assistivas, como as tridimensionais, possibilitasse que mães com perda ou redução da capacidade visual conhecessem pelo toque seu futuro filho; profissionais da saúde terem possibilidades precoces de diagnóstico e uma infinidade de outras inovações, ainda a serem entendidas, realizadas e descobertas.

Com uma enorme ampliação do mercado, novos negócios e novas áreas de estudo na temática abrem portas para o futuro na área de Saúde da UERJ e para toda a sociedade.

Esta obra apresenta uma equipe de alunos, profissionais e pesquisadores dispostos a trazer o futuro mais para perto de todos, de modo a permitir maior qualidade de vida, maior aprendizado para futuros profissionais da Saúde, com exemplos de liderança,

profissionalismo, precisão, eficácia e muito trabalho.

Boa Leitura e excelente aprendizado!

Marinilza Bruno de Carvalho
Professora Titular da UERJ
Coordenadora Geral do Projeto Integra UERJ
Diretora do Departamento de Inovação -
InovUERJ (2002-2023)

APRESENTAÇÃO

É com grande alegria que, agradecendo aos autores e colaboradores desta obra, apresentamos o livro intitulado “Tecnologias Tridimensionais, Inovação e Saúde”.

Considerando as principais tecnologias digitais disruptivas, as tecnologias tridimensionais têm ganhado destaque no cenário acadêmico, social e econômico, não só pelas divulgações relacionadas ao metaverso, mas, principalmente, por representar inovações que vêm para substituir um processo, um produto ou uma tecnologia já estabelecida, criando uma nova maneira de operar, seja para consumidores, organizações ou ambos. Estas inovações tecnológicas vêm assumindo elevado destaque no campo da saúde pela diversidade de aplicações no processo de ensino e aprendizagem, no desenvolvimento de soluções, no aperfeiçoamento de técnicas e na geração de produtos para o cuidado em saúde, incluindo o complexo-econômico. O desafio que nos foi apresentado como liderança na Célula de Inovação e Integração na Saúde da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, no âmbito do projeto financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa no Estado do Rio de Janeiro - FAPERJ, coordenado pela Professora Marinilza Bruno de Carvalho, resultou na criação de um laboratório de pesquisa e inovação com

tecnologias tridimensionais, o Saúde 3D. Essa iniciativa inspirou a organização dessa obra, que conta com pesquisadores, professores, estudantes e colaboradores atuantes, com elevado conhecimento e notória experiência nos assuntos abordados.

Esperamos que essa iniciativa possa motivar a realização de mais projetos e parcerias nesse tema, integrando, fortalecendo e ampliando ações inovadoras na área de saúde, dentro e fora de nossa Universidade.

Nosso carinho e reconhecimento a todos que contribuíram para que atingíssemos os objetivos propostos.

Alexandra Monteiro e Norma Albarello



SAÚDE 3D: LABORATÓRIO DE INOVAÇÃO COM
TECNOLOGIAS TRIDIMENSIONAIS E
IMPRESSÃO 3D NAS CIÊNCIAS DA SAÚDE NA
UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE
JANEIRO – BRASIL

SAÚDE 3D: INNOVATION LAB OF THREE-
DIMENSIONAL TECHNOLOGIES AND 3D
PRINTING IN HEALTH SCIENCES AT THE
UNIVERSITY OF THE STATE OF RIO DE
JANEIRO – BRAZIL

Alexandra Monteiro^{1*}; Norma Albarello²;
Iasmin Lourenço Ribeiro³; Dayane Magalhães
Figueiredo; Pedro Luiz Gouvea⁵; Beatriz
Calsolari⁵; Aline Kauffmann⁶; Marinilza Bruno
de Carvalho⁷

1 - Professora Titular e Procientista da
Faculdade de Ciências Médicas - FCM,
Universidade do Estado do Rio de Janeiro,
UERJ.

2 - Professora Associada e Procientista do
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes
- IBRAG, Universidade do Estado do Rio de
Janeiro, IBRAG/UERJ.

3 - Bolsista de Iniciação Tecnológica no
projeto Telessaúde e Saúde Digital, aluna no
curso de graduação em Ciências Médicas,
Faculdade de Ciências Médicas, Universidade
do Estado do Rio de Janeiro, FCM/UERJ.

3 - Bolsista de Iniciação Tecnológica no projeto Telessaúde e Saúde Digital, aluna no curso de graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, FCM/UERJ.

4 - Bolsista de Iniciação Científica no projeto Telessaúde e Saúde Digital, aluna no curso de graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, FCM/UERJ.

5 - Aluno de Iniciação Científica no projeto Telessaúde e Saúde Digital, curso de graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, FCM/UERJ.

6 - Mestre em Design e Tecnologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS. Pesquisadora colaboradora do SAUDE3D, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, UERJ.

7 - Professora Titular, Instituto de Matemática e Estatística, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, IME/UERJ.

*Autor correspondente:
saude3d@telessaude.uerj.br

Palavras-chave: Imageamento tridimensional assistido por computador; Impressão tridimensional; Inovação tecnológica; ODS.

Keywords: Imaging; Three-Dimensional; Printing; Three-Dimensional; Technological innovation; SDG.

INTRODUÇÃO

As tecnologias tridimensionais (3D) têm se destacado na atualidade, sobretudo nas aplicações de realidade virtual e impressão 3D. Assim como a inteligência artificial, que foi descrita há mais de 60 anos [1], o primeiro software de modelagem tridimensional foi descrito em 1963 por Ivan Sutherland e David Evans [2]. Mas somente em 1984 surgiu a primeira impressora 3D [3], considerada uma evolução da impressora a jato de tinta, criada no ano de 1976, tendo como grande diferencial a confecção de objetos a partir da base de dados digitais.

No campo da saúde, inúmeras aplicações têm sido descritas em diferentes áreas, como biologia celular [4], educação física [5], enfermagem [6], farmácia [7], fisioterapia [8], nutrição [9], odontologia [10], psicologia [11], e, sobretudo, medicina [3]. Os modelos 3D na medicina permitem maior interação entre o médico e o paciente que pode materializar, a partir da impressão, doenças anatomopatológicas e imergir, com realidade virtual, em ambientes virtuais de simulação. A resolutividade médica também foi modificada positivamente por este tipo de tecnologia, uma vez que, além de maior acuidade diagnóstica pela visualização 3D, os modelos permitem otimizar etapas do planejamento intervencionista bem como produzir cortesias e próteses para o paciente.

Outro campo com importante retorno pela aplicação das tecnologias 3D é o do Ensino [12] e a Educação [13] Saúde. As recomendações nas Diretrizes Curriculares Nacionais [14] da incorporação de tecnologias [15] e do uso de metodologias ativas [16] como estratégias de ensino têm por objetivo incentivar a aprendizagem de forma autônoma e participativa, por meio da apresentação de situação-problema e situações reais aos estudantes, realizando tarefas que os tornem aliados na construção do conhecimento.

Nesse contexto, o Laboratório Saúde 3D [17] da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) visa propiciar um ambiente adequado ao desenvolvimento de atividades de ensino, pesquisa, extensão e de apoio à assistência em saúde, aplicando metodologias inovadoras para a geração de produtos e soluções em saúde.

DESENVOLVIMENTO

A criação do Laboratório Saúde 3D

Em 2021, a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) lançou o Edital “Apoio de Ações Integradas de Inovação em Instituições de Ciência e Tecnologia Fluminenses” [18] com o objetivo de financiar o desenvolvimento de projetos mobilizadores das iniciativas de inovação nas instituições de ciência e tecnologia (ICT) do Estado do Rio de Janeiro. As propostas estariam alinhadas com o marco legal de Ciência, Tecnologia e Inovação, sancionado em 2016 e regulamentado em 2018 pelo decreto nº 9.283 - que determina que as ICTs disponham de suas políticas de inovação específicas, propondo maior flexibilidade e fomento das relações entre a produção do conhecimento, o desenvolvimento tecnológico, o setor produtivo e a sociedade. A Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) através do Departamento de Inovação (InovUERJ), pertencente à Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa (PR2), aplicou para este edital e teve aprovado o projeto intitulado “A nova política de inovação da UERJ: empreendedorismo e inovação articulando e integrando ações – Integra UERJ”. O projeto Integra UERJ, coordenado pela professora Marinilza Bruno de Carvalho, tem por objetivo geral a consolidação da inovação e

do empreendedorismo em diferentes áreas do conhecimento na UERJ e, para atingir este objetivo, organizou uma proposta com cinco células indutoras temáticas: Meio Ambiente, Saúde, Educação, Tecnologia e Legislação.

A Célula Saúde, coordenada pelas professoras Alexandra Monteiro e Norma Albarello, após extensa pesquisa de campo, optou pela indução da inovação e do empreendedorismo no campo da saúde através das tecnologias digitais 3D, que têm como premissa obrigatória a interdisciplinaridade de uma equipe multiprofissional. Nesse cenário, foi criado no Centro de Pesquisa Multiusuário do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), o Laboratório Saúde 3D (Figura 1), inaugurado na 60ª edição do Congresso Científico do HUPE, ocorrido em agosto de 2022 (Figuras 2 e 3).



FIGURA 1: Instalações do Laboratório Saúde 3D, Unidade de Inovação e Pesquisa para modelagem tridimensional com impressão 3D. O espaço está localizado no Centro de Pesquisa Clínica Multiusuário CEPEM/UERJ e foi estruturado em 2022 no âmbito do Projeto INTEGRA UERJ, sob coordenação geral da Profa. Marinilza Carvalho, com recursos

FAPERJ, e sob a coordenação da Vice-diretora da FCM e Coordenadora do Telessaúde da UERJ, Profa. Alexandra Monteiro, em parceria com a Diretora do IBRAG, Profa. Norma Albarello.



FIGURA 2: Inauguração do Laboratório Saúde 3D em agosto de 2022. À esquerda, o Secretário de Estado de Saúde do Rio de Janeiro, Dr. Alexandre Chieppe, o Diretor do HUPE, Prof. Damiano e o então Reitor da UERJ, Prof. Mário Sergio, assistem à apresentação da Célula Saúde 3D pelas alunas da FCM. À direita, o Prof. Fabrício Borges Carrerette, presidente da Comissão Científica da 60ª edição do Congresso Científico do HUPE; a Profa. Norma Albarello, Diretora do IBRAG; o Prof. Alexandre Bello, representando a Pró-reitoria de Saúde (PR5); a Diretora do Departamento de Inovação da UERJ (InovUERJ), Profa. Marilinda Carvalho; a Profa. Alexandra Monteiro, Vice-diretora da FCM; a Profa. Maria Isabel de Castro Souza, da Câmara de Inovação da UERJ e o Prof. Luís Antônio Mota, Pró-reitor de Pós-graduação e Pesquisa (PR2).



FIGURA 3: O lançamento do Laboratório Saúde 3D contou a presença de alunos e docentes integrantes da proposta e de autoridades universitárias. Na imagem à esquerda, a Profa. Marinilza Bruno de Carvalho, ao centro, ladeada pela equipe e pelo então Reitor, Prof. Mário Sérgio, e o Pró-reitor de pós-graduação e pesquisa, Prof. Luís Antônio Mota. Na imagem à direita, integrante do projeto realiza apresentação sobre o Laboratório Saúde 3D.

A visão do Laboratório Saúde 3D tem relação direta com os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) da Agenda 2030 da Organização das Nações Unidas [19], com destaque para os seguintes objetivos:

ODS 3 – Saúde e bem-estar: assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos, em todas as idades - desenvolvendo produtos por manufatura aditiva para a educação e promoção da saúde.

- ODS 4 – Educação de qualidade: assegurar a educação inclusiva, equitativa e de qualidade e promover oportunidades de aprendizagem ao longo da vida para todos - desenvolvendo materiais com foco nas tecnologias assistivas.
- ODS 8 – Trabalho decente e crescimento econômico: promover o crescimento econômico sustentado, inclusivo e sustentável, emprego pleno e produtivo, e trabalho decente para todos - promovendo capacitação de trabalhadores neste campo em desenvolvimento.
- ODS 9 – Indústria, inovação e infraestrutura: construir infraestrutura resiliente, promover a industrialização inclusiva e sustentável, e fomentar a inovação - promovendo a inovação através da visualização e imersão tridimensional na saúde.
- ODS 17 – Parcerias e meios de implementação: fortalecer os meios de implementação e revitalizar a parceria global para o desenvolvimento sustentável - promovendo a criação de redes de colaboração interdisciplinares e interinstitucionais.

Objetivos do Laboratório Saúde 3D

O Laboratório Saúde 3D é uma unidade multiusuária de inovação e pesquisa de soluções de problemas reais na área da saúde através da modelagem 3D virtual com a possibilidade da impressão 3D.

Para atingir este objetivo, a equipe é estruturada [17] por uma coordenação que tem no comitê técnico multiprofissional o apoio consultivo para a avaliação da recepção de projetos e para a interlocução com as partes interessadas na UERJ e da comunidade externa. A equipe operacional, também multiprofissional, inclui além de servidores e colaboradores, alunos na graduação e na pós-graduação *lato sensu* e *stricto sensu*. Em nível de pós-graduação stricto sensu [17], o Laboratório Saúde 3D apoia o desenvolvimento de projetos em diferentes programas, tais como: Telessaúde e Saúde Digital, Microbiologia, Fisiopatologia Clínica e Experimental, Biologia Vegetal e o PROFBIO - Mestrado Profissional em Ensino de Biologia em Rede Nacional. Da mesma forma, apoia o desenvolvimento de projetos de Iniciação Científica e de Iniciação Tecnológica permitindo que alunos na graduação participem de projetos da pós-graduação e, sobretudo, desenvolvam competências para elaborar a estrutura analítica de projetos com aplicação imediata na resolução de um problema em saúde.

Dentre os objetivos do Laboratório Saúde 3D, está o estabelecimento de parcerias em que a transdisciplinaridade prevaleça, e a promoção de um diálogo entre diferentes áreas do conhecimento e seus dispositivos, que são características das tecnologias 3D – principalmente quando aplicadas à saúde. O desenvolvimento destes objetivos contribui para a ampla interlocução entre as áreas do

conhecimento e especialidades entre as profissões da saúde.

A estrutura analítica para a elaboração e o desenvolvimento de projetos com base nas tecnologias 3D para estudos no corpo humano possui requisitos diferenciados relacionados, por exemplo, a anatomia humana sistêmica que divide o corpo em sistemas orgânicos; a topográfica, que divide o corpo em segmentos ou regiões; a radiológica, que estuda o corpo humano com base no uso de imagens e de superfície que foca o estudo nos relevos e depressões existentes na superfície do corpo. Nesse campo, a pesquisa se inicia pela definição na estrutura analítica do método de aquisição da imagem original e da metodologia inovadora para a aquisição do modelo tridimensional. Um processo de aprendizagem baseado em problemas reais e em projetos por equipes.

Os primeiros resultados

Na assistência em saúde

No momento, o HUPE é o grande demandante da Célula Saúde e do Laboratório Saúde 3D, através de casos clínicos reais de pacientes internados, onde o modelo virtual e, sobretudo, o modelo 3D impresso, têm contribuído na tomada de decisão cirúrgica e no desfecho clínico de pacientes. Nesse contexto, como exemplos de pesquisa e desenvolvimento tecnológico, destacamos a seguir casos clínicos reais de pacientes internados no HUPE que, a partir das imagens no padrão DICOM obtidas por tomografia

computadorizada, tiveram o desfecho clínico modificado pela possibilidade de acesso ao modelo 3D da patologia em mãos para simulação (Figuras 4 a 6).

No ensino em saúde

Com o apoio e a participação das ligas acadêmicas na área da saúde, estão sendo desenvolvidos modelos impressos de peças anatômicas do corpo humano e de elementos relacionados, para o ensino e educação em saúde nas escolas e nas unidades acadêmicas da universidade. As ligas acadêmicas [20] são potentes estratégias desencadeadas na formação em saúde, protagonizadas por discentes e supervisionadas por docentes, que integram atividades de ensino, pesquisa e extensão. O Programa de Extensão em Telessaúde e Saúde Digital [17], através de seus projetos, tem sido um importante balizador para essas ações com a comunidade externa, especialmente, pelo projeto aprovado este ano de Saúde 3D nas Escolas, que está avançando no desenvolvimento de modelos virtuais e físicos relacionados à promoção de saúde e à prevenção de doenças com foco na saúde do adolescente.

A Figura 7 ilustra os modelos preliminares para o ensino e educação em saúde.

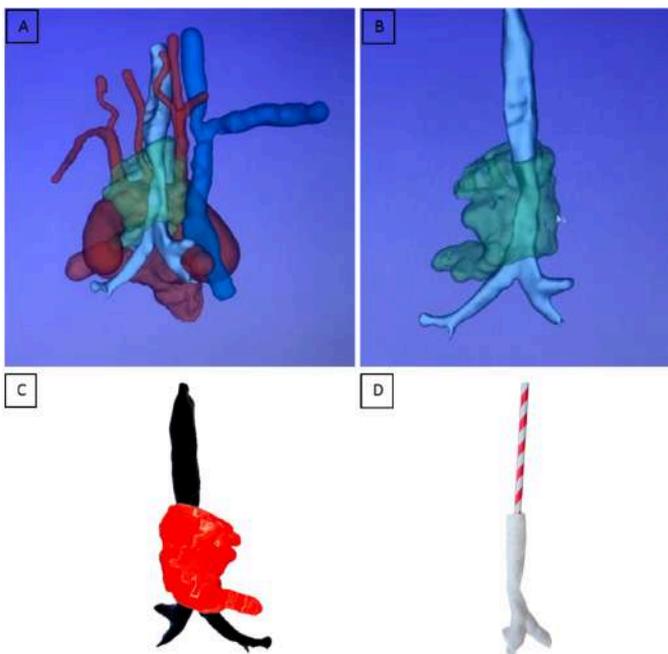


FIGURA 4: Caso clínico de paciente com linfoma paratraqueal obstruindo a traqueia. A imagem (A) mostra o modelo virtual incluindo a traqueia, o tumor e as estruturas vasculares do mediastino. A imagem (B), o modelo virtual após a segmentação das estruturas vasculares e o modelo (C) a impressão da traqueia (preto) com a massa tumoral (vermelho) envolvendo a traqueia. O modelo (D) impresso demonstra a redução do calibre e a modificação do eixo traqueal secundária à compressão tumoral e apresenta introduzido na luz um canudo (colorido em listras) ilustrativo.

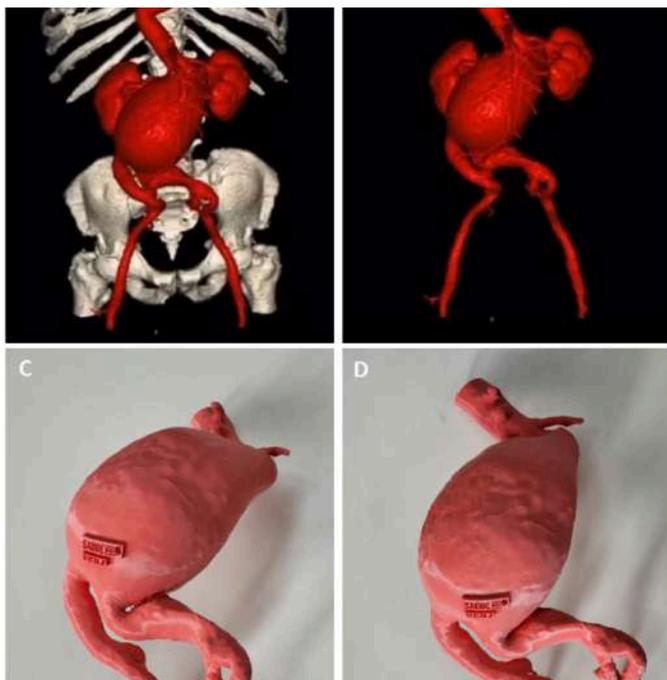


FIGURA 5: Caso clínico de paciente com dilatação aneurismática da aorta abdominal e da artéria ilíaca esquerda. O modelo virtual (A) demonstra a dilatação da aorta abaixo da emergência das artérias renais. Após a segmentação, o modelo virtual (B) demonstra com maior evidência o aneurisma da aorta descendente e o *kinking* e dilatação da artéria ilíaca esquerda. Os modelos impressos (C) e (D) permitem a real visualização do aneurisma destacando o *kinking* na artéria ilíaca o que modificou a conduta cirúrgica.

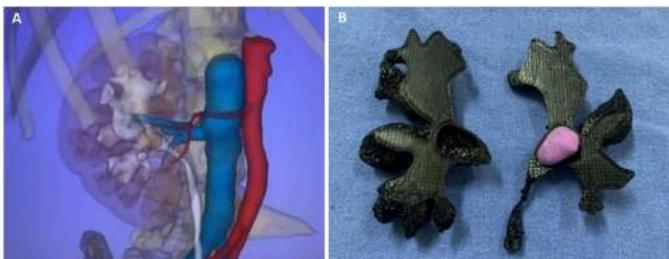


FIGURA 6: Caso clínico de paciente com cálculo renal obstruindo a pelve. O modelo virtual (A) identifica o cálculo dentro do bacinete renal associado à hidronefrose. O modelo impresso (B) destaca o cálculo renal no bacinete em cor roxa e a dilatação dos cálices e bacinetes em preto. Houve modificação na conduta cirúrgica a partir do modelo impresso.

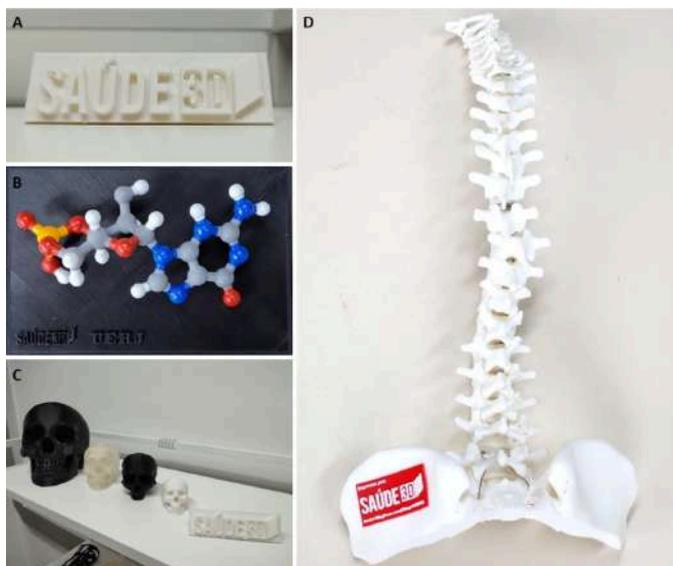


FIGURA 7: Modelos didáticos com finalidade de ensino e manipulação. (A) logomarca ilustrativa; (B) modelo da estrutura

de átomos de carbono; (C) modelo da estrutura óssea do crânio e (D) modelo da estrutura óssea da coluna vertebral incluindo a porção superior da bacia.

Projetos e premiações

Em menos de dois anos de atividades, o Laboratório Saúde 3D possui vários projetos em curso. Assim como qualquer criação original, mesmo em fase de prototipação, produtos e processos relacionados a tais projetos estão sob sigilo até que o registro formal seja solicitado junto ao órgão responsável.

Cabe destacar, ainda, que neste curto espaço de tempo em atividade, alguns produtos e processos nas tecnologias 3D e saúde resultaram em premiações nacionais e internacionais [17], com destaque à medalha de prata conferida em 2023 pela International Society for Telemedicine and eHealth no escopo do programa internacional de estudantes (Figura 8).

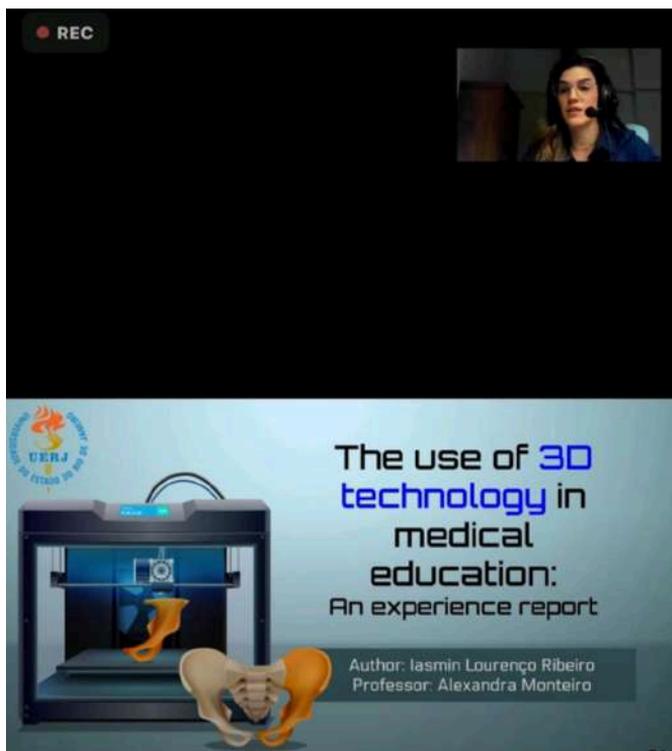


FIGURA 8: Apresentação oral na segunda etapa de classificação dos melhores trabalhos no programa internacional de estudantes da *International Society for Telemedicine and eHealth*.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A escolha da Célula Saúde na pesquisa e inovação através das tecnologias 3D permitiu uma ação estratégica de integração multiprofissional e interdisciplinar na saúde contribuindo dessa forma para a inovação e o empreendedorismo na saúde.

Por outro lado, com os recentes avanços na tecnologia de impressão 3D, estima-se que esta tecnologia tornar-se-á uma poderosa ferramenta de apoio point-of-care na medicina [21]. para a tomada de decisão, sobretudo, na clínica cirúrgica além do alto potencial de contribuir para o meio ambiente pela possibilidade de reciclagem e reutilização de materiais [22].

Novos projetos serão desenvolvidos com o apoio do laboratório Saúde 3D UERJ que tem a visão de inovação e transformação digital na saúde para a consolidação e futura ampliação das atividades de ensino, pesquisa, extensão e assistência em saúde.

AGRADECIMENTOS

Esta iniciativa conta com o apoio de recursos da FAPERJ e de bolsas do CNPq e da UERJ.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] A História da Inteligência Artificial: Do Sonho à Realidade [Internet]. 2023 [acesso em 6 de jun de 2024]. Disponível em: <https://www.engenhariahibrida.com.br/post/a-historia-da-inteligencia-artificial#viewer-9j8m2>
- [2] Sutherland IE. Micropipelines. Commun ACM. jun de 1989;32(6):720–38.
- [3] Carreira A da S, Manso DG dos S, Monteiro GG. A utilização e aplicação da impressora 3D na área de saúde. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação. 30 de set de 2022;8(9):340–54.
- [4] Stocco TD, Trindade da Silva F, Gonçalves Tsumura W, Gerbaudo S, Castro Ribeiro A, Farias Lima M. Bioimpressão 3D aplicada à engenharia de tecidos. Revista VIDA: Ciências da Vida (VICV). 15 de dez de 2023;1(2):01–20.
- [5] Gonçalves GA, Júlia M, Pinheiro S, Karla R, Paulino F, Breve C. Uso da realidade virtual na reabilitação de pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva. Revista Encontros Científicos UNIVS [periódicos na internet] 2024 jan-jun [acesso em 6 de jun 2024];6(2). Disponível em: [Uso da realidade virtual na reabilitação de pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva | Revista Encontros Científicos UniVS | ISSN: 2595-959X |](#)

- [6] Lima RB dos S, Barbosa RGB, Diniz JL, Costa J da S, Marques MB, Coutinho JFV. Three-dimensional Educational Technology for the prevention of accidents caused by falls in the elderly. *Rev Bras Enferm.* 2021;74(suppl 5).
- [7] Costa AFS. Produção de medicamentos por impressão 3D. Portugal. Dissertação [mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas] - Instituto Universitário Egas Moniz; 2020. [Acesso em 6 de jun de 2024]. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.26/35085>
- [8] Oliveira AS de, Vette EF de, Silva Êmilly R, Nunes HV de S, Souza SS, Abreu JRG de. Avaliação tridimensional do movimento: Uma ferramenta para os fisioterapeutas. *Práxis [periódicos na Internet]*. 22 de maio de 2024 [acesso em 6 de junho de 2024];1(1):01-13. Disponível em: <https://revistas.ceeinter.com.br/praxisemsaude/article/view/1228>
- [9] Vieira ALS, De Sousa RCS, Correia VT da V, Queiroz VAV, Da Silva WA, Garcia MAVT, et al. Starch-based hydrogels: current status and applications in food. *Contribuciones a las ciencias sociales.* 29 de nov de 2023;16(11):28707-27.
- [10] Vazquez-Alcaraz S, Gancedo-Caravia L, Arias A, Bascones J. Performance of obturation techniques in anatomical irregularities located at different thirds of the root canal system. *Journal of Applied Oral Science.* 2024;32.

- [11] De Albuquerque MWC, Magalhães RV, Ramos IC, Gomes MEM, Roque YLF, Paiva HHP de S, et al. Avaliação da eficácia da realidade virtual na exposição gradual no tratamento de fobias específicas: análise de revisão sistemática. *Brazilian Journal of Health Review*. 4 de janeiro de 2024;7(1):157–71.
- [12] Souza AJ dos S, Cardoso LM de B. A realidade virtual: Uma metodologia ativa a ser empregada na educação. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*. 15 de fevereiro de 2024;10(1):887–902.
- [13] Gallo SA, Barros AMR, Carvalho IE, Laet LEF, Silva TPA da. Metodologias ativas e tecnologia na educação. *Revista Ilustração*. 22 de janeiro de 2024;5(1):27–36.
- [14] Conselho Nacional de Saúde (Brasil). Resolução nº569 de 8 de dezembro de 2017. Cursos da Modalidade Educação a Distância na Área da Saúde. *Diário Oficial da União* 26 fev 2018; [Acesso em 6 de jun de 2024] Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2017/Reso569.pdf>
- [15] Santos SMAV, Nobre DBA, Pereira F de S, Melo Júnior HG, Da Silva JCBV, Ferreira LDDP, et al. Tecnologia e educação: O ensino por meio da realidade virtual. *Revista Contemporânea*. 30 de janeiro de 2024;4(1):3414–34.

- [16] Menezes MS, Aleluia IMB, Carneiro ACC, Aguiar CVN, Rodrigues GRS, Sestelo MR, et al. Implantação e análise de simulador virtual como apoio ao ensino da clínica médica [Internet]. 2023 [acesso em 6 de junho de 2024]. p. 1–111. Disponível em: <https://repositorio.bahiana.edu.br:8443/jspui/handle/bahiana/7621>
- [17] Laboratório Saúde 3D [Internet]. [acesso em 6 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.telessaude.uerj.br/saude3d/>
- [18] Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (Brasil). Edital nº 24/2021 de 19 de agosto de 2021. Programa de apoio a ações integradas de inovação em instituições de ciência e tecnologia fluminenses [Internet]. [acesso em 6 de jun de 2024]. Disponível em: https://siteantigo.faperj.br/downloads/Apoio_de_A%3%a7%c3%b5es_Integradas_de_Inova%3%a7%c3%a3o_em_Institui%c3%a7%c3%b5es_de_Ci%c3%aancia_e_Tecnologia_Fluminenses.pdf
- [19] Objetivos de desenvolvimento sustentável [Internet]. [citado 6 de junho de 2024]. Disponível em: <https://brasil.un.org/pt-br/sdgs>
- [20] Cavalcante ASP, Vasconcelos MIO, Lira GV, Henriques RLM, Albuquerque INM, Maciel GP, et al. As Ligas Acadêmicas na Área da Saúde: Lacunas do Conhecimento na Produção Científica Brasileira. Rev Bras Educ Med. janeiro de 2018;42(1):199–206.

- [21] Bastawrous S, Wu L, Liacouras PC, Levin DB, Ahmed MT, Strzelecki B, et al. Establishing 3D Printing at the Point of Care: Basic Principles and Tools for Success. *RadioGraphics*. março de 2022;42(2):451–68.
- [22] Ferreira AA. Projeto de dispositivo para fabricação de filamentos para impressora 3D a partir da reciclagem de garrafas pet. Ilha Solteira. Monografia [Graduação em engenharia mecânica] - UNESP; 2024.

APLICAÇÃO DE TECNOLOGIAS 3D EM SAÚDE

APPLICATION OF 3D TECHNOLOGIES IN HEALTHCARE

Iasmin Lourenço Ribeiro^{1*}; Aline Kauffmann²; Pedro Luiz Gouvea³, Dayane Figueiredo Fialho Rocha⁴, Raphael Machado Pires⁵, Edgar Alarcon Novillo⁶

1 - Bolsista de Iniciação Tecnológica no projeto Telessaúde e Saúde Digital, aluna no curso de graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

2 - Mestre em Design e Tecnologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pesquisadora colaboradora do SAUDE3D, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

3 - Bolsista de Iniciação Científica no projeto Telessaúde e Saúde Digital, aluno do curso de graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

4 - Bolsista de Iniciação Científica no projeto Telessaúde e Saúde Digital, aluna no curso de graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

5 - Designer gráfico, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

6 - Médico, mestrando no Programa de Pós-graduação em Telessaúde e Saúde Digital, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

*Autor correspondente:
iasribeirmed@gmail.com

Palavras-chave: Impressão 3D; Setor de Assistência à Saúde; Hospitais.

INTRODUÇÃO

As tecnologias 3D têm possibilitado avanços e oportunidades essenciais para diversas esferas de cuidados em saúde. A aplicação de tecnologias 3D na área da saúde permite a obtenção de soluções tridimensionais personalizadas às especificidades das pessoas usuárias. Ao longo deste capítulo serão discutidos os temas, aplicação de tecnologias na área da saúde, com ênfase na utilização das tecnologias de impressão 3D, a digitalização 3D e o uso do sistema CAD e do processo de segmentação.

DESENVOLVIMENTO

O CAD (*Computer Aided Design*) pode ser definido como a utilização de sistemas de computador para auxiliar no desenvolvimento, modificação, análise ou aprimoramento de um projeto [1]. A associação do CAD com o CAM (*Computer Aided Manufacturing*) possibilitou uma revolução nos meios que envolvem a concepção e projeto de peças mecânicas, entre outros. O sistema CAD permite a criação de modelos que podem ser fabricados com a utilização de tecnologias de prototipagem rápida [2].

No entanto, para obter modelos personalizados, que correspondem às especificidades de um determinado paciente, um processo habitualmente utilizado consiste na segmentação. A segmentação é desenvolvida com a utilização de imagens DICOM. O formato DICOM, ou "*Digital Imaging and Communications in Medicine*", corresponde ao padrão internacional para imagens médicas [3]. As imagens DICOM são obtidas por meio da realização de exames, como a tomografia computadorizada.

O processamento para segmentação pode ser realizado por meio da seleção das áreas no exame que devem compor um mesmo segmento. Então, caso necessário, estes segmentos são exportados para o pós-processamento. Entre o processo de segmentação e a impressão tridimensional

de um modelo, pode ser necessária a edição da malha tridimensional. Esta edição, quando necessária, é realizada para aprimoramentos como, por exemplo, a suavização. Em determinados casos são realizados cortes ou edições, desenvolvidos de acordo com as necessidades da equipe solicitante.

Os recursos desenvolvidos por meio de tecnologias 3D representam potentes ferramentas para o aprimoramento e digitalização do ensino em saúde. Os estudantes podem se beneficiar, particularmente, pela participação no desenvolvimento de segmentações. Jinga e colaboradores [4] abordaram os resultados de um workshop em segmentação realizado com médicos e estudantes de medicina do Reino Unido entre setembro de 2020 e 2021. Os participantes foram apresentados ao procedimento de segmentação 3D e tiveram a experiência prática de segmentação. Entre o pré e pós-workshop foram observados aumentos na confiança dos participantes na interpretação de tomografias computadorizadas. De acordo com os autores, os resultados apresentaram evolução na capacidade percebida dos alunos para interpretar tomografias computadorizadas e entender a anatomia vertebral.

A produção de modelos advindos do processo de segmentação requer conhecimentos do campo de radiologia. Logo, o desenvolvimento deste processo exige a revisão constante por um profissional desta área.

A obtenção de modelos personalizados por meio de tecnologias 3D também pode ser alcançada pela utilização da digitalização tridimensional. A digitalização 3D pode ser realizada por meio da utilização do escaneamento 3D ou do processo de fotogrametria. A utilização dessas técnicas possibilita a obtenção de dados que podem ser convertidos em um modelo tridimensional.

A digitalização 3D torna possível o desenvolvimento de modelos anatômicos que podem ser utilizados em guias cirúrgicas, implantes personalizados, ortopedia, cirurgia da coluna vertebral, cirurgia maxilofacial e cirurgia craniana. Os modelos produzidos por meio desta tecnologia podem aprimorar a qualidade do planejamento pré-operatório, melhorar a comunicação da equipe, bem como, auxiliar os pacientes a entender melhor sua patologia [5].

A digitalização 3D pode auxiliar no processo de documentação de procedimentos clínicos, como no trabalho desenvolvido por Koban e colaboradores [6]. Os autores utilizaram o escaneamento, como uma abordagem não invasiva, para documentar os resultados no tratamento por radioterapia mamária. Çakin e colaboradores [7] empregaram um scanner de luz estruturada antes e depois de uma cirurgia para avaliar a alteração na assimetria dos tecidos moles após a cranioplastia.

Alinhada à modelagem e a impressão 3D, a digitalização 3D foi utilizada por Xu e colaboradores [8] para o desenvolvimento de talas auditivas personalizadas. A tala auricular impressa em 3D reflete a anatomia do paciente. Logo, resulta em melhor ajuste ao sulco auricular, aumentando a adesão do paciente e reduzindo complicações dermatológicas.

Outra possibilidade para obtenção de modelos tridimensionais, para aplicação na área da saúde, está na modelagem tridimensional, que pode ser elaborada em softwares que permitem o desenvolvimento de projetos paramétricos. Após o desenvolvimento de modelos tridimensionais, utilizando exclusivamente a modelagem tridimensional, ou de representação de casos desenvolvidos com o processo de segmentação, estes modelos podem ser fabricados por meio da tecnologia de impressão 3D.

A tecnologia de impressão 3D pode ser aplicada mediante a utilização de diversas técnicas. Porém, processos como a impressão 3D por estereolitografia (SLA) e a Impressão por Fabricação por Filamento Fundido (FFF) ou Modelagem de Deposição Fundida (FDM) são, habitualmente, mais utilizados.

Os modelos impressos em 3D proporcionam uma abordagem para a educação e assistência médica cirúrgica fidedigna e de baixo custo, quando comparada aos métodos tradicionais [9].

A utilização da tecnologia 3D pode aprimorar a compreensão e entendimento do procedimento cirúrgico proposto e da anatomia específica do paciente [10].

A impressão 3D fornece ainda uma oportunidade para que os profissionais de saúde incluam ativamente seus pacientes no desenvolvimento de dispositivos de saúde [11]. A Figura 1 exibe um esquema visual contendo as principais etapas para a produção de um modelo impresso em 3D, elaborado com a utilização de imagens DICOM.

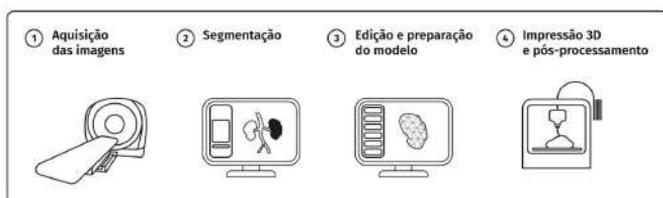


Figura 1: Esquema visual simplificado das principais etapas para produção de um modelo impresso em 3D elaborado com a utilização de imagens DICOM.

Como uma das possíveis perspectivas futuras, é possível destacar a área da bioimpressão, que consiste na impressão feita com material biológico para o cultivo de células tronco passíveis de diferenciação em diversos tecidos.

Desse modo, essa tecnologia pode ser utilizada futuramente para a fabricação de órgãos e, conseqüentemente, transplantes, pesquisa sobre evolução de doenças e testagem de fármacos. Ozbolat define a bioimpressão 3D como a construção de um modelo tridimensional de células vivas e outros componentes biológicos que, por meio da deposição do material, formam uma camada que é sobreposta por outra. Todo esse processo é realizado com o auxílio de computador e softwares especializados com o intuito de desenvolver análogos de tecidos e órgãos vivos para atender à demanda de áreas como engenharia de tecidos, medicina regenerativa, farmacocinética e outras pesquisas biológicas [12].

As bioimpressões podem ser feitas por meio da utilização de quatro tecnologias diferentes, como a *“inkjet”*, a extrusão pneumática, a acústica e o laser. Independentemente do método utilizado, é importante que a célula bioimpressa, além de mimetizar funcionalmente o tecido nativo, se expanda adequadamente, sem gerar hiperplasia ou morte celular.

Desse modo, são utilizadas células-tronco pluripotentes induzidas, o que minimiza o potencial de rejeição quando transplantadas, além de permitir a produção de células com mutações hereditárias, que poderão auxiliar em pesquisas sobre o desenvolvimento de doenças.

Atualmente, os avanços relacionados à bioimpressão estão voltados para a produção de tecido cardiovascular, como valvas cardíacas, tecido muscular, neural, hepático e pele. Contudo, esses estudos ainda encontram limitações, como o controle do processo de diferenciação celular das células-tronco sem que ocorra hiperplasia, a criação da vascularização do tecido fabricado e do microambiente necessário para o desenvolvimento celular e, por fim, a capacidade de estabilidade e viabilidade de tecidos que necessitam de maior robustez, com maior número de camadas bioimpressas [13].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As crescentes possíveis aplicações da tecnologia de impressão 3D tornam inquestionável sua função atual e futura na prática clínica. O avanço tecnológico na elaboração de imagens, técnicas de impressão e materiais disponíveis, torna possível a produção de modelos anatômicos 3D, bem como, de ferramentas para utilização cirúrgica para solucionar questões da prática clínica [14].

Apesar dos crescentes registros de utilização de tecnologias 3D na área da saúde [9, 10, 11, 15], a utilização das variadas tecnologias e técnicas tridimensionais ainda requer conhecimentos específicos que não estão consolidados nos diferentes setores. Embora profissionais de diferentes áreas, como engenharia, medicina e design estejam envolvidos na aplicação dessas tecnologias em saúde, as formações nessas áreas do conhecimento ainda não contemplam o ensino de métodos e ferramentas necessários para a produção de determinados recursos.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi realizado com recursos da FAPERJ e do CNPq.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Sarcar MMM, Rao KM, Narayan L. Computer aided design and manufacturing. PHI Learning Pvt. Ltd., 2008.
- [2] Bertol LS, Da Silva FP, Junior, WK. Design and health care: a study of virtual design and direct metal laser sintering of titanium alloy for the production of customized facial implants. *Australas Med J.* 2009;1(11):136-141.
- [3] The Medical Imaging Technology Association. *About DICOM: Overview*. <https://www.dicomstandard.org/about-home> [Accessed 20th May 2024].
- [4] Jinga MR, Lee RBY, Chan KL, Marway PS, Nandapalan K, Rhode K, Kui C, Lee M. Assessing the impact of 3D image segmentation workshops on anatomical education and image interpretation: A prospective pilot study. *Anat Sci Educ.* 2023;16:1024-1032.
- [5] Haleem A, Javaid Mohd. 3D scanning applications in medical field: A literature-based review. *Clin Epidemiol Glob Health.* 2019;7:199–210.
- [6] Koban KC, Etzel L, Li Z, Pazos M, Schönecker S, Belka C, Giunta RE, Schenck TL, Corradini S. Three-dimensional surface imaging in breast cancer: a new tool for clinical studies? *Radiat Oncol.* 2020;15(1):52. doi: 10.1186/s13014-020-01499-2.

- [7] Çakın H, Yildirim Y, Ozsoy U. Demonstration of Cosmetic Improvement After Cranioplasty Using a Personalized 3D-Printed Mold for Creating Polymethylmethacrylate Implants With a Simplified Process. *World Neurosurg.* 2024 Feb;182:100-104. doi: 10.1016/j.wneu.2023.11.076.
- [8] Xu J, Aung ZM, Cheong S, Won T, Zhang R, Xu F, Fan J, Han D. Evaluation of effectiveness of three-dimensional printed ear splint therapy following ear elevation surgery in microtia patients: A randomized controlled trial. *J Craniomaxillofac Surg.* 2020 Aug;48(8):786-791. doi: 10.1016/j.jcms.2020.06.003.
- [9] Langridge B, Momin S, Coumbe B, Woin E, Griffin M, Butler P. Systematic Review of the Use of 3-Dimensional Printing in Surgical Teaching and Assessment. *J Surg Educ.* 2018 Jan;75(1):209–21.
- [10] Yang A, Panchendrabose K, Leong C, Raza SS, Joharifard S. The utility of three-dimensional modeling and printing in pediatric surgical patient and family education: a systematic review. *3D Print Med.* 2024 Jan 3;10(1):1. doi: 10.1186/s41205-023-00198-4.

- [11] Thorsen R, Cugnod D, Ramella M, Converti RM, Ferrarin M. From patient to maker - a workflow including people with cerebral palsy in co-creating assistive devices using 3D printing technologies. *Disabil Rehabil Assist Technol*. 2024 May;19(4):1358-1368. doi: 10.1080/17483107.2023.2177754.
- [12] Ozbolat IT. Bioprinting scale-up tissue and organ constructs for transplantation. *Trends Biotechnol*. 2015 Jul;33(7):395-400. doi: 10.1016/j.tibtech.2015.04.005.
- [13] Ong CS, Yesantharao P, Huang CY, Mattson G, Boktor J, Fukunishi T et al. 3D bioprinting using stem cells. *Pediatr Res*. 2018 Jan 1;83(1-2):223-231. doi: 10.1038/pr.2017.252
- [14] Pugliese L, Marconi S, Negrello E, Mauri V, Peri A, Gallo V, Auricchio F, Pietrabissa A. The clinical use of 3D printing in surgery. *Updates Surg*. 2018 Sep;70(3):381-388. doi: 10.1007/s13304-018-0586-5.
- [15] Vakharia VN, Vakharia NN, Hill CS. Review of 3-Dimensional Printing on Cranial Neurosurgery Simulation Training. *World Neurosurg*. 2016 Apr; 88:188-198. doi: 10.1016/j.wneu.2015.12.031.

APLICAÇÕES DA MANUFATURA ADITIVA NAS TÉCNICAS DE BIOTECNOLOGIA VEGETAL VISANDO À PRODUÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS E SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS

APPLICATIONS OF ADDITIVE MANUFACTURING IN PLANT BIOTECHNOLOGY FOR THE PRODUCTION OF MEDICINAL PLANTS AND BIOACTIVE COMPOUNDS

Norma Albarello^{1*}, Ivan Gonçalves Echernacht-Ribeiro², Matheus da Silva Tirado³, Aline Medeiros Saavedra⁴, Tatiana Carvalho de Castro⁵, Lívia da Silva Cordeiro⁶, Claudia Simões-Gurgel⁶

1 - Professora Associada e Procientista do Departamento de Biologia Vegetal (DBV), Instituto de Biologia Roberto Alcantara Gomes (IBRAG), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

2 - Biólogo QUALITEC do Laboratório de Biotecnologia de Plantas (Labplan)/DBV/IBRAG/UERJ.

3 - Aluno de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Biologia Vegetal (PGBV), IBRAG/UERJ.

4 - Bióloga PROATEC do Labplan/DBV/IBRAG/ UERJ.

5 - Farmacêutica do Labplan/DBV/IBRAG/UERJ.

6 - Bióloga do Labplan/DBV/IBRAG/UERJ.

*Autor correspondente: labplan_uerj.com.br

Palavras-chave: Cultura de tecidos vegetais; Metabolismo secundário; Plantas medicinais; Produção in vitro; Tecnologia 3D.

Keywords: Plant tissue culture; Secondary metabolism; Medicinal plants; In vitro production; 3D Technology.

INTRODUÇÃO

Este capítulo aborda as perspectivas de uso da impressão tridimensional (3D) nos estudos de Biotecnologia Vegetal, com ênfase na produção de plantas medicinais e substâncias bioativas. A aplicação da impressão 3D em Biotecnologia Vegetal representa um avanço significativo com novas abordagens para a manipulação e a produção vegetal com diversas finalidades. Os fundamentos dessa tecnologia estão profundamente entrelaçados com as técnicas de impressão 3D, permitindo a criação de estruturas complexas e personalizadas para o cultivo e estudo de plantas. A integração dessas duas áreas promete avanços significativos, trazendo novas perspectivas para a exploração de espécies medicinais. Nesse sentido, a impressão 3D pode representar uma ferramenta extremamente eficiente para contribuir na busca por novos materiais e estruturas a serem utilizados nas metodologias de produção e conservação vegetal.

Neste capítulo, a tecnologia da manufatura aditiva (3D) é apresentada em associação às técnicas de Cultura de Tecidos Vegetais (CTV), visando à produção vegetal *in vitro* e à conservação por meio da criopreservação, com aplicação em diferentes áreas de estudos, como farmacologia, medicina, agricultura entre outras. Ainda são poucos os estudos com manufatura aditiva na área de Biotecnologia Vegetal, a maioria visando desenvolver protocolos eficientes para a solução de entraves nas técnicas adotadas. Contudo, estudos dessa natureza estão sendo desenvolvidos pelo grupo de pesquisa do Laboratório de Biotecnologia de Plantas da UERJ.

DESENVOLVIMENTO

Plantas Medicinais

As plantas têm sido reconhecidas há milhares de anos como uma fonte valiosa de produtos de potencial terapêutico e várias substâncias de interesse medicinal são exclusivamente de origem vegetal [1]. Ainda hoje, as plantas medicinais possuem grande relevância nas opções terapêuticas em diversas regiões do planeta. A OMS tem estimado que mais de 80% da população de países em desenvolvimento depende, primariamente, de plantas medicinais para atender necessidades de saúde básica. Mesmo medicamentos simples, como o ácido acetil salicílico (aspirina), não são um recurso disponível para a maioria da população mundial. Dessa forma, a medicina tradicional, aprimorada por pesquisas baseadas em evidências científicas, continuará a ser uma alternativa da qual muitas comunidades continuarão a se beneficiar [2]. Em 2022, o mercado global de medicamentos fitoterápicos foi estimado em US\$ 170 bilhões, com expectativa de que alcance cerca de US\$ 600 bilhões até 2033. Considerando a inclusão de ervas secas, como orégano, alecrim e sálvia, entre outras, o mercado global cresceu de US\$ 5,8 bilhões em 2022 para US\$ 6,17 bilhões em 2023 e há expectativa de que atinja US\$ 7,93 bilhões em 2027 [3].

Plantas medicinais podem ser definidas como aquelas com aplicação humana e veterinária em medicamentos tradicionais, galênicos e infusões fitoterápicas, fitofármacos, novos fármacos, intermediários da fabricação de medicamentos, produtos que auxiliam processos industriais e farmacêuticos e para alimentos saudáveis [4].

Algumas substâncias de origem vegetal dificilmente serão quimicamente sintetizadas, o que justifica o retorno das indústrias às fontes naturais. Contudo, a oferta de matéria-prima no setor de fitoterápicos continua sendo basicamente de origem extrativista, o que pode levar ao desaparecimento de germoplasma de valor, cujo potencial farmacológico ainda não foi investigado. Nesse contexto, as técnicas de CTV (Figura 1) possibilitam a multiplicação de plantas e a produção de substâncias bioativas em larga escala, em condições fitossanitárias ideais, ambiente controlado, espaço reduzido e independente da influência de fatores ambientais, sazonais e geográficos [5].



FIGURA 1: Principais técnicas de cultura de tecidos vegetais para a produção de plantas e substâncias bioativas.

Biotecnologia Vegetal

A Biotecnologia pode ser definida como qualquer aplicação de organismos vivos ou bioprocessos para a geração de produtos. Embora a ideia subjacente permaneça inalterada, o uso da engenharia genética e outras técnicas científicas modernas revolucionou a área [6].

A história da biotecnologia vegetal moderna tem início com os experimentos de Gottlieb Haberlandt em 1902, pioneiro nos estudos do cultivo de células vegetais isoladas e que propôs o conceito de totipotência celular. A totipotência pode ser definida como a “propriedade inerente às células vegetais de manifestar, em momentos diferentes e sob estímulos apropriados, a potencialidade em iniciar um novo indivíduo multicelular” [7].

O desenvolvimento de técnicas *in vitro* permitiu, nas décadas seguintes, que as ideias de Haberlandt fossem comprovadas e expandidas, estabelecendo-se o conjunto de procedimentos conhecidos como cultura de tecidos vegetais. Essas técnicas têm viabilizado muitas aplicações, como o melhoramento genético, a conservação por criopreservação e a prospecção de substâncias bioativas [8].

A partir das experiências com fermentações microbianas no fim dos anos 1970, surgiu o interesse no cultivo *in vitro* de células vegetais com o objetivo de produzir metabólitos secundários, substâncias vegetais com potencial uso medicinal. Na década seguinte, as culturas *in vitro* se estabeleceram como importante ferramenta, tanto na pesquisa básica quanto na aplicada, gerando conhecimento a respeito do metabolismo vegetal e contribuindo para a otimização de processos produtivos utilizando células vegetais. Inicialmente, o foco foi exclusivo nos produtos naturais de origem vegetal, porém, com o desenvolvimento de outras áreas do conhecimento, como a bioengenharia e a metabolômica, por exemplo, o interesse no uso de culturas de células e tecidos vegetais para produzir novas moléculas ou substâncias heterólogas vem ganhando força [9].

Tecnologias 3D

A manufatura aditiva (impressão 3D) é o conjunto de tecnologias que difere dos processos de fabricação tradicionais pela construção de objetos por meio da sobreposição de camadas de material. Esse processo tem início com a criação de uma representação digital do objeto em um software de design (CAD). As características do objeto são armazenadas em formatos de arquivo especializados que podem ser entendidos por um software que transforma essa representação em fatias, resultando nas camadas impressas que dão origem a objetos tridimensionais. Atualmente, existe uma grande variedade de equipamentos com este fim, sendo a principal diferença, o modo como o material utilizado é depositado em camadas.

Essa tecnologia teve seu início no final da década de 1970, quando Wyn Swainson recebeu a patente de uma máquina que utilizava dois feixes de laser para criar objetos tridimensionais. Entretanto, a acessibilidade e o foco das tecnologias de impressão 3D se expandiram apenas recentemente, principalmente devido à redução dos custos para a aquisição dos equipamentos necessários pelo público em geral, tornando-se mais acessível nos últimos dez anos [10]. Em 1986, Chuck Hull co-fundou a 3D Systems, que mais tarde se tornou uma das líderes do setor, e comercializou a estereolitografia na primeira impressora 3D comercial em, 1988.

A empresa também desenvolveu um novo formato de arquivo (.STL), que descreve a geometria da superfície de objetos 3D em camadas e logo se tornou um padrão da indústria. A comercialização de equipamentos com essa tecnologia já influenciou os processos fabris em diversas áreas e desempenhará um papel cada vez mais importante na produção de protótipos e na personalização de produtos nas próximas décadas [11].

Aplicações da Tecnologia 3D na Biotecnologia Vegetal

A CTV está na base de muitos estudos no campo da Biotecnologia Vegetal. Na CTV, a morfogênese e o desenvolvimento vegetal podem ser manipulados por meio da alteração de condições físicas, como luz e temperatura. A qualidade e quantidade de luz disponível apresentam importância fundamental para o desenvolvimento dos vegetais. As dificuldades em se controlar a intensidade, o espectro de luz e a sua uniformidade nas salas de crescimento são um problema que afeta tanto a experimentação científica, quanto a produção comercial *in vitro*. A maioria das salas de crescimento usadas na CTV utiliza luzes fluorescentes fixadas em prateleiras em altura e posição específicas, o que faz com que a distribuição da luz não seja uniforme (Figura 2).

Além disso, o espectro de luz também pode variar nesses espaços, resultando em diferentes proporções de comprimentos de onda vermelho e azul, como demonstrado por Shukla e colaboradores [12].

A substituição das lâmpadas fluorescentes por LED é um avanço que melhora as condições relativas à qualidade da luz, entretanto, a simples substituição não representa melhorias, no que tange a dispersão dos feixes de luz. Uma solução para esse problema foi alcançada com o uso de LEDs posicionados individualmente nos frascos de cultura [13]. Seguindo esse mesmo princípio, Shukla e colaboradores [12] utilizaram a impressão em 3D para desenvolver um sistema modular com LEDs e controle individual por frasco (Figura 2), que pode ser utilizado tanto em laboratórios de pesquisa quanto na micropropagação comercial. O design desenvolvido permitiu o crescimento das plantas sob o controle adequado da luz utilizada.

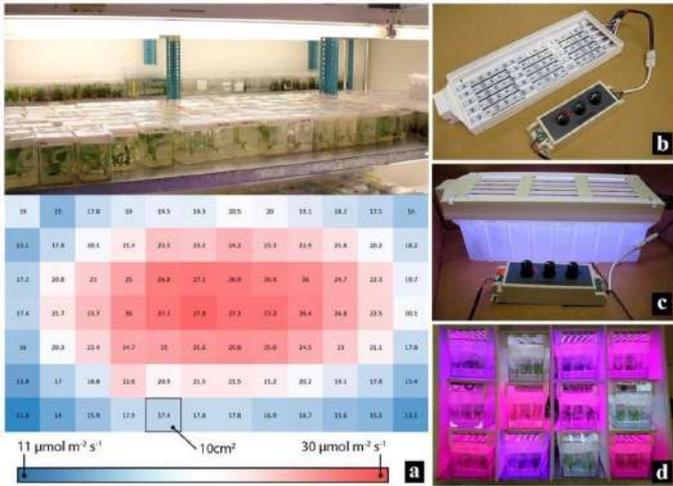


FIGURA 2: a) Prateleira padrão utilizada em salas de cultura com lâmpadas de LED e a distribuição da intensidade luminosa em sua superfície; b) Tampa de frasco impressa em 3D com fitas de LED capazes de fornecer diferentes comprimentos de onda; c) Frasco de cultura montado; d) Empilhamento dos frascos possibilitado pela iluminação individualizada [12].

Uma das principais técnicas de CTV, a micropropagação, permite a propagação vegetativa de plantas *in vitro*, utilizando segmentos vegetais (explantes) de tamanho reduzido, como ápices caulinares, regiões nodais ou embriões zigóticos [7]. Apesar dos seus benefícios, ainda hoje esse processo requer um trabalho intensivo e que demanda mão de obra especializada.

Em sua imensa maioria, os protocolos de micropropagação se utilizam de meio de cultura gelificado pela adição de ágar, servindo também de suporte para as plantas em desenvolvimento. Diversos trabalhos vêm demonstrando que, em muitos casos, o uso de meio líquido pode ser vantajoso para a produção de plantas *in vitro*. Por exemplo, para a produção *in vitro* de *Catharanthus roseus*, espécie medicinal produtora dos alcaloides vimblastina e vincristina, o meio líquido mostrou-se adequado [14]. Essa substituição oferece algumas vantagens, como a facilidade de reabastecimento dos frascos com meio fresco, elimina a necessidade de lavagem manual das delicadas raízes no processo de transferência para condições *ex vitro*, diminui custos de produção por não utilizar ágar e é mais compatível com a automação de processos em biorreatores.

A etapa de enraizamento em meio de cultura líquido é vantajosa e rentável, desde que exista um suporte para garantir que apenas a base da planta estará exposta a auxinas, o que é importante para induzir o enraizamento e ao mesmo tempo preserva o crescimento foliar saudável. Um sistema compatível com recipientes de cultura disponíveis comercialmente para esta finalidade foi desenvolvido por meio de impressão 3D [15]. Nesse sistema, duas peças são montadas de maneira a formar uma grade onde os brotos (plantas ainda sem raízes) podem ser colocados na posição vertical (Figura 3).

O sistema foi testado tanto em culturas líquidas estáticas quanto em combinação com uma imersão temporária de três espécies: banana (*Musa spp.*), maçã (*Malus domestica*) e bétula doce (*Betula lenta*). Nas três espécies avaliadas, o suporte apresentado foi capaz de melhorar o enraizamento das plantas.

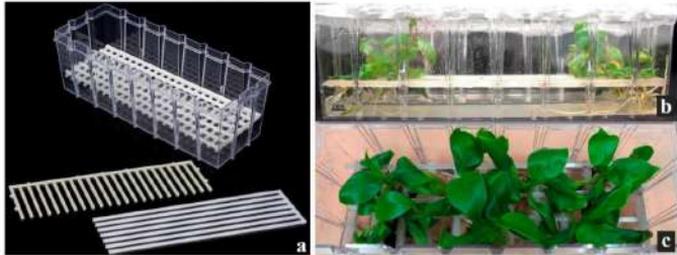


FIGURA 3: a) Suporte adaptável a frascos comerciais, desenvolvido por Shukla e colaboradores a partir da impressão 3D, para cultivo in vitro de brotos; b-c) Processo eficiente de enraizamento de brotos de maçã e banana desenvolvidos em sistema de cultura líquido, empregando o suporte [15].

A hiperidricidade é um dos desafios da CTV, uma vez que afeta a qualidade das plantas produzidas in vitro, limita a formação de raízes adventícias, diminui a sobrevivência ex vitro, sendo ainda uma resposta mais relevante quando são utilizadas culturas em meio líquido ou sistemas de biorreatores. Pode ocorrer em função de condições de alta umidade, altas concentrações de sacarose, baixa capacidade de trocas gasosas ou, ainda, baixa atividade fotossintética.

Bethge e colaboradores [16] desenvolveram uma proposta de avaliação da hiperidricidade e utilizaram a impressão 3D para produzir aparatos necessários ao estudo (Figura 4). Dando sequência a essa investigação, desenvolveram um sistema denominado Phenomenon para monitorar não apenas a hiperidricidade, como também avaliar a fenotipagem *in situ* das culturas por meio de diversos sensores. Novamente, na construção desse dispositivo, foi utilizada a manufatura aditiva [17] (Figura 4).

As culturas de células em suspensão são empregadas como um importante sistema para a produção de metabólitos de interesse medicinal, os metabólitos secundários, reconhecidos como substâncias bioativas. Aspectos como a homogeneidade da população de células e a alta taxa de multiplicação tornam essas culturas convenientes para diversos estudos em fisiologia vegetal. Em sua forma mais usual, as suspensões celulares são mantidas sob agitação em mesas agitadoras orbitais, as quais apresentam custo elevado e, em alguns casos, podem dificultar o aumento de escala de produção dos metabólitos.

Arboleda [18] afirma que um agitador orbital pode ser considerado como o equipamento eletrônico mais importante para a cultura de tecidos, e o mais caro. Assim, ele propõe um novo design para esse tipo de equipamento.

Nesse sentido, um design utilizando a impressão 3D para produzir uma mesa agitadora de baixo custo (Figura 4) foi proposto por Díaz-Roncero e colaboradores [19] e pode ser implementado em laboratórios que utilizem a CTV para suas pesquisas, ou até mesmo para o uso mais específico em um ambiente que tenha como objetivo a biossíntese de metabólitos secundários.

Em estudos de melhoramento genético, o desenvolvimento de tecnologias de transferência de genes permite a manipulação genética dos organismos de forma mais eficiente. Diversos métodos já foram utilizados para esse fim e podem ser classificados em dois grupos principais: transformação natural e artificial. Entre os métodos naturais encontram-se a conjugação, a transformação bacteriana, as transduções de fagos, entre outros. Métodos artificiais usados, por exemplo, são a biobalística, microinjeção, fusão de protoplastos e eletroporação. A eletroporação é um método bastante empregado devido à sua alta eficiência e extensa aplicabilidade. Neste método, a transformação elétrica induz à formação de poros transitórios nas membranas celulares [20]. Dentre as substâncias de alto valor terapêutico, o Paclitaxel e seus derivados, alcaloides diterpênicos, são amplamente utilizados como agentes quimioterápicos no tratamento de diversos tipos de câncer.

Sua produção em culturas de células e órgãos vegetais têm se revelado um grande desafio para a biotecnologia vegetal. Apesar dos muitos avanços, os níveis de produção continuam insuficientes para satisfazer a demanda do mercado. Abordagens moleculares que visam aumentar a produtividade são foco especial de interesse na pesquisa [21].

Schmitt e colaboradores [22] descreveram a construção de um eletroporador portátil e de baixo custo, denominado Portoporator© (Figura 4), que permite a entrega de DNA utilizando a impressão 3D e componentes disponíveis no mercado. A eficiência do dispositivo foi demonstrada experimentalmente utilizando-se células bacterianas, mas a mesma tecnologia possui o potencial de entregar DNA em células vegetais, podendo ser um grande aliado para o desenvolvimento de pesquisas desse tipo.

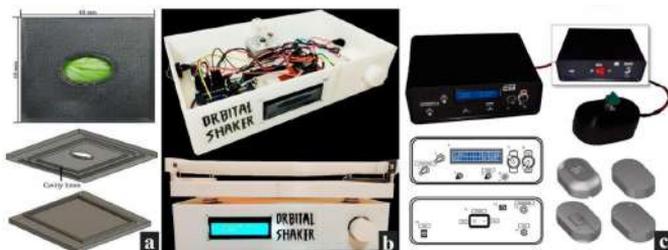


FIGURA 4: a) Suporte produzido por manufatura aditiva para detecção automática de hiperhidricidade em material botânico, utilizando uma folha (amostra) posicionada no suporte com orientação abaxial [16]; b) Sistema eletrônico interno e painel de controle das rotações por minuto (RPM) do agitador orbital desenvolvido por impressão 3D [17]; c) Portoprotator©. Equipamento constituído de dispositivo de controle dos parâmetros, associado ao suporte de cubeta de eletroporação, confeccionado por impressão 3D [22].

Outra vertente importante no campo da Biotecnologia Vegetal é a conservação a longo prazo de materiais vegetais por meio da criopreservação. Esse processo envolve a manutenção de tecidos vegetais em temperaturas ultrabaixas, imersos em nitrogênio líquido ou em sua fase de vapor, para preservar sua viabilidade e integridade genética do material [23].

Portanto, a criopreservação é considerada a única estratégia eficaz para o armazenamento a longo prazo de células vegetais, o que permite a preservação da produção de metabólitos secundários de interesse medicinal [24].

As técnicas de criopreservação de células vegetais têm sua origem nos estudos pioneiros desenvolvidos com células animais. A transferência de conhecimento da pesquisa com células animais para as células vegetais foi marcada por desenvolvimentos cruciais em criobiologia, como o aprimoramento de soluções crioprotetoras eficazes. À medida que as técnicas evoluíram, especialmente com o advento de métodos baseados no processo de vitrificação, os pesquisadores começaram a desenvolver, na década de 1970, técnicas de criopreservação de células vegetais [25]. A integração recente das tecnologias de impressão 3D no campo da criopreservação de células animais representa um avanço significativo na biotecnologia [26]. Embora no campo da criobiologia vegetal o uso da impressão 3D como ferramenta para atender às demandas atuais ainda seja uma atividade inovadora, dentre as possibilidades que mostram perspectivas positivas está o uso do ácido polilático termoplástico (PLA) na preparação de suportes criogênicos. Esse material é biodegradável e adequado para uso em atividades criogênicas [27], sendo rotineiramente empregado em impressoras 3D.

A bioimpressão é o conjunto de métodos de produção que se utiliza das técnicas de manufatura aditiva e visa à construção de estruturas complexas, compostas por células vivas e material biocompatível.

Essa mistura, comumente chamada de biotinta (bioink), é usada para produzir estruturas que se assemelham aos tecidos presentes em organismos vivos. A composição da biotinta é determinante para garantir alta fidelidade ao formato desejado, para a consolidação da estrutura durante a etapa de pós-processamento e para garantir a viabilidade e proliferação de células após o processo de impressão [28].

Wicaksono & Teixeira da Silva [29] foram os primeiros autores a apresentar a possibilidade teórica do uso de células vegetais para a bioimpressão, inspirados pelos casos de sucesso até então relatados utilizando-se células animais. Nesse mesmo trabalho, eles afirmavam que células vegetais poderiam ser consideradas pouco atrativas para a bioimpressão, uma vez que as técnicas de cultura de tecidos, órgãos e células constituíam uma ferramenta robusta de produção. Apesar da validade dessa afirmação, a visão atual é a de que a impressão 3D é um importante recurso capaz de aumentar a eficiência e reduzir custos melhorando a produção *in vitro* de plantas e células de vegetais.

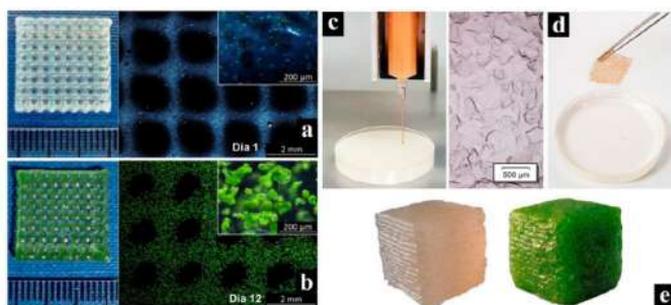
A imobilização de células vegetais foi introduzida pela primeira vez por Brodelius e colaboradores [30]. Diversos estudos demonstraram que a imobilização apresenta algumas vantagens, como a proteção e estabilização das células, aumentando a eficiência da produção de moléculas de interesse e da sua biotransformação. A ideia de aprisionar células vegetais dentro da biotinta antes de sua utilização na bioimpressão e cultivo posterior pode ser considerada como um avanço da técnica de imobilização celular [28].

Estudos com células transgênicas de arroz (*Oryza sativa*) com a capacidade de produzir butirilcolinesterase recombinante (BchE), um agente que pode ser usado em casos de intoxicação por organofosforados, cocaína e em doenças neurodegenerativas como Alzheimer, foram imobilizadas em suporte de hidrogel à base de polietilenoglicol. As células se mantiveram na matriz semissólida, passando por uma fase de crescimento e uma fase de produção de BchE. As células imobilizadas produziram uma quantidade de BchE comparável aos níveis produzidos em culturas líquidas [31]. Apesar de não terem utilizado uma impressora 3D, os autores do estudo apresentam seus resultados como uma prova de conceito, sendo o primeiro relato de imobilização de células vegetais recombinantes para produção contínua de proteínas heterólogas, servindo de base para futuras investigações na área da bioimpressão de células vegetais.

A chamada bioimpressão verde (green bioprinting), aquela que utiliza organismos classificados como Viridiplantae, teve início em 2015 com os trabalhos de M. Gelinsky e sua equipe. Nestes estudos, foi descrita uma técnica de bioimpressão pelo método de extrusão para cultivar algas verdes em uma estrutura organizada espacialmente. Foi verificado o crescimento de *Chlamydomonas reinhardtii* (Figura 5), *Chlorella sorokiniana* [32, 33] e, posteriormente, de células de *Ocimum basilicum* (manjeriço) [34].

Outras iniciativas que obtiveram resultados positivos possuem potencial aplicação na produção de alimentos. Células de folha de alface (*Valerianella locusta*) foram utilizadas para produzir uma biotinta baseada em pectina. Foi demonstrado que construções cúbicas mantiveram estabilidade até 1,5 cm de altura, a maior estrutura bioimpressa com biotinta de células vegetais (Figura 5) produzida até o momento [35]. A técnica conhecida como Freeform Reversible Embedding of Suspended Hydrogels (FRESH) foi utilizada com sucesso na bioimpressão de células de cenoura (*Daucus carota* L.) [36]. A produção de um alimento funcional a partir de frutos de *Arbutus unedo* foi proposta por Bebek Markovinović e colaboradores [37].

A possibilidade de impressão de alimentos de origem vegetal permite a criação de uma série de produtos nutracêuticos que podem ter um grande efeito na saúde humana, especialmente num contexto onde se prevê que as mudanças climáticas terão impacto na produtividade de diferentes culturas e novos sistemas nos próximos anos



*FIGURA 5: a-b) Cultivo da microalga *Chlamydomonas reinhardtii* em estrutura tridimensional, constituída de alginato, pela técnica de bioimpressão, após 1 dia (a) e 12 dias (b) [33]; c) Início do processo de bioimpressão utilizando células de cenoura (*Daucus carota*) e alginato, seguido da d) finalização da estrutura tridimensional contendo células [36]; e) Cubos, constituídos de pectina e células de alface, produzidos por bioimpressão [35].*

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao longo deste capítulo, foram apresentadas diversas aplicações e benefícios que as tecnologias de impressão 3D podem proporcionar, tanto no cultivo de plantas de interesse medicinal quanto no desenvolvimento de equipamentos e dispositivos que podem ser utilizados para a otimização de técnicas já estabelecidas. Os avanços da impressão 3D têm revolucionado diversos setores e, em relação à biotecnologia vegetal, não é diferente. No entanto, é crucial reconhecer que, apesar de seu enorme potencial, a implementação dessas técnicas ainda enfrenta desafios significativos na área, como os materiais utilizados nas impressões, o custo dos projetos e a capacitação dos profissionais da área de saúde às programações dos softwares utilizados. Esses são alguns dos desafios que precisam ser abordados nos estudos para garantir que essas tecnologias sejam acessíveis e benéficas para um número mais amplo de profissionais e comunidades. A busca por soluções para os desafios mencionados é fundamental para consolidar a impressão 3D como uma ferramenta eficaz na biotecnologia vegetal.

Além disso, o estabelecimento de parcerias colaborativas entre instituições de pesquisa, empresas e profissionais da saúde pode acelerar o progresso e promover a troca de

conhecimentos e recursos.

À medida que esses entraves forem superados, é possível antecipar um futuro no qual a impressão 3D desempenhará um papel central na criação de soluções inovadoras, acessíveis e sustentáveis para o cultivo de plantas medicinais, contribuindo assim para o avanço contínuo da biotecnologia vegetal.

AGRADECIMENTOS

À CAPES, ao CNPq e à FAPERJ pelos recursos e bolsas destinados à pesquisa do Laboratório de Biotecnologia de Plantas (Labplan/UERJ). À Bióloga Adriana Lanziotti, bolsista TCT/FAPERJ, pelas ilustrações sobre as técnicas de cultura de tecidos vegetais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Hussain MS, Fareed S, Ansari S, Rahman MA, Ahmad IZ, Saeed M. Current approaches toward production of secondary plant metabolites. *J Pharm Bioallied Sci.* 2012;4(1):10-20. DOI: 10.4103/0975-7406.92725.
- [2] Cordell GA. Sustainable Medicines and Global Health Care. *Planta Med.* 2011;77(11):1129-1138. DOI: 10.1055/s-0030-1270731
- [3] Silveira D, Boylan F. Medicinal Plants: Advances in Phytochemistry and Ethnobotany. *Plants* (Basel). 2023;12(8):682. DOI:10.3390/plants12081682. [4] Wickens GE. Human and Veterinary Medicinal Plants. In: Wickens GE. *Economic Botany*. Dordrecht:Springer; 2001. p.317-331. DOI:10.1007/978-94-010-0969-0_16
- [5] França SC. Bioprocessos inovadores para a produção de metabólitos ativos de plantas. Parte I – Biodiversidade e o desenvolvimento de fármacos e medicamentos. In: Simões CMO, Schenkel EP, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR (Eds.). *Farmacognosia do produto natural ao medicamento*. Ed. Artmed. 2016. p. 39-54.
- [6] Clark DP, Pazdernik NJ. *Biotechnology* 2ed. Academic Cell; 2015. 850p. DOI:10.1016/B978-0-12-385015-7.00001-6
- [7] Carvalho ACPP de, Torres AC, Braga EJB, Lemos EEP, Souza FVD, Peters JA, et al. Glossário de cultura de tecidos de plantas. *Plant Cell Cult Micropropag.* 2011;7:30-60.

- [8] Custódio L, Charles G, Magné C, Barba-Espín G, Piqueras A, Hernández JA, Ben Hamed K, Castañeda-Loaiza V, Fernandes E, Rodrigues MJ. Application of In Vitro Plant Tissue Culture Techniques to Halophyte Species: A Review. *Plants* 2023;12(1):126. DOI: 10.3390/plants12010126
- [9] Alvarez MA. In Vitro Plant Cultures as Biofactories. In: Alvarez MA. *Plant Biotechnology for Health*. Cham: Springer International Publishing. 2014. p. 33-59. DOI:10.1007/978-3-319-05771-2
- [10] Zhai X, Jin L, Jiang J. A survey of additive manufacturing reviews. *Mater Sci Addi Manuf*. 2022;1(4):21. <https://doi.org/10.18063/msam.v1i4.21>
- [11] Bechtold S. 3D printing, intellectual property and innovation policy. *Intellectual Property and Innovation Policy*. IIC. 2016;47:517-536. DOI:10.1007/s40319-016-0487-4
- [12] Shukla MR, Singh AS, Piunno K, Saxena PK, Jones AMP. Application of 3D printing to prototype and develop novel plant tissue culture systems. *Plant Methods*. 2017;13:6. DOI:10.1186/s13007-017-0156-8
- [13] Fang W, Chen CC, Lee YI, Chang MY. Development of LED Lids for Tissue Culture Lighting. *Acta Hortic*. 2001;907:397-402. DOI:10.17660/ActaHortic.2011.907.67
- [14] Pati PK, Kaur J, Singh P. A liquid culture system for shoot proliferation and analysis of pharmaceutically active constituents of *Catharanthus roseus* (L.) G. Don. *Plant Cell Tiss Organ Cult*. 2011;105:299-307. DOI:10.1007/s11240-010-9868-4

- [15] Shukla MR, Piunno K, Saxena PK, Jones AMP. Improved in vitro rooting in liquid culture using a two piece scaffold system. *Eng Life Sci.* 2020; 20:126-132. DOI:10.1002/elsc.201900133
- [16] Bethge H, Nakhjiri ZM, Rath T, Winkelmann T. Towards automated detection of hyperhydricity in plant in vitro culture. *Plant Cell Tiss Organ Cult.* 2023a; 154:551-573. DOI:10.1007/s11240-023-02528-0
- [17] Bethge H, Winkelmann T, Lüdeke P, Rath T. Low-cost and automated phenotyping system “Phenomenon” for multi-sensor in situ monitoring in plant in vitro culture. *Plant Methods.* 2023b; 19:42. DOI:10.1186/s13007-023-01018-w
- [18] Arboleda E. Design, construction, and evaluation of transformer-based orbital shaker for coffee micropropagation. *MEV.* 2022;3(2):147- 156. DOI:10.14203/j.mev.2022.v13.147-156
- [19] Díaz-Roncero E, Hernández-Amasifuen AD, Marín-Rodríguez WJ, Girón DA, Ausejo-Sánchez JL, Muñoz-Vilela AJ, Neri-Ayala AC. Design and implementation of a low-cost orbital shaker for laboratories. *Salud, Ciencia y Tecnología.* 2023;3:397. DOI:10.56294/saludcyt2023397
- [20] Ozyigit II. Gene transfer to plants by electroporation: methods and applications. *Mol Biol Rep.* 2020;47(4):3195-3210. DOI:10.1007/s11033-020-05343-4

- [21] Perez-Matas E, Hidalgo-Martinez D, Escrich A, Alcalde MA, Moyano E, Bonfill M, Palazon J. Genetic approaches in improving biotechnological production of taxanes: An update. *Front Plant Sci.* 2023;14:1100228. DOI:10.3389/fpls.2023.1100228
- [22] Schmitt MA, Friedrich O, Gilbert DF. Portoporator®: A portable low-cost electroporation device for gene transfer to cultured cells in biotechnology, biomedical research and education. *Biosens Bioelectron.* 2019;131:95-103. DOI:10.1016/j.bios.2019.02.024.
- [23] Tapiwa KR. A Review on the effectiveness of cryopreservation as a germplasm management option. *Plants, JOJ Wildl Biodivers.* 2019;1:3555-63. DOI:10.19080/Jojob
- [24] Ghaffarzadeh-Namazi L, Keller EJ, Senula A, Babaeian N. Investigations on various methods for cryopreservation of callus of the medicinal plant *Satureja spicigera*. *J Appl Res Med Aromat Plants.* 2017;5:10-15. DOI:10.1016/j.jarmap.2016.09.003
- [25] Benelli C. Plant Cryopreservation: A Look at the Present and the Future. *Plants,* 2021;10:2-5. DOI: 10.3390/plants10122744
- [26] Lerman MJ, Lembong J, Gillen G, Fisher JP. 3D printing in cell culture systems and medical applications. *Appl Phys Rev.* 2018;5(4):041109. DOI: 10.1063/1.5046087
- [27] Tiersch TR, William TM. Three-dimensional printing with polylactic acid (PLA) thermoplastic offers new opportunities for cryobiology. *Cryobiology.* 2016;73(3):396-398. DOI:10.1016/j.cryobiol.2016.10.005

[28] Landerneau S, Lemari L, Marquette C, Petiot E. Green 3D bioprinting of plant cells: A new scope for 3D bioprinting. *Bioprinting*. 2022;27:e00216.

DOI:10.1016/j.bprint.2022.e00216

[29] Wicaksono A, Teixeira da Silva JA. Plant Bioprinting: Novel Perspective for Plant Biotechnology, *J. Plant Dev.* 2015;22:135-141

[30] Brodelius P, Deus B, Mosbach K, Zenk MH. Immobilized plant cells for the production and transportation of natural products. *FEBS Lett.* 1979; 103:93-97.

DOI:10.1016/0014-5793(79)81257-0

[31] Varma A, Gameda HB, McNulty MJ, McDonald KA, Nandi S, Knipe JM. Immobilization of transgenic plant cells towards bioprinting for production of a recombinant biodefense agent. *Biotechnol. J.* 2021;16(10):2100133.

DOI:10.1002/biot.202100133

[32] Krujatz F, Lode A, Brüggemeier S, Schütz K, Kramer J, Bley T, Gelinsky M, Weber, J. Green bioprinting: viability and growth analysis of microalgae immobilized in 3D-plotted hydrogels versus suspension cultures, *Eng. Life Sci.* 2015; 15:678-88.

DOI:10.1002/elsc.201400131

[33] Lode A, Krujatz F, Brüggemeier S, Quade M, Schütz K, Knaack S, Weber J, Bley T, Gelinsky M. Green bioprinting: fabrication of photosynthetic algae-laden hydrogel scaffolds for biotechnological and medical applications. *Eng. Life Sci.* 2015; 15:177-83.

DOI:10.1002/elsc.201400205

- [34] Seidel J, Ahlfeld T, Adolph M, Kümmitz S, Steingroewer J, Krujatz F, Bley T, Gelinsky M, Green bioprinting: extrusion-based fabrication of plant cell-laden biopolymer hydrogel scaffolds. *Biofabrication*. 2017; 9:045011. DOI:10.1088/1758-5090/aa8854
- [35] Vancauwenberghe V, Mbong VBM, Vanstreels E, Verboven P, Lammertyn J, Nicolai B. 3D printing of plant tissue for innovative food manufacturing: encapsulation of alive plant cells into pectin based bio-ink, *J. Food Eng.* 2019;263:454-464. DOI:10.1016/j.jfoodeng.2017.12.003
- [36] Park SM, Kim HW, Park HJ, Callus-based 3D printing for food exemplified with carrot tissues and its potential for innovative food production, *J. Food Eng.* 2020;271:109781. DOI:10.1016/j.jfoodeng.2019.109781
- [37] Bebek Markovinović A, Brdar D, Putnik P, Bosiljkov T, Durgo K, Huđek Turković A, Brčić Karačonji I, Jurica K, Pavlič B, Granato D, Bursać Kovačević D. Strawberry tree fruits (*Arbutus unedo* L.): Bioactive composition, cellular antioxidant activity, and 3D printing of functional foods. *Food Chem.* 2024;433:137287. DOI:10.1016/j.foodchem.2023.137287

BARREIRAS E LIMITAÇÕES EM IMPRESSÃO 3D PARA EQUIPAMENTOS MÉDICOS

BARRIERS AND LIMITATIONS IN 3D PRINTING FOR MEDICAL EQUIPMENT

Henrique Vieira de Souza Santos^{1*}; Rui Teófilo Figueiredo²; Helce Ribeiro Júlio Junior³; Claudio Tinoco Mesquita⁴; Alexandra Monteiro⁵

1 - Médico Residente de Urologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

2 - Professor Associado, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Diretor do HUPE, UERJ.

3 - Médico Urologista, HUPE/UERJ.

4 - Professor Associado, Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense (UFF).

5 - Professora Titular e Procientista, FCM/UERJ.

*Autor correspondente:
henrique96nit@gmail.com

Palavras-chave: Impressão Tridimensional; Medicina; Manufatura aditiva; Medicina personalizada; Dispositivos médicos.

Keywords: Printing, Three-Dimensional; Medicine; Additive manufacturing; Personalized medicine; Medical devices.

INTRODUÇÃO

A impressão 3D ou fabricação aditiva é um processo de criação de objetos sólidos tridimensionais a partir de um arquivo digital. A criação de um objeto impresso em 3D é realizada usando processos aditivos. Neste processo, um objeto é criado colocando camadas sucessivas de material até que seja estruturado. Cada uma dessas camadas pode ser vista como uma seção transversal do objeto em fatias finas. A impressão 3D é o oposto da manufatura subtrativa e permite produzir formas complexas usando menos material do que os métodos de fabricação tradicionais [1]. É desenvolvida como uma modificação da impressora tradicional. Atualmente, está se expandindo rapidamente no mercado. As indústrias de saúde, automotiva, aeroespacial e de defesa são as áreas mais exploradas dessas aplicações. Na medicina e odontologia, estão revolucionando a forma como as operações são realizadas, modificando os mercados de próteses, implantes e bioimpressão [2].

As tecnologias de impressão 3D são normalmente organizadas em sete grupos, incluindo jateamento de encadernação, deposição direta de energia, extrusão de material, jateamento de material, fusão em leito através de pó, laminação de folha e estereolitografia.

Cada uma delas têm aplicações específicas. Hoje em dia, as tecnologias de impressão 3D não estão mais limitadas ao uso de prototipagem, mas também estão sendo usadas cada vez mais para criar uma variedade de produtos.

Como qualquer processo de fabricação, a impressão 3D precisa de materiais de alta qualidade, com o objetivo de atender a especificações consistentes. Para garantir isso, procedimentos, requisitos e acordos de controle de materiais são estabelecidos entre os fornecedores, compradores e usuários finais do material [3].

Na medicina, a técnica pode trazer muitos benefícios, incluindo: customização e personalização de produtos médicos, medicamentos e equipamentos; custo-efetividade; aumento da produtividade; democratização do design e da manufatura [4]. Os principais usos na medicina são: Tratamento pré-cirúrgico personalizado; Planejamento pré-operatório; Personalização de instrumentos cirúrgicos e próteses; Estudo de condições osteoporóticas; Teste de diferentes dispositivos; Aprimorar a educação médica; Educação do paciente; “Armazenamento” de casos raros para fins educacionais; Melhorar a prática forense; Bioimpressão; Impressão 3D de medicamentos personalizados [5].

Contudo, apesar desta nova área de inovação sendo mais difundida e aprimorada, ainda está em desenvolvimento, com associação a novas práticas e aplicações descobertas dia após dia.

O objetivo deste capítulo é explorar os benefícios da impressão 3D na área da saúde, avaliar sua eficácia, e identificar barreiras encontradas no desenvolvimento da pesquisa. O foco é na otimização de custos, avanço na utilização da tecnologia e pesquisa médica e auxílio do ensino na área da saúde.

DESENVOLVIMENTO

Apesar de na atualidade nos depararmos com diversos aparelhos eletrônicos rodeando nosso entorno, como smart-phones, tablets, computadores com altíssima capacidade de processamento, televisões telas 4k, inteligências artificiais, o desenvolvimento significativo de toda tecnologia foi a partir da segunda metade do século XX. A aplicação da tecnologia na saúde também se desenvolveu de forma significativa, seja na utilização de ventiladores mecânicos microprocessados, de monitores hemodinâmicos com avaliação de termodiluição, da cirurgia robótica, da tomografia helicoidal, da ressonância magnética e de diversos outros equipamentos necessários na área médica.

Na medicina, animações em 3D são utilizadas desde a antiguidade com Leonardo Da Vinci e seus desenhos na anatomia humana. Ela é necessária para representar eventos médicos específicos e reações biológicas. Seja para educação médica, para marketing, ou para divulgação de conhecimento dentro do público médico e leigo, por criar um guia visual muito rico para sistemas humanos e biológicos e fornecer uma grande quantidade de informações em um curto espaço de tempo [6].

De acordo com o governo brasileiro, “patente é um título de propriedade temporária sobre uma invenção ou modelo de utilidade, outorgado pelo Estado aos inventores ou autores ou outras pessoas físicas ou jurídicas detentoras de direitos sobre a criação. Com este direito, o inventor ou o detentor da patente tem o direito de impedir terceiros, sem o seu consentimento, de produzir, usar, colocar a venda, vender ou importar produto objeto de sua patente e/ ou processo ou produto obtido diretamente por processo por ele patenteado. Em contrapartida, o inventor se obriga a revelar detalhadamente todo o conteúdo técnico da matéria protegida pela patente.” [7]

De acordo com a Jus Brasil “Licença é o contrato em que o titular de uma patente ou de um registro autoriza o uso e fruição dos direitos de propriedade que possa existir, podendo ser onerosa ou gratuita, assemelhando-se a uma locação ou comodato. Na licença não há transmissão da propriedade, apenas uma autorização de uso. Podem ser licenciados, patente, modelos de utilidade, registros de topografias de patentes semicondutores, desenhos ou modelos e marcas. Limitam-se a zonas ou a todo território nacional, podendo ser por todo o tempo de duração do registro ou por prazo menor a ser estipulado nas cláusulas contratuais.” [8]

Uma das possibilidades da difusão dos conhecimentos tecnológicos são as aplicações de softwares open-source. A definição de open-source foi originalmente derivada do Debian Free Software Guidelines (DFSG). Open-source ou código aberto não significa apenas acesso ao código-fonte. De acordo com o site:<https://opensource.org/>”, os termos de distribuição de software de código aberto devem obedecer aos seguintes critérios:

Redistribuição Gratuita

A licença não restringirá qualquer parte de vender ou doar o software como um componente de uma distribuição agregada de software contendo programas de diversas fontes diferentes.

Código fonte

O programa deve incluir código-fonte e deve permitir a distribuição em código-fonte, bem como na forma compilada.

Obras Derivadas

A licença deve permitir modificações e trabalhos derivados, e deve permitir que sejam distribuídos nos mesmos termos da licença do software original.

Integridade do código-fonte do autor

A licença pode restringir a distribuição do código-fonte em forma modificada somente se a licença permitir a distribuição de “arquivos de patch” com o código-fonte com a finalidade de modificar

o programa em tempo de construção.

Não discriminação contra pessoas ou grupos

A licença não deve discriminar nenhuma pessoa ou grupo de pessoas.

Não discriminação momentos de esforço

A licença não deve restringir ninguém de fazer uso do programa em uma área específica de atividade. Por exemplo, não pode restringir a utilização do programa numa empresa ou para investigação genética.

Distribuição de licença

Os direitos associados ao programa devem aplicar-se a todos a quem o programa for redistribuído sem a necessidade de execução de uma licença adicional por essas partes.

A licença não deve ser específica para um produto

Os direitos associados ao programa não devem depender de o programa fazer parte de uma distribuição de software específica. Se o programa for extraído dessa distribuição e usado ou distribuído dentro dos termos da licença do programa, todas as partes para quem o programa for redistribuído deverão ter os mesmos direitos que aqueles concedidos em conjunto com a distribuição de software original.

A licença não deve restringir outro software

A licença não deve impor restrições a outro software distribuído juntamente com o software licenciado.

Por exemplo, a licença não deve exigir que todos os outros programas distribuídos no mesmo meio sejam software de código aberto.

A licença deve ser tecnologicamente neutra

Nenhuma disposição da licença pode ser baseada em qualquer tecnologia individual ou estilo de interface.

Exemplo de licenças de código open-source são: MIT License; Apache License; BSD License; Common Development and Distribution License; Unlicense; AGPL; GPL; Boost Software License; ISC license; GPL; GNU licenses; dentre outros [9].

Para realização de impressões 3D são necessários conhecimentos de criação de modelagem 3D. Cada programa de modelagem exerce seu papel específico para qual foi desenvolvido, seja na engenharia, arquitetura, design industrial ou design artístico.

Exemplos de softwares de modelagem são: Blender; SketchUp; 3ds Max; Maya; ZBrush; Fusion 360; Rhinoceros 3D; Cinema 4D; SOLIDWORKS; Autodesk Inventor; Modo; 3dbuilder; AutoCAD; FreeCAD; Meshmixer; Tinkercad; Creo Parametric; Houdini; Mudbox; Onshape; Sculptris; SelfCAD; 3D Slash. Um dos programas open-source mais acessível que realiza modelagem 3D é o Blender, elaborado inicialmente para criação de conteúdo artístico, e evoluiu durante o tempo para outras finalidades, inclusive com add-ons, deixando o programa mais completo.

A seguir, a imagem de um modelo de embrião (Figura 1), inicialmente formatado para aprimorar educação médica na área de Embriologia, facilitando criação de vídeos e programas interativos para incentivo da educação médica, realizado em programas de modelagem 3D.

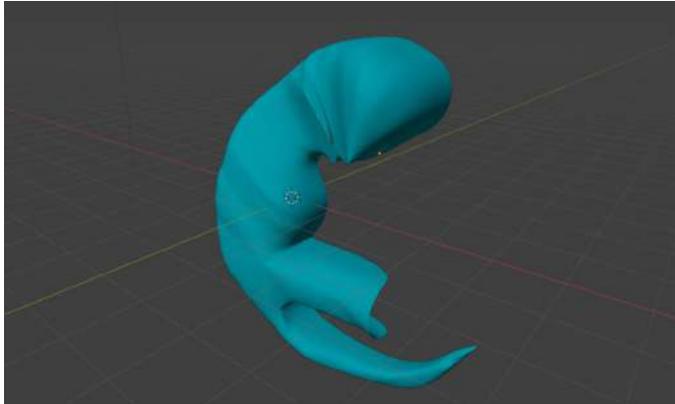


FIGURA 1: Modelo de embrião desenvolvido em software de modelagem 3D para aplicação em ensino médico.

Dentre as técnicas de impressão 3D mais difundidas estão: a modelagem por deposição fundida (FDM), usualmente adotada pela fusão de filamentos/fios de polímeros termoplásticos através de um bico quente seguido de resfriamento natural e solidificação, e a impressão 3D baseada em luz: estereolitografia (SLA), polimerização de dois fótons (2PP), processamento digital de luz (DLP, produção contínua de interface líquida (CLIP) utilizam resinas fotocuráveis que solidificam por meio de uma reação fotoquímica.

Várias desvantagens deste método incluem resolução, escolha de materiais, acabamento superficial e porosidade. A resolução de impressão depende do tamanho do bico, bem como das características de viscosidade e fluxo do filamento.

A escrita direta com tinta (DIW) é realizada de modo que um fluido viscoelástico (“tinta”) flui através de um bico sob uma fonte de pressão externa. A tinta é depositada “molhando” a superfície. A tinta solidifica passando por uma redução repentina no estresse, mudança de fase, evaporação do solvente, polimerização ou uma combinação desses efeitos. A principal desvantagem é a dificuldade em realizar espaços vazios ou estruturas salientes, de modo que a estrutura deve ser autossustentável, a menos que um material de sacrifício possa ser incorporado.

Sistemas baseados em leito de pó são técnicas que utilizam fontes de alta potência para irradiar o leito de pó alvo. O processo de sinterização ocorre por meio de efeitos químicos ou mecânicos, permitindo uma solidificação rápida em comparação aos sistemas FDM ou DIW para criar estruturas com propriedades de material semelhante a granel. Os processos de alta temperatura limitam a seleção de materiais a metais com alta condutividade térmica. Outra desvantagem importante é a rugosidade do acabamento superficial, que está relacionada ao tamanho do pó e à porosidade das estruturas.

A impressão a jato de tinta, ou jato multimaterial, é capaz de imprimir resinas fotopolimerizáveis, colocando seletivamente gotículas de pico-litro em uma placa de construção solidificada usando uma fonte de luz UV. No entanto, as impressoras possuem alto custo e as resinas proprietárias têm limitações importantes. Recentemente, vários grupos de pesquisa começaram a desenvolver seus próprios bicos de jato de tinta, como piezo ou acústicos e seus próprios materiais para expandir o uso desta técnica [10].

A seguir, a Tabela 1 informa tipos de impressoras e suas particularidades:

Tabela 1: Tipos de impressoras e suas particularidades [11]

Processos	Fotopolimerização	Jateamento de material	Extrusão
Materiais Utilizados	Resinas	Materiais em pó	Termoplásticos
Espessura por camada	Menor	Média	Maior
Custo	Variável	Variável	Menor, em geral
Vantagens	Melhor resolução	Rapidez	Baixo custo
Desvantagens	Vulneráveis ao ambiente	Baixa resolução	Baixa resolução

As impressoras mais difundidas no meio são as impressoras de FDM e SLA.



FIGURA 2: Fotos de impressoras 3D tipo FDM e Resina, respectivamente.

Para realizar a impressão em uma impressora FDM, o profissional deve inicialmente realizar a criação de um arquivo em software de impressão 3D, modelá-lo e editá-lo de forma compatível com a técnica de impressão implementada. É necessário conhecer as limitações de uma impressora no momento de realizar a confecção do material, tais como resolução, resistência do material implementado, adaptação da impressão ao material e suas propriedades físico-químicas.

Após modelagem em software de escolha, arquivo deve ser exportado em formato de programa 3D compatível com a plataforma da impressora implementada, seja formato .obj; .stl entre outros. Após Exportação do arquivo, o mesmo deverá ser importado para programa de fatiamento de impressora, ao qual cada modelo possui a sua.



FIGURA 3: Criação em software de modelagem 3D.

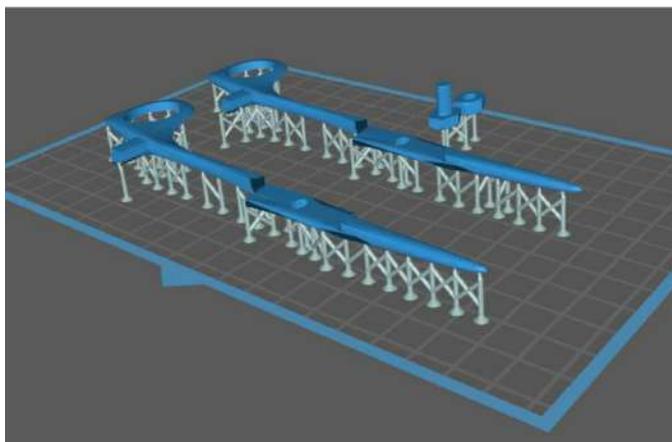


FIGURA 4: Uma das conversões para software de preparo para impressão em impressora SLA.

Importante ressaltar que durante a criação de um modelo tridimensional, a aplicação de “modificadores” pode ou não deixar impressão incompatível com programa de fatiamento da impressora, ou com o formato de aplicação de arquivo exportado, gerando uma figura virtualmente satisfatória no programa de impressão e em visualização digital, porém impressa insatisfatoriamente ou não funcionais.

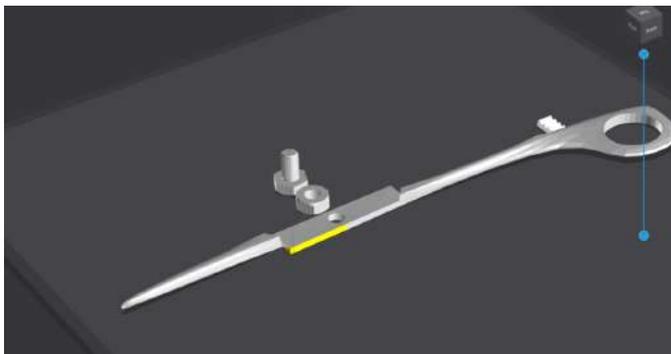


FIGURA 5: Importação de arquivo .stl em fatiadora de impressão 3D. Pinça compatível com pinça “Kelly” aparentemente sem erros na impressão em impressora FDM.

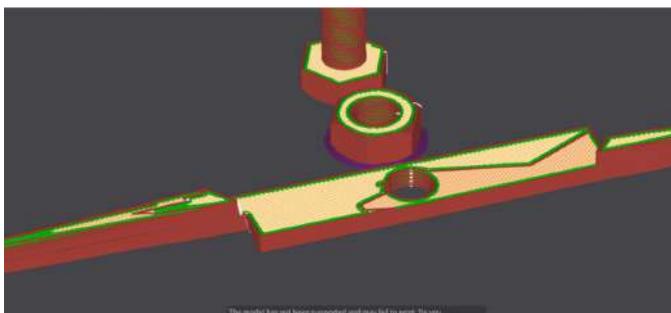


FIGURA 6: Arquivo referente à Figura 4 após fatiamento, revelando falhas de impressão antes da confecção do material, em que podem gerar fragilidades, impedindo funcionamento do mesmo em impressora FDM.

Outra consideração a ser feita seria a não compatibilidade de exportação de arquivos muito pequenos virtualmente. Note, conforme Figura 6, que após exportação, formato pode perder detalhes importantes durante manufatura. Uma das maneiras de resolver seria aumentar a escala do material durante a confecção no programa de modelagem antes da exportação em arquivo.

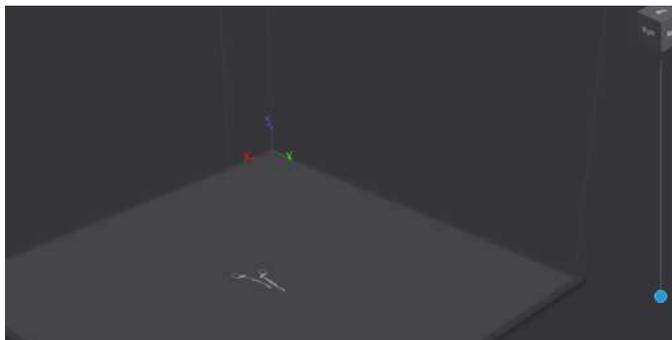


FIGURA 7: Arquivo de impressão importado em fatiadora de tamanho reduzido. Pode haver erros no arquivo ou na importação por falhas de compatibilidade.

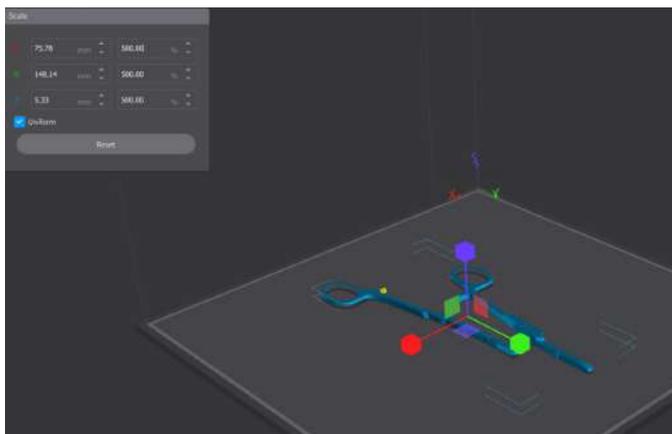


FIGURA 8: Possível erro durante tentativa de correção seria aumentar a escala na fatiadora, e não no software de modelagem 3D.

Não podemos nos esquecer da função REMESH dos programas, em que auxiliam na construção de um arquivo que pode ser mais facilmente impresso. Neste caso, como se visualiza na Figura 9, um protótipo de trocater modelado em 3D, seguido da função REMESH, na Figura 10.

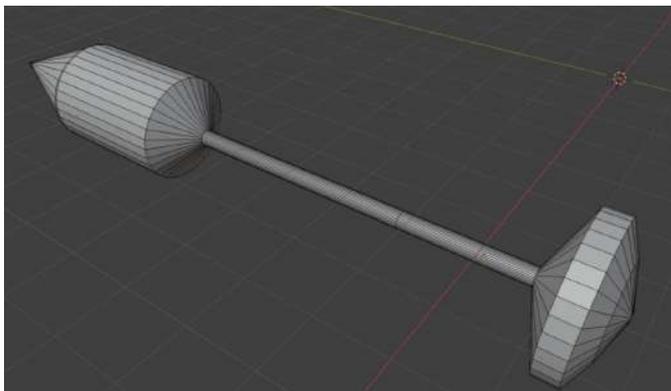


FIGURA 9: Protótipo de trocater em programa de software de modelagem 3D não sujeito a função REMESH.

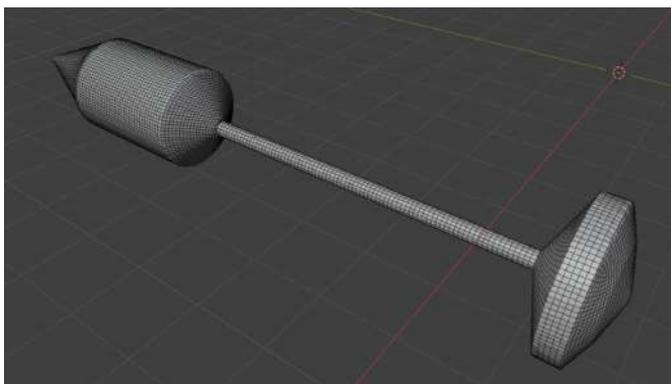


FIGURA 10: Protótipo de trocater em programa de software de modelagem 3D sujeito a função REMESH.

A volatilidade dos materiais utilizados em impressão 3D necessita ser considerada. Principalmente nas impressões em SLA, há problemas relacionados ao material em si. Durante a produção e momento pós impressão, liberação de compostos voláteis podem ocorrer, acumulando-se em ambientes fechados.

Caso não haja exaustão adequada, tais compostos podem ficar retidos em ambiente de trabalho. Muitos laboratórios, no momento, criaram espaços específicos de exaustão para essas impressoras com o intuito de evitar exposição a estas substâncias. Atualmente, estudos na área avaliam efeitos biológicos sobre tais compostos. Além disso, caso a lavagem e cura do material não seja adequada, pode perder formato e prejudicar a finalidade da impressão [12].

Os métodos de esterilização são usados para remover ou matar todas as formas de microrganismos que causam doenças, como esporos bacterianos, sem afetar significativamente as propriedades físicas e químicas dos instrumentos médicos [13].

Métodos de esterilização diferentes são indicados dependendo do material a ser esterilizado e disponibilidade na unidade. Dentre os materiais mais difundidos nos hospitais estão a autoclave e esterilização por peróxido de hidrogênio. Usualmente é aplicada temperatura específica e/ou componentes durante esterilização para realizar a desinfecção. Todavia, materiais impressos em 3D são usualmente termoplásticos ou resinas de baixo custo, que podem, teoricamente, degradar e/ou deformar a depender das condições que passou.

Tabela a seguir informa temperatura de derretimento dos materiais possíveis a serem impressos. Note que a temperatura da autoclave durante seu processo de esterilização aproxima-se muito da temperatura de derretimento dos termoplásticos. Devemos considerar que materiais não são necessariamente inertes e podem eventualmente sofrer ações físico-químicas, como uma possível reação ao peróxido de hidrogênio.

Tabela 1: Materiais passíveis de impressão 3D e suas consecutivas temperaturas de derretimento [14]

Material	Temperatura de derretimento (°C)
ABS (acrilonitrila butadieno estireno)	105
PLA (poliácido láctico)	175
PCL (Policaprolactona)	60
PC (Policarbonato)	110
PEEK (Poli éter-éter-cetona)	350
PP (polipropileno)	165
Poliamida	250
Poliuretano	235



FIGURA 11: Materiais impressos em PLA esterilizados em autoclave em ciclo longo de menor temperatura e ciclo curto de alta temperatura, e esterilização com peróxido de hidrogênio, não apresentando deformidades significativas.

A literatura atual carece de dados que confirmem a possibilidade de esterilização de materiais impressos em 3D, pela deformidade após o processo ou pela eficácia da esterilização. Usualmente a maioria pesquisas é realizada utilizando materiais de baixo custo tais como PLA.

Uma possível fronteira a ser avaliada seriam testes de deformidade e esterilidade com materiais mais nobres, considerando temperaturas de derretimento mais altas e preenchimento de 100% do material durante fatiamento tais como filamento de Tritan ou resinas fotopolimerizáveis autoclaváveis.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A impressão 3D é uma nova fronteira a ser aprimorada. Pela luta e pelo conhecimento, encontramos barreiras a serem enfrentadas. Com este capítulo esperamos melhorar e divulgar conhecimentos adquiridos durante nosso trabalho.

Cada vez mais, estamos nos aprimorando dentro da área biomédica e com áreas do conhecimento diversas e multidisciplinares. Isso nos demonstra que conhecimento é universal, independe de áreas, apenas da visão que as percebemos. O novo processo de manufatura pode ser futuro, embora presente para diversas aplicações, que ainda se encontram em expansão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] What is 3D printing? how does a 3D printer work? learn 3D printing [Internet]. 2024. Available from: <https://3dprinting.com/what-is-3d-printing/>.
- [2] Dodziuk H. Applications of 3D printing in healthcare. *Kardiochirurgia i TorakochirurgiaPolska/PolishJournalof Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2016;13(3):283-293.
- [3] Shahrubudin N, Lee TC, Ramlan R. An overview on 3D printing technology: Technological, materials, and applications. *Procedia Manufacturing*. 2019; 35:1286-1296.
- [4] Ventola CL. Medical applications for 3D printing: current and projected uses. *Pharmacy and Therapeutics*. 2014;39(10):704.
- [5] Aimar A, Palermo A, Innocenti B, et al. The role of 3D printing in medical applications: a state of the art. *Journal of healthcare engineering*. 2019.
- [6] Beane A. *3D animation essentials*. John Wiley & Sons; 2012.
- [7] Governo Brasileiro. May, 2024 O que é patente? <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/perguntas-frequentes/patentes#patente>
- [8] Jus Brasil. May 2024. Licença dos Direitos de Propriedade Industrial. <https://www.jusbrasil.com.br/artigos/licenca-dos-direitos-de-propriedade-industrial/889517972>

- [9] The Open Source Definition [Internet]. 2024. Available from: <https://opensource.org/>
- [10] 3D printing technologies: techniques, materials, and post-processing. Ibbey Karakurt and Liwei Lin.
- [11] 3D Printing in Dentistry – State of the Art. A Kessler R Hickel M Reymus.
- [12] Yang Y, Li L. Total volatile organic compound emission evaluation and control for stereolithography additive manufacturing process. *Journal of cleaner production*. 2018;170:1268-1278.
- [13] Mubarak MT, Ozsahin I, Ozsahin DU. Evaluation of sterilization methods for medical devices. In: 2019 Advances in Science and Engineering Technology International Conferences (ASET). IEEE; 2019. p. 1-4.
- [4] Ventola CL. Medical applications for 3D printing: current and projected uses. *Pharmacy and Therapeutics*. 2014;39(10):704.
- [5] Aimar A, Palermo A, Innocenti B, et al. The role of 3D printing in medical applications: a state of the art. *Journal of healthcare engineering*. 2019.
- [6] Beane A. 3D animation essentials. John Wiley & Sons; 2012.
- [7] Governo Brasileiro. May, 2024 O que é patente? <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/perguntas-frequentes/patentes#patente>
- [8] Jus Brasil. May 2024. Licença dos Direitos de Propriedade Industrial. <https://www.jusbrasil.com.br/artigos/licenca-dos-direitos-de-propriedade-industrial/889517972>

- [9] The Open Source Definition [Internet]. 2024. Available from: <https://opensource.org/>
- [10] 3D printing technologies: techniques, materials, and post-processing Ilbey Karakurt and Liwei Lin.
- [11] 3D Printing in Dentistry– State of the Art A Kessler R Hickel M Reymus.
- [12] Yang Y, Li L. Total volatile organic compound emission evaluation and control for stereolithography additive manufacturing process. *Journal of cleaner production*. 2018;170:1268-1278.
- [13] Mubarak MT, Ozsahin I, Ozsahin DU. Evaluation of sterilization methods for medical devices. In: 2019 Advances in Science and Engineering Technology International Conferences (ASET). IEEE; 2019. p. 1-4.
- [14] Pugliese R, Beltrami B, Regondi S, Lunetta C. Polymeric biomaterials for 3D printing in medicine: An overview. *Annals of 3D Printed Medicine*. 2021;2:100011.

BIOIMPRESSÃO 3D NA ENGENHARIA DE TECIDOS E ÓRGÃOS PARA MEDICINA REGENERATIVA

3D BIOPRINTING IN TISSUE AND ORGAN ENGINEERING FOR REGENERATIVE MEDICINE

Karina Ribeiro da Silva Pereira¹, Ane Caroline Ribeiro Novaes Martins², Anna Carolina de Souza Pereira³, Erika Afonso Costa Cortez Marques⁴, Alessandra Alves Thole⁵, Simone Nunes de Carvalho^{6*}

1 - Bióloga do Laboratório de Pesquisa em Células-tronco (LPCT), Departamento de Histologia e Embriologia (DHE), IBRAG/UERJ.

2 - Mestranda do Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental (FISCLINEX), Laboratório de Pesquisa em Células-Tronco, (LPCT)/DHE/IBRAG/UERJ.

3 - Bacharel em Ciências Biológicas pelo DHE/IBRAG/UERJ.

4 - Professora Associada e Procientista do LPCT/DHE/IBRAG/UERJ.

5 - Professora Associada e Procientista do LPCT/DHE/IBRAG/UERJ.

6 - Professora Associada e Procientista do LPCT/DHE/IBRAG/UERJ.

*Autor correspondente:
simone.nunes.carvalho@uerj.br

Palavras-chave: Bioimpressão; Engenharia Tecidual; Técnicas de Cultura de Células em Três Dimensões; Medicina Regenerativa.

Keywords: Bioprinting; Tissue Engineering; Cell Culture Techniques, Three Dimensional; Regenerative Medicine.

INTRODUÇÃO

A bioimpressão tridimensional (3D) e a engenharia de tecidos são áreas emergentes e estimulantes da pesquisa médica que têm o potencial de revolucionar o campo da Medicina Regenerativa, com diversas aplicações na fabricação de construções de tecidos funcionais para substituir tecidos lesionados ou doentes. É uma abordagem relativamente nova que tem o potencial de proporcionar alta reprodutibilidade e controle preciso sobre as construções fabricadas de maneira automatizada, enquanto permite uma produção de alto rendimento, quando é realizado um bom projeto de bioimpressão. Felizmente, o acelerado desenvolvimento da inteligência artificial, incluindo machine learning (aprendizagem da máquina) e a ciência da computação, tem o potencial de agregar uma contribuição definitiva no desenvolvimento de um projeto de bioimpressão bem-sucedido [1, 2].

A capacidade de imprimir tecidos e órgãos humanos utilizando uma impressora 3D oferece uma série de vantagens, mas também enfrenta desafios significativos.

A possibilidade do uso de células vivas no processo que chamamos de bioimpressão permite criar tecidos e órgãos personalizados para cada paciente, reduzindo o risco de rejeição e aumentando as taxas de sobrevivência após o transplante. Atualmente, a bioimpressão é um campo em constante evolução, com sucesso na obtenção de estruturas biológicas mais simples, como vasos sanguíneos e válvulas cardíacas para correção de malformações, e enxertos de órgãos como nariz, pavilhão auricular e tecido cartilaginoso articular [3–6].

Outra importante contribuição da bioimpressão 3D é quanto ao potencial de acelerar a pesquisa e o desenvolvimento de novos medicamentos. Os tecidos impressos em laboratório podem ser usados para testar a eficácia e segurança de medicamentos e tratamentos com mais precisão do que os métodos tradicionais, reduzindo a dependência de testes em animais. Na modelagem de doenças, há grande potencial para o desenvolvimento de modelos de crescimento tumoral e estratégias terapêuticas no câncer [7,8].

No entanto, existem desafios significativos a serem superados na bioimpressão 3D. Um dos principais obstáculos é conseguir a impressão de tecidos complexos com vascularização adequada. A falta de uma rede funcional de vasos sanguíneos limita o tamanho e a complexidade dos tecidos que podem ser produzidos [4, 9].

Um dos principais aspectos a serem considerados é que a impressão 3D de tecidos vivos exige uma formulação de biotinta especializada que permita a sobrevivência das células durante o processo de impressão e após, durante a etapa de manutenção e maturação do tecido bioimpresso. As bioimpressoras 3D utilizadas atualmente apresentam limitações em termos de resolução e velocidade, o que também afeta a viabilidade dos tecidos impressos [10].

Apesar destes desafios, a investigação em bioimpressão 3D e engenharia de tecidos continua a avançar rapidamente. Os cientistas estão desenvolvendo novas técnicas de impressão, com avanços em materiais, para obtenção de biotintas mais adequadas. Embora existam desafios a superar, as inovações contínuas neste campo estão a impulsionar a investigação e a conduzir avanços promissores.

Neste capítulo, abordaremos o embasamento teórico e científico da bioimpressão 3D na engenharia tecidual, apresentando as técnicas, materiais, células utilizadas e os objetivos alcançados com esta ferramenta de enorme potencial na era da medicina regenerativa.

DESENVOLVIMENTO

Bioimpressão: conceitos, etapas e técnicas

A bioimpressão 3D funciona de maneira semelhante à impressão 3D, depositando materiais em coordenadas pré-determinadas numa sequência espaço-temporal de camada por camada, eixo por eixo, ponto a ponto, com o acréscimo de ter como matérias-primas substâncias obtidas ou não de tecidos vivos e as próprias células, que devem permanecer vivas e viáveis antes, durante e após o processo. Assim, a bioimpressão pode ser resumida nas seguintes etapas, resumidas no organograma na Figura 1 [11,12]:

Processamento de dados: A bioimpressão 3D tem início a partir de um software desenvolvido para projetar um modelo 3D definido, gerando dados relacionados ao design tridimensional (Computer Assisted Design ou CAD, mais especificamente no caso da bioengenharia de tecidos, Bio-CAD). Alternativamente, pode-se importar dados de imagens médicas, como ressonância magnética e tomografia computadorizada, ou ainda, utilizar o CAD para modificar essas imagens e corrigir malformações, por exemplo. Os dados do modelo 3D do projeto de software permitem maior liberdade de projeto, como modelos de treliça e círculo.

A geração de um modelo 3D usando tamanho de tecido específico do paciente e a morfologia permite a geração de uma construção personalizada que é uma imitação mais próxima dos tecidos humanos. O modelo 3D é convertido para um formato “STL” e exportado para uma interface compatível com a bioimpressora, em “código g” (G-code). Tais dados corresponderão a comandos que direcionarão as deposições, camada por camada, dos elementos biológicos a partir da bioimpressora.

Bioimpressão: Os sistemas de bioimpressão mais comumente utilizados baseiam-se em três estratégias principais: jato de tinta, a laser e bioimpressão baseada em extrusão. Cada tipo de equipamento oferece vantagens e desvantagens em relação ao custo de obtenção, precisão, tempo de obtenção do material e influência na viabilidade das células. As impressoras baseadas em extrusão são as mais comuns e oferecem um baixo custo aliado a uma menor influência na viabilidade das células, embora o tempo de obtenção do construto e a precisão ainda sejam desvantagens. Em geral, uma plataforma mecânica de três eixos controla os movimentos das extrusoras, imprimindo os biomateriais na forma desejada, a partir dos algoritmos determinados para o modelo 3D.

As bioimpressoras podem ser equipadas com acessórios como iluminação na luz visível e/ou ultravioleta e plataformas e/ou extrusores térmicos, que podem ajudar na reticulação e estruturação do material e fornecer calor para as células permanecerem viáveis, respectivamente. Muitas vezes, dois ou mais extrusores podem trabalhar simultaneamente, injetando diferentes materiais e/ou células em momentos, locais e camadas diferentes, contribuindo para gerar complexidade e diversidade estrutural.

Pós-processamento: Esta etapa envolve a maturação de construções bioimpressas com células para alcançar o desenvolvimento do tecido desejado. A nutrição ideal e o fornecimento de oxigênio, bem como a remoção de resíduos, são necessários para manter a viabilidade e funcionalidade das células. Ainda, sinais químicos e mecânicos são de importância crítica para direcionar os comportamentos celulares, e nesse sentido, fatores de crescimento e diferenciação são cuidadosamente escolhidos como estimulação química para impulsionar respostas celulares específicas, como síntese de matriz, divisão e diferenciação celulares. A necessidade de estimulação mecânica *in vitro* na engenharia de tecidos parte da observação de que a maioria dos tecidos funciona em ambientes biomecânicos específicos *in vivo*, com um papel fundamental na remodelação e regeneração dos tecidos, incluindo no caso dos vasos, tensão de cisalhamento de fluido, tensão e compressão.

Os biorreatores são simuladores de ambientes in vivo, que fornecem sistemas de cultura in vitro complexos e avançados, com controle de pH, temperatura, tensão de oxigênio e perfusão das células, bem como estímulos externos, como tensão de cisalhamento e forças mecânicas. Assim, após a bioimpressão, os biorreatores devem ser o próximo passo no processo de engenharia de um tecido viável e funcional.



FIGURA 1. Organograma resumindo as etapas da bioimpressão até o desenvolvimento de produtos e protocolos para uso clínico. RM, ressonância magnética; TC, tomografia computadorizada; IA, inteligência artificial. Fonte: Os autores.

Materiais e Biotintas para Bioimpressão

As matérias-primas para a bioimpressão são: (a) uma solução contendo um biomaterial ou uma mistura de vários biomateriais, em geral de consistência sólido-porosa permeável e altamente hidratada, que chamamos de hidrogel; (b) agentes que ajudam a dar estrutura e estabilizar as moléculas formando o molde bioimpresso; e (c) células obtidas de fontes primárias ou linhagens estabelecidas.

Quando no processo de bioimpressão as células são misturadas à solução que forma o hidrogel, dizemos que esta solução é a biotinta. Quando há apenas o hidrogel, sem células, dizemos que se trata de uma tinta biomaterial. Assim, as células podem ser adicionadas durante o processo de bioimpressão, na biotinta, ou após o processo, sendo adicionadas ao material construído (o molde bioimpresso) [13].

No intuito de criar construções teciduais, a biotinta pode ser reticulada ou estabilizada durante ou imediatamente após a bioimpressão, para gerar a forma, estrutura e arquitetura finais da construção projetada. As biotintas podem ser feitas apenas de biomateriais naturais ou sintéticos, ou de uma combinação dos dois como materiais híbridos. Em certos casos, agregados celulares sem quaisquer biomateriais adicionais também podem ser adotados como biotinta para processos de bioimpressão. Uma biotinta ideal deve possuir propriedades mecânicas, reológicas e biológicas adequadas dos tecidos alvo, que são essenciais para garantir a funcionalidade correta dos tecidos e órgãos bioimpressos [14].

Existe uma gama de moléculas que podem fornecer suporte mecânico e estrutural durante e após a bioimpressão, permitindo que as células sobrevivam, se desenvolvam, migrem, proliferem, diferenciem e se organizem.

Esses materiais geralmente são biocompatíveis e não apresentam reações adversas ao organismo. O objetivo desses materiais é fornecer um ambiente estável para o crescimento e a sobrevivência das células [13, 14].

A escolha do biomaterial específico depende das propriedades desejadas para a bioimpressão 3D e das necessidades únicas de cada aplicação. Além disso, é essencial levar em consideração a biocompatibilidade, a degradação controlada do material, a capacidade de suportar o crescimento, a diferenciação celular e a funcionalidade específica desejada para o tecido a ser desenvolvido (Figura 2).

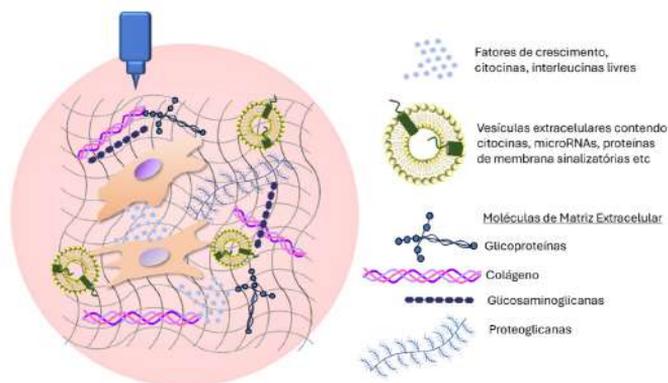


FIGURA 2. Na bioimpressão com células, ao final do processo, teremos as mesmas numa matriz tridimensional previamente projetada por design gráfico (BioCAD). Os materiais utilizados na bioimpressão devem fornecer suporte estrutural e serem biocompatíveis. Durante e após a bioimpressão, pode-se acrescentar moléculas de matriz extracelular e fatores de crescimento livres ou em vesículas extracelulares.

Alguns biomateriais são utilizados especificamente para interagir ativamente com as células, sendo considerados moléculas ativas. Eles são capazes de induzir a diferenciação celular, melhorar a proliferação, modular a adesão celular e fornecer sinais bioquímicos específicos para direcionar o comportamento das células. Esses materiais geralmente têm propriedades específicas, como liberação controlada de fatores de crescimento ou modulação mecânica, para promover a regeneração de tecidos específicos.

Biomateriais compatíveis com células

As biotintas são desenvolvidas considerando suas necessidades específicas. Estas biotintas devem fornecer um ambiente adequado para a sobrevivência e crescimento das células, bem como promover a diferenciação celular adequada. Os materiais utilizados em biotintas podem ser classificados em diferentes classes: hidrogéis naturais (como colágeno e gelatina), hidrogéis sintéticos (produzidos a partir de polímeros sintéticos), nanomateriais e nanotubos de carbono [12,15].

Os nanotubos de carbono (NTCs) e outros nanomateriais têm sido objeto de interesse na bioimpressão devido às suas propriedades únicas e ao potencial de interação com as células.

Eles oferecem a capacidade de melhorar as propriedades estruturais, bioativas e elétricas dos biomateriais utilizados na bioimpressão. Os NTCs são estruturas cilíndricas de carbono, formadas por uma folha de grafeno enrolada em forma de tubo. Eles apresentam alta condutividade elétrica, alta resistência mecânica e propriedades de adsorção e absorção. Os NTCs têm sido explorados na bioimpressão como parte da tinta de impressão ou como aditivos nas formulações de biomateriais. Na bioimpressão, os NTCs podem ser incorporados a hidrogéis ou matrizes extracelulares para melhorar as propriedades mecânicas, elétricas ou bioativas dos materiais. Essa incorporação de NTCs pode ajudar na melhoria da sobrevivência celular, na promoção da diferenciação celular e no suporte à neurorregeneração, devido à sua capacidade de promover a adesão, a migração e a comunicação celular [4,6,9,15].

Os nanomateriais, como as nanofibras e nanoscaffolds, podem ser derivados de polímeros sintéticos, como poli (ácido lático-co-glicólico) (PLGA), poli(caprolactona) (PCL) e poli (ácido lático) (PLA), ou de materiais naturais, como colágeno e quitosana. As nanofibras e os nanoscaffolds têm uma alta relação superfície-volume, o que permite a interação e a comunicação celular mais eficientes.

Além disso, eles podem ter uma arquitetura porosa controlada que favorece a adesão, a proliferação e a diferenciação das células. Esses materiais podem ser biofuncionalizados com fatores de crescimento, proteínas e outros bioativos para promover a diferenciação direcionada das células. Um aspecto importante ao utilizar nanotubos de carbono ou nanomateriais na bioimpressão é avaliar as respostas de segurança e a citotoxicidade [4,6,9].

Materiais que auxiliam na modelagem tridimensional

Os hidrogéis são amplamente utilizados na bioimpressão devido à sua capacidade de imitar o ambiente extracelular. Eles são redes tridimensionais de polímeros que possuem alta capacidade de retenção de água. Os hidrogéis podem ser derivados de fontes naturais, como o alginato e o colágeno, ou podem ser sintéticos, como polietilenoglicol (PEG) e espuma de poliuretano. Os hidrogéis são biocompatíveis e proporcionam uma base estrutural estável para as células se aderirem e proliferarem. Eles possuem elevado teor de água que permite a difusão de nutrientes e a remoção de resíduos metabólicos. Além disso, podem ser modulados para terem diferentes propriedades mecânicas, como rigidez e densidade, para adequar-se aos requisitos de diferentes tipos de tecidos [13].

Matrizes extracelulares descelularizadas podem ser obtidas de tecidos como derme, cartilagem e tecido adiposo, e são ricas em diversas moléculas, como colágeno, fibronectina, laminina e gelatina, capazes de mimetizar o ambiente nativo do tecido e interagir de forma específica com as células. Essas matrizes geralmente são obtidas de fontes animais por meio de processos de extração e purificação. Elas fornecem sítios de ligação para receptores de membrana celular, permitindo a adesão e a interação das células com o material impresso. Além disso, as matrizes extracelulares podem conter fatores de crescimento e moléculas bioativas que ajudam a regular a diferenciação e a função das células. Hidrogéis feitos de tecidos descelularizados são utilizados como componentes de biotintas, porém a baixa viscosidade desses materiais pode comprometer as propriedades reológicas e mecânicas do material [13,16].

Os materiais biodegradáveis são utilizados como suportes temporários na bioimpressão, fornecendo a estrutura necessária para a modelagem tridimensional. Esses materiais se degradam gradualmente ao longo do tempo, permitindo que as células ocupem o espaço e preencham o tecido em desenvolvimento. O PLGA, PLA e PCL estão entre os materiais mais comumente utilizados. A degradação controlada desses materiais é um aspecto importante para garantir a viabilidade e a funcionalidade das células durante o processo de bioimpressão.

É possível ajustar a velocidade de degradação do material conforme a necessidade, permitindo que o tecido se forme adequadamente antes que o suporte seja degradado [13,15].

Os agentes de reticulação (ou crosslinking) são utilizados para criar ligações químicas entre as moléculas do material de impressão utilizado. Essas ligações ajudam a manter a forma tridimensional da estrutura impressa e fornecem estabilidade mecânica. Alguns exemplos de agentes de reticulação de origem natural e com baixa citotoxicidade incluem genipina e proantocianidina [12,15].

Principais tipos celulares para Bioimpressão
Células de Pluripotência Induzida – iPSC (do inglês: induced pluripotent stem cells): as iPSC foram inicialmente descritas por Shinya Yamanaka em 2008, e são obtidas por um processo denominado reprogramação celular. De maneira simplificada, células somáticas nucleadas que podem ser obtidas de qualquer tecido-alvo têm sua expressão gênica modificada pela adição de fatores que induzem à pluripotência, que é uma característica original das células-tronco embrionárias. A pluripotência é a capacidade de uma célula se diferenciar em outra célula de qualquer um dos três folhetos embrionários – endoderma, mesoderma e ectoderma. As células pluripotentes são importantes para a Medicina Regenerativa porque podem regenerar qualquer tecido ou órgão, graças a essa capacidade de diferenciação ilimitada.

Sua diferenciação é guiada no desenvolvimento embrionário por fatores morfogênicos intrínsecos e locais, que são expressos nas diferentes etapas da embriogênese e morfogênese. Conhecendo tais fatores, podemos direcionar a diferenciação das células pluripotentes *in vitro*, e hoje são conhecidos e definidos os fatores e protocolos experimentais para gerar qualquer célula humana em laboratório, a partir de células pluripotentes. Enquanto as células-tronco embrionárias apresentam genoma diferente do paciente e, portanto, seriam rejeitadas após a sua diferenciação no tecido alvo e transplante, as células iPSC são obtidas por reprogramação celular das células do próprio paciente, e portanto, não oferecem riscos relacionados à resposta imune e rejeição, sendo perfeitamente toleradas após a diferenciação no tecido-alvo (Figura 3). Assim, iPSC são as principais candidatas na produção de novos órgãos e tecidos na bioengenharia tecidual, incluindo as técnicas de bioimpressão [6,17,18].

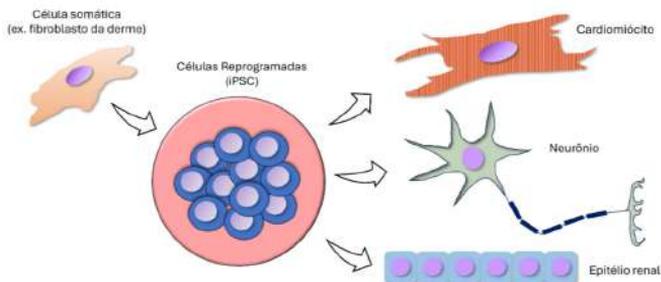


FIGURA 3. As células iPSC podem ser obtidas de qualquer célula somática do paciente que passe pelo processo de reprogramação celular de maneira bem-sucedida, e proliferam indefinidamente, como uma fonte imortalizada de células. Quando cultivadas nas condições e tempo adequados, essas células podem dar origem a qualquer outro tipo celular do indivíduo, e tendo o mesmo genoma do paciente, não oferecem preocupações como rejeição e reações imunes adversas, sendo totalmente toleradas quando transplantadas. Portanto, essas células são as principais candidatas à obtenção de novos tecidos e órgãos para a Medicina Regenerativa, incluindo pela técnica da bioimpressão. Fonte: os autores.

Células estromais mesenquimais - MSCs (do inglês: mesenchymal stromal cells): As MSCs, inicialmente incluídas como um subconjunto de células-tronco mesenquimais e hoje consideradas como uma subpopulação mais comprometida com uma via de diferenciação mesodérmica (isto é, são considerados progenitores), demonstraram grande potencial para o desenvolvimento de protocolos regenerativos como terapia para uma infinidade de doenças, tanto agudas quanto crônicas. Elas também são utilizadas como fonte potencial para a geração de enxertos ósseos e cartilagosos para ajudar no tratamento de doenças degenerativas ou na regeneração de lesões desses tecidos.

A descoberta destas células tem estado intimamente ligada ao estudo do seu nicho biológico e das suas alterações em diversas condições, e há cada vez mais evidências de que o efeito terapêutico das MSCs é diretamente afetado pelo estado do seu microambiente, tanto no que diz respeito ao tecido original do qual as células foram extraídas, bem como no que diz respeito às condições *in vitro* em que essas células são mantidas [19,20].

As MSCs podem ser isoladas de quase todos os tecidos conjuntivos humanos porque têm origem predominantemente mesodérmica, bem como na superfície dos ossos, medula óssea e cartilagens em desenvolvimento e, especialmente, no tecido adiposo, as MSCs podem ser facilmente isoladas utilizando digestão enzimática suave e/ou técnicas de estresse mecânico. Na maioria dos casos, essas células estão comumente alojadas ao redor dos vasos sanguíneos, especialmente pequenas veias e capilares e, portanto, são chamadas de fração vascular estromal do tecido. No entanto, a interação biológica das MSCs não se restringe aos elementos vasculares, mas há intenso intercâmbio entre essas células, a matriz extracelular do tecido e as células residentes. Essas interações são influenciadas pela migração de células sanguíneas e todos os tipos de moléculas, ligadas à membrana ou solúveis, que trafegam entre os compartimentos intracelular, extracelular e circulatório.

A consequência desta complexa rede é a manutenção da viabilidade e capacidade proliferativa das MSCs, bem como a secreção de diversos microRNAs, RNAm, proteínas e fatores (livres na matriz ou dentro de vesículas extracelulares) com ação de sinalização parácrina, bem como a expressão de receptores de membrana que favorecem, por sua vez, a fisiologia adequada do tecido que os abriga. Esse é precisamente o principal efeito visado pelas terapias regenerativas que utilizam as MSCs. Portanto, essas células podem ser clinicamente úteis para dois objetivos principais: (1) estabelecer protocolos que induzam a diferenciação das MSCs, para gerar tecidos conjuntivos, como derme para regeneração da pele lesionada em pacientes diabéticos ou com queimaduras graves, cartilagem hialina para substituição da cartilagem articular desgastada (como ocorre em pacientes com artrose) e osso para regeneração de fraturas ósseas; e (2) como fonte de fatores parácrinos, especialmente exossomos, para ajudar a reduzir a inflamação tecidual e induzir a regeneração, tanto em lesões agudas quanto crônicas em diversos órgãos (coração, rim, pulmão, fígado etc) [19–21].

O nicho das MSC é tão relevante que existe grande necessidade de reconstruir este microambiente para alcançar um ambiente de cultivo *in vitro* ideal que promova o maior benefício do potencial terapêutico das MSC, tanto para diferenciação direta como para usos parácrinos.

Assim, o desenvolvimento de condições melhoradas de cultura *in vitro* e, em última análise, de técnicas de bioimpressão 3D, são os principais impulsionadores de protocolos avançados para fins terapêuticos.

Células Endoteliais e Células Musculares Lisas: A combinação de células endoteliais e células musculares lisas obtidas de linhagens ou de iPSC de pacientes tem sido um campo de crescimento da bioimpressão, com a proposta de bioimpressão intraoperatória de estruturas vasculares anatomicamente compatíveis após estudo tridimensional do paciente por imageamento avançado, por exemplo. Tal abordagem pode ser particularmente interessante para corrigir lesões isquêmicas encefálicas e cardíacas, *in situ*. A adição de fatores de crescimento, como fator de crescimento plaquetário (PDGF), fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF) e fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) à biotinta e durante a etapa de maturação dos tecidos bioimpressos em cultura pode guiar estruturas vasculares neoformadas e ramificações, permitindo ao tecido produzido obter perfusão otimizada para oxigenação, trocas metabólicas, nutrição e comunicação intercelular [3,9]. Além disso, células endoteliais e musculares lisas podem ser combinadas a nanoestruturas como os nanotubos de carbono, para simular estruturas semelhantes a vasos. Forças mecânicas, como estresse de cisalhamento, podem ser aplicadas artificialmente para uma melhor performance e maturação das estruturas vasculares.

Finalmente, tais estruturas podem ser componentes de um verdadeiro processo de montagem biológica, onde se combinam a outras células, como cardiomiócitos para formação de tecido cardíaco ou até mesmo de um novo coração, por exemplo [3,4,9,22].

Desafios da impressão 3D de células

Um dos principais desafios da bioimpressão é garantir a viabilidade das células durante o processo de impressão. A manipulação mecânica e a exposição a diferentes substâncias podem afetar a integridade e o funcionamento das células. Portanto, é essencial desenvolver métodos que garantam a sobrevivência celular durante a bioimpressão.

Além disso, a bioimpressão também oferece a oportunidade de modular o microambiente celular para otimizar a sua função terapêutica. Nesse sentido, o foco tem sido direcionado ao estudo do secretoma dessas células. O secretoma consiste em um conjunto de moléculas bioativas secretadas pelas células, como fatores de crescimento, citocinas e vesículas extracelulares diversas, como exossomos e microvesículas. Muitas moléculas secretadas pelas MSCs possuem propriedades regenerativas e imunomoduladoras e podem desempenhar um papel importante na reparação de tecidos e no tratamento de doenças [19].

Além disso, para a otimização dos parâmetros de bioimpressão é importante ajustar parâmetros do processo, como velocidade de impressão, pressão e temperatura de acordo com as características das células utilizadas. Essas medidas podem ajudar a minimizar o estresse mecânico e térmico imposto às células durante a impressão. A incorporação de fatores de crescimento e nutrientes no biomaterial pode promover a sobrevivência e a função das células durante e após a bioimpressão. Esses compostos podem ser incorporados ao biomaterial ou adicionados após a impressão para estimular a viabilidade celular. Ainda, técnicas de pré-condicionamento antes da bioimpressão podem ajudar a aumentar a resiliência e adaptabilidade das células ao ambiente 3D. Isto pode ser conseguido através de tratamentos prévios com substâncias bioativas, como fatores de crescimento ou pequenas moléculas, que melhoram a resposta celular ao estresse durante a impressão.

Utilização de esferoides celulares como blocos de construção de órgãos e tecidos

Os tecidos vivos possuem uma arquitetura tridimensional constituída por blocos de células permeadas por sua matriz extracelular.

Inspirado nessa arquitetura, foi proposta a impressão de órgãos humanos tridimensionais (isto é, a biofabricação robótica camada a camada com base em um modelo digital), utilizando esferoides celulares como blocos de construção funcionais depositados por uma impressora 3D [23].

Esferoides celulares são formados a partir da capacidade de células de vertebrados de realizarem auto-arranjo quando cultivadas em um ambiente *in vitro* não aderente para as membranas celulares, gerando uma estrutura com forma esferoidal [24] (Figura 4). Na ausência de um substrato aderente, as células se auto-arranjam através de complexos juncionais e moléculas de adesão (como N-caderina) presentes na membrana plasmática [25,26]. Este processo de auto-arranjo mimetiza processos naturais de interação célula-célula que ocorrem durante a embriogênese, morfogênese e organogênese, através dos quais um indivíduo é formado a partir de uma única célula (o zigoto) sem a necessidade de um substrato sólido adesivo.

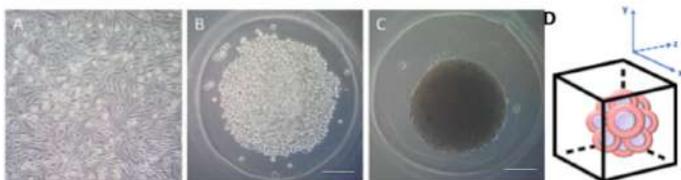


FIGURA 4: Formação de esferoides in vitro. (a) Células estromais mesenquimais cultivadas sobre um substrato aderente formam uma monocamada de células, configurando um sistema de cultivo celular bidimensional (2D). Nesta imagem, as células-tronco mesenquimais aderidas ao plástico de cultura apresentam uma morfologia fibroblastoide; (b) Células-tronco mesenquimais cultivadas em um substrato não aderente previamente ao auto-arranjo das células. As células apresentam-se arredondadas em proximidade umas com as outras; (c) Esferoide celular formado 24 horas após o cultivo mostrado em (b). As células-tronco mesenquimais se auto-arranjaram formando uma massa de células de formato esférico, não sendo mais possível distinguir os limites de cada célula que compõe o esferoide. (a-c) Microscopia de contraste de fase. Barra de escala = 100µm. (d) Representação gráfica da distribuição espacial das células em um esferoide considerando que pode estar imerso em meio de cultura ou num molde bioimpresso, em ambos os casos num espaço representado como um cubo tridimensional. Fonte: os autores.

A partir do auto-arranjo, as células se comunicam em um ambiente 3D, facilitando a sinalização intercelular que rege a sobrevivência e função celulares. As células que constituem os esferoides produzem e secretam sua própria matriz extracelular, que, em contrapartida, atua como um substrato modulador para eventos de proliferação, migração e diferenciação celulares [27].

No cultivo in vitro de células na forma de esferoides cada célula mantém contato e comunicação com um grande número de células vizinhas, através de uma rede de comunicação interconectada que se estende espacialmente ao longo de todas as três dimensões. Essa rede de comunicação fornece pistas geométricas, bioquímicas e biomecânicas, assim como as redes de comunicação encontradas nos tecidos nativos. Portanto, o domínio das técnicas de cultivo de células humanas na forma de esferoides 3D tem o potencial de fabricar subunidades funcionais dos tecidos, que possam servir como blocos de construção para a engenharia de tecidos e órgãos in vitro.

Esferoides formados a partir de células-tronco humanas podem ser mantidos in vitro sob a ação de agentes indutores da diferenciação celular para a fabricação de microtecidos de interesse para a medicina regenerativa. Por exemplo, células-tronco de tecido adiposo humano sob condições específicas de cultivo in vitro na forma de esferoides e induzidas à diferenciação condrogênica foram capazes de gerar um microtecido formado por uma matriz extracelular rica em componentes da cartilagem hialina, como por exemplo colágeno tipo II e agregana. Além disso, as células apresentaram expressão de genes e a secreção de proteínas característicos do processo de diferenciação condrogênica [28].

Uma característica interessante dos esferoides celulares é o fato de apresentarem resistência mecânica à compressão, com capacidade de retornar ao seu estado original após aplicação de força [29]. Esta propriedade está relacionada às interações celulares e à matriz extracelular complexa que é produzida pelas células nos esferoides. Esta resistência mecânica dos esferoides oferece a oportunidade de se atingir melhores taxas de sobrevivência celular durante o processo de bioimpressão do que as alcançadas quando a bioimpressão ocorre a partir de células suspensas de forma individualizada na biotinta.

Após a fabricação de esferoides com as características teciduais de interesse, é necessário realizar a montagem espacial dos esferoides de forma adequada para fabricar tecidos consideravelmente maiores e mais complexos, assim como a montagem de tijolos deve ser adequada para a construção de uma casa. A impressão 3D é uma tecnologia que tem o potencial de realizar a deposição robótica dos esferoides seguindo um modelo digital pré-definido. Uma propriedade que permite que os esferoides depositados por impressão 3D sirvam de blocos de construção para tecidos e órgãos é a sua capacidade de fusão: esferoides depositados em proximidade realizam fusão uns com os outros, de modo que tais subunidades fusionadas se tornam estruturas maiores e mais complexas.

Esta capacidade de fusão de esferoides observada *in vitro* se assemelha ao processo de auto-arranjo tecidual que ocorre durante o desenvolvimento embrionário [30].

Em 2017, este conceito de fabricar órgãos por bioimpressão 3D de esferoides celulares teve sua prova de conceito realizada [31]. Foi reportada a bioimpressão de um constructo de tireoide de camundongo utilizando esferoides de células tireoideanas e do alantoide embrionários. As células endoteliais dos esferoides derivados de células do alantoide foram capazes de vascularizar o constructo final. Além disso, a funcionalidade do constructo obtido por bioimpressão 3D foi confirmada após transplante em animais hipotireoideos: após 3 e 5 semanas do transplante, os camundongos hipotireoideos receptores apresentaram uma elevação substancial dos níveis sanguíneos do hormônio tireoideano T4, indicando o resgate funcional mediado pelo construto de tireoide formado por bioimpressão [31]. Isto representa um avanço significativo da tecnologia de impressão de órgãos e é um passo importante em direção à bioimpressão de tecidos humanos funcionais vascularizados.

Em conclusão, esferoides celulares são atraentes blocos de construção para engenharia de tecidos porque eles fornecem um microambiente 3D com contatos célula-célula e célula-matriz complexos, imitando as características biológicas de um tecido.

Os esferoides têm alto potencial regenerativo quando fabricados a partir de células-tronco adultas, como por exemplo as células-tronco mesenquimais. A bioimpressão pode ser empregada na engenharia de tecidos usando esferoides celulares como unidades básicas ou blocos de construção de tecidos e órgãos, devido à capacidade de fusão dos esferoides em macrotecidos após serem montados por bioimpressão.

Conquistas da Bioimpressão 3D na Engenharia de órgãos e tecidos

Doenças osteoarticulares

As MSCs têm sido alvo de diversas pesquisas em engenharia de tecidos relacionadas a doenças osteoarticulares:

Regeneração do tecido cartilaginoso: A osteoartrite é uma doença degenerativa das articulações caracterizada pela degeneração da cartilagem articular. As MSCs têm a capacidade de se diferenciar em condrócitos, as células responsáveis pela produção e manutenção da cartilagem. Portanto, as pesquisas têm se concentrado em utilizar as MSCs para regenerar a cartilagem danificada, seja por meio de técnicas de bioimpressão 3D ou da implantação direta dessas células nas áreas afetadas [32–34].

Regeneração do tecido ósseo: A regeneração de tecido ósseo também é essencial em casos de doenças osteoarticulares.

As MSCs podem se diferenciar em osteoblastos, as células responsáveis pela formação óssea, e são capazes de estimular o processo de regeneração óssea. Pesquisas estão sendo realizadas para desenvolver materiais biodegradáveis, scaffolds e estruturas impressas em 3D que permitam o enxerto de MSCs e sua diferenciação em células ósseas, auxiliando na recuperação de lesões ósseas e osteoartrite [33,34].

Terapia celular para redução da inflamação e da dor: Além da capacidade de regeneração dos tecidos, as MSCs também possuem propriedades imunomoduladoras. Isso significa que essas células podem modular a resposta inflamatória e reduzir a dor associada a doenças osteoarticulares. Estudos estão investigando o uso de MSCs para a terapia celular, onde as células são injetadas localmente nas articulações afetadas, a fim de reduzir a inflamação e melhorar os sintomas em pacientes com osteoartrite e outras doenças relacionadas [19].

Terapia com fatores de crescimento: Além das próprias células, as MSCs podem secretar uma série de fatores de crescimento e citocinas que promovem a regeneração e a reparação dos tecidos. Pesquisas estão explorando a terapia com fatores de crescimento derivados de MSCs, isolados ou produzidos por tecnologia recombinante, para estimular a regeneração de tecidos e tratar doenças crônicas e lesões extensas [19].

Pele

Vários estudos de pesquisa atuais indicam que MSCs obtidas de medula óssea ou tecido adiposo possuem a capacidade de regular a inflamação, promover a proliferação e migração celular e aumentar a formação de novos vasos sanguíneos durante o processo de cicatrização do tecido, especificamente no caso da pele. Enxertos e biocurativos bioimpressos com MSCs mostraram melhorias significativas na cicatrização de feridas normais e diabéticas quando testadas em modelos animais e clinicamente, estimulando a produção de colágeno e aumentando as taxas de proliferação celular e a qualidade do tecido neoformado. As aplicações da bioimpressão 3D no tecido da pele visam principalmente uma melhor regeneração e reparação durante o processo de cicatrização. No entanto, a falta de estudos sobre a melhoria da vascularização e a aplicação de glândulas sudoríparas e melanócitos em tecido bioimpresso destaca a necessidade de maior refinamento nesta área [5,35,36].

Sistema Cardiovascular

Várias técnicas de bioimpressão 3D foram aplicadas para criar construções de modelos 3D de tecidos cardiovasculares usando diferentes tipos de células proliferativas.

Algumas dessas construções teciduais têm sido consideradas avanços nesta tecnologia, exibindo batimentos macroscópicos síncronos e, quando co-cultivados com células endoteliais e células musculares lisas, sendo capazes de se auto montar e formar condutos semelhantes a vasos. O potencial da bioimpressão neste campo pode incluir bioimpressão de vasos e válvulas funcionais para corrigir malformações e desgastes [22], até mesmo a bioimpressão do próprio tecido cardíaco de novo, utilizando biotinta rica em colágeno, fatores tróficos e cardiomiócitos obtidos por diferenciação de iPSCs derivadas por reprogramação de células do paciente [37, 38].

As primeiras tentativas de bioimpressão gerando organóides semelhantes a coração já lograram algum êxito, embora ainda seja necessário aprimorar o desenvolvimento de um sistema de condução cardíaca funcional e sincrônico com as características do paciente, focando na diferenciação de fibras de Purkinje cada vez mais conectadas aos cardiomiócitos na matriz bioimpressa [39–41].

As aplicações da bioimpressão 3D em tecidos cardiovasculares são promissoras. Atualmente, o tratamento viável para doenças cardíacas, como a insuficiência cardíaca terminal, seria o transplante cardíaco.

Portanto, as abordagens de bioimpressão de células-tronco em matrizes 3D podem ter enormes impactos na medicina regenerativa, na pesquisa sobre tratamento de doenças cardíacas e insuficiência cardíaca, e em modelos para tratamentos, estudos toxicológicos e testes de drogas [22].

Órgãos em Chips

Órgãos em chips (OoCs) são dispositivos microfluídicos que contêm tecidos ou peças de bioengenharia de tecidos como “mini-órgãos” ou organoides (simulações de órgãos com funcionalidade restrita), sendo ferramentas interessantes para avaliar estruturas e funções cruciais. Estes dispositivos são projetados para permitir controlar e manter o microambiente específico em cada nicho do chip, ao mesmo tempo que fornecem um feedback detalhado sobre as atividades que estão ocorrendo (alterações em concentrações de íons e pH, gases, solutos, fluídica, oxigenação, excretas nitrogenadas etc.). A utilização de bioimpressão 3D para obter os tecidos e organoides utilizados nos dispositivos OoCs favorece a criação de estruturas mais complexas que podem imitar as funções de um organismo vivo de uma forma mais precisa, sendo especialmente útil para avaliar a resposta dos tecidos de maneira sistêmica combinando-se vários organoides interligados pela rede microfluídica semelhante à circulação [42,43].

Atualmente, o maior campo de interesse é no estudo de fármacos e de combinações de fármacos nesses sistemas, permitindo analisar e prever, de maneira precisa, reações adversas, sem qualquer prejuízo a pacientes ou animais de laboratório [43].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos enormes desafios que se colocam para a obtenção de tecidos e órgãos funcionais por bioimpressão, temos os avanços crescentes com novas abordagens, protocolos, combinações e processos de manufatura aditiva utilizando diferentes tipos celulares e materiais biocompatíveis, bioativos e estruturais. A modelagem tridimensional e a escolha de soluções e reagentes, parâmetros de bioimpressão, softwares, tipos celulares, métodos de cultivo 3D de células, vascularização, perfusão e distribuição molecular pode ser otimizada com a contribuição de abordagens avançadas derivadas da ciência da computação e inteligência artificial, que podem prever as melhores escolhas para um protocolo clínico bem-sucedido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Correia Carreira S, Begum R, Perriman AW. 3D Bioprinting: The Emergence of Programmable Biodesign. *Adv Healthc Mater.* 2020;9(15):e1900554.
- [2] Gungor-Ozkerim PS, Inci I, Zhang YS, Khademhosseini A, Dokmeci MR. Biopinks for 3D bioprinting: an overview. *Biomater Sci.* 2018;6(5):915–46.
- [3] Mir A, Lee E, Shih W, Koljaka S, Wang A, Jorgensen C, et al. 3D Bioprinting for Vascularization. *Bioengineering (Basel).* 2023;10(5).
- [4] Yeo M, Sarkar A, Singh YP, Derman ID, Datta P, Ozbolat IT. Synergistic coupling between 3D bioprinting and vascularization strategies. *Biofabrication.* 2023;16(1).
- [5] Kang MS, Jang J, Jo HJ, Kim WH, Kim B, Chun HJ, et al. Advances and Innovations of 3D Bioprinting Skin. *Biomolecules.* 2022;13(1).
- [6] Bertassoni LE. Bioprinting of Complex Multicellular Organs with Advanced Functionality-Recent Progress and Challenges Ahead. *Adv Mater.* 2022;34(3):e2101321.
- [7] Shukla P, Yeleswarapu S, Heinrich MA, Prakash J, Pati F. Mimicking tumor microenvironment by 3D bioprinting: 3D cancer modeling. *Biofabrication.* 2022;14(3):032002.
- [8] Memic A, Navaei A, Mirani B, Cordova JAV, Aldahri M, Dolatshahi-Pirouz A, et al. Bioprinting technologies for disease modeling. *Biotechnol Lett.* 2017;39(9):1279–90.

- [9] Miri AK, Khalilpour A, Cecen B, Maharjan S, Shin SR, Khademhosseini A. Multiscale bioprinting of vascularized models. *Biomaterials*. 2019;198:204–16.
- [10] Sabzevari A, Rayat Pisheh H, Ansari M, Salati A. Progress in bioprinting technology for tissue regeneration. *J Artif Organs*. 2023;26(4):255–74.
- [11] Sun W, Starly B, Daly AC, Burdick JA, Groll J, Skeldon G, et al. The bioprinting roadmap. *Biofabrication*. 2020;12(2):022002.
- [12] Datta P, Barui A, Wu Y, Ozbolat V, Moncal KK, Ozbolat IT. Essential steps in bioprinting: From pre- to post-bioprinting. *Biotechnol Adv*. 2018;36(5):1481–504.
- [13] Zhang J, Wehrle E, Rubert M, Müller R. 3D Bioprinting of Human Tissues: Biofabrication, Bioinks, and Bioreactors. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8).
- [14] Dzobo K, Motaung KSCM, Adesida, A. . Recent Trends in Decellularized Extracellular Matrix Bioinks for 3D Printing: An Updated Review. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18).
- [15] Ze Y, Wang R, Deng H, Zhou Z, Chen X, Huang L, et al. Three-dimensional bioprinting: A cutting-edge tool for designing and fabricating engineered living materials. *Biomaterials advances*. 2022;140:213053.
- [16] Dzobo K, Motaung KSCM, Adesida A. Recent Trends in Decellularized Extracellular Matrix Bioinks for 3D Printing: An Updated Review. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4628.
- [17] Wu Y, Qin M, Yang X. Organ bioprinting: progress, challenges and outlook. *J Mater Chem B*. 2023;11(43):10263–87.

- [18] Romanazzo S, Nemec S, Roohani I. iPSC Bioprinting: Where are We at? *Materials* (Basel). 2019;12(15).
- [19] McLaughlin C, Datta P, Singh YP, Lo A, Horchler S, Elcheva IA, et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles for Therapeutic Use and in Bioengineering Applications. *Cells*. 2022;11(21).
- [20] Deo D, Marchioni M, Rao P. Mesenchymal Stem/Stromal Cells in Organ Transplantation. *Pharmaceutics*. 2022;14(4).
- [21] Belk L, Tellisi N, Macdonald H, Erdem A, Ashammakhi N, Pountos I. Safety Considerations in 3D Bioprinting Using Mesenchymal Stromal Cells. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:924.
- [22] Lee W, Hong Y, Dai G. 3D bioprinting of vascular conduits for pediatric congenital heart repairs. *Transl Res*. 2019;211:35–45.
- [23] Mironov V, Visconti RP, Kasyanov V, Forgacs G, Drake CJ, Markwald RR. Organ printing: Tissue spheroids as building blocks. *Biomaterials*. 2009;30(12):2164–74.
- [24] Napolitano AP, Chai P, Dean DM, Morgan JR. Dynamics of the self-assembly of complex cellular aggregates on micromolded nonadhesive hydrogels. *Tissue Eng*. 2007;13(8):2087–94.
- [25] Foty RA, Steinberg MS. The differential adhesion hypothesis: a direct evaluation. *Dev Biol*. 2005;278(1):255–63.

- [26] Hsu S hui, Huang GS, Lin SYF, Feng F, Ho TT, Liao YC. Enhanced chondrogenic differentiation potential of human gingival fibroblasts by spheroid formation on chitosan membranes. *Tissue Eng Part A*. 2012;18(1-2):67-79.
- [27] Langenbach F, Naujoks C, Smeets R, Berr K, Depprich R, Kübler N, et al. Scaffold-free microtissues: differences from monolayer cultures and their potential in bone tissue engineering. *Clin Oral Investig*. 2013;17(1):9-17.
- [28] Côrtes I, Matsui RAM, Azevedo MS, Beatrici A, Souza KLA, Launay G, et al. A Scaffold- and Serum-Free Method to Mimic Human Stable Cartilage Validated by Secretome. *Tissue Eng Part A*. 2021;27(5-6):311-27.
- [29] Stuart MP, Matsui RAM, Santos MFS, Côrtes I, Azevedo MS, Silva KR, et al. Successful Low-Cost Scaffold-Free Cartilage Tissue Engineering Using Human Cartilage Progenitor Cell Spheroids Formed by Micromolded Nonadhesive Hydrogel. *Stem Cells Int*. 2017;2017:1-11.
- [30] Pérez-Pomares JM, Foty RA. Tissue fusion and cell sorting in embryonic development and disease: biomedical implications. *BioEssays*. 2006;28(8):809-21.
- [31] Bulanova EA, Koudan E V, Degosserie J, Heymans C, Pereira F DAS, Parfenov VA, et al. Bioprinting of a functional vascularized mouse thyroid gland construct. *Biofabrication*. 2017;9(3):034105.

- [32] Huang J, Xiong J, Wang D, Zhang J, Yang L, Sun S, et al. 3D Bioprinting of Hydrogels for Cartilage Tissue Engineering. *Gels*. 2021;7(3).
- [33] Yang Z, Yi P, Liu Z, Zhang W, Mei L, Feng C, et al. Stem Cell-Laden Hydrogel-Based 3D Bioprinting for Bone and Cartilage Tissue Engineering. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10:865770.
- [34] Mei Q, Rao J, Bei HP, Liu Y, Zhao X. 3D Bioprinting Photo-Crosslinkable Hydrogels for Bone and Cartilage Repair. *Int J Bioprint*. 2021;7(3):367.
- [35] Jo H, Brito S, Kwak BM, Park S, Lee MG, Bin BH. Applications of Mesenchymal Stem Cells in Skin Regeneration and Rejuvenation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2410.
- [36] Olejnik A, Semba JA, Kulpa A, Dańczak-Pazdrowska A, Rybka JD, Gornowicz-Porowska J. 3D Bioprinting in Skin Related Research: Recent Achievements and Application Perspectives. *ACS Synth Biol*. 2022;11(1):26–38.
- [37] Lee A, Hudson AR, Shiwerski DJ, Tashman JW, Hinton TJ, Yerneni S, et al. 3D bioprinting of collagen to rebuild components of the human heart. *Science*. 2019;365(6452):482–7.
- [38] Ryu S, Yoo J, Jang Y, Han J, Yu SJ, Park J, et al. Nanothin Coculture Membranes with Tunable Pore Architecture and Thermoresponsive Functionality for Transfer-Printable Stem Cell-Derived Cardiac Sheets. *ACS Nano*. 2015;9(10):10186–202.

- [39] Roche CD, Brereton RJL, Ashton AW, Jackson C, Gentile C. Current challenges in three-dimensional bioprinting heart tissues for cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020;58(3):500–10.
- [40] Wang Z, Wang L, Li T, Liu S, Guo B, Huang W, et al. 3D bioprinting in cardiac tissue engineering. *Theranostics*. 2021;11(16):7948–69.
- [41] Miri AK, Mostafavi E, Khorsandi D, Hu SK, Malpica M, Khademhosseini A. Bioprinters for organs-on-chips. *Biofabrication*. 2019;11(4):042002.
- [42] Chliara MA, Elezoglou S, Zergioti I. Bioprinting on Organ-on-Chip: Development and Applications. *Biosensors (Basel)*. 2022;12(12).
- [43] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126(4):663-76.

ESCULPINDO A PARASITOLOGIA: NOVAS DIMENSÕES COM A MODELAGEM 3D

SCULPTING PARASITOLOGY: NEW DIMENSIONS WITH 3D MODELING

Eduardo José Lopes Torres^{1*}; Renato Menezes de Oliveira²; Brunna Vianna Braga³; Dayane Alvarinho de Oliveira⁴

1 - Professor Associado da Faculdade de Ciências Médicas, Docente do Programa de Pós-graduação em Microbiologia, Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Coordenador da rede 3DucAssist – FINEP.

2 - Designer bolsista da rede 3DucAssist – FINEP.

3 - Doutorando do Programa de Pós-graduação em Microbiologia/UERJ. 4 - Egressa do Programa de Pós-graduação em Microbiologia/UERJ.

e bióloga bolsista de Pós-Doutorado da rede 3DucAssist – FINEP.

*Autor
eduardo.torres@uerj.br

correspondente:

Palavras-chave: Helmintho; Intestino;
Nematoide; Ovos; Parasitologia.

Keywords: Helminth; Intestine; Nematoda;
Eggs; Parasitology.

INTRODUÇÃO

A modelagem tridimensional (3D) tem sido empregada como ferramenta complementar em diferentes áreas da biologia. Os modelos 3D de pequenos organismos, tecidos e organelas podem ser criados de várias maneiras, utilizando imagens bidimensionais (2D) obtidas em série por microscopia de luz, eletrônica, raios X e outras [1]. Ainda assim, existem estratégias mais simples que permitem a vetorização de imagens 2D adquiridas por microscopia de luz ou eletrônica, gerando volume e possibilitando a impressão dos contornos em relevo [2,3]. Essas alternativas proporcionam maior detalhamento em comparação com imagens 2D, esculpindo a informação visual com significado tátil. Isso amplia o acesso a informações biológicas, anteriormente restritas aos videntes, para pessoas com deficiência visual ou baixa visão [3,4].

A saúde humana é alicerçada em conceitos estabelecidos por meio do uso de imagens, seja em medidas de prevenção, diagnóstico ou campanhas nacionais. As ciências biomédicas e ambientais tiveram destaque durante a pandemia causada pelo SARS-CoV-2, indicando que um futuro saudável depende da integração da saúde humana, veterinária e ambiental – conhecida como Saúde Única.

A pandemia esculpiu em nosso imaginário a estrutura 3D do vírus, destacando a “coroa” responsável pela sua taxonomia. Nesse contexto, a associação da Saúde Única com ferramentas táteis, inovadoras e inclusivas, incluindo a modelagem 3D impressa de parasitos e suas estruturas, emerge como uma nova fronteira na educação médica.

No Brasil, segundo o IBGE 2010, cerca de 35 milhões de pessoas apresentam alguma deficiência visual, sendo que aproximadamente 528 mil são completamente cegas. Além disso, mais de 6 milhões de indivíduos enfrentam grandes dificuldades em enxergar, por razões congênicas ou adquiridas. A aplicação de ferramentas que visam à disseminação de conceitos em saúde, incluindo parasitoses intestinais, torna-se, portanto, urgente. Diante desse cenário, a microscopia 3D apresenta-se nesta fronteira das ciências da vida, com impactos em inovação tecnológica e promoção da saúde.

As primeiras aplicações da microscopia eletrônica de transmissão (MET), nas ciências da vida, foram cruciais para a compreensão atual em nível subcelular. Inicialmente limitada a representações bidimensionais, a MET revolucionou a biologia celular e estrutural, possibilitando a caracterização detalhada de estruturas celulares. Ao longo do tempo, várias ferramentas evoluíram, abrangendo desde imagens de alta resolução em 2D, por meio da microscopia eletrônica de varredura (MEV), até a reconstrução 3D

praticamente manual, obtida por cortes seriados. Atualmente, imagens 3D de estruturas biológicas representam uma das fronteiras da biologia estrutural, tornando-se quase obrigatoriedade para elucidar complexidades morfológicas e fenômenos biológicos in vivo.

Técnicas como tomografia eletrônica, microscopia de íons focalizados, estereomicroscopia de fluorescência, lightsheet, microtomografia de raios X e outras tornaram-se cada vez mais acessíveis com a implementação de grandes centros multiusuários no país, aproximando as ciências básica e aplicada da modelagem 3D [1,5,6].

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 1,5 bilhão de pessoas, o que representa 24% da população mundial, estão infectadas por geo-helminthos, que causam verminoses, impactando principalmente crianças em idade escolar (7 a 14 anos), devido à baixa resistência e hábitos precários de higiene [7,8]. Os sintomas incluem dor abdominal, diarreia e, em casos graves, anemia e desnutrição, afetando o desenvolvimento físico e cognitivo, especialmente em países com alta desigualdade, como o Brasil [9]. A modelagem 3D tem contribuído significativamente para avanços na parasitologia, especialmente no estudo de verminoses intestinais como ascaridíase e tricuriase, cuja infecção de ambas é resultante da ingestão de ovos presentes

em ambientes contaminados. Além disso, essa abordagem desempenha um papel crucial no desenvolvimento de tecnologias assistivas para deficientes visuais [10,11].

Na parasitologia, a modelagem 3D tem sido aplicada para elucidar processos biológicos, interação parasito-hospedeiro e em taxonomia [5,6,12-15]. Modelos virtuais e impressos oferecem oportunidades únicas para esclarecer aspectos biológicos e fisiológicos de diversas infecções parasitárias. Essas ferramentas oferecem informações cruciais para aprimorar o entendimento sobre transmissão e controle, auxiliando também no desenvolvimento de novas alternativas de tratamento. Além disso, elas têm o potencial de melhorar e implementar metodologias alternativas no ensino, em projetos de educação em saúde e na formação de profissionais [16-18]. Essas também são estratégias fundamentais para avançarmos na compreensão das doenças parasitárias.

Neste capítulo, serão abordadas ferramentas para produção de modelos 3D na parasitologia, explorando tanto a modelagem poligonal quanto a escultura digital, ambas proporcionando resultados eficazes na representação de parasitos. Serão destacadas a fase de fechamento do modelo e a exportação para STL (Standard Triangle Language), essenciais em aplicações práticas como simulações e impressões 3D.

Além disso, será realizada a análise de como a renderização contribui para a comunicação científica ao transformar modelos virtuais em peças, evidenciando a amplitude de aplicações, desde análises avançadas até a produção física por meio da impressão 3D. Este capítulo se aprofundará nessas técnicas, explorando sua relevância na pesquisa em parasitologia.

DESENVOLVIMENTO

O diagnóstico da maioria das parasitoses intestinais baseia-se na identificação de estruturas eliminadas nas fezes, por intermédio de exames parasitológicos específicos que demandam habilidade técnica apurada de profissionais que identificam ovos de helmintos e cistos de protozoários por imagens obtidas com o uso da microscopia de luz básica. Os ovos de *Ascaris lumbricoides* são estruturas arredondadas, apresentam uma textura na camada externa, chamada de mamilonada, e medem 45–75 μm de comprimento e 35–50 μm de largura [19]. Já os ovos de *Trichuris* spp. são elipsoidais, com formato de barril, contendo dois plugues polares, de casca lisa, medindo 57–78 μm de comprimento e 26–30 μm de largura [20]. Destaca-se que nessa descrição usamos características topográficas descritas a partir da interpretação do relevo usando como referência imagens em duas dimensões, obtidas por microscopia de luz de campo claro ou por contraste interferencial diferencial (DIC) (Figura 1).

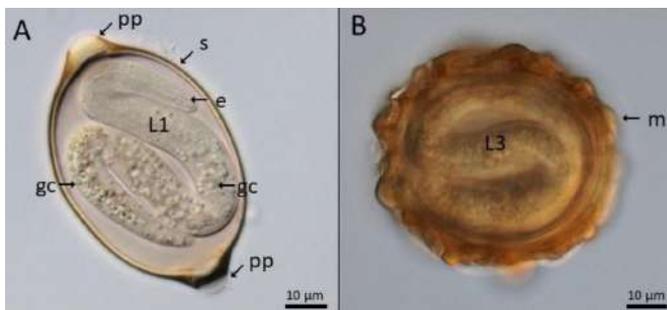


FIGURA 1: Microscopia de luz (DIC) de ovos de nematoides. (A) Ovo de T. muris exibindo nas extremidades da casca do ovo (s) dois plugs polares (pp). Dentro do ovo, está a larva de primeiro estágio (L1), com o esôfago (e) e células germinativas (gc); (B) Ovo de A. lumbricoides mostrando a camada mamilonada externa (m) e a larva de terceiro estágio (L3). Adaptado de Dias et al., 2022 [3].

Um das alternativas para a produção de modelos 3D é de criá-los baseando-se em imagens bidimensionais obtidas por microscopia de luz, como já demonstrado numa publicação do grupo [3]. Nesse trabalho, foram selecionadas imagens de microscopia de luz, de ovos embrionados de T. muris e A. lumbricoides, com base em detalhes da estrutura da casca do ovo e morfologia das larvas. As imagens selecionadas foram convertidas para o formato TIFF, no programa Inkscape, onde passaram por um processo automático de pré-vetorização usando a ferramenta Trace Bitmap. Os segmentos selecionados das estruturas de interesse foram exportados, como imagens vetoriais no formato Scalable Vector Graphics (SVG) do Inkscape, para o site Tinkercad®, onde foram convertidos em volumes tridimensionais. Todas as estruturas foram convertidas diretamente pelo software utilizando os vetores obtidos das imagens de microscopia.

Apenas para as células germinativas, presentes na larva L1 de *T. muris*, foi utilizada uma ferramenta de forma esférica construída com base no tamanho daquelas observadas no parasito (Figura 2A), apresentando-se como uma excelente ferramenta complementar na produção de modelos. Os modelos virtuais tridimensionais, das diferentes partes do ovo de *T. muris*, foram reconstruídos utilizando a ferramenta de adição e exclusão no Tinkercad® (Figura 2B).

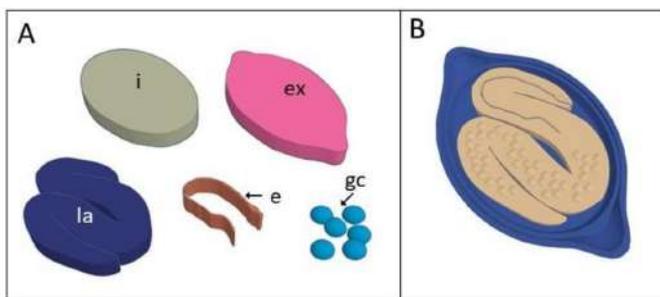


FIGURA 2: Modelos virtuais tridimensionais das diferentes partes do ovo de *T. muris*, obtidos utilizando o site Tinkercad. (A) Área interna do ovo (*i*), camada externa (*ex*), larva (*la*), esôfago (*e*) e células germinativas (*gc*); (B) Modelo virtual de um ovo completo de *T. muris* integrando todas as diferentes partes mostradas na Figura 2A. Adaptado de Dias et al., 2022 [3].

A forma e a textura externa da casca do ovo são características importantes para diferenciá-los. Além da morfologia detalhada obtida por imagens, os modelos foram aperfeiçoados utilizando a ferramenta de modelagem manual Sculptris®, usada para criar a textura da casca do ovo através da escultura livre.

Utilizando a escultura digital, criamos a textura suave com contornos dos plugs polares no ovo de *T. muris*, e a camada externa mamilonada para *A. lumbricoides*. Esses modelos foram exportados em formato OBJ para a plataforma Tinkercad®, redimensionados, agrupados e ajustados para a forma proporcional correspondente de cada ovo. Antes da impressão, a proporcionalidade de tamanho foi calculada utilizando as medidas reais. Esses modelos foram exportados no formato STL para o software Ultimaker Cura, processados por "fatiamento" (slicing), divididos em camadas e finalmente exportados para impressão. As partes dos modelos foram impressas utilizando diferentes cores, montadas e coladas após serem impressas separadamente (Figura 3).

Os ovos foram impressos em modelos ampliados em 2850 vezes ao tamanho original, resultando no modelo de *T. muris* com 20 cm (158g) e de *A. lumbricoides* com 17 cm (175g). O custo de referência usado foi de 20 USD por quilograma de Ácido Polilático (PLA), gerando o cálculo de 3 USD para o ovo de *T. muris* e 3,35 USD para o modelo do *A. lumbricoides*.

O tempo de impressão da casca dos ovos foi de 12 horas e 6 horas para as larvas de cada modelo.

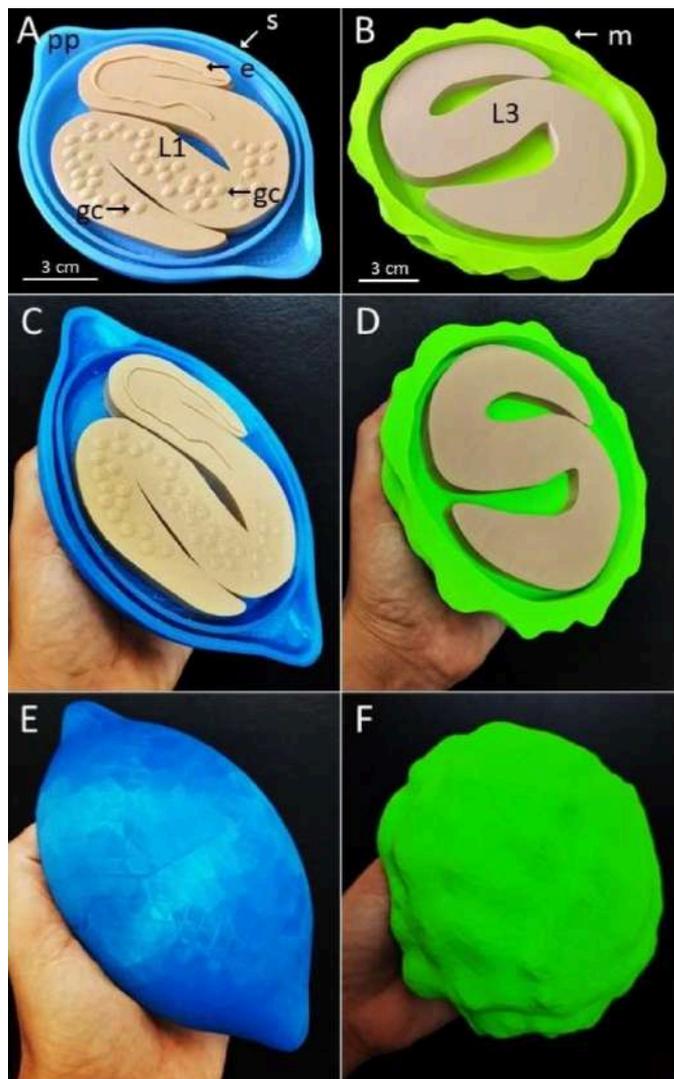


FIGURA 3: Fotografias mostrando as diferentes superfícies dos modelos impressos de ovos. (A, C, E) Ovo de T. muris (azul) medindo 20 cm × 12 cm, mostrando os plugs polares (pp), casca lisa (s), larvas de primeiro estágio (L1), esôfago (e) e células germinativas (gc); (B, D, F) Ovo de A. lumbricoides (verde) com 17 cm de diâmetro, exibindo larvas de terceiro estágio (L3) e a textura da camada mamilonada (m) na superfície externa do ovo. Adaptado de Dias et al., 2022 [3].

Diversas abordagens podem ser empregadas na criação de modelos 3D, destacando-se a modelagem poligonal que utiliza vértices, arestas e faces para construir a superfície. A precisão e complexidade do modelo poligonal são determinadas pelo número de polígonos, sendo necessário iniciar com um número menor, o *low poly*, e gradualmente adicionar mais pontos para detalhamento.

Essa técnica é comum em softwares 3D, baseando-se no mapeamento dos vértices no espaço tridimensional. Outra abordagem é a modelagem por escultura digital, onde ferramentas digitais replicam a modelagem à mão, proporcionando maleabilidade à malha do modelo, com alta resolução, exigindo mais poder de processamento. Essa técnica destaca-se na representação de detalhes finos e nuances, sendo valiosa para organismos parasitários.

A combinação dessas abordagens na modelagem 3D, em parasitologia, oferece uma representação abrangente e fiel dos organismos. Além de auxiliarem na pesquisa científica, essas técnicas têm aplicações práticas em diagnóstico, educação e outras colaborações entre diferentes profissionais.

A caracterização da interação parasito-hospedeiro, especialmente em helmintos, tem historicamente se baseado em estudos histopatológicos e, mais recentemente, em microscopia eletrônica de varredura (Figuras 4 e 5). Na tricuriase, a infecção ocorre pela ingestão de ovos embrionados, que atravessam o sistema gastrointestinal até alcançarem o intestino. Nesse local, a larva L1 emerge por um dos plugs polares, degrada o muco intestinal e penetra a mucosa [21]. O verme adulto se fixa com a região anterior, a parte mais fina do corpo, formando túneis e causando rompimentos que permitem a invasão bacteriana [22].

A região posterior permanece livre no lúmen, possibilitando a cópula e a eliminação dos ovos que são expelidos junto às fezes do hospedeiro, reiniciando, assim, o ciclo de vida [23, 24]. Esse processo de fixação no tecido intestinal é extremamente complexo, e a modelagem 3D tem desempenhado um papel importante para facilitar a compreensão, auxiliando grupos de pesquisa e contribuindo para transposição didática deste conhecimento científico.

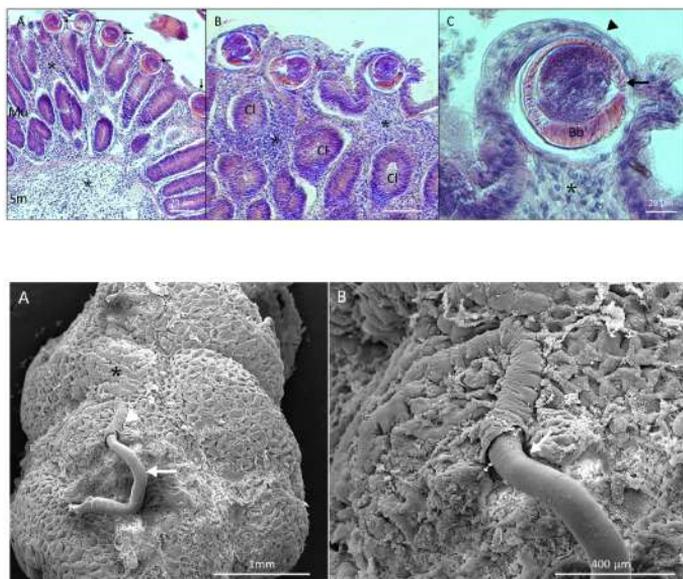
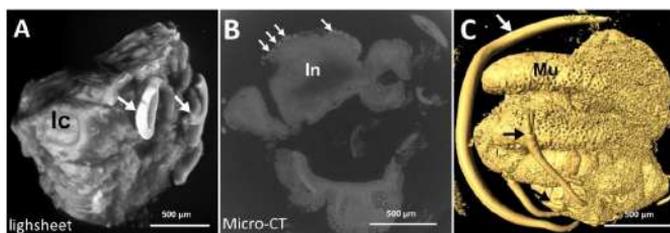


FIGURA SEQ Figura * ARABIC 5: Microscopia eletrônica de varredura do intestino grosso (ceco) de camundongo infectado com *T. muris*. (A) Superfície da mucosa epitelial mostrando o nematoide inserido na mucosa (seta), a formação do túnel epitelial (cabeça de seta) e as alterações promovidas pelo deslocamento do nematoide (asterisco); (B) Detalhe da região onde o nematoide está inserido na mucosa (seta), promovendo lesões e abrindo acesso para invasão de microrganismos (seta dupla). Adaptado de Da-Cruz et al., 2022 [25].

Para a produção dos modelos de tecidos intestinais infectados, imagens, adquiridas em série por microscópios com sistema *Lightsheet* ou microtomografia computadorizada por raio-X (microCT), fornecem informações com resolução comparável ou até superior às imagens de histologia.

Outra vantagem significativa dessas ferramentas é a capacidade de analisar e extrair dados de amostras inteiras, com volumes que ultrapassam 10 milímetros cúbicos, sem a necessidade de cortes físicos do material.

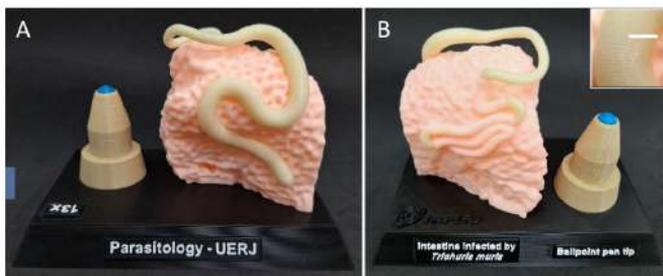
Essa característica revela-se especialmente benéfica no estudo da interação parasito-hospedeiro em helmintos, permitindo a análise de um fragmento de tecido que contenha elementos essenciais para auxiliar na interpretação do complexo mecanismo de fixação do nematoide e os demais danos intestinais decorrentes desse parasitismo (Figura 6).



Imagens provenientes de análise por micro-CT (Figura 6B) foram reconstruídas usando a ferramenta de *isosurface*, no software Amira v. 5.3 (Thermo-Fischer), gerando um modelo preliminar com detalhes topográficos e artefatos, dificultando a interpretação do processo e inviabilizando a sua impressão (Figura 6C). Portanto, utilizando o software Blender (v. 3.1), foi aplicado o processo de suavização de polígonos do objeto 3D para destacar as estruturas relevantes, aperfeiçoando o modelo original em um novo objeto sem falhas ou sobreposições, tornando-o fechado e geometricamente sólido

O modelo aprimorado foi exportado em STL, etapa crucial para garantir consistência e prepará-lo para simulações, quantificações, medições e impressão.

Para criar um modelo didático com perspectiva de escala, foi realizada a modelagem e impressão de uma ponta de caneta na mesma ampliação (Figura 7A). Foi feita a medida da esfera presente em canetas esferográficas, mantendo a mesma proporção e aumento dos objetos reais. A base foi modelada como um paralelepípedo para acomodar os modelos do tecido e da ponta da caneta esferográfica. Para identificar as estruturas impressas em 3D, foram modeladas placas nomeando os objetos, utilizando a ferramenta de texto nativa do Blender, e estas foram encaixadas na base, que teve suas paredes inclinadas para facilitar a visualização. Cada peça foi impressa separadamente, com encaixes específicos para colar as placas, e permitindo que o tecido e a caneta fossem removíveis (Figura 7A e B). Ferramentas de escultura digital também foram utilizadas para reconstruir o nematoide, buscando representar de maneira mais precisa a fixação do parasito e os detalhes da superfície da cutícula (Figura 7B - detalhe).



*FIGURA 7: Modelos 3D montados em uma base incluindo na mesma ampliação a ponta de uma caneta esferográfica (azul) e o parasito (bege) inserido no intestino do camundongo (rosa) infectado por *T. muris*. (A) Ponta da caneta e o tecido com a porção posterior fora do epitélio; (B) Região anterior do parasito inserida no epitélio, mostrando detalhes do processo de ancoramento e os danos no tecido. Inserção: detalhe das estriações cuticulares representadas na impressão 3D. Escala: 0,5 cm. Fonte: Acervo da autoria.*

Como mencionado anteriormente para o modelo dos ovos, a exportação para o formato STL é fundamental para sua aplicação prática em impressão.

Durante esse processo, detalhes como resolução e suavidade podem ser ajustados conforme a exigência do material, permitindo personalização de acordo com requisitos específicos. Além disso, o formato STL facilita a colaboração e o compartilhamento do modelo virtual, sendo compatível com visualizadores nativos em diversos sistemas operacionais. A versão digital do modelo pode ser usada para

renderização, desempenhando um papel relevante na parasitologia para criar representações visuais realistas. Essa técnica, ao manipular iluminação e condições ambientais, possibilita o destaque de características específicas, facilitando a interpretação dos dados. Em resumo, a geração e exportação do modelo 3D para o formato STL representam a fase final crucial na criação de modelos digitais, aplicáveis em análises científicas avançadas e na produção de réplicas físicas por meio da impressão 3D.

A impressão do verme inserido no tecido foi realizada utilizando a impressora Ideamaker Raise3D, equipada com dois extrusores de filamento plástico, permitindo a impressão de um modelo com duas cores simultaneamente. Para isso, exportou-se o modelo do tecido com partes vazadas, onde o verme seria encaixado. Por meio do software slicer da Ideamaker, foram definidos os parâmetros da impressão, como resolução, suportes e, essencialmente, a cor de cada parte – rosa claro para o tecido e bege claro para o helminto. O uso de uma impressora de dupla extrusão possibilita modelos visualmente mais atrativos, destacando estruturas distintas por cor, sem a necessidade de pintura ou colagem de peças impressas separadas, como foi apresentado no exemplo anterior dos ovos de helmintos. No entanto, esse processo é mais demorado em comparação com uma impressora FDM comum, devido às constantes trocas de extrusora durante a impressão.

Além disso, mais material é utilizado, pois é necessário imprimir uma *purge tower*, uma estrutura ao lado da peça principal que facilita a transição de material durante as trocas.

A utilização dessas novas ferramentas e softwares permite: criar modelos digitais tridimensionais que podem ser impressos em qualquer impressora 3D; explorar ainda mais a morfologia de amostras de grande volume; e aprimorar a compreensão da interação parasito-hospedeiro, detalhando a dinâmica de fixação no epitélio intestinal humano e de outros animais. O uso dos modelos apresentados no ensino superior pode aprimorar a aprendizagem em várias perspectivas, especialmente quando a alta complexidade das estruturas desses parasitos é explorada na classificação taxonômica [26], ou quando a morfologia é alterada após tratamentos anti-helmínticos [27]. Detalhes como esses podem ser compreendidos de maneira mais eficaz por meio dos modelos, auxiliando no treinamento de profissionais envolvidos na identificação de parasitos. Isso permite a associação da observação em microscopia com a experiência tátil durante a formação técnica e escolar.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Modelos biológicos impressos em 3D, utilizados como base para a produção em massa de cópias idênticas por meio de moldagem por injeção, podem facilitar a distribuição em larga escala, viabilizando o uso em diferentes sistemas educacionais e tecnologias assistivas. O ambiente educacional torna-se propício ao desenvolvimento de comportamentos preventivos contra parasitos intestinais e outras doenças transmissíveis. Estudantes e profissionais capacitados tornam-se disseminadores de informações científicas corretas com base em modelos concretos, podendo criar mais uma barreira ao processo de negacionismo científico. Diante disso, esculpir novas dimensões no ensino e pesquisa em parasitologia com a modelagem 3D torna-se estratégico e inovador para a evolução da educação médica e em diversas outras áreas das ciências.

Cabe ressaltar que toda infraestrutura das plataformas multiusuários, utilizadas para a confecção destas imagens e modelos, foram fundamentais. Destacamos a infraestrutura do Laboratório Multiusuário de Parasitologia (LMP-FCM/UERJ), do Centro Nacional de Biologia Estrutural e Bioimagem (CENABIO-UFRJ) e os diferentes modelos de impressoras (Creality Ender 3 v2, Creality CR10-S, Ideamaker Raise 3D Pro 3, Halot On, Anycubic Mono X 4K) disponíveis no SAÚDE3D-UERJ.

Estas são atividades atreladas aos objetivos do Projeto Desafios na educação básica: nutrição infantil, parasitoses intestinais e prevenção da COVID-19 (FAPERJ E-26/210.253/2022), Edital Apoio à melhoria das escolas da rede pública sediadas do estado do Rio de Janeiro – 2021, e da rede 3DucAssist - UERJ/UCDB (FINEP 01.24.0114.00), Edital Tecnologia Assistiva 2022, desenvolvendo práticas inovadoras na educação inclusiva integrada ao SisAssistiva-MCTI e em parcerias com a Escola Municipal Panamá, o Instituto Benjamin Constant, CENABIO-UFRJ e Fiocruz.

AGRADECIMENTOS

Todo esse processo de produção de conhecimento, aperfeiçoamento técnico e formação científica foi fundamentado no investimento público em ciência e tecnologia, notadamente por meio do financiamento de projetos de pesquisa e concessão de bolsas acadêmicas pelas seguintes agências: FAPERJ, CAPES, CNPq e FINEP.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Miranda K, Girard-Dias W, Attias M, De Souza W, Ramos I. Three dimensional reconstruction by electron microscopy in the life sciences: An introduction for cell and tissue biologists. *Mol Reprod Dev.* 2015 Feb 4;82(7-8):530-547. doi: doi.org/10.1002/mrd.22455. PubMed PMID: 25652003.
- [2] Augusto I, Monteiro D, Girard-Dias W, Dos Santos TO, Belmonte LR, De Oliveira JP, et al. Virtual Reconstruction and Three-Dimensional Printing of Blood Cells as a Tool in Cell Biology Education. *PLoS One.* 2016 Aug 15;11(8):e0161184. doi: doi.org/10.1371/journal.pone.0161184. Pubmed PMID: 27526196; Pubmed Central PMCID: PMC4985121.
- [3] Dias YE, De Freitas EO, De Oliveira DA, Girard-Dias W, Machado LPAC, Lopes-Torres EJ. Three-Dimensional Models of Soil-Transmitted Helminth Eggs from Light Microscopy Images. *Trop Med Infect Dis.* 2022 Aug 30;7(9):216. doi: doi.org/10.3390/tropicalmed7090216. PubMed PMID: 36136627; PubMed Central PMCID: PMC9505317.
- [4] Teo BG, Sarinder KKS, Lim LHS. A novel alternative method for 3D visualisation in Parasitology: the construction of a 3D model of a parasite from 2D illustrations. *Trop Biomed.* 2010 Aug 27;27(2):254-264. PubMed PMID: 20962723.

[5] Lopes-Torres EJ, Girard-Dias W, Mello WN, Simões RO, Pinto IS, Maldonado A, et al. Taxonomy of *Physaloptera mirandai* (Nematoda: Physalopteroidea) based in three-dimensional microscopy and phylogenetic positioning. *Acta Trop.* 2019 Jul; 195:115-126. doi:

doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.04.002.

PubMed PMID: 31039334.

[6] O'Sullivan JDB, Cruickshank SM, Withers PJ, Else KJ. Morphological variability in the mucosal attachment site of *Trichuris muris* revealed by X-ray microcomputed tomography. *Int J Parasitol.* 2021 Sep;51(10):797-807. doi:

doi.org/10.1016/j.ijpara.2021.04.006. PubMed PMID: 34216623.

[7] Chelkeba L, Mekonnen Z, Alemu Y, Emanu D. Epidemiology of intestinal parasitic infections in preschool and school-aged Ethiopian children: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2020 Jan 28;20(1):117. doi: 10.1186/s12889-020-8222-y. PubMed PMID: 31992252; PubMed PMCID: PMC6988312.

[8] Anderson RM, May RM. Herd immunity to helminth infection and implications for parasite control. *Nature.* 1985 Jun;315(6019):493-496. doi:

doi.org/10.1038/315493a0. PubMed: 4000277.

[9] (WHO) World Health Organization. Geographical distribution: Intestinal Worms. Available online:

https://apps.who.int/neglected_diseases/ntdda/ta/sth/sth.html

- [10] Adegnika AA, Lötsch F, Mba RMO, Ramharter M. Update on Treatment and Resistance of Human Trichuriasis. *Curr Trop Med Rep.* 2015 Sep 15;2:218-223. doi: doi.org/10.1007/s40475-015-0061-z.
- [11] Katz N. Inquérito Nacional de Prevalência da Esquistossomose mansoni e Geohelminthoses. Belo Horizonte: CPqRR; 2018. p. 1-76.
- [12] Lopes Torres EJ, De Souza W, Miranda K. Comparative analysis of *Trichuris muris* surface using conventional, low vacuum, environmental and field emission scanning electron microscopy. *Vet Parasitol.* 2013 Sep 23;196(3-4):409-416. doi: doi.org/10.1016/j.vetpar.2013.02.026. PubMed PMID: 23537947.
- [13] Lopes-Torres EJ, Girard-Dias W, De Souza W, Miranda K. On the structural organization of the bacillary band of *Trichuris muris* under cryopreparation protocols and three-dimensional electron microscopy. *J Struct Biol.* 2020 Nov 1;212(2):107611. doi: doi.org/10.1016/j.jsb.2020.107611. PubMed PMID: 32890779.
- [14] Girard-Dias W, Alcântara CL, Cunha-e-Silva N, De Souza W, Miranda K. On the ultrastructural organization of *Trypanosoma cruzi* using cryopreparation methods and electron tomography. *Histochem Cell Biol.* 2012 Dec;138(6):821-31. doi: doi.org/10.1007/s00418-012-1002-8. PubMed PMID: 22872316.

- [15] Girard-Dias W, Augusto I, Fernandes TVA, Pascutti PG, De Souza W, Miranda K. A spatially resolved elemental nanodomain organization within acidocalcisomes in *Trypanosoma cruzi*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2023 Apr 18;120(16):e2300942120. doi: doi.org/10.1073/pnas.2300942120. PubMed PMID: 37036984; PubMed Central PMCID: PMC10120040.
- [16] Cardoso DC, Cristiano MP, Arent CO. Development of New Didactic Materials for Teaching Science and Biology: The Importance of the New Education Practices. OnLine J Biol Sci. 2009 Mar 31;9(1):1-5. doi: doi.org/10.3844/ojbsci.2009.1.5. ISSN (Print): 1608-4217; ISSN (Online): 2410-8561.
- [17] Warburton S. Second Life in higher education: Assessing the potential for and the barriers to deploying virtual worlds in learning and teaching. Br J Educ Technol. 2009 Apr 15;40(3):414-426. doi: doi.org/10.1111/j.1467-8535.2009.00952.x.
- [18] Suarez-Fontes AM, Fontes SS, Vannier-Santos MA. Enteroparasitosis in public schools in Bahia: Parasitology learning. J Trop Pathol. 2017 Apr-Jun;46(2):185-199. doi: doi.org/10.5216/rpt.v46i2.47543.
- [19] Schmidt GD, Roberts LS. Foundations of Parasitology. New York: McGraw-Hill; 2009. p. 1-688.
- [20] Yoshikawa H, Yamada M, Matsumoto Y, Yoshida Y. Variations in egg size of *Trichuris trichiura*. Parasitol Res. 1989;75(8):649-654. doi: doi.org/10.1007/BF00930964. PubMed PMID: 2771930.

- [21] Duque-Correa MA, Goulding D, Rodgers FH, Gillis JA, Cormie C, Rawlinson KA, et al. Defining the early stages of intestinal colonisation by whipworms. *Nat Commun.* 2022 Apr 1;13(1):1725. doi: doi.org/10.1038/s41467-022-29334-0. PubMed PMID: 35365634; PubMed Central PMCID: PMC8976045.
- [22] Schachter J, De Oliveira DA, Da Silva CM, Alencar ACMB, Duarte M, Da Silva MMP, et al. Whipworm infection promotes bacterial invasion, intestinal microbiota imbalance, and cellular immunomodulation. *Infect Immun.* 2020 Feb 20;88(3):e00642-19. doi: doi.org/10.1128/IAI.00642-19. PubMed PMID: 31843966; PubMed Central PMCID: PMC7035941.
- [23] Klementowicz EJ, Travis AM, Grecis KR. *Trichuris muris*: A model of gastrointestinal parasite infection. *Semin Immunopathol.* 2012 Nov;34(6):815-828. 2012. doi: doi.org/10.1007/s00281-012-0348-2. PubMed PMID: 23053395. PubMed Central PMCID: PMC3496546.
- [24] Yousefi Y, Haq S, Banskota S, Kwon YH, Khan WI. *Trichuris muris* model: Role in understanding intestinal immune response, inflammation and host defense. *Pathogens.* 2021 Jul 22;10(8):925. doi: doi.org/10.3390/pathogens10080925. PubMed PMID: 34451389; PubMed Central PMCID: PMC8399713.

- [25] Da-Cruz AM, Lopes-Torres EJ, Reis J, Fantinatti M. Infecção por Parasitos Intestinais e Modulação de Funções Imunoneuroendócrinas. In: Savino W, Gottfried C, Da Cruz DAM, Bauer ME, autores. Neuroimunomodulação: Interações imunoneuroendócrinas na saúde e nas doenças. Rio de Janeiro: Atheneu; 2022. p. 379-391.
- [26] Borba V, Enoki M, Lopes-Torres EJ, Machado-Silva JR, Iñiguez AM. New data on eggshell structure of capillariid species: A SEM perspective. *Parasitol Res.* 2021 Mar;120(3):963-970. doi: doi.org/10.1007/s00436-020-07032-4. PubMed PMID: 33501587.
- [27] Nejsum P, Andersen KL, Andersen SD, Thamsborg SM, Tejedor AM. Mebendazole treatment persistently alters the size profile and morphology of *Trichuris trichiura* eggs. *Acta Trop.* 2020 Apr; 204:105347. doi: 10.1016/j.actatropica.2020.105347. PubMed PMID: 31954684.

IMPRESSÃO 3D DE MEDICAMENTOS: POSSIBILIDADES E DESAFIOS

3D PRINTING MEDICINES: POSSIBILITIES AND CHALLENGES

Janine Boniatti²; Helvécio Vinícius Antunes Rocha¹; Ronaldo Pedro da Silva³; Alvaro Goyanes⁴

1 - Tecnologista em Saúde Pública, Rede de Plataformas Tecnológicas (RPT), Vice-Presidência de Pesquisa e Coleções Biológicas (VPPCB), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

2 - Tecnologista em Saúde Pública, Plataforma de Micro e Nanotecnologia, Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

3 - Coordenador de Inovação e Propriedade Intelectual, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) Campus Duque de Caxias.

4 - Honorary Lecturer in Pharmaceutics, University College London - School of Pharmacy.

*Autor correspondente:
janine.boniatti@fiocruz.br

Palavras-Chave: Impressão Tridimensional;
Medicamentos Inovadores.

Keywords: Printing, Three-Dimensional;
Reference Drugs.

INTRODUÇÃO

A inovação na área farmacêutica é um tema de grande destaque, tanto pela sua relevância científica quanto pelo poder de mercado [1]. De uma forma geral, pode-se pensar a inovação sob duas perspectivas, como a própria RDC 753 (2022), que “dispõe sobre o registro de medicamentos de uso humano com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, inovadores, genéricos e similares”, indica: incremental e radical. No caso da inovação radical, que determina o registro de um medicamento novo, tem-se por base uma nova molécula ainda não registrada no país; já a inovação incremental está pautada pelo acréscimo de alguma diferenciação em relação a um produto já registrado, como: nova concentração no país; nova forma farmacêutica no país; nova indicação terapêutica no país; nova associação no país; nova via de administração no país; medicamento com inovação diversa. Assim, por mais que os grandes rendimentos da indústria farmacêutica ainda estejam pautados nas inovações radicais e em medicamentos *blockbuster* [2], a inovação incremental tem alto potencial de melhoria do processo terapêutico e da personalização dos tratamentos [3].

Adicionalmente, a indústria farmacêutica vem sofrendo algumas transformações relevantes nos últimos tempos. Sua produção foi, de um ponto de vista histórico, majoritariamente pautada em larga escala, com lotes de grandes dimensões. Além disso, a medicina personalizada vem crescendo cada vez mais. Embora existam discussões na literatura sobre a melhor definição para medicina de precisão (geralmente análoga à medicamentos personalizados ou medicamentos individualizados) entende-se que seja o uso de uma prática inovadora que utiliza informações sobre o genoma, ambiente e estilo de vida de um indivíduo para orientar decisões relacionadas ao seu manejo médico [4]. O objetivo da medicina de precisão é fornecer uma abordagem mais precisa para a prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças [4].

Dentro deste contexto, as tecnologias de impressão 3D surgem como uma possibilidade promissora para a obtenção de medicamentos personalizados. Inúmeros artigos científicos demonstram a fabricação com diferentes tecnologias e abordagens farmacêuticas, desde formulações simples com o uso de um único insumo farmacêutico ativo (IFA) até sistemas unitários complexos, agregando diferentes IFAs e perfis de liberação. Tais ferramentas abrem um leque de possibilidades para o desenvolvedor na busca de soluções farmacêuticas, principalmente para pacientes com

necessidades específicas, como por exemplo: idosos, crianças, aqueles com dificuldades de deglutição ou aceitação, portadores de doenças raras ou pertencentes às populações negligenciadas.

O primeiro medicamento obtido por impressão 3D foi autorizado pela agência americana Food and Drug Administration (FDA) em 2015 e é destinado ao tratamento da epilepsia, denominado Spritam (levetiracetam) [5,6]. Recentemente, a empresa chinesa Triastek recebeu a aprovação do FDA para investigação de novo fármaco (do inglês Investigational New Drug (IND)), o T19, destinado ao tratamento da artrite reumatoide (AR) e é o segundo caso de medicamento obtido por impressão 3D no mundo [6]. Neste caso, a formulação possui um sistema de liberação controlada em que a administração é realizada à noite, sendo o fármaco liberado pela manhã, horário em que os pacientes com AR possuem maiores índices de dores agudas [7]. Logo em seguida, a mesma empresa recebeu IND para o T20 e T21, também obtidos por impressão 3D. Enquanto o T20 é destinado ao tratamento de doenças cardiovasculares, o T21 está sendo desenvolvido para uma doença intestinal inflamatória crônica (colite ulcerativa) [8].

Para o primeiro caso, a inovação encontra-se na posologia, com uma tomada ao dia [9]. Já o T21 possui o desenvolvimento voltado para liberação do fármaco em local específico. Posteriormente, não se identificam novos registros para produção utilizando a tecnologia de impressão 3D. É importante mencionar que o emprego da tecnologia para este caso está direcionado à produção industrial, onde o processo fornece unidades farmacêuticas com tecnologia específica para superar desafios de dose, forma e direcionamento da liberação do fármaco. Para o caso do Spritam, por exemplo, o medicamento é constituído por camadas de pó e camadas de uma solução aglutinante, formando assim uma estrutura porosa e com ligações estruturais que favorecem a rápida desintegração da unidade farmacêutica, e posteriormente, absorção [10]. Isso significa dizer que, embora diferentes concentrações do fármaco possam estar disponíveis, não há personalização no tratamento. Da mesma forma, os medicamentos em processo de desenvolvimento da Triastek também apresentam vantagens tecnológicas obtidas pela impressão 3D quando comparados aos disponíveis comercialmente e obtidos por tecnologias farmacêuticas convencionais. Uma produção farmacêutica em larga escala apresenta as vantagens de atendimento das necessidades de demandas globais, protocolos produtivos e processos tradicionais já muito bem estabelecidos

[11,12]. Por outro lado, a impressão 3D vem com equipamentos compactos, automatizados, processos digitais e facilidade de alteração das formulações e insumos utilizados na obtenção dos medicamentos[10].

Embora o processo produtivo por impressão 3D possa ter poucos passos para obtenção das unidades, é importante mencionar que, em muitos casos, etapas prévias para obtenção da formulação precisam ser concretizadas para que características específicas sejam atendidas e permitam a impressão adequada. Em um estudo desenvolvido para o fármaco praziquantel, foi demonstrado que a utilização da mistura física não era viável para impressão 3D direta (DPE – do inglês direct powder extrusion) com o pó, pela ausência de fluidez e excesso de energia eletrostática atrelada ao sistema [13]. Diferentemente, um sistema particulado obtido após um processo de extrusão a quente (HME – do inglês hot melt extrusion), forneceu as características necessárias para adequada impressão 3D contendo praziquantel. Para este caso, sabe-se que o desenvolvimento prévio por HME envolve um estudo complexo e, algumas vezes, seguido de outras etapas como peletização ou moagem. Este tipo de abordagem não invalida a impressão 3D como tecnologia para obtenção de medicamentos, mas traz evidências de que, como a produção tradicional de larga escala, possui desafios a serem superados

e avaliados criticamente de acordo com o objetivo final a que se pretende.

A impressão 3D pode desempenhar um papel importante para populações de pacientes especiais como, por exemplo, doenças raras, onde o número de pacientes pode tornar a produção industrial inviável; idosos e crianças, que apresentam características específicas, podem se beneficiar da flexibilidade de desenvolvimento dos medicamentos obtidos por esta tecnologia [14].

Quando se pretende utilizar a impressão 3D para a obtenção de medicamentos personalizados, o processo se inicia com o delineamento da unidade farmacêutica desejada utilizando-se um método computacional de obtenção dos protótipos 3D, conhecido como CAD – do inglês, Computer-Aided Design. O princípio da tecnologia está baseado na deposição de camada por camada do objeto 3D previamente desenhado e estas camadas podem possuir composições diferentes entre si.

E é neste aspecto que a impressão 3D de medicamentos pode beneficiar formuladores com a flexibilidade de obtenção de infinitos formatos e ingredientes. Entretanto, atualmente, uma grande gama de tecnologias de impressão 3D e adaptações já são encontradas na literatura científica. O intuito deste capítulo é fornecer aspectos iniciais dos principais processos de impressão 3D aplicados a medicamentos e as vias de

administração exploradas por estudos recentes com suas vantagens e desafios.

DESENVOLVIMENTO

Visão geral das tecnologias de impressão 3D com foco em formas farmacêuticas

A impressão tridimensional, também conhecida como manufatura aditiva, é um processo de depósito de algum material, camada por camada, com o objetivo de se construir um objeto (Figura 1). O processo de impressão tridimensional se inicia com a criação de um modelo tridimensional, com auxílio de um *software* assistido por computador (CAD), e a conversão desse desenho para um formato que possa ser executado pela impressora, assim como o *standard tessellation language* (.stl). Em seguida, ocorre a divisão do modelo tridimensional em camadas e projeção do caminho de impressão (densidade de preenchimento, ângulo, formato, aspecto exterior etc.); posteriormente, acontece a impressão em si, em que a impressora cria um objeto por meio da leitura das informações dos arquivos com cortes seccionados transversalmente e os imprime, camada por camada, com os materiais disponíveis; finalmente, a última etapa consiste no pós-processamento dos objetos impressos [15].

Existem vários tipos de técnicas de impressão tridimensional, as quais podem ser classificadas em três grupos principais, com base em seus respectivos mecanismos comuns: a) métodos baseados em extrusão, b) métodos à base de pó e, c) métodos por fotopolimerização (induzida por luz) [15]. Inúmeros fatores impactarão na decisão da escolha do método a ser utilizado, como, por exemplo: aplicação específica, material a ser utilizado (biocompatibilidade, características físico-químicas), custo, nível de operação e necessidade etapas prévias [16,17].

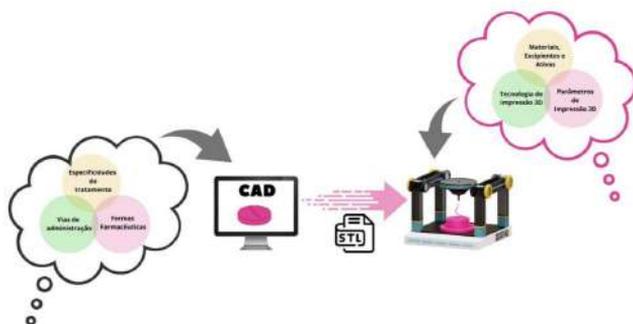


FIGURA SEQ Figura 1* ARABIC 8. Esquema de desenvolvimento de impressão 3D de medicamentos (Fonte: O autor).

Modelagem de deposição fundida (do inglês, Fused Filament Formation – FFF)

Esta tecnologia de impressão 3D é considerada uma das mais populares para o desenvolvimento de protótipos farmacêuticos. Parte do sucesso dessa técnica está relacionado com a variedade de materiais disponíveis, a flexibilidade em

termos de dimensões de impressão, sua facilidade de uso e o baixo custo relativo [15]. Esta atração pela tecnologia pode também estar ligada a dois principais fatores: a) a maioria das impressoras 3D convencionais utilizam FFF como forma de impressão, especialmente para filamentos plásticos e, b) pela possibilidade de associação à técnica de HME na indústria farmacêutica.

O processo de HME geralmente produz um filamento muito semelhante àqueles utilizados para impressão 3D de materiais plásticos e a possibilidade de associação das duas tecnologias pode ter favorecido o crescimento dos trabalhos nesta área (Figura 2a). Tanto é verdade, que a tecnologia desenvolvida pela empresa Triastek, denominada MED[®], baseia-se no processo extrusão de deposição fundida 3D (do inglês Melt Extrusion Deposition (MED[®]) 3D) (Figura 2b).

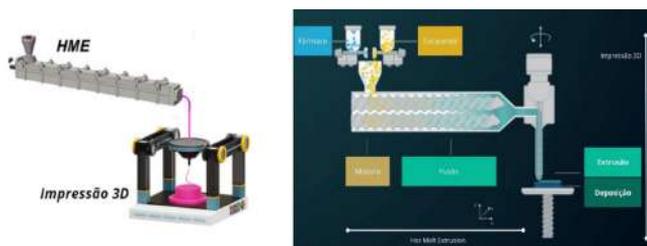


FIGURA 9. a) Representação da associação das tecnologias de HME e impressão 3D usando o filamento de HME como alimentação da técnica de FFF (Fonte: próprio autor); b) Representação do processo produtivo MED[®] 3D da empresa Triastek[®] (Fonte: adaptado de triastek.com).

A tecnologia FFF de impressão 3D para área farmacêutica baseia-se na premissa do uso de um filamento que deve ser a alimentação da impressora 3D. Por sua vez, a impressora possui um sistema que induz o filamento a um bico de extrusão. O amolecimento do filamento por temperatura faz com que seja possível a deposição de camada por camada do material fundido. Obviamente é uma tecnologia que possui a desvantagem do uso de temperatura, impossibilitando fármacos e materiais termolábeis.

Os primeiros trabalhos científicos que propuseram esta associação desenvolveram estudos sobre a incorporação de fármacos aos filamentos e a produção de filamentos em escala laboratorial para uso em impressão 3D. Inicialmente a associação das tecnologias pode parecer trivial, porém, rapidamente os cientistas perceberam que o desenvolvimento de um filamento farmacêutico com aplicação em impressão 3D é desafiador e requer o controle de uma série de parâmetros e características físicas muito bem estabelecidos. Então, uma imensa quantidade de trabalhos científicos é publicada na literatura, explorando tais parâmetros e possibilidades relacionadas às propriedades mecânicas [18–20], reológicas [21–24], operacionais [19,20] e de biocompatibilidade [25,26].

Extrusão semissólida (do inglês, Semi Solid Extrusion – SSE)

Semelhante à tecnologia FDM, a SSE utiliza um material semissólido para a produção das camadas de construção do protótipo 3D. Geralmente, as impressoras que utilizam este tipo de impressão são dotadas de um acessório para o carregamento de uma seringa que contém o material semissólido (pastas ou géis), neste caso uma formulação farmacêutica (Figura 3). É uma técnica interessante pois pode-se utilizar a impressão a temperaturas baixas ou ambiente e não há necessidade de fontes de luz [27].

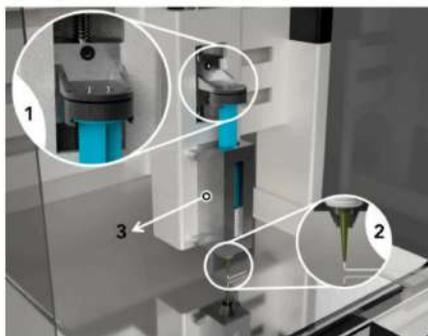


FIGURA SEQ Figura 1* ARABIC 10. Representação esquemática de uma impressora 3D farmacêutica SSE - M3DIMAKER (FabRx®). 1) Sistema de fixação do êmbolo da seringa instrumentalizado, 2) bico de extrusão cônico e, 3) Sistema de aquecimento da seringa. Fonte: retirado de [60].

Sinterização Seletiva a Laser (do inglês, Selective Laser Sintering – SLS)

Diferentemente das tecnologias anteriormente discutidas, a impressão 3D por SLS possui estruturalmente uma câmara de impressão onde há um reservatório para inserção do material a ser impresso. Neste caso, utiliza-se um material na forma de pó que é aquecido, e um feixe de *laser* é emitido para a camada superficial superior de pó iniciando o processo de sinterização do protótipo pré-definido [28]. Após a conclusão de cada camada, outra fina camada de pó é dispersa. Este processo é atingido com a alteração de altura entre a câmara de impressão e o reservatório (Figura 4).

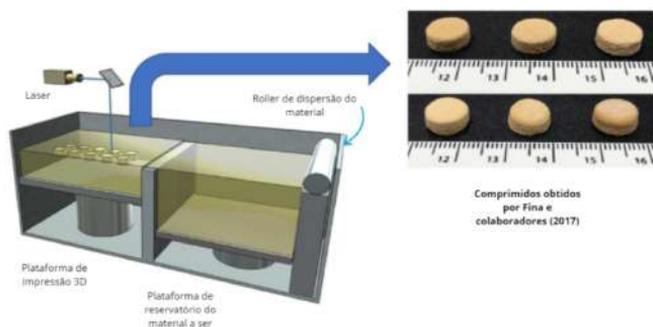


FIGURA SEQ Figura 11. Esquema da impressão 3D SLS para medicamentos. Fonte: Adaptado de [61].

Estereolitografia (Stereolithography – SLA)

Este é outro método de fotopolimerização (induzida por luz), porém neste caso o processo se dá com o uso de um monômero líquido curado por irradiação de luz. A SLA é baseada no endurecimento de uma resina líquida por meio da fotopolimerização utilizando a luz [15].

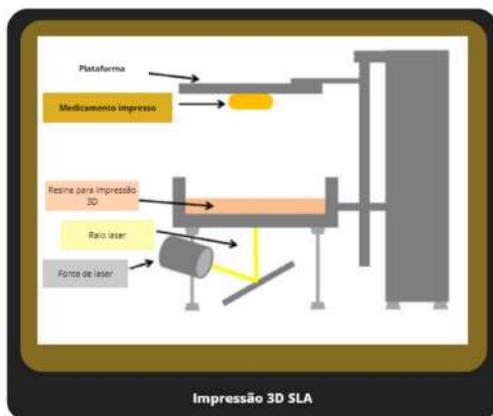


FIGURA SEQ Figura * ARABIC 12. Representação esquemática da impressão 3D SLA. Fonte: adaptado de [62].

Utilização da impressão 3D na obtenção de formas farmacêuticas

Oral

Medicamentos de administração oral são os mais numerosos e os trabalhos envolvendo a impressão 3D como ferramenta tecnológica acompanham esta tendência. Um dos primeiros relatos obtendo um comprimido ocorreu em 1996 utilizando-se uma impressora 3D doméstica e era composto por dois polímeros (PCL e PEO) e corantes (amarelo e azul) [29].

Nos últimos 5 anos tornou-se um desafio acompanhar a literatura científica acerca de propostas envolvendo diferentes tecnologias de impressão 3D e possibilidades para medicamentos de administração oral.

Medicamentos orais multicompartimentados ou denominados “polypill” apresentam-se como uma grande vantagem para pacientes idosos ou aqueles com necessidade de múltiplos medicamentos. Além disso, a ideia de comprimidos compartimentalizados podem superar desafios tecnológicos como incompatibilidade de fármacos e liberação controlada para diferentes substâncias ativas. Na literatura, demonstrou-se a aplicação da impressão 3D para obtenção de protótipos impressos contendo seis diferentes fármacos (naproxeno, ácido acetilsalicílico, paracetamol, cloranfenicol, prednisolona) utilizando-se a técnica de SLA [30]. Outro estudo utilizou a tecnologia FDM para produção de polypill contendo sinvastatina e aspirina, dois fármacos incompatíveis. Desta forma, o estudo demonstra a possibilidade de estruturas 3D impressas compartimentalizadas que garantem dose precisa de fármacos incompatíveis em uma única forma farmacêutica [31].

A impressão 3D de dispositivos como unidades farmacêuticas também pode ser encontrada com a estratégia de liberação do fármaco em local específico. Esta abordagem é tema de vários estudos científicos, principalmente relacionados à doenças intestinais [32,33].

Além das inúmeras vantagens técnicas e de desenvolvimento que vem sendo explorada por cientistas e formuladores farmacêuticos, a administração oral de medicamentos pode beneficiar grupos de pacientes específicos, como por exemplo, crianças, idosos, pacientes com sensibilidades e necessidades específicas. Claramente a utilização das *polypills*, discutidas anteriormente, podem ser uma excelente alternativa para pacientes idosos que fazem uso de diferentes medicamentos para o tratamento crônico de doenças [34]. Formulações combinadas poderiam diminuir o número de unidades e vezes a serem ingeridas ao longo do dia. O resultado é o aumento da aderência ao tratamento, diminuição dos erros de tomada e o consequente aumento da eficácia terapêutica.

Com abordagem semelhante e avaliando as possibilidades de desenvolvimento de formas variadas, as crianças e pacientes com dificuldade de deglutição podem se beneficiar das diferentes geometrias capazes de serem obtidas com a impressão 3D [34,35]. O primeiro estudo clínico usando a impressão 3D como ferramenta para

personalização de medicamentos, avaliou a impressão de unidades farmacêuticas em um hospital na Espanha para o tratamento da “urina de xarope bordô” (DXB) – uma disfunção genética [36].

Neste caso, diferentes dosagens com concentrações específicas foram impressas em diferentes tamanhos e sabores. Os resultados demonstraram boa aceitação dos pacientes e maior controle das concentrações durante o tratamento da doença [36]. O mesmo grupo que conduziu este estudo (FabRx Limited) anunciou recentemente a colaboração com o grupo francês Gustave Roussy para condução de estudo o estudo clínico de um medicamento para o tratamento do câncer [37].

O número de esforços para demonstração da viabilidade de uso da impressão 3D para obtenção de medicamentos personalizados seja em escala de estágio inicial de desenvolvimento ou na condução de estudos clínicos já é uma realidade. Dia a dia os desafios inerentes a uma nova abordagem disruptiva são superados e cada vez mais se pode visualizar como uma realidade a impressão 3D de medicamentos trazendo benefícios aos pacientes.

Inalatória

Os medicamentos inalatórios são empregados na prática clínica há séculos e na indústria farmacêutica moderna não é diferente. A tecnologia DPI (*dry powder inhaler*), de pós inalatórios, representou também um grande avanço e encontra atualmente uma vasta gama de produtos no mercado [38,39]. A pandemia de COVID-19 trouxe uma demanda ainda maior por esse tipo de formulação, reverberando em outros segmentos terapêuticos que também podem ser positivamente impactados por esse tipo de sistema [38,39].

Uma demanda muito relevante no ciclo de desenvolvimento de medicamentos inalatórios repousa na necessidade de modelos *in vitro* que permitam maior poder preditivo do comportamento *in vivo*, mesmo antes de tal avaliação ser realizada. Para isso, a construção de moldes por impressão 3D tem recebido enorme atenção, uma vez que essa tecnologia possibilita a parametrização diferenciada e focando em regiões específicas do trato respiratório [40]. Esse viés encontra ressonância na própria medicina personalizada, conforme demonstram Warnken e colaboradores [41].

Uma das aplicações mais promissoras e que já tem medicamentos clinicamente disponíveis é a de liberação de fármacos diretamente no sistema nervoso central por meio de administração nasal, a famosa aplicação *nose-to-brain* (N2B, como é muitas vezes chamada na sigla em inglês). Em doenças como Parkinson e Alzheimer, os resultados são muito impactantes [42], uma vez que essa via permite um “desvio” ou “escape” da barreira hematoencefálica por meio dos nervos olfatórios [43]. Muito ainda há por se desenvolver neste campo.

Mesmo neste segmento, o desenho de moldes específicos tem sido facilitado pela impressão 3D [44,45]. Neste trabalho, por exemplo, os autores realizaram uma série de tomografias computadorizadas em humanos, por meio das quais foram projetados os moldes. Por mais que algumas condições fisiológicas não sejam plenamente mimetizadas neste modelo, como a depuração mucociliar e a atividade enzimática, ainda assim ele pode ser de grande valor para comparar diferentes formulações, testar dispositivos de administração ou mesmo personalizar procedimentos com foco na via nasal. Este tipo de avaliação é uma contribuição valiosa em estudos pré-clínicos, uma vez que a região olfatória corresponde a apenas 10% de toda a cavidade nasal e a anatomia do órgão pode apresentar grande tortuosidade, algo que pode ser mais facilmente explorado por meio da impressão 3D.

Tópica

A utilização da impressão 3D para aplicações tópicas é evidenciada na literatura com foco na liberação de fármacos (pequenas e macromoléculas) e também amplamente explorada para como plataforma para liberação de células na medicina regenerativa, neste caso chamada de bioimpressão 3D [46]. Como este capítulo está focado em medicamentos, será realizada uma abordagem relacionada aos avanços e possibilidades que a impressão 3D fornece para administração de fármacos pela via tópica.

Uma recente revisão publicada na literatura científica, descreve que dentre as técnicas de impressão 3D, as baseadas em extrusão são as mais amplamente utilizadas, representando aproximadamente 76% dentre as técnicas usadas [47]. Somado a essa informação, a extrusão semissólida (SSE) aparece com inúmeras publicações demonstrando potencialidades desta técnica para aplicações na pele. A SSE permite a impressão de curativos de hidrogel (sistemas com alto teor de água e podem ser usados para tratar várias condições de pele, como acne, celulite, queimaduras, micoses e psoríase) [47]. Eles fornecem retenção de umidade, hidratação da pele e, portanto, um ambiente ideal para a cicatrização de feridas e o tratamento de outras doenças de pele [47].

Além dos hidrogéis, podemos citar também as microagulhas para administração de fármacos pela via tópica. A tecnologia de microagulhas consistem em uma matriz muito bem definida com diversas agulhas de tamanho micrométrico que varia até 2 mm de altura [48]. Estas estruturas podem liberar insumos farmacêuticos ativos através de furos micrométricos na pele com ação minimamente invasiva. Esta tecnologia apresenta benefícios quando comparados com adesivos tradicionais e injeções, que incluem uma experiência indolor, facilidade de uso, redução do risco de infecção e capacidade de autoadministração [48]. Há relatos na literatura científica para aplicação de microagulhas para liberação de insulina [49], entrega de vacinas [50,51], cosméticos [52], e outras aplicações.

Vaginal

A tecnologia de impressão 3D é claramente uma técnica de manufatura aditiva revolucionária na área de saúde e pode fornecer progresso no desenvolvimento de formas farmacêuticas complexas em comparação aos métodos convencionais. Entretanto, também para a via de administração vaginal, a escolha da tecnologia de impressão 3D depende da escolha do fármaco e propriedades dos polímeros, dose e geometria e perfil de liberação do fármaco.

A via de administração vaginal tem várias vantagens terapêuticas em comparação com a entrega oral de medicamentos como por exemplo: a grande área de superfície, o rico suprimento sanguíneo da vagina (permitindo que tanto moléculas hidrofóbicas quanto hidrofílicas sejam absorvidas) e a alta permeabilidade para insumos farmacêuticos ativos de baixo peso molecular [53]. Além disso, através desta via o efeito de primeira passagem hepática para fármacos que transitam pelo trato gastrointestinal pode ser evitado, exigindo doses menores a serem administradas e, portanto, reduzindo eventos adverso.

As formas farmacêuticas vaginais englobam supositórios, óvulos, anéis, cremes e géis e são majoritariamente empregadas em tratamentos hormonais, antibacterianos e antifúngicos [53]. Aquelas que se apresentam como sólidas permitem um controle mais preciso da dose, facilidade de administrações e, são comumente mais bem aceitas pelos pacientes quando comparadas aos géis e cremes [53,54].

Atualmente, a impressão 3D tem desempenhado um papel fundamental na pesquisa científica e no estágio inicial do desenvolvimento de medicamentos. Sua capacidade de personalização de dose, forma e variações para a liberação controlada de fármacos a torna uma ferramenta extremamente promissora.

Especialmente as tecnologias de impressão 3D FFF (Fused Filament Fabrication) ou DPE (Direct Powder Extrusion) têm sido exploradas para uma variedade de aplicações, incluindo dispositivos e medicamentos de uso vaginal [54]. Essas técnicas permitem o uso de uma ampla gama de materiais e excipientes com propriedades diferenciadas, adequadas para formas farmacêuticas como anéis vaginais [55,56], dispositivos intrauterinos e intravaginal [57] óvulos [58] e supositórios [59]. Além disso, a técnica de impressão 3D SSE (*Semisolid Extrusion*) expande ainda mais as possibilidades, possibilitando a fabricação de produtos com materiais gelatinosos e sensíveis à temperatura, abrindo novas perspectivas para a liberação de medicamentos.

Impressão 3D farmacêutica e o futuro

A revolução tecnológica na área da saúde é evidenciada diariamente, e a impressão 3D de medicamentos emerge como uma inovação bastante promissora. Esta tecnologia oferece não apenas uma nova maneira de produzir medicamentos, mas também abre portas para personalização do tratamento e através desta tecnologia podemos evidenciar cinco principais vantagens que são evidenciadas independente da técnica de impressão 3D escolhida, forma farmacêutica ou via de administração.

São na verdade, características que resultam da associação da tecnologia ao conhecimento farmacêutico.

1- Personalização do medicamento: a impressão 3D permite a obtenção de medicamentos sob medida para as necessidades específicas de cada paciente. Isso significa que as doses podem ser ajustadas de acordo com fatores individuais, como peso, idade e resposta ao tratamento, melhorando assim a eficácia e reduzindo os efeitos colaterais. Além disso, a geometria das unidades também pode ser ajustada de forma personalizada e de maneira precisa através de modelagem 3D previamente a impressão.

2- Combinação de insumos: com a capacidade de imprimir múltiplos ingredientes em uma única dose, os medicamentos podem ser formulados para tratar várias condições simultaneamente. Isso simplifica a administração de medicamentos para pacientes com várias doenças, além de potencialmente reduzir a quantidade de unidades a serem administradas diariamente, tornando a terapêutica mais efetiva e ampliando a possibilidade de aderência pelo paciente.

3- Liberação controlada: a tecnologia de impressão 3D também possibilita a criação de formulações de liberação controlada, onde a taxa de liberação do medicamento pode ser cuidadosamente ajustada. Esta característica se dá principalmente pelo fato de modelar os impressos previamente

e delimitar barreiras diferentes. Isso é especialmente útil para tratamentos que exigem doses precisas ao longo do tempo, como terapias de longo prazo para doenças crônicas.

4- Acessibilidade e descentralização da produção: A capacidade de imprimir medicamentos localmente pode transformar a forma como os cuidados de saúde são entregues, especialmente em áreas remotas ou carentes de recursos. Essa característica se dá especialmente pelo tamanho dos equipamentos e a facilidade de locomoção, instalação e operação dos mesmos. Além disso, a produção descentralizada pode otimizar produção e ser uma alternativa para o caso de doenças raras por exemplo, onde o custo produtivo industrial acaba sendo muito alto para o número reduzido de pacientes. Assim, a impressão 3D passa ser uma ferramenta alternativa para estes casos.

5- Pesquisa e desenvolvimento: a impressão 3D acelera significativamente o processo de desenvolvimento de novos medicamentos, permitindo que os pesquisadores testem rapidamente diferentes formulações e protótipos. Isso pode levar a uma inovação mais rápida e a uma resposta mais eficaz a novas doenças e ameaças à saúde pública.

e delimitar barreiras diferentes. Isso é especialmente útil para tratamentos que exigem doses precisas ao longo do tempo, como terapias de longo prazo para doenças crônicas.

4- Acessibilidade e descentralização da produção: A capacidade de imprimir medicamentos localmente pode transformar a forma como os cuidados de saúde são entregues, especialmente em áreas remotas ou carentes de recursos. Essa característica se dá especialmente pelo tamanho dos equipamentos e a facilidade de locomoção, instalação e operação dos mesmos. Além disso, a produção descentralizada pode otimizar produção e ser uma alternativa para o caso de doenças raras por exemplo, onde o custo produtivo industrial acaba sendo muito alto para o número reduzido de pacientes. Assim, a impressão 3D passa ser uma ferramenta alternativa para estes casos.

5- Pesquisa e desenvolvimento: a impressão 3D acelera significativamente o processo de desenvolvimento de novos medicamentos, permitindo que os pesquisadores testem rapidamente diferentes formulações e protótipos. Isso pode levar a uma inovação mais rápida e a uma resposta mais eficaz a novas doenças e ameaças à saúde pública.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

À medida que a tecnologia de impressão 3D de medicamentos continua a evoluir, podemos esperar uma transformação radical na maneira como os tratamentos médicos são concebidos, produzidos e administrados. Esta é uma fronteira onde a ciência, a tecnologia e a medicina se fundem para melhorar a saúde e o bem-estar das pessoas em todo o mundo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] Vieira FS, Santos MAB dos. TD 2615 - O Setor Farmacêutico no Brasil sob as Lentes da Conta-satélite de Saúde. Texto para Discussão. 2020 ;1-74.

[2] Schuhmacher A, Hinder M, Boger N, Hartl D, Gassmann O. The significance of blockbusters in the pharmaceutical industry. *Nat Rev Drug Discov.* 2023; 22(3):177-178.

[3] Associations M&. International Federation of Pharmaceutical. [Internet]. [cited 2024 May 19]. Available from: <https://www.ifpma.org/about-us/>

[4] Serrano DR, Kara A, Yuste I, Luciano FC, Ongoren B, Anaya BJ, et al. 3D Printing Technologies in Personalized Medicine, Nanomedicines, and Biopharmaceuticals. Vol. 15, *Pharmaceutics*. MDPI; 2023.

[5] Konta AA, García-Piña M, Serrano DR. Personalised 3D printed medicines: Which techniques and polymers are more successful? Vol. 4, *Bioengineering*. MDPI AG; 2017.

[6] Mohammed AA, Algahtani MS, Ahmad MZ, Ahmad J, Kotta S. 3D Printing in medicine: Technology overview and drug delivery applications. *Annals of 3D Printed Medicine.* 2021 Dec 1;4.

[7] Alqahtani AA, Ahmed MM, Mohammed AA, Ahmad J. 3D Printed Pharmaceutical Systems for Personalized Treatment in Metabolic Syndrome. Vol. 15, *Pharmaceutics*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.

- [8] Krueger L, Cao Y, Zheng Z, Ward J, Miles JA, Popat A. 3D printing tablets for high-precision dose titration of caffeine. *Int J Pharm.* 2023 Jul 25;642.
- [9] Triastek's. Triastek Receives FDA IND Clearance for 3D Printed Product of Blockbuster Molecule [Internet]. [cited 2024 Jan 19]. Available from: <https://www.prnewswire.com/news-releases/triastek-receives-fda-ind-clearance-for-3d-printed-product-of-blockbuster-molecule-301519962.html>
- [10] Pawar R, Pawar A. 3D printing of pharmaceuticals: approach from bench scale to commercial development. *Futur J Pharm Sci.* 2022 Nov 26;8(1).
- [11] Wang S, Chen X, Han X, Hong X, Li X, Zhang H, et al. A Review of 3D Printing Technology in Pharmaceuticals: Technology and Applications, Now and Future. Vol. 15, *Pharmaceutics.* MDPI; 2023.
- [12] Wu S, Zeng J, Li H, Han C, Wu W, Zeng W, et al. A Review on the Full Chain Application of 3D Printing Technology in Precision Medicine. Vol. 11, *Processes.* MDPI; 2023.
- [13] Boniatti J, Januskaite P, da Fonseca LB, Viçosa AL, Amendoeira FC, Tuleu C, et al. Direct powder extrusion 3d printing of praziquantel to overcome neglected disease formulation challenges in paediatric populations. *Pharmaceutics.* 2021;13(8).

- [14] Wang S, Chen X, Han X, Hong X, Li X, Zhang H, et al. A Review of 3D Printing Technology in Pharmaceuticals: Technology and Applications, Now and Future. Vol. 15, Pharmaceuticals. MDPI; 2023.
- [15] Barczewski BF, de Andrade Junqueira L, Raposo FJ, Brandão MAF, Raposo NRB. Applications of additive manufacturing in ophthalmology. *Rev Bras Oftalmol.* 2022;81.
- [16] Huanbutta K, Burapapadh K, Sriamornsak P, Sangnim T. Practical Application of 3D Printing for Pharmaceuticals in Hospitals and Pharmacies. Vol. 15, Pharmaceuticals. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
- [17] Boniatti J. Development and characterization of Praziquantel amorphous solid dispersions for paediatric use by hot melt extrusion and 3D printing. *Chemical and Process Engineering.* Ecole des Mines d'Albi-Carmaux; 2021.
- [18] Das A, Gilmer EL, Biria S, Bortner MJ. Importance of Polymer Rheology on Material Extrusion Additive Manufacturing: Correlating Process Physics to Print Properties. Vol. 3, ACS Applied Polymer Materials. American Chemical Society; 2021. p. 1218–49.
- [19] Goyanes A, Kobayashi M, Martínez-Pacheco R, Gaisford S, Basit AW. Fused-filament 3D printing of drug products: Microstructure analysis and drug release characteristics of PVA-based caplets. *Int J Pharm.* 2016 Nov 30;514(1):290–5.

- [20] Goyanes A, Buanz ABM, Basit AW, Gaisford S. Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets. *Int J Pharm.* 2014 Dec 10;476(1):88–92.
- [21] Than YM, Suriyarak S, Titapiwatanakun V. Rheological Investigation of Hydroxypropyl Cellulose–Based Filaments for Material Extrusion 3D Printing. *Polymers (Basel).* 2022 Mar 1;14(6).
- [22] Kreft K, Lavrič Z, Gradišar Centa U, Mihelčič M, Slemenik Perše L, Dreu R. Correlating mechanical and rheological filament properties to processability and quality of 3D printed tablets using multiple linear regression. *Int J Pharm.* 2023 Feb;123719.
- [23] Azad MA, Olawuni D, Kimbell G, Badruddoza AZM, Hossain MS, Sultana T. Polymers for extrusion-based 3D printing of pharmaceuticals: A holistic materials–process perspective. Vol. 12, *Pharmaceutics*. MDPI AG; 2020.
- [24] Das A, Gilmer EL, Biria S, Bortner MJ. Importance of Polymer Rheology on Material Extrusion Additive Manufacturing: Correlating Process Physics to Print Properties. Vol. 3, *ACS Applied Polymer Materials*. American Chemical Society; 2021. p. 1218–49.

- [25] Grygier D, Kujawa M, Kowalewski P. Deposition of Biocompatible Polymers by 3D Printing (FDM) on Titanium Alloy. *Polymers (Basel)*. 2022 Jan 1;14(2).
- [26] Pugliese R, Beltrami B, Regondi S, Lunetta C. Polymeric biomaterials for 3D printing in medicine: An overview. Vol. 2, *Annals of 3D Printed Medicine*. Elsevier Inc.; 2021.
- [27] de Oliveira TV, de Oliveira RS, dos Santos J, Funk NL, Petzhold CL, Beck RCR. Redispersible 3D printed nanomedicines: An original application of the semisolid extrusion technique. *Int J Pharm*. 2022 Aug 25;624.
- [28] Tabriz AG, Kuofie H, Scoble J, Boulton S, Douroumis D. Selective Laser Sintering for printing pharmaceutical dosage forms. Vol. 86, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. Editions de Sante; 2023.
- [29] Wu BM, Borland SW, Giordano RA, Cima LG, Sachs EM, Cima MJ. Solid free-form fabrication of drug delivery devices. Vol. 40, *Journal of Controlled Release*. 1996.
- [30] Robles-Martinez P, Xu X, Trenfield SJ, Awad A, Goyanes A, Telford R, et al. 3D printing of a multi-layered polypill containing six drugs using a novel stereolithographic method. *Pharmaceutics*. 2019;11(6).

- [31] Keikhosravi N, Mirdamadian SZ, Varshosaz J, Taheri A. Preparation and characterization of polypills containing aspirin and simvastatin using 3D printing technology for the prevention of cardiovascular diseases. *Drug Dev Ind Pharm*. 2020 Oct 2;46(10):1665–75.
- [32] Shojaie F, Ferrero C, Caraballo I. Development of 3D-Printed Bicompartamental Devices by Dual-Nozzle Fused Deposition Modeling (FDM) for Colon-Specific Drug Delivery. *Pharmaceutics*. 2023 Sep 1;15(9).
- [33] Huanbutta K, Burapapadh K, Sriamornsak P, Sangnim T. Practical Application of 3D Printing for Pharmaceuticals in Hospitals and Pharmacies. Vol. 15, *Pharmaceutics*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
- [34] Tracy T, Wu L, Liu X, Cheng S, Li X. 3D printing: Innovative solutions for patients and pharmaceutical industry. *Int J Pharm*. 2023 Jan 25;631.
- [35] Lafeber I, Ruijgrok EJ, Guchelaar HJ, Schimmel KJM. 3D Printing of Pediatric Medication: The End of Bad Tasting Oral Liquids?—A Scoping Review. Vol. 14, *Pharmaceutics*. MDPI; 2022.

[36] Goyanes A, Madla CM, Umerji A, Duran Piñeiro G, Giraldez Montero JM, Lamas Diaz MJ, et al. Automated therapy preparation of isoleucine formulations using 3D printing for the treatment of MSUD: First single-centre, prospective, crossover study in patients. *Int J Pharm.* 2019 Aug 15;567.

[37] FabRx limited and Gustave Roussy. FabRx And Gustave Roussy Enter Into An Agreement To Develop A Novel, Personalised, Multi-Drug Dosage Form For The Treatment Of Patients With Early-Stage Breast Cancer. [cited 2024 Jan 19]; Available from: <https://www.fabrx.co.uk/2021/06/25/fabrx-and-gustave-roussy-enter-into-an-agreement-to-develop-a-novel-personalised-multi-drug-dosage-form-for-the-treatment-of-patients-with-early-stage-breast-cancer>

[38] Ye Y, Ma Y, Zhu J. The future of dry powder inhaled therapy: Promising or discouraging for systemic disorders? Vol. 614, *International Journal of Pharmaceutics.* Elsevier B.V.; 2022.

[39] de Boer AH, Hagedoorn P, Hoppentocht M, Buttini F, Grasmeijer F, Frijlink HW. Dry powder inhalation: past, present and future. Vol. 14, *Expert Opinion on Drug Delivery.* Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 499–512.

[40] Deruyver L, Rigaut C, Lambert P, Haut B, Goole J. The importance of pre-formulation studies and of 3D-printed nasal casts in the success of a pharmaceutical product intended for nose-to-brain delivery. Vol. 175, *Advanced Drug Delivery Reviews.* Elsevier B.V.; 2021.

- [41] Warnken ZN, Smyth HDC, Davis DA, Weitman S, Kuhn JG, Williams RO. Personalized Medicine in Nasal Delivery: The Use of Patient-Specific Administration Parameters to Improve Nasal Drug Targeting Using 3D-Printed Nasal Replica Casts. *Mol Pharm.* 2018 Apr 2;15(4):1392–402.
- [42] Boyuklieva R, Pilicheva B. Micro- and Nanosized Carriers for Nose-to-Brain Drug Delivery in Neurodegenerative Disorders. Vol. 10, *Biomedicines*. MDPI; 2022.
- [43] Jeong SH, Jang JH, Lee YB. Drug delivery to the brain via the nasal route of administration: exploration of key targets and major consideration factors. Vol. 53, *Journal of Pharmaceutical Investigation*. Springer; 2023. p. 119–52.
- [44] Rigaut C, Deruyver L, Niesen M, Vander Ghinst M, Goole J, Lambert P, et al. What Are the Key Anatomical Features for the Success of Nose-to-Brain Delivery? A Study of Powder Deposition in 3D-Printed Nasal Casts. *Pharmaceutics*. 2023 Dec 1;15(12).
- [45] Rivastigmine nasal spray for the treatment of Alzheimer's. 2024 Mar 5;652:123809. doi: 10.1016/j.ijpharm.2024.123809. Epub 2024 Jan 13
- [46] Mohd Javid AH. 3D bioprinting applications for the printing of skin A brief study. *Sensors International*. 2021;2.

- [47] Santos De Oliveira R, Funk NL, Santos J Dos, Viana De Oliveira T, Gadelha De Oliveira E, Petzhold CL, et al. Bioadhesive 3D-Printed Skin Drug Delivery Polymeric Films: From the Drug Loading in Mesoporous Silica to the Manufacturing Process. 2022; Available from: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010020>
- [48] Faisal Khaled Aldawood 1 SKP 2 , AA 3 and SD. 3D Printing of Biodegradable Polymeric Microneedles for. Pharmaceutics. 2024;16.
- [49] Cristiane Patricia Pissinato Pere1 SNE, GL, CZ, JSB, BDA, DAL, DD. 3D printed microneedles for insulin skin delivery. Int J Pharm. 2018;
- [50] Aurélien vander Straeten et al. A microneedle vaccine printer for thermostable COVID-19 mRNA vaccines. Nat Biotechnol. 2022;42.
- [51] Cassie Caudill 1 JLP 2, KI 1, ATT 1, BJL 3 4, BSM 1, ST 5, JMD. Transdermal vaccination via 3D-printed microneedles induces potent humoral and cellular immunity. Proc Natl Acad Sci U S A . 2021;18(39).
- [52] Humayra Islam 1 †, Taslima Sultana Poly 1, †, Zarin Tasnim Tisha 1, †, Samia Rahman 1, †, Ahmed Issa Jahangir Naveed 1, †, Alifa Ahmed 1, †, Saraf Nawar Ahmed 1, †, Jasmin Hassan 1, † , Md. Jasim Uddin 1,2,3,* , † and Diganta B. Das. 3D Printed Hollow Microneedles for Treating Skin Wrinkles. Cosmetics. 2023;10(41).

- [53] Sarah Teworte SAJRWMCP. Mucoadhesive 3D printed vaginal ovules to treat endometriosis and fibrotic uterine diseases. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2023;188(1).
- [54] Sagar Narala 1 AAAY 1 2, SRM 1, NN 1, PL 1, SKV 1 3, MR. 3D printing in vaginal drug delivery a revolution in pharmaceutical manufacturing. *Expert Opin Drug Deliv*. 2024;18:1–15.
- [55] Laura Andrade Junqueira FJRSFVAGTAGTDDNRBR and MAFB. Three-Dimensionally Printed Vaginal Rings: Perceptions of Women and Gynecologists in a Cross-Sectional Survey. *Pharmaceutics*. 2023;15.
- [56] Junhui Fu 1 XY 2, YJ 3. 3D printing of vaginal rings with personalized shapes for controlled release of progesterone. *Int J Pharm*. 2018;25:75–82.
- [57] Emilia Utomo 1 JDR 1,* , QKACJPAKEMRFDEL[^] *. Development of 3D-printed vaginal devices containing metronidazole for. *Int J Pharm X*. 2023;5.
- [58] Sarah Teworte SA, JRWMC, PL*. Mucoadhesive 3D printed vaginal ovules to treat endometriosis and fibrotic. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2023;188.
- [59] Tatsuaki Tagami a NH a, NS b, TO. 3D printing of unique water-soluble polymer-based. *Int J Pharm*. 2019;568(10).

- [60] Díaz-Torres E, Rodríguez-Pombo L, Ong JJ, Basit AW, Santoveña-Estévez A, Fariña JB, et al. Integrating pressure sensor control into semi-solid extrusion 3D printing to optimize medicine manufacturing. *Int J Pharm X*. 2022 Dec 1;4.
- [61] Fina F, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. Selective laser sintering (SLS) 3D printing of medicines. *Int J Pharm*. 2017 Aug 30;529(1–2):285–93.
- [62] Wang J, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. Stereolithographic (SLA) 3D printing of oral modified-release dosage forms. *Int J Pharm*. 2016 Apr 30;503(1–2):207–12.

IMPRESSÃO 3D E ANIMAÇÕES INTERATIVAS PARA A WEB APLICADAS AO ENSINO DE SISTEMA ABO E TIPAGEM SANGUÍNEA

TEACHING BLOOD TYPING AND ABO BLOOD GROUP WITH 3D PRINTING AND WEB INTERACTIVE RESOURCES

Victor Silva Bello^{1*} e Lúcio Paulo do Amaral Crivano Machado²

1 - Aluno de pós-graduação do Programa de Pós-graduação em Educação em Ciências e Saúde (PPGECS) do Instituto Nutes de Educação em Ciências e Saúde (NUTES), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

2 - Professor Adjunto do Departamento de Ensino de Ciências e Biologia (DECB), Instituto de Biologia Roberto Alcantara Gomes (IBRAG), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

*Autor correspondente:
profbello@outlook.com

Palavras-chave: Aprendizagem Interativa; Impressão Tridimensional; Sistema ABO de Grupos Sanguíneos; TIC em Saúde; Tipagem sanguínea.

Keywords: ABO Blood Group; Blood typing; Three-Dimensional Printing; Interactive Learning; Use of ICT in Health.

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento científico-tecnológico da sociedade resulta em diferentes recursos digitais que cada vez mais se tornam presentes no cotidiano. Diversos setores da sociedade se apropriam dessas tecnologias digitais, articulando-as em suas práticas diárias. Esse processo de apropriação e articulação leva à ressignificação de tais recursos, podendo, assim, gerar novas perspectivas para tais tecnologias.

Uma das perspectivas de grande potencial é a inserção das Tecnologias Digitais de Informação e Comunicação (TDIC) no ensino e na educação, acompanhadas, geralmente, por diferentes abordagens de ensino-aprendizagem, tais como letramento digital e ensino ativo e multidisciplinar integrando Ciência, Tecnologia e Sociedade (Movimento CTS e Educação STEAM [Ciência, Tecnologia, Engenharia, Artes e Matemática]) [1-6]. Por meio da integração com TDIC, professores e pesquisadores buscam envolver os estudantes em práticas pedagógicas que trazem significados aos conteúdos e temas de interesse, deslocando-os de um estado passivo de aprendizagem para um engajamento ativo, na qual estudantes podem ser mais participativos e protagonistas de suas aprendizagens.

São muitas as TDIC que podem ser de interesse para uso junto aos estudantes. Cada contexto educacional possui aspectos pessoais e coletivos que se apresentam como parâmetros de escolha de uma tecnologia. Pode estar relacionada, por exemplo, à busca por inovação, pela facilidade de acesso à uma determinada tecnologia, domínio que o docente já possui, acessibilidade, curiosidade ou potencialidade. A impressão 3D e as animações interativas são exemplos de tecnologias que contemplam muitos desses aspectos.

A impressão 3D pode ser definida como um processo de materialização de dados digitais que são interpretados para a produção de um objeto físico no mundo real por meio da transformação física de materiais como plástico, resina ou cera [7]. É uma das tecnologias cujo potencial para a educação tem sido destacado na literatura científica [8-9], podendo contribuir para a transformação dos processos de ensino-aprendizagem, bem como no engajamento dos estudantes com a descoberta, manipulação ou desenvolvimento de materiais didáticos.

São muitas as TDIC que podem ser de interesse para uso junto aos estudantes. Cada contexto educacional possui aspectos pessoais e coletivos que se apresentam como parâmetros de escolha de uma tecnologia. Pode estar relacionada, por exemplo, à busca por inovação, pela facilidade de acesso à uma determinada tecnologia, domínio que o docente já possui, acessibilidade, curiosidade ou potencialidade. A impressão 3D e as animações interativas são exemplos de tecnologias que contemplam muitos desses aspectos.

A impressão 3D pode ser definida como um processo de materialização de dados digitais que são interpretados para a produção de um objeto físico no mundo real por meio da transformação física de materiais como plástico, resina ou cera [7]. É uma das tecnologias cujo potencial para a educação tem sido destacado na literatura científica [8-9], podendo contribuir para a transformação dos processos de ensino-aprendizagem, bem como no engajamento dos estudantes com a descoberta, manipulação ou desenvolvimento de materiais didáticos.

No campo da Saúde, a impressão 3D é utilizada, principalmente, para o ensino de anatomia e biologia molecular [10], mas também pode estar integrada a outras áreas de conhecimento.

Independentemente da área de conhecimento, essa tecnologia pode ser utilizada para diversos fins, como por exemplo, ensinar alunos e professores sobre o uso de tecnologia, apoio ao ensino, produção de material didático, criação de tecnologias assistivas e apoio a atividades de extensão [10].

Animações interativas são elementos gráficos que respondem às ações do usuário, permitindo uma experiência personalizada e guiada, adaptando-se aos *inputs* (cliques, textos, voz, captura de movimento) do usuário [11]. Essa personalização e interatividade são capazes de criar diversas formas de exploração de um material, de modo que o usuário possa transitar entre diferentes telas e acessar conteúdos no seu tempo e de acordo com os seus interesses. O caráter interativo, bem similar a um jogo, pode ser um fator motivador que atrai a atenção dos estudantes, tornando-os mais receptivos ao aprendizado. O controle sobre as animações também se configura como uma importante característica desse recurso, permitindo que os estudantes avancem ou retornem nos tópicos de acordo com suas necessidades, podendo, inclusive, refazer e experimentá-los de diferentes formas, testando ideias, hipóteses ou simplesmente explorando o ambiente virtual para conhecê-lo ao todo. No campo da Saúde, essas animações têm sido utilizadas em diferentes abordagens, desde o apoio ao ensino até a conscientização ou, ainda, coleta de dados [12-17].

Abordar os grupos sanguíneos dos Sistemas ABO e Rh em sala de aula não é uma tarefa fácil, pois envolve muitos elementos moleculares que são abstratos, dificultando a elaboração de ações didáticas para tratar do tema. Também requer um exercício reflexivo pelos estudantes, no sentido de imaginar e construir a abstração em seus pensamentos. Uma outra barreira é a abordagem frequente de conteúdos 3D representados de forma bidimensional (2D), um aspecto bastante comum nos principais materiais didáticos utilizados pelos professores como, por exemplo, o livro didático e o quadro branco. Dentre as complexidades envolvendo os grupos sanguíneos, podemos citar a representação das hemácias de cada grupo (A, B, AB e O), a reação antígeno-anticorpo (das proteínas de membrana) e sua relação com a incompatibilidade sanguínea; assuntos essenciais para entender aspectos técnicos relacionados à eficiência das transfusões sanguíneas. Uma outra complexidade é a manipulação de material biológico para a realização do teste de tipagem sanguínea que, devido ao seu potencial contaminante, praticamente acaba se tornando ausente na Educação Básica [18]. Ainda, o teste de tipagem sanguínea é de difícil realização em escolas devido ao Art. 1º da lei nº 11.794/2008 [19], que determina a experimentação em animais vertebrados (Filo Chordata) para o Ensino e Pesquisa sendo exclusiva para instituições de Ensino Técnico ou Superior credenciadas.

Por isso, desenvolver recursos didáticos pensando na superação dessas complexidades se torna um movimento essencial em busca de um processo de ensino-aprendizagem motivador e atrativo, capaz de contornar diferentes dificuldades que frequentemente levam ao desinteresse dos alunos em relação ao tema e às suas aprendizagens escolares. Além disso, construir modelos didáticos impressos em 3D e animações interativas para a web também pode contribuir para o desenvolvimento de inovações tecnológicas na educação.

Neste capítulo, apresentamos um relato sobre o processo de produção de materiais didáticos para o ensino de tipagem sanguínea e grupos sanguíneos do Sistema ABO, impressos em 3D e em uma animação interativa para a web (incluindo o Sistema Rh), destacando o processo criativo e apontando as ideias-chave no percurso escolhido para a produção final dos materiais. Além disso, discutiremos as perspectivas futuras em relação aos materiais desenvolvidos e seus potenciais de articulação com o campo educacional em situações de aula presencial, à distância ou remota.

DESENVOLVIMENTO

Contextualização

Os materiais descritos neste capítulo foram desenvolvidos no Laboratório de Tecnologias Digitais no Ensino de Ciências (LATDEC) do Departamento de Ensino de Ciências e Biologia da UERJ (DECB/IBRAG/UERJ). Tanto os modelos impressos em 3D, quanto a animação interativa, são resultados do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) do 1º autor, sob orientação do 2º autor, e foram baseados em problemas levantados ao longo de sua história como estudante e professor na Educação Básica.

Os materiais impressos em 3D são disponibilizados gratuitamente pelo laboratório via empréstimo, já os arquivos virtuais e a animação podem ser acessados a partir de *links*.

Modelagem e impressão 3D do Sistema ABO

O primeiro passo foi pensar em um modelo de hemácia que mais se aproximasse do formato da célula. Esse modelo poderia ser produzido do zero, com técnicas de modelagem, mas optamos por utilizar um modelo já disponibilizado gratuitamente no repositório online *Thingiverse* (<https://www.thingiverse.com/>), que é um dos maiores bancos de modelos 3D prontos para impressão.

\ O modelo de hemácia escolhido foi desenvolvido pelo usuário Cosimo Ligorio em 05 de agosto de 2015, intitulado *A model for a Red Blood Cell* (Um modelo para Célula Vermelha Sanguínea, [<https://www.thingiverse.com/thing:956007>]), disponível sob a licença *Attribution-ShareAlike 3.0 Unported* (CC BY-SA 3.0), que permite seu uso e modificação gratuitamente para fins não comerciais.

Em seguida, foi necessário pensar em uma modificação que pudesse demonstrar os diferentes elementos da membrana celular que se comportam como os antígenos de membrana, e que permitisse, de alguma forma, encaixá-los em seus respectivos antígenos. Para a realização de tais modificações foi necessária a utilização de um programa de modelagem 3D.

A modelagem 3D pode ser feita com a utilização de diferentes programas de modelagem, e cada um deles possui peculiaridades com vantagens e desvantagens. Para a modificação das hemácias e criação dos anticorpos, foi utilizada a plataforma *ThinkerCAD* (<https://www.tinkercad.com/>). Esta plataforma é disponibilizada gratuitamente pela *Autodesk*® e conta com formas geométricas 3D que podem ser inseridas e modificadas através das ferramentas de manipulação embutidas.

Ela funciona na nuvem, isto é, tudo acontece no navegador e, sendo assim, requer uma conexão estável com a internet. A escolha de tal plataforma foi feita principalmente pela sua simplicidade e facilidade de uso, características ideais para a criação de modelos didáticos.

Para iniciar a modificação, o modelo foi baixado do *Thingiverse* e importado para o ambiente de modelagem do *TinkerCAD*. No processo de modelagem, as formas geométricas que representam os antígenos de membrana foram inseridas obedecendo uma distância específica para permitir o encaixe de anticorpos. Foram testadas algumas formas geométricas e, ao final, cubos e cilindros se apresentaram como boas opções. Sendo assim, os anticorpos, modelados em formato de Y (como são representados em muitas ilustrações didáticas), foram criados com base nas distâncias entre cada par de cubos ou cilindros, e estes foram utilizados para criar regiões que permitissem o encaixe durante a manipulação (Figura 1).

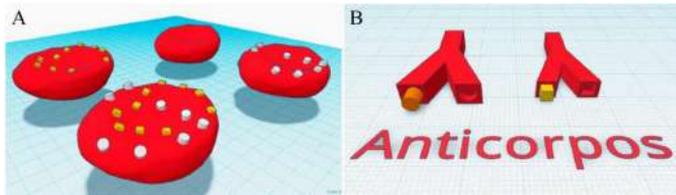


FIGURA 1: Modelos 3D das hemácias visualizados no ambiente de trabalho do *TinkerCAD*. A) quatro hemácias: uma lisa (representando o grupo sanguíneo O), uma contendo apenas cilindros, uma contendo apenas cubos e uma contendo tanto cilindros como cubos (representando o grupo sanguíneo AB); B) modelos que representam os anticorpos e seus respectivos antígenos encaixados em uma de suas duas aberturas. Obs: a escolha de qual antígeno será representado pelo cubo ou pelo cilindro fica a cargo do professor.

Como resultado, foram obtidos quatro modelos de hemácias, cada um representando um tipo de grupo sanguíneo do Sistema ABO. Hemácias sem as formas geométricas representam o grupo O, enquanto as hemácias com ambas as formas representam o grupo AB. Hemácias contendo somente cubos ou cilindros podem ser A ou B, ficando a critério do professor. Os modelos 3D foram compartilhados no site Thingiverse e podem ser acessados no link <https://www.thingiverse.com/thing:5908524>. Posteriormente os modelos (as quatro variações de hemácias e seis cópias de cada anticorpo) foram impressos usando como

matéria-prima filamentos do termoplástico PLA (ácido poliláctico). Foram utilizadas duas impressoras 3D da marca Creality, modelos Ender 2 e Ender 3. Para a impressão, foi utilizado o perfil padrão para a impressora Ender 3 fornecido pelo software Ultimaker Cura, escolhendo-se as seguintes opções principais: espessura de camada de 0,2 mm; espessura de parede de 1,2 mm; preenchimento de 10 % (padrão lines); suporte do tipo tree (apenas para as hemácias); velocidade de impressão de 60 mm/s. Os modelos (Figura 2) levaram cerca de 39 horas para serem impressos e foram gastos 313 gramas de filamento PLA, um custo de material de aproximadamente R\$ 31,00.

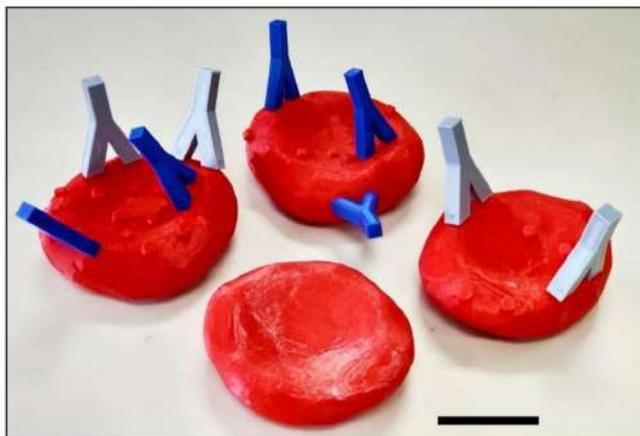


FIGURA 2: Modelos confeccionados por impressão 3D que representam as hemácias contendo os antígenos do Sistema ABO e seus respectivos anticorpos acoplados à membrana (Barra = 5cm).

A primeira experiência de utilização dos modelos ocorreu durante aulas ministradas em três turmas do 3º ano do Ensino Médio de uma escola pública do Rio de Janeiro no ano de 2019, como requisito para aprovação em uma disciplina de Estágio Supervisionado. Os modelos foram complementares à aula de Genética (conteúdo de polialelia), auxiliando na compreensão das diferenças estruturais das hemácias, bem como no mecanismo de reconhecimento dos anticorpos que desencadeiam a resposta imunológica entre grupos sanguíneos incompatíveis. Dentre as observações de aula, vale destacar o interesse dos estudantes no processo de fabricação dos materiais, fazendo perguntas sobre o funcionamento da impressora 3D e sua obtenção (preço, manutenção, habilidades técnicas requeridas).

Posteriormente, os modelos foram apresentados em eventos de Educação, Ciência e Tecnologia. Destaca-se a exposição no evento Rio Innovation Week, em outubro de 2023, que contou com um público bastante diverso, contribuindo para observações e contatos futuros para parcerias. Professores da Educação Básica e do Ensino Superior se interessaram não apenas pela potencialidade de uso nas aulas, mas também por conhecimento para produzirem seus próprios modelos.

Profissionais de outras áreas, mais relacionadas à tecnologia, ficaram impressionados com a produção desses materiais por pessoas que não possuem uma formação própria em tecnologia, o que, para eles, é um grande (e importante) processo de inovação tecnológica na área da educação. Comentários semelhantes foram feitos por alunos de diferentes graduações, assim como também indicaram que o uso desses materiais durante a sua formação escolar poderia ter facilitado a compreensão dos grupos sanguíneos e suas diferenças.

Alunos de graduação em Ciências Biológicas trouxeram muitos comentários positivos que estavam relacionados à aproximação dos modelos com a realidade, bem como sobre o potencial desses recursos em facilitar a compreensão. Pediram instruções sobre como obter ou produzir o material. Vale a pena comentar que um desses estudantes declarou que só conseguiu entender as diferenças estruturais na superfície das hemácias e sua relação com as incompatibilidades sanguíneas durante o momento da manipulação dos materiais e diálogo com a equipe do LATDEC. Esses modelos também foram expostos em palestras e encontros com outros professores de escolas públicas do Rio de Janeiro, e que atendem a diferentes segmentos. Mais recentemente, a equipe tem realizado encontros com professores de uma escola municipal da Penha que acabou de se tornar um Ginásio Experimental Tecnológico (GET).

Os docentes estão buscando conhecer mais sobre a impressão 3D para que possam trabalhar o uso dessa tecnologia de forma articulada à projetos integradores na escola. Possuem o intuito de implementar projetos em que os estudantes sejam participativos em uma perspectiva de abordagem “mão na massa”, bem comum nas estratégias de ensino que utilizam as “salas *makers*” e na Educação STEAM.

Alguns trabalhos mostram que a confecção de materiais didáticos 3D pode ser uma abordagem bastante atrativa, capaz de influenciar positivamente nas aprendizagens dos estudantes [20-22]. Outra vantagem é em relação ao tempo e à automação da produção, diminuindo a necessidade frequente de confecção do material, uma dificuldade bastante relatada por professores [23-24].

Em comparação com outros materiais, a modelagem tridimensional das hemácias potencializa a aproximação com a realidade. Sua morfologia é geralmente representada com uma superfície lisa, na forma de botão, sendo que essa célula, na verdade, tem uma morfologia bastante irregular.

Além disso, a impressão 3D realiza a construção do modelo físico com um material resistente, o que pode ser muito vantajoso durante as manipulações do objeto, principalmente entre um público jovem, conferindo, assim, a possibilidade de ser duradouro.

A curiosidade pelo processo de produção dos modelos também se apresenta como uma vantagem a ser destacada, pois o contato com a tecnologia pode despertar o interesse desses estudantes não apenas sobre o conteúdo em si, mas também em relação à tecnologia de modelagem e impressão 3D, ampliando seus horizontes de conhecimento para uma tecnologia de enorme potencial, mas ainda pouco popularizada no Brasil.

É importante destacar também a possibilidade de modificações nos elementos da superfície das hemácias com vistas à educação inclusiva, inserindo, por exemplo, diferentes texturas para cada antígeno e anticorpo.

Embora haja muitas vantagens, obter os materiais impressos por tecnologia 3D pode ser bastante difícil na realidade brasileira. Em relação aos custos, a impressora 3D pode ser de difícil obtenção e manutenção. Além disso, o domínio das tecnologias de modelagem e as habilidades para a construção de modelos 3D que atendam aos objetivos educacionais podem não ser tão acessíveis para alguns profissionais da educação.

Animação interativa para navegadores web

No contexto de elaboração dos materiais didáticos, também foi criada uma animação interativa para navegadores web com o intuito de complementar a abordagem sobre grupos sanguíneos.

A animação interativa buscou incluir o Sistema Rh que não está representado nos modelos feitos por impressão 3D. Essa animação foi idealizada durante um curso de programação em blocos com a plataforma Scratch (<https://scratch.mit.edu/>), um ambiente virtual bastante utilizado para ensinar lógica de programação por meio da produção de jogos. Usando essa plataforma o usuário pode inserir comandos na forma de blocos para animar imagens 2D, bem como criar diferentes interatividades por meio da inserção de texto, voz ou movimento.

Assim, na construção da animação foram utilizadas imagens que pudessem remeter a um ambiente simples, contendo algumas telas com instruções e uma bancada com amostras de sangue (Figura 3). A interatividade ocorre, nessa etapa, por meio da escolha da amostra a ser submetida à tipagem. Em seguida, o usuário deve clicar nos conta-gotas para iniciar a animação da aplicação dos anticorpos às lâminas contendo gotas da amostra de sangue.



FIGURA 3: Sequência de telas iniciais da animação interativa sobre tipagem sanguínea. A) tela inicial da animação; B) imagem mostrando a interação por meio do teclado para passar de uma sala para outra; C) tela inicial no laboratório solicitando a escolha de uma amostra; D) exemplo de uma gota de reagente caindo sobre a amostra.

Após algumas mudanças nas imagens, o sistema inicia uma caixa de texto na qual o usuário pode escrever qual é o tipo sanguíneo de acordo com as mudanças na imagem, usando letras e símbolos de positivo ou negativo (A+, A-, B+, B-, O+, O-, AB+ ou AB-) ou usando escrita por extenso (A POSITIVO, A NEGATIVO, B POSITIVO, B NEGATIVO, O POSITIVO, O NEGATIVO, AB POSITIVO e AB NEGATIVO). Todos os textos da animação também contam com uma audiodescrição. A figura 4 mostra alguns exemplos de resultados.



FIGURA 4: Sequência de telas finais da animação mostrando exemplos de resultados. A) inserção de uma resposta errada (A NEGATIVO, em vez de A POSITIVO); B) feedback de resposta errada e solicitação para tentar novamente; C) inserção de uma resposta correta (AB POSITIVO); D) feedback de resposta correta.

Essa animação pode ser utilizada sob diferentes perspectivas, tanto no ensino presencial quanto remoto ou a distância. No ensino presencial, o docente pode projetar a animação, simular o teste de tipagem, aguardar respostas dos estudantes, inserir a resposta, observar o que o sistema vai responder e discutir o resultado com a turma. Caso as condições permitam um computador por aluno, pode deixar que os estudantes vejam as animações de forma mais livre, auxiliando nas dúvidas ou, ainda, contribuindo com outras abordagens a respeito do tema. No ensino a distância (EAD), ou remoto, também é possível fazer uma abordagem parecida, com o professor projetando a tela de seu computador ou compartilhando o link para que os estudantes possam experimentar a animação e realizar a simulação de forma individual.

A principal forma de acessar a animação é pelo link direto <https://scratch.mit.edu/projects/565525389/>. Também é possível embutir a animação em Ambientes Virtuais de Aprendizagem (AVA), por meio da conversão da animação para um código HTML, um processo automatizado pela própria plataforma, sem necessidade de conhecimentos aprofundados sobre o HTML. Por fim, é possível executá-la sem a necessidade direta de internet, já que existe uma versão gratuita do *Scratch* como executável pelo sistema operacional (*Windows*, *Linux* e *MacOS*, por exemplo), isto é, sem a necessidade de abrir a animação por meio de um navegador da web. Atualmente, a animação está disponível para navegadores web de qualquer sistema operacional. Entretanto, em dispositivos móveis é possível encontrar alguns problemas como a incompatibilidade com a resolução, principalmente em *smartphones*. Em comparação com outros simuladores encontrados tanto em páginas da web,,, quanto em artigos na literatura acadêmica (25-26), é possível elencar algumas diferenças importantes como, por exemplo, o idioma em língua portuguesa, sistema de autocorreção, recurso audiovisual, possibilidade de acesso *offline*, código aberto (possibilidade de modificações sem alterar o projeto em si) e possibilidade de simulação dos oito tipos sanguíneos.

O sistema de autocorreção de nenhuma forma exclui a necessidade de um professor. Apesar de identificar se o resultado está certo ou errado, o programa não explica os resultados, não tira dúvidas dos estudantes e não aborda os aspectos moleculares e as consequências da incompatibilidade sanguínea. Ademais, também não exclui a necessidade de uma abordagem prévia a respeito do tema, pois os aspectos biomoleculares são fatores necessários para entender os resultados da simulação. Esse artefato tecnológico é, então, um meio pelo qual informações relevantes a respeito dos Sistema ABO e da tipagem sanguínea podem ser abordadas em momentos de aula ou, ainda, como forma de fixação do conteúdo após a aula.

Em relação à possibilidade de complementação entre os recursos aqui apresentados, o docente pode utilizar os modelos de hemácias obtidas por impressão 3D para abordar o mecanismo de antígeno-anticorpo intrínseco à realização e análise do resultado do teste de tipagem sanguínea. Esse exemplo de abordagem tem importante papel didático, pois diminui a abstração de conceitos por meio do uso de exemplos concretos, como objetos 3D e animações digitais, favorecendo assim a construção de conhecimentos. Para além do conteúdo, a abordagem pode se apresentar bastante atrativa, despertando o interesse dos estudantes sobre as tecnologias utilizadas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os materiais aqui construídos foram pensados para uma fácil utilização tanto por professores quanto por estudantes. Além disso, construir materiais didáticos diferentes e complementares entre si proporciona potencialidades ainda a serem exploradas. Nesse intuito de criar vários recursos para abordar os Sistemas ABO/Rh e tipagem sanguínea, está sendo elaborado um aplicativo de realidade aumentada que também permite simular o teste de tipagem sanguínea, de forma ainda mais interativa. Quando finalizado poderá ser utilizado em conjunto com os recursos apresentados aqui. Entretanto, considerando o contexto da educação brasileira, a inserção dessas tecnologias de forma planejada, sistemática e estruturada em situações de ensino formal pode ser bastante difícil sob diferentes perspectivas. Na questão econômica, o investimento nesses recursos pode ser algo a demorar, já que a tecnologia, apesar de estar cada vez mais popular, ainda não se faz presente no cotidiano escolar de forma recorrente ou significativa (10). Na questão dos conhecimentos tecnológicos dos professores, o uso de animações e modelos didáticos obtidos por impressão 3D pode requerer um exercício coletivo de reflexões e/ou capacitações a respeito do potencial de articulação dessas tecnologias. Isso

torna essencial não apenas uma mediação pedagógica, como também uma exposição e contato com as tecnologias, demandando tempo e recursos financeiros. Recentemente, muitas escolas públicas do Estado do Rio de Janeiro receberam impressoras 3D, mas, como temos observado em várias escolas, até mesmo a preparação dos arquivos para impressão pode ser uma barreira para a maioria dos professores.

Projetos políticos como o GET, implementado pela prefeitura do Rio de Janeiro no ano de 2022, podem se apresentar como um caminho para a inserção da impressão 3D no cotidiano escolar. Entretanto, para que esse caminho seja significativo e consolidado, é necessário que os gestores entendam e repensem a conjuntura dos contextos de escolas públicas, fazendo com que as inovações tecnológicas sejam acompanhadas de outras transformações que envolvem o dia a dia da escola como, por exemplo, mudanças curriculares, métodos avaliativos e maior autonomia e flexibilização da atuação do professor.

Inserir esses recursos na formação de professores também pode ser uma boa estratégia para a popularização dessa tecnologia. Essa inserção não implica necessariamente na modelagem 3D ou produção de animações, mas sim em expor os licenciandos à tecnologia, para que reflitam e pensem em suas potencialidades. Conforme relatado anteriormente, o simples contato dos estudantes com os modelos impressos

despertou a curiosidade e, na maioria das vezes, interesse em utilizá-los em suas futuras aulas.

Os materiais aqui produzidos foram pensados numa perspectiva voltada para o processo de ensino-aprendizagem de um conteúdo formal. Porém, o seu uso pode ter grande aplicabilidade em outras abordagens, orientadas por diferentes perspectivas teóricas e/ou metodológicas como, por exemplo, educação problematizadora, Teoria Crítica da Tecnologia, movimento CTSA, Letramento Digital, Questões Sociocientíficas e Pesquisa Baseada em Design. Essas perspectivas podem contribuir para uma educação mais plural articulada aos materiais aqui dispostos, na qual os estudantes podem se envolver em práticas que fomentem o pensamento crítico e o posicionamento para tomada de decisões informadas, éticas e responsáveis, preparando-os para o exercício de cidadania e de produção de conhecimento. Por meio dos recursos didáticos aqui relatados, o tema de compatibilidade sanguínea tem grande potencial para ser abordado por essas perspectivas humanizadoras e construtivistas

AGRADECIMENTOS

Ao CETREINA e ao DEPEXT pelo fomento por meio de bolsas aos estudantes de graduação. À FAPERJ pelo financiamento para a criação do laboratório Saúde3D na UERJ.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Bond M, Buntins K, Bedenlier S, Zawacki-Richter O, Kerres M. Mapping research in student engagement and educational technology in higher education: a systematic evidence map. *International Journal of Educational Technology in Higher Education*. 2020 Dec 22;17(1):2.
- [2] Casey A, Goodyear VA, Armour KM. Rethinking the relationship between pedagogy, technology and learning in health and physical education. *Sport Educ Soc*. 2017 Feb 17;22(2):288–304.
- [3] Emejulu A, McGregor C. Towards a radical digital citizenship in digital education. *Critical Studies in Education*. 2019 Jan 2;60(1):131–47.
- [4] Iversen OS, Smith RC, Dindler C. From computational thinking to computational empowerment. In: *Proceedings of the 15th Participatory Design Conference: Full Papers - Volume 1*. New York, NY, USA: ACM; 2018. p. 1–11.
- [5] Lima IP, FERRETE AASS. Tecnologias digitais de informação e comunicação na Educação Básica. *Revista Humanidades e Inovação*. 2021 Abr;8(42):283-93.

- [6] Riedner DDT, Pischelota M. Tecnologias Digitais no Ensino Superior: uma possibilidade de inovação das práticas? *Educação, Formação & Tecnologias* 2016 Sep;10(2):37-55.
- [7] Carvalho J, Volpato N. Prototipagem rápida como processo de fabricação. In: Volpato N, editor. *Prototipagem rápida: tecnologias e aplicações*. 1ª ed. São Paulo: Blücher; 2007. p. 1-15.
- [8] Melo N, Lima F, Sousa CC, Teles A, Viana D, Ribeiro-Novaes E, et al. Objetos Digitais de Aprendizagem de Ciências Biológicas no Ensino Fundamental e Médio: Uma Revisão Sistemática da Literatura Brasileira. In: *Anais do XXX Simpósio Brasileiro de Informática na Educação (SBIE 2019)*. Brazilian Computer Society (Sociedade Brasileira de Computação - SBC); 2019. p. 269.
- [9] Santos JTG, Andrade AF. Impressão 3D como Recurso para o Desenvolvimento de Material Didático: Associando a Cultura Maker à Resolução de Problemas. *RENOTE*. 2020 Jul 31;18(1).
- [10] Ford S, Minshall T. Invited review article: Where and how 3D printing is used in teaching and education. *Addit Manuf*. 2019 Jan;25:131–50.

- [11] Ploetzner R, Berney S, Bétrancourt M. A review of learning demands in instructional animations: The educational effectiveness of animations unfolds if the features of change need to be learned. *J Comput Assist Learn*. 2020 Dec 28;36(6):838–60.
- [12] Benchimol M, Bernstein MAF do O, Carvalho RA, Teixeira DE. Desenvolvimento de material multimídia no Ensino de Biologia. *EaD em Foco*. 2010 Apr 15;1(1).
- [13] Buchanan H. Assessing dental anxiety in children: the Revised Smiley Faces Program. *Child Care Health Dev*. 2010 Jul 15;36(4):534–8.
- [14] Bloch N, Weiss G, Szekely S, Harel D. An Interactive Tool for Animating Biology, and Its Use in Spatial and Temporal Modeling of a Cancerous Tumor and Its Microenvironment. *PLoS One*. 2015 Jul 20;10(7):e0133484.
- [15] Courtenay M, Lim R, Deslandes R, Ferriday R, Gillespie D, Hodson K, et al. Theory-based electronic learning intervention to support appropriate antibiotic prescribing by nurses and pharmacists: intervention development and feasibility study protocol. *BMJ Open*. 2019 Aug 18;9(8):e028326.
- [16] Dikshit A, Wu D, Wu C, Zhao W. An online interactive simulation system for medical imaging education. *Computerized Medical Imaging and Graphics*. 2005 Sep;29(6):395–404.

- [17] Šilar J, Polák D, Mládek A, Ježek F, Kurtz TW, DiCarlo SE, et al. Development of In-Browser Simulators for Medical Education: Introduction of a Novel Software Toolchain. *J Med Internet Res*. 2019 Jul 3;21(7):e14160.
- [18] Souza ACRS. Mitos sobre a relevância do ensino do sistema ABO e uma sequência didática visando minimizar equívocos acerca desse tema [tese]. Brasília (DF): Universidade de Brasília; 2019. 129f.
- [19] Brasil. Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008. Regulamenta o inciso VII do § 1o do art. 225 da Constituição Federal, estabelecendo procedimentos para o uso científico de animais; revoga a Lei no 6.638, de 8 de maio de 1979; e dá outras providências. *Diário Oficial União* 8 out 2008.
- [20] Farias EM. A relação entre a herança dos grupos sanguíneos e o sistema imunológico: uma sequência didática para o Ensino Médio [dissertação]. Vitória de Santo Antão: Universidade da Federal de Pernambuco; 2019. 68 f.
- [21] Silva JR da, Soares A dos SM, Rohde C, Cipriano THAS, Rocha MB, Castro ÍF de A. Percepção de docentes de Biologia sobre o sistema sanguíneo ABO e elaboração de modelo didático como ferramenta para o ensino-aprendizagem em Genética. *Research, Society and Development*. 2022 Jan 16;11(1):e58611125396.

- [22] Tomiazzi RP, Brancalhão RMC. Práticas aplicadas ao ensino dos sistemas ABO e rh [produção didático-pedagógica]. Curitiba: Governo do Estado do Paraná (Secretaria de Educação); 2012.
- [23] Patreze CM, Palaio SC dos S, De Almeida MVL. Desenvolvimento de modelos impressos em 3D para o ensino de ciências. Revista ENCITEC. 2018 Dec 22;8(3):70.
- [24] Silva RG. Importância da utilização de recursos didáticos impressos 3D no processo de ensino e aprendizagem de Zoologia [dissertação]. Rio Branco: Universidade Federal do Acre; 2017. 81f.
- [25] Lemos RA, Valle MG. Simulações de Tipagem Sanguínea com uso de TDIC: contribuições para o Ensino de Ciências. Revista Tecnologias na Educação. 2019 Nov(30):1-11.
- [26] Sousa NFL. Contribuições de uma proposta multimídia baseada no enfoque Ciência, Tecnologia e Sociedade para o ensino das bases genéticas e imunológicas do sistema sanguíneo ABO humano [dissertação]. Belo Horizonte: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais; 2010. 110 f.

IMPRESSÃO 3D NA UROLOGIA LITÍASE URINÁRIA E CIRURGIA PERCUTÂNEA

3D PRINTING IN UROLOGY URINARY LITHIASIS AND PERCUTANEOUS SURGERY

Fabricio Borges Carrerette^{1*}, Bruno de Medeiros Correa²,
Fernando Augusto Peixoto de Araujo², Dayane Figueiredo³,
Romulo Varella de Oliveira⁴, Alexandra Monteiro⁵

1 - Professor Adjunto de Urologia, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

2 - Médico Urologista, HUPE/UERJ.

3 - Aluna de Iniciação Científica, FCM/UERJ.

4 - Médico Radiologista, HUPE/UERJ.

5 - Professora Titular e Procientista, FCM/UERJ.

*Autor correspondente:
carrerette2@gmail.com

Palavras-chave: Cirurgia; Imagem Tridimensional Assistida por Computador; Impressão Tridimensional; Litíase Renal.

Keywords: Surgery; Computer-aided three-dimensional imaging; Three-Dimensional Printing; Nephrolithiasis.

INTRODUÇÃO

A litíase renal é uma doença muito prevalente na população mundial, cuja incidência pode chegar a 15%. Há dados que demonstram que tal incidência vem aumentando constantemente por todo o mundo, tendo como exemplo o Reino Unido que registrou um aumento de 63% durante o período compreendido entre 2000 e 2010. Esta doença, além de ser crônica e recorrente, em torno de 50% dos acometidos vão repetir o quadro dentro de poucos anos, contribui para o afastamento dos indivíduos das suas atividades laborais, levando a um grande impacto econômico e social. Atinge principalmente adultos jovens na fase de produção e pode causar morbidades importantes, podendo chegar à perda de função renal e até mesmo insuficiência renal crônica com necessidade de terapia de substituição renal. Quadros infecciosos graves, podem acarretar a perda da unidade renal e a remoção do rim através de cirurgias complexas de nefrectomias totais quando ocorre infecção grave como nos casos de pielonefrites xantogranulomatosas, o que torna a nefrectomia em uma das cirurgias mais difíceis da Urologia.

O tratamento cirúrgico desta afecção é complexo e desafiador, principalmente em casos de cálculos (litíase) renal de grande volume, onde está indicado a cirurgia de Nefrolitotripsia Percutânea. Este procedimento é altamente complexo e depende de uma estrutura hospitalar com equipamentos modernos, de alto custo e treinamentos com curva de aprendizado longa. O primeiro passo desta cirurgia é a realização de punção com dilatação deste trajeto.

Esta punção é realizada por uma agulha especial através da pele na região lombar do paciente, percutânea, para atingir um cálice renal previamente selecionado, que permita a passagem do nefroscópio com óptica e câmera, chegando até o cálculo. O processo de quebra e retirada de todos os fragmentos é a parte mais complexa da cirurgia e, frequentemente, necessita de várias tentativas, muitas vezes sem sucesso. Com isso, ocorre elevada exposição à radiação ionizante da radioscopia cirúrgica, que é utilizada para localizar o sistema coletor renal e guiar o processo de punção/dilatação.

O campo da impressão 3D tem registado crescimento notável nos últimos anos, com potencial aplicação em várias especialidades médicas, incluindo a urologia. A integração da tecnologia de impressão 3D na urologia tem emergido como uma abordagem de vanguarda com significativa relevância contemporânea.

Esta técnica inovadora permite a replicação precisa de estruturas anatômicas, particularmente do sistema urinário superior, rins e vias excretoras, no contexto dos tumores e dos cálculos renais.

O conceito de impressão 3D em urologia envolve a criação de modelos anatômicos, utilizando técnicas de imagem digital, como a tomografia computadorizada (TC), para construir modelos específicos do paciente, que serão empregados nas etapas de planejamento cirúrgico e de ensino na medicina.

A contemporaneidade deste tópico de investigação é evidenciada no número crescente de estudos que exploram a utilização da impressão 3D em urologia, com destaque para o tratamento dos tumores renais. A relevância desta investigação é realçada pelo potencial da impressão 3D em melhorar os resultados cirúrgicos, reduzir complicações e aperfeiçoar a educação médica. Esperamos que o molde 3D contribua para uma punção renal mais rápida e precisa, auxiliando o processo de escolha do cálice com anatomia mais favorável para a realização do procedimento cirúrgico, reduzindo o tempo e quantidade de punções, além de diminuir o sangramento advindo do procedimento e a exposição dos pacientes e cirurgiões à radiação ionizante (RX) da radioscopia cirúrgica.

Esse capítulo descreve a pesquisa realizada no Laboratório Saúde 3D em associação com o Serviço de Urologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), ambos pertencentes a Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Esse estudo transversal, analítico e controlado, tem como objetivo avaliar se a reconstrução do exame de tomografia computadorizada com a impressão 3D do rim, sistema coletor renal e cálculo, pode auxiliar na punção/dilatação do cálice renal, desde a escolha do trajeto para realização da Nefrolitotripsia Percutânea, como também determinar as limitações atuais e as direções futuras para o desenvolvimento desta nova tecnologia.

Esse capítulo descreve a pesquisa realizada no Laboratório Saúde 3D em associação com o Serviço de Urologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), ambos pertencentes a Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Esse estudo transversal, analítico e controlado, tem como objetivo avaliar se a reconstrução do exame de tomografia computadorizada com a impressão 3D do rim, sistema coletor renal e cálculo, pode auxiliar na punção/dilatação do cálice renal, desde a escolha do trajeto para realização da Nefrolitotripsia Percutânea, como também determinar as limitações atuais e as direções futuras para o desenvolvimento desta nova tecnologia.

DESENVOLVIMENTO

A utilização da impressão 3D em urologia tem ganhado atenção significativa nos últimos anos, com estudos que demonstram o seu potencial para potencializar os resultados cirúrgicos e a educação médica [1]. Uma área de particular interesse, mas com raras publicações, é a impressão de partes anatômicas do rim e da via excretora, incluindo cálculos renais [2-3].

A impressão 3D, também conhecida como fabricação aditiva, envolve a criação de objetos físicos a partir de moldes digitais. Pode ser empregada na construção de modelos anatômicos altamente precisos e específicos de um paciente, contribuindo para o planejamento pré-operatório com a simulação do processo. Em urologia, esta tecnologia tem sido utilizada para criar modelos do rim, ureter e bexiga específicos de cada paciente, que são utilizados para planejamento cirúrgico, educação e formação. Foi demonstrado que a utilização da impressão 3D em urologia melhora os resultados cirúrgicos, reduz as complicações e contribui para a formação médica [4].

O rim é um órgão complexo com anatomia única [5-6] e a presença de cálculos renais pode complicar os procedimentos cirúrgicos. Ao criar modelos tridimensionais do rim e dos cálculos renais, os cirurgiões conseguem compreender melhor a anatomia do órgão e planejar melhor a remoção dos cálculos [2].

Poucos estudos exploraram a utilização da impressão 3D no tratamento dos cálculos renais. Zhang e colaboradores [7] demonstram a viabilidade da utilização da impressão 3D no desenvolvimento de modelos do rim e dos cálculos renais específicos de cada paciente. Eles concluíram que a utilização destes modelos melhorou o processo de planejamento cirúrgico e reduziu o tempo de operação. Do mesmo modo, o estudo de Zhong e colaboradores [8] demonstrou que a utilização da impressão 3D no tratamento de cálculos renais além de potencializar os resultados cirúrgicos, reduziu as complicações no pós-operatório.

Na Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), os estudantes e residentes de medicina, sob a orientação de urologistas experientes, têm estado ativamente envolvidos na criação de modelos intrincados de rim com cálculos renais incorporados produzidos a partir da técnica de manufatura aditiva. Estes modelos apresentam-se como ferramentas educativas inestimáveis para a melhor compreensão da complexa anatomia do rim e dos cálculos renais, desempenhando um papel crucial no aperfeiçoamento de técnicas cirúrgicas, como a Nefrolitotomia Percutânea.

Os modelos tridimensionais oferecem uma abordagem personalizada ao planejamento cirúrgico, permitindo que os cirurgiões visualizem a localização, o tamanho e a morfologia exatos dos cálculos renais antes do procedimento real. Este nível de precisão não só reduz o risco de complicações intraoperatórias, como também melhora as taxas gerais de sucesso dos procedimentos da cirurgia Percutânea. No final desse capítulo descrevemos um caso clínico que exemplifica tudo que discutiremos acima.

Apesar dos potenciais benefícios da impressão 3D em urologia, existem também várias limitações a esta tecnologia. Uma delas é o acesso a implementação das centrais de impressão, que demandam profissionais qualificados e investimento elevado para alguns sistemas de saúde. Além disso, a precisão e a resolução dos modelos produzidos podem variar de acordo com a técnica e o equipamento disponíveis, reduzindo sua utilidade no planejamento cirúrgico e nas aulas de medicina. Nas figuras 1 e 2 é exemplificada a evolução dos moldes produzidos no Laboratório Saúde 3D da UERJ.

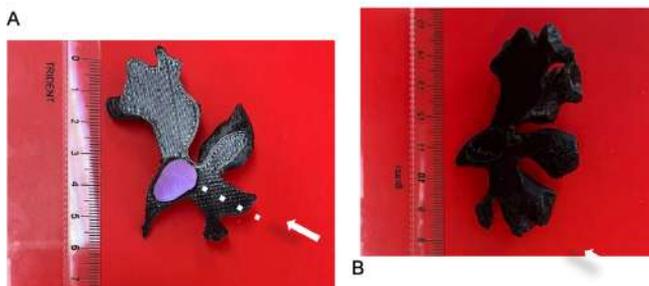
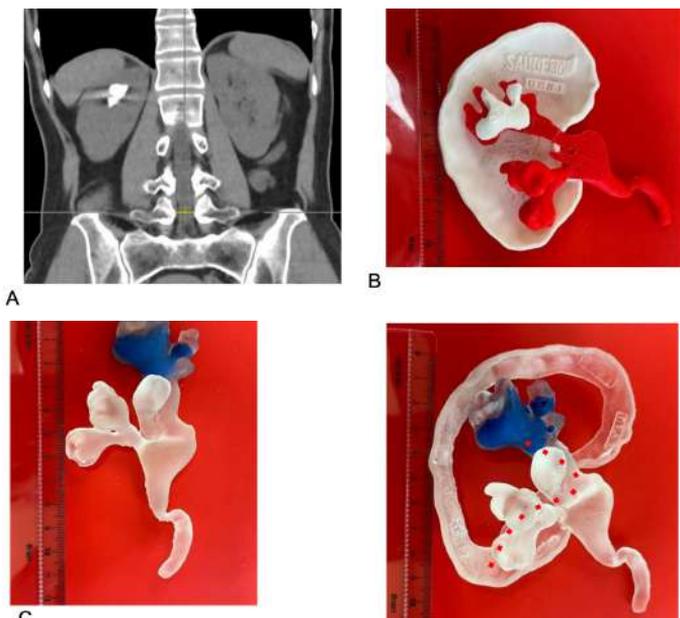


FIGURA 1: A) Modelo 3D no plano do bacinete, eixo longitudinal, identificando e destacando o cálculo, no local selecionado para a punção. B) Molde do sistema pielocalicino demonstrando a dilatação pielocalicinal secundária à obstrução pelo cálculo. Seta branca: Cálice inferior médio por onde foi realizada a punção no paciente.

Da bancada do laboratório a beira do leito do paciente

Caso clínico

Paciente feminina, 57 anos, hipertensa, com relato de dor lombar intermitente de forte intensidade à direita nos últimos 6 meses. Nega infecção de repetição do trato urinário ou outros sintomas associados. Exame Físico: abdome flácido, atípico e indolor a palpação. Sinal de Giordano negativo. História patológica pregressa: Laqueadura tubária há 15 anos e colecistectomia há 10 anos. Durante investigação realizou Tomografia Computadorizada (TC) que evidenciou cálculo único de 2,7 cm em grupo caliciano superior do rim direito (Figura 2).



FFIGURA 2: A) Tomografia Computadorizada evidenciando cálculo renal no polo superior do rim direito, teoricamente em um cálice de fácil acesso pela técnica da nefrolitotripsia percutânea. B) O modelo 3D no eixo longitudinal mostra que o cálculo (branco) está localizado profundamente em grupamento no polo superior do sistema pielocaliciano (vermelho). C) Posicionamento posterior do grupo caliciano no polo superior com o cálculo na cor azul. D) Simulação do planejamento feito pelo médico urologista, com o objetivo da orientação cirúrgica para a realização da punção.

Indicado a realização de Nefrolitotripsia Percutânea em função do tamanho e da localização do cálculo. A análise do exame de TC pelo especialista resultou na indicação desta técnica, uma vez que as imagens levavam a crer tratar-se de uma região facilmente alcançável através da punção percutânea. No entanto, devido à complexidade do caso, a equipe médica optou pela elaboração de um modelo tridimensional do cálculo e do sistema coletor do rim direito antes de submeter a paciente ao procedimento. Assim seria possível visualizar em dimensões mais próximas a realidade o cálculo e a anatomia renal, de modo a reproduzir a punção e o direcionamento do aparelho até o cálculo. Com o modelo em mãos, foi possível classificar o sistema coletor em Tipo B1 de Sampaio, no qual a porção média do rim é drenada por um cálice maior, que desemboca direto na pelve renal e não possui relação com os demais grupos calicianos. Desta forma, a punção a partir dos cálices inferiores ou médio não permitiria acesso aos cálices superiores em função da angulação aguda entre eles. Sendo assim, a Nefrolitotripsia Percutânea foi contraindicada pela incompatibilidade entre a anatomia do sistema coletor da paciente e a técnica cirúrgica. Optou-se então pela Nefrolitotripsia Flexível, mesmo tratando-se de um cálculo com dimensões (> 2cm), não favoráveis para esta abordagem. Haja vista o caso acima, podemos observar o papel

fundamental do estudo baseado no molde do sistema coletor para o manejo individualizado dos pacientes, tornando a escolha da técnica cirúrgica cada vez mais assertiva.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As perspectivas para a pesquisa e o desenvolvimento da técnica de impressão 3D aplicada na urologia apontam para a necessidade de melhor precisão e resolução dos modelos produzidos. Além disso, é necessária a redução dos custos associados a esta técnica para que haja a exploração total de seu potencial em outras áreas da urologia como, por exemplo, a criação de implantes específicos para cada paciente e o desenvolvimento de novas técnicas cirúrgicas.

Em conclusão, as técnicas de impressão tridimensional aplicadas a urologia têm o potencial de melhorar os resultados cirúrgicos. O melhor planejamento da intervenção médica reduz complicações pós-operatórias. Além disso, os modelos potencializam o processo educacional aplicado na formação de novos médicos. A impressão de partes anatômicas do rim, incluindo os cálculos renais, para utilização na cirurgia de Nefrolitotripsia Percutânea é uma aplicação promissora desta tecnologia. No entanto, haja vista o número incipiente de relatos na literatura, a popularização do método pode evidenciar melhor as limitações de uso, permitindo que toda a comunidade médica contribua para a consolidação de métodos que garantirão a exploração do amplo potencial aqui exposto.

REFERÊNCIAS

- [1] Piramide F, Amparore D, Checcucci E, De Cillis S, Piana A, Volpi G, et al. Vascular perfusion 3D models guidance during robot-assisted partial nephrectomy: The end of empirical selective clamping era. *Urology Video Journal*. 2023 Jun 1;18:100226.
- [2] Atalay HA, Canat HL, Ülker V, Alkan İ, Özkuvanci Ü, Altunrende F. Impact of personalized three-dimensional (3D) printed pelvicalyceal system models on patient information in percutaneous nephrolithotripsy surgery: a pilot study. *International braz j urol*. 2017 Jun;43(3):470–5.
- [3] Bianchi L, Schiavina R, Barbaresi U, Angiolini A, Pultrone CV, Manferrari F, et al. 3D Reconstruction and physical renal model to improve percutaneous puncture during PNL. *International braz j urol*. 2019 Nov;45(6):1281–2.
- 4 - Bartolo, P. C., et al. (2016). Three-dimensional printing for urological applications: A systematic review. *European Urology*, 69(5), 883-892.
- [5] Francisco J.B. Sampaio, Carlos Alberto Mandarim-de-Lacerda. Anatomic Classification of the Kidney Collecting System for Endourologic Procedures. *Journal of Endourology*. 1988 Jan 1;2(3):247–51.
- [6] Sampaio FJB. Renal anatomy: endourologic considerations. *Urologic Clinics of North America*. 2000 Nov 1;27(4):585–607.

7 - Zhang, Y., et al. (2018). Three-dimensional printing in kidney stone management: A feasibility study. *Journal of Urology*, 199(3), 691-697.

8 - Zhong, J., et al. (2019). Three-dimensional printing in kidney stone management: A prospective study. *Journal of Endourology*, 33(4), 378-383.

LABORATÓRIO DE IMPRESSÃO TRIDIMENSIONAL - O HEALTH, SCIENCE & EDUCATION LAB (HSE LAB) DO HUAP/UFF: UMA EXPERIÊNCIA DE SUCESSO

THREE-DIMENSIONAL PRINTING LABORATORY - THE HEALTH, SCIENCE & EDUCATION LAB (HSE LAB) AT HUAP/UFF: A SUCCESSFUL EXPERIENCE

Alair Augusto Sarmet M.D. dos Santos^{1*}, Juliana Cadilho da Silva Abrantes², Cláudio Tinoco Mesquita³, Maria Fernanda Ribeiro Mendes de Oliveira⁴, Elaine de Medeiros Paiva⁴

1 - Professor Titular e Chefe do Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina/UFF. Subcoordenador do HSE-Lab/HUAPUFF.

2 - Mestre em Ciências Cardiovasculares, pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares UFF.

3 - Professor Associado do Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina UFF e Coordenador Geral do HSE-Lab/HUAPUFF.

4 - Alunas de graduação de Medicina e Bolsistas do HSE Lab, FEC/UFF.

*Autor correspondente: alairsarmet@id.uff.br

Palavras chaves: Impressão Tridimensional; Difusão de Inovações; Ensino.

Keywords: Printing Three-Dimensional; Diffusion of Innovation; Teaching.

INTRODUÇÃO

A Medicina vem incorporando as novas tecnologias em um processo de evolução muito rápido, com a perspectiva de transformar por completo o cuidado à saúde na forma em que é conhecida atualmente.

Uma vez que a Quarta Revolução Industrial é caracterizada pela aplicação de tecnologias (Internet das Coisas, Inteligência Artificial, Coleta e Análise de Dados etc.) para automatização fabril, seus resultados acarretam a exclusão tanto da mão de obra quanto de atividades que demandam por funções repetitivas. Assim, a emergência da era digital preceitua um novo perfil profissional, conseqüentemente uma nova educação, capaz de atender às necessidades da sociedade na “era inovadora”. Estão de acordo com essas mudanças comportamentais as características especiais de paralelismo, conectivismo e visualização.

O gerenciamento destes elementos de aprendizado deve auxiliar a desenvolver a capacidade do aluno de aplicar as novas tecnologias, o que o ajudará a se desenvolver de acordo com as mudanças no contexto social em vigência. Esse cenário de digitalização, descentralização do conhecimento, democratização do saber e compartilhamento de informações, contemplam o surgimento de ambientes

que possibilitam e estimulam a autonomia, a criatividade, a solidariedade, a colaboração, a investigação em forma de pesquisa, inovação, interação e a cultura maker e coworking [1-4].

Assim sendo, os Laboratórios de Fabricação Digital (FabLabs) são ambientes que buscam fomentar áreas como tecnologia, educação, empreendedorismo e inovação. Os FabLabs têm se destacado como um espaço pertinente para a construção de conhecimentos e articulação das tecnologias ao currículo. A nossa proposta foi de implantar um laboratório de educação, tecnologia e saúde inspirado na cultura maker e na educação STEAM, que visa promover ações para desenvolver o empreendedorismo, aprendizado, invenção e a inovação, assim como, conseqüentemente, garantir capacidade para ampliar e oportunizar aos alunos das redes pública e privada, condições para o desenvolvimento de habilidades e competências ligadas à lógica, noção espacial, trabalho em grupo, organização e planejamento de projetos interdisciplinares, estimulando a criatividade, autonomia e o protagonismo social.

Neste capítulo será apresentado um projeto de FABLAB que já está plenamente operacional e que promove o aumento do letramento científico de alunos do ensino básico, médio e mesmo superior, ao mesmo tempo que permite o aumento do conhecimento dos mesmos e da sociedade

sobre as Ciências da Saúde, enfatizando as doenças cardiovasculares, que estão entre as mais prevalentes no Brasil.

Os laboratórios do tipo FabLab implicam em características conceituais que vão de encontro a um ensino público voltado ao aprendizado por solução de problemas, inovação tecnológica e valorização das ciências exatas. Um laboratório desse tipo tem a ver com a democratização do acesso às ferramentas para criatividade e invenção.

No Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense, foi criado este projeto, que está sendo desenvolvido no Serviço de Radiologia (atual UDI- Unidade de Diagnósticos por Imagem) do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP) para desenvolver a capacidade de investigação, de resolução de desafios científicos e do dia a dia, através da solução de problemas relacionados às Ciências Cardiovasculares, interligando os conteúdos de ciências, tecnologia, engenharia, artes e matemática, construindo um FabLaB que contribui com o ensino e a disseminação dos conhecimentos sobre Impressão Tridimensional.

Para tanto será apresentado a sua criação, atividades projetadas e realizadas.

DESENVOLVIMENTO

Health, Science & Education Lab

O *Health, Science & Education Lab* (HSE Lab) é um laboratório de fabricação digital emergente implementado numa das salas do Serviço de Radiologia do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP) comprometido a beneficiar o ensino, a pesquisa e extensão na Universidade Federal Fluminense (UFF), bem como qualificar o atendimento aos pacientes do HUAP.

O HSE Lab foi inaugurado em outubro de 2021 sendo o resultado do Programa de Projetos Aplicados (PDPA), fruto de parceria entre UFF, a Prefeitura de Niterói (RJ) e a Fundação Euclides da Cunha (FEC) [5].

O laboratório de fabricação digital é um ambiente que busca estimular os alunos na resolução de problemas, composto por impressoras 3D, cortadoras a laser, equipamentos de montagem e computadores, através dos quais se idealizam e executam protótipos de produtos. O intuito da implementação do FabLab é o de desenvolver um trabalho inovador na área da educação por meio da colaboração com professores da educação básica do município. Um dos principais objetivos é estimular o pensamento científico, desenvolver o interesse pela ciência e integrar os alunos na chamada educação 4.0, termo que se refere à quarta

revolução industrial, à revolução da internet, da digitalização, da coleta e análise de dados [6].

Sob o alicerce de alta tecnologia, os projetos em vigor, atualmente, utilizam imagens de exames como ecocardiograma, tomografia computadorizada, ressonância magnética e medicina nuclear, para produzir os modelos tridimensionais para impressão 3D. Nesse sentido, a impressão de órgãos permite o planejamento de cirurgias complexas, conscientização de pacientes e avanço para o ensino, atingindo desde estudantes da rede básica, até os de medicina e de outras áreas da saúde.

Nessa conjuntura, inspirados na cultura maker e na educação STEAM, o laboratório empenha-se no seu propósito educacional de ampliar e oportunizar aos alunos da rede pública o avivamento da capacidade científica e acesso à tecnologia, através de cursos tecno-científicos e integração a projetos interdisciplinares. Sob essas condições, estimula-se o desenvolvimento de habilidades e competências ligadas à lógica, noção espacial, trabalho em grupo, organização e planejamento, autonomia e protagonismo social.

À vista disso, cumprem-se os passos para atingir o âmago desta realização coletiva, que é a contribuição para o bem comum social. Assim, acredita-se que iniciativas como esta, que aproximam a universidade da sociedade, possuam grande potencial de sucesso.

A missão proposta do HSE Lab é “Preparar estudantes, médicos, técnicos e pesquisadores para a Medicina do Futuro e integrar diversas áreas do conhecimento a fim de contribuir para o bem comum social por meio de produção científica e desenvolvimento de tecnologia e inovação no âmbito da saúde, sobretudo das Ciências Cardiovasculares, com responsabilidade, generosidade e excelência” e tendo como visão: “Ser protagonista na formação e treinamento de estudantes, médicos, técnicos e pesquisadores de alto nível, reconhecidos pela excelência nos serviços prestados à comunidade e líder em produção científica e desenvolvimento de tecnologia e inovação no âmbito da saúde na América Latina, além de estar entre os dez maiores centros de pesquisa em tecnologia e saúde do mundo” [7].

Esta iniciativa tem caráter interdisciplinar e inovador, envolvendo profissionais com ampla experiência em execução de projetos científicos e educacionais. É uma colaboração de médicos, físicos médicos, engenheiros da computação e telecomunicação, biomédicos, professores do ensino fundamental, médio e superior e alunos de graduação e de pós-graduação da Universidade Federal Fluminense. O escopo principal é o aprimoramento da educação de nível básico para o enfrentamento da nova realidade da Revolução Tecnológica e Científica 4.0 que vem desafiando o mercado de trabalho tradicional [8]. Tendo como pano de fundo as Ciências Cardiovasculares,

três linhas de desafios são propostas, mas não restritivas. As possibilidades são limitadas apenas pela criatividade dos alunos.

Alinhado com as diretrizes da Base Nacional Comum Curricular (BNCC), o HSE Lab compromete-se com as aprendizagens fundamentais para o desenvolvimento do aluno durante o nível básico, pensando na formação integral do ser humano em prol de uma sociedade mais justa, democrática e inclusiva [9]. Nesse sentido, a trajetória prevista para o aluno ingressante no laboratório de inovação será descrita a seguir e consistirá em duas modalidades de inscrição. A primeira opção compor-se-á no desenvolvimento de projetos a curto e médio prazo ao lado da comunidade acadêmica. Nessa opção, alunos das redes pública e privada passarão por um processo seletivo e poderão participar ativamente no desenvolvimento de soluções para problemas reais junto dos pesquisadores. Já a segunda opção, estará aberta ao público, conforme horários disponibilizados e limite de vagas, sob inscrição online e presencial. Consistirá em cursos, oficinas, grupos de estudos ou palestras/workshops online. Os assuntos estarão alinhados com os projetos em vigência e atenderão aos interesses da demanda local. Exemplos de atividades são a ambientação maker, introdução à lógica de programação, introdução ao arduíno e oficinas de empatia e cooperação.

A impressão dos modelos de órgãos é utilizada para planejar cirurgias complexas, avaliar estratégias de radioterapia e educar pacientes sobre doenças. Além disso, são muito usados para o ensino de estudantes de Medicina e de outras áreas de saúde. O projeto abrange, também, a busca de outros tipos de soluções no âmbito da saúde, como, por exemplo, no combate à Covid-19, na melhoria da qualidade de vida e na elaboração de produtos nacionais na área. Um dos intuitos do laboratório é também desenvolver um trabalho inovador na área da educação, por meio da colaboração com professores da educação básica do município. A equipe de integrantes e parceiros do projeto, de natureza multidisciplinar, envolve docentes e técnicos administrativos da UFF e do HUAP. Além disso, graduados e pós-graduandos também colaboram ativamente, assim como professores de outras universidades, estudantes de ensino médio e de escolas de ensino fundamental de Niterói [10].

Um dos principais objetivos é estimular o pensamento científico, desenvolver o interesse pela ciência e integrar os alunos na chamada educação 4.0, termo que se refere à quarta revolução industrial, à revolução da internet, da digitalização, da coleta e análise de dados.

O projeto utiliza imagens de exames como Ecocardiograma, tomografia computadorizada, ressonância magnética e medicina nuclear para produzir os modelos tridimensionais para impressão 3D.

Além disso, o projeto abrange a busca de outros tipos de soluções no âmbito da saúde; por exemplo, no planejamento de cirurgias, no combate ao COVID-19, na melhoria da qualidade de vida e na elaboração de produtos nacionais na área.

Desde sua inauguração o laboratório vem desenvolvendo atividades educacionais com as escolas municipais Dr. Alberto Francisco Torres e Santos Dumont, em Niterói, estado do Rio de Janeiro.

Já foram realizados cursos de capacitação online de impressão 3D para os professores; Promoção de visitação da Artéria Gigante; Impressão de protótipos diversos; Qualificação de alunos de pós-graduação na área da impressão 3D; Elaboração do projeto de integração do Laboratório com as escolas de Niterói e Capacitação a alunos do Curso de Medicina da UFF, além do desenvolvimento de Dissertações de Mestrado.

Alguns produtos do laboratório se destacam nesse processo, como a impressão de cérebros, impressão de coração com pseudomonas e projeto de impressão de modelos embriológicos cardíaco. A impressão desses modelos de órgãos está sendo utilizada na área de ensino, pesquisa e até mesmo para o planejamento de cirurgias complexas, qualificando o atendimento dos pacientes do HUAP. As figuras 1 e 2 ilustram o potencial do laboratório.



FIGURA 1: Health, Science & Education Lab (HSE Lab) exibindo algumas peças produzidas com impressão 3D.



GT MAX 3D



Anycubic

FIGURA 2: Equipamentos disponíveis no HSE Lab: O laboratório conta com uma impressora de filamento GT MAX 3D e uma impressora de resina Anycubic.

Impressão 3D na Educação Médica em Cardiologia

A impressão 3D vem sendo utilizada ao menos desde 2006 no campo da cardiologia. As aplicações do método são inúmeras e incluem: educação médica, orientação do paciente e seus familiares, criação de dispositivos implantáveis paciente-específicos, dentre outros. Mas, devido à alta capacidade de criação de modelos com qualidade e fidelidade tanto à anatomia normal quanto à anatomia patológica as peças 3D têm sido usadas principalmente no planejamento cirúrgico, especialmente em casos de cardiopatias congênitas [11-12].

No contexto educacional, os modelos 3D fornecem um suporte para a compreensão das malformações cardíacas simples às mais complexas e estudos têm mostrado a utilização da tecnologia 3D no ensino em saúde com resultados positivos no processo de aprendizagem, principalmente da anatomia, incluindo modelos cardíacos normais ou com defeitos cardíacos congênitos. Assim como no ensino da anatomia, modelos embriológicos 3D também podem ser úteis no aprendizado da embriologia. No caso do estudo embriológico, as dificuldades de aprendizagem dos alunos são recorrentes, devido ao alto grau de abstração envolvido no objeto estudado e à falta de recursos didáticos para facilitar o processo de aprendizado [13].

As imagens médicas para impressão 3D devem ter boa resolução para fornecer detalhes precisos, além de contraste e definição suficientes para distinguir as estruturas de interesse e as adjacentes. Imagens de baixa resolução ou com presença de artefatos podem esconder estruturas reais e/ou formar estruturas falsas que quando impressas em 3D produzirão um modelo que não corresponde à realidade. Existem inúmeros exames de captação de imagem, a tomografia computadorizada é geralmente a modalidade mais fácil para criar um modelo para impressão 3D. Todas as metodologias de captação de imagem têm suas vantagens e limitações. No entanto, para imprimir peças de grandes vasos, câmaras cardíacas e defeitos do septo ventricular, as melhores opções são tomografia computadorizada e ressonância magnética.

Segmentação da Imagem

Após a aquisição das imagens, a próxima etapa é a segmentação dessas imagens. O processo consiste na seleção das estruturas de interesse e a exclusão das estruturas não cardíacas, como ossos e pulmões. Cria-se uma malha que é uma representação da superfície externa do objeto a ser impresso. A malha é gerada dividindo as partes com base na densidade de cada região e aplicando uma cor diferente para a malha de cada região, a fim de diferenciá-las durante o processo de segmentação. As duas principais estratégias de segmentação são: marcar o lúmen cardíaco e o miocárdio.

Os modelos impressos do miocárdio são ideais para delimitar as paredes cardíacas, e portando doenças relacionadas a defeitos de septo [14].

A segmentação gera um modelo 3D digital que será preparado para a impressão. Existem vários formatos de arquivo para salvar o modelo digital, o mais difundido é o formato STL ou estereolitografia, formado por uma malha de triângulos de vários tamanhos. O modelo digital pode conter erros de malha/superfície como 'triângulos invertidos', 'superfície rugosa' ou "artefatos". No entanto, no geral, esses erros podem ser reparados antes da impressão no próprio software de preparação para a impressão ou em um software de design auxiliado por computador (CAD), sendo possível suavizar a superfície, remover artefatos e aprimorar o modelo 3D [15,16].

Criação de Modelos 3D

A criação de modelo do zero é uma possibilidade para produção de peças que não podem ser originadas de exames de imagem. Nesse contexto, a criação de modelos que poderão ser impressos pode ser muito vantajosa em disciplinas como a embriologia. O aprendizado de embriologia tradicional envolve a leitura de livros e interpretação de imagens bidimensionais, o que dificulta a percepção espacial e a compreensão do processo de formação embriológica.

Estudos relatam que os alunos comumente consideram a embriologia uma disciplina difícil e não se sentem confiantes com o conhecimento obtido. Por meio de um software de modelagem 3D é possível criar malhas que produzem superfícies que formam modelos 3D digitais que podem ser impressos (Figura 3). Esses objetos são criados seguindo referências encontradas na literatura. Os modelos são salvos em STL para serem impressos e podem, no pós-processamento da peça, receber adição de cores [13].

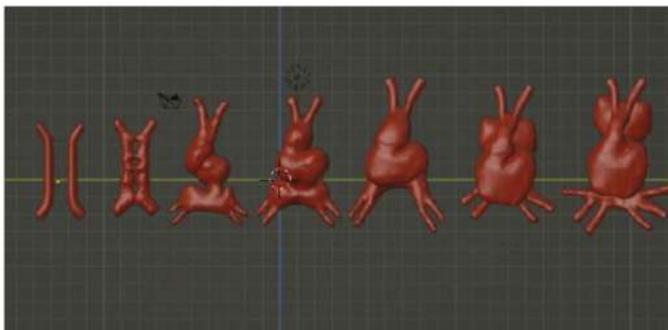


FIGURA 3: Modelos 3D demonstrando o processo de “Looping cardíaco” do tubo cardíaco. Fonte: Yahiro DS, Cadilho JSA, Magliano DC, Mesquita CT. 2023.

Impressão 3D

A tecnologia de impressão 3D começou a ser desenvolvida na década de 80 pelos professores Hideo Kodama e Charles Hull nos EUA, que idealizaram o processo automatizado de fabricação de um objeto tridimensional camada por camada

e a desenvolver um maquinário capaz de imprimir em três dimensões. O desenvolvimento da prototipagem rápida tem origem em duas técnicas principais anteriores, topografia e fotoescultura, ambas estabeleceram as bases para a impressão 3D como a conhecemos hoje. A prototipagem rápida evoluiu ao longo do tempo para uma técnica com uma ampla gama de aplicações, abrindo a possibilidade de uso na representação do corpo humano [11].

Uma das principais técnicas de impressão existentes no mercado é a FDM. A técnica permite a impressão da peça através do aquecimento de um polímero termoplástico que é depositado camada por camada até a formação da peça final. Toda impressora de FDM é composta por uma extrusora, que tem como objetivo puxar e empurrar o filamento, passando-o por um tubo de teflon até chegar ao hotend, que é o local onde ocorre o derretimento deste material para que ele seja depositado em uma mesa, também aquecida, para formar camadas. Muitas das impressoras FDM usam a tecnologia da extrusora acoplada ao hotend, essa nova estrutura é chamada direct drive. Ao final deste hotend, se encontra o bico, que é portado por um diâmetro consideravelmente menor que o filamento, para que seja depositado uma fina camada [15,16].

O material utilizado é geralmente de baixo custo e facilmente disponível, os mais conhecidos são PLA, ABS, TPU, PETG. A qualidade da peça impressa depende de alguns fatores importantes, dentre eles, a qualidade do filamento e utilização de configurações adequadas durante a preparação do arquivo para impressão. Os parâmetros que precisam estar configurados adequadamente são: velocidade de impressão, temperatura do bico e da mesa da impressora, padrão e densidade do preenchimento, assim como, padrão e densidade do suporte. Todos esses parâmetros são selecionados no processo de preparação do arquivo para impressão, denominado fatiamento.

O fatiamento é responsável, além de definir os parâmetros necessários, por transformar o STL em um “arquivo imprimível” denominado *g-code*, que será o formato lido pela impressora. O STL, que é um arquivo sólido, será transformado em um *g-code* que é composto por coordenadas/comandos de movimento responsáveis por criar cada fatia da peça 3D. As coordenadas de movimentos são feitas por meio dos eixos “X, Y, Z”. Para a criação de uma camada ocorre a movimentação do bico e/ou mesa nas direções X e Y, e ao terminar a camada que foi realizada e seguir para a próxima usa-se a movimentação do eixo Z (altura).

Uma etapa importante da impressão é a colocação de suportes. Como muitas peças têm uma geometria complexa, com estruturas orgânicas e com ângulos de deformação maiores que 45° , a deposição de camadas ficaria prejudicada, pois as estruturas não podem ser impressas “no ar”. Para evitar esse acontecimento, é utilizado um suporte. Esse suporte é retirado no pós-processamento da peça, deixando apenas a peça de interesse que foi impressa. No pós-processamento, além da remoção do suporte, é possível realizar a demarcação das estruturas por meio da adição de cores com tinta apropriada. Portanto, o processo para obtenção de peças passa por etapas importantes. São elas: aquisição de imagem ou modelagem, segmentação, pós-processamento do STL, fatiamento do modelo para impressão e por fim, a peça passa pela retirada de suportes e adição de cores [15] (Figura 4).

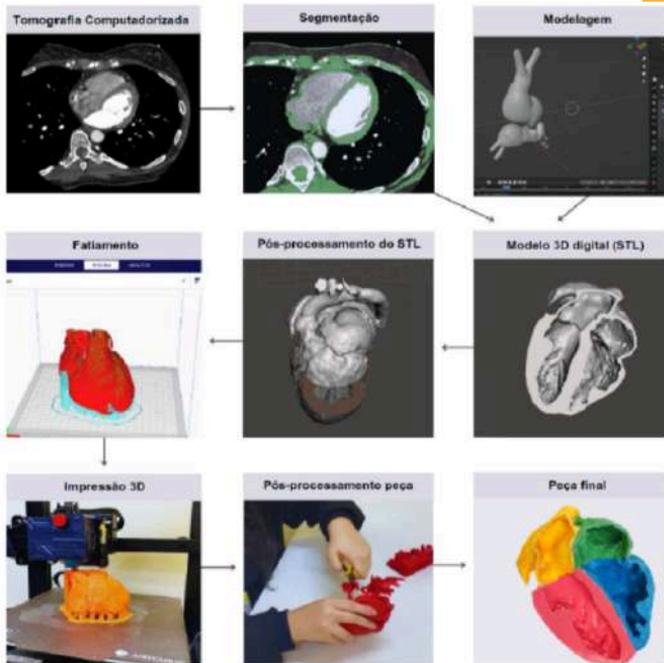


FIGURA 4: Representação do processo de obtenção de uma peça 3D, iniciando na aquisição e segmentação de imagem ou modelagem. Seguindo para o pós-processamento do STL, cortando o modelo e retirando artefatos. Em seguida, o modelo é fatiado e impresso. Por fim, a peça tem a retirada dos suportes e recebe a adição de cores para a finalização da peça.

Algumas Impressões 3D Realizadas no HSE Lab

A primeira peça que foi impressa no HSE Lab foi um pequeno barco (Figura 5) com o objetivo de calibrar a primeira impressora do laboratório. Esse é um modelo de calibração muito usado para observar se a impressora está alinhada e ajustada de forma correta para realizar impressões.



FIGURA 5: Primeira impressão realizada para teste e calibração.

Seguem alguns exemplos de modelos com impressão 3D realizados no HSE Lab (Figuras 6 a 10). Os modelos normais têm a utilização voltada para ensino de anatomia e da ativação elétrica cardíaca em curso de ECG. Os modelos alterados foram utilizados para planejamento de procedimentos e ensino de doenças para profissionais de saúde

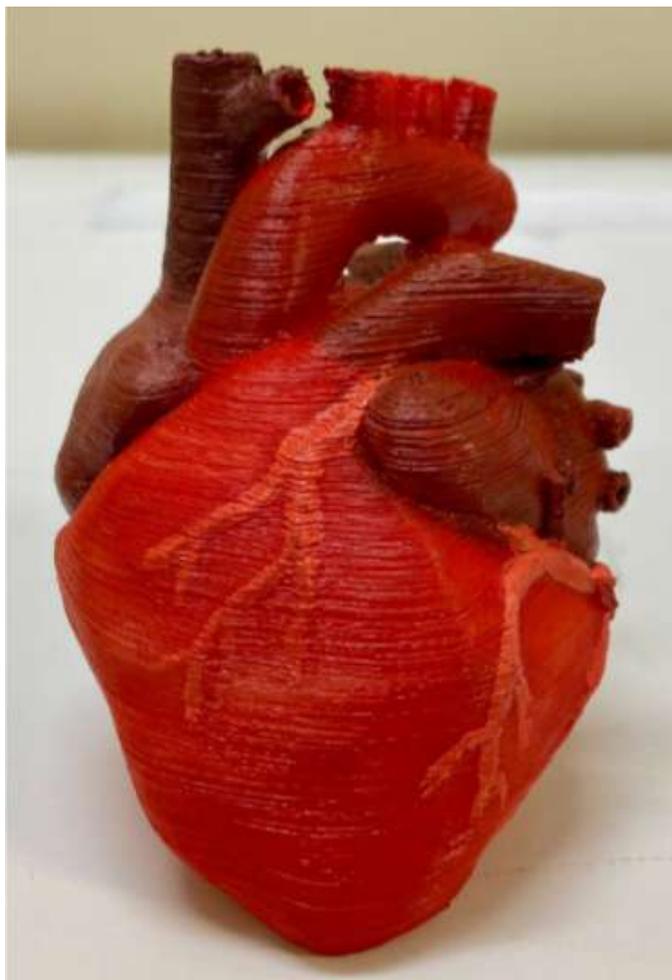


FIGURA 6: Primeiro coração normal que foi impresso no nosso laboratório, essa não foi uma peça originada do exame de um paciente, trata-se de um modelo retirado de um banco de código aberto com imagens possíveis de imprimir.



FIGURA 7: Coração primitivo. Essa modelagem 3D nos permite observar a junção dos tubos endocárdicos já caminhando para a formação do coração primitivo. Esse processo ocorre por volta da 3ª semana do desenvolvimento embrionário.



FIGURA 8: Pericardite constrictiva. A transformação da estrutura colagenosa e elástica do saco pericárdico numa estrutura fibrosa está representada em preto e envolve o coração representado na cor branca.



FIGURA 9: Cardiomegalia. Essa peça apresenta um coração com a auriculeta gigante, bem evidenciada pela impressão 3D.

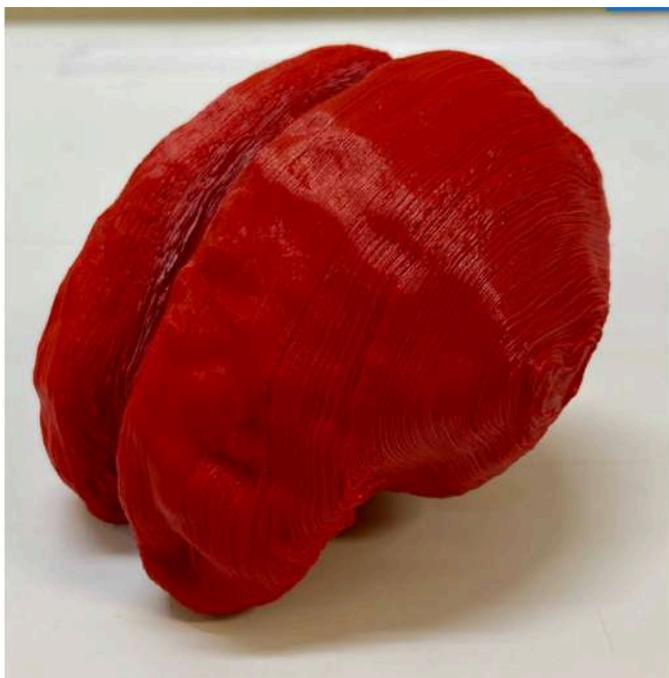


FIGURA 10: Cérebro microcefálico e com perda dos sulcos e giros em uma criança com Zikavirus.

Uma paciente jovem foi diagnosticada com escoliose grave e com necessidade de cirurgia no Hospital Universitário Antônio Pedro. O cirurgião, em busca de uma melhor saída, procurou o HSE Lab para imprimir a coluna vertebral da paciente em questão. Foi realizada a impressão e a peça foi utilizada tanto para o treinamento pré-cirúrgico assim como para tomada de decisões importantes para a cirurgia.

A impressão dessa modelagem 3D em tamanho real auxiliou no treinamento cirúrgico, esclarecendo o local exato que a correção deveria ser realizada.



FIGURA 11: Escoliose dorso-lombar

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com a instalação do HSE Lab, implantado no Serviço de Radiologia do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), da Universidade Federal Fluminense, têm sido desenvolvidas diversas atividades de capacitação online de impressão 3D; impressão de protótipos diversos; qualificação de alunos de pós-graduação na área da impressão 3D inclusive com defesa de uma Dissertação de Mestrado no tema “Avaliação do uso da Impressão 3D no Ensino da Anatomia e Embriologia Cardíaca em Curso de Medicina”, estando outros projetos em andamento, como a elaboração do projeto de integração do HSE Lab com escolas de Niterói e a capacitação de alunos do Curso de Medicina da UFF.

Alguns produtos do laboratório se destacam nesse processo, como a impressão 3D de cérebros, impressão 3D de modelos cardiológicos e de outras estruturas. A impressão desses modelos já se mostrou útil na área de ensino, pesquisa e até mesmo para o planejamento de cirurgias complexas, qualificando o atendimento dos pacientes do HUAP e otimizando o ensino através desta nova tecnologia que é a impressão 3D.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. PILETTI, Claudino. (Org.) Didática especial. 6.ed. São Paulo: Ática S.A, 1988.
2. Pozo, Juan Ignacio (2004). A sociedade da aprendizagem e o desafio de converter informação em conhecimento. In: Revista Pátio. Ano VIII – Nº 31- Educação ao Longo da Vida - Agosto à Outubro de 2004. Disponível em:
http://www.revistapatio.com.br/sumario_conteudo.aspx?id=386
3. Osajima, Keith & Castells, Manuel & Flecha, Ramon & Freire, Paulo & Giroux, Henry & Macedo, Donald & Willis, Paul. (2001). *Critical Education in the New Information Age. Contemporary Sociology*. 30. 406. 10.2307/3089792.
4. COUTINHO, Clara Pereira; LISBÔA, Eliana Santana. Sociedade da Informação, do Conhecimento e da Aprendizagem: desafios para educação no século XXI. In: Revista de Educação, Vol. XVIII, nº 1, 2011 | 5 - 22. Disponível em:
https://repositorium.sdum.uminho.pt/bitstream/1822/14854/1/Revista_Educa%3a7%3a3o%2cVolXVIII%2cn%2%ba1_5-22.pdf.
5. Hargreaves, A. (2003). *Teaching in the knowledge society: Education in the age of insecurity*. New York: Teachers College Press.
6. <http://www.uff.br/>

7. <http://www.uff.br/?q=setor/hospital-universitario-antonio-pedro-huap>
8. ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. Transformando Nosso Mundo: A Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável. Traduzido do inglês pelo UNIC Rio, 2016. Disponível em: [Agenda2030.pdf](#).
9. <http://cba.mit.edu/about/index.html>
10. BRASIL. Base Nacional Comum Curricular. Brasília: MEC, 2017. Disponível em: http://basenacionalcomum.mec.gov.br/images/BNCC_EI_EF_110518_versaofinal_site.pdf
11. Eleonora Grandi a,1, Dobromir Dobrev b,1, Jordi Heijman. *Computational modeling: What does it tell us about atrial fibrillation therapy? International Journal of Cardiology* 287 (2019) 155–161
12. Makhouri FR1, Ghasemi JB2. *Combating Diseases with Computational Strategies Used for Drug Design and Discovery. Curr Top Med Chem.* 2018;18(32):2743-2773. doi:174/1568026619666190121125106.
13. Krishnan Balasubramanian. Mathematical and Computational Techniques for Drug Discovery: Promises and Developments. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2018, 18,2774-2799
14. Quentin Vanhaelen¹, Polina Mamoshina¹, Alexander M. et al. Design of efficient computational workflows for in silico drug repurposing. *Drug Discovery Today* Volume 22, Number 2 February 2017.

15. BRASIL, Ministério da Educação, Secretaria de Educação Básica. Diretrizes Curriculares Nacionais para Educação Básica. Brasília: MEC/SEB, 2013.

MODELOS FÍSICOS E VIRTUAIS NA MEDICINA FETAL: UMA PERSPECTIVA ABRANGENTE

PHYSICAL AND VIRTUAL MODELS IN FETAL MEDICINE: A COMPREHENSIVE PERSPECTIVE

Heron Werner^{1*}; Jorge Lopes²; João Victor Correia de Melo³; Gerson Ribeiro⁴; Vinícius Arcoverde⁵

1 - Doutor em Medicina pela UFRJ. Pesquisador no Biodesign Lab DASA/PUC-Rio.

2 - Pós-Doutorado em Manufatura Aditiva pela Deakin University Australia. Pesquisador no Biodesign Lab DASA/PUC-Rio.

3 - Doutor em Design pela PUC-Rio. Pesquisador no Laboratório de Biodesign (Dasa / PUC-Rio).

4 - Desenvolvedor tecnologias 3D. Pesquisador no Laboratório de Biodesign (Dasa / PUC-Rio).

5 - Designer de produto digital/ XR Developer. Pesquisador no Laboratório de Biodesign (Dasa / PUC-Rio).

*Autor
heronwerner@hotmail.com

correspondente:

Palavras-chave: Imagem Tridimensional Assistida por Computador; Medicina Fetal; Ressonância Magnética; Ultrassonografia.

Keywords: Imaging, Three-Dimensional; Perinatology; Magnetic Resonance Imaging; Ultrasonography.

INTRODUÇÃO

A utilização de modelos físicos e virtuais na medicina fetal tem se destacado como uma área de pesquisa e aplicação clínica cada vez mais relevante. Estas tecnologias, que englobam representações tridimensionais tanto físicas quanto virtuais, desempenham um papel fundamental no diagnóstico precoce e preciso de anomalias fetais, bem como no planejamento e execução de intervenções terapêuticas pré e pós-natais. Este artigo tem como objetivo fornecer uma visão abrangente sobre a aplicação e os benefícios desses modelos na medicina fetal, explorando suas diversas aplicações e as últimas tendências em pesquisa e prática clínica.

Uma das áreas de destaque neste campo é a utilização de modelos físicos reproduzidos a partir de imagens de ultrassonografia (USG) tridimensional (3D). Pesquisadores têm desenvolvido técnicas avançadas para transformar essas imagens em modelos tangíveis, proporcionando aos médicos e pacientes uma compreensão mais detalhada da anatomia fetal e de possíveis anomalias. Além disso, a integração de modelos virtuais em simulações cirúrgicas pré e pós-natais tem demonstrado ser uma ferramenta valiosa para o planejamento de procedimentos complexos, resultando em melhores resultados para mães e bebês.

Outra área em ascensão é a utilização de modelos virtuais em ambientes de realidade virtual (RV) e aumentada (RA). Essas tecnologias permitem aos médicos explorar a anatomia fetal de forma imersiva e interativa, auxiliando no diagnóstico de anomalias e na comunicação com pacientes e suas famílias. Além disso, a visualização em 3D oferece oportunidades únicas para o treinamento de profissionais de saúde e a educação de pacientes, melhorando assim a qualidade do cuidado fetal [1,2,3,4].

Em resumo, os modelos físicos e virtuais desempenham um papel crucial na medicina fetal, proporcionando ferramentas avançadas para o diagnóstico, planejamento e execução de intervenções terapêuticas. Este artigo busca explorar essas tecnologias em detalhes, destacando suas aplicações clínicas e seu potencial para melhorar os resultados na saúde materno-fetal.

DESENVOLVIMENTO

Obtenção das imagens

A obtenção de modelos físicos e virtuais em 3D na medicina fetal é um processo complexo que envolve a utilização de tecnologias de imagem não invasivas e métodos avançados de pós-processamento. Inicialmente, destacam-se as principais modalidades de imagem utilizadas nesse contexto, que incluem USG, ressonância magnética (RM), tomografia computadorizada (TC), scanners e micro-CT. Cada uma dessas técnicas oferece vantagens distintas em termos de resolução, penetração tecidual e capacidade de capturar diferentes tipos de anomalias fetais [5,6,7].

A USG é uma das modalidades mais amplamente utilizadas devido à sua acessibilidade, segurança e capacidade de fornecer imagens em tempo real. Ela utiliza ondas sonoras de alta frequência para criar imagens detalhadas do feto e dos órgãos em desenvolvimento, permitindo uma avaliação precisa da anatomia fetal e a detecção precoce de anomalias. A RM, por sua vez, oferece uma resolução espacial superior e a capacidade de visualizar algumas estruturas com mais nitidez. Isso a torna especialmente útil para avaliar anomalias cerebrais e abdominais que podem em alguns casos, não ser bem visualizadas pela USG [1,2,3,4].

Embora seja menos comumente utilizada durante a gravidez devido à exposição à radiação, a TC pode ser indicada em casos específicos que requerem uma avaliação bem detalhada das estruturas ósseas. Por fim, a micro-CT é capaz de fornecer imagens de alta resolução em escala microscópica, sendo particularmente útil para estudo anatomopatológico [5,7].

Após a aquisição dos dados de imagem, inicia-se o processo de pós-processamento, que visa transformar esses dados em modelos 3D utilizáveis [4,8]. Uma etapa crucial nesse processo é a segmentação, que envolve a identificação e isolamento das estruturas de interesse dentro do volume de dados. Isso pode ser feito manualmente por um operador humano ou de forma automatizada por meio de algoritmos de software (Figura 1).

Em seguida, os dados segmentados são processados por algoritmos de renderização e reconstrução, que transformam os dados bidimensionais em modelos 3D detalhados e realistas. Esses modelos podem ser visualizados e manipulados em computadores ou dispositivos de realidade virtual, permitindo aos médicos explorar as estruturas anatômicas em detalhes e realizar análises precisas das anomalias fetais (Figura 2).

Os modelos digitais obtidos por meio dessas técnicas têm uma ampla gama de aplicações na prática clínica. Eles são utilizados para o diagnóstico precoce de anomalias fetais, o planejamento de intervenções cirúrgicas e a comunicação eficaz com pacientes e equipes multidisciplinares. Além disso, esses modelos podem ser usados para simular procedimentos cirúrgicos complexos, permitindo aos médicos praticar técnicas antes de realizar cirurgias reais. Essa abordagem reduz o risco de complicações intraoperatórias e melhora os resultados dos pacientes, promovendo assim melhores cuidados de saúde materno-fetal (Figura 3).

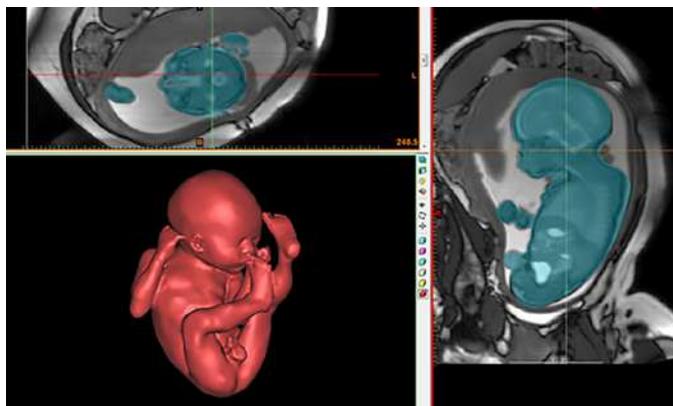


FIGURA 1: Segmentação a partir de um arquivo de ressonância magnética fetal (32 semanas).



FIGURA 2: Segmentação de arquivo de ressonância magnética fetal (28 semanas), demonstrando diversos órgãos fetais.

Modelos Físicos

A produção física de modelos anatômicos em 3D na medicina fetal envolve uma série de tecnologias de impressão 3D, cada uma com suas características únicas e aplicações específicas. Uma das técnicas mais amplamente utilizadas é a Fused Deposition Modeling (FDM), ou Modelagem por Deposição Fundida, que consiste na extrusão de filamentos de material termoplástico, como o PLA ou o ABS, para formar camadas sucessivas que compõem o modelo. A FDM é reconhecida por sua acessibilidade, facilidade de uso e versatilidade, tornando-se uma escolha popular em diversas aplicações médicas, incluindo a medicina fetal. Sua capacidade de criar modelos anatômicos detalhados com relativa rapidez e a um custo acessível a torna ideal para fins diagnósticos, educacionais e cirúrgicos (Figura 4).

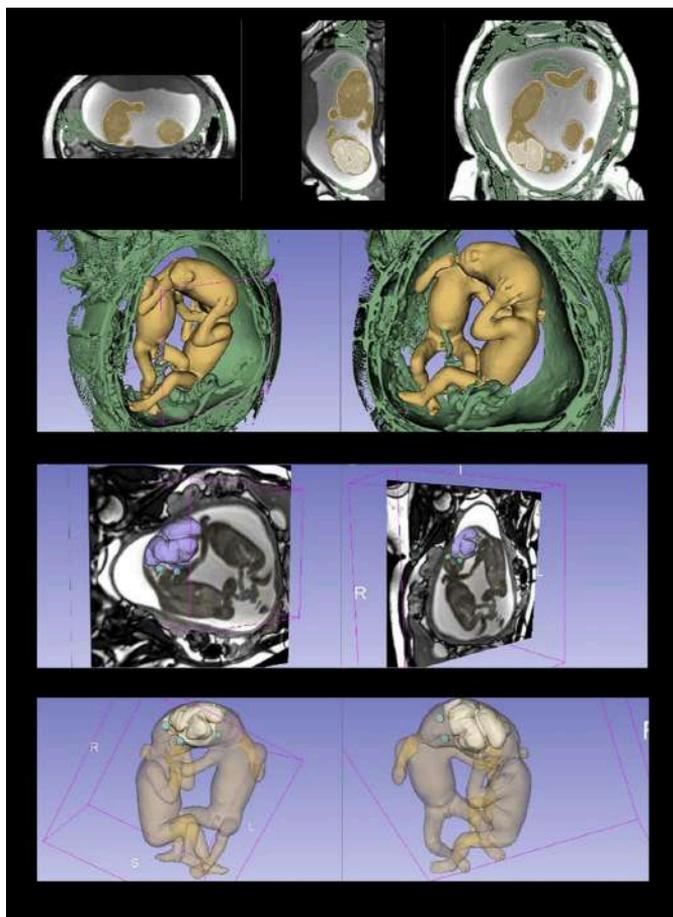


FIGURA 3: Reconstrução 3D de craniópagos (26 semanas).

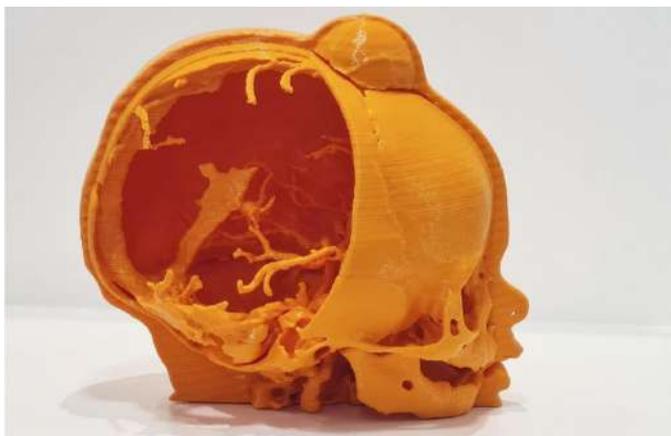


FIGURA 4: Fused Deposition Modeling (FDM).

Outra tecnologia amplamente empregada é a Selective Laser Sintering (SLS), ou Sinterização Seletiva a Laser, que utiliza um laser para sinterizar material em pó, geralmente poliamida ou nylon, em camadas sucessivas, formando assim o modelo desejado. A SLS oferece alta resolução e excelentes propriedades mecânicas aos modelos, tornando-a especialmente adequada para a criação de modelos anatômicos detalhados e precisos na medicina fetal. Sua capacidade de produzir modelos com geometrias complexas e materiais duráveis a torna valiosa para aplicações cirúrgicas e educacionais, onde a precisão e a resistência são essenciais (Figura 5).



FIGURA 5: SLS de uma reconstrução de uma tractografia de craniópagos (3 anos).

O Binder Jetting (BJT), ou Jateamento de Ligante, é outra técnica que merece destaque na produção de modelos físicos em 3D na medicina fetal. Nesta técnica, um agente de ligação é depositado sobre uma camada de pó, solidificando-a e formando assim o modelo desejado. O BJT oferece tempos de produção relativamente rápidos e é economicamente viável, tornando-o uma opção atraente para a fabricação de modelos anatômicos em larga escala ou em ambientes clínicos onde o custo é uma consideração importante. Sua capacidade de produzir modelos com boa precisão e detalhes moderados o torna útil em uma variedade de aplicações, desde o planejamento pré-operatório até a comunicação com pacientes e familiares (Figura 6).

Por outro lado, o Material Jetting (MJ) utiliza uma abordagem semelhante à impressão por jato de tinta, onde o material de construção é depositado em camadas finas e solidificado por meio de uma fonte de luz UV. Esta técnica oferece a capacidade de produzir modelos com alta precisão e detalhes excepcionais, tornando-a adequada para aplicações que exigem alta fidelidade na reprodução da anatomia fetal. Sua capacidade de produzir modelos com superfícies lisas e acabamento de alta qualidade a torna ideal para fins educacionais e de comunicação com pacientes, onde a estética é importante (Figura 7).



FIGURA 6: Binder Jetting (BJT). Face fetal a partir de exame de ultrassonografia (28 semanas).

A estereolitografia (SLA), uma técnica que utiliza um laser para solidificar resina líquida, é amplamente utilizada na produção de modelos anatômicos intrincados em 3D na medicina fetal. A SLA oferece alta precisão e resolução, permitindo a criação de modelos com detalhes microscópicos. Essa capacidade de reproduzir com precisão as características anatômicas torna a SLA ideal para aplicações cirúrgicas, onde a precisão é essencial para o sucesso da intervenção. Além disso, sua capacidade de produzir modelos com superfícies suaves e acabamento de alta qualidade a torna valiosa para fins educacionais e de comunicação com pacientes, onde a precisão e a estética são importantes (Figura 8).



FIGURA 7: Material Jetting (MJ), craniópagos.

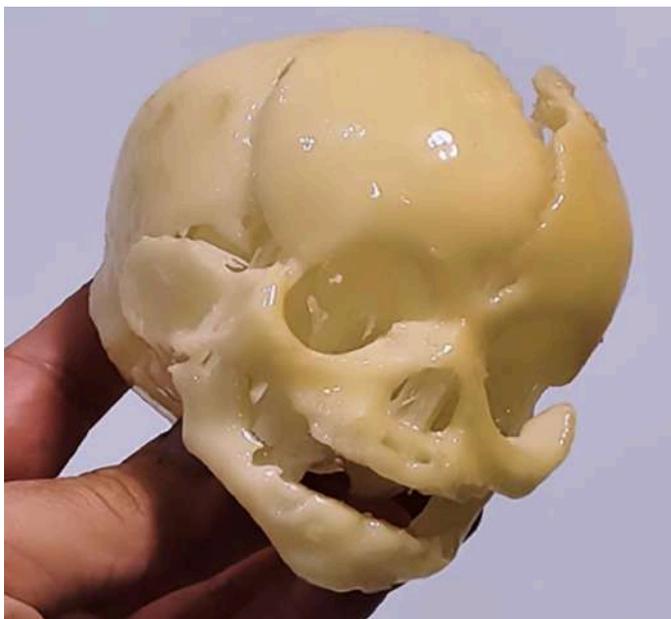


FIGURA 8: Exemplo de estereolitografia (SLA).

Por fim, as tecnologias de Processamento Digital de Luz/Tela de Cristal Líquido (DLP/LCD) oferecem uma abordagem alternativa para a produção de modelos anatômicos em 3D na medicina fetal. Nesta técnica, a luz é usada para curar a resina líquida, formando camadas sucessivas do modelo desejado. As tecnologias DLP/LCD são conhecidas por sua velocidade de produção e capacidade de criar modelos com detalhes excepcionais. Sua capacidade de produzir modelos com alta precisão e resolução as torna adequadas para uma variedade de aplicações, incluindo o planejamento pré-operatório, a simulação cirúrgica e a educação do paciente [4,8].

Além disso, sua capacidade de produzir modelos com superfícies suaves e acabamento de alta qualidade as torna valiosas para comunicação com pacientes e familiares, onde a estética desempenha um papel importante (Figura 9).



FIGURA 9: DLP/LCD (esquerda) e FDM (direita). Face fetal a partir de um exame de ultrassonografia (27 semanas).

Os modelos físicos produzidos por meio dessas tecnologias são essenciais para o planejamento pré-operatório, a simulação cirúrgica, a educação do paciente e a pesquisa. No planejamento pré-operatório, os modelos impressos em 3D permitem que os cirurgiões simulem procedimentos complexos e avaliem diferentes abordagens cirúrgicas antes da intervenção real, o que pode resultar em melhorias significativas na eficácia cirúrgica e na redução de complicações [9,10].

Além disso, esses modelos são ferramentas valiosas para educar pacientes e suas famílias sobre condições médicas complexas e procedimentos cirúrgicos. A visualização tangível das estruturas anatômicas permite uma compreensão mais clara e empática das condições médicas, facilitando a participação do paciente no processo de tomada de decisão.

Na pesquisa, a impressão 3D oferece oportunidades para o desenvolvimento de novas modalidades de tratamento, aprimoramento de técnicas cirúrgicas e estudos experimentais. Modelos personalizáveis podem ser utilizados para testar dispositivos médicos, explorar novos procedimentos e avançar no entendimento das condições médicas fetais [4].

No entanto, é importante ponderar as considerações práticas, como acessibilidade e custo, ao escolher uma tecnologia de impressão 3D. Embora as tecnologias mais avançadas possam oferecer recursos sofisticados, elas também podem ser mais dispendiosas e exigir expertise técnica para operação e manutenção. Portanto, é essencial encontrar um equilíbrio entre a sofisticação tecnológica e a viabilidade prática, especialmente em ambientes clínicos [4,8].

Em resumo, a produção física de modelos anatômicos por meio de tecnologias de impressão 3D desempenha um papel fundamental na medicina fetal, oferecendo uma variedade de aplicações que vão desde o diagnóstico e o planejamento cirúrgico até a educação do paciente e a pesquisa científica. Ao entender as diferentes tecnologias disponíveis e suas aplicações específicas, os profissionais de saúde podem aproveitar ao máximo o potencial da impressão 3D para melhorar o cuidado fetal e impulsionar avanços na área da saúde materno-infantil [4,9,10].

Modelos virtuais

A produção virtual na medicina fetal é uma área em constante evolução que engloba uma variedade de tecnologias e estratégias destinadas a criar ambientes digitais e modelos virtuais para aprimorar o diagnóstico, planejamento cirúrgico, educação do paciente e pesquisa. Essa abordagem inovadora tem o potencial de transformar significativamente a prática médica, oferecendo novas maneiras de visualizar, entender e interagir com as complexidades da anatomia fetal [11,12].

Um dos conceitos fundamentais na produção virtual é a navegação virtual (NV), que permite a interação com ambientes 3D realistas. Essa tecnologia possibilita a exploração detalhada de estruturas anatômicas e a simulação precisa de procedimentos cirúrgicos em um ambiente virtual.

A NV é viabilizada por avanços significativos nas tecnologias de geração de imagens, como USG 3D, RM e TC, que fornecem dados volumétricos essenciais para a reconstrução 3D. Essas tecnologias possibilitam a criação de modelos virtuais altamente precisos e detalhados das estruturas fetais, incluindo o feto, o cordão umbilical e a placenta [12,13].

A integração de tecnologias de realidade virtual (RV) e realidade aumentada (RA) complementa a NV, oferecendo experiências envolventes e imersivas. Os sistemas de RV transportam os usuários para ambientes virtuais gerados por computador, possibilitando interações realistas com modelos 3D e simulações de procedimentos. Já as tecnologias de RA sobrepõem elementos virtuais ao ambiente físico, melhorando a percepção do usuário com informações digitais [14,15,16]. Essas abordagens são valiosas para a educação do paciente, possibilitando que os profissionais de saúde expliquem condições médicas complexas e opções de tratamento de forma clara e acessível (Figura 10).

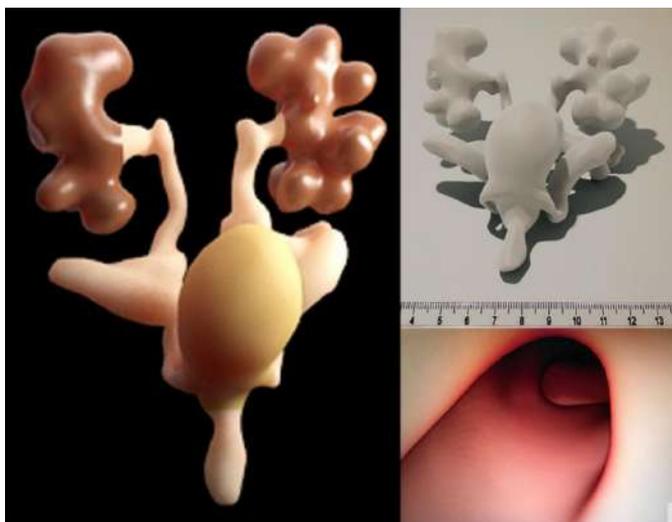


FIGURA 10: Cistoscopia virtual. Ressonância magnética de feto de 31 semanas.

Além disso, a inteligência artificial (IA) desempenha um papel crucial na produção virtual na medicina fetal. Por meio de algoritmos avançados, a IA pode analisar dados de imagens médicas para segmentar automaticamente estruturas anatômicas, detectar anomalias e gerar reconstruções 3D da anatomia fetal. Essas ferramentas simplificam o processo de criação de modelos virtuais e aumentam a precisão das avaliações de diagnóstico. Adicionalmente, os algoritmos de IA podem ser integrados aos sistemas de NV para fornecer orientação em tempo real e análises preditivas durante procedimentos cirúrgicos, melhorando a precisão e eficácia na tomada de decisões clínicas [4,15].

Um aspecto promissor na produção virtual é o conceito emergente do metaverso na medicina fetal. O metaverso é um espaço virtual coletivo que engloba mundos virtuais interconectados, ambientes de realidade aumentada e experiências digitais. Na medicina fetal, o metaverso permite simulações realistas, treinamento de habilidades médicas e compartilhamento de conhecimento em tempo real, conectando profissionais de saúde em um ambiente digital dinâmico e interativo [14,15,16] (Figura 11).

Em síntese, a produção virtual na medicina fetal está revolucionando a maneira como os profissionais de saúde diagnosticam, tratam e educam sobre condições fetais. Desde a NV e IA até o conceito emergente do metaverso, essas tecnologias oferecem novas oportunidades para melhorar os cuidados com o paciente, avançar na pesquisa e promover a inovação na área da medicina fetal. Com o contínuo avanço tecnológico, espera-se que a produção virtual continue a desempenhar um papel significativo no aprimoramento dos cuidados pré-natais e no bem-estar tanto da mãe quanto do bebê [17].

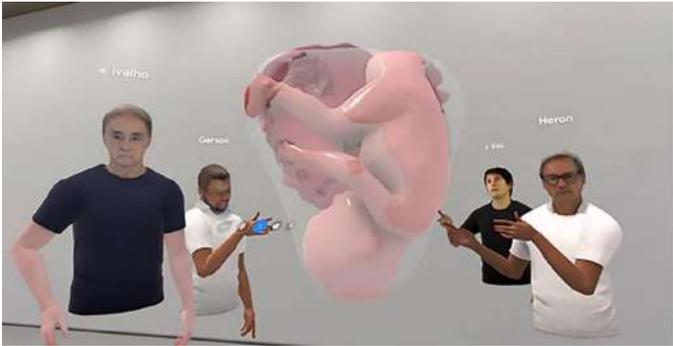


FIGURA 11: Discussão de um caso de teratoma sacrococígeo em feto de 30 semanas no metaverso.

Casos Clínicos

A aplicabilidade dos modelos virtuais e físicos em casos clínicos relacionados a anomalias fetais, cirurgias fetais, cuidados pós-natais, gestações múltiplas e ligação materno-fetal é notável. Essas tecnologias, como USG, RM e TC, desempenham um papel fundamental no diagnóstico, planejamento do tratamento e educação do paciente em medicina fetal.

É importante destacar que os modelos 3D são empregados para apoiar o diagnóstico e tratamento de anomalias fetais identificadas por meio de modalidades de imagem. Eles possibilitam a visualização detalhada de estruturas anatômicas complexas e ajudam na identificação de anormalidades. Essa visualização 3D permite uma comunicação eficaz das opções de tratamento aos pacientes e contribui para otimizar os resultados cirúrgicos através de abordagens personalizadas.

Por exemplo, em casos de hérnia diafragmática congênita (HDC), os modelos virtuais são utilizados para simular o defeito anatômico, avaliar o volume pulmonar e planejar estratégias de reparo cirúrgico. A visualização tridimensional desses modelos possibilita a avaliação do impacto da HDC no desenvolvimento pulmonar e a previsão dos resultados respiratórios pós-natais, o que pode melhorar a sobrevivência neonatal e o prognóstico em longo prazo (Figura 12).

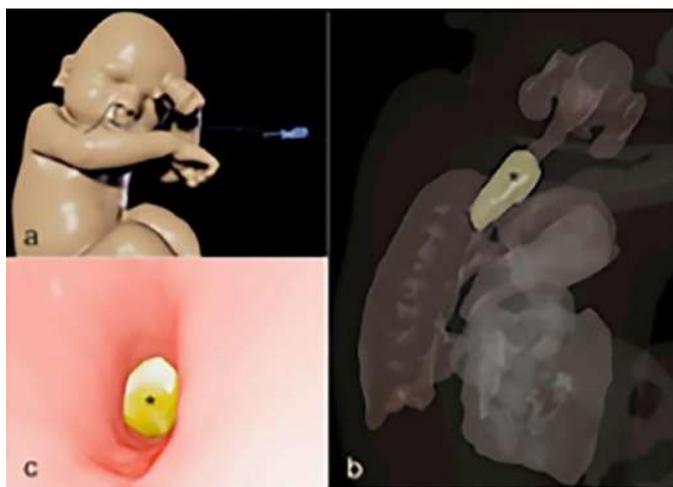


FIGURA 12: Hérnia diafragmática (27 semanas). Navegação virtual mostrando o balão endotraqueal (amarelo).

Além disso, os modelos virtuais e físicos desempenham um papel crucial na orientação de cirurgias fetais, intervenções pós-natais e cuidados multidisciplinares para condições complexas.

Eles permitem a simulação de procedimentos cirúrgicos, a avaliação de riscos e o aumento da precisão cirúrgica em casos desafiadores, como espinha bífida, contribuindo para a preservação da função motora em longo prazo no feto afetado.

No contexto das gestações múltiplas, os modelos em 3D dos fetos, facilitam o monitoramento do crescimento fetal e o planejamento de estratégias de parto. Por exemplo, em gestações gemelares monocoriônicas e diamnióticas, os modelos virtuais podem visualizar as conexões vasculares entre os gêmeos, avaliar o risco de síndrome de transfusão feto fetal, do inglês *twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS)*, e orientar a seleção de intervenções para melhorar as chances de sobrevivência de ambos os gêmeos (Figura 13).

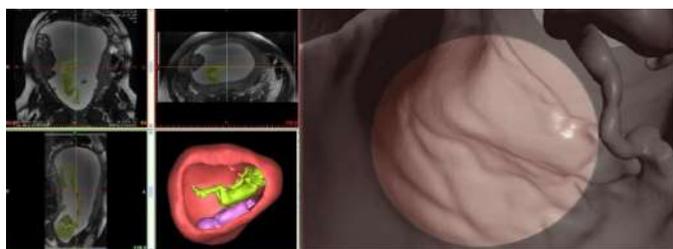


FIGURA 13: Síndrome de transfusão feto fetal, do inglês twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS).

Os modelos virtuais e físicos são utilizados para fortalecer o vínculo materno-fetal e promover a ligação entre as gestantes e seus bebês ainda não nascidos. Eles oferecem representações 3D do feto, experiências virtuais interativas e materiais educacionais personalizados, o que facilita o envolvimento dos pais no atendimento pré-natal e apoia o bem-estar emocional durante toda a jornada da gravidez (Figura 14).

Esses exemplos demonstram como os modelos virtuais e físicos são aplicados em casos clínicos de medicina fetal, desde o diagnóstico de anomalias até a orientação de procedimentos cirúrgicos e a promoção do vínculo materno-fetal. Essas tecnologias desempenham um papel crucial na melhoria da qualidade do atendimento prestado na gestação.

Aplicações experimentais futuras

As tecnologias 3D oferecem um vasto campo de possibilidades na medicina fetal, com exemplos concretos que demonstram seu potencial revolucionário para o aprimoramento dos cuidados pré-natais e perinatais.



FIGURA 14: Impressão 3D para acompanhamento pré-natal de gestantes deficientes visuais.

Uma área promissora é o uso de tecnologias de feedback háptico/força [4,19]. Por exemplo, cirurgiões podem praticar técnicas de sutura e manipular estruturas delicadas durante cirurgias fetais virtuais, graças à simulação da resistência do tecido fornecida por dispositivos hápticos. Essa abordagem permite que os profissionais de saúde aprimorem suas habilidades motoras e sua consciência espacial, resultando em procedimentos mais precisos e eficazes (Figura 15).

A integração de algoritmos de IA na análise de imagens de USG 3D é outra área em destaque. Algoritmos treinados podem identificar anomalias cardíacas em fetos com alta precisão, auxiliando os médicos no diagnóstico precoce e na intervenção eficaz. Combinar IA com modelos virtuais simplifica a interpretação de dados complexos, acelerando o tempo de diagnóstico e melhorando os resultados para os pacientes [4].

As tecnologias de RV e RA oferecem experiências imersivas que podem melhorar significativamente a prática clínica. Por exemplo, simulações de RV permitem que os médicos visualizem malformações complexas e pratiquem procedimentos cirúrgicos em um ambiente virtual realista. Integrando feedback háptico e ferramentas interativas, os profissionais de saúde podem aprimorar suas habilidades de treinamento e tomada de decisão em um ambiente dinâmico e controlado [4,19].

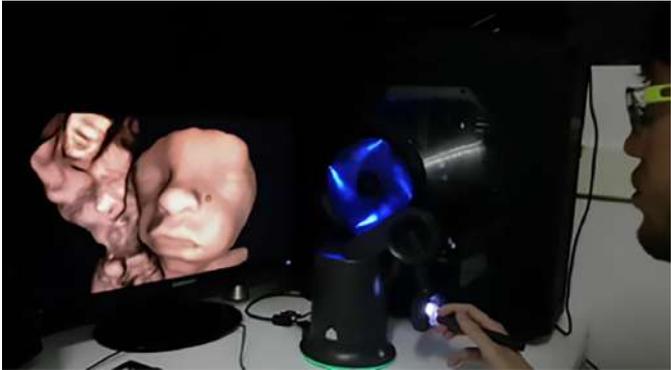


FIGURA 15: Dispositivo Háptico.

O conceito de metaverso na área da saúde representa uma nova fronteira de colaboração multidisciplinar. Por exemplo, os profissionais de saúde podem participar de conferências virtuais e simulações cirúrgicas no metaverso, conectando-se com especialistas de todo o mundo para compartilhar conhecimentos e avançar na medicina fetal. Essa plataforma colaborativa promove a inovação e melhora os padrões de cuidados em medicina fetal (Figura 16).

Além disso, a bioimpressão 3D oferece oportunidades emocionantes para a regeneração de tecidos e o tratamento de anomalias congênitas. Modelos de placenta em 3D, criados por bioimpressão, permitem estudar o desenvolvimento da placenta e investigar o impacto dos fatores ambientais sobre os resultados da gravidez. Implantes ósseos bioimpressos oferecem uma solução personalizada e regenerativa para anormalidades esqueléticas congênitas em fetos, promovendo a recuperação funcional

em recém-nascidos com distúrbios ósseos [4]. Em suma, esses exemplos destacam o potencial transformador das tecnologias 3D na medicina fetal. Com o desenvolvimento contínuo e a adoção generalizada dessas tecnologias, espera-se que os cuidados pré-natais e perinatais alcancem novos patamares de precisão, eficácia e segurança, beneficiando gestantes, fetos e recém-nascidos em todo o mundo.



FIGURA 16: Sala no metaverso.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização de tecnologias tridimensionais na medicina fetal está redefinindo os padrões de cuidados pré-natais e perinatais, impulsionando avanços significativos na detecção precoce de anomalias, planejamento cirúrgico, educação do paciente e pesquisa científica. Tanto os modelos físicos quanto os virtuais desempenham papéis complementares e cruciais nesse cenário, oferecendo uma ampla gama de aplicações que abrangem desde o diagnóstico até a intervenção

terapêutica e o fortalecimento do vínculo materno-fetal. A produção de modelos físicos por meio de técnicas avançadas de impressão 3D oferece aos profissionais de saúde ferramentas tangíveis para o planejamento cirúrgico, simulação de procedimentos e educação do paciente. Esses modelos precisos e detalhados permitem uma compreensão mais clara das condições médicas e facilitam a comunicação eficaz com pacientes e suas famílias. Além disso, as tecnologias virtuais, como a navegação virtual e a realidade aumentada, enriquecem a experiência do usuário, permitindo interações imersivas e realistas com modelos 3D, contribuindo assim para o aprimoramento da prática clínica e da educação médica.

As aplicações experimentais futuras prometem expandir ainda mais os horizontes da medicina fetal, com o potencial de integrar tecnologias de feedback háptico, inteligência artificial e bioimpressão para oferecer soluções inovadoras no diagnóstico e tratamento de anomalias fetais. Ao continuar explorando e adotando essas tecnologias, os profissionais de saúde têm a oportunidade de elevar os cuidados pré-natais e perinatais a novos patamares de precisão, eficácia e segurança, beneficiando gestantes, fetos e recém-nascidos em todo o mundo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Werner H, Lopes J. Tecnologias 3D - paleontologia, arqueologia, fetologia. Editora Revinter, 2009.
- [2] Lopes J, Brancaglioni Jr A, Azevedo SA, Werner H. Tecnologias 3D - Desvendando o passado, modelando o futuro. Editora Lexikon, 2013.
- [3] Lopes J, Azevedo SA, Werner H, Brancaglioni Jr A. Seen, Unseen - 3D visualization. Editora Rio Books, 2019.
- [4] Werner H, Tonni G, Lopes J. 3D Physical and Virtual Models in Fetal Medicine. Applications and Procedures. Editora Springer, 2023.
- [5] Cassart M, Massez A, Cos T, Tecco L, Thomas D, Van Regemorter N, Avni F. Contribution of three-dimensional computed tomography in the assessment of fetal skeletal dysplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29:537-543.
- [6] Werner H, dos Santos JR, Fontes R, Gasparetto EL, Daltro PA, Kuroki Y, Domingues RC. The use of rapid prototyping didactic models in the study of fetal malformations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32:955-956.

- [7] Werner H, dos Santos JRL, Fontes R, Daltro P, Gasparetto E, Marchiori E, Campbell S. Additive manufacturing models of fetuses built from three-dimensional ultrasound, magnetic resonance imaging and computed tomography scan data. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36:355-361.
- [8] Dos Santos JRL, Werner H, Azevedo B, Lanziotti L, Portari EA, Paciornik S, Alves H. 3D-Printed Models Applied in Medical Research Studies. In *New Trends in 3D Printing*, Shishkovsky I (ed). IntechOpen: London, 2016.
- [9] Werner H, Rolo LC, Araujo Junior E, Dos Santos JRL. Manufacturing Models of Fetal Malformations Built From 3-Dimensional Ultrasound, Magnetic Resonance Imaging, and Computed Tomography Scan Data. *Ultrasound Q* 2014; 30:69-75.
- [10] Werner Jr H, Santos JL, Belmonte S, Ribeiro G, Daltro P, Gasparetto EL, Marchiori E. Applicability of three-dimensional imaging techniques in fetal medicine. *Radiol Bras* 2016; 49:281-287.
- [11] Werner Jr H, Lopes Dos Santos JR, Fontes R, Belmonte S, Daltro P, Gasparetto E, Marchiori E, Campbell S. Virtual bronchoscopy for evaluating cervical tumors of the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41:90-94.

- [12] Tonni G, Ruano R, Sa R, Peixoto Filho FM, Lopes J, Werner H. 3D Virtual Bronchoscopy before FETO Procedure in a Fetus with Severe, Isolated Left Congenital Diaphragmatic Hernia. *Fetal Pediatr Pathol* 2018; 37:134-139.
- [13] Werner H, Lopes J, Ribeiro G, Raposo AB, Trajano E, Araujo JE. Three-dimensional virtual traveling navigation and three-dimensional printing models of a normal fetal heart using ultrasonography data. *Prenat Diagn*. 2019;39(3):175-177.
- [14] Werner H, Ribeiro G, Arcoverde V, Lopes J, Velho L. The use of metaverse in fetal medicine and gynecology. 2022:150:110241.
- [15] Okpaise OO, Tonni G, Werner H, Araujo Júnior E, Lopes J, Ruano R. Three-dimensional real and virtual models in fetal surgery: a real vision. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2024 Mar;63(3):303-311.
- [16] Pottle J. Virtual reality and the transformation of medical education. *Future healthcare journal*. 2019; 6(3):181-185.
- [17] Campbell S. 4D and prenatal bonding: still more questions than answers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27:243-244.
- [18] Werner H, Lopes J, Tonni G, Araujo Júnior E. Maternal-fetal attachment in blind women using physical model from three-dimensional ultrasound and magnetic resonance scan data: six serious cases. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 1:1-4.

[19] Werner H, Arcoverde V, Ribeiro G, Lopes J, Jauregui JH, Raposo AB, Araujo Júnior E. An interactive experiment combining ultrasound, magnetic resonance imaging, and force feedback technology to physically feel the fetus during pregnancy. *Eur J Radiol.* 2019; 110:128-9.

O PAPEL DA PROPRIEDADE INTELECTUAL NA REVOLUÇÃO DA IMPRESSÃO 3D: UMA REVISÃO DAS PATENTES DEPOSITADAS

THE ROLE OF INTELLECTUAL PROPERTY IN THE 3D PRINTING REVOLUTION: A REVIEW OF PATENTS DEPOSITED

Renata Angeli^{1*} e Flávia Lima do Carmo²

1 - Professora Associada, Faculdade de Ciências Biológicas e da Saúde (FCBS), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

2 - Professora Adjunta, Instituto de Microbiologia Paulo de Góes (IMPG), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

*Autor correspondente: renata.angeli@uerj.br

Palavras-chave: Investimentos em Saúde, Medicina, Propriedade Intelectual e Tecnologia

Keywords: Investments in Health, Medicine, Intellectual Property and Technology

INTRODUÇÃO

A revolução tecnológica trazida pela impressão 3D, ou manufatura aditiva, está transformando inúmeros setores industriais, desde a fabricação até a saúde, passando pela arte e o *design*. A primeira máquina 3D surgiu em 1984, quando Charles W. Hull depositou um pedido de patente para a produção de objetos tridimensionais a partir do processo de estereolitografia, que consiste em umas das técnicas deste sistema de impressão. Ela surge como uma evolução da impressora jato de tinta, tendo como inovação a utilização de bases digitais para impressão de objetos, que podem ser confeccionados a partir de plásticos, resinas, titânio, polímeros, ouro, prata, cimento e, até mesmo, alimentos [1].

À medida que essa tecnologia avança, emergem novos desafios e oportunidades no campo da propriedade intelectual (PI). Este capítulo explora as complexas interações entre PI e impressão 3D, destacando os desafios específicos, as formas de proteção e o impacto no mercado da saúde. A interação entre PI e impressão 3D tem implicações significativas para o mercado, influenciando a inovação, a competição e os modelos de negócio.

A impressão 3D tem ampliado os campos de ações, com destaque para a área da saúde, em que é observada uma crescente utilização, principalmente nas especialidades médicas, odontológicas e fisioterápicas com inúmeras aplicações relatadas, entre elas, a fabricação de vasos sanguíneos, redes vasculares, ataduras, ossos, orelhas, próteses dentárias etc. Impressoras 3D são empregadas na produção de biomodelos para auxiliar o planejamento de cirurgias complexas e na biofabricação de tecidos humanos [2].

Carreira [2] em 2022 faz uma revisão da utilização e aplicação da impressão 3D na saúde. Dentre as várias possibilidades, apresentadas no documento, se destaca a criação de peças e órgãos que potencializam a recuperação e cura do paciente como, por exemplo, a impressão de órteses de punho. Na cirurgia plástica, a manufatura aditiva auxilia no planejamento cirúrgico. A impressão de modelos tridimensionais permite melhor compreensão da estrutura patológica e, conseqüentemente, maior precisão nos diagnósticos, além de possibilitar melhor conhecimento anatômico do paciente antes da realização de possíveis procedimentos operatórios necessários.

Na literatura são encontrados diferentes trabalhos que relatam desde a confecção de órteses por impressão 3D para o posicionamento de joelho, até a produção de máscaras personalizadas de pressão positiva contínuas, para pacientes com anomalias craniofaciais e acometidos de apneia obstrutiva do sono [3].

A reconstrução facial ganhou espaço na impressão 3D pela facilidade de confecção de produtos com formas e contornos específicos para correção e uso em estruturas lesionadas. Ela possibilita a produção de peças com as especificidades faciais de cada paciente. Outra utilização promissora ocorre em intervenções cirúrgicas de vias aéreas, que demandam procedimentos incômodos de visualização a partir de equipamentos de imagem como o videolaringoscópio, por exemplo [3-6].

Além desta introdução, o capítulo conta com mais três sessões. A primeira trata da propriedade intelectual desde sua origem até a legislação atual brasileira e os vários tipos de proteção. A segunda sessão versa sobre um panorama dos documentos de patentes de impressão 3D e suas aplicações, principalmente, na área de saúde. Por fim, nas considerações finais, é feita uma reflexão sobre o futuro desta tecnologia em relação a PI.

DESENVOLVIMENTO

A proteção adequada de PI incentiva a inovação, permitindo que empresas e indivíduos recuperem os investimentos feitos em pesquisa e desenvolvimento. Isso estimula um ambiente competitivo saudável, onde novas ideias e tecnologias podem florescer [7]. Entretanto, a natureza acessível da impressão 3D apresenta desafios para o sistema de PI como a facilidade de reprodução, a cópia não autorizada de modelos digitais e, também, a identificação e a fiscalização desses processos, uma vez que controlar infrações de PI é uma tarefa muito mais complexa.

Propriedade Intelectual

Os documentos de patentes estão sendo cada vez mais reconhecidos como indicadores úteis da atividade inventiva e de fluxos de tecnologia, pois funcionam como incentivo a uma contínua renovação tecnológica. As patentes são uma fonte de informação única por conter informações públicas e detalhadas sobre invenções, que podem ser comparadas a outros indicadores e prover insights sobre a evolução da tecnologia [8].

As patentes desempenham um papel crucial no ecossistema de inovação da impressão 3D, protegendo as invenções, incentivando a pesquisa e o desenvolvimento (P&D), além de estabelecerem uma base sólida para a comercialização de novas tecnologias. O sistema de Propriedade Intelectual garante que inventores tenham direitos exclusivos sobre suas inovações por um período determinado, geralmente 20 anos. Isso é vital para proteger o desenvolvimento de novas técnicas de impressão, materiais avançados e melhorias em *hardware* [9].

Dentre os desafios que podem ser listados estão a complexidade e custo do processo de obtenção de patentes, que muitas vezes pode ser complexo e caro, especialmente para pequenas empresas e startups. Desde a preparação da documentação até a defesa das patentes contra infrações, os custos podem ser substanciais [10].

O sistema de PI foi criado oficialmente em 1623, pelo Estatuto dos Monopólios Britânico, para promover e encorajar a produção, concedendo direitos de exclusividade para a fabricação e a comercialização de determinado produto ou processo original em cada região. Com isso, pretendia-se incentivar a transferência e comercialização de tecnologia [11].

A partir da Revolução Industrial, com o avanço da tecnologia e a transformação dos recursos naturais em bens de consumo, torna-se necessária a agregação de valor aos bens criados pelo intelecto humano, como uma forma de estímulo ao seu criador intelectual. Vários tratados internacionais foram firmados para reconhecer e valorizar a propriedade intelectual. Um bom exemplo é a Convenção da União de Paris de 1883 para a Propriedade Industrial, que teve a adesão de mais de noventa países. Ela estabelece a reciprocidade entre os países signatários, sendo tão importante que teve seu conteúdo revisado por sete vezes [12].

A proteção à PI no Brasil teve início com a transferência da Corte Portuguesa para o país. Em 1809, o Alvará do Príncipe Regente reconheceu que os inventores, os introdutores de alguma nova máquina e os criadores artísticos gozassem do privilégio exclusivo, além do direito pecuniário de suas obras. Outras legislações foram criadas ao longo dos anos e, atualmente, a proteção a PI é garantida pelo Art 5º da Constituição Federal de 1988. Além da carta magna, outros atos regulatórios e acordos internacionais regem os direitos de proteção às atividades do intelecto, como a Convenção da União de Paris (Decreto nº 635, de 21/08/1992), o Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio (TRIPS - Decreto 1.355, de 30/12/1994), a Lei da Propriedade Industrial (nº 9.279, de 14/05/1996),

a Lei de Proteção de Cultivares (nº 9.456, de 25/04/1997), a Lei de Direitos Autorais (nº 9.610, de 19/02/1998), a Lei de Proteção a Programas de Computador (nº 9.609, de 19/02/1998), entre outros [13].

Como exemplos de tipos de PI que podem ser usados dentro do contexto da impressão 3D podem ser citados:

Patentes

Protegem invenções novas e úteis, incluindo dispositivos, processos e designs. No campo da impressão 3D, podem ser usadas para proteção tanto da tecnologia de impressão quanto dos produtos resultantes.

Direitos Autorais

Protegem obras criativas originais, como softwares e os modelos digitais desenvolvidos para realização da impressão tridimensional. Uma vez obtido, impedirá a cópia e distribuição não autorizadas desses materiais

Marcas Registradas

Protegem símbolos, nomes e slogans usados para identificar produtos ou serviços, sendo aplicadas inclusive para propriedades tridimensionais como as garrafas do refrigerante Coca-Cola® e a embalagem do chocolate Toblerone®. Na impressão 3D, marcas registradas podem proteger a identidade de produtos e garantir a autenticidade.

Protege o aspecto ornamental ou estético de um produto. Na impressão 3D, o *design* dos objetos pode ser registrado como desenho industrial, garantindo a proteção contra cópias não autorizadas.

Patentes de Impressão 3D

A interação entre PI e a manufatura aditiva tem implicações significativas para o mercado e para exemplificar essa interação a partir de uma das tecnologias de impressão 3D mais conhecidas, a FDM (*Fused Deposition Modeling*), patenteada pela Stratasys© nos anos de 1980 e 1990. Essas patentes expiraram em meados da década de 2000, o que permitiu a proliferação de impressoras 3D do tipo FDM no mercado de consumo e, conseqüentemente, a popularização da técnica [7]. Também podem ser citados métodos de impressão avançados, com várias patentes relacionadas a impressão 3D em metal, utilizada na fabricação de componentes críticos para a indústria aeroespacial e médica [14].

A tecnologia de impressão 3D democratiza a produção, permitindo que pequenas empresas e startups entrem no mercado com menor investimento inicial. Desde que a PI seja gerida de forma adequada, isso pode levar a uma maior diversidade de produtos e serviços [9]. Nesse sentido, novos modelos de negócio estão emergindo em torno da impressão 3D, como serviços de impressão sob demanda e plataformas de compartilhamento de modelos digitais.

Esses modelos precisam considerar questões de PI para garantir que os direitos dos criadores sejam respeitados e protegidos [10].

Um relatório do European Patent Office (EPO) revela que a inovação na manufatura aditiva teve um crescimento significativo na última década. O estudo "Innovation Trends in Additive Manufacturing", disponível para download gratuito, destaca que entre 2013 e 2020, as famílias internacionais de patentes relacionadas a tecnologias de impressão 3D aumentaram, quase oito vezes mais rápido, do que a média para todas as tecnologias combinadas nesse período [15].

A empresa General Motors® lidera o ranking com mais de 1000 documentos de patentes depositadas nos últimos 20 anos. Paralelamente, Estados Unidos (39,8%) e Europa (32,9%) surgem como "nações" líderes na disputa pela inovação na área [15]. Cabe ressaltar que a Europa unifica os processos em um único escritório de patentes, sendo então considerada como um país. Ainda nessa perspectiva, a Siemens® é a empresa europeia que mais tem patentes depositadas, em um total de 996 [15]. É importante salientar que um número significativo de startups com foco mais definido nesta área, vêm aparecendo como depositantes [16].

Desde 2001, foram registradas mais de 50.000 famílias de patentes internacionais para tecnologias de impressão 3D em todo o mundo [15].

Outro estudo elaborado no âmbito do Programa Ibero-Americano de Propriedade Industrial e Promoção do Desenvolvimento (IBEPI) mostra que a Espanha é o país com maior número de patentes sobre impressão 3D publicados entre 2014 e 2018 (296 documentos, 72,37% do total) [17]. Na segunda posição, aparece o México, com 51 documentos desta tecnologia depositados (12,47%), enquanto o Brasil vem em seguida, no terceiro lugar, com 38 documentos de patente depositados (9,29%) [17]. Logo, os países, nas três primeiras posições do ranking, totalizam mais de 94% dos documentos de patente relativos à Impressão 3D.

Ainda nesse estudo, foram identificadas as principais tecnologias relativas à impressão 3D dos pedidos depositados nos países do IBEPI a partir de buscas por palavras-chave e por classificações de patente, em especial a Classificação Internacional de Patentes (CIP) também conhecida pela sigla em inglês IPC. É importante esclarecer que um pedido de patente pode ter mais de uma classificação e esta é dada pelo órgão que julga a patente. A CIP existe desde 1970, sendo atualizada periodicamente para abarcar a classificação das novas tecnologias.

A categoria “modelagem ou junção de material plástico” apresentou a maior quantidade de pedidos de patente (361) nos países do IBEPÍ [17]. Em segundo lugar, encontra-se a “manufatura aditiva (em geral)” com 118 pedidos depositados, incluindo os equipamentos de manufatura aditiva e seus acessórios, os processos relacionados, o material utilizado na impressão, os sistemas (ex: CAD) e os produtos [17]. A categoria “manufatura de peças ou artigos de pó metálico” aparece em terceiro lugar com 114 depósitos [17].

Também foram encontrados pedidos de patente que descrevem tecnologias inseridas em categorias relativas à área da saúde como a odontologia (100), que inclui a produção de próteses e aparelhos para correção dos dentes ou dispositivos auxiliares, e a medicina (31), que inclui as próteses médicas, seus materiais e, ainda, filtros implantáveis [17]. Por fim, alguns pedidos de patente (52) descrevem “métodos que utilizam feixe de laser” na produção [17].

No que diz respeito à origem da tecnologia depositada, o Estados Unidos é o país com maior quantidade de pedidos (87) relativos à impressão 3D, efetuados por distintas empresas (ou instituições) americanas [17]. Em seguida, estão a Alemanha (73) e a Itália (46), sendo os pedidos italianos concentrados em poucas empresas, indicando que não residentes (empresas com origem externas) estão protegendo tecnologias em vários países no intuito de fazer reserva de mercado [17].

Segundo dados do *Global Index Innovation* de 2023 a China e o Estados Unidos são os países que mais depositam patentes no mundo inteiro [18].

A tecnologia de impressão 3D está em constante evolução. Desta forma, as patentes precisam acompanhar as mudanças, o que pode ser um tanto desafiador. Inovações contínuas podem tornar algumas patentes obsoletas antes mesmo do fim de seu período de proteção [19]. A facilidade de reprodução proporcionada pela impressão 3D torna difícil o monitoramento e o combate a infrações de patentes. Os produtos podem ser replicados em ambientes privados, dificultando a detecção e a aplicação de leis de PI [20].

A segurança proporcionada por patentes encoraja empresas e indivíduos a investirem em P&D. Saber que suas invenções serão protegidas incentiva a criação de novas tecnologias e soluções [7]. Ter uma carteira robusta de patentes pode ser uma vantagem competitiva significativa. Empresas com patentes valiosas podem licenciar suas tecnologias para outras, criando uma fonte de receita adicional e ampliando seu alcance no mercado [21].

Um fato é que esse setor tem se desenvolvido com muita eficiência nos últimos anos. De acordo com a publicação especializada norte-americana Wohlers Associates, entre 2013 e 2017, a receita financeira gerada por meio de manufatura aditiva apresentou um crescimento anual

de 25%, totalizando US\$ 7,3 bilhões (aproximadamente 34 bilhões de reais. Nos próximos anos, avalia a consultoria, o ritmo de expansão desse sistema produtivo, destinado a alguns segmentos de mercado, irá se acelerar ainda mais [22].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As tecnologias da informação tendem cada vez mais a estar presente nas práticas de ação. Desta forma, as impressoras 3D podem ser ferramentas importantes em diferentes atividades, sendo, na área da saúde, capazes de melhorar a qualidade de vida dos pacientes, a eficiência das intervenções médicas e, também, proporcionar maior bem-estar aos atendidos. À medida que a manufatura aditiva continua a evoluir, as patentes serão fundamentais para fomentar esse processo e proteger as inovações.

Nesse sentido, a bioimpressão (criação de tecidos e órgãos) e a impressão de circuitos eletrônicos, apresentam vastas oportunidades para novos desenvolvimentos patenteáveis [23]. Além disso, à medida que a tecnologia se torna cada vez mais acessível, a criação de padrões abertos e consórcios de patentes podem ser uma alternativa para equilibrar a relação entre proteção de PI e necessidade de inovação e colaboração na indústria [16].

A impressão 3D está redefinindo a maneira como produtos são projetados, fabricados e distribuídos, trazendo à tona novos desafios e oportunidades para a PI. É essencial que detentores de direitos, fabricantes e consumidores estejam cientes das questões proteção intelectual envolvidas. Além disso, a legislação precisa continuar evoluindo para proteger e promover a inovação nesse campo dinâmico. Com uma gestão adequada de PI, a impressão 3D pode continuar a avançar, impulsionando a criatividade e a inovação em diversos setores.

A chamada “Indústria 4.0” como um todo trouxe novos desafios para a propriedade intelectual, em particular para o sistema de patentes, que é o foco deste estudo. O arquivo CAD (*computer-aided design*), que orienta a impressão 3D de um produto, pode ser facilmente difundido e comercializado, com ou sem autorização do titular de direitos de propriedade intelectual. Adicionalmente, percebe-se uma ausência de padrões, normas e regulamentos adequados a esta nova realidade. Com isso, os países estão concentrando esforços na adequação da legislação de modo a abarcar as novas tecnologias, assim como ocorreu com os produtos biotecnológicos na década de 1980.

Devido ao rápido desenvolvimento das indústrias digitais, alguns especialistas acreditam que a proteção por patente pode não interessar aos seus detentores. Uma tramitação longa nos institutos de patentes para obter a proteção por 20 anos, pode não ser relevante nessa área, onde as inovações aparecem em menor escala de tempo. Em alguns casos, a proteção das inovações digitais por patentes pode não ser possível (ex: uso do *Big Data*) ou talvez deva ocorrer de outra forma, pela proteção *sui generis* ou pelo direito de autor [17].

Como contraponto, já em 2012, Anderson [24] falava como em pouco tempo as pessoas se tornariam criadoras, devido ao potencial de customização apresentado pelos indivíduos e às novas ferramentas digitais que surgiam. O autor vislumbrava que em um futuro bem próximo, essas ferramentas se tornariam onipresentes e intuitivas, assim como outras que passaram pelo mesmo processo de democratização, onde governos, empresas e instituições perdem o domínio exclusivo de setores de atividades, gerando uma série de mudanças revolucionárias para a sociedade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Palma FC, Kappler AF. O que é e como funciona uma impressora 3D [Internet]. 2015 [acesso em 2023 Jan 30]. Disponível em: http://www.abrifar.org.br/novo/Site/anexos/Boletim_ABRIFAR_03_O_que_é_e_como_funciona_uma_imprensa_3D.pdf
- [2] Carreira AS, Manso DGS, Monteiro GG. A Utilização e aplicação da impressora 3D na área de saúde. *Rev Ibero-Am Hum Ciênc Educ.* 2022;8(9):340- 354.
- [3] Santos NAD, Kunkel, ME. Desenvolvimento de um protótipo de órtese produzido por manufatura aditiva para imobilização do quadril infantil [Internet]. 2019. [cited 2024 Jun 13]; Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/items/ba81f784-c279-4a58-a841-71df96127a14>
- [4] Mayer PR. Projeto de prótese transradial de baixo custo com sensores de eletromiografia [Internet]. 2017 [acesso em 2024 Jun 13]; Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/174513>
- [5] Guerra Neto CLB. Tecnologia 3D na saúde: Uma visão sobre órteses e próteses, tecnologias assistivas e modelagem 3D. Rio Grande do Norte: SEDIS-UFRN; 2018.
- [6] Felipe MSS, Rezende KS, Rosa MFF, Gadelha CAG. Um olhar sobre o Complexo Econômico Industrial da Saúde e a Pesquisa Translacional. *Saúde em Debate.* 2019;43(123):1181-1193.

- [7] Gibson I, Rosen DW, Stucker B. Additive manufacturing technologies: 3D printing, rapid prototyping, and direct digital manufacturing. New York: Springer; 2015.
- [8] WIPO. World Intellectual Property Report 2006: Statistics on Worldwide Patent Activities. Geneva: WIPO; 2006.
- [9] Zuniga JM, Cardwell RD. Understanding patent landscapes in additive manufacturing: An examination of growth, emerging areas, and trends. *3D Print Addit Manuf.* 2016;3(4):220-6.
- [10] Balasubramanian S, Siddique Z. Intellectual property issues in additive manufacturing. *Additive Manufacturing.* 2018;21:10-21.
- [11] Moura PP. Propriedade intelectual em perspectiva histórica. *Rev Soc Bras Econ Polit.* 2022;64:107-136.
- [12] Verzola SC, Superti E. Estado, Patrimônio Genético, Conhecimento Tradicional de Patente. *Planeta Amazônia.* 2009;1(1):1-18.
- [13] Scholze S, Chamas C. Instituições públicas de pesquisa e o setor empresarial: o papel da inovação e da propriedade intelectual. *Parcerias Estratég.* 2000;(8):85-92.
- [14] GE Additive. GE Additive Patent Portfolio [Internet]. 2019 [citado em 2024 Jun 9]. Disponível em: <https://ge.com>

- [15] EPO. Innovation trends in additive manufacturing [Internet]. 2020 [acesso em 2024 Jun 9]. Disponível em: <https://link.epo.org/web/service-support/publications/en-additive-manufacturing-study-2023-full-study.pdf>
- [16] Figueiredo M. Patentes na Impressão 3D na Última Década [Internet]. 2023 [acesso em 2024 Abr 9]. Disponível em: <https://www.manufaturadigital.com/patentes-impressao-3d-na-ultima-decada/>
- [17] IBEPi. Impressão 3D: um panorama de pedidos de patente depositados em países do IBEPi [Internet]. 2021. [acesso em 2023 Mai 29]. Disponível em: https://www.gov.br/inpi/pt-br/uso-estrategico-da-pi/estudos-e-informacao-tecnologica/copy7_of_Esudiolmpresin3Dv.portuguesa.pdf
- [18] Global Innovation Index 2023, 15th Edition [Internet]. 2023. [acesso em 2024 Abr 9] Disponível em: https://www.wipo.int/global_innovation_index/en/2023/
- [19] Rejeski D, Zhao F, Huang Y. Research needs and recommendations on environmental implications of additive manufacturing. *Addit Manuf.* 2018;19:21-8.
- [20] Mendis D. The implications of 3D printing for intellectual property law. *J Intellect Prop Law Pract.* 2019;14(9):678-89.

- [21] WIPO. World Intellectual Property Report 2017: Intangible Capital in Global Value Chains. Genebra: WIPO; 2017.
- [22] Zapparolli D. O Avanço da Impressão 3D [Internet]. Revista Pesquisa FAPESP. 2017 [acesso em 2024 Jun 10]. Disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/o-avanco-da-impressao-3d/>
- [23] Murphy SV, Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs. Nat Biotechnol. 2014;32(8):773-785.
- [24] Anderson C. Makers: a nova Revolução Industrial. São Paulo: Elsevier Campus; 2012.

O USO DA MESA INTERATIVA 3D NA EDUCAÇÃO MÉDICA

THE USE OF TRIDIMENSIONAL INTERACTIVE TABLES IN MEDICAL EDUCATION

Bernardo Tessarollo1*

1 – Médico radiologista, Professor Assistente da Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO), membro titular e primeiro-secretário do Colégio Brasileiro de Radiologia, membro da Comissão de Inovação e Telerradiologia do Colégio Brasileiro de Radiologia, membro da Câmara Técnica de Radiologia do CREMERJ.

*Autor correspondente: btessa@gmail.com

Palavras-chave: Educação médica; Inovação em saúde; Mesa interativa 3D; Tecnologias tridimensionais; Visualização 3D.

Keywords: Medical education; Healthcare innovation; 3D Interactive table; Three-dimensional technologies; 3D visualization

INTRODUÇÃO

A transformação digital na área da saúde tem integrado diversas tecnologias digitais ao ensino, à pesquisa e à assistência. Entre essas, as tecnologias tridimensionais têm mostrado um impacto significativo em todos os níveis de cuidado de saúde. A utilização de dispositivos interativos avançados para a visualização e interação com imagens médicas em 3D, proporciona uma nova dimensão ao ensino e à prática médica.

Este capítulo tem como objetivo explorar o uso da mesa interativa 3D na educação médica [1-4], destacando suas aplicações, benefícios, e impactos na formação de profissionais de saúde.

DESENVOLVIMENTO

Conceito e Relevância

A mesa interativa 3D é uma plataforma de visualização 3D interativa utilizada para a análise de imagens médicas. O equipamento permite aos professores, estudantes e profissionais de saúde explorar detalhadamente estruturas anatômicas e condições patológicas de forma tridimensional [5-9]. Esse nível de interatividade e detalhamento é bastante eficaz para o ensino da anatomia e para a compreensão aprofundada de casos clínicos complexos. Dentre as mais utilizadas, há a Mesa Sectra (Sectra AB, Suécia), utilizada por diversas universidades em quase 50 países, incluindo a UERJ (Figura 1). A mesa pode utilizar imagens em formato DICOM ou outros, de exames de tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) ou de lâminas histológicas, por exemplo, disponibilizadas em bases de dados do fabricante, de universidades ou da própria instituição e permite a organização de aulas e programas de estudo, inclusive remotamente.



FIGURA 1: Exemplo de mesa interativa 3D. Fonte: Sectra AB.

Aplicações na Educação Médica

1) Visualização Anatômica: A mesa interativa 3D permite que os estudantes visualizem e manipulem imagens de diferentes sistemas do corpo humano em três dimensões. Isso facilita a compreensão das relações espaciais entre diferentes estruturas anatômicas. Podem ser usadas imagens de TC ou RM (Figura 2) e até mesmo do projeto Visible Human Project da Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA, que oferece cortes de 1 mm de espessura do corpo humano masculino e feminino (Figura 3). Além da facilidade de visualização, com possibilidade de interagir com as imagens, rodando ou aproximando por exemplo, o sistema t

em diversas vantagens, entre elas: não sofre com a dificuldade de obtenção ou com a deterioração das peças anatômicas reais e com as questões de preservação destas, permitindo que haja o desenvolvimento, acúmulo e organização de materiais de ensino cada vez melhores e mais adequados para o ensino médico (Figuras 4 e 5). Há, ainda, a possibilidade de utilizar os dados dos exames para, com auxílio de uma impressora 3D, gerar peças “palpáveis”.

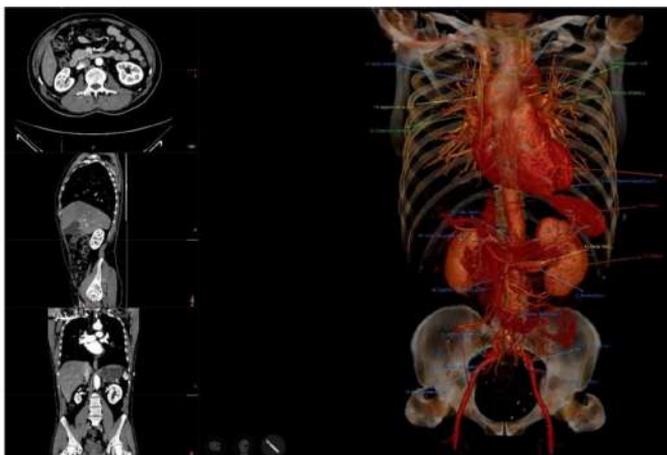


FIGURA 2: Imagens de tomografia computadorizada na tela da mesa interativa 3D, com reconstrução tridimensional e a possibilidade de legendas. Fonte: Sectra AB.



FIGURA 3. Utilização das imagens do projeto Visible Human Project da Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA que oferece cortes de 1 mm de espessura do corpo humano masculino e feminino, com reconstruções tridimensionais e separação de órgãos e estruturas. Fonte: Touch of Life Technologies, Inc.

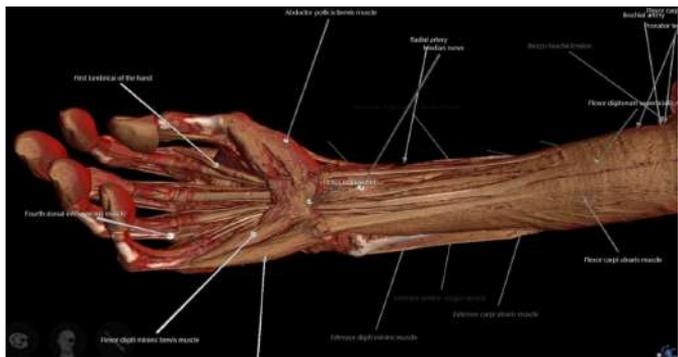


FIGURA 4: Imagem de reconstrução 3D permitindo a visualização de estruturas musculares, tendíneas, ósseas e vasculares.

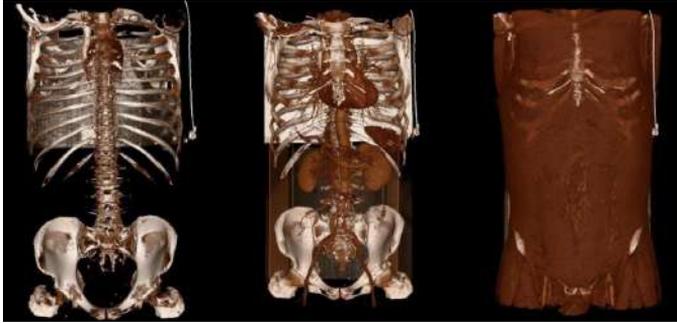


FIGURA 5: O software de reconstrução tridimensional permite a dissecação virtual, removendo ou adicionando tecidos e estruturas, como neste exemplo em que se ilustram primeiro as estruturas ósseas, depois as estruturas vasculares, o coração e os rins e por último a musculatura da parede tóraco-abdominal.

2) Simulação de Procedimentos: Através da mesa interativa 3D, é possível simular procedimentos cirúrgicos e intervenções clínicas, permitindo que os estudantes pratiquem em um ambiente seguro e controlado antes de realizarem em pacientes reais.

3) Análise de Casos Clínicos: A ferramenta permite a visualização detalhada de imagens de tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), auxiliando na discussão e análise de casos clínicos reais. Isso proporciona um aprendizado mais prático e contextualizado. O professor pode inclusive preparar casos com história clínica, achados radiológicos, com roteiro de estudos e questões interativas, para que os alunos

estudem com monitores ou acessem o sistema remotamente e façam “lições de casa” (Figuras 6 a 10).



FIGURA 6: Exemplo de caso clínico com imagens de tomografia computadorizada, com reconstruções 3D, dados clínicos e achados pertinentes. Fonte: Sectra AB.

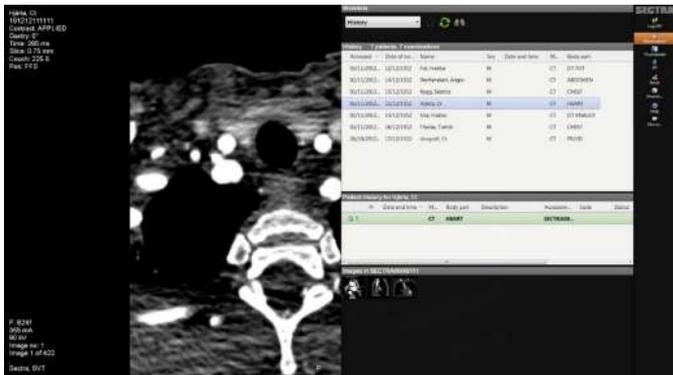


FIGURA 7: Exemplo de lista de casos disponíveis, categorizados por tipo de exame e região anatômica. Fonte: Sectra AB.

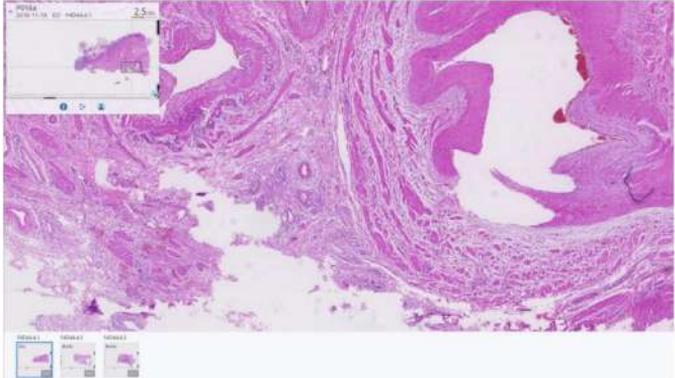


FIGURA 8: Exemplo de caso com lâmina histopatológica. Fonte: Sectra AB.

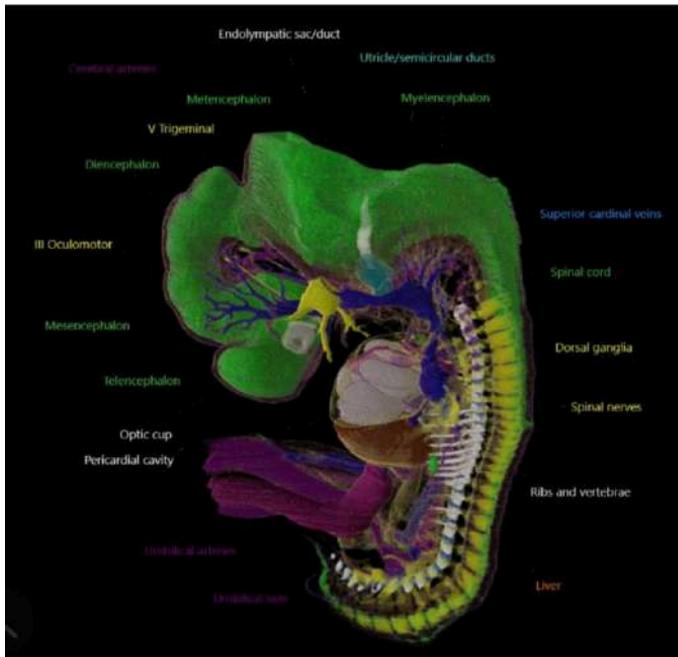


FIGURA 9: Exemplo de imagem 3D para estudo da embriologia humana. Fonte: Sectra AB.

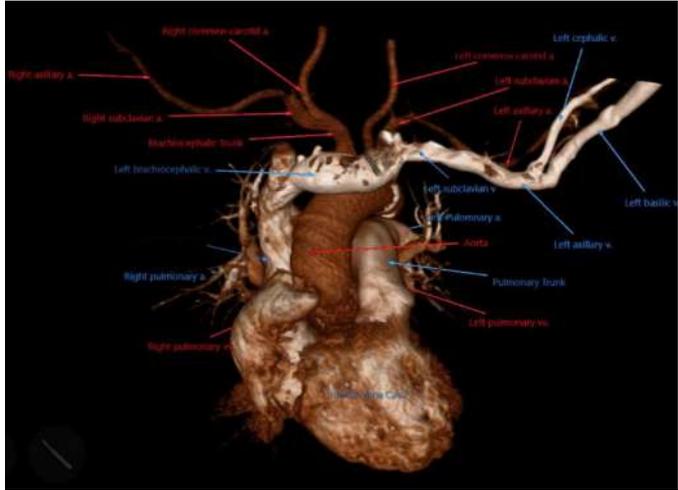


FIGURA 10: Imagem de reconstrução 3D permitindo a visualização do coração e dos vasos da base, com legendas colocadas pelo professor para que os alunos estudem. Fonte: Sectra AB.

4) Colaboração Interdisciplinar: A mesa interativa 3D facilita a colaboração entre diferentes disciplinas médicas, permitindo que especialistas de diversas áreas contribuam para a análise e solução de casos complexos.

Benefícios e Impactos

O uso da mesa interativa 3D na educação médica oferece diversos benefícios:

- Melhora da compreensão anatômica: A visualização 3D detalhada melhora significativamente a compreensão das estruturas anatômicas, o que é essencial para a formação médica;

- Aprimoramento das habilidades clínicas: A simulação de procedimentos e a análise de casos clínicos proporcionam uma prática mais realista, preparando melhor os estudantes para a prática clínica;
- Integração tecnológica: A introdução de tecnologias avançadas, como a mesa interativa, 3D no currículo médico promove uma cultura de inovação e integração tecnológica entre os futuros profissionais de saúde.

Estudos de Caso e Resultados

Desde a implementação da mesa interativa 3D, diversos estudos de caso estão sendo conduzidos para avaliar seu impacto na educação médica, inclusive na UERJ. Resultados preliminares mostram que os estudantes que utilizaram a mesa interativa 3D tiveram um desempenho significativamente melhor em provas de anatomia em comparação com aqueles que utilizaram métodos tradicionais de ensino. Há estudos também sobre a eficácia da mesa interativa 3D na preparação de estudantes para procedimentos cirúrgicos, demonstrando uma redução no tempo de aprendizado e um aumento na precisão das intervenções simuladas.

Futuro e Perspectivas

Nos próximos anos, espera-se que o uso da mesa interativa 3D e de outras tecnologias tridimensionais na educação médica continue se expandindo. A integração dessas tecnologias com outras ferramentas digitais, como realidade aumentada e inteligência artificial, promete transformar ainda mais o ensino médico, tornando-o mais interativo, personalizado e eficaz.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A implementação de tecnologias tridimensionais como a mesa interativa 3D representa um avanço significativo na educação médica. Ao proporcionar uma experiência de aprendizado mais imersiva e detalhada, essas tecnologias não só melhoram a compreensão teórica dos estudantes, mas também aprimoram suas habilidades práticas, preparando-os melhor para os desafios da prática clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Keenan ID, ben Awadh A. Integrating 3D Visualisation Technologies in Undergraduate Anatomy Education. In: Rea P, editor. Biomedical Visualisation. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol 1120. Cham: Springer; 2019.
- [2] Kausar T, Chandio S, Quddus I, Qureshi GS, Baloch ZH, Pario A. Effectiveness of Teaching with Visualisation Table in Comparison to Traditional Lecture in Anatomy Department, Jinnah Sindh Medical University. J Coll Physicians Surg Pak. 2020;30(10):1074-1077.
- [3] Shi D, Walline JH, Liu J, Yu X, Xu J, Song PP, et al. An Exploratory Study of Sectra Table Visualization Improves the Effectiveness of Emergency Bedside Echocardiography Training. J Ultrasound Med. 2019;38:363-370.
- [4] Biasutto SN, Causa LI, Criado del Río LE. Teaching anatomy: cadavers vs. computers? Ann Anat. 2006 Mar; 188(2): 187-90.
- [5] Ben Awadh A, Clark J, Clowry G, Keenan ID. Multimodal Three-Dimensional Visualization Enhances Novice Learner Interpretation of Basic Cross-Sectional Anatomy. Anat Sci Educ. 2022;15:127-142.

- [6] Donnelly L, Patten D, White P, Finn G. Virtual human dissector as a learning tool for studying cross-sectional anatomy. *Med Teach*. 2009;31:553-555.
- [7] Murillo MVT, Lopez M, Vergara MCM, Ramos JM. Technology Inclusion as an Alternative Strategy for the Teaching of Anatomy. *J High Educ Theory Pract*. 2022;22(8).
- [8] Chytas D, Salmas M, Noussios G, Paraskevas G, Protogerou V, Demesticha T, et al. Do virtual dissection tables add benefit to cadaver-based anatomy education? An evaluation. *Morphologie*. 2023;107(356):1-5.
- [9] Horn D, Benninger B. A novel Visualization Table by Sectra was used to render cadaver CT/MRI scans into 3-D images which were manipulated to enhance functional healthcare anatomy. *The FASEB Journal*. 2015;29:LB17.

POTENCIAL MERCADOLÓGICO DA IMPRESSÃO 3D NA REALIDADE MÉDICA BRASILEIRA

MARKET POTENTIAL OF 3D PRINTING IN THE BRAZILIAN MEDICAL REALITY

Luis Felipe Haberfeld Maia^{1*}; Marlos Luiz Villela Moreira²; Antônio Liger³; Catarina Feliciano Müller³

1 - Docente do Instituto de Educação Médica - IDOMED.

2 - Docente do Instituto de Educação Médica- IDOMED.

3 - Discente do curso de medicina do Instituto de Educação Médica - IDOMED.

*Autor
correspondente: felipehaberfeld@gmail.com

Palavras-chave: Tecnologia de Impressão Tridimensional; Tecnologia Biomédica; Inovação em Saúde; Educação Médica; Mercado de Modelagem Tridimensional.

Keywords: Three-Dimensional Printing Technology; Biomedical Technology; Health Innovation; Medical Education; Three-Dimensional Modeling Market.

INTRODUÇÃO

A impressão tridimensional (3D) consiste no depósito e fusão de diversos materiais com o objetivo de formar uma estrutura especificamente desenhada. Os materiais utilizados podem ser plásticos, metais, cerâmica ou líquidos. No entanto, o que aparenta ser mais disruptivo, especificamente na área biomédica, é o uso de células como material utilizado para a formatação da estrutura [1].

O mercado internacional de impressão 3D de dispositivos médicos apresentou receita de 2.7 bilhões de dólares em 2022 e há previsões de alcançar 6.9 bilhões de dólares até 2028 com taxa anual de crescimento de 17.1% de 2022 a 2028 [2]. Este crescimento pode encontrar embasamento nas diversas possibilidades de emprego da tecnologia, como: fabricação de órgãos e tecidos, criação de próteses customizadas, implantes, modelos anatômicos e pesquisas farmacêuticas [3].

Com o despontar dessas diversas aplicações, as quais seguem em continuum desde 1984, faz-se necessário o estudo das possibilidades de mercado plausíveis para o emprego da tecnologia em países emergentes, como o Brasil.

Este capítulo tem por objetivo analisar o panorama atual e futuro do setor, levando em consideração os possíveis modelos de negócios com potencial de serem implantados e obterem escalabilidade em território nacional, analisando brevemente os desafios que serão enfrentados pelos órgãos e empresas que buscarem a inserção nessa área.

DESENVOLVIMENTO

Panorama do mercado de modelagem 3D na saúde brasileira

Desde 1980, a impressão 3D apresentava potencial para aplicações na educação em saúde e na atividade médica. Entretanto, ainda com o obstáculo de altos custos inerentes ao uso dessa tecnologia em estágios iniciais. A partir de 1990, a produção de próteses e órteses customizadas começa a dar visibilidade e tornar as tecnologias de impressão mais acessíveis para a população. Uma vez que, pacientes que não se adaptavam às próteses presentes no mercado começaram a ter a possibilidade de uma solução para as suas questões específicas, democratizando o emprego dessa tecnologia. Já nos anos 2000, com a chegada da impressão utilizando células para formação de tecidos, a tecnologia de impressão 3D recebeu a patente de “um dos braços de tecnologia, artes e ciências com desenvolvimento mais veloz, ampliando ainda mais as suas aplicações”. Em 2006, o uso da impressão 3D possibilitou a criação de um rim em miniatura funcional, publicados por Anthony Atala e colaboradores [4]. Anos antes, havia sido criada a primeira bexiga por impressão 3D [5].

Entretanto, em comparação com a engenharia e outras disciplinas científicas, a evolução nas tecnologias 3D, particularmente na área farmacêutica, tem sido mais lenta. Em 2012, a *Web of Science Core Collection* registrou 59 artigos mencionando "3D printing" ou "3D printed". Em 2017, esse número aumentou para 1573 citações. No setor farmacêutico, não havia nenhum artigo relevante em 2012. Contudo, no mesmo período, o número de publicações aumentou para 77 artigos [5].

Felizmente, isso não transparece toda a evolução empregada no período. O número de hospitais com setor de impressão 3D nos EUA passou de 3 para 113 em apenas 9 anos, demonstrando um cenário pujante de emprego dessa tecnologia, principalmente durante a pandemia de COVID-19 [6].

Principais *players* e empresas em atuação no Brasil

No Brasil, o cenário de impressão 3D ainda é bastante incipiente se comparado com o cenário norte-americano, tendo poucos setores e empresas trabalhando no emprego e difusão dessa tecnologia. No entanto, respeitando a lei de difusão da inovação de Rogers [7], há iniciativas entrantes no cenário nacional que merecem destaque:

1. Laboratório Saúde 3D do Telessaúde Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ): segundo o website da instituição, o espaço “destina-se à construção de soluções e ao aproveitamento de oportunidades e ideias das diferentes áreas do conhecimento das unidades acadêmicas e do Complexo da Saúde da Universidade”. O setor consiste em uma iniciativa da UERJ e conta com programas de pós-graduação *stricto sensu*, cursos e eventos no assunto impressão 3D [8].
2. Centro de Tecnologia da Informação Renato Archer (CTI): instituição do Ministério da Ciência e Tecnologia do Brasil, localizada em Campinas, foi um dos primeiros setores a utilizar a tecnologia na saúde, imprimindo peças cirúrgicas para estudo prévio ao procedimento, já tendo auxiliado em mais de 3000 cirurgias [9].

Assim como a disciplina de Telemedicina da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP) e o Laboratório de Bioengenharia do Instituto do Coração (InCor) da FMUSP, os quais desenvolvem modelos anatômicos para estudo e realização de cirurgias.

Já no setor privado, ainda carece de investimentos, sendo observadas poucas iniciativas nesse ramo. Entretanto, vale ressaltar a iniciativa da startup TissueLabs que pretende produzir tecidos humanos ou similares para desenvolver órgãos transplantáveis, e a Fix It, que desenvolve órteses impressas em 3D respeitando as particularidades de cada paciente.

Aplicações da Modelagem 3D para modelos de negócios na saúde

Há diversas aplicações da modelagem 3D na criação de modelos de negócios. Tratando o tema de maneira principalmente voltada para vertente de desenvolvimento de produtos e soluções, sugerem-se os possíveis empregos da tecnologia de forma a povoar o mercado brasileiro:

Planejamento de cirurgias

Com a capacidade de analisar os detalhes, a modelagem em 3D pode proporcionar maior precisão nos procedimentos complexos, adicionando eficiência ao processo. Os exemplos mais notáveis dessa questão são:

- 1.As cirurgias craniofaciais e maxilofaciais, ao auxiliar na análise espacial e avaliar melhor ponto para incisão óssea.
- 2.Cirurgias cardiovasculares: auxilia na correção de defeitos congênitos e nas cirurgias cardíacas mais complexas, principalmente em doenças raras em que a anatomia cardíaca se distorce de maneira única.
- 3.Ortopedia: a modelagem 3D tem capacidade de planejar substituições articulares e correções de deformidades ósseas, auxiliando na prevenção de complicações e ajustando estratégias a serem empregadas no bloco cirúrgico.

Produção de órteses e próteses personalizadas

Com a capacidade de analisar anatomias únicas e oferecer distorções angulares bastante específicas, as soluções sob medida nesse campo parecem ser mais eficientes no ajuste às necessidades específicas de cada caso, principalmente em próteses funcionais de membros amputados, órteses personalizadas e em processos de reabilitação.

Educação e treinamento médico

Devido à capacidade de visualização estrutural tridimensional de estruturas anatômicas complexas, a modelagem 3D apresenta largo espectro de possibilidade de utilização nesse campo, principalmente por meio de modelos anatômicos realísticos, os quais oferecem experiência tátil e visual bastante acuradas facilitando a compreensão anatômica. Existem diversas empresas trabalhando nessa seara em território nacional.

Pesquisa e desenvolvimento

A modelagem 3D vem sendo parte essencial, conforme relatado acima, de diversas pesquisas biomédicas ao redor do globo. A bioimpressão de tecidos, a qual tem capacidade de gerar tecidos e órgãos que podem vir a ser utilizados em transplantes, agindo de maneira funcional; o desenvolvimento de dispositivos médicos e medicamentos, principalmente para condições raras.

A implementação de soluções nesse contexto ainda é uma área pouco explorada no Brasil, tendo espaço para inserção da iniciativa privada e pública [10]. No entanto, há desafios quanto à sua implementação, o que será discutido a seguir.

Desafios e Oportunidades

Entrando na discussão sobre a temática dos desafios enfrentados pelo mercado de modelagem 3D em saúde, há diversos fatores que podem atrasar o seu crescimento, como:

1. As rigorosas diretrizes de controle de segurança, qualidade e eficácia as quais devem ser submetido esses dispositivos impressos: um exemplo é o *modus operandi* do FDA (*Food and Drug Administration*), o qual requer realização de testes minuciosos e cautelosos, principalmente para impressões complexas (ex. dispositivos para uso em transplantes), quando comparados a impressões de baixa complexidade (ex. próteses dentárias), as quais são aceitas mais rapidamente.
2. Preocupações sociais e éticas relacionadas aos produtos 3D impressos: a utilização de biomateriais e células vivas nas impressões que posteriormente irão servir de tratamento para um paciente abrem um leque para questões de biossegurança. Por exemplo: o código genético presente naquelas células pode gerar alguma doença no receptor daquele material?
3. Formulação de regras específicas para cuidados nos modos de descarte dos resíduos utilizados durante sua impressão de que muitas vezes não são levados em consideração.

Além do produto desenvolvido em si, merece destaque o fato de que haverá a necessidade de treinamento e capacitação de mão de obra qualificada para trabalhar no setor, o que será discutido em maior detalhe a seguir.

Formação e Capacitação de Profissionais

Levando-se em consideração a questão da importância da segurança e pleno emprego dos dispositivos impressos, há necessidade da busca por profissionais que entendem de toda abrangência desse processo, ou seja, há necessidade de um preparatório por meio de cursos teóricos e práticos disponibilizados para esses profissionais da saúde, preferencialmente com cunho translacional e multiprofissional, que possuem interesse em aprimorar seus conhecimentos nessa área ou até mesmo, em uma segunda questão, estarem aptos para seguir carreira dentro desse mercado, trabalhando na área de *design* e impressão 3D em saúde. Vale ressaltar o emprego de formação para:

1. *Designers*: profissionais desse setor que saibam trabalhar com *biodesign* e que tenham plena capacidade de operar softwares necessários para o processo.
 2. Engenheiros: a avaliação da resistência dos materiais empregados e as implicações do meio em que estarão inseridos faz com que a função de engenheiros seja necessária, principalmente, quando dito o emprego de próteses ósseas e dentárias.
 3. Médicos: para ajustar a realidade da peça impressa ao paciente, realizar os procedimentos e lidar com as complicações do emprego desse material no corpo humano.
 4. Fisioterapeutas: para reabilitação e ajuste da biomecânica das próteses.
 5. Desenvolvedores de softwares ou programadores: para criação de plataformas digitais que consigam realizar as necessidades de planejamento e execução inerentes ao processo.
- Além de diversos outros profissionais de setores que serão impactados no emprego dessa tecnologia, os quais serão conhecidos no decorrer do processo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dessa forma, a partir da promissora realidade, cabe destacar que a ideia de uma medicina cada vez mais personalizada e individualizada tem se desenhado com o uso das tecnologias de modelagem e impressão 3D.

Adicionalmente, é essencial reconhecer as vastas possibilidades de aplicação na área da saúde que emergiram com a integração dessas tecnologias e com a democratização das ferramentas de inteligência artificial.

Aumentar as chances de sucesso em uma cirurgia complexa, a partir de um molde, significa dar mais oportunidades para que bons cirurgiões obtenham êxito. Garantir que um aluno em formação vivencie realidades práticas ainda mais cedo, sem oferecer risco às pessoas, auxilia no desenvolvimento de segurança. Oferecer conforto, qualidade de vida e satisfação aos pacientes que necessitam dessa técnica, é o maior benefício que se pode desejar.

Percebe-se, então, favorável direcionar investimentos e pesquisas que acelerem o emprego dessa ciência em situações ainda pouco definidas. Seja essa dificuldade gerada por questões éticas que delimitem e norteiem, com precisão, não só as diretrizes de qualidade, segurança e eficácia, mas que similarmente atente aos descartes de matérias usadas na criação de novos projetos e garanta acesso democrático.

Ao considerar as possibilidades futuras, é imperativo que os indivíduos exercitem a capacidade de imaginar. Essa imaginação deve avaliar a viabilidade de transformar o que hoje parece improvável em algo possível, reconhecendo que o improvável pode ser apenas uma questão de tempo. No entanto, é crucial manter uma consciência crítica sobre as limitações impostas pela realidade atual. Dito isso, cabe destacar que os percalços vistos em solo norte-americano para autorização de testes de impressões mais complexas, parecem ser poucos comparados aos desafios da realidade brasileira. Dentre diversos pontos, destaca-se o grande número de órgãos envolvidos na aprovação de testes exigidos no Brasil. Enquanto isso, nos Estados Unidos, esse processo é centralizado no FDA o que tende a diminuir o tempo perdido com burocracias. Todavia, ainda que embrionário, e exatamente por isso, o mercado brasileiro denota ter um grande potencial de crescimento, pois mesmo com capacidades ainda poucos aproveitadas para desenvolver e fazer parte do cenário global referente ao tema, avança.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Schubert C, Langeveld MC, Donoso LA. Innovations in 3D printing: a 3D overview from optics to organs. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(2):159–161.
- [2] MarketsandMarkets. 3D Printing Medical Devices Market Size And Global Industry Forecast 2028 [Internet]. 2023 [citado 2024 Mai 18]. Disponível em: <https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/3d-printing-medical-devices-market-90799911.html>
- [3] Ventola CL. Medical Applications for 3D Printing: Current and Projected Uses. *Pharm Ther*. 2014;39(10):704-711.
- [4] Atala A, Bauer SB, Soker S, Yoo JJ, Retik AB. Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. *Lancet*. 2006 Apr 15;367(9518):1241-6. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68438-9.
- [5] Jamróz W, Szafraniec J, Kurek M, et al. 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications – Recent Achievements and Challenges. *Pharm Res*. 2018;35:176. <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2454-x>
- [6] American Hospital Association. 3 ways 3D printing is Revolutionizing Health Care: AHA [Internet]. No date [citado 2024 Mai 19]. Disponível em: <https://www.aha.org/aha-center-health-innovation-market-scan/2022-06-07-3-ways-3d-printing-revolutionizing-health-care>

- [7] Lopes Ferreira J, Ruffoni J, Marian Carvalho A. Dinâmica da difusão de inovações no contexto brasileiro. Rev Bras Inov [Internet]. 2018 Mar 14 [citado 2024 Mai 19];17(1):175-200. Disponível em: <https://periodicos.sbu.unicamp.br/ojs/index.php/rbi/article/view/8650852>
- [8] Laboratório Saúde 3D. Apresentação - Laboratório Saúde 3D [Internet]. 2022 [citado 2024 Mai 19]. Disponível em: <https://www.telessaude.uerj.br/saude3d/apresentacao/>
- [9] Santos J. Medicina impressa: os avanços que a tecnologia 3D trouxe à saúde. Veja [Internet]. 2022 Jul 28 [citado 2024 Mai 19]. Disponível em: https://veja.abril.com.br/ciencia/medicina-impressa-os-avancos-que-a-tecnologia-3d-trouxe-a-saude/#google_vignette
- [10] Kim C, Mauborgne R. A estratégia do oceano azul: como criar novos mercados e tornar a concorrência irrelevante. Rio de Janeiro: Campus-Elsevier; 2005.

PRODUÇÃO DE PRÓTESES MAMÁRIAS
EXTERNAS PERSONALIZADAS PARA
MULHERES PÓS-MASTECTOMIZADAS POR
FABRICAÇÃO DIGITAL

PRODUCTION OF CUSTOMIZED EXTERNAL
BREAST PROSTHESES FOR POST-
MASTECTOMIZED WOMEN BY DIGITAL
FABRICATION

Raquel Sudbrack da Fonte¹, Fabio Pinto da
Silva², Mariana Pohlmann^{3*}

1 - Mestre em Design pelo PGDESIGN,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
(UFRGS).

2 - Professor Associado do DEG/PGDESIGN,
UFRGS.

3 - Professora Adjunta do DEG/PGDESIGN,
UFRGS.

*Autor correspondente:
mariana.pohlmann@ufrgs.br

Palavras-chave: Neoplasias da Mama; Próteses
e Implantes; Tecnologia de Produtos.

Keywords: Breast Neoplasms; Prosthesis and
Implants; Products Technology.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tipo de câncer mais recorrente entre as mulheres no mundo e um dos tratamentos empregados é a mastectomia total ou parcial [1, 2]. A mastectomia pode ser seguida da reconstrução mamária e, apesar da lei N° 12.802/2013 garantir o direito de reconstruir a mama pelo Sistema Único de Saúde (SUS), atualmente, mais de 20 mil pacientes aguardam na fila para realizar a cirurgia de forma gratuita [3, 4]. Além disso, condições pessoais ou de saúde também interferem na decisão de realizar a reconstrução [5].

Quando a reconstrução mamária não é efetuada, as pacientes podem apresentar alterações no controle postural, que se refletem no equilíbrio estático e dinâmico, com aumento da instabilidade, bem como desconforto no pescoço e nas costas [6-10]. Ainda, as pacientes enfrentam uma série de problemas psicológicos, que envolvem depressão, ansiedade, desesperança, hostilidade e diminuição da autoestima, devido ao receio da discriminação social [11-13].

Uma alternativa segura, que pode minimizar tais prejuízos, é o uso de próteses externas, visto que não envolvem procedimentos cirúrgicos [10, 14]. Diversas próteses externas estão disponíveis no mercado, com variedade de formas, cores e tamanhos. No entanto, certas características causam efeitos indesejados que levam ao desconforto, interferindo no uso do produto [15-17]. Nesse sentido, a personalização das próteses mamárias externas pode oferecer naturalidade e desempenho de um seio real, bem como, ser escalonável sem comprometimento de sua funcionalidade [17].

Muitas das tecnologias que facilitam o design de produtos personalizados consistem em métodos e ferramentas auxiliados por computadores [18]. Assim, a impressão 3D constitui um processo que reduz tempo e custos para a produção e personalização de protótipos e, ainda, permite o uso de materiais flexíveis disponíveis no mercado [19, 20]. O potencial da impressão 3D no setor médico e de reabilitação viabiliza soluções exclusivas relativas à fabricação de órteses, próteses e tecnologias assistivas [19]. Neste caso, a digitalização 3D apresenta resultados inovadores, podendo ser usada como alternativa para aquisição do modelo virtual [21]. Outrossim, essa ferramenta se torna fundamental na fabricação de próteses personalizadas, já que permite a confecção de geometrias complexas e exclusivas que podem

resolver alguns problemas existentes nas próteses convencionais [22, 23].

Posto esse cenário, o objetivo deste estudo é utilizar a fabricação digital para produzir próteses mamárias externas personalizadas e compará-las às próteses padronizadas disponíveis comercialmente. Espera-se obter um produto com formatos mais semelhantes às mamas remanescentes de mulheres pós-mastectomizadas.

DESENVOLVIMENTO

O ponto de partida dessa pesquisa foi o levantamento mercadológico acerca de próteses mamárias externas. Essa etapa possibilitou analisar os produtos padronizados e compará-los com as próteses personalizadas desenvolvidas. A análise envolveu a aquisição da geometria 3D, verificação do volume, medida da massa e cálculo da densidade.

Para o desenvolvimento das próteses mamárias externas personalizadas, foi estabelecida uma colaboração entre o Laboratório de Design e Seleção de Materiais, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e o Núcleo Mama Moinhos, no Hospital Moinhos de Vento (HMV), em Porto Alegre, RS. O projeto foi aprovado pelos Comitês de Ética de ambas as instituições (CAAE: 42320921.2.0000.5347 e CAAE: 42320921.2.3001.5330).

De acordo com dados disponibilizados pelo hospital, no período entre janeiro de 2019 e abril 2021, foram realizados 299 procedimentos de mastectomia. Após identificar pacientes que não realizaram a cirurgia de reconstrução da mama e que utilizavam prótese mamária externa, foram selecionadas 5 participantes para o presente estudo. Com esse número de usuários, é possível encontrar 80% dos problemas de projeto [24].

Foram realizadas duas digitalizações 3D da região torácica: uma da paciente utilizando sutiã e sua prótese padronizada, para obter a forma da mama remanescente; e outra com a paciente despida, para obter o formato da região da mama removida. O procedimento de digitalização 3D foi realizado com base em [25] e o equipamento utilizado foi o scanner 3D portátil de luz estruturada Artec Eva.

Após a digitalização 3D, avançou-se para o processamento dos dados e reconstrução de superfícies baseadas na nuvem de pontos gerada, eliminação de erros e imperfeições na malha e conversão em um modelo CAD. Para esse processo, foram utilizados os softwares ArtecStudio Professional e o Geomagic Studio.

Baseado na geometria dos protótipos personalizados, a técnica de fabricação empregada foi a impressão 3D dos moldes. Foram utilizados filamentos de poliácido láctico (PLA) nas impressoras Creality Ender-3 e Creality CR-200B, cujo funcionamento se dá por filamento fundido (FFF). Após a finalização dos moldes, as próteses foram produzidas com o Elastômero de silicone de platina da Ecoflex 00-10, na cor branca translúcida.

Avaliação de próteses padronizadas

Com o levantamento mercadológico, foram selecionados 04 modelos de próteses mamárias externas padronizadas: prótese de espuma de poliuretano (PU); prótese de silicone com cor e em formato gota; prótese de silicone com cor e formato triangular; e prótese de silicone translúcido em formato de gota (Figura 1).

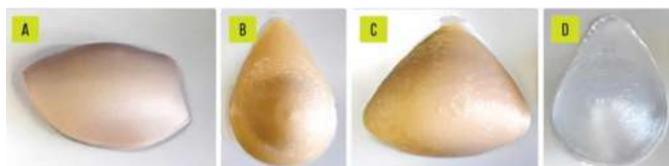


FIGURA 1 - Modelos de próteses padronizadas selecionadas. A) Espuma de PU; B) Silicone em forma de gota; C) Silicone em forma triangular; D) Silicone translúcido.

Para a aquisição da geometria, cada prótese mamária externa teve suas partes anterior e posterior digitalizadas em 3D. Os dados obtidos foram processados e unidos digitalmente originando, assim, um modelo volumétrico completo (Figura 2).

A seguir, as próteses mamárias externas tiveram sua massa medida em balança analítica com precisão de 0,1 μg . Com os valores da massa e do volume - o qual foi obtido com os modelos digitais - foi calculada a densidade aparente de cada prótese (Quadro 1).

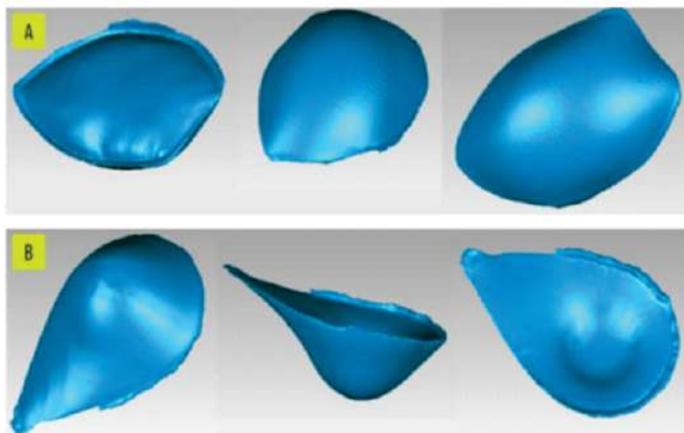


FIGURA 2. Modelos digitais das próteses padronizadas. A) Espuma de PU; B) Silicone em forma de gota; C) Silicone em forma triangular; D) Silicone translúcido.

Quadro 1: Medidas de massa, volume e densidade aparente das próteses padronizadas.

Modelo de prótese	Massa (g)	Volume (cm ³)	Densidade (g/cm ³)
Espuma de PU	20	332	0,061
Silicone cor gota	316	366	0,863
Silicone cor triangular	381	417	0,915
Silicone cor translúcido	350	357	0,980

Como era esperado, a prótese de espuma de PU possui uma densidade aparente muito inferior às de silicone. Entretanto, apesar de se tratar do mesmo material, conforme especificações dos fabricantes, as próteses de silicone também apresentaram valores divergentes.

Digitalização 3D das participantes

Durante a digitalização 3D, as participantes estavam em postura ereta com as mãos sobre os quadris [25] com exceção de uma delas que tinha limitações para caminhar e manter-se em pé. Neste caso, ela foi posicionada sentada em uma cadeira, ereta e com os braços para trás. Após o processamento dos dados adquiridos pela digitalização 3D, os modelos digitais foram nomeados para cada paciente (Figura 3A-E).

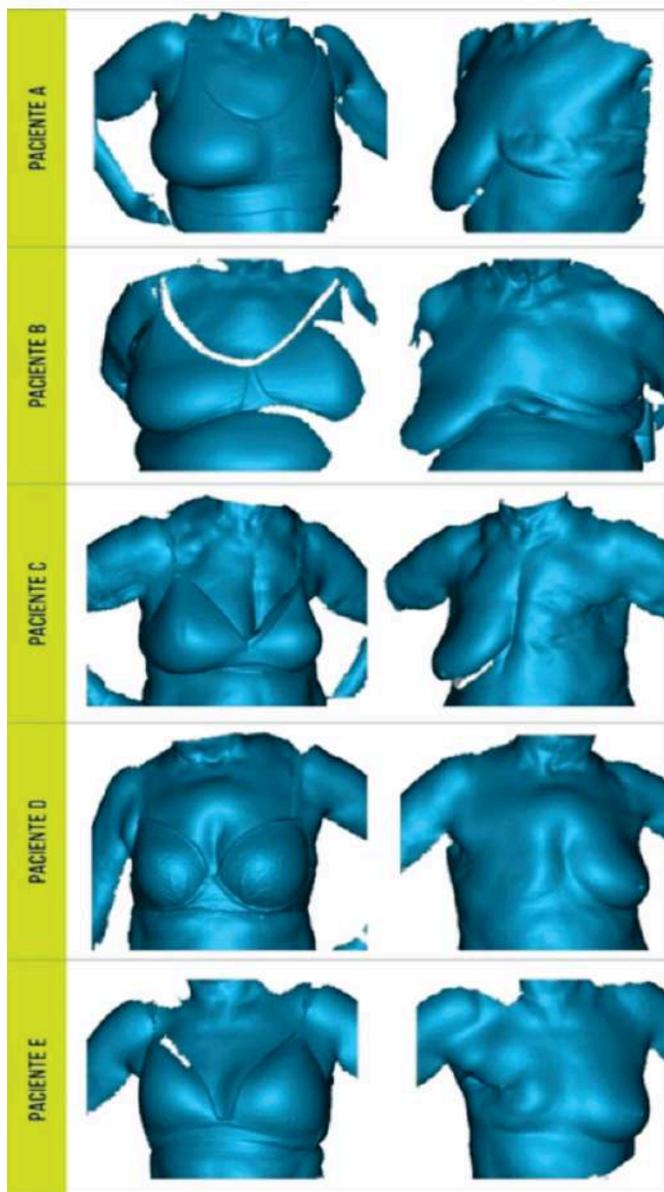


FIGURA 3. Digitalizações 3D das pacientes com e sem sutiã

Assim como relatado por [26], nesta pesquisa também houve dificuldade em capturar a estrutura anatômica completa e real da mama. Durante as digitalizações foi gerada uma sombra pelo próprio volume dos seios na parte inferior e pela distância entre a alça do sutiã e o peito da paciente, que ocorre quando a alça não encosta na pele, dificultando a obtenção completa da malha. Apesar disso, a captura digital das mamas foi suficiente para o avanço das próximas etapas.

As malhas suavizadas com e sem sutiã foram importadas em um arquivo único no Geomagic Studio para cada paciente. A malha com sutiã foi duplicada e espelhada horizontalmente, sendo possível, assim, encaixar a superfície volumosa do seio remanescente (parte frontal) com a região da incisão do seio que foi retirado (parte traseira) e formar o volume desejado (Figura 4a). Depois, as duas malhas unidas (sem sutiã e com sutiã espelhada) foram recortadas com o desenho do que se esperava ser a forma da nova prótese personalizada (Figura 4b). Partiu-se de uma curva fechada, considerando o contorno do sutiã como limitante, para ser a forma da prótese, onde foi mantida a parte interna dessa curva e eliminada a parte externa (Figura 4c). Por fim, foi aplicado o comando para combinar as duas malhas, que, em seguida, foram fechadas em uma única superfície e salvas em um arquivo no formato STL (Figura 4d).

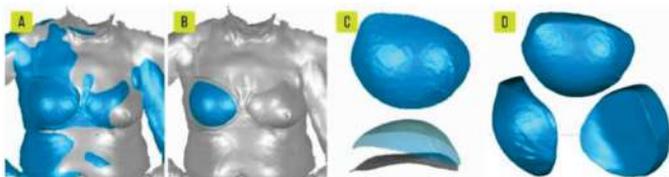


FIGURA 4. Passo-a-passo da construção digital da prótese personalizada. (a) Malha com sutiã espelhada e alinhada com a malha sem sutiã; (b) Recorte do contorno da prótese personalizada; (c) As duas malhas já recortadas no formato; (d) Malhas fechadas em uma única superfície.

A última etapa, antes da produção do molde, foi realizada no software Blender 3.0. Este recurso foi utilizado para esculpir o modelo de forma a suavizar ainda mais a superfície, diminuir a quantidade de polígonos e os pontos da malha, tirar todos os defeitos visíveis e melhorar o formato da prótese com o detalhamento de um contorno mais definido. Após o tratamento, os arquivos foram salvos novamente em STL. A Figura 5 apresenta os modelos digitais das próteses esculpidas e finalizadas em três ângulos diferentes.

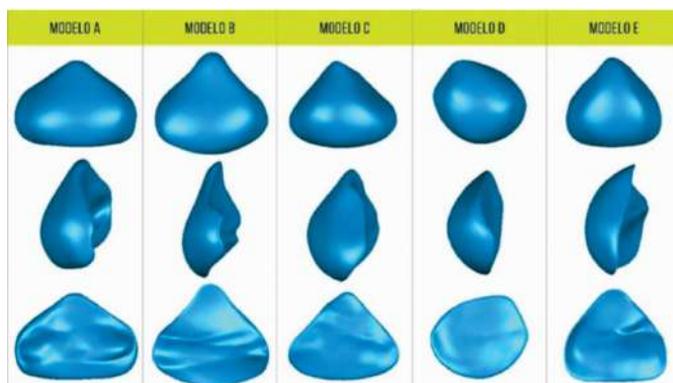


FIGURA 5. Modelos digitais das próteses personalizadas.

Apesar da digitalização da mama remanescente e da região da incisão permitir, de forma prática, a confecção do volume das próteses a partir das superfícies obtidas, o maior obstáculo nesta etapa foi desenhar à mão livre o contorno das próteses. O sutiã foi utilizado como um parâmetro importante para delimitar a curva de corte, com a intenção de que o tamanho e a forma da prótese se acomodassem dentro dos sutiãs ou tops utilizados pelas pacientes, sem necessitar de alguma vestimenta especial para este fim. No entanto, cada mulher possui um formato distinto de corpo/seio e cada incisão é diferente uma da outra, o que torna o método de desenvolvimento da prótese bastante intuitivo e artesanal, variando de acordo com a percepção de quem está fazendo.

Além do mais, houve dificuldade na elaboração dos contornos de acabamento do volume para que a prótese fosse afinando gradativamente até a borda e, assim, não resultar uma em estética grosseira e causar sensação de desconforto na paciente. Outra consideração importante a ser ressaltada é a influência que a postura da paciente e o tipo de sutiã utilizado durante o processo de digitalização tem na malha resultante. O formato do seio se molda com o modelo de sutiã usado e se modifica com a postura no momento da captura, o que pode alterar a malha final e, conseqüentemente, o formato da prótese desenvolvida.

Teste preliminar de produção dos moldes

Para o primeiro teste de produção das próteses, o Modelo A foi impresso em 3D, coberto com massa acrílica e lixado. Com base na peça impressa, foi feita a construção do molde em gesso (Figura 6) onde o silicone seria vazado, resultando, então, no protótipo. Entretanto, no período entre a digitalização e a finalização do molde, a Paciente A agendou a cirurgia de redução de mama, o que inviabilizaria a comparação com o protótipo do seio já digitalizado, logo, não foi possível vazar o silicone em tempo de validá-lo. A partir disso, constatou-se que este processo de fabricação era mais demorado e muito artesanal, exigindo habilidades e conhecimentos artísticos, tornando-o mais difícil de ser reproduzido. Posto isto, partiu-se para a técnica de impressão 3D

dos moldes digitais para facilitar a reprodução desta metodologia.



FIGURA 6. Etapas da produção do molde de gesso para a Paciente A. (a) Confeção da base com argila; (b) Construção da caixa para vaziar o gesso; (c) Duas partes do molde finalizadas; (d) Molde de gesso fechado.

Produção de moldes digitais

Para criar o molde digital, primeiramente, foi utilizado o software paramétrico SolidWorks 2018. O molde feito para o Modelo B teve como início a construção de um bloco sólido e, em seguida, o volume da prótese foi subtraído de sua parte interna. Devido às limitações do software, a divisão do molde, que viabiliza a extração da prótese, foi feita por uma superfície plana. Além disso, devido às limitações de área de impressão do equipamento, foi preciso dividir o molde em mais duas partes.

Com a finalização do Molde Digital B, percebeu-se que a superfície plana de divisão deixaria o molde com alguns ângulos negativos e isso poderia dificultar a retirada da prótese. Por consequência, constatou-se a necessidade de utilização de outro software que possibilitasse a separação das partes por uma superfície que acompanhasse o contorno da prótese.

Para a criação dos Moldes Digitais dos Modelos C, D e E (Figura 7), foi utilizado o software Rhinoceros 7 e o procedimento de modelagem foi semelhante ao utilizado anteriormente. Esse software possibilita determinar linhas de partição que usam gráficos para analisar o ângulo de extração ideal. A partir dessas linhas, as superfícies de partição foram geradas com o comando de offset da curva (Ribbon Offset).

Ao todo, foram produzidos 01 molde com superfície de partição plana (B) e 03 moldes com superfícies de partição sinuosa (C, D e E), conforme exhibe a Figura 7. Por fim, todos os arquivos foram convertidos para STL e os modelos foram preparados para a fabricação.

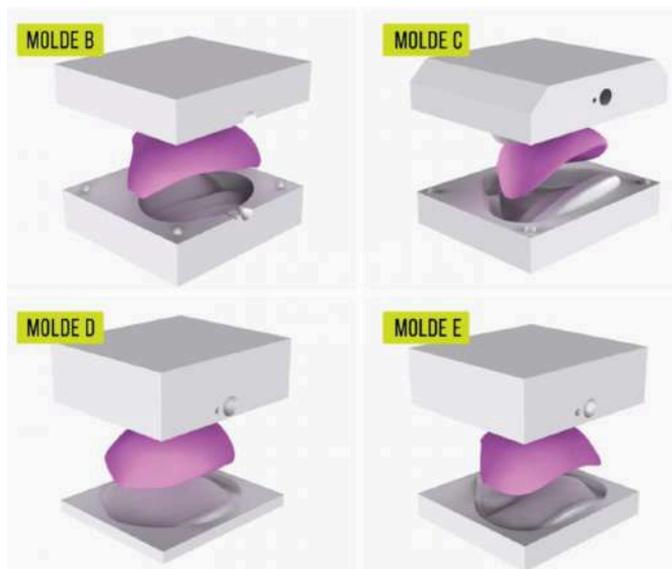


FIGURA 7. Moldes digitais com diferentes superfícies de partição.

Impressão 3D dos moldes

Antes de imprimir o molde em escala real, foi realizada a impressão do molde B em escala reduzida (1:6) para testar as configurações da impressão 3D, as orientações de uso e o comportamento do silicone durante o vazamento. Foi constatada a necessidade de ampliar a abertura para verter o material, bem como a adição de pinos de encaixe entre as partes. Após o término da impressão 3D e fixação entre as partes, as cavidades dos moldes foram recobertas com massa acrílica e lixadas manualmente a fim de suavizar a superfície (Figura 8).

É importante mencionar que a orientação de impressão influencia no processo, pois pode minimizar a quantidade de suporte e melhorar o acabamento das superfícies. Se há furos na peça, o preenchimento deve dar suporte para as camadas que o constituem, considerando seu formato, sentido e porcentagem.



FIGURA 8. Moldes B, C, D e E impressos e com acabamento.

Vazamento do silicone nos moldes

Previamente ao vazamento do silicone, foi aplicado desmoldante spray de silicone (Redelub, marca Redelease) e, então, as partes dos moldes foram encaixadas e imobilizadas com fita adesiva. A seguir, com auxílio de uma bisnaga com bico direcionador, o silicone Ecoflex (dureza Shore 00 10, na proporção de 50% de cada parte) foi depositado nos moldes. Mesmo com o desmoldante, houve dificuldade para extrair as próteses (Figura 9) devido a sua aderência à cavidade do molde.

É importante mencionar que a orientação de impressão influencia no processo, pois pode minimizar a quantidade de suporte e melhorar o acabamento das superfícies. Se há furos na peça, o preenchimento deve dar suporte para as camadas que o constituem, considerando seu formato, sentido e porcentagem.

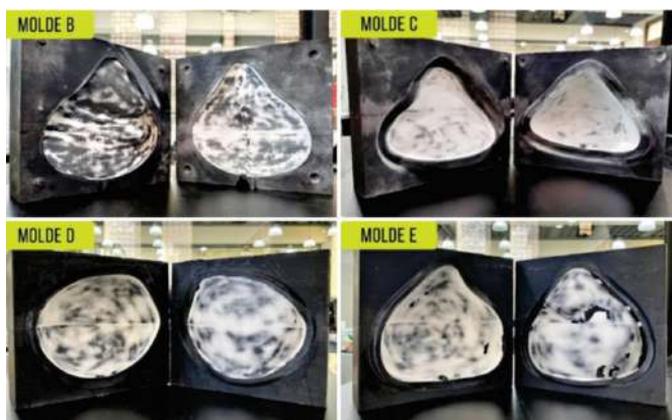


FIGURA 8. Moldes B, C, D e E impressos e com acabamento.

Vazamento do silicone nos moldes

Previamente ao vazamento do silicone, foi aplicado desmoldante spray de silicone (Redelub, marca Redelease) e, então, as partes dos moldes foram encaixadas e imobilizadas com fita adesiva. A seguir, com auxílio de uma bisnaga com bico direcionador, o silicone Ecoflex (dureza Shore 00 10, na proporção de 50% de cada parte) foi depositado nos moldes. Mesmo com o desmoldante, houve dificuldade para extrair as próteses (Figura 9) devido a sua aderência à cavidade do molde.



FIGURA 9. Protótipos B, C, D e E.

O comportamento do silicone pode variar bastante de acordo com a marca, as propriedades e a mistura feita por quem manipula o material. Por essa razão, o processo de moldagem das próteses se prolongou mais do que o esperado. O tipo de silicone, o tempo de cura da mistura, a viscosidade do material e o diâmetro do furo de entrada para o vazamento foram fatores determinantes para o método de produção das próteses.

Avaliação comparativa dos modelos

Com a finalização dos protótipos, as próteses personalizadas foram comparadas com as próteses padronizadas. Identificou-se que as próteses personalizadas têm uma variação de formato muito mais acentuada e particular para cada modelo, justamente por ser adaptada ao corpo de cada paciente. Ao passo que, as próteses padronizadas mantêm um formato que varia apenas entre os modelos gota e triangular.

A região interna (parte posterior) dos modelos padronizados é composta por uma superfície plana ou côncava, o que compromete o contato direto com a região da incisão e pode causar o deslocamento relatado nas entrevistas. Ao passo que, nas próteses personalizadas, essa superfície é conformada de acordo com cada paciente, contendo detalhes importantes da área da incisão, que permite se acomodar mais acertadamente ao tórax.

Também, notou-se que as bordas das próteses personalizadas ficaram mais grossas, com aspecto de acabamento mais abrupto do volume, diferentemente das padronizadas que afinam gradativamente delimitando bem seu contorno. Por essa razão e pelo próprio formato resultante da modelagem digital, as próteses personalizadas ficaram mais volumosas e mais largas que as padronizadas, que possuem largura reduzida e/ou formato mais arredondado.

Assim como as padronizadas, as próteses personalizadas também tiveram massa e volume medidos e densidade aparente calculada (Quadro 2). A pequena diferença encontrada no valor da densidade está dentro de um erro tolerável, próximo a 1,4%, por se tratar do mesmo material. Em comparação com as próteses padronizadas, observa-se que as próteses personalizadas possuem massa mais elevada, devido ao maior volume e densidade.

As próteses D e E apresentam volumes similares ao modelo triangular das próteses comerciais, enquanto B e C apresentam volume acima da média de mercado. Acredita-se que essa variação decorre da personalização, que atende ao formato do corpo das pacientes.

Quadro 2: Medidas de massa, volume e densidade aparente das próteses personalizadas.

Modelo de prótese	Massa (g)	Volume (cm ³)	Densidade (g/cm ³)
Prótese B	650	613	1,060
Prótese C	562	538	1,045
Prótese D	438	419	1,045
Prótese E	435	416	1,046

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados alcançados permitiram analisar as próteses mamárias externas padronizadas e as personalizadas desenvolvidas neste estudo. Dessa forma, observou-se as diferenças de volume e de formato entre os modelos comerciais e os protótipos produzidos, por meio das avaliações comparativas com valores e informações técnicas e de experiência com usuárias. O método utilizado no estudo pode facilitar a obtenção do segmento corporal desejado em 3D e agilizar a construção de modelos anatômicos para a fabricação de próteses apropriadas a cada paciente. Conforme complementa [27], este processo de fabricação favorece a produção de próteses sob medida, uma vez que utiliza novos materiais, desenvolve projetos personalizados e realiza testes virtuais.

O processo de produção das próteses personalizadas foi bastante longo e complexo. Os desafios foram encontrados em todas as etapas, digitalização 3D, modelagem digital da prótese, impressão 3D e vazamento do silicone. É importante ressaltar que cada tecnologia, software e material utilizado ao longo do processo trouxe muito conhecimento e exigiu pesquisa e busca por informações. As tecnologias 3D foram essenciais na obtenção e gerenciamento de dados e execução de experimentos para dar seguimento na pesquisa e produzir as próteses personalizadas com maior precisão e possibilidade de reprodução.

Na digitalização 3D, assimilou-se a complexidade de digitalizar o corpo humano, já que é improvável se manter na mesma posição por muito tempo e, mais ainda, reproduzi-la de forma exata em outro momento. Isso pode interferir nos resultados obtidos em termos de comparação. Na modelagem digital o desafio foi o processo ser muito manual e intuitivo, sem uso de técnicas mais precisas para serem reproduzidas por qualquer pessoa. No caso da impressão 3D, os resultados podem variar muito com o tipo de equipamento, o material do filamento escolhido e as configurações programadas.

O processo pode ser lento, dependendo de como as peças são planejadas, contudo é uma técnica que garante maior precisão dos moldes e viabilidade de produção em escala personalizada. Para o vazamento do silicone, foram necessários muitos testes e manipulação do material para compreender melhor seu comportamento e ter mais controle do resultado pretendido. Ainda assim, considera-se que o material utilizado neste estudo contém características que não favorecem o uso contínuo e diário das próteses, uma vez que ele poderia ser mais leve e mais macio.

O principal ganho do estudo com o método utilizado foi o desenvolvimento da região interna da prótese personalizada, que compreendeu a digitalização 3D tanto do volume do seio (paciente com sutiã) quanto da região da incisão (paciente sem sutiã).

O uso dessas duas malhas para a composição da prótese, tende a acomodar melhor a prótese em seu tórax, justamente por ser adaptada ao corpo. Também a forma externa da prótese é mais similar à mama remanescente das pacientes, o que pode trazer benefícios estéticos. Assim, a continuidade no desenvolvimento das próteses mamárias externas personalizadas, potencialmente, pode trazer melhoria tanto no conforto, quanto em aspectos psicológicos da paciente e, em última análise, contribuir para o bem-estar das mulheres pós-mastectomizadas.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o Núcleo Mama do Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS. Este trabalho contou com o apoio da CAPES e do CNPq (processo 427376/2018-1).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Inca (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva) [Internet]. Câncer de mama [acesso em 12 jun. 2024]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>
- [2] Who (World Health Organization) [Internet]. Cancer [acesso em 21 dez 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/cancer>
- [3] Brasil [Internet]. 26/04 – Sancionada Lei que obriga cirurgia reparadora de câncer de mama [acesso em 12 jun. 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/mdh/pt-br/navegue-por-temas/politicas-para-mulheres/arquivo/area-imprensa/ultimas_noticias/2013/04/26-04-sancionada-lei-que-obriga-cirurgia-reparadora-de-cancer-de-mama
- [4] Femama (Federação Brasileira de Instituições Filantrópicas de Apoio à Saúde da Mama) [Internet]. Projeto de lei prevê maior divulgação do direito de reconstrução mamária pelo SUS [Acesso em: 12 jun. 2024]. Disponível em: <https://femama.org.br/site/noticias-recentes/projeto-de-lei-preve-maior-divulgacao-do-direito-de-reconstrucao-mamaria-pelo-sus/>
- [5] Postolică, R et al. Patients choose against reconstruction after mastectomy for breast cancer. Do women disregard the quality of their future life? Revista Română de Bioetică. 2013; 4(11):21-30.

- [6] Ciesla S, Polom K. The effect of immediate breast reconstruction with Becker-25 prosthesis on the preservation of proper body posture in patients after mastectomy. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2010; 36:625–31.
- [7] Ciesla S, Bąk M. The effect of breast reconstruction on maintaining a proper body posture in patients after mastectomy. *Breast Reconstruction-Current Techniques.* 2012; 4:83- 102.
- [8] Patel G et al. Black and South Asian women's experiences of breast cancer: A qualitative study. *Divers. Equal. Health Care J.* 2014; 11:135–49.
- [9] Hojan K, Manikowska F. Can an External Breast Prosthesis Influences on Biomechanics of Trunk During Functional Movements? *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 2017; 10(98):e38.
- [10] Perez CS et al. Adaptação a prótese mamária externa na mulher mastectomizada: equilíbrio estático e dinâmico. *Proceedings of V Congresso Brasileiro de Eletromiografia e Cinesiologia e X Simpósio de Engenharia Biomédica;* 2018.
- [11] Rabinowitz B. Psychosocial issues in breast cancer. *Obstetrics and gynecology clinics of North America.* 2002; 1(29):233-47.
- [12] Fernández MER et al. Psychological differences of breast cancer patients according to the type of breast surgery. *Cir. Plást.* 2010; 36:359–68.

- [13] Fitch MI et al. Perspectives of women about external breast prostheses. *Canadian Oncology Nursing Journal/Revue canadienne de soins infirmiers en oncologie*. 2012; 3(22):162-7.
- [14] Jetha ZA, Gul RB, Lalani S. Women experiences of using external breast prosthesis after mastectomy. *Asia-Pacific journal of oncology nursing*. 2017; 3(4):250-8.
- [15] Kubon TM et al. A mixed-methods cohort study to determine perceived patient benefit in providing custom breast prostheses. *Current Oncology*. 2012; 2(19):E43.
- [16] Liang YN, Xu B. Factors influencing utilization and satisfaction with external breast prosthesis in patients with mastectomy: A systematic review. *International Journal of Nursing Sciences*. 2015; 2(2):218-24.
- [17] Cruz P et al. A Biomimetic Approach for Designing a Full External Breast Prosthesis: Post-Mastectomy. *Applied Sciences*. 2018; 3(8):357.
- [18] Colombo G et al. A new design paradigm for the development of custom-fit soft sockets for lower limb prostheses. *Computers in Industry*. 2010;61:513-23.
- [19] Lunsford C et al. Innovations with 3-dimensional printing in physical medicine and rehabilitation: a review of the literature. *PM&R*. 2016; 12(8):1201-12.

- [20] OpenSource [Internet]. Design and produce 3D printed, custom breast prosthetics [Acesso em 05 mai 2020]. Disponível em: <https://opensource.com/article/17/7/3D-print-breast-prosthetic>
- [21] Haleem A, Javaid M. 3D scanning applications in medical field: A literature-based review. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2019; 2(7):199-210.
- [22] Ciobanu O, Xu W, Ciobanu G. The use of 3D scanning and rapid prototyping in medical engineering. *Fiability & Durability*, 2013.
- [23] Kumar L et al. Rapid manufacturing: classification and recent development. *International Journal of Advanced Engineering Research and Science*. 2017; 3(4).
- [24] Nielsen J, Landauer TK. A mathematical model of the finding of usability problems. In: *Proceedings of the INTERACT'93 and CHI'93 conference on Human factors in computing systems*. 1993; 206-213.
- [25] Coltman CE, Mcghee DE, Steele JR. Three-dimensional scanning in women with large, ptotic breasts: implications for bra cup sizing and design. *Ergonomics*. 2017; 3(60):439-45.

- [26] Lee HY, Hong K, Kim EA. Measurement protocol of women's nude breasts using a 3D scanning technique. *Applied Ergonomics*. 2004; 35:353-359.
- [27] Barrios-Muriel J et al. Advances in Orthotic and Prosthetic Manufacturing: A Technology Review. *Materials*. 2020; 2(13):295.

QUESTÕES ÉTICO-LEGAIS ENVOLVIDAS NA TECNOLOGIA 3D NA MEDICINA

ETHICAL AND LEGAL ISSUES REGARDING 3D TECHNOLOGY IN MEDICINE

Carina Serpa Laranjeira¹, Edgar Allarcon Novillo²,
Alexandra Monteiro^{3*}

1 - Advogada. Aluna bolsista de extensão, Programa de Extensão em Telessaúde e Saúde Digital. Aluna no curso de graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

2 - Médico especialista em Radiologia e Diagnóstico por Imagem. Mestrando em Telessaúde e Saúde Digital, Programa de Pós-graduação em Telessaúde e Saúde Digital, UERJ.

3 - Professora Titular e Procientista, FCM/UERJ.

*Autor correspondente:
monteiroamv@gmail.com

Palavras-chave: Bioimpressão 3D; Impressão 3D; Lei Geral de Proteção de Dados; Regulação; Tecnologia 3D.

Keywords: 3D bioprinting; 3D printing; Brazilian General Data Protection Law; Regulation; 3D technology.

INTRODUÇÃO

As novas tecnologias no campo da medicina são as últimas inovações introduzidas na prática clínica. A saúde tem vivenciado uma nova era, na qual os avanços trazidos pelas tecnologias desenvolveram não apenas a compreensão a respeito das doenças, mas também o seu prognóstico. Hoje, a medicina moderna consegue diagnosticar e tratar doenças com maior precisão do que fora outrora, customizando um tratamento individual para cada paciente.

Nessa perspectiva, a tecnologia 3D se apresenta como uma grande aliada do desenvolvimento tecnológico no campo da medicina. Compreendida como um processo de “manufatura aditiva”, essa tecnologia permite a criação de complexos e customizados modelos com grande precisão, valendo-se de técnicas computacionais de reconstrução, espelhamento e inversão de modelos tridimensionais.

A impressão 3D pode ser dividida em dois subcampos principais, compreendendo as aplicações biomédicas da impressão 3D, feitas a partir de materiais tradicionais, e a bioimpressão 3D, um tipo de impressão utilizando biomateriais, como células vivas. Por meio dessa tecnologia, é possível customizar próteses, implantes, materiais para reconstrução, dentre outras. Além disso, ela também é utilizada para simular

cirurgias e treinar profissionais para situações reais, não se limitando à área cirúrgica.

No entanto, a despeito do entusiasmo envolvendo a introdução dessas tecnologias no campo da medicina, a regulamentação do setor ainda não acompanhou o ritmo das inovações. A falta de regulamentação sobre o tema e as questões ético-legais envolvidas na aplicação desses dispositivos ainda são um desafio a ser superado. O tema se torna ainda mais sensível em se tratando da bioimpressão 3D, que apresenta uma dimensão de complexidade maior devido à utilização de células vivas no processo de fabricação.

Nos Estados Unidos, por exemplo, em que pese a Agência Federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos (FDA) seja bastante rigorosa no controle da produção de novas drogas, exerce mínima fiscalização em se tratando de novas tecnologias médicas, cuja regulação ainda é precária ou quase inexistente [1]. No Brasil, a legislação se limita à proteção de dados com base na Lei Geral de Proteção de Dados, que dispõe sobre o tratamento de dados pessoais, mas ainda não há regulação específica quanto à utilização das mais diversas tecnologias da medicina moderna.

Nesse contexto, os desafios ético-legais que circundam esse tema, especificamente quanto ao uso da tecnologia 3D, perpassam questões como (i) a falta de legislação específica para regular sua utilização; (ii) novo conceito de responsabilidade médico-paciente; (iii) proteção da privacidade; (iv) armazenamento seguro dos serviços; e (v) segurança dos dados. A resolução dessas questões, embora desafiadora, se mostra imperiosa, uma vez que é necessário estabelecer os limites de segurança e eficácia dessas tecnologias [2].

Neste capítulo, será apresentada a tecnologia 3D e seus desdobramentos na área médica; questões e entraves ético-legais que vêm sendo discutidos sobre o tema; bioimpressão 3D e sua maior complexidade; desdobramentos legais sobre a bioimpressão 3D; e possíveis soluções para as questões apresentadas.

DESENVOLVIMENTO

Atualmente, muitos investimentos vêm sendo destinados às tecnologias na área da saúde, as quais se propõem a melhorar a qualidade e a segurança da medicina moderna, bem como a aperfeiçoar a eficiência ao reduzir custos de tratamento. Tais tecnologias podem aumentar a precisão das informações clínicas, reduzir o tempo de documentação de dados e de erros de prescrição, monitorar tratamentos e otimizar o uso de medicamentos.

Nesse contexto, a tecnologia 3D vem ganhando muito destaque na área médica. Esse processo de manufatura aditiva consiste na produção em camadas, em que cada material se sobrepõe ao outro de acordo com um design de modelo pré-programado, podendo ser usados tanto materiais tradicionais, quanto biomateriais, que incluem a utilização de células vivas [3].

De acordo com a literatura, há quatro áreas principais de pesquisa nesse campo, quais sejam: produção de modelos de órgãos patológicos ou lesionados para o planejamento pré-operatório; manufatura de implantes; fabricação de esqueletos biodegradáveis e impressão de tecidos e órgãos com funções vitais [1].

A partir da tecnologia 3D, é possível recriar a impressão de modelos anatômicos em uma escala real em poucas horas a partir de radiografias e tomografias computadorizadas. Essa medida, além de ser utilizada para planejamento cirúrgico com custo e tempo inferiores ao usual, é bastante útil especialmente em se tratando de cirurgias em crianças, considerando que as variações anatômicas e as menores proporções dos pacientes podem ser um grande desafio aos cirurgiões.

Além disso, a produção de um molde do órgão facilita a compreensão do paciente acerca das características de eventuais lesões e dos aspectos técnicos da intervenção clínica. Os riscos podem ser ilustrados com maior facilidade ao representar o dano no molde, facilitando ao paciente a visualização da dimensão da injúria e apresentando também uma simulação sobre os procedimentos operatórios. Com tais informações, o paciente é capaz de entender a extensão do dano sofrido, sua severidade e optar com consciência, junto ao médico, pela melhor opção de tratamento.

Essa perspectiva revolucionou o envolvimento do paciente na condução dos casos clínicos e, sobretudo, na sua resolução, já que, a partir da compreensão do caso, é possível adotar tratamentos que sejam mais confortáveis e adequados para cada indivíduo. Em adição, a consciência

dos pacientes acerca do seu quadro de saúde e dos procedimentos clínicos e cirúrgicos envolvidos no seu tratamento vem reduzindo os litígios advindos de condutas médicas, uma vez que a decisão pelo tratamento não é tomada unilateralmente pelo profissional, mas conta com a participação do paciente.

A utilização dessa tecnologia, porém, tem outro lado. A produção de modelos feitos com a impressão 3D requer informações específicas de cada paciente e fornece também modelos detalhados do organismo dos indivíduos. A precisão dessas informações, embora facilite a vida do médico e do paciente, também expõe e identifica o indivíduo, evidenciando características pessoais e particulares. Por essa razão, constitui um dado pessoal sensível, definido pela Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD).

A lei 13.706/2018, promulgada em 2018, tem como objetivo regulamentar o tratamento de dados pessoais no Brasil, explicitando os deveres dos detentores dos dados e delimitando a responsabilidade legal em caso de violação ou de vazamento das informações colhidas junto aos indivíduos. Informações relacionadas à saúde, dada a sua sensibilidade, são compreendidas como um dado pessoal sensível, nos termos da lei:

“Art. 5º Para os fins desta Lei, considera-se:

II - Dado pessoal sensível: dado pessoal sobre origem racial ou étnica, convicção religiosa, opinião política, filiação a sindicato ou a organização de caráter religioso, filosófico ou político, dado referente à saúde ou à vida sexual, dado genético ou biométrico, quando vinculado a uma pessoa natural;”

Embora sua promulgação tenha sido imperiosa, a LGPD é uma norma recente, cuja aplicação ainda vem sendo timidamente feita no país por órgãos que estão se adaptando à nova realidade de tratamento de dados. Por isso, ainda há falhas relevantes não só para o efetivo processamento de dados, mas também quanto à sua segurança. Há entraves significativos que ainda impedem a adesão efetiva dos órgãos, tais como a fragilidade de softwares e programas quanto ao ataque de hackers; altos custos de softwares de armazenamento de dados que, por vezes, não podem ser custeados, além da ausência de protocolos específicos a serem seguidos para a anonimização e para o tratamento de dados.

Especificamente em relação à tecnologia 3D, além de todas as informações sobre dados do paciente, histórico de doenças, histórico familiar, patologias e demais dados, o tratamento de imagens computadorizadas representam mais um desafio, já que demandam softwares com capacidade de armazenamento superior aos demais tendo em vista o tamanho de seus arquivos. Ademais, o tratamento desses dados ainda requer uma anonimização específica em cada imagem, o que aumenta consideravelmente a necessidade de cuidado devido à maior possibilidade de vazamento de dados.

Contudo, a realidade fática trazida pelas questões supracitadas não é abarcada pela lei. Como norma geral, a LGPD estabelece apenas diretrizes que devem ser seguidas pelos operadores dos dados pessoais, sem considerar as especificidades de cada realidade no Brasil. Por isso, faz-se imprescindível uma regulação específica que abarque o tratamento de dados na saúde, que demanda uma atenção diferenciada. A ausência de regulamentação pode trazer sérios prejuízos não só para os pacientes, mas também para os detentores dos dados pessoais no que se refere a eventual responsabilidade civil discutida em juízo.

Esse hiato regulatório é uma realidade que não engloba apenas o Brasil. De acordo com a literatura, novas tecnologias médicas têm adentrado o campo cirúrgico nos Estados Unidos, por exemplo, sem uma clara definição de quem é responsável por garantir uma introdução segura desses dispositivos. Tais dúvidas também se estendem à tecnologia 3D, que crescem quanto mais esse tipo de impressão adentra o campo da prática clínica [4].

Com relação à bioimpressão 3D, o tema é ainda mais complexo. Essa técnica consiste na impressão de tecidos a partir de células de pacientes, obtidas por biópsia ou células-tronco, e na sua inserção em estruturas para guiar a proliferação celular. Sua utilização vem sendo feita tanto na área farmacêutica, quanto na área médica, e vem ganhando cada vez mais espaço [5]. Na indústria farmacêutica, tecidos impressos pela tecnologia 3D vêm sendo utilizados para o estudo de novas drogas, reduzindo não só os testes em animais, mas também os custos relacionados.

Na área biomédica, a bioimpressão 3D ganha importância na implantação de tecidos em casos de queimaduras, por exemplo, em cirurgias maxilofaciais, cirurgias plásticas, cirurgia vascular, dentre outras. Um dos mais promissores usos dessa tecnologia diz respeito aos transplantes, já que a impressão de tecidos, e até órgãos vivos, pode mitigar o problema de falta de órgãos para transplantes.

Além disso, a bioimpressão 3D pode ir além, criando tecidos com perfeita compatibilidade entre doador e receptor e reduzindo os riscos de efeitos adversos dos transplantes.

Entretanto, essas benesses trazem grande discussão devido à complexidade da utilização da bioimpressão 3D, uma vez que, além da falta de regulamentação específica já citada, ela pode afetar a segurança e a dignidade do paciente. Por isso, dada a sensibilidade do tema, todo o processo de bioimpressão deve ser feito de modo multidisciplinar e amplo, observando-se as particularidades de cada caso. É incontroverso que essa tecnologia não possa ser utilizada livremente, sendo necessário maiores estudos sobre suas implicações, assim como análise mais detalhada a respeito das questões éticas envolvidas [6]. É preciso, por exemplo, avaliar o que pode ou não ser impresso e a partir de quais materiais, já que a utilização de células tronco aumenta o risco de crescimento de células anormais, potencializando as chances de câncer do receptor do órgão ou tecido [7]. Há, ainda, questões relacionadas à utilização de células embrionárias, permitida por alguns países, mas proibida por outros.

No Brasil, em julgamento histórico ocorrido em 2008, a utilização de células-tronco embrionárias já foi autorizada pelo Supremo Tribunal Federal para fins terapêuticos, descaracterizando o conceito de violação à dignidade da pessoa humana e à própria vida [8]. Já nos Estados Unidos, o FDA proíbe o uso de células ou tecidos produzidos a partir da bioimpressão 3D, enquanto ainda não há legislação que regule o tema. De acordo com a literatura, apenas o Japão e a Coréia do Sul promulgaram legislação específica para as terapias avançadas utilizando inovações, em que está inclusa a tecnologia 3D [1].

Outra questão ético-legal a ser debatida diz respeito a quem pode ter permissão para realizar a bioimpressão e como esse direito deve ser restrito. Considerando os baixos custos, há o risco de que essa técnica possa ser utilizada ilegalmente, como para o tráfico de órgãos e/ou para ações bioterroristas. Ademais, não há delimitação de responsabilidade civil para a utilização da bioimpressão 3D, tampouco quem deveria ser responsável por garantir a segurança de seus usuários.

Todas as questões apresentadas escancaram a necessidade de legislação nacional e internacional que imponha limites à bioimpressão 3D e que forneça diretrizes unificadas para todos os países. Hoje, a legislação atual não considera as implicações éticas da criação artificial do corpo humano e a maior limitação para o uso da terapia utilizando a impressão de células,

órgãos e tecidos em 3D é a falta de protocolos unificados com metodologias reproduzíveis e detalhadas [9].

O que se espera dos próximos anos com o crescimento dessas tecnologias é a criação de um protocolo internacional que delimite algumas premissas básicas a serem consideradas por todos os países. Tal qual o Sistema Internacional de Patentes (PCT), que auxilia na busca de proteção internacional de patentes e facilita o acesso do público a uma grande quantidade de informações técnicas relativas à propriedade intelectual, a criação de um fórum internacional que estabeleça algumas regras quanto à utilização de tecnologias na medicina é de suma importância para o avançar seguro dessa inovação [10].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme avança o sistema de saúde a partir do lançamento de novas tecnologias e dispositivos que auxiliam os procedimentos médicos, faz-se necessário levar em consideração as questões ético-legais que circundam o tema. Torna-se urgente também a promulgação de leis específicas que abarquem não só as diversas implicações advindas do uso dessas tecnologias, mas especialmente o direito dos pacientes, protegendo sua privacidade e a segurança dos seus dados.

A inserção da tecnologia 3D na área da saúde introduz uma nova era que enfrenta alguns desafios, incluindo a necessidade de regulação, a segurança dos pacientes e o custo de acesso. Para o crescimento dessa inovação, faz-se também fundamental a criação de protocolos unificados para a impressão 3D que estabeleça diretrizes para o manuseio dos dados que são disponibilizados pelos pacientes. Quanto às questões éticas relacionadas à bioimpressão 3D, é necessário que elas sejam endereçadas e positivadas antes de sua introdução rotineira na prática médica.

Proibir o uso da tecnologia 3D por medo de suas implicações representará um retrocesso no sistema de saúde, porquanto seus benefícios ainda se mostram maiores do que os possíveis malefícios. Porém, fazer uso dessa tecnologia sem regulamentá-la pode ser muito mais perigoso do que não utilizá-la, assim como restringi-la sobremaneira limitará a descoberta de novos avanços relacionados a essa técnica [11].

Portanto, para garantir que os produtos fabricados pela tecnologia 3D seguirão um processo seguro e sem danos aos pacientes, é preciso adotar padrões de uso, preparar programas de treinamento para os detentores dos dados e identificar os responsáveis por garantir o correto tratamento dessas informações sensíveis nos demais estágios de aplicação.

Por fim, é necessário que sejam consideradas as regulações dos diversos países para que seja possível criar uma rede de comunicação entre eles, aprimorando o processo regulatório e observando modelos de legislação que foram bem-sucedidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Rizzo ML, Turco S, Spina F, Costantino A, Visi G, Baronti A, Maiese A, Di Paolo M. 3D printing and 3D bioprinting technology in medicine: ethical and legal issues. *Clin Ter.* 2023;174(1):80-84.
- [2] Implicações ético-jurídicas da medicina robótica e inteligência artificial nas cirurgias e cuidados da saúde. Disponível em <https://academiamedica.com.br/blog/implicacoes-etico-juridicas-da-medicina-robotica-e-inteligencia-artificial-nas-cirurgias-e-cuidados-da-saude>. Acesso em 21/04/2024.
- [3] What is 3D bioprinting and how does bioprinting work?. Disponível em <https://www.upmbiomedicals.com/solutions/life-science/what-is-3d-bioprinting/>. Acesso em 14/04/2024
- [4] Pettersson ABV, Ballardini RM, Mimler M, Li P, Salmi M, Minssen T, Gibson I, Mäkitie A. Legal issues and underexplored data protection in medical 3D printing: A scoping review. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023;11:1102780.
- [5] Mladenovska T, Choong PF, Wallace GG, O'Connell CD. The regulatory challenge of 3D bioprinting. *Regen Med.* 2023;18(8):659-674.
- [6] Kirillova A, Bushev S, Abubakirov A, Sukikh G. Bioethical and Legal Issues in 3D Bioprinting. *Int J Bioprint.* 2020;6(3):272.

- [7] Oliveira NA, Roballo KCS, Lisboa Neto AFS, Sandini TM, Santos AC, Martins DS, Ambrosio CE. Bioimpressão e produção de mini-órgãos com células tronco. *Pesq. Vet. Bras.* 2017; 37(09). <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2017000900020>
- [8] ADI 3510-DF, Tribunal Pleno, Rel. Min. Ayres Brito, julgamento em 29/05/2008, publicação em 28/05/2010
- [9] Impressão 3D e regulamentação na saúde. Disponível em: <https://techcd.com.br/noticias/impressao-3d-e-regulamentacao-na-saude/>. Acesso em 17/04/2024.
- [10] WIPO – PCT – Sistema Internacional de Patentes. Disponível em <https://www.wipo.int/pct/pt/>
- [11] Medicina impressa: os avanços que a tecnologia 3D trouxe à saúde. Disponível em <https://veja.abril.com.br/ciencia/medicina-impressa-os-avancos-que-a-tecnologia-3d-trouxe-a-saude>. Acesso em 13/04/2024.

**TECNOLOGIAS DE VISUALIZAÇÃO
TRIDIMENSIONAL:
PARA ONDE VAMOS?**

**THREE-DIMENSIONAL VIEWING
TECHNOLOGIES:
WHERE ARE WE GOING?**

Leonardo Frajhof1*; Cícero Inacio da Silva2

1 - Professor Associado, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

2 - Professor Associado, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

*Autor correspondente:
leonardo.frajhof@gmail.com

Palavras-chave: IA; 3D; RV; RA; Avanços Tecnológicos.

Keywords: AI; 3D; VR; AR; Technological Development

INTRODUÇÃO

“A tecnologia é um modo de revelar. Isso exige que pensemos de outra maneira” (Heidegger, 1977).

Nesta pesquisa, a tecnologia é abordada como um instrumento mediador entre o homem e o mundo, produzindo linguagem. No entanto, a linguagem, por si só, não produz novos conhecimentos, mas, sim, o pensamento; a comunicação do pensamento induzido pela linguagem e, produzida pelo uso de tecnologia, é o resultado desta pesquisa.

Ao longo dos anos, a medicina se desenvolveu de forma científica, principalmente na segunda metade do século XX, e obteve resultados importantes na melhoria na saúde, de forma universal, obtendo a diminuição de taxas de mortalidade infantil e aumentando a expectativa de vida, graças a avanços tecnológicos. Esses avanços transformaram a prática clínico-cirúrgica e alavancaram o conhecimento médico, colocando a medicina em um elevado patamar científico. Muito do conhecimento clínico-cirúrgico e de suas práticas são consequências do desenvolvimento das técnicas de imagem não invasivas para o diagnóstico.

As técnicas de visualização médicas vêm transformando o conhecimento, devido à sua capacidade de definir o diagnóstico por meio de técnicas não invasivas. Ao penetrar o corpo e visualizar órgãos internos através dos orifícios anatômicos com os modernos equipamentos óticos, ou pela produção de imagens pela aquisição da estrutura corporal de forma digital e não invasiva, as tecnologias para visualização possibilitaram o estudo do corpo humano de forma tridimensional, revelando a relação anatômica entre os órgãos visualizados e permitindo um diagnóstico clínico mais preciso ou adequado.

O objetivo deste capítulo é demonstrar que as atuais técnicas não invasivas de visualização tridimensional computacional criam uma linguagem que possibilita novas formas de comunicação e faz emergir novos conhecimentos que apoiam a tomada de decisão clínica. Esses novos conhecimentos irão transformar a cultura médica.

DESENVOLVIMENTO

Novas formas de pensar resultam na produção de novos conhecimentos. Novos conhecimentos, por sua vez, têm potencial para mudar a cultura de uma área. Assim como determinadas tecnologias de visualização já mudaram as práticas médicas e provocaram mudanças revolucionárias na Medicina ao longo da história, reconhecemos que as tecnologias de visualização tridimensional já estão mudando as práticas médicas e transformarão a cultura dessa área.

Medicina baseada nas mídias computacionais: ver a realidade por meio de modelos gerados por computador

A computação transformou a imagem médica em uma especialidade que cria informação, disponibilizada em bits e conversão da informação contida em um sinal da forma analógica para a forma digital.

Houve um grande avanço na visualização tridimensional das imagens médicas com as reconstruções virtuais que os equipamentos de Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância Magnética (RM) realizam. Visualizar os órgãos e compreender suas relações espaciais foram facilitadas, pois a aquisição do conjunto de dados da imagem, nestes equipamentos, produz a informação necessária para reconstruir virtualmente

imagens que correspondem e representam anatomicamente os órgãos, como normalmente estão localizadas dentro do corpo, tornando possível revelar todos os detalhes da anatomia, sem distorcer as relações com as estruturas internas [1].

As imagens tridimensionais são de extrema importância quando intervenções terapêuticas são necessárias, pois conhecimento detalhado da estrutura e localização dos componentes passa a ser uma informação essencial para o diagnóstico e tratamento das doenças, fazendo com que a sua visualização apropriada seja relevante na tomada de decisão.

Com a computação e digitalização das imagens médicas, a interação e exploração da imagem se tornou possível, possibilitando ao médico comparar diferentes bases de dados para melhorar os parâmetros de visualização da imagem. Tornou-se um método de investigação não invasiva, baseado em dados de volumes tridimensional e digital, transformando o equipamento radiológico em um sistema digital de processamento de imagem.

Entretanto, a representação visual das reconstruções virtuais, quando apresentadas em suporte bidimensional, por mais que facilitem a localização precisa das lesões, não representa o cenário clínico com as complexas inter-relações tridimensionais das suas partes componentes [1].

Atualmente, uma nova forma de visualização é possível com os modelos impressos tridimensionais, através da manufatura aditiva, utilizados no planejamento cirúrgico de casos complexos, tendo em vista que o modelo físico, além de ser capaz de revelar as complexas inter-relações tridimensionais de suas partes componentes, possibilita ao médico interagir manualmente com os modelos tridimensionais.

A avaliação direta da anatomia na réplica impressa em 3D e sua simulação cirúrgica possibilitam a otimização da abordagem cirúrgica, um planejamento cirúrgico seguro e a replicação do procedimento com sucesso no modelo impresso. A manufatura aditiva possibilita uma melhor avaliação pré-operatória com a interação e visualização do modelo 3D, o que não é possível com as reconstruções virtuais em 2D. A comunicação e coordenação da equipe cirúrgica é facilitada, melhorando a estratégia e planejamento cirúrgico.

Com os avanços da tecnologia de informação e comunicação e o aumento computacional, uma ampla variedade de dispositivos de realidade virtual (RV) e realidade aumentada (RA) começaram a ser utilizados na medicina. Essas tecnologias fornecem uma imersão estereoscópica e tridimensional em um ambiente imersivo (RV) ou sobrepostas a um plano de fundo do mundo real (RA). As tecnologias de RV e RA se apresentam como uma forma de comunicação

entre os profissionais da saúde, equipes médicas, clínicos e pacientes, possibilitando aos médicos transpor as telas bidimensionais e entender a anatomia do órgão tridimensional de forma não invasiva, interativa e imersiva.

A RV é uma tecnologia que combina variados atributos, orientados para visualização em um ambiente virtual, e cria uma imagem realista onde o usuário experimenta de forma multissensorial o mundo virtual. Por outro lado, as sobreposições de RA geram dados sobre o mundo real, a fim de modificar, superpor, ou enriquecer a imagem no mundo real, melhorando sua apresentação espacial utilizando dispositivos móveis portáteis ou vestíveis. A RV pode ser pensada como uma substituição da realidade analógica por um ambiente virtual, enquanto a RA aprimora certos elementos do mundo real com dados de sobreposição adicionais [2]. Os arquivos gerados em TC e RM, que criam os modelos 3D para visualização e interação em RA e RV, são os mesmos utilizados para criar modelos impressos pela manufatura aditiva. A digitalização dos dados possibilita diferentes linguagens visuais.

A manipulação e a interação das imagens médicas permitem aos médicos ter o controle das imagens, modifica a forma de comunicação, para além da tela plana, interagindo por meio do tato com os objetos produzidos sinteticamente a partir da própria anatomia do paciente;

uma forma de linguagem não experimentada anteriormente, a mudança do pensamento médico em uma cultura digital, ampliando seu domínio linguístico.

RA e RV são ferramentas tecnológicas para o aprimoramento da visualização das imagens médicas, permite que o médico aprenda, sem o esforço cognitivo de construir imagens 3D a partir da visualização 2D, e possa interpretar as imagens com mais precisão.

Podemos considerar que o processamento digital da imagem, produzindo modelos físicos e virtuais personalizados, possibilita uma outra forma de utilização das habilidades cognitivas, visual e tátil, produzindo uma outra linguagem. É uma linguagem digital, uma máquina inteligente que programa a realidade e amplia nossa capacidade de aprendizado, em consonância com competências cognitivas criadas através do mundo ubíquo da computação. A linguagem é o instrumento que estrutura e legitima um novo conhecimento, construído muitas vezes de forma circular ou não linear. A tecnologia é o mediador desta transformação, instrumentaliza os meios de comunicação, criando novos conceitos, teorias, códigos e signos para disseminação dos conhecimentos compartilhados.

Inteligência Artificial para Imagens Médicas

A Inteligência artificial (IA) é um campo amplo. Uma definição simplista para IA seria defini-la como artefatos criados pelo homem, ou por outros artefatos, capazes de realizarem tarefas associadas à inteligência humana, como:

- Resolução de problema – Planejamento
- Interpretação do mundo
- Reconhecimento de imagens, sons
- Processamento de linguagem e comunicação
- Aprendizagem

Ou podemos, também, perguntar para o ChatBot o que é IA:

Inteligência Artificial (IA) se refere à capacidade de um sistema computacional para realizar tarefas que normalmente exigiriam inteligência humana. Isso inclui habilidades como aprendizado, resolução de problemas, reconhecimento de padrões, compreensão da linguagem humana e tomada de decisões. A IA abrange uma variedade de técnicas, como machine learning, redes neurais, processamento de linguagem natural e algoritmos de otimização, com o objetivo de simular certos aspectos da inteligência humana em máquinas.

No presente capítulo, estamos interessados em reconhecimento de imagens, aprendizagem e processamento de linguagem e comunicação.

Iniciamos com aprendizado de máquinas, no inglês *machine learning* (ML), e reconhecimento de imagens médicas.

Deep Learning (DL), em português aprendizagem profunda, tem sido aplicada para resolver uma série de problemas em diversas áreas, e a visão computacional é a aplicação com maior impacto sobre DL. A palavra *deep* (profunda em português) refere-se ao fato que os circuitos dos modelos de ML são organizados em várias camadas, o que significa que os caminhos computacionais de entrada de dados e sua saída necessita de vários passos, o que exige um grande poder computacional para seu processamento. Com o desenvolvimento e aplicações de DL no domínio da visualização computacional para Medicina, uma série de modelos foram criados e utilizados para visualização tridimensional das imagens médicas, aproveitando as tecnologias de DL e estabelecendo uma abordagem colaborativa, entre diversos pesquisadores, para o desenvolvimento de modelos e aplicações automatizadas.

O Projeto MONAI (*Medical Open Network for Artificial Intelligence*, <https://monai.io/index.html>) é um conjunto de modelos de código aberto, disponíveis gratuitamente, criados para acelerar a pesquisa e a colaboração clínica em imagens médicas. O objetivo é a construção de uma estrutura de software robusta que beneficie os níveis de reconstrução 3D das imagens médicas. Inicialmente foi criada pela NVIDIA e pelo King's College de Londres para formar uma comunidade colaborativa de pesquisadores de IA para o desenvolvimento e intercâmbio de modelos de IA, com o objetivo de capturar as melhores práticas de desenvolvimento para pesquisadores da área da saúde, com foco imediato em imagens médicas.

Como foi projetado para ser compatível com esforços existentes entre pesquisadores acadêmicos e empresas, facilitando a integração de vários componentes computacionais para utilizar IA na área médica, é importante ter ferramentas que cubram o fluxo de trabalho de ponta a ponta e o projeto MONAI fornece essas ferramentas para todo o fluxo de trabalho de desenvolvimento do modelo de IA médica, desde a pesquisa até a produção clínica.

A MONAI desenvolveu e implantou modelos que funcionam dentro de aplicações, como o 3D Slicer (<https://www.slicer.org>), software gratuito e de código aberto, uma ferramenta multiplataforma e personalizável para visualização, processamento, segmentação, registro e análise de imagens médicas, biomédicas e outras imagens 3D. Ao adicionar estes modelos ao 3D Slicer torna-se possível que tarefas complexas de modelagem profunda sejam facilmente intercaladas com outras tarefas do ecossistema desta ferramenta, expandindo e automatizando o 3D Slicer.

Atualmente o projeto MONAI está disponibilizando dispositivos para integrar aplicativos de IA de imagens médicas na nuvem da Amazon (AWS). Estes modelos e aplicativos de IA podem ser hospedados em um serviço totalmente gerenciado para implantar modelos de ML em escala, cuidando da configuração e do gerenciamento de instâncias para treinamento e inferência de modelos. Desta forma a MONAI disponibiliza computação de borda, *Edge computing*, onde os dados são processados na rede e próximo das fontes de dados, beneficiando os usuários com serviços mais rápidos e confiáveis, usando e distribuindo recursos em diferentes locais, permitindo que pesquisadores de IA de imagens médicas desenvolvam rapidamente, avaliem e utilizem algoritmos de DL clinicamente prontos em um ambiente abrangente e fácil de usar.

Os modelos baseados em DL têm se mostrado muito promissores na segmentação de imagens médicas devido à sua capacidade de aprender recursos intrincados de imagens e fornecer resultados de segmentação precisos em uma ampla gama de tarefas, desde a segmentação de estruturas anatômicas específicas até a identificação de regiões patológicas. No entanto, uma limitação significativa de muitos modelos atuais de segmentação de imagens médicas é a específica natureza de sua tarefa. Esta falta de generalidade representa um obstáculo substancial à aplicação mais ampla destes modelos na prática clínica [3].

O sistema (SAM) Segment Anything Model (<https://segment-anything.com>), um novo modelo de IA da Meta, é uma aplicação de segmentação rápida com generalização *zero-shot*, uma noção geral do que são os objetos e imagens desconhecidos sem a necessidade de treinamento adicional. Os *prompts* que especificam o que segmentar em uma imagem permitem uma ampla variedade de tarefas de segmentação sem a necessidade de treinamento adicional.

A Meta começou com o SAM em 2016, aplicando técnicas de DL em imagens de ressonância magnética para segmentar diferentes estruturas do cérebro. Em 2018, a Meta lança o SAM como parte de sua plataforma de análise de imagens médicas.

MedSAM é um modelo básico refinado que melhora significativamente o desempenho de segmentação do SAM em imagens médicas [3]. O MedSAM consegue realizar esse processo por meio de ajuste do SAM em um conjunto de dados, sem precedentes, com mais de um milhão de pares de imagens, cumprindo o papel de modelo básico para segmentação universal de imagens médicas.

Obter uma segmentação automatizada é uma tarefa fundamental para análise de imagens médicas, que apresenta avanços significativos devido ao advento de DL. Embora os modelos básicos, *Foundations Models* tenham sido úteis no processamento de linguagem natural e em algumas tarefas de visão computacional há algum tempo, o modelo básico desenvolvido com a segmentação de imagens, como o SAM, mostrou-se promissor como um modelo de linguagem que contempla pré-treinamento e o ajuste fino dos modelos, de propósito geral ou específico. Voltamos então à questão da linguagem.

Precisamos no momento definir o que são modelos de linguagem e sua aplicação na análise de imagens médicas. Os Modelos de Linguagem Grande (Large Language Models - LLMs), representam um salto significativo no campo da linguagem na área da saúde, abrindo um leque de possibilidades inovadoras para aprimorar a qualidade do atendimento, a pesquisa e a educação médica. LLMs são componente-chave de aplicações generativas de IA para a criação de novos conteúdos, incluindo texto, imagens, áudio, código e vídeos em resposta a instruções textuais. Existem oportunidades e desafios, através dos sistemas de IA que utilizam LLM, para desenvolvimento e integração de modelos do mundo real para além da ML. Com o domínio da tarefa do aprendizado, capturado pelas “big techs”, com custo elevado para computar dados, armazenar e treinar as redes e altos investimentos de capital, outros aspectos cognitivos foram deixados de lado e não foram incorporados nas agendas de pesquisa e desenvolvimento em IA [4]. Uma forma de diversificação da atual estratégia de aprendizado, de ampliar em massa a trajetória de aprendizado com uma necessidade cada vez maior da capacidade computacional de processamento, é desenhar modelos menores e treiná-los especificamente em *datasets* de referência médica. A empresa Google desenvolveu inicialmente o Med- PaLM com este intuito e recentemente apresentou o Med- Gemeni [5].

O Med-Gemini, um LLM personalizado, desenvolvido pela Google, é uma família de modelos multimodais especializados em medicina usando codificadores personalizados, com capacidade de integrar perfeitamente o uso de pesquisa na *web*, e que podem ser adaptados de forma eficiente para novas modalidades [5].

A DL e a aprendizagem por transferência avançaram significativamente o estado da arte no processamento de linguagem. Estes modelos de IA são consequência do desenvolvimento dos algoritmos de aprendizado. O paradigma clássico de aprendizado de máquina supervisionado é baseado no aprendizado isolado, um único modelo preditivo para uma tarefa usando um único conjunto de dados. Essa abordagem requer um grande número de exemplos de treinamento e tem melhor desempenho para tarefas bem definidas e restritas.

A aprendizagem por transferência refere-se a um conjunto de métodos que ampliam essa abordagem, aproveitando dados de domínios ou tarefas adicionais para treinar um modelo com melhores propriedades de generalização. O campo do Processamento de Linguagem Natural (PNL) testemunhou o surgimento de vários métodos e arquiteturas de aprendizagem por transferência que melhoraram significativamente o estado da arte em uma ampla gama de tarefas de PNL [6].

Essas melhorias, juntamente com a ampla disponibilidade e facilidade de integração desses métodos, têm causado um impacto semelhante ao qual vivenciamos atualmente com o ChatGPT e outras LLMs: a possibilidade de comunicação com as máquinas através da linguagem, utilizando a tecnologia como instrumento de revelação. Na medicina não será diferente, principalmente no domínio da visualização de imagens médicas.

Inteligência Artificial Generativa para Imagens Médicas

A Inteligência Artificial Generativa (IA Generativa) é um subcampo da IA centrada no desenvolvimento de máquinas capazes de criar novos conteúdos, como texto, imagens, sons e vídeos. Diferentemente da IA tradicional, que se concentra principalmente em analisar dados existentes, a IA Generativa aprende a partir de grandes volumes de dados a construir representações internas e utiliza esse conhecimento para gerar algo novo.

Com os avanços recentes na IA generativa, novas possibilidades de utilização de textos e imagens em diversas áreas, incluindo imagens médicas, foram desenvolvidas. Os modelos generativos têm um enorme potencial, porém, devido à complexidade destes modelos, a sua implementação e reprodutibilidade são extremamente trabalhosas.

Em 2017, o Google introduziu um novo tipo de algoritmo de rede neural, a arquitetura do modelo Transformer, que consegue aprender as informações contextuais de dados sequenciais, como, por exemplo, dados de séries temporais de vestíveis, vídeos, palavras textuais em linguagem escrita ou falada. As arquiteturas de transformadores tornaram-se a base dos LLMs que contém até trilhões de parâmetros, também conhecidos como *tokens*.

Introduzidos para conversão de texto em modelagem ampla textual, eles também foram, com pequenos ajustes finos e em combinação com outros algoritmos, adaptados para gerar outros tipos de dados e modalidades que implementam, por exemplo, esquemas de texto para imagem, texto para áudio e texto para vídeo. A sua aplicação para a criação de novos conteúdos tornou-os uma tecnologia disruptiva no campo da IA generativa [4].

Recentemente, no campo da IA generativa utilizando imagens médicas, foram disponibilizados em uma plataforma de código aberto e gratuita, os Modelos Generativos MONAI, que permitem que pesquisadores e desenvolvedores treinem, avaliem e implantem suas aplicações relacionadas às imagens médicas, criando facilmente modelos generativos. A plataforma reproduz de forma padronizada os dados, envolvendo diferentes arquiteturas, fornecendo modelos pré-treinados para a comunidade [7].

Qual seria a abordagem atual, com as tecnologias disponíveis, para o desenvolvimento de soluções para médicos analisarem determinados tipos de imagens médicas? Como desenvolver um sistema de IA generativa e um modelo de linguagem de última geração? Este sistema precisa ser treinado para gerar visualizações 3D avançadas com base em imagens médicas existentes, oferecendo aos médicos uma maneira mais detalhada e precisa de interpretar essas imagens.

Por outro lado, o modelo LLM seria utilizado para processar informações clínicas, discutir opções de tratamento e fornecer orientação especializada com base em dados médicos e sintomas do paciente. Essa abordagem combinada de IA generativa e LLM traria benefícios significativos, proporcionando aos profissionais médicos ferramentas mais avançadas para análise e tomada de decisões precisas, resultando em diagnósticos mais informados e tratamentos mais eficazes para os pacientes. Atualmente este tipo de modelagem é definida com Inteligência Artificial Multimodal [8].

A criação de dados sintéticos generativos na medicina

A partir dos modelos descritos até aqui, outra atividade bastante promissora é a criação de novas bases de dados sintéticos para o treinamento de sistemas de IA para detecção de padrões, ou reconhecimento de padrões amplos e complexos, também conhecidos como LLMs (cfe. descrito acima) para aplicação em sistemas destinados a oferecer apoio diagnóstico aos profissionais de saúde por meio da interpretação dos dados e posterior sugestão diagnóstica no Brasil. Atualmente, o uso de imagens obtidas a partir de exames de pacientes reais tem sido extremamente complexo, por questões regulatórias que garantem o sigilo e a proteção dos dados dos pacientes, aliadas às regulamentações que visam proteger o indivíduo do uso indiscriminado de seus dados de saúde, tendo em vista que estes dados são considerados propriedade do paciente, portanto, não são mais passíveis de utilização em ensaios clínicos sem que os pacientes tenham expressamente autorizado e, o que é mais complexo, que tenha sido dada garantia de anonimização dos dados dos pacientes cujos dados foram utilizados para treinar as máquinas de reconhecimento de padrões (também conhecidas como IAs) para aperfeiçoar o diagnóstico a partir de dados comparativos.

Uma das formas de se contornar essa questão de limitação do uso das imagens médicas para treinamento de IAs é a recente criação de dados sintéticos dedicados ao treinamento dos sistemas de predição, interpretação e apoio diagnóstico na área médica por meio das IAs. Esses sistemas obviamente perpassam os debates sobre o que vem a ser um "dado sintético", cujas objeções podem ser assim categorizadas a) a relação representacional do dado com a coisa sempre será vista como "reducionista", algo que omite o "processo" de sua construção, algo que não é a "coisa em si", que opera no campo da "metáfora"; b) uma representação de algo usualmente é interpretada como uma dualidade entre o mundo externo, o conhecido, estável, o "real" e o dado, que normalmente é uma "entidade" abstrata e que não possui "relação" com o mundo externo, mas ao final acaba por interferir na compreensão do mundo "externo"; c) o "dado", ao ser gerado, acaba por gerar sua própria "realidade", ou seja, em outras palavras, os dados deixam de ser meras descrições objetivas e passam a ser e a carregar interpretações do mundo; d) no mundo computacional, o dado é um objeto que vai além da sua característica representacional, pois inclui nele mesmo códigos computacionais para ser lido e fazer "sentido", metadados e metarepresentações sobre si, o que o torna um "modelo" normalmente falho.

De acordo com Abid e colaboradores [9], em termos de finalidades, os três principais usos de dados sintéticos são para proteger a privacidade dos indivíduos, gerar dados de treinamento para aplicações de aprendizado de máquina e melhorar conjuntos de dados existentes corrigindo vieses e aumentando-os a partir de outros dados. Além disso, os autores fornecem uma série de tipologias sobre os dados sintéticos. A primeira diz respeito ao uso dos dados algorítmicos, ou dados que simulam "redes" ou sistemas complexos, como fenômenos de estruturas das conexões sociais entre pessoas em dada localidade, banco de dados de pacotes de rede, para simulações de transmissão de dados, entre outras situações. Em termos gerais, dados algorítmicos não são considerados dados sintéticos, pois eles não buscam imitar ou substituir elementos do mundo real.

A segunda tipologia diz respeito à "imputação de dados": a imputação de dados é uma técnica estatística usada para substituir valores faltantes e evitar vieses em métodos que requerem conjuntos completos, como operações matriciais e análises de séries temporais. Essa técnica varia desde substituições simples, como usar a média da amostra, até métodos avançados de aprendizado de máquina que preservam distribuições e correlações originais.

No contexto médico, onde séries temporais completas são cruciais para avaliar tratamentos, a imputação é essencial para manter a integridade dos resultados. Dependendo das características das lacunas, técnicas como interpolação ou modelagem preditiva podem ser aplicadas para preencher esses espaços de forma eficaz.

Outra metodologia é a harmonização de dados: normalmente diferentes conjuntos de dados sobre o mesmo fenômeno frequentemente vêm agregados em diferentes categorias, o que torna necessária a sua harmonização, e.g uma matriz epidemiológica obtida a partir de uma pesquisa censitária divide a população em áreas espaciais cujos diagnósticos podem mudar ao longo dos anos devido a alterações correlacionadas às tragédias climáticas. Quando as correlações climáticas mudam, combinar dados requer algum grau de reamostragem estatística. Harmonizar dados de saúde ao longo de grandes períodos de tempo envolve fazer suposições sobre como realocar contagens entre os achados epidemiológicos que mudam.

Na área de geração de bases de dados, existe também o conjunto de dados ampliados e hibridizados: para além das tarefas de harmonização, aumentar e hibridizar conjuntos de dados envolve integrar diferentes aspectos do mesmo fenómeno a partir de múltiplas fontes. Os conjuntos de dados individuais usados neste processo podem variar significativamente em sua natureza e propósitos, e.g. muitos conjuntos de dados de achados clínicos diagnósticos globais são derivados de imagens médicas obtidas a partir de um dado conjunto padronizado e estável de equipamentos, contudo, é importante destacar que a natureza sensível das informações médicas e de características individuais dos resultados dos dados clínicos obtidos naturalmente levanta preocupações sobre a privacidade, não apenas porque as leis ligadas aos dados de saúde na quase totalidade de países exige que se proteja a confidencialidade dos pacientes, como, de forma agregada, proteja também os dados administrativos que podem ser reidentificados sob certas condições, levando à divulgação de informações pessoais sensíveis, e.g. quando apenas um indivíduo altera algum sintoma entre duas versões do mesmo conjunto de dados, a diferença entre as versões permite reconstruir a informação completa desse indivíduo.

O conceito de privacidade diferencial (PD) é uma garantia de privacidade que se mantém mesmo neste caso extremo de um único registro adicionado ou removido de um banco de dados. Essa técnica é gerada "injetando" ruído suficiente nos resultados agregados para evitar a reconstrução da "origem" do dado e, conseqüentemente, a identificação do paciente ou conjunto de pacientes em dada localidade.

Na parte de "difusão" dos dados, temos os dados de imitação, que nada mais é do que a injeção de ruído que pode garantir a privacidade diferencial (PD), mas acaba diminuindo a precisão dos dados, gerando um problema para aplicações críticas como a análise de eficácia de tratamentos médicos. Dessa forma, sistemas de análise de dados sintéticos utilizam um método diferente para produzir um conjunto de dados sem replicar registros dos dados originais. Os métodos aplicáveis envolvem modelar as distribuições e correlações de variáveis selecionadas no conjunto de dados original e, posteriormente, produzir amostras de valores previstos deste modelo, usando restrições espaciais para melhorar a precisão. Impulsionada pela necessidade de dados de treinamento e pelas restrições de privacidade de marcos regulatórios como o Regulamento Geral de Proteção de Dados (GDPR) da Europa e o Ato de Portabilidade e Responsabilidade de Seguro de Saúde (HIPAA) dos EUA, a síntese de dados para proteção de privacidade é atualmente uma necessidade

inerente a todas as áreas de pesquisa e geração de imagens médicas sintéticas, sendo que a grande maioria dos novos sistemas e métodos de geração de imagens sintéticas está estruturada em redes neurais artificiais (RNAs) e, mais especificamente, em aprendizado profundo, como uma forma alternativa e versátil para capturar as propriedades estatísticas e padrões encontrados no conjunto de dados médicos original.

Na área de reconstrução e/ou complementação de dados, existe a técnica do inpainting: essa técnica representa uma metodologia avançada para a reconstrução e complementação de informações ausentes ou corrompidas em um dataset. Amplamente aplicado no contexto de edição de imagens e visão computacional, esta técnica estende sua utilidade para o processamento de sinais de áudio e manipulação textual. O processo de inpainting envolve a identificação e seleção de uma área alvo para reconstrução, seguida pela inferência dos dados ausentes ou danificados, fundamentada nas informações provenientes das regiões contíguas. A finalidade primordial desta abordagem não se restringe à inserção de substitutos neutros, mas à geração de elementos e dados plausíveis que se fundem de forma coesa ao contexto existente, ou seja, no âmbito das aplicações sintéticas, o inpainting é empregado na restauração de imagens médicas, particularmente na reconstrução de partes ausentes

ou danificadas em dados de ressonância magnética (MRI).

Recentemente, essa técnica tem sido adotada para a produção de conjuntos de dados de treinamento integralmente sintéticos destinados a aplicações de inteligência artificial na medicina, tais como a detecção de tumores cerebrais e a classificação de patologias dermatológicas [10]. A obtenção de dados reais de MRI que ilustram tumores cerebrais apresenta desafios significativos, devido tanto a limitações regulatórias quanto à escassez de condições patológicas específicas. O inpainting de dados facilita a inserção artificial de tumores em imagens de MRI de pacientes saudáveis, assemelhando-se, em sua metodologia, a geradores de imagens de inteligência artificial como o Stable Diffusion e o Dall-E, para citar alguns dos sistemas de imagens generativas [9].

A partir dos resumos descritivos das categorias de dados sintéticos generativos criados por ferramentas de inteligência artificial, podemos observar que já existem algumas soluções comerciais que têm como objetivo, por meio da utilização de IA, resolver o problema da anonimização dos dados por meio da produção de dados (imagens médicas) sintéticos, seja por meio da criação de imagens com "inclusão de ruído", como da criação de textos que utilizam técnicas de difusão para evitar a identificação dos pacientes.

Em outros termos, aplicações do uso de imagens sintéticas para treinamento de IAs também podem ser aplicadas aos sistemas de imagens para os conhecidos "gêmeos digitais", que são imagens que focam em áreas específicas com o objetivo de observar recorrências de determinados sintomas, fazendo com que o profissional de saúde possa, ao examinar o comportamento da imagem "gêmea", determinar de maneira muito mais precisa o local no qual ele irá proceder com uma intervenção, como a colocação de uma prótese, por exemplo. A técnica do gêmeo digital serve para aumentar a segurança dos procedimentos de intervenção médica e é considerada mais segura do que as técnicas de mapeamento de área de intervenção que atualmente são utilizadas.

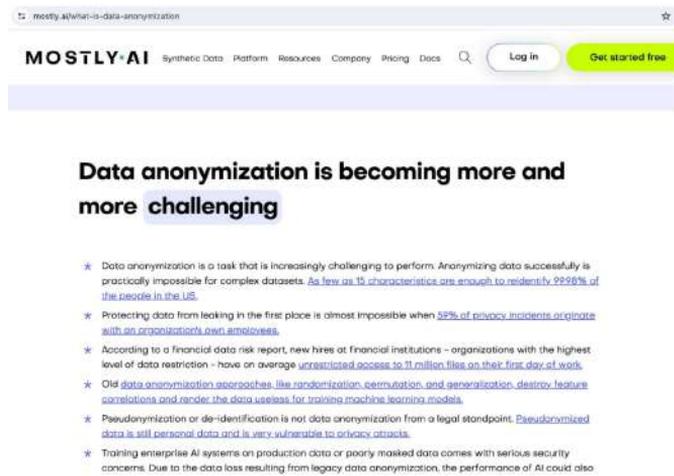


FIGURA 1: Captura de tela do site da empresa Mostly.AI, que gera dados sintéticos com o objetivo de anonimizar e proteger os proprietários dos dados.

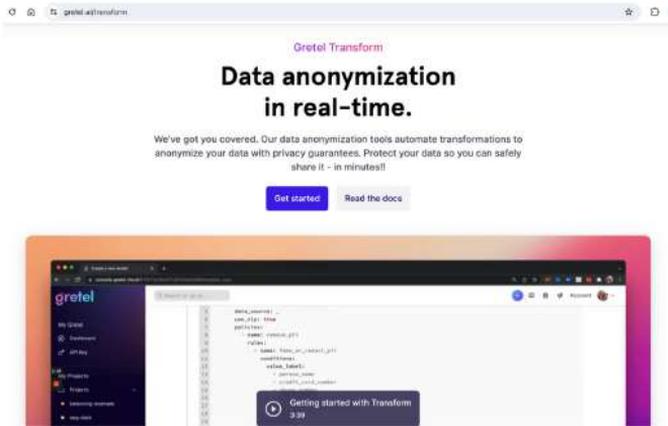


FIGURA 2: Captura de tela do site da empresa Gretel.AI, dedicada à geração de dados sintéticos e anonimização de dados.

Como podemos observar, a necessidade de se treinar sistemas de IA será cada vez mais intensa, principalmente na área de diagnóstico em saúde. A tendência é que a utilização de dados sintéticos poderá aumentar a capacidade de refinamento dos sistemas de predição de forma exponencial. Contudo, é necessário que esses dados sintéticos tomem como base determinadas variáveis que digam respeito às características de determinadas populações onde o sistema se insere, por exemplo, que ele considere a realidade geográfica, os hábitos alimentares e as peculiaridades dos tratamentos utilizados nestes locais. Nesse sentido, os dados sintéticos gerados precisam ter bases de dados originados em sua localidade.

Atualmente podemos observar que os sistemas de IA para avaliação diagnóstica em saúde no Brasil são treinados com bases de dados oriundas da Índia, China, entre outros países. Contudo, se observarmos cuidadosamente, poderão surgir discrepâncias diagnósticas nos resultados das IAs de análise de imagens que muito provavelmente serão oriundas das bases de treinamento. Por isso, é de extrema urgência que o Brasil comece a pensar em produzir seus próprios sistemas de geração de imagens médicas sintéticas para treinar as IAs que serão utilizadas na realidade do país.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Novas formas de pensar resultam na produção de novos conhecimentos. Novos conhecimentos, por sua vez, têm potencial para mudar a cultura de uma área. Assim como determinadas tecnologias de visualização já mudaram as práticas médicas e provocaram mudanças revolucionárias na Medicina ao longo da história, reconhecemos que as tecnologias de visualização tridimensional e a IA já estão mudando as práticas médicas e transformando a cultura dessa área.

Podemos considerar que uma visualização de forma tridimensional, com as imagens médicas em posição anatômica, mantendo as relações espaciais entre órgãos e vasos de forma fidedigna e correspondendo à sua posição no mundo real, ou seja, como estas estão dispostas no interior do corpo humano, ou sobreposta no mundo real, é uma informação diferenciada na área médica. Além de poderem ser visualizadas, há possibilidade de interação com as imagens, simulando a percepção tátil, e de produzir sua movimentação: tocar em órgãos segmentados, vasos e vísceras, separar estas estruturas, aumentar seu tamanho e fazer a rotação do objeto em torno de seu eixo. Há ainda a possibilidade de comando de voz para interação e visualização com um Chat de IA.

Juntos, com a IA e as LLMs, a visualização 3D representa um avanço na área da saúde, com potencial para transformar a forma como cuidamos da saúde das pessoas. Se utilizadas com todo seu potencial, de forma ética e em conformidade com a legislação para proteção de dados, causará uma revolução na forma como a medicina é praticada atualmente e será possível que a partir de um exame radiológico, os órgãos internos serem visualizados revelando sua forma anatômica e tridimensional.

Podemos considerar que uma visualização de forma tridimensional, com as imagens médicas em posição anatômica, mantendo as relações espaciais entre órgãos e vasos de forma fidedigna e correspondendo à sua posição no mundo real, ou seja, como estas estão dispostas no interior do corpo humano, ou sobreposta no mundo real, é uma informação diferenciada na área médica. Além de poderem ser visualizadas, há possibilidade de interação com as imagens, simulando a percepção táctil, e de produzir sua movimentação: tocar em órgãos segmentados, vasos e vísceras, separar estas estruturas, aumentar seu tamanho e fazer a rotação do objeto em torno de seu eixo. Há ainda a possibilidade de comando de voz para interação e visualização com um Chat de IA.

Juntos, com a IA e as LLMs, a visualização 3D representa um avanço na área da saúde, com potencial para transformar a forma como cuidamos da saúde das pessoas. Se utilizadas com todo seu potencial, de forma ética e em conformidade com a legislação para proteção de dados, causará uma revolução na forma como a medicina é praticada atualmente e será possível que a partir de um exame radiológico, os órgãos internos serem visualizados revelando sua forma anatômica e tridimensional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Mori S, Spicer DE, Anderson RH. Revisiting the anatomy of the living heart. *Circ. J.*, 2016; 80:24-33.
- [2] Cao C, Cerfolio RJ. Virtual or Augmented Reality to Enhance Surgical Education and Surgical Planning. *Thorac Surg Clin.*,2019; 29:329-337.
- [3] Ma J, et al. Segment anything in medical images. *Nature Communications*, 2024; 15.1:654.
- [4] Harrer S. Attention is not all you need: the complicated case of ethically using large language models in healthcare and medicine. *EBioMedicine*, 2023; 90.
- [5] Saab K, et al. Capabilities of Gemini Models in Medicine. *arXiv preprint arXiv:2404.18416*, 2024.
- [6] Ruder S, et al. Transfer learning in natural language processing. *Proceedings of the 2019 conference of the North American chapter of the association for computational linguistics: Tutorials*. 2019.
- [7] Pinaya WHL, et al. Generative ai for medical imaging: extending the monai framework. *arXiv preprint arXiv:2307.15208*, 2023.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Mori S, Spicer DE, Anderson RH. Revisiting the anatomy of the living heart. *Circ. J.*, 2016; 80:24-33.
- [2] Cao C, Cerfolio RJ. Virtual or Augmented Reality to Enhance Surgical Education and Surgical Planning. *Thorac Surg Clin.*,2019; 29:329-337.
- [3] Ma J, et al. Segment anything in medical images. *Nature Communications*, 2024; 15.1:654.
- [4] Harrer S. Attention is not all you need: the complicated case of ethically using large language models in healthcare and medicine. *EBioMedicine*, 2023; 90.
- [5] Saab K, et al. Capabilities of Gemini Models in Medicine. *arXiv preprint arXiv:2404.18416*, 2024.
- [6] Ruder S, et al. Transfer learning in natural language processing. *Proceedings of the 2019 conference of the North American chapter of the association for computational linguistics: Tutorials*. 2019.
- [7] Pinaya WHL, et al. Generative ai for medical imaging: extending the monai framework. *arXiv preprint arXiv:2307.15208*, 2023.

- [8] Acosta JN, et al. Multimodal biomedical AI. *Nature Medicine*, 2022; 28.9:1773- 1784.
- [9] Abid MH, Ashraf R, Mahmood T, Faisal CMN. Multi-modal medical image classification using deep residual network and genetic algorithm. *Plos One*, 2023; 18(6): e0287786.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0287786>.
- [10] Da Silva CI, et al. Parla! A proposal for a Brain-Computer Interface assistive communication software protocol to translate thought to speech for deaf, hard of hearing or individuals with severe paralysis by using brain waves signal datasets obtained from a brain implant, 2023 18th Iberian Conference on Information Systems and Technologies (CISTI), Aveiro, Portugal, 2023, pp. 1-5, doi: 10.23919/CISTI58278.2023.10211462.

POSFÁCIO

Considerando a interdisciplinaridade dentro do tema proposto para esta obra, gostaríamos de registrar os nossos agradecimentos aos revisores, abaixo relacionados, pelo importante trabalho realizado que possibilitou a finalização de um projeto que, ao mesmo tempo, viabiliza uma maior integração de diferentes grupos de pesquisa das tecnologias tridimensionais na área de saúde. Aceitaram o desafio da leitura, organização e preparo dos textos, com muito zelo e disponibilidade, face ao curto tempo e necessidades das várias agendas envolvidas na execução da proposta. Estamos certas de que essa experiência também deixa uma importante contribuição em termos de conhecimento, pela natureza dos assuntos abordados.

Aline Medeiros Saavedra
Claudia Simões Gurgel
Erika Afonso Costa Cortez Marques
Ivan Gonçalves Echternacht-Ribeiro
Karina Ribeiro da Silva Pereira
Lívia da Silva Cordeiro
Matheus da Silva Tirado
Tatiana Carvalho de Castro

Alexandra Monteiro e Norma Albarello
Editoras convidadas