

BIOIMPRESSÃO DE BIOMATERIAIS E SUA APLICABILIDADE EM CIRURGIAS VETERINÁRIAS

Júlia Rimulo Freitas^{1*} e Lucas Milagres Nogueira².

¹Discente no Curso de Medicina Veterinária – Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF – Juiz de Fora/MG – Brasil – *Contato: rimulojulia@gmail.com

²Docente do Curso de Medicina Veterinária – Centro Universitário Una – Bom Despacho/MG – Brasil

INTRODUÇÃO

Um dos principais desafios envolvidos na área cirúrgica da medicina veterinária são as limitações no uso de biomateriais, sendo a rejeição a principal problema enfrentada pelos pacientes durante a fase de recuperação pós cirúrgica¹. A incompatibilidade fisiológica do paciente pode ocorrer nos mais diversos procedimentos, majoritariamente naqueles que envolvem remoção de estruturas, reparação tecidual ou cicatrização de feridas que fazem o uso de biomateriais².

A bioimpressão de biomateriais surge como uma tecnologia com potencial de transformar a prática cirúrgica na medicina veterinária e a área de transplantes. Este avanço possibilita a criação de estruturas tridimensionais personalizadas, utilizando células e biomateriais específicos, permitindo a produção de tecidos e órgãos sob medida para cada paciente com propriedades primordiais para se obter o sucesso em transplantes e recuperação cirúrgica como maior aceitação no organismo receptor e modulação de resposta imune adequada³.

Diferentemente das impressões tradicionais que utilizam materiais inertes, a bioimpressão 3D é baseada nas biotintas que são compostas de células troncos capazes de se diferenciar e autorrenovar-se de forma direcionada ao tecido que se deseja imprimir, ou seja, há a formação de estruturas biológicas vivas e funcionais que podem substituir órgãos doentes ou danificados, minimizando as complicações imunológicas que podem levar a rejeição⁴.

A técnica vem sendo amplamente investigada na medicina humana, aproveitando-se das pesquisas prévias que se baseiam nos testes em animal, exemplo disso são os adesivos cardíacos bioimpressos em 3D testados em ratos no tratamento de infarto no miocárdio⁵. Entretanto, a abordagem em animais, majoritariamente, se restringe a fins de experimentação que servem à medicina humana, isso porque há pouca aderência da técnica em situações, nas quais o animal é visto como o paciente. Esforços recentes estão explorando o potencial dessa tecnologia na medicina veterinária e na priorização do bem-estar animal⁶. Estudos que já utilizaram dessa técnica, investigaram a reparação articular, principalmente em equinos, devido à alta prevalência desse tipo de lesão na medicina veterinária e pela baixa complexidade vascular e neurais desse tipo de tecido⁷.

Devido seus atributos, essa alternativa promissora rapidamente obteve grande ascensão na engenharia de tecidos e áreas médicas. Diante disso, o objetivo presente nesse artigo discutirá sua aplicabilidade de biomateriais bioimpressos na cirurgia veterinária e os desafios que retardam sua utilização.

MATERIAL E MÉTODOS

A metodologia utilizada nessa revisão bibliográfica se baseou em reunir e analisar a literatura existente sobre a bioimpressão e sua aplicação às cirurgias veterinárias e os aspectos regulatórios e éticos envolvidos. A busca por artigos científicos se deu através de bases de dados eletrônicas incluindo Google acadêmico, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Scopus, PubMed Central (PMC) e revistas científicas indexadas. Os critérios de inclusão foram artigos científicos que abordassem o tema na área médica e com data de publicação de até 10 anos. Foram excluídos os artigos com data de publicação maior que 10 anos e que fugiam do assunto principal discutido.

RESUMO DE TEMA

Biomateriais possuem conceitos diferentes de acordo com o autor, nesse artigo, a definição de biomaterial engloba todos os dispositivos que, quando implantados, passam a ter contato com os sistemas biológicos do indivíduo². Consequentemente, o sistema imunológico do receptor reconhece o biomaterial como um agente invasor levando a ativação de várias vias bioquímicas, configurando a resposta imune que, dependendo da sua extensão e duração, podem ser benéficas ou prejudiciais⁸.

Estudos apontam que biomateriais como enxertos, próteses, fios de sutura e curativos inadequados às particularidades anatômicas, fisiológicas e motoras de diferentes espécies, podem propiciar infecções e rejeição, oferecendo riscos à saúde do paciente⁹. Desta forma, vêm sendo investidos estudos em tecnologias, com intuito de buscar cada vez mais alternativas acessíveis e eficientes pra tornar viável a cura ou tratamento através de tecidos extrínsecos⁴.

Uma alternativa promissora é a bioimpressão em 3D de biomateriais que faz o uso de células totipotentes para imprimir tecidos específicos e mais biocompatíveis aos receptores, usados especialmente no reparo de defeitos articulares. Podem inclusive ser impressos diretamente no paciente, já no local desejado para transplante¹⁰.

O processo de bioimpressão 3D de biomateriais envolve etapas cruciais¹¹.

Modelagem computacional: Envolve a engenharia de tecidos, responsável pelo processamento de dados, planejamento da morfologia e funcionalidade do tecido desejado. A criação do modelo usa software de design com suporte computacional¹² ou ainda, importa dados de imagens médicas, como ressonância magnética e tomografia computadorizada¹³. Devido a essa etapa, é possível gerar modelos teciduais com tamanho e morfologia específicos as necessidades do paciente oferecendo-lhes maior adaptação ao bioimpresso. O modelo 3D é convertido em um arquivo de linguagem padrão pra ser lido especificamente por um tipo de bioimpressora¹⁴. Ela direcionará as deposições de camadas dos elementos biológicos, o que corresponde a etapa 3 da bioimpressão

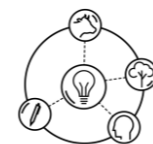
Seleção de células para preparação da biotinta: É o material que influencia a forma e a estabilidade mecânica do tecido impresso enquanto sua citocompatibilidade determina a viabilidade celular, migração, proliferação e diferenciação das células troncos que darão origem a formação de tecido subsequente. As células-tronco pluripotentes e multipotentes podem, em princípio, se diferenciar em qualquer tipo de célula no corpo, sendo as do tipo embrionárias (ESCs) derivadas da massa celular interna do blastocisto¹¹. Sua vantagem é que requerem manipulação genética mínima e possuem baixo risco de formação de tumores. O uso de biotintas demonstraram aumentar a vascularização dos tecidos bioimpressos, mas sozinhas não fornecem a resistência mecânica adequada para formar o tecido, tornando a etapa seguinte essencial¹⁴.

Deposição de biotinta: Ocorre em camadas; é a etapa que da forma ao tecido. A abordagem mais usada é a baseada em andaimes, estrutura temporária que dão suporte mecânico para a fixação e, posteriormente, proliferação celular do receptor. Assim, há a formação de um tecido ou órgão muito semelhante ao nativo. O outro tipo de abordagem não utiliza de andaimes, se baseia na impressão de tecidos que não necessitam de molde pois possuem a capacidade inata de produzir sua própria arquitetura e a do tecido circundante¹⁵.

Maturação do tecido recém impresso: Última etapa antes do tecido ser implantado, fase em que as células se organizam e se integram para formar o produto final. Feito através de biorreatores que fornecem sinais físicos e bioquímicos que reproduzem o ambiente fisiológico, para direcionar o desenvolvimento do tecido in vitro. Esses dispositivos regulam a temperatura, pH, concentração de CO₂, pressão hidrostática e tensão de cisalhamento característicos do local pretendido para o transplante¹⁶. Essas variáveis influenciam o metabolismo e o crescimento dos tecidos em desenvolvimento, e ajudam a estabelecer a função apropriada. Para o desenvolvimento da cartilagem, essa etapa se torna crucial; a pressão hidrostática estimula as células cartilaginosas a reter o fluido sinovial e aumentar a síntese de proteoglicanos e colágeno, o que ajuda a fortalecer a arquitetura circundante e a promover o desenvolvimento do tecido¹⁷. Além disso, esse microambiente direcionados também podem ajudar a corrigir a atividade celular aberrante⁸.

Na medicina veterinária, a aplicabilidade de tecidos bioimpressos tem obtido êxito nas cirurgias. Conduitos nervosos bioimpressos em 3D foram usados em cães e estruturas corneanas em coelhos demonstraram o potencial dessa tecnologia para melhorar a qualidade de vida dos animais.

XIV Colóquio Técnico Científico de Saúde Única, Ciências Agrárias e Meio Ambiente



Um estudo foi realizado utilizando a bioimpressão a base de fibroblastos limbares de coelho e células endoteliais para gerar um limbo artificial. Esse arranjo foi implantado na córnea ferida *ex vivo* de animais dessa mesma espécie e houve a proliferação e formação eficiente de um epitélio multicamadas¹¹. Já em cães, as análises foram em relação a regeneração nos nervos ulnares. Bioimpressos 3D de condutos nervoso, gerados a partir de fibroblastos dérmicos, foram implantados de cães que possuíam um defeito de 8mm dessa estrutura. Dez semanas após a cirurgia, constatou-se que os nervos fizeram a ponte entre a construção e havia um número maior de axônios mielinizados finos e maduros em relação a um grupo de controle¹¹. Ainda na área ortopédica, pesquisadores construíram e implantaram um bioimpresso no defeito túber coxal de um cavalo. A prótese promoveu um novo crescimento ósseo, representando mais uma evidência que justifica o estudo *in vivo* de bioimpressos⁴.

Outro experimento utilizou exossomos isolados de células-tronco mesenquimais (MSCs) de medula óssea bioimpressos *in situ*, ou seja, diretamente nos locais de defeitos osteocondrais em coelhos brancos. O resultado foi a redução da disfunção mitocondrial da cartilagem, atenuação da degeneração dos condrocitos além de estimular o reparo de defeitos osteocondrais. Essas descobertas ressaltam o papel da bioimpressão na orientação do desenvolvimento tecidual, na melhoria da viabilidade celular¹⁷.

Baseado nesses e em outros ensaios experimentais de sucesso, se obtém informações relevantes que corroboram para uso promissor da bioimpressão na medicina veterinária, entretanto, sua utilização ainda é significativamente maior na saúde humana¹⁵. Isso ocorre, pois a maioria dos experimentos com animais de companhia têm apenas o intuito principal de investigar a segurança e eficácia de tecidos bioimpressos e fornecer as bases dos ensaios clínicos em humanos¹⁸. As barreiras na tradução desses ensaios para a medicina veterinária podem se dar pelos desafios tecnológicos, regulatórios e éticos que precisam ser superados³. Uma forma de agilizar essa tradução é direcionar pesquisas para o desenvolvimento tecnológico de bioimpressoras e biotintas de baixo custo, viabilizando sua utilização na saúde animal¹⁹. Já existem protótipos de bioimpressoras com valor aproximado de 1.400 dólares^{11, 18}. Em relação aos desafios regulatórios, a bioimpressão 3D ainda não é coberta por nenhuma legislação, o que torna vulnerável a utilização ética dessa ferramenta²⁰.

À medida que há pesquisa, há redução do custo de produção de tecidos bioimpressos em 3D e aumento da acessibilidade, sem uma documentação regulatória e limites éticos preestabelecidos, afetando a relação entre homens-animais¹⁹. A bioimpressão 3D pode induzir o comportamento dos tutores a realizar tratamentos aumentativos ou inúmeras substituições de tecidos, particularmente em animais de desempenho, como cavalos de corrida, com intuito de elevar sua longevidade e rendimento, ameaçando a qualidade de vida desses animais e prolongar o sofrimento antes da eutanásia compassiva. Isso, portanto, elevaria a exploração animal a um novo patamar¹¹. Com isso, é primordial que a regulamentação acompanhe as inovações científicas pra que essa ferramenta não seja usada de forma exploratória.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A bioimpressão de biomateriais representa um avanço significativo para a cirurgia veterinária, oferecendo soluções personalizadas para problemas complexos de reparação tecidual, cicatrização de feridas, próteses e transplantes. Ao criar tecidos vivos e funcionais, essa ferramenta tecnológica tem potencial de enfrentar um dos maiores desafios no uso de biomateriais em cirurgias, a superação das barreiras imunológica que levam a rejeição. No entanto, ainda existem limitações tecnológicas, regulatórias e éticas que dificultam sua ampla aplicação na medicina veterinária.

Investir em mais estudos, é uma proposta eficiente para o desenvolvimento de bioimpressoras e biotintas de menor custo, o que tornaria essa tecnologia mais acessível para uso em animais. Além disso, é crucial que sejam estabelecidas diretrizes éticas e regulatórias claras para evitar o uso abusivo da bioimpressão. A regulamentação deve impedir a prevalência dos interesses pessoais do tutor a cima do bem-estar animal, evitando que haja o prolongamento desnecessário do sofrimento.

Pesquisas futuras devem focar na qualidade de vida dos animais através do desenvolvimento de biomateriais mais resistentes e biocompatíveis para diferentes tipos de tecidos, necessidades e espécies. Portanto, estudos clínicos são necessários para consolidar a eficácia da bioimpressão em animais como pacientes principais, e não apenas como modelos experimentais para a medicina humana.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. XIANG, Huijing; CHEN, Yu. **Materdicine: Interdiscipline of materials and medicine**. View, v. 1, n. 3, p. 20200016, 2020.
2. PIRES, Ana Luiza R.; BIERHALZ, Andréa CK; MORAES, Ângela M. **Biomateriais: tipos, aplicações e mercado**. Química nova, v. 38, p. 957-971, 2015.
3. LACERDA, Tayla Figueiredo et al. **Aplicabilidade da impressora 3D na prática médica contemporânea**. Brazilian Journal of Health Review, v. 3, n. 1, p. 620-625, 2020.
4. HURI, Pinar Yilgör; OTO, Çağdaş. **3D printing in veterinary medicine**. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, v. 69, n. 1, p. 111-117, 2022.
5. ROCHE, Christopher D.; GENTILE, Carmine. **Transplantation of a 3D bioprinted patch in a murine model of myocardial infarction**. JoVE (Journal of Visualized Experiments), n. 163, p. e61675, 2020.
6. QUINN-GORHAM, D.; KHAN, M. Javed. **Thinking outside of the box: the potential of 3D printing in veterinary medicine**. J Vet Sci Technol, v. 7, n. 360, p. 2, 2016.
7. OLIVEIRA, Naila A. et al. **Bioimpressão e produção de mini-órgãos com células tronco**. Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 37, n. 09, p. 1032-1039, 2017.
8. TRIPATHI, Alok Shiomurti et al. **Material matters: exploring the interplay between natural biomaterials and host immune system**. Frontiers in Immunology, v. 14, p. 1269960, 2023.
9. ZUCOLOTTI, Thiago Elias et al. **Uso de biomateriais em cirurgia geral e ortopédica**. Brazilian Journal of Health Review, v. 6, n. 6, p. 31285-31293, 2023.
10. WU, Yang; RAVNIC, Dino J.; OZBOLAT, Ibrahim T. **Intraoperative bioprinting: repairing tissues and organs in a surgical setting**. Trends in biotechnology, v. 38, n. 6, p. 594-605, 2020.
11. JAMIESON, Colin et al. **A review of recent advances in 3D bioprinting with an eye on future regenerative therapies in veterinary medicine**. Frontiers in veterinary science, v. 7, p. 584193, 2021.
12. DOS SANTOS, Jorge Roberto Lopes. **Papel do Design na engenharia de tecidos: possíveis aplicações na bioimpressão 3D**. 2023. Tese de Doutorado. PUC-Rio.
13. ZHANG, Yu Shrike et al. **3D bioprinting for tissue and organ fabrication**. Annals of biomedical engineering, v. 45, p. 148-163, 2017.
14. ZHANG, Jianhua et al. **3D bioprinting of human tissues: biofabrication, bioinks, and bioreactors**. International journal of molecular sciences, v. 22, n. 8, p. 3971, 2021.
15. HUANG, Ying et al. **3D bioprinting and the current applications in tissue engineering**. Biotechnology journal, v. 12, n. 8, p. 1600734, 2017.
16. WÜST, Silke et al. **Tunable hydrogel composite with two-step processing in combination with innovative hardware upgrade for cell-based three-dimensional bioprinting**. Acta biomaterialia, v. 10, n. 2, p. 630-640, 2014.
17. BOSE, Susmita; VAHABZADEH, Sahar; BANDYOPADHYAY, Amit. **Bone tissue engineering using 3D printing**. Materials today, v. 16, n. 12, p. 496-504, 2013.
18. LANDI, Margaret; EVERITT, Jeffrey; BERRIDGE, B. **Bioethical, reproducibility, and translational challenges of animal models**. ILAR journal, v. 62, n. 1-2, p. 60-65, 2021.
19. PATUZZO, Sara et al. **3D bioprinting technology: scientific aspects and ethical issues**. Science and engineering ethics, v. 24, p. 335-348, 2018.
20. KIRILLOVA, Anastasia et al. **Bioethical and legal issues in 3D bioprinting**. International Journal of Bioprinting, v. 6, n. 3, 2020.