



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

BIOIMPRESSÃO 3D DE TECIDOS CARDIOVASCULARES

3D BIOPRINTING OF CARDIOVASCULAR TISSUES

BIOIMPRESIÓN 3D DE TEJIDOS CARDIOVASCULARES

Elisangela Vaz Kochhann¹, Camila Alencastro Costa Moreira¹, Gabriel Miki Alves², Afonso Vilela Neves Júnior³, Matheus Mattar Marangoni³, Leticia Teixeira de Assis Carvalho³, Guilherme Teixeira de Assis Carvalho³, Diego Fellipe Santos Silva⁴, Eric Azara Oliveira³, Luiz Gabriel Gonçalves Cherain⁵

e3122409

<https://doi.org/10.47820/recima21.v3i12.2409>

PUBLICADO: 12/2022

RESUMO

Introdução: A doença cardiovascular continua sendo a principal causa de morbidade e mortalidade no mundo, apesar dos recentes avanços em cardiologia e cirurgia cardíaca. Avanços recentes permitiram que tecnologias de impressão tridimensional (3D) fossem aplicadas, criando um campo de bioimpressão. O objetivo deste estudo é investigar a eficácia, segurança e aplicações de tecidos cardiovasculares bioimpressos em 3D em pacientes com doenças cardíacas. Metodologia: A questão norteadora definida foi: "O uso de tecidos cardiovasculares bioimpressos em 3D é eficaz e seguro em pacientes com doenças cardíacas?". A busca de artigos ocorreu nas principais bases de dados. A pesquisa foi realizada através dos seguintes descritores: "bioprinting", "cardiovascular" combinados entre si por operadores booleanos. Após a avaliação crítica, obteve-se uma amostra final de 4 estudos. Resultados e discussão: É possível observar que existem diversos tipos de tecidos que podem ser bioimpressos, cada um em sua particularidade e vantagem específica. Considerações finais: Portanto, conclui-se que o uso de tecidos cardíacos bioimpressos em 3D é promissor e pode mudar a perspectiva e o prognóstico atual em pacientes com doenças congênitas e lesões cardíacas agudas. Entretanto, a eficácia e segurança precisam ser testadas em modelos reais, sendo necessários mais estudos na área.

PALAVRAS-CHAVE: Biotintas. Inovação. Doença cardiovascular.

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular disease continues to be the leading cause of morbidity and mortality worldwide, despite recent advances in cardiology and cardiac surgery. Recent advances have allowed three-dimensional (3D) printing technologies to be applied, creating a bioprinting field. The aim of this study is to investigate the efficacy, safety and applications of 3D bioprinted cardiovascular tissues in patients with heart disease. Methodology: The definite guide question was: "Is the use of bioprinted cardiovascular tissues in 3D effective and safe in patients with heart disease?". The search for articles occurred in the main databases. The research was carried out using the following descriptors: "bioprinting", "cardiovascular" combined with each other by Boolean operators. After the critical evaluation, a final sample of 4 studies was obtained. Results and discussion: It is possible to observe that there are several types of fabrics that can be bioprinted, each in its particularity and specific advantage. Final considerations: Therefore, it is concluded that the use of bioprinted cardiac tissues in 3D is promising and may change the current perspective and prognosis in patients with congenital diseases and acute cardiac lesions. However, efficacy and safety need to be tested in real models, and more studies are needed in the area.

KEYWORDS: Biotintas. Innovation. Cardiovascular disease.

¹ Universidade Municipal Franco Montoro - FMPFM

² UNIFENAS - Universidade José do Rosário Vellano

³ Universidade Professor Edson Antônio Velano - UNIFENAS

⁴ Claretiano - Centro Universitário

⁵ Estudante do 7º período de medicina na Faculdade Atenas - Campus Passos. Membro fundador da Liga Acadêmica de Neurologia e Neurocirurgia da Faculdade Atenas. Membro da Liga Acadêmica de Urgência e Emergência da Faculdade Atenas. Embaixador do programa BRAINterns, do Lenox Hill Hospital, NY - EUA. Membro estudante da Academia Europeia de Neurologia e da Sociedade Brasileira de Clínica Médica.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

BIOIMPRESSÃO 3D DE TECIDOS CARDIOVASCULARES
Elisângela Vaz Kochhann, Camila Alencastro Costa Moreira, Gabriel Miki Alves, Afonso Vilela Neves Júnior,
Matheus Mattar Marangoni, Leticia Teixeira de Assis Carvalho, Guilherme Teixeira de Assis Carvalho,
Diego Fellipe Santos Silva, Eric Azara Oliveira, Luiz Gabriel Gonçalves Cherain

RESUMEN

Introducción: La enfermedad cardiovascular sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, a pesar de los recientes avances en cardiología y cirugía cardíaca. Los avances recientes han permitido aplicar tecnologías de impresión tridimensional (3D), creando un campo de bioimpresión. El objetivo de este estudio es investigar la eficacia, seguridad y aplicaciones de los tejidos cardiovasculares bioimpresos en 3D en pacientes con enfermedades cardíacas. Metodología: La pregunta guía definitiva fue: "¿Es efectivo y seguro el uso de tejidos cardiovasculares bioimpresos en 3D en pacientes con cardiopatías?". La búsqueda de artículos ocurrió en las principales bases de datos. La investigación se llevó a cabo utilizando los siguientes descriptores: "bioimpresión", "cardiovascular" combinados entre sí por operadores booleanos. Después de la evaluación crítica, se obtuvo una muestra final de 4 estudios. Resultados y discusión: Es posible observar que hay varios tipos de tejidos que pueden ser bioimpresos, cada uno en su particularidad y ventaja específica. Consideraciones finales: Por lo tanto, se concluye que el uso de tejidos cardíacos bioimpresos en 3D es prometedor y puede cambiar la perspectiva actual y el pronóstico en pacientes con enfermedades congénitas y lesiones cardíacas agudas. Sin embargo, la eficacia y la seguridad deben probarse en modelos reales, y se necesitan más estudios en el área.

PALABRAS CLAVE: Biotintas. Innovación. Enfermedad cardiovascular.

INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular continua sendo a principal causa de morbidade e mortalidade no mundo, apesar dos recentes avanços em cardiologia e cirurgia cardíaca. O infarto agudo do miocárdio (IAM), a causa mais comum de insuficiência cardíaca, ocorre quando o acúmulo de placa nas artérias e veias restringe o fluxo sanguíneo para a parede do coração, resultando em isquemia e necrose das células musculares cardíacas. As células cardíacas possuem uma capacidade limitada de regeneração, tornando a perda dessas células particularmente devastadora em termos de função redutora. Esses eventos também produzem um tecido cicatricial colagenoso, comprometendo a capacidade contrátil do coração. Consequentemente, há um grande interesse no desenvolvimento de medicina regenerativa que restabeleça a função cardíaca normal após dano cardíaco. ⁽¹⁾

Avanços recentes permitiram que tecnologias de impressão tridimensional (3D) fossem aplicadas a materiais, células e componentes de suporte biocompatíveis, criando um campo de bioimpresão 3D que é uma grande promessa para impressão de órgãos artificiais e medicina regenerativa. A bioimpresão 3D foi realizada com sucesso usando vários tipos de células-tronco de diferentes linhagens e potências. O tipo de bioimpresão 3D empregada variou de bioimpresão por microextrusão, bioimpresão a jato de tinta, bioimpresão assistida por laser, até tecnologias mais recentes, como bioimpresão baseada em esferóides sem andaime. ⁽²⁾ Uma nova estratégia de engenharia de tecidos usando a tecnologia de bioimpresão 3D tornou-se um método terapêutico promissor para o IAM em modelo animal. No entanto, a aplicação de tecido bioimpresso em 3D permanece limitada devido à baixa sobrevivência do enxerto. Portanto, é uma prioridade científica aumentar a sobrevivência do enxerto ajustando precisamente o ambiente 3D das células encapsuladas. ⁽³⁾



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

BIOIMPRESSÃO 3D DE TECIDOS CARDIOVASCULARES
Elisângela Vaz Kochhann, Camila Alencastro Costa Moreira, Gabriel Miki Alves, Afonso Vilela Neves Júnior,
Matheus Mattar Marangoni, Letícia Teixeira de Assis Carvalho, Guilherme Teixeira de Assis Carvalho,
Diego Fellipe Santos Silva, Eric Azara Oliveira, Luiz Gabriel Gonçalves Cherain

A bioimpressão 3D é uma técnica poderosa para engenharia de tecidos usada para estudar o comportamento celular e as propriedades dos tecidos *in vitro*. Com os parâmetros corretos de formulação e impressão, as biotintas podem fornecer pistas biológicas e mecânicas nativas, ao mesmo tempo em que permitem estruturas 3D versáteis que recapitulam a organização em nível de tecido. Materiais de base biológica que suportam a adesão, diferenciação e proliferação celular - incluindo gelatina, colágeno, ácido hialurônico e alginato - têm sido usados com sucesso como biotintas. Em particular, a matriz extracelular descelularizada (dECM) tornou-se um material promissor com a capacidade única de manter microambientes bioquímicos e topográficos de tecidos nativos. ⁽⁴⁾

Os esforços atuais para projetar um enxerto de tecido clinicamente relevante a partir de células-tronco pluripotentes induzidas por humanos (hiPSCs) se basearam na adição ou utilização de material de andaime externo. No entanto, qualquer desequilíbrio nas interações entre as células incorporadas e seus arredores pode dificultar o sucesso do enxerto de tecido resultante. ⁽⁵⁾ No final da década de 1990, Eschenhagen e seu colega fabricaram com sucesso um miocárdio contrátil feito de cardiomiócitos embrionários de galinha, em uma matriz de colágeno. Desde então, a maior parte do trabalho tem sido centrada na bioimpressão 3D dependente de andaime. No entanto, existem limitações com a utilização de biomateriais, como a imunogenicidade do *scaffold*, a degeneração dos biomateriais, a toxicidade causada pelos produtos degradados e os custos adicionais na aquisição dos biomateriais. ⁽⁶⁾

O presente estudo tem como objetivo investigar a eficácia, segurança e aplicações de tecidos cardiovasculares bioimpressos em 3D em pacientes com doenças cardíacas.

MÉTODO

Este estudo é uma revisão integrativa da literatura sobre o uso de bioimpressão 3D na impressão de tecidos cardíacos. Esta categoria de trabalho consiste em uma busca de pesquisas que sejam relevantes sobre um determinado assunto, possibilitando identificar lacunas a serem preenchidas com a realização de outros estudos, proporcionando uma organização do estado atual do conhecimento e reflexões para a implementação de novas intervenções. ⁽⁷⁾

Seguindo a ordem de elaboração da revisão integrativa, que se dá por: elaboração da pergunta norteadora, busca na literatura, coleta de dados e análise crítica dos estudos selecionados ⁽⁸⁾, a questão norteadora definida foi: “O uso de tecidos cardiovasculares bioimpressos em 3D é eficaz e seguro em pacientes com doenças cardíacas?”. A busca na literatura se deu através da consulta nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scielo e Cochrane. A pesquisa foi realizada através dos seguintes descritores: “*bioprinting*”, “*cardiovascular*” combinados entre si por operadores booleanos.

Como critérios de inclusão para o estudo delimitaram-se: apenas artigos publicados entre os anos de 2010 e 2022, com estudos que respondam à questão norteadora, textos disponíveis na



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

BIOIMPRESSÃO 3D DE TECIDOS CARDIOVASCULARES
Elisangela Vaz Kochhann, Camila Alencastro Costa Moreira, Gabriel Miki Alves, Afonso Vilela Neves Júnior,
Matheus Mattar Marangoni, Letícia Teixeira de Assis Carvalho, Guilherme Teixeira de Assis Carvalho,
Diego Felliipe Santos Silva, Eric Azara Oliveira, Luiz Gabriel Gonçalves Cherain

Íntegra nos idiomas português e inglês. Para critérios de exclusão definiram-se: artigos sem desfecho clínico, bem como artigos de opinião, estudos de caso ou reflexão, editoriais, documentos ministeriais, capítulos de livro, teses e dissertações. Pontua-se ainda que os artigos encontrados em mais de uma base de dados foram contabilizados apenas uma vez.

A seleção ocorreu através da leitura de títulos, resumos e quando necessária, a leitura íntegra dos textos para selecioná-los conforme os critérios de inclusão e exclusão. A interpretação dos dados foi fundamentada nos resultados da avaliação criteriosa dos artigos selecionados após leitura completa deles. Foi realizada a comparação com o conhecimento teórico, identificação de conclusões e implicações resultantes da revisão integrativa. Após a avaliação crítica, obteve-se uma amostra final de 4 estudos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a busca e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, os artigos encontrados foram avaliados e expostos na tabela 1.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

BIOIMPRESSÃO 3D DE TECIDOS CARDIOVASCULARES
 Elisângela Vaz Kochhann, Camila Alencastro Costa Moreira, Gabriel Miki Alves, Afonso Vilela Neves Júnior,
 Matheus Mattar Marangoni, Leticia Teixeira de Assis Carvalho, Guilherme Teixeira de Assis Carvalho,
 Diego Fellipe Santos Silva, Eric Azara Oliveira, Luiz Gabriel Gonçalves Cherain

Tabela 1. Principais estudos encontrados nas bases de dados

| Autor | Ano | Título | Tipo de estudo | Pontos-chave |
|---------------------|------|---|-----------------|--|
| Kawai et al. (9) | 2022 | <i>Scaffold-Free Tubular Engineered Heart Tissue From Human Induced Pluripotent Stem Cells Using Bio-3D Printing Technology in vivo</i> | Estudo original | Nós transplantamos com sucesso T-EHTs impressos em bio-3D derivados de hiPSCs em camundongos NOG. Eles exibiram batimentos espontâneos e foram enxertados 1 m após o transplante. No entanto, mais pesquisas são necessárias para superar as limitações do presente estudo e transplantar com sucesso grandes T-EHTs em grandes modelos animais. |
| Kim et al. (3) | 2021 | <i>Transplantation of 3D bio-printed cardiac mesh improves cardiac function and vessel formation via ANGPT1/Tie2 pathway in rats with acute myocardial infarction</i> | Estudo original | O cMesh transplantado em ratos com IAM melhorou a sobrevivência do enxerto a longo prazo, a formação e a estabilização dos vasos, reduziu a fibrose, aumentou a espessura do ventrículo esquerdo e melhorou a função cardíaca. Nossos resultados sugerem que o cMesh poroso fornece vantagens estruturais e um efeito terapêutico positivo em um modelo animal de IAM. |
| Bejleri et al. (10) | 2022 | <i>In vivo evaluation of bioprinted cardiac patches composed of cardiac-specific extracellular matrix and progenitor cells in a model of pediatric heart failure.</i> | Estudo original | A avaliação do modelo animal mostra que tanto os adesivos de metacrilato de gelatina (GelMA) com hCPC livres de células melhoram a função de ventrículo direito e a remodelação do tecido em comparação com outros grupos de adesivos e controles. |
| Gaetani et al. (11) | 2015 | <i>Epicardial application of cardiac progenitor cells in a 3D-printed gelatin/hyaluronic acid patch preserves cardiac function after myocardial infarction</i> | Estudo original | O biocomplexo impresso foi transplantado em um modelo de camundongo de infarto do miocárdio. A aplicação do <i>patch</i> levou a uma redução significativa na remodelação adversa e preservação do desempenho cardíaco, conforme demonstrado pela ressonância magnética e histologia. |

T-EHT: tubular engineered heart tissues, hCPC: human cardiac progenitor cell

Organoides cardíacos derivados de células-tronco pluripotentes induzidas por humanos (hiPSCs-COs) foram criados por Kawai et al., sendo compostos de cardiomiócitos, células endoteliais da veia umbilical humana e fibroblastos humanos. O modelo tridimensional construído se propôs a produzir um canal de batimento para pacientes que sofrem de doenças cardíacas congênitas a partir de um tecido cardíaco modificado, de forma tubular (T-EHT), utilizando hiPSC-COs e bioimpressão



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

BIOIMPRESSÃO 3D DE TECIDOS CARDIOVASCULARES
Elisangela Vaz Kochhann, Camila Alencastro Costa Moreira, Gabriel Miki Alves, Afonso Vilela Neves Júnior,
Matheus Mattar Marangoni, Leticia Teixeira de Assis Carvalho, Guilherme Teixeira de Assis Carvalho,
Diego Fellipe Santos Silva, Eric Azara Oliveira, Luiz Gabriel Gonçalves Cherain

3D. Após a construção, os T-EHTs foram cortados e transplantados em camundongos. Para efeito de comparação, foram transplantados hiPSC-COs nos mesmos organismos. Ao comparar os batimentos dos dois modelos após 1 mês de transplante, foi possível observar batimentos nos T-EHTs, com melhor maturação e vascularização em comparação aos hiPSC-COs.⁽⁹⁾

Ao considerar a baixa sobrevivência do enxerto bioimpresso em 3D, pesquisadores apresentaram um novo tecido de malha cardíaca 3D transplantável (cMesh) com uma estrutura de malha porosa, usando cardiomiócitos humanos, fibroblastos cardíacos humanos e hidrogel de gelatina-metacrilol-colágeno. A estrutura foi transplantada em camundongos com infarto agudo do miocárdio (IAM) e foi capaz de melhorar a sobrevivência do enxerto a longo prazo, formar e estabilizar vasos, reduzir fibrose e aumentar a espessura do ventrículo esquerdo, melhorando a função cardíaca.⁽³⁾

Ainda acerca do tempo de sobrevivência do enxerto e considerando a deficiência que os transplantes ainda apresentam, um estudo avaliou o uso de um tecido bioimpresso composto por células progenitoras derivadas do coração humano (hCMPCs), em uma matriz de ácido hialurônico/gelatina. Esse projeto foi transplantado em um modelo de camundongo com IAM e sua aplicação levou a uma redução significativa na remodelação tecidual e na preservação do desempenho cardíaco, vistos através de histologia e ressonância magnética. Além disso, essa matriz foi capaz de prover a sobrevivência *in vivo* à longo prazo.⁽¹⁰⁾

Pacientes pediátricos com anomalias cardíacas congênitas frequentemente apresentam insuficiência cardíaca devido ao aumento da carga no ventrículo direito (VD), devido ao tratamento cirúrgico e à própria doença. Bejleri *et al.* investigaram a implantação de um adesivo bioimpresso composto de matriz extracelular cardíaca (MEC_c) e hiCPCs em camundongos com insuficiência de VD. A avaliação no modelo animal mostrou que os adesivos de metacrilato de gelatina com hiCPC livres melhoraram a função de VD e o remodelamento tecidual, sendo mais eficientes que outros tipos de tecidos bioimpressos. A vantagem desse tecido foi a adição de MEC_c, que foi o parâmetro mais influente na condução de melhoras terapêuticas.⁽¹¹⁾

Como foi discutido, é possível observar que existem diversos tipos de tecidos que podem ser bioimpressos, cada um em sua particularidade e vantagem específica. Sendo assim, carecem mais estudos para que seja estabelecido um padrão de construção para os modelos bioimpressos em 3D, de forma a oferecer longevidade do enxerto e segurança ao paciente, além de conferir compatibilidade do transplante. Também é necessário que sejam realizadas pesquisas em humanos, de forma a alinhar a aplicabilidade dos biomateriais em um modelo real de uso.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, conclui-se que o uso de tecidos cardíacos bioimpressos em 3D é promissor e pode mudar a perspectiva e o prognóstico que temos atualmente em pacientes com doenças congênitas e



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

BIOIMPRESSÃO 3D DE TECIDOS CARDIOVASCULARES
Elisângela Vaz Kochhann, Camila Alencastro Costa Moreira, Gabriel Miki Alves, Afonso Vilela Neves Júnior,
Matheus Mattar Marangoni, Leticia Teixeira de Assis Carvalho, Guilherme Teixeira de Assis Carvalho,
Diego Felliipe Santos Silva, Eric Azara Oliveira, Luiz Gabriel Gonçalves Cherain

lesões cardíacas agudas. Entretanto, a eficácia e segurança precisam ser testadas em modelos reais, sendo necessários mais estudos na área.

REFERÊNCIAS

1. Tasnim Nishat et al. 3D bioprinting stem cell derived tissues. Cellular and Molecular Bioengineering. 2018;11(4):219-240.
2. ONG, Chin Siang et al. 3D bioprinting using stem cells. Pediatric research. 2018;83(1):223-231.
3. Kim Kyung Seob et al. Transplantation of 3D bio-printed cardiac mesh improves cardiac function and vessel formation via ANGPT1/Tie2 pathway in rats with acute myocardial infarction. Biofabrication. 2021;13(4):045014.
4. Shin Yu Jung et al. 3D bioprinting of mechanically tuned bioinks derived from cardiac decellularized extracellular matrix. Acta Biomaterialia. 2021;119:75-88.
5. Lui Cecillia et al. Mechanical stimulation enhances development of scaffold-free, 3D-printed, engineered heart tissue grafts. Journal of tissue engineering and regenerative medicine. 2021;15(5):503-512.
6. ONG, Chin Siang et al. 3D and 4D bioprinting of the myocardium: current approaches, challenges, and future prospects. BioMed research international. 2018;2018.
7. SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. Einstein (São Paulo), v. 8, p. 102-106, 2010.
8. Mendes Karina Dal Sasso, Silveira Renata Cristina de Campos Pereira, Galvão Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. Texto & contexto-enfermagem. 2008;17:758-764.
9. Kawai Y, Tohyama S, Arai K, et al. Scaffold-Free Tubular Engineered Heart Tissue From Human Induced Pluripotent Stem Cells Using Bio-3D Printing Technology in vivo. Front Cardiovasc Med. 2022;8. doi:10.3389/FCVM.2021.806215
10. Bejleri D, Robeson MJ, Brown ME, et al. In vivo evaluation of bioprinted cardiac patches composed of cardiac-specific extracellular matrix and progenitor cells in a model of pediatric heart failure. Biomater Sci. 2022;10(2):444-456. doi:10.1039/D1BM01539G
11. Gaetani R, Feyen DAM, Verhage V, et al. Epicardial application of cardiac progenitor cells in a 3D-printed gelatin/hyaluronic acid patch preserves cardiac function after myocardial infarction. Biomaterials. 2015;61:339-348. doi:10.1016/j.biomaterials.2015.05.005