

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Dispositivos Médicos e Impressão 3D

Inês Quinteiro Ribeiro

Monografia orientada pela Professora Doutora Ana Francisca de Campos
Simão Bettencourt, Professora Auxiliar com Agregação.

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2021

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Dispositivos Médicos e Impressão 3D

Inês Quinteiro Ribeiro

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado à
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Ana Francisca de Campos Simão
Bettencourt, Professora Auxiliar com Agregação.

2021

Resumo

A Impressão tridimensional (3D) é uma tecnologia aditiva que, através da junção de diversos materiais, camada por camada, permite produzir objetos 3D a partir de dados 3D digitais, o que tem revolucionado diversas áreas, sendo que a dos dispositivos médicos (DMs) não é uma exceção.

Os DMs são uma classe diversificada de produtos de saúde que auxiliam na prevenção, diagnóstico, monitorização e estudo de uma doença. O atual Regulamento Europeu relativo aos DMs 2017/745, refere que estes podem pertencer a diferentes classes de risco, ou seja, às classes I, IIa, IIb e III, conforme a sua finalidade e risco intrínseco. DMs de todas as classes podem beneficiar da tecnologia de impressão 3D para reduzir o custo e o tempo de produção, dado que a Impressão 3D permite a utilização de uma enorme variedade de materiais que se podem apresentar como pós e líquidos, tais como cerâmicas, plásticos, polímeros e resinas, bem como de técnicas de impressão, como por exemplo *binder jetting*, *material jetting*, *material extrusion* e *vat photopolymerization*.

DMs de todas as áreas clínicas têm sido desenvolvidos com a tecnologia aditiva. Na cardiologia, modelos específicos da anatomia do coração do doente têm contribuindo para um maior sucesso de cirurgias complexas, nomeadamente em casos de Tetralogia de *Fallot*. Em ortopedia, *scaffolds* osteogénicos têm sido produzidos, permitindo resolver fraturas complexas. Na oftalmologia, dispositivos como os óculos com câmara de humidade personalizáveis foram desenvolvidos com sucesso. Em medicina dentária, próteses, implantes dentários, *occlusal splints* e muitos outros DMs personalizáveis foram desenvolvidos, com enormes vantagens em relação aos DMs produzidos por tecnologia subtrativa. Na urologia também se verificou melhorias de DMs quando produzidos por este tipo de tecnologia, nomeadamente o *stent* ureteral anti-refluxo.

A produção de DMs por impressão 3D, quando comparada com métodos de produção tradicionais, consegue superar em termos de precisão, custo e tempo. Por outro lado, muitos cientistas defendem que a personalização de determinados DMs ainda é um processo muito dispendioso, sendo ainda necessário um maior domínio de *softwares*, bem como a descoberta de associações de materiais mais suaves em determinados casos. Para que tratamentos e abordagens *standard* com esta tecnologia sejam alcançados a nível mundial, mais estudos terão de continuar a serem desenvolvidos.

Palavras-chave: Impressão 3D, Prototipagem rápida, Tecnologia Aditiva, Medicina, Dispositivo Médico.

Abstract

Three-dimensional (3D) printing is an additive technology which, through the joining of different materials, layer by layer, allows the production of 3D objects from 3D digital data, which has revolutionized several areas, including the area of medical devices (DMs).

DMs are a diverse class of healthcare products which aid in the prevention, diagnosis, monitoring and study of a disease. The current European Regulation on DMs 2017/745 states they may belong to different risk classes, that is, classes I, IIa, IIb and III, depending on their purpose and intrinsic risk. DMs of all classes can benefit from 3D printing technology to reduce cost and production time, as 3D printing allows the use of a huge variety of materials that can be present as powders and liquids, such as ceramics, plastics, polymers and resins, and also because of the different printing techniques such as binder jetting, material jetting, material extrusion and vat photopolymerization.

DMs from all clinical areas have been developed with additive technology. In cardiology, specific models of the anatomy of the patient's heart have contributed to greater success in complex surgeries, particularly in cases of Tetralogy of Fallot. In orthopedics, osteogenic scaffolds have been produced, allowing for the resolution of complex fractures. In ophthalmology devices such as customizable humidity chamber glasses have been successfully produced. In dentistry, dentures, dental implants, occlusal splints and many other customizable DMs have been developed, with enormous advantages over DMs produced by subtractive technology. In urology, DMs were also improved when produced by this type of technology, namely the anti-reflux ureteral stent.

The production of DMs by 3D-printing, when compared to the traditional production methods, manages to surpass in terms of precision, cost and time. On the other hand, many scientists argue that the customization of certain DMs is still a very expensive process, requiring greater software mastery, as well as the discovery of smoother material combinations in certain cases. For standard treatments and approaches with this technology to be achieved worldwide, more studies will have to continue to be developed.

Keywords: 3d-Printing, Rapid prototyping, Additive Manufacturing, Medicine, Medical device.

Agradecimentos

À Professora Doutora Ana Francisca Bettencourt por me inspirar a conhecer um campo científico que me levou a conhecer a versatilidade e carácter revolucionário da tecnologia aditiva. Além disso, por garantir sempre que entendi todos os detalhes deste projeto e por estar sempre disponível para esclarecer minhas dúvidas.

Por fim, à minha família e amigos por sempre me encorajarem a superar as adversidades que surgiram.

Abreviaturas

AB - Antibióticos

ABS - Estireno de acrilonitrilo butadieno

ATMP - Medicamento de Terapia Avançada

BJ - *Binder jetting*

DM - Dispositivo médico

FDM - *Fused deposition modelling*

FFF - *Fused filament fabrication*

FRESH - Incorporação reversível de forma livre de hidrogéis suspensos

ISO - *International Organization for Standardization*

MJ - *Material jetting*

PCL - Poliprolactona

PGA - Poli(ácido glicólico)

PLA - Poli(ácido láctico)

PMMA - Poli(metacrilato de metilo)

TC - Tomografia computadorizada

UV - Ultravioleta

β-TCP - Beta-fosfato tricálcio

3D - Tridimensional(ais)

Índice

Resumo.....	3
Abstract	4
Agradecimentos.....	5
Abreviaturas	6
Índice	7
1 Introdução.....	9
2 Métodos de Pesquisa	11
3 Impressão 3D de Dispositivos Médicos	12
3.1 Definição e Classificação	12
3.2 Métodos de Impressão 3D	15
4 Dispositivos médicos desenvolvidos por impressão 3D em diferentes áreas clínicas	20
4.1 Cardiologia	20
4.2 Ortopedia	22
4.3 Oftalmologia.....	26
4.4 Medicina dentária	27
4.5 Urologia.....	29
5. Dispositivos Médicos e Bioimpressão 3D	31
6. Conclusão	33
7. Referências Bibliográficas	34

Índice de Figuras

Figura 1 - Representação esquemática de possíveis aplicações da tecnologia por impressão 3D em medicina. Adaptado de (5).	10
Figura 2 - Resumo das regras de classificação dos dispositivos médicos em cada classe, adaptado de (6).	14
Figura 3 - Etapas da Impressão 3D.	15

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Fundamento, tecnologias, materiais, dispositivos médicos, vantagens e desvantagens de cada técnica de Impressão 3D (1,10).	17
Tabela 1 (cont.)	18
Tabela 1 (cont.)	19
Tabela 2 - Alguns exemplos de dispositivos médicos na área da cardiologia.	22
Tabela 3 - Exemplos de dispositivos médicos em ortopedia.	26
Tabela 4 - Alguns exemplos de dispositivos médicos desenvolvidos em medicina dentária. .	29

1 Introdução

O consumo em massa da tecnologia de impressão tridimensional (3D) revolucionou uma ampla gama de indústrias. Entre as várias tecnologias de produção de dispositivos médicos, a Impressão 3D é uma das mais revolucionárias, uma vez que é uma tecnologia aditiva muito versátil que permite produzir objetos de forma precisa, através da deposição de material com o auxílio de ejetores ou outras tecnologias de impressão (1,2).

A Impressão 3D é uma tecnologia aditiva. Ao contrário das tecnologias subtrativas os objetos impressos são preparados a partir de dados do modelo 3D digital num processo de união de materiais, camada por camada. Esta tecnologia tem a capacidade de gerar protótipos rapidamente, modificar facilmente um produto e produzir uma série de produtos individualizados, nomeadamente estruturas impossíveis de serem fabricadas com técnicas subtrativas devido à sua complexidade (3).

O potencial de aplicação da tecnologia de impressão 3D é transversal a diversas áreas da saúde incluindo modelos específicos de doentes, especificamente da sua anatomia que difere de doente para doente e o seu conhecimento é determinante no sucesso do tratamento, auxiliando o planeamento de cirurgias, a tomada de decisões terapêuticas, a educação do paciente e a própria aprendizagem dos estudantes de medicina e cirurgiões em cirurgias complexas. Outros objetos 3D incluem próteses e a impressão de órgãos e tecidos (3,4) A Figura 1 demonstra a versatilidade de aplicações da Impressão 3D na área da medicina.

Em particular, a Impressão 3D de dispositivos médicos tem aplicações em diversas áreas clínicas, nomeadamente na cardiologia, cirurgia cardiorácica, gastroenterologia, neurocirurgia, cirurgia oral e maxilofacial, oftalmologia, otorrinolaringologia, cirurgia ortopédica, cirurgia plástica, podologia, pneumologia, radioterapia, cirurgia de transplante, urologia e na cirurgia vascular.

De acordo com a *International Standard Organization* (ISO) existem sete técnicas de impressão 3D, nomeadamente *binder jetting*, *material extrusion*, *material jetting* e *vat photopolymerization* (2).

Neste trabalho vão ser relacionadas diversas aplicações da Impressão 3D com a respetiva área da saúde onde a mesma se enquadra.

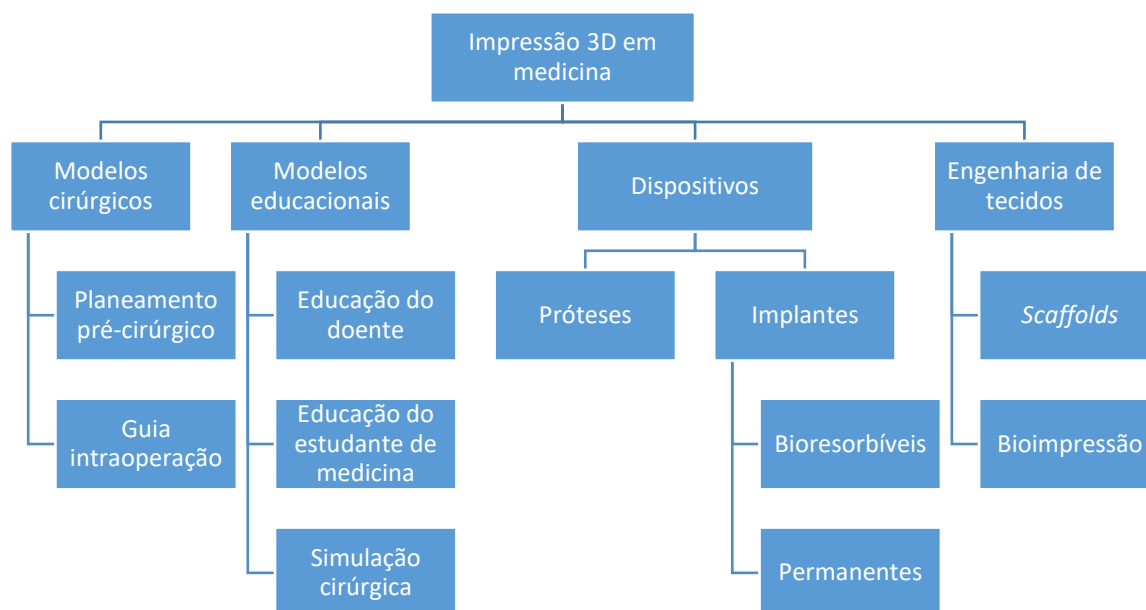


Figura 1 - Representação esquemática de possíveis aplicações da tecnologia por impressão 3D em medicina. Adaptado de (5).

2 Métodos de Pesquisa

A presente monografia foi feita através de pesquisa de artigos científicos, designadamente *cases reports* e artigos de revisão, sobre o desenvolvimento de dispositivos médicos através da Impressão 3D nas plataformas *Google Scholar* e *PubMed*, que permite livre acesso a citações e resumos de artigos de investigação em diversas áreas da Ciência, fidedignos e atualizados. Procurou-se artigos recentes, a partir do ano 2015. No entanto, foram usados alguns mais antigos devido ao próprio tema em foco.

A pesquisa foi maritariamente feita em inglês, sendo que se utilizou diferentes palavras-chave designadamente: “3d-Printing”, “rapid prototyping”, “additive manufacturing”, “medicine” e “medical device”.

3 Impressão 3D de Dispositivos Médicos

3.1 Definição e Classificação

O Dispositivo Médico (DM) é definido, pelo Regulamento 2017/745 do Parlamento Europeu e do Conselho, como “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, implante, reagente, material ou outro artigo, destinado pelo fabricante a ser utilizado, isolada ou conjuntamente, em seres humanos, para (...) (i) diagnóstico, prevenção, monitorização, previsão, prognóstico, tratamento ou atenuação de uma doença, (ii) diagnóstico, monitorização, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência, (iii) estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo ou estado fisiológico ou patológico, (iv) fornecimento de informações por meio de exame *in vitro* de amostras provenientes do corpo humano”, sendo que o “principal efeito pretendido no corpo humano não” é alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios”. Este regulamento entrou em vigor no dia de 26 de maio de 2021, substituindo as diretivas 90/385/CEE do Conselho e a Diretiva 93/42/CEE do Conselho. Para além deste regulamento existe o Regulamento 2017/746 do Parlamento Europeu e do Conselho que regula dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro*, “qualquer dispositivo médico que consista num reagente, produto reagente, calibrador, material de controlo, *kit*, instrumento, aparelho, parte de equipamento, *software* ou sistema, utilizado isolada ou conjuntamente, destinado pelo fabricante a ser utilizado *in vitro* para a análise de amostras provenientes do corpo humano, incluindo sangue e tecidos doados, exclusiva ou principalmente com o objetivo de obter informações relativas a um (...) processo ou estado fisiológico ou patológico, (...) à predisposição para uma condição médica ou doença, a prever a resposta ou reação a um tratamento (...)”, sendo que este substituirá no dia 26 de maio de 2022 a Diretiva 98/79/CE (6,7).

Os dispositivos médicos, exceto os fabricados à medida de cada paciente, devem possuir uma marcação CE para indicar a conformidade com o regulamento em vigor e poderem circular livremente na União Europeia. O DM pode pertencer às classes I, IIa, IIb e III, consoante a finalidade prevista, os seus riscos intrínsecos, tempo em contacto com o organismo, em que parte do organismo entra em contacto e se se verifica ou não uma absorção sistémica das substâncias de que o dispositivo é composto ou dos produtos do metabolismo de tais substâncias no corpo humano (6) (Figura 2).

A maior parte dos dispositivos não invasivos, como por exemplo modelos que auxiliam o planeamento de cirurgias, mas que não entram em contacto com o doente, pertencem à classe I. Contudo, se se destinarem a alterar a composição biológica de, nomeadamente, tecidos ou células de origem humana, para posterior implantação ou administração no corpo são classificados na classe IIb. Caso o tratamento se realize por processos como filtração, centrifugação ou trocas de gases ou calor pertencem à classe IIa. Caso sejam destinados a entrarem em contacto direto *in vitro* com células retiradas do corpo humano, antes de serem implantados ou administrados no corpo pertencem à classe III (6).

Um dispositivo pode ser invasivo se “penetrar parcial ou totalmente no corpo, quer por um dos seus orifícios quer atravessando a sua superfície”. Os dispositivos invasivos em relação aos orifícios corporais, que não sejam do tipo cirúrgico, se forem utilizados de forma contínua durante menos que 60 minutos, entre 60 minutos e 30 dias ou num período superior a 30 dias são classificados na classe I, classe IIa e classe IIb, respetivamente. Se forem do tipo cirúrgico a sua classificação é muito variável. Caso sejam de utilização num período inferior a 30 minutos, ou seja, de utilização temporária, podem pertencer à classe I, se forem reutilizáveis, à classe IIb se tiverem um efeito biológico, forem absorvidos ou administrarem medicamentos de forma perigosa, ou à classe III se destinarem a controlar, diagnosticar ou entrar em contacto direto com o sistema cardiovascular. Contudo, conforme o período de utilização aumenta, são classificados noutra classe, nomeadamente dispositivos que se destinam a administrar medicamentos que se forem utilizados a curto prazo, num período entre os 30 minutos e os 30 dias, são IIb, caso seja de utilização a longo prazo, num período superior a 30 dias, são classificados como classe III (6).

Os dispositivos implantáveis e dispositivos invasivos do tipo cirúrgico utilizados a longo prazo são, por norma classificados, como IIb. No entanto, caso sejam para serem inseridos na cavidade oral, nomeadamente implantes dentários, classificam-se como IIa. Caso tenham um efeito biológico ou sejam absorvidos, nomeadamente *scaffolds* biodegradáveis e que promovem a osteogénese, ou se destinem a ser utilizados em contacto direto com o sistema circulatório ou coluna vertebral, enquadram-se na classe III. Se forem componentes auxiliares, como as placas de compressão utilizadas na ortopedia, pertencem à classe IIb (6).

Além disso, um DM pode ser considerado como um dispositivo ativo se o seu “funcionamento depende de uma fonte de energia não gerada pelo corpo humano”. Os *softwares*, por exemplo, são considerados como dispositivos ativos e podem pertencer a diversas classes consoante a sua finalidade. Regra geral se forem destinados a prestar informações para auxiliar a tomada de

decisões com fins terapêuticos ou de diagnóstico é classificado como IIa. Contudo, se essa ação tiver impacto na morte de uma pessoa passa a ser de classe III, se poder causar apenas uma deterioração grave reversível é IIb. Todos os restantes dispositivos ativos que não tenham nenhum potencial perigo imediato para o doente são classificados na classe I (6).

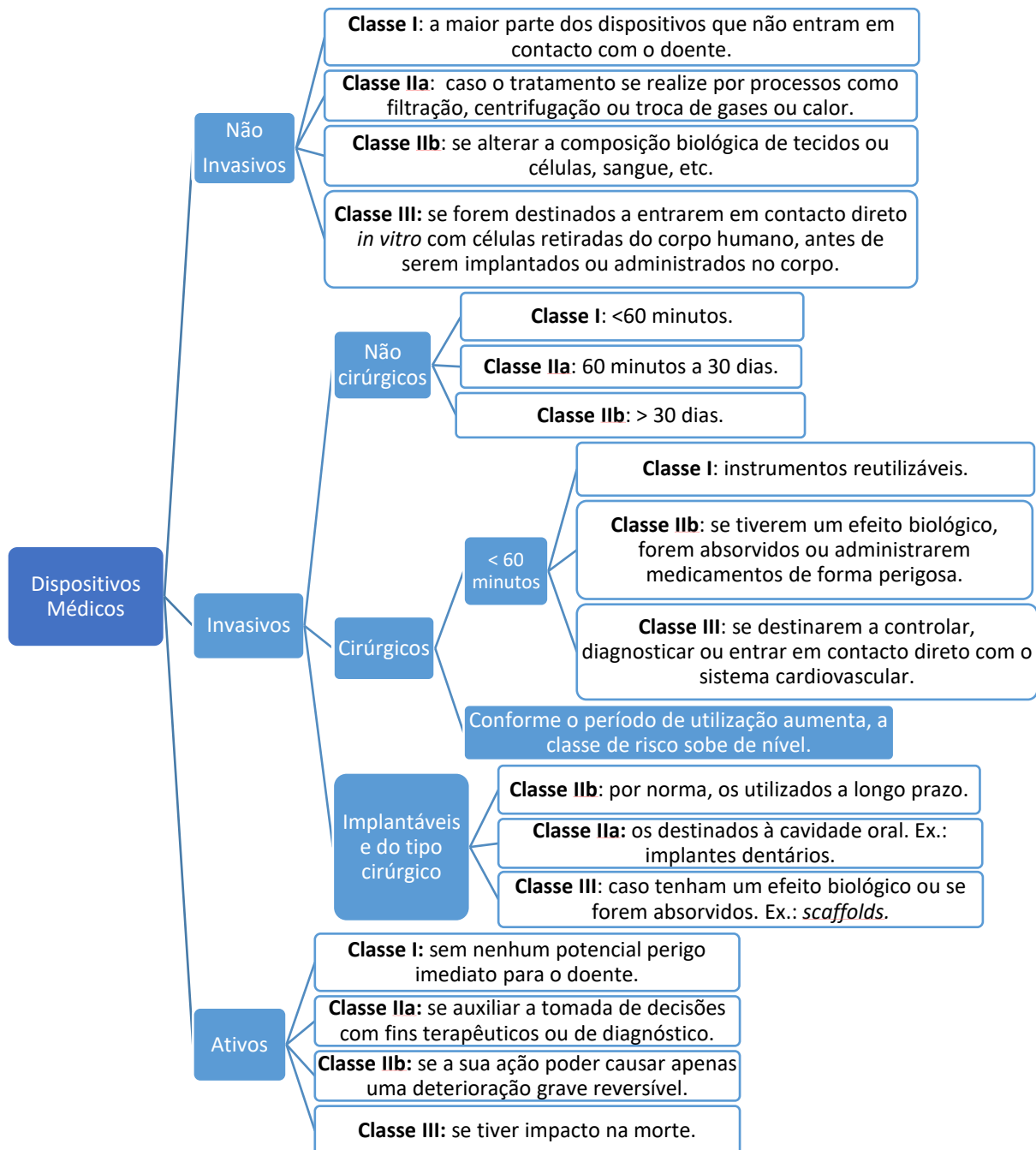


Figura 2 - Resumo das regras de classificação dos dispositivos médicos em cada classe, adaptado de (6).

3.2 Métodos de Impressão 3D

A criação de um modelo 3D específico para o doente é um processo que se inicia na imagiologia (Figura 3). De entre os métodos de imagiologia existentes que permitem a obtenção de dados tridimensionais, a tomografia computadorizada (TC) tem sido o principal método utilizado, uma vez que permite obter imagens com alta resolução e é um método de imagem muito solicitado antes de vários procedimentos, nomeadamente antes das cirurgias cardíacas. Para além da seleção do método de imagiologia é necessário ter em conta outros fatores, nomeadamente o movimento da pessoa aquando a realização da imagiologia que pode conduzir à obtenção de dimensões maiores da região de interesse relativamente à realidade, o que se refletirá no objeto impresso. Medidas como a reconstrução iterativa e a redução de ruído quadrimensional podem ser úteis, particularmente em casos de pediatria com crianças que não conseguem ficar imobilizadas durante o processo. A segunda etapa é a segmentação que consiste na identificação da zona de interesse e exclusão das outras zonas, nomeadamente os ossos e os pulmões para dar destaque ao tecido de interesse. Neste passo ocorre a construção de uma *segmentation mask*, isto é, uma representação da superfície externa do objeto 3D a ser impresso através da divisão de imagens obtidas pelo(s) método(s) de imagiologia eleito(s), consoante propriedades como o brilho ou o contraste, podendo-se recorrer a *softwares* apropriados. O modelo digital 3D específico do doente resultante pode ser armazenado num *stereolithography file*. Existem outros tipos de ficheiros que podem ser preferenciais consoante a impressora 3D a ser utilizada, nomeadamente o *VRML format*. Este modelo pode ser posteriormente alterado com o auxílio de *computer-aided design software* para depois ser exportado para a Impressão 3D. A última etapa da criação do modelo é a Impressão 3D propriamente dita, sendo que para isso é necessário eleger as tecnologias e os materiais que melhor se adequam à complexidade, durabilidade e qualidade do modelo que se quer obter. Um último passo que pode ocorrer é o pós-processamento, que consiste, por exemplo, numa possível remoção de resíduos à superfície do modelo impresso ou de suportes que auxiliaram a obter a forma pretendida do objeto impresso (8–10). A Figura 3 resume as etapas chave que culminam na criação do objeto impresso.

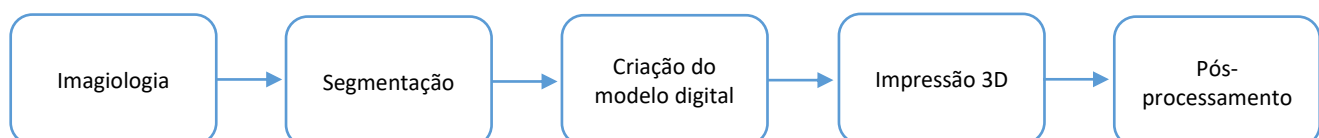


Figura 3 - Etapas da Impressão 3D.

De acordo com a ISO existem sete técnicas de impressão 3D: *binder jetting*, *directed energy deposition*, *material extrusion*, *material jetting*, *powder bed fusion*, *sheet lamination* e *vat photopolymerization* que se baseiam essencialmente num processo de junção de materiais, camada por camada (2).

Binder jetting (BJ) é uma técnica que une o material presente numa camada de pó muito fina através de um aglutinante, repetindo este processo após o término de cada camada, recorrendo normalmente a um mecanismo giratório de rotação contrária (10).

A técnica *directed energy deposition* é usada principalmente para pós de metal. O material é fundido através da aplicação de uma energia térmica focada fornecida, por exemplo, por um laser, que derrete o material que é depositado na poça de fusão. Esta tecnologia é utilizada em alguns implantes biomédicos de titânio (10).

A técnica *material extrusion* é baseada na liquefação de materiais termoplásticos através de pressão que facilita a extrusão, sendo que o material extrudido solidifica por diferenças de temperatura ou por reações químicas. Esta técnica tem a capacidade de desenvolvimentos de tecidos moles, como o dos rins, fígados e até mesmo do coração. Contudo, a deposição do material impresso tem que ocorrer em condições propícias ao crescimento, diferenciação e proliferação celular, o que não é uma tarefa simples. A tecnologia mais comum deste método é a *fused deposition modeling* (FDM) (10).

Material jetting (MJ) consiste na deposição de gotículas provenientes de um material líquido, sendo que as mesmas podem ser libertadas em modo contínuo ou separadamente e devem solidificar no momento da queda da gotícula ou pouco depois da deposição da mesma, através de luz ultravioleta (UV) (10).

Powder bed fusion é uma técnica que recorre a processos de fusão (*selective laser sintering*, *selective laser melting*, *direct metal laser sintering*, *electron beam melting*) que derretem e fundem material em pó, nomeadamente polímeros como a policaprolactona e partículas de cerâmica, como hidroxiapatite e silicato de cálcio, na produção de *scaffolds* de substituição de tecido ósseo, sendo normalmente o método de eleição para a produção de protótipos funcionais ou implantes médicos de substituição óssea (10).

Sheet lamination é uma tecnologia de impressão 3D camada por camada, que pode ocorrer através de processos “*bond-then-form*” ou então “*form-then-bond*”, sendo que consiste na passagem de um rolo aquecido que desliza sobre o substrato, derretendo o adesivo que interliga

o material e é posteriormente laminado na forma do objeto pretendido ou uma laminação com posterior interligação do material ao substrato, respetivamente (10).

Vat photopolymerization é um processo baseado na aplicação de uma radiação, com um comprimento de onda na zona do UV ou visível, sobre um líquido constituído por fotopolímeros que ao sofrer uma reação química solidifica (10). *Stereolithography*, que é um processo *vat photopolymerization*, é o método mais antigo e mais frequentemente utilizado na medicina dentária e baseia-se na solidificação camada por camada de um objeto constituído por um líquido de monómeros sensíveis à luz UV, através da aplicação de um laser em cada camada à medida que a plataforma se movimenta. A técnica *digital light processing* é um tipo de *stereolithography*, em que é adicionado um microespelho, sendo que o ângulo do mesmo é ajustado e através deste método pode-se aumentar a resolução através do aumento do número de espelhos. Contudo, estes processos necessitam de monómeros com uma baixa a moderada viscosidade, o que limita as propriedades mecânicas do DM impresso. Os monómeros mais usados são o metacrilato e resinas epóxi e de éter vinílico funcionalizadas (11).

A Tabela 1 descreve os fundamentos, as tecnologias, vantagens e desvantagens das técnicas de impressão 3D. Além disso, informa sobre os materiais utilizados em cada técnica, bem como alguns exemplos de dispositivos médicos que podem ser obtidos.

Tabela 1 - Fundamento, tecnologias, materiais, dispositivos médicos, vantagens e desvantagens de cada técnica de Impressão 3D (1,10).

Técnicas de Impressão 3D	Fundamento	Tecnologias	Materiais	Exemplos	Vantagens	Desvantagens
<i>Binder jetting</i>	Este processo usa dois materiais, material em pó e aglutinante, normalmente em forma de líquido. A cabeça de impressão move nos eixos x e y horizontalmente e deposita o aglutinante sob o material em pó, camada por camada.	<i>Powder bed and inkjet head 3D printing.</i> <i>Plaster-based 3D printing.</i>	Polimetacrilato de metilo. Polímeros. Cerâmicas.	Modelos específicos do doente (12,13).	Processo económico e rápido. Não usa materiais tóxicos ou lasers. Possibilidade de imprimir em várias cores.	Baixa precisão e baixa qualidade de acabamento. São necessários passos de infiltração no fabrico de materiais mais densos para garantir propriedades mecânicas adequadas.

Tabela 1 (cont.)

Técnicas de Impressão 3D	Fundamento	Tecnologias	Materiais	Exemplos	Vantagens	Desvantagens
<i>Directed energy deposition</i>	Criação de objetos através da fusão do material à mediada que o mesmo é depositado.	<i>Laser engineered net shapping.</i> <i>Directed light fabrication.</i> <i>Laser-based metal deposition.</i> <i>Laser Direct Casting.</i>	Pós feitos de polímeros, cerâmicas, compósitos de metal.	Implantes bio-médicos, por exemplo de titânio (14,15).	Elevado controlo na microestrutura. Permite reparar defeitos de componentes de alta tecnologia. Pode ser utilizado para produzir camadas finas de metais resistentes à corrosão.	Não permite fabricar estruturas tão complexas como o <i>Powder bed fusion</i> . Materiais limitados. Acabamento de pouca qualidade.
<i>Material Extrusion</i>	Ocorre liquefação de materiais termoplásticos através de pressão que facilita a extrusão, sendo que o material extrudido solidifica por diferenças de temperatura ou por reações químicas.	<i>Fused deposition modelling (FDM).</i> <i>Fused filament fabrication (FFF).</i> <i>Bioextrusion.</i>	Plásticos e polímeros, como o estireno de acrilonitrilo butadieno (ABS) e nylon.	Cápsulas de libertação pulsátil, <i>scaffolds</i> , exoesqueletos, etc. (16–18).	Processo pouco caro. Possibilita o uso de materiais muito versáteis.	Dependência da qualidade do raio do bico: bico maior leva a menor qualidade. Baixa precisão. Baixa velocidade. Forma final do objeto impresso depende da viscoelasticidade do material.
<i>Material jetting</i>	Deposição de gotículas provenientes de um material líquido, sendo que as mesmas podem ser libertadas em modo contínuo ou separadamente. A solidificação pode acontecer durante ou após a queda das gotículas.	<i>Multijet modelling</i>	Plásticos. Polímeros. Cerâmicas. Metais.	Modelos, <i>stents</i> , coroas, etc. (19–22)	Alta precisão. Baixo desperdício de material. Possibilidade de utilizar diversas cores e diversos materiais numa única impressão.	Necessidade de utilização de suportes. Variedade limitada de materiais aptos para este processo.

Tabela 1 (cont.)

Técnicas de Impressão 3D	Fundamento	Tecnologias	Materiais	Exemplos	Vantagens	Desvantagens
<i>Powder bed fusion</i>	Processo de fusão que derretem e fundem o material em pó.	<i>Selective laser sintering.</i> <i>Direct metal laser sintering.</i> <i>Selective heat sintering.</i> <i>Selective laser melting.</i> <i>Electron beam melting.</i>	Material em pó. Polímeros como a policaprolactona e partículas de cerâmica, como hidroxiapatite e silicato de cálcio.	Implantes (23).	Barato. Ocupa pouco espaço. Compatível com uma grande variedade de material.	Velocidade reduzida. Tamanho limitado. Suscetível ao tamanho das partículas de pó.
<i>Sheet lamination</i>	Laminação do material através da passagem de um rolo ou através de ultrassons.	Laminated object manufacturing. Ultrasonic consolidation.	Papel, plásticos e folhas de metal.	Moldes ortopédicos (24).	Barato. Velocidade elevada. Facilidade no manuseamento de materiais.	Pouca diversidade de materiais. Necessidade de pós-processamento.
<i>Vat photopolymerization</i>	Aplicação de uma radiação, sobre um líquido constituído por fotopolímeros que ao sofrer uma reação química solidifica.	<i>Stereolithography</i> <i>Digital light processing.</i>	Resina fotopolimerizável.	Modelos e fixadores externos (25–27).	Precisão e resolução altas. Produção de estruturas complexas. Bom acabamento suave. Configuração de impressão flexível.	Alguma falta de rigidez e de durabilidade. Não dá para objetos pesados.

4 Dispositivos médicos desenvolvidos por impressão 3D em diferentes áreas clínicas

4.1 Cardiologia

A tecnologia aditiva nesta área tem tido um enorme impacto nas intervenções cardiovasculares, nomeadamente pelo desenvolvimento de modelos tridimensionais do doente para uma série de aplicações diferentes, incluindo a criação de ferramentas de ensino relativamente à anatomia do doente, desenvolvimento de modelos funcionais para investigar o fluxo intracardíaco, criação de modelos de materiais deformáveis para auxiliar o planeamento de cirurgias impactando o prognóstico de doenças como a doença arterial coronária, doença arterial congénita e doenças estruturais do coração, criação de modelos para avaliar o potencial de abordagens terapêuticas, bem como a criação de modelos que auxiliem na criação ou aprimoramento de dispositivos intracardíacos (8).

A escolha do método de impressão 3D para a criação de modelos cardiovasculares tridimensionais depende da complexidade necessária, durabilidade e qualidade da superfície do modelo. *Vat polymerization, selective laser sintering, binder jetting, material extrusion* e *material jetting* são os métodos mais frequentemente utilizados neste âmbito (8,9).

Vários casos que demonstram a utilidade da criação destes modelos cardiovasculares no planeamento de cirurgias complexas têm sido descritos na literatura. No âmbito da doença cardíaca congénita, a fim de corrigir as anormalidades existentes em indivíduos com apenas alguns meses de idade, uma equipa recolheu dados 3D da situação anatómica através de imagens de ressonância magnética cardíaca ou angiografia por tomografia computadorizada. Os dados foram segmentados, processados e, após a contrução do modelo específico do doente, impressos pela *ProJet 660 color jet printer*, que utiliza a técnica de impressão *binder jetting*. Ao imprimir um modelo específico a equipa preparou detalhadamente uma cirurgia de uma bebé de 10 meses, pela visualização das relações espaciais entre a aorta, artérias colaterais aortopulmonares, veias pulmonares e vias aéreas (12).

As aplicações publicadas de impressão 3D em cardiopatias congénitas são extensas, como por exemplo em casos de transposição das grandes artérias, retorno venoso pulmonar anómalo, defeitos do septo atrial e ventricular, tetralogia de *Fallot*, coarctação e hipoplasia da aorta, síndrome de Marfan e cardiomiopatia hipertrófica. Estes casos beneficiam da impressão de modelos 3D específicos do doente, não só na fase pré-cirúrgica, mas também na avaliação da

melhor configuração possível pós-cirurgia, orientando processos de decisão do tratamento, como a pré-seleção de ferramentas e dispositivos procedimentais. Estes modelos são normalmente impressos pelos métodos BJ e MJ (12,28,29).

Contudo, nem todas as situações patológicas cardiovasculares se resolvem com uma cirurgia corretiva. Existem casos que se resolvem apenas com um transplante, pelo que existem investigações que visam criar substitutos biológicos que imitem tecidos nativos para restaurar ou substituir órgãos multifuncionais. A estratégia tradicional de engenharia de tecidos incorpora células estaminais em estruturas naturais ou sintéticas que, na presença de fatores de crescimento apropriados, proporcionam a proliferação e diferenciação celular em tecidos 3D funcionais (30,31). No entanto, órgãos 3D complexos, como o coração, requerem estruturas multicelulares integradas numa rede vascular.

Embora as técnicas atuais de impressão 3D consigam produzir modelos de órgãos adultos em tamanho real, os materiais usados geralmente não imitam as propriedades mecânicas do tecido de origem. Uma variedade de materiais mais macios, como elastômeros termoplásticos e borrachas de silicone, têm sido utilizados em projetos de investigação. Contudo, sob o efeito da gravidade deformam-se facilmente quando impressos no ar, o que torna difícil o processo da criação da complexa arquitetura dos órgãos relativamente grandes, nomeadamente a estrutura do coração (32,33).

A fim de solucionar esta situação, vários projetos têm sido realizados através da modificação reológica dos materiais para tornar os materiais tixotrópicos ou conferindo um limite de elasticidade para que mantenham a sua forma durante o processo de impressão. Recentemente uma equipa de investigação desenvolveu outra abordagem que se baseia na incorporação reversível de forma livre de hidrogéis suspensos (FRESH), que consiste na extrusão de materiais biológicos moles dentro de um banho de suporte de micropartículas de gelatina termorreversível, utilizando a bioimpressora *Large Volume Extruder* (34) modificada. O banho permitiu suportar múltiplas estratégias, como mudanças de pH, catiões divalentes e radiação UV, para gelificar diferentes hidrogéis e outros materiais poliméricos moles. Além disso, mitigou eficazmente os efeitos da gravidade em relação à impressão no ar, permitindo a impressão de forma livre de estruturas delicadas que, sem suporte, entrariam em colapso imediatamente no ar. Para conseguir imprimir um coração, com o tamanho real, a equipa elegeu o alginato, um biomaterial que apresenta propriedades mecânicas similares ao tecido cardíaco, nomeadamente um Módulo de Young que pode ser alterado entre os 10-40 kPa consoante a alteração de fatores como a concentração do cálcio e a massa molecular, sendo que os tecidos

cardíacos apresentam um módulo que pode variar entre 5-30 kPa, segundo testes de indentação realizados num coração de rato, apresentando uma elevada heterogeneidade. Através da realização de testes sobre a variação do módulo de elasticidade em relação à concentração de alginato, a equipa conclui que filamentos impressos por FRESH com uma concentração de 4-6% de alginato conseguem ter propriedades mecânicas na zona dos tecidos cardíacos, sendo que conseguem ser mais suaves que os elastómeros utilizados noutros modelos cirúrgicos. O coração artificial impresso com o alginato revelou ser um avanço na construção de um modelo de coração de tamanho real mais realístico em relação a outros modelos existentes no mercado. No entanto, a equipa conclui que para vir a ser um modelo cirúrgico valioso mais testes têm de ser desenvolvidos, experimentando conjugar o alginato com outros materiais a fim de fazer variar a sua rigidez, nomeadamente para permitir a suturabilidade do modelo, útil na educação de cirurgias antes da cirurgia cardíaca propriamente dita (35,36).

Tabela 2 - Alguns exemplos de dispositivos médicos na área da cardiologia.

Finalidade médica	Descrição	Referências
Doença Cardíaca Congénita	Modelos específicos do doente.	(12,37)
Defeito no apêndice atrial esquerdo	Criação de um cateter específico do doente.	(38)
Defeito do septo ventricular	Criação de um modelo para o auxílio durante a cirurgia.	(39)
Implante de válvula aórtica por transcater	Criação de um modelo para o auxílio durante a cirurgia de colocação do implante.	(40)

4.2 Ortopedia

A ortopedia é uma das principais áreas da saúde onde a tecnologia aditiva tem tido um grande desenvolvimento pela construção de modelos específicos dos doentes, instrumentação, órteses e próteses e produção de *scaffolds* de osso e cartilagem (41).

Um estudo feito com dados de 66 pessoas com fraturas complicadas no úmero proximal dividiu aleatoriamente os doentes por 2 grupos. Um grupo foi apenas submetido a TC para planeamento de cirurgia. No outro grupo após imagiologia por TC, foi feita uma segmentação e criação de um modelo digital específico do doente que através de impressão por *binder jetting* permitiu, comparativamente ao grupo de controlo, a exibição da direção e gravidade do deslocamento da fratura, o que auxiliou no diagnóstico e planeamento pré-operatório preciso. Além disso,

permitiu a medição do implante, pré-seleção da placa de compressão óssea apropriada e simulação do resultado cirúrgico, o que permitiu uma menor duração da cirurgia (42).

Outra equipa recorreu à construção de modelos 3D específicos de doentes com fraturas no acrómio para apresentar uma nova abordagem de tratamento deste tipo de fraturas. Cada doente foi submetido a uma recolha de dados específicos por TC, para que se realizasse uma posterior impressão do modelo por *fused deposition modeling* com polímeros termoplásticos, como o ácido poliláctico. De seguida, o modelo foi então usado para dobrar uma placa de compressão exatamente à medida do modelo do acrómio reconstruído. A equipa através da execução da abordagem em cinco pessoas concluiu que a personalização pré-operatória da placa é uma abordagem alternativa às existentes na redução aberta com fixação interna (43).

De facto, várias publicações na literatura científica concluíram que a construção de modelos específicos do doente, reconstruindo o osso num estado não fraturado, permite a diminuição do tempo de cirurgia através de um melhor planeamento, nomeadamente pela escolha do tamanho de placas de compressão ou melhor visualização do local da fratura, o que contribui para um melhor sucesso da mesma (42–46).

Os modelos digitais não permitem apenas planear melhor as cirurgias, podem também ajudar a criar dispositivos médicos personalizados para o doente, nomeadamente a produção de um fixador externo feito a partir de uma resina fotossensível pelo método *vat photopolymerization* (27).

A Impressão 3D tem o potencial de aumentar a acessibilidade de dispositivos médicos como as órteses, nomeadamente para o pulso que podem ser usadas por indivíduos que apresentam lesão na medula espinhal, a fim de melhorar a função da mão, o que tem um grande impacto nas atividades diárias do doente. Uma equipa de investigação constituída por elementos de áreas abrangentes, recorreu à tecnologia aditiva por *fused filament fabrication* para auxiliar na produção destes dispositivos, o que permitiu diminuir o tempo que os médicos costumam gastar na produção de órteses. Em colaboração com ortopedistas locais, foi criada uma lista de requisitos de *design* para a órtese, incluído fatores como a funcionalidade, peso, personalização, durabilidade e aparência estética. Cada componente da órtese foi projetado para permitir uma facilidade de personalização ao doente (47).

Outros exemplos de dispositivos médicos são próteses baratas desenvolvidas por um método de extrusão para doentes que foram submetidos a amputações do membro superior, através de

filamentos de acrilonitrilo-butadieno-estireno, o que tem um grande impacto nos doentes dos países em desenvolvimento (48).

A reparação de lesões ósseas é desafiante. Existem diferentes abordagens para substituir o tecido ósseo ausente, nomeadamente alotransplantes, xenotransplantes e autotransplantes, que consistem na remoção e aplicação de enxertos entre a mesma espécie, diferentes espécies e do próprio indivíduo, respetivamente. Os autoenxertos são um tratamento *standard* para substituir tecidos ósseos ausentes, uma vez que permite a osteoindução, osteogénese e a osteocondução, possibilitando o crescimento do osso fraturado, lesionado e ausente. Contudo, é uma abordagem que está associada a alguma morbilidade do doente (49). Neste sentido, têm sido muitos os biomateriais desenvolvidos pelos cientistas nos últimos tempos. Hidroxiapatite e beta-fosfato tricálcio (β -TCP) são exemplos de biomateriais cerâmicos largamente utilizados em cirurgias ortopédicas reconstrutivas devido à sua composição semelhante ao osso. A associação de biomateriais com métodos de impressão 3D permite fabricar *scaffolds* que são uma das estratégias mais promissoras para fazer face às adversidades existentes com os autoenxertos (50,51). Polímeros sintéticos biodegradáveis, tais como poliprolactona (PCL), poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido láctico) (PLA) e os seus copolímeros, têm recebido uma grande atenção na área biomédica devido ao facto de possuírem ligações éster que podem ser degradadas facilmente por hidrólise resultando em subprodutos que não são tóxicos (52–55). Além disso, podem ser fabricados por impressão 3D para produzir *scaffolds* no âmbito da engenharia de tecidos (52,53,56).

Os *scaffolds* obtidos através de impressão 3D consistem em estruturas porosas de matriz extracelular sintética que substituem as propriedades biomecânicas do órgão ou tecido ausente por lesões ou fraturas. Têm a vantagem de permitir a adesão, proliferação e diferenciação de células. O *scaffold* ideal deve ter grandes quantidades de poros de tamanho adequado que facilitem a migração celular, o transporte de nutrientes e de fatores regulatórios, bem como a osteogénese. Além disso, o *scaffold* deve ter integridade mecânica suficiente que permita o manuseamento durante a cirurgia e tem que se degradar a uma taxa controlável, à medida que o tecido se forma por completo pela deposição da matriz extracelular, enquanto o *scaffold* é reabsorvido (50).

Na literatura já existe *case reports* de aplicação de *scaffolds* em doentes com fraturas. Nomeadamente, a aplicação num doente de 29 anos de um *scaffold* biodegradável feita de PCL e β -TCP numa proporção de 80:20, produzida por impressão 3D camada por camada, personalizada consoante os dados retirados pela TC da fratura do doente. Foi conseguida uma

alta porosidade de 70% e poros interconectados com um tamanho entre 800-2000 μm , propriedades estas que constituíram parte dos requisitos do *design* do *scaffold* dado que se destinava a preencher um segmento de grande volume na zona do fémur. O *scaffold* de fibras de colagénio em rede foi associado ao enxerto autólogo do doente em associação com uma haste intramedular. O seguimento do doente concluiu que esta estratégia clínica permitiu que o doente ao final de 12 meses apresentasse crescimento e fusão da matriz óssea dentro e fora do *scaffold* (57).

Outro *case report* foi uma tentativa de aumento de superfície óssea a fim de tornar uma mulher apta para receber um implante dentário. Tendo sido criado um *scaffold* bifásico personalizado à base de hidroxiapatite e β -TCP. Após sete anos o estudo de microarquitetura por microtomografia computadorizada concluiu que o biomaterial teve uma redução em 23% e que houve formação de tecido ósseo em mais que 57% do tecido mineralizado, ou seja, o *scaffold* impresso por *material extrusion* após sete anos ajudou a preservar e a regenerar o osso (17).

As infeções relacionadas com dispositivos ortopédicos têm um grande impacto sobre morbidade e a mortalidade, sendo um problema que pode ser atenuado e resolvido pela tecnologia aditiva. As espécies mais prevalentes a causar estas infeções são *Staphylococcus*. Entre 20% e 30% dos casos de infeção após fixação de fratura e colocação de próteses são causadas por *Staphylococcus aureus*. Isto acontece pois os dispositivos, quando não são constituídos por biomateriais, são considerados objetos estranhos para o organismo, pelo que a zona envolvente dos mesmos que entra em contacto com o corpo é suscetível à formação de filmes bacterianos consequentes de uma infeção local (58,59).

A incorporação de antibióticos (AB) em *scaffolds* impressos com biomateriais a partir de tecnologia 3D, é uma das estratégias mais promissoras para tratamento dessas infeções ortopédicas (60,61). Existem vários exemplos descritos na literatura. Uma equipa realizou um estudo em que os AB (ciprofloxacina e gentamicina) foram intercalados com hidróxidos duplos revestidos de magnésio e alumínio e fosfatos α -zircônio dispersos dentro de um polímero termoplástico. Esta associação foi subsequentemente processada via extrusão de fusão de alta temperatura para produzir *scaffolds* antibacterianos e promotores de osteogénese (62). Outra equipa incorporou uma tetraciclina (minociclina) num *scaffold* constituído por vários materiais, nomeadamente um biopolímero (PLA), colagénio e nanopartículas de citrato-hidroxiapatite, conseguindo produzir, através de um processo de extrusão, um *scaffold* multifuncional com propriedades antibacterianas e osteogénicas (56).

A Tabela 3 apresenta um resumo dos dispositivos enunciados na área ortopédica.

Tabela 3 - Exemplos de dispositivos médicos em ortopedia.

Finalidade médica	Descrição	Referências
Fraturas complicadas do úmero	Modelos específicos da fratura do doente para o auxílio no planeamento de cirurgia.	(42)
Fratura do úmero	Placas de osteossíntese personalizadas fabricadas por impressão 3D.	(63)
Fratura do acrómio	Construção de um modelo de reconstrução do acrómio fraturado para personalização de uma placa de compressão.	(43)
Fraturas ósseas	<i>Scaffolds</i> para reconstrução óssea.	(17,57)
Infeções ortopédicas	Fabrico de <i>scaffold</i> com propriedades antibacterianas e promotoras de osteogénese	(56,62)

4.3 Oftalmologia

Existem vários dispositivos médicos que podem ser impressos em oftalmologia. Um exemplo são os óculos com câmara de humidade personalizáveis, que um estudo concluiu que podem auxiliar os doentes com olho seco em ambientes com humidade reduzida, nomeadamente nas viagens de avião em que o doente se encontra em altitudes elevadas. Ao contrário dos óculos em geral, estes precisam de ser personalizados de acordo com o contorno facial para um melhor desempenho, dado que a eficácia de retenção de lágrimas depende desse fator. Após imagiologia por TC, os óculos podem ser impressos pelo método de extrusão (64).

À semelhança de outras áreas médicas, nesta área também já se desenvolveram modelos, nomeadamente da retina, a fim de ajudar a estudar a anatomia do olho e planejar cirurgias, bem como educar os doentes sobre a doença que apresentam. Um exemplo trata-se de um equipa que após recolha de dados por TC de um doente com membrana epirretiniana, fabricou modelos da superfície da retina, camada por camada, através de resina reativa à luz UV, pelo método *vat photopolymerization* (25).

Para além de modelos, dispositivos médicos que entrem em contacto com o doente também estão em desenvolvimento, nomeadamente a tentativa de impressão 3D de lentes intraoculares, utilizadas na cirurgia das cataratas, sendo que existem diversos desafios que precisam de ser ultrapassados. Designadamente, o índice de refração do material. A lente deve ter um índice maior que o humor aquoso e variar entre 1.38 à superfície e 1.409 no centro. Vários requisitos de *design* como este estão já descritos na literatura, através do estudo das lentes fisiológicas

(65–67). As lentes intraoculares utilizadas na cirurgia das cataratas são as *Ridley lens* que são fabricadas por métodos tradicionais, sendo que tentativas têm sido feitas de fabricar lentes idênticas através da tecnologia aditiva. Uma equipa de investigação tentou fazê-lo e avaliou o sucesso através do cálculo da diferença entre as características conhecidas das lentes originais com as lentes impressas. Como as lentes originais, as feitas por métodos tradicionais, são constituídas por poli(metacrilato de metilo) (PMMA), a equipa visou fazer o mesmo. Contudo, PMMA é um material rígido e na produção original foram desenvolvidas técnicas com sucesso em torná-lo num material mais suave, característica esta decisiva para o sucesso de fabrico das lentes intraoculares. Na Impressão 3D, pela técnica que a equipa desenvolveu, não foi ainda conseguida a obtenção dessa característica, pelo que mais estudos têm de ser desenvolvidos na tentativa da impressão das lentes, quer na tentativa de diminuir a rigidez do PMMA ou pela impressão à base de outros materiais mais suaves como o silicone (68,69).

4.4 Medicina dentária

Muitos implantes, próteses dentárias, moldes dentários e *splints* são fabricados através de tecnologias subtrativas. Contudo, ao contrário da tecnologia aditiva, esta tecnologia tem a desvantagem de limitar a resolução da superfície ao menor raio das ferramentas utilizadas nas moagens, retificações, perfurações, polimentos e entre outros processos envolvidos neste método de produção. A perda de material na moagem pode chegar a 90%. A dificuldade de produzir geometrias complexas, bem como o desgaste das ferramentas utilizadas que pode levar à danificação de objetos produzidos futuramente, são outras das limitações da tecnologia subtrativa (11,70,71).

Stereolithography, digital light processing, multi-jet modelling, plaster-based 3D printing e selective laser sintering são alguns dos processos de impressão 3D indicados para criar objetos 3D no âmbito da ortodontia. Dependendo do processo de impressão utilizado, os modelos podem ser produzidos em diversas cores, texturas, transparências e/ou propriedades mecânicas, consoante a finalidade pretendida (72).

Vários estudos realizados concluíram que modelos dentários reconstruídos pelas técnicas de impressão 3D são considerados clinicamente aceitáveis em termos de precisão e reprodutibilidade e podem ser apropriados para aplicações em ortodontia (73,74).

Atualmente, as impressoras 3D são usadas principalmente para fabricar modelos ortodônticos e guias cirúrgicos para cirurgias de implantes dentários. No entanto, várias investigações têm sido desenvolvidas a fim de encontrar soluções para o fabrico em massa de próteses e moldes

definitivos para próteses dentárias personalizáveis através da tecnologia aditiva. Além disso, para melhor entender como aperfeiçoar a precisão das tecnologias aditivas, estudos comparativos dos resultados obtidos com métodos tradicionais e processos de impressão 3D têm sido realizados (75,76).

Existem alguns casos em que o benefício da utilização da tecnologia aditiva é superior, nomeadamente casos em que a complexidade da prótese pretendida é bastante elevada para o fabrico da mesma apenas com métodos tradicionais. Um exemplo de DM é o caso de uma prótese de liga de titânio removível personalizada complexa fabricada pela técnica *selective laser melting* para auxiliar no tratamento da abertura de boca limitativa da doente, sendo que o DM foi aplicado com sucesso (77). O processo é utilizado com uma variedade de materiais como metais, ligas metálicas e plásticos em odontologia para o fabrico de estruturas, coroas, *model casting bases*, entre outros (11).

Vários estudos comparativos têm demonstrado as vantagens que a Impressão 3D tem em relação aos fabricos convencionais de dispositivos médicos dentários. Um estudo em que se avaliou o ajuste das coroas provisórias fabricadas através da comparação das coroas obtidas por *material jetting* com as obtidas por métodos tradicionais, ou seja, por moagem e compressão, concluiu que a Impressão 3D permitiu obter coroas com um melhor ajuste na zona oclusiva do que as segundas (21).

Nos campos de cirurgia oral, maxilofacial e odontologia, modelos 3D de tecidos duros, como dentes e ossos, têm sido utilizados para efeitos de ensino, explicação ao doente, planeamento e simulação de cirurgias através do uso de instrumentos cirúrgicos reais. Contudo, muitas equipas de investigação consideram o tempo de fabrico e o custo elevados, o que representam limitações à utilização em massa dos modelos 3D (78,79). Neste sentido, uma equipa decidiu então criar um ambiente de impressão que permitisse o *design*, o fabrico e o uso de modelos 3D específicos do doente, intitulando a estação como “Laboratório de impressão 3D One-stop”. A impressora utiliza o método FDM, tendo a equipa conseguido produzir vários modelos 3D rapidamente a um custo bastante reduzido, através do aumento da grossura da camada impressa. A equipa concluiu que esta é uma abordagem muito útil para que no futuro se consiga imprimir modelos para a cirurgia oral e maxilofacial diariamente, mas que mais estudos e domínio de *software* é ainda necessário investigar para que se consiga imprimir os diferentes estados patológicos que variam de doente para doente (80).

Na Tabela 4 apresentam-se outros exemplos de dispositivos médicos desenvolvidos nesta área.

Tabela 4 - Alguns exemplos de dispositivos médicos desenvolvidos em medicina dentária.

Finalidade médica	Descrição	Referências
Ortodontia	Modelos que auxiliam no planeamento e na execução de cirurgias, nomeadamente na colocação de miniparafusos.	(81,82)
Ortodontia	Personalização de colchetes e arcos.	(83)
Disfunção da articulação temporo-mandibular	Fabrico de <i>occlusal splints</i> .	(84)

4.5 Urologia

À semelhança do que ocorre noutras áreas médicas, a produção de modelos 3D na urologia permite contribuir significativamente para um melhor entendimento e segurança por parte dos doentes sobre os procedimentos que lhes vão ser realizados em cirurgia, através da melhor perceção das doenças que possuem (85–88). Um estudo feito pela análise de inquéritos sobre o conhecimento do doente sobre a doença e a cirurgia antes e depois da visualização dos modelos 3D coloridos específicos do doente, impressos com três fotopolímeros diferentes através da solidificação camada por camada com luz UV, concluiu que os doentes entenderam melhor a fisiologia, anatomia e as características do tumor bem como a cirurgia que lhes iriam ser realizada depois da visualização do modelo 3D impresso (85).

O benefício do uso de modelos não incide apenas na educação dos doentes, mas também na planificação da cirurgia e, ainda, como referência enquanto o procedimento cirúrgico está a ser realizado (19,20,26,89). *Silberstein* apresentou casos de tumores renais T1 onde modelos impressos pela tecnologia 3D específicos do doente foram usados como referência em tempo real para os cirurgiões na reconstrução e avaliação da ressecção em relação aos vasos hilares e sistema coletor. Os modelos foram impressos através de *vat photopolymerization* por *stereolithography* em que uma cor vermelha foi usada para sobressair as zonas com células tumorais e auxiliaram a execução da cirurgia por parte de cirurgiões jovens (26). *Maddox* et al também realizou um estudo sobre o impacto de modelos físicos de tecido macio de rins malignos na simulação de cirurgias. Os modelos foram construídos por *material jetting* através da deposição seletiva de material fotopolímero que foi curado imediatamente após a deposição pela incidência de uma lâmpada UV. Uma cápsula renal firme, mas maleável, foi criada com uma cavidade oca. De seguida, uma solução de gel de agarose foi preparada e injetada na cavidade, criando um modelo preciso da patologia específica do paciente com uma textura que

se aproxima do tecido anatômico normal. Através da utilização de múltiplos materiais e cores contrastantes foi possível delinear e distinguir o sistema coletor e a vasculatura renal do parênquima normal, tendo sido criados modelos semelhantes ao parênquima renal (19). Outro estudo com modelos impressos por *material jetting* por *inkjet* de um material flexível, concluiu que os modelos tiveram um impacto positivo nas decisões pré-operatórias, nomeadamente antes de nefrectomias parciais ou radicais, laparoscopias e clampeamentos (20).

Stents ureterais auxiliam no fluxo de urina do rim para a bexiga. Park desenhou um *stent* ureteral anti-refluxo com uma válvula usando uma impressora que se baseia em *material jetting*. Dois *double-J stent* foram preparados, um com uma válvula não revestida, outro com a válvula revestida de parileno C para aumentar a biocompatibilidade. Ambos os *stents* foram avaliados em relação à direção do fluxo, o revestimento e os orifícios laterais do *stent* e foram comparados com um *stent* tradicional. Os resultados indicaram que o *stent* poderia potencialmente eliminar o refluxo vesicoureteral e contribuir para a manutenção de uma micção suave na bexiga (22).

5. Dispositivos Médicos e Bioimpressão 3D

Para além dos diversos exemplos de dispositivos médicos obtidos por impressão 3D anteriormente apresentados, uma área emergente e transversal a todas as áreas clínicas com elevada especificidade é a bioimpressão 3D de células e tecidos.

A bioimpressão 3D é um processo de tecnologia aditiva altamente controlável que permite o posicionamento preciso, e de alta resolução, de vários biomateriais e células vivas, simultaneamente ou em separado, de acordo com a disposição natural dos componentes do tecido ou órgão, visando originar tecidos complexos 3D funcionais. Tem sido uma tecnologia largamente utilizada em tecidos do osso, da cartilagem, de rede neuronal, vascularizados e em modelos cancerígenos (90).

As *bioinks* são o material utilizado para realizar a impressão para gerar o *scaffold* do tecido e podem ser naturais ou artificiais. As *bioinks* feitas a partir de hidrogéis têm várias características atraentes para constituir os *scaffolds*, nomeadamente a sua biocompatibilidade, possível biodegradação, locais de ligação celular específicos que permitem a ligação, proliferação, crescimento e diferenciação celular. Além disso, alguns biomateriais que constituem os hidrogéis podem ser modificados a fim de facilitar o fotocruzamento (91). Alginato, gelatina, colagénio, ácido hialurónico, agarose e seda são exemplos de biomateriais naturais que podem ser usados nas *bioinks*. Polietilenoglicol e polivinilpirrolidona são exemplos de biomateriais sintéticos.

Esta tecnologia origina desafios regulamentares, uma vez que muitas vezes integra materiais biológicos e não biológicos. Por exemplo, o termo *scaffold* indica um substrato implantável, que pode ser classificado corretamente como DM ou Medicamento de Terapia Avançada (ATMP). As bioimpressoras podem ser usadas para fabricar *scaffolds* ou modelos *in vitro* para experimentação biológica, mas também podem ser utilizadas na bioimpressão *in situ* de *bioinks*, pelo que neste caso, devem ser classificadas como DM. A nível europeu, estes requisitos são definidos pelo Regulamento UE 2017/745 e 1394/2007, que estabelecem o quadro legislativo para a definição e validação para a comercialização de DMs e ATMPs, respetivamente (6,92).

Várias aplicações da impressão têm sido desenvolvidas. Dolali *et al*, desenvolveu vasos condutores feitos de alginato reforçados com nanotubos de carbono com células musculares lisas da artéria coronária humana encapsuladas. Estes condutos foram impressos através de um sistema de bico coaxial. Logo a seguir à impressão, os condutos foram tratados e colocados num meio de cultura apropriado à manutenção da viabilidade celular, ou seja, a 37 °C e a 5%

de CO₂. O estudo conclui que após a impressão dos condutos alguma viabilidade celular era perdida, sendo recuperado quando colocada num meio de cultura apropriado à manutenção da viabilidade celular. Os vasos condutores de alginato reforçados com nanotubos de carbono demonstraram ser perfusáveis e suportaram o crescimento de células de músculo liso da artéria coronária humana dentro da matriz (93).

Um dos principais tratamentos para casos graves de perda da função da córnea é o transplante de córnea. Contudo, apresenta limitações pelo que engenheiros de tecidos têm tentado desenvolver próteses à base de córneas sintéticas funcionais. Através da bioimpressão 3D por extrusão pneumática, uma equipa de investigação examinou a viabilidade de produzir um complexo 3D equivalente ao estroma corneano, a partir da encapsulação queratinócitos corneanos na *bioink*. Antes da encapsulação das células na *bioink*, a melhor composição da mesma foi avaliada através da variação das concentrações de alginato e colagénio, de acordo com a sua printabilidade e capacidade de permitir um adequado grau de acurvamento. A viabilidade celular manteve-se elevada nos primeiros sete dias, o que permitiu concluir que a bioimpressão 3D é uma ferramenta promissora para alcançar a impressão de tecidos da córnea (94).

Várias abordagens e técnicas de bioimpressão têm surgido a fim de desenvolver tecidos, nomeadamente sem usar *scaffolds*. Uma das técnicas baseia-se na utilização de microagulhas de aço inoxidável, *kenzans*, com a bioimpressora 3D Regenova, para imprimir esferóides (95,96). Outro estudo descobriu que a adição de microesferas de libertação controlada de fármacos como a guggulsterona, que é promotora da diferenciação de células-tronco pluripotentes induzidas por humanos, numa *bioink* permite obter melhorias na manutenção da viabilidade celular, promovendo a sobrevivência e a diferenciação de células, o que constitui a uma ferramenta útil na bioimpressão de tecidos neuronais (97).

6. Conclusão

A Impressão 3D é uma tecnologia que tem vindo a impactar todos os setores da área de medicina, nomeadamente a cardiologia, ortopedia, oftalmologia, medicina dentária e urologia. Esta tecnologia aditiva permite juntar uma enorme versatilidade de materiais como cerâmicas, resinas, plásticos e polímeros, para criar diversos dispositivos médicos a partir de dados 3D digitais, contribuindo para a mudança do paradigma que se tem verificado nos últimos anos em saúde – a medicina personalizada.

Binder jetting, directed energy deposition, material extrusion, material jetting, powder bed fusion, sheet lamination e vat photopolymerization são as sete técnicas de Impressão 3D, que se baseiam essencialmente num processo de junção de materiais, camada por camada. A tecnologia aditiva em medicina personalizada é um processo que muitas vezes se inicia na imagiologia, seguindo-se a segmentação, criação de um modelo digital e impressão 3D do objeto pretendido. Através da escolha de uma das sete técnicas de impressão 3D que melhor se adequa à finalidade pretendida, dispositivos médicos, como próteses, modelos específicos do doente, *splints, stents*, entre outros, podem ser fabricados com os materiais mais adequados para o efeito.

A Impressão 3D é um método muito versátil para a produção de dispositivos médicos que, quando comparados com os obtidos por métodos tradicionais conseguem superar em termos de precisão, custo e tempo. Contudo, muitos cientistas defendem que a personalização de determinados dispositivos médicos ainda é um processo muito dispendioso, sendo ainda necessário um maior domínio de *softwares*, bem como a descoberta de combinações de materiais mais suaves em determinados casos. Mais estudos terão de continuar a serem desenvolvidos para que tratamentos e abordagens *standard* com esta tecnologia sejam alcançados a nível mundial.

7. Referências Bibliográficas

1. Aimar A, Palermo A and Innocenti B. The Role of 3D Printing in Medical Applications: A State of the Art,” vol. 2019, Article ID 5340616, 10 pages, 2019. J Healthc Eng. 2019;2019:10.
2. ISO/ASTM. ISO/ASTM 52900: Additive manufacturing - General principles - Terminology. Int Stand. 2015;5:1–26.
3. Jamróz W, Szafraniec J, Kurek M, Jachowicz R. 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications – Recent Achievements and Challenges. Pharm Res. 2018;35(9).
4. Hurst EJ. 3D Printing in Healthcare: Emerging Applications. J Hosp Librariansh. 2016;16(3):255–67.
5. VanKoeveering KK, Hollister SJ, Green GE. Advances in 3-dimensional printing in otolaryngology a review. JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg. 2017;143(2):178–83.
6. Europeu P. Regulamento (UE) 2017/745 do Parlamento Europeu e do Conselho de 5 de abril de 2017 relativo aos dispositivos médicos. J Of da União Eur. 2017;2013(2):1–175.
7. Parlamento Europeu. Regulamento (UE) 2017/746 do Parlamento Europeu e do Conselho de 5 de abril de 2017 relativo aos dispositivos médicos para diagnóstico in vitro. J Of da União Eur. 2017;2013(2):176–332.
8. Vukicevic M, Mosadegh B, Min JK, Little SH. Cardiac 3D Printing and its Future Directions. JACC Cardiovasc Imaging. 2017;10(2):171–84.
9. Otton JM, Birbara NS, Hussain T, Greil G, Foley TA, Pather N. 3D printing from cardiovascular CT: A practical guide and review. Cardiovasc Diagn Ther. 2017;7(5):507–26.
10. Gibson I, Rosen D, Stucker B. Additive manufacturing technologies. Vol. 100, Springer. 2015.
11. Kessler A, Hickel R, Reymus M. 3D printing in medicine - State of the art copy. J Biomed Mater Res. 2018.
12. Anwar S, Singh GK, Varughese J, Nguyen H, Billadello JJ, Sheybani EF, et al. 3D Printing in Complex Congenital Heart Disease: Across a Spectrum of Age, Pathology, and Imaging Techniques. JACC Cardiovasc Imaging. 2016;10(8):953–6.

13. Matsumoto JS, Morris JM, Foley TA, Williamson EE, Leng S, McGee KP, et al. Three-dimensional physical modeling: Applications and experience at mayo clinic. *Radiographics*. 2015;35(7):1965–88.
14. Ryu DJ, Ban HY, Jung EY, Sonn C-H, Hong DH, Ahmad S, et al. Osteo-Compatibility of 3D Titanium Porous Coating Applied by Direct Energy Deposition (DED) for a Cementless Total Knee Arthroplasty Implant: In Vitro and In Vivo Study. *J Clin Med*. 2020;9(2):478.
15. Bhardwaj T, Shukla M, Paul CP, Bindra KS. Direct Energy Deposition - Laser Additive Manufacturing of Titanium-Molybdenum alloy: Parametric studies, microstructure and mechanical properties. *J Alloys Compd*. 2019;787:1238–48.
16. Melocchi A, Parietti F, Loreti G, Maroni A, Gazzaniga A, Zema L. 3D printing by fused deposition modeling (FDM) of a swellable/erodible capsular device for oral pulsatile release of drugs. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2015;30:360–7.
17. Mangano C, Giuliani A, De Tullio I, Raspanti M, Piattelli A, Iezzi G. Case Report: Histological and Histomorphometrical Results of a 3-D Printed Biphasic Calcium Phosphate Ceramic 7 Years After Insertion in a Human Maxillary Alveolar Ridge. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9(April):1–9.
18. Tanaka KS, Lightdale-Miric N. Advances in 3D-printed pediatric prostheses for upper extremity differences. *J Bone Jt Surg - Am Vol*. 2016;98(15):1320–6.
19. Maddox MM, Feibus A, Liu J, Wang J, Thomas R, Silberstein JL. 3D-printed soft-tissue physical models of renal malignancies for individualized surgical simulation: a feasibility study. *J Robot Surg*. 2018;12(1):27–33.
20. Wake N, Rude T, Kang SK, Stifelman MD, Borin JF, Sodickson DK, et al. 3D printed renal cancer models derived from MRI data: application in pre-surgical planning. *Abdom Radiol*. 2017;42(5):1501–9.
21. Mai HN, Lee KB, Lee DH. Fit of interim crowns fabricated using photopolymer-jetting 3D printing. *J Prosthet Dent*. 2017;118(2):208–15.
22. Park CJ, Kim HW, Jeong S, Seo S, Park Y, Moon HS, et al. Anti-Reflux Ureteral Stent with Polymeric Flap Valve Using Three-Dimensional Printing: An in Vitro Study. *J Endourol*. 2015;29(8):933–8.
23. Sing SL, An J, Yeong WY, Wiria FE. Laser and electron-beam powder-bed additive

- manufacturing of metallic implants: A review on processes, materials and designs. *J Orthop Res*. 2016;34(3):369–85.
24. Auricchio F, Marconi S. 3D printing: Clinical applications in orthopaedics and traumatology. *EFORT Open Rev*. 2016;1(5):121–7.
 25. Choi SW, Kwon HJ, Song WK. Three-dimensional printing using open source software and JPEG images from optical coherence tomography of an epiretinal membrane patient. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(3):e399–402.
 26. Silberstein JL, Maddox MM, Dorsey P, Feibus A, Thomas R, Lee BR. Physical models of renal malignancies using standard cross-sectional imaging and 3-dimensional printers: A pilot study. *Urology*. 2014;84(2):268–73.
 27. Qiao F, Li D, Jin Z, Gao Y, Zhou T, He J, et al. Application of 3D printed customized external fixator in fracture reduction. *Injury*. 2015;46(6):1150–5.
 28. Yang DH, Kang JW, Kim N, Song JK, Lee JW, Lim TH. Myocardial 3-dimensional printing for septal myectomy guidance in a patient with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2015;132(4):300–1.
 29. Shin J, Truong QA. Manufacturing Better Outcomes in Cardiovascular Intervention: 3D Printing in Clinical Practice Today. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018;20(12):1–13.
 30. Giraud MN, Guex AG, Tevæarai HT. Cell therapies for heart function recovery: Focus on myocardial tissue engineering and nanotechnologies. *Cardiol Res Pract*. 2012;1(1).
 31. Akhyari P, Kamiya H, Haverich A, Karck M, Lichtenberg A. Myocardial tissue engineering: the extracellular matrix. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2008;34(2):229–41.
 32. Ahmad M, Suardi N, Shukri A, Mohammad H, Oglat A, Alarab A, et al. Chemical characteristics, motivation and strategies in choice of materials used as liver phantom: A literature review. *J Med Ultrasound*. 2020;28(1):7–16.
 33. Mirdamadi E, Muselimyan N, Koti P, Asfour H, Sarvazyan N. Agarose slurry as a support medium for bioprinting and culturing freestanding cell-laden hydrogel constructs. *3D Print Addit Manuf*. 2019;6(3):158–64.
 34. Pusch K, Hinton TJ, Feinberg AW. Large volume syringe pump extruder for desktop 3D printers. *HardwareX*. 2018;3(February):49–61.

35. Mirdamadi E, Tashman JW, Shiwerski DJ, Palchesko RN, Feinberg AW. FRESH 3D Bioprinting a Full-Size Model of the Human Heart. *ACS Biomater Sci Eng*. 2020;6(11):6453–9.
36. Islam MR, Virag J, Oyen ML. Micromechanical poroelastic and viscoelastic properties of ex-vivo soft tissues. *J Biomech*. 2020;113:110090.
37. Gosnell J, Pietila T, Samuel BP, Kurup HKN, Haw MP, Vettukattil JJ. Integration of Computed Tomography and Three-Dimensional Echocardiography for Hybrid Three-Dimensional Printing in Congenital Heart Disease. *J Digit Imaging*. 2016;29(6):665–9.
38. Graf EC, Ott I, Praceus J, Bourier F, Lueth TC. Patient-specific catheter shaping for the minimally invasive closure of the left atrial appendage. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2018;13(6):837–46.
39. Ma XJ, Tao L, Chen X, Li W, Peng ZY, Chen Y, et al. Clinical application of three-dimensional reconstruction and rapid prototyping technology of multislice spiral computed tomography angiography for the repair of ventricular septal defect of tetralogy of Fallot. *Genet Mol Res*. 2015;14(1):1301–9.
40. Bompotis G, Meletidou M, Karakanas A, Sotiriou S, Sachpekidis V, Konstantinidou M, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation using 3-D printing modeling assistance. A single-center experience. *Hell J Cardiol*. 2020;61(2):131–2.
41. Vaishya R, Patralekh MK, Vaish A, Agarwal AK, Vijay V. Publication trends and knowledge mapping in 3D printing in orthopaedics. *J Clin Orthop Trauma*. 2018;9(3):194–201.
42. You W, Liu LJ, Chen HX, Xiong JY, Wang DM, Huang JH, et al. Application of 3D printing technology on the treatment of complex proximal humeral fractures (Neer3-part and 4-part) in old people. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2016;102(7):897–903.
43. Beliën H, Biesmans H, Steenwerckx A, Bijmens E, Dierickx C. Prebending of osteosynthesis plate using 3D printed models to treat symptomatic os acromiale and acromial fracture. *J Exp Orthop*. 2017;4(1).
44. Yang L, Grottkau B, He Z, Ye C. Three dimensional printing technology and materials for treatment of elbow fractures. *Int Orthop*. 2017;41(11):2381–7.
45. Cai L, Zhang Y, Chen C, Lou Y, Guo X, Wang J. 3D printing-based minimally invasive cannulated screw treatment of unstable pelvic fracture. *J Orthop Surg Res*. 2018;13(1):1–

- 7.
46. Shi JH, Lv W, Wang Y, Ma B, Cui W, Liu ZZ, et al. Three dimensional patient-specific printed cutting guides for closing-wedge distal femoral osteotomy. *Int Orthop*. 2018;43(3):619–24.
47. Portnova AA, Mukherjee G, Peters KM, Yamane A, Steele KM. Design of a 3D-printed, open-source wrist-driven orthosis for individuals with spinal cord injury. *PLoS One*. 2018;13(2):1–18.
48. Guisheng X, Gao L. et al. Three-dimensional-printed upper limb prosthesis for a child with traumatic amputation of right wrist: A case report. *Med (United States)*. 2017;96(52):1–5.
49. Shibuya N, Jupiter DC. Bone Graft Substitute: Allograft and Xenograft. *Clin Podiatr Med Surg*. 2015;32(1):21–34.
50. Velasco MA, Narváez-Tovar CA, Garzón-Alvarado DA. Design, materials, and mechanobiology of biodegradable scaffolds for bone tissue engineering. *Biomed Res Int*. 2015;2015.
51. Derby B. Printing and prototyping of tissues and scaffolds. *Science (80-)*. 2012;338(6109):921–6.
52. Chung JJ, Im H, Kim SH, Park JW, Jung Y. Toward Biomimetic Scaffolds for Tissue Engineering: 3D Printing Techniques in Regenerative Medicine. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8(November):1–12.
53. Saraiva AS, Ribeiro IAC, Fernandes MH, Cerdeira AC, Vieira BJC, Waerenborgh JC, et al. 3D-printed platform multi-loaded with bioactive, magnetic nanoparticles and an antibiotic for re-growing bone tissue. *Int J Pharm*. 2021;593:120097.
54. Grémare A, Guduric V, Bareille R, et al. Characterization of printed PLA scaffolds for bone tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research*. 2018.
55. Zimmerling A, Yazdanpanah Z, Cooper DML, Johnston JD, Chen X. 3D printing PCL/nHA bone scaffolds: exploring the influence of material synthesis techniques. *Biomater Res*. 2021;25(1):1–12.
56. Martin V, Ribeiro IA, Alves MM, Gonçalves L, Claudio RA, Grenho L, et al. Engineering a multifunctional 3D-printed PLA-collagen-minocycline-

- nanoHydroxyapatite scaffold with combined antimicrobial and osteogenic effects for bone regeneration. *Mater Sci Eng C*. 2019;101:15–26.
57. Kobbe P, Laubach M, Hutmacher DW, Alabdulrahman H, Sellei RM, Hildebrand F. Convergence of scaffold-guided bone regeneration and RIA bone grafting for the treatment of a critical-sized bone defect of the femoral shaft. *Eur J Med Res*. 2020;25(1):1–12.
 58. Spitzmüller R, Gumbel D, Güthoff C, Zaatreh S, Klinder A, Napp M, et al. Duration of antibiotic treatment and risk of recurrence after surgical management of orthopaedic device infections: A multicenter case-control study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):1–10.
 59. Moriarty TF, Kuehl R, Coenye T, Metsemakers WJ, Morgenstern M, Schwarz EM, et al. Orthopaedic device-related infection: Current and future interventions for improved prevention and treatment. *EFORT Open Rev*. 2016;1(4):89–99.
 60. Diker N, Gulsever S, Koroglu T, Yilmaz Akcay E, Oguz Y. Effects of hyaluronic acid and hydroxyapatite/beta-tricalcium phosphate in combination on bone regeneration of a critical-size defect in an experimental model. *J Craniofac Surg*. 2018;29(4):1087–93.
 61. Iwasashi M, Funayama T, Watanabe A, Noguchi H, Tsukanishi T, Suetsugu Y, et al. Bone regeneration and remodeling within a unidirectional porous hydroxyapatite bone substitute at a cortical bone defect site: Histological analysis at one and two years after implantation. *Materials (Basel)*. 2015;8(8):4884–94.
 62. Cámara-Torres M, Duarte S, Sinha R, Egizabal A, Álvarez N, Bastianini M, et al. 3D additive manufactured composite scaffolds with antibiotic-loaded lamellar fillers for bone infection prevention and tissue regeneration. *Bioact Mater*. 2021;6(4):1073–82.
 63. Shuang F, Hu W, Shao Y, Li H, Zou H. Treatment of intercondylar humeral fractures with 3D-printed osteosynthesis plates. *Med (United States)*. 2016;95(3):1–4.
 64. Moon CH, Kim JY, Kim MJ, Tchah H, Lim BG, Chung JK. Effect of Three-Dimensional Printed Personalized Moisture Chamber Spectacles on the Periocular Humidity. *J Ophthalmol*. 2016;2016.
 65. Hejtmancik JF, Shiels A. Overview of the Lens. 1st ed. Vol. 134, *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. Elsevier Inc.; 2015. 119–127 p.
 66. Donaldson PJ, Grey AC, Maceo Heilman B, Lim JC, Vaghefi E. The physiological optics

- of the lens. *Prog Retin Eye Res.* 2017;56:e1–24.
67. Bassnett S, Shi Y, Vrensen GFJM. Biological glass: Structural determinants of eye lens transparency. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2011;366(1568):1250–64.
 68. Femmer T, Kuehne AJC, Wessling M. Print your own membrane: Direct rapid prototyping of polydimethylsiloxane. *Lab Chip.* 2014;14(15):2610–3.
 69. Debellemanière G, Flores M, Montard M, Delbosc B, Saleh M. Three-dimensional printing of optical lenses and ophthalmic surgery: Challenges and perspectives. *J Refract Surg.* 2016;32(3):201–4.
 70. Strub JR, Rekow ED, Witkowski S. Computer-aided design and fabrication of dental restorations: Current systems and future possibilities. *J Am Dent Assoc.* 2006;137(9):1289–96.
 71. Örtorp A, Jönsson D, Mouhsen A, Vult Von Steyern P. The fit of cobalt-chromium three-unit fixed dental prostheses fabricated with four different techniques: A comparative in vitro study. *Dent Mater.* 2011;27(4):356–63.
 72. Shah P, Chong BS. 3D imaging, 3D printing and 3D virtual planning in endodontics. *Clin Oral Investig.* 2018;22(2):641–54.
 73. Hazeveld A, Huddleston Slater JJR, Ren Y. Accuracy and reproducibility of dental replica models reconstructed by different rapid prototyping techniques. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2014;145(1):108–15.
 74. Arafa KAO. Assessment of the fit of removable partial denture fabricated by computer-aided designing/computer aided manufacturing technology. *Saudi Med J.* 2018;39(1):17–22.
 75. Inokoshi M, Kanazawa M, Minakuchi S. Evaluation of a complete denture trial method applying rapid prototyping. *Dent Mater J.* 2012;31(1):40–6.
 76. Jang Y, Sim JY, Park JK, Kim WC, Kim HY, Kim JH. Accuracy of 3-unit fixed dental prostheses fabricated on 3D-printed casts. *J Prosthet Dent.* 2020;123(1):135–42.
 77. Wu J, Li Y, Zhang Y. Use of intraoral scanning and 3-dimensional printing in the fabrication of a removable partial denture for a patient with limited mouth opening. *J Am Dent Assoc.* 2017;148(5):338–41.
 78. Cohen A, Laviv A, Berman P, Nashef R, Abu-Tair J. Mandibular reconstruction using

- stereolithographic 3-dimensional printing modeling technology. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2009;108(5):661–6.
79. Mcmenamin PG, Quayle MR, Mchenry CR, Adams JW. The production of anatomical teaching resources using three-dimensional (3D) printing technology. *Anat Sci Educ*. 2014;7(6):479–86.
 80. Kamio T, Hayashi K, Onda T, Takaki T, Shibahara T, Yakushiji T, et al. Utilizing a low-cost desktop 3D printer to develop a “one-stop 3D printing lab” for oral and maxillofacial surgery and dentistry fields. *3D Print Med*. 2018;4(1):1–2.
 81. Hourfar J, Kanavakis G, Goellner P, Ludwig B. Fully customized placement of orthodontic miniplates: A novel clinical technique. *Head Face Med*. 2014;10(1):1–7.
 82. Wang YT, Yu JH, Lo LJ, Hsu PH, Lin CL. Developing Customized Dental Miniscrew Surgical Template from Thermoplastic Polymer Material Using Image Superimposition, CAD System, and 3D Printing. *Biomed Res Int*. 2017;2017.
 83. Wiechmann D, Rummel V, Thalheim A, Simon JS, Wiechmann L. Customized brackets and archwires for lingual orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2003;124(5):593–9.
 84. Salm M, Paloheimo KS, Tuomi J, Ingman T, Mäkitie A. A digital process for additive manufacturing of occlusal splints: A clinical pilot study. *J R Soc Interface*. 2013;10(84).
 85. Bernhard JC, Isotani S, Matsugasumi T, Duddalwar V, Hung AJ, Suer E, et al. Personalized 3D printed model of kidney and tumor anatomy: a useful tool for patient education. *World J Urol*. 2016;34(3):337–45.
 86. Atalay HA, Canat HL, Ülker V, Alkan I, Özkuvanci Ü, Altunrende F. Impact of personalized three-dimensional (3D) printed pelvicalyceal system models on patient information in percutaneous nephrolithotripsy surgery: A pilot study. *Int Braz J Urol*. 2017;43(3):470–5.
 87. Teishima J, Takayama Y, Iwaguro S, Hayashi T, Inoue S, Hieda K, et al. Usefulness of personalized three-dimensional printed model on the satisfaction of preoperative education for patients undergoing robot-assisted partial nephrectomy and their families. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(6):1061–6.
 88. Schmit C, Matsumoto J, Yost K, Alexander A, Ness L, Kurup AN, et al. Impact of a 3D printed model on patients’ understanding of renal cryoablation: a prospective pilot study.

- Abdom Radiol. 2019;44(1):304–9.
89. Komai Y, Sugimoto M, Gotohda N, Matsubara N, Kobayashi T, Sakai Y, et al. Patient-specific 3-dimensional Printed Kidney Designed for 4D Surgical Navigation: A Novel Aid to Facilitate Minimally Invasive Off-clamp Partial Nephrectomy in Complex Tumor Cases. Vol. 91, Urology. Elsevier Inc.; 2016. 226–233 p.
 90. Hong N, Yang GH, Lee JH, Kim GH. 3D bioprinting and its in vivo applications. J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater. 2018;106(1):444–59.
 91. Gungor-Ozkerim PS, Inci I, Zhang YS, Khademhosseini A, Dokmeci MR. Bioinks for 3D bioprinting: An overview. Biomater Sci. 2018;6(5):915–46.
 92. Europeu P, Europeu P, Oficial J. Regulamento (CE) N.o 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho de 1 de Novembro de 2007. 2007;
 93. Dolati F, Yu Y, Zhang Y, Jesus AMD, Sander EA, Ozbolat IT. In vitro evaluation of carbon-nanotube-reinforced bioprintable vascular conduits. Nanotechnology. 2014;25(14).
 94. Isaacson A, Swioklo S, Connon CJ. 3D bioprinting of a corneal stroma equivalent. Exp Eye Res. 2018;173(May):188–93.
 95. Moldovan NI, Hibino N, Nakayama K. Principles of the kenzan method for robotic cell spheroid-based three-dimensional bioprinting. Tissue Eng - Part B Rev. 2017;23(3):237–44.
 96. Moldovan NI. Progress in scaffold-free bioprinting for cardiovascular medicine. J Cell Mol Med. 2018;22(6):2964–9.
 97. Sharma R, Smits IPM, De La Vega L, Lee C, Willerth SM. 3D Bioprinting Pluripotent Stem Cell Derived Neural Tissues Using a Novel Fibrin Bioink Containing Drug Releasing Microspheres. Front Bioeng Biotechnol. 2020;8(February):1–12.