

**Artigo Original****NOVA ESTRATÉGIA DE BIOIMPRESSÃO NANOSKIN 3D NO TRATAMENTO DE FERIDAS: UM FUTURO BRILHANTE PELA FRENTE**

(NEW NANOSKIN 3D BIOPRINTING STRATEGY FOR WOUND CARE: A BRIGHT FUTURE AHEAD)

**Autores: Any Carolina Signori<sup>1</sup>; Pierre Basmaji<sup>1,A</sup>**<sup>1</sup>Centro de pesquisa innovatecs – São Carlos – São Paulo – Brasil.**Informações do artigo****Palavras chave:**Nanoskin - Úlcera  
diabética - Impressão 3D.**Resumo**

A impressão 3D é o futuro. Isso mudará a maneira como produzimos novos materiais. No entanto, os materiais de base biológica têm sido difíceis de imprimir em 3D. A maioria das impressoras 3D usa calor para derreter o plástico ou metal a ser impresso, e os materiais de base biológica são degradados. Mas as nanofibrilas da Nanoskin têm uma solução para esse problema: O gel de impressão é úmido e seco para um material sólido. Neste trabalho, foi demonstrada a recentemente a cicatrização de feridas tais como úlcera venosa com complicações nos rins, pé diabético, doenças raras e outras condições de saúde usando membranas de impressão 3D de Nanoskin.

**Article ID****Keywords:**Nanoskin - Diabetic  
Ulcer - 3D Print**Abstract**

3D printing is the future. This will change the way we produce new materials. However, bio-based materials have been difficult to print in 3D. Most 3D printers use heat to melt the plastic or metal to be printed, and bio-based materials are degraded. But Nanoskin nanofibrils have a solution to this problem: The print gel is wet and dries out to a solid for a solid material. In this work, it was showed recently wound healing such as in Vinous Ulcer with kidney, Diabetic foot, rare diseases and other health complications using Nanoskin 3D print membranes.

<sup>A</sup>Autor correspondentePierre Basmaji – Centro de pesquisa Innovatecs - Rua nove de julho 1312, CEP 13560-042 – São Carlos, São Paulo, Brasil. E-mail: nanoskin.healing@gmail.com – ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0620-7056>

DOI:<https://doi.org/10.36271/iajp.v2i1.26-Artigorecebidoem:03defevereirode2020;aceitoem29defevereirode2020;publicadoem20demarçode2020>. Revista Ibero-Americana de Podologia, Vol.2, N.1, março 2020. Disponível online a partir de 20 de março de 2020. ISSN 2674-8215. <http://journal.iajp.com.br> - Todos os autores contribuíram igualmente com o artigo. Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC - BY: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>.

## Introdução

A bionanotecnologia é uma opção atraente para aplicações médicas, por exemplo, como transportadora de moléculas de drogas. Imagina uma solução em que uma proteína presa a uma bandagem adesiva impressa em 3D pode ajudar a promover o crescimento de células da pele ao redor de uma ferida. O objetivo é que a área da ferida cicatrizada permaneça flexível, em vez de desenvolver um tecido cicatricial rígido.

Ao usar a Nanoskin conseguimos criar estruturas tridimensionais que absorvem líquidas três vezes mais eficientemente do que os curativos de fibra comumente usados no tratamento de feridas.

As nanofibrilas de Nanoskin são de base biológica, feitas a partir de matérias-primas renováveis, biocompatíveis, e podem ser usadas tanto como um modificador de reologia quanto como um eficiente intensificador de força em dosagens muito baixas.

As nanofibrilas de Nanoskin são biocompatíveis, livres de animais e podem ser usados como transportadores para moléculas terapêuticas, drogas, etc. Eles têm alto teor de água, o que pode ser benéfico para equilibrar a umidade da ferida. Ambas as propriedades de desorção e boa absorção podem, portanto, ser utilizadas. Além disso, pequenas quantidades de nanobiofibras de Nanoskin podem ser usadas para melhorar a rigidez das estruturas 3D permitindo a personalização de produtos para cicatrização de feridas, como por exemplo, feridas crônicas. É um tipo de curativo funcional que pode ser modificado para o tamanho de feridas individuais.

## O que é impressão 3D?

A impressão 3D ou fabricação aditiva funciona ao estabelecer sucessivamente camadas finas de um material escolhido até criar a forma tridimensional desejada. O mundo da medicina está continuamente encontrando novas aplicações para esta emocionante tecnologia.

### 1.2- Aplicações em Ortopedia e Podologia

#### Ortopedia

Um benefício importante da impressão 3D no campo ortopédico é para fins de teste e

planejamento. A capacidade de testar tratamentos ou implantes em modelos exatamente precisos é importante. A impressão 3D pode potencialmente acelerar os processos envolvidos no desenvolvimento de novos dispositivos, melhorando a coordenação entre engenheiros e profissionais médicos. Os cirurgiões ortopédicos podem usar modelos impressos em 3D para planejar melhor sua cirurgia e até usá-la durante a cirurgia para orientação. Alguns cirurgiões até realizam a cirurgia de antemão no modelo impresso em 3D, para que estejam mais prontos para o procedimento real. A impressão 3D definitivamente tem aplicação para implantes e dispositivos. Imagine um cirurgião precisando de um instrumento específico ou de uma junta de substituição modificada e capaz de criá-lo no local. A ortopedia é um dos campos médicos mais promissores da impressão 3D, em comparação aos campos que lidam com tecidos e órgãos moles. Implantes de substituição estrutural nos joelhos ou quadril personalizados para cada paciente através da impressão 3D seriam um avanço médico incrível.

#### Podologia

Agora, a impressão 3D está começando a revolucionar a medicina. As impressoras tridimensionais já imprimiram dispositivos médicos, como braços e pernas robóticas, para pacientes que precisam de próteses. Implantes artificiais, como válvulas cardíacas, dedos das mãos e pés, podem ser úteis para os pacientes também.

No campo da podologia, o Guia de Navegação Pré-operatório da Profecia (Wright Medical) utiliza impressão 3D para imprimir um modelo específico do paciente com base em uma tomografia computadorizada (TC) do tornozelo ou joelho do paciente para orientar os cirurgiões no posicionamento do implante do tornozelo. Descobrimos que isso não apenas aumentou a precisão e o sucesso do procedimento, mas também reduziu o tempo de operação.

#### Potenciais Aplicações da Bioimpressão em Cirurgia Podiátrica

A artrite é uma das doenças mais desafiadoras a

ser tratada com eficácia. Uma das razões para isso é que a cartilagem hialina humana nativa é tão difícil de substituir. Alguns cientistas acreditam que a cartilagem é um dos primeiros tipos de tecido que pode ser replicado de forma consistente com uma impressora 3D. A razão para isso é que é uma estrutura celular única de condrócitos que não é tão complexa quanto órgãos internos e outros tecidos. Estudos que analisaram os condrócitos bioprintados mostraram resultados promissores, mostrando boa viabilidade celular após a impressão (Markstedt et al; 2015), (Gao et al; 2015), (Cui et al; 2014).

A bioprinting da cartilagem hialina nativa pode ajudar a melhorar nosso tratamento e, possivelmente, ser um meio de curar a osteoartrite. Podem-se imprimir potencialmente células de cartilagem humana num suporte ou molde da articulação artrítica de um paciente, obtida a partir de uma tomografia computadorizada ou imagem de ressonância magnética (MRI). Os cirurgiões podem então implantar o bio-sólido na articulação, permitindo que eles potencialmente substituam a articulação artrítica por uma cartilagem viável.

### **Potenciais Aplicações da Bioimpressão em no tratamento de feridas**

Outra aplicação potencial da Bioimpressão 3D é no tratamento de feridas. A pele é um dos órgãos mais complexos do corpo, pois consiste em vários tipos de células e subestruturas dispostas em um padrão espacial complicado. Um substituto de pele totalmente celularizado que se compara à pele nativa tem sido difícil de criar (Michael et al; 2013), (Lee et al ; 2014). Esse avanço seria extremamente benéfico no desenvolvimento de enxertos autólogos para pacientes com feridas, especialmente aqueles com grandes feridas, como vítimas de queimaduras.

De particular interesse na cicatrização de feridas é a impressão 3D de redes vasculares complicadas que promoveriam a angiogênese. A pesquisa sobre a impressão de redes vasculares é promissora. Estudos mostraram a capacidade de impressoras 3D imprimirem estruturas tubulares complexas com células viáveis que seriam capazes de perfundir tecidos eficientemente, mas essa área em particular requer mais pesquisas no futuro.

Se o osso também puder ser impresso, podem-se imprimir substituições articulares com base

na própria anatomia do paciente da tomografia computadorizada ou da ressonância magnética e implantar as substituições usando ossos e cartilagens vivas e viáveis em vez dos implantes de metal e polímero que temos hoje. Desde que a bioconstrução impressa seja viável e incorpore-se bem no corpo, teoricamente poderemos substituir as articulações artríticas por novas articulações feitas de tecido humano, dando novo significado ao termo substituição da articulação. O principal benefício seria que esses bioconstrutos durariam mais que os implantes metálicos tradicionais. Isso parece ser possível, pois vários estudos recentes mostraram que a Bioimpressão do osso não só tem boa viabilidade e vascularização celular, mas também propriedades curativas dos ossos (Markstedt et al ; 2015), (Gao et al; 2014), (gasthi et al; 2014), (Murphy et al; 2014).

### **Material**

A matéria-prima de Nanoskin é uma plataforma de fibra de tamanho nanométrico, com propriedades físicas e mecânicas que aceleram drasticamente a cicatrização de lesões. Os detalhes das propriedades podem ser encontrados nas referências do grupo (Costa et al; 2012), (Olyveira et al; 2013, 2014, 2015), (Filho et al; 2013).

### **Resultados e discussão**

#### **Análise In Vivo**

Paciente entra no Hospital Sheikh Khalifa em 24/11/2016 sob supervisão do Dr. Mohamed M Kanjou e Hassan Abdulhakim, diagnosticados com ferida em pé diabético.

A ferida é infectada e o tecido desprendido é acumulado em toda a ferida.

Paciente está sofrendo de insuficiência renal fazendo diálise renal. Em novembro de 2016 iniciou o tratamento com membranas de Nanoskin com impressão 3D (**Figura 1**).

Depois de usar o material de Nanoskin em dias alternados por 1 mês, pode-se observar uma excelente recuperação da borda e do fundo da ferida além da redução da área da ferida. O tecido morto é facilmente removido. Assim como o tecido saudável com granulação vermelha está aparecendo (**Figura 2**).



**Figura 1** - (a); Cicatrização de feridas tratadas com curativo biológico Nanoskin em 3D (b); membrana desenvolvida e (c) a Nanoskin desenvolveu equipamentos.



**Figura 2** - Evolução da cicatrização de feridas em 1 mês e uso de impacto Nanoskin em 3D com curativo biológico.

Depois de mais de um mês, quase todo o tecido morto é removido tratando apenas com Nanoskin em impressão 3D; a granulação e a formação de tecido saudável estão crescendo com a aproximação da pele e a ferida está fechando (**Figura 3**).



**Figura 3** - Evolução da cicatrização de feridas em 2 meses e impressão 3D do impacto da Nanoskin no curativo biológico.

Finalmente, após 4 meses de tratamento, ocorre uma cicatrização completa, minimizando a cicatriz na área da ferida e capaz de diminuir com o tempo (**Figura 4**).



**Figura 4** - Evolução completa da cicatrização de feridas em 4 meses e uso de impacto do curativo biológico - impressão 3D de Nanoskin.

## Conclusão

A impressão 3D é a tecnologia perfeita para apoiar a evolução contínua da medicina digital personalizada, criando um segmento digital que começa no processo de imagem médica, sobre o planejamento do tratamento, o design do implante, a comunicação do paciente e termina com a fabricação digital de um implante e instrumentação personalizados.

Além disso, desenvolveu um novo equipamento para cicatrização de feridas usando impressão 3D, que produziu membranas naturais únicas com várias aplicações em medicina e odontologia.

Em conclusão, as membranas Nanoskin de impressão 3D se aplicam a úlceras diabéticas, com lesões significativas e necessidade de cicatrização de feridas.

Os autores declaram não haver conflitos de interesse com a publicação deste artigo.

## Referências

- Markstedt K, Mantas A, Tournier I, et al. **3D bioprinting human chondrocytes with nanocellulose-alginate bioink for cartilage tissue engineering applications.** *Biomacromolecules*. 2015; 16(5):1489-96.
- Gao G, Yonezawa T, Hubbell K, Dai G, Cui X. **Inkjet-bioprinted acrylated peptides and PEG hydrogel with human mesenchymal stem cells promote robust bone and cartilage formation with minimal printhead clogging.** *Biotechnol J*. 2015; epub Jan 8.
- Cui X, Gao G, Yonezawa T, Dai G. **Human cartilage tissue fabrication using three-dimensional inkjet printing technology.** *J Vis Exp*. 2014 June 10; (88).
- Michael S, Sorg H, Peck CT, et al. **Tissue engineered skin substitutes created by laser-assisted bioprinting form skin-like structures in the dorsal skin fold chamber in mice.** *PLoS One*. 2013; 8(3):e57741.
- Lee V, Singh G, Trasatti JP, et al. **Design and fabrication of human skin by three-dimensional bioprinting.** *Tissue Eng Part C Methods*. 2014; 20(6):473-84.
- Gao G, Schilling AF, Yonezawa T, et al. **Bioactive nanoparticles stimulate bone tissue formation in bioprinted three-dimensional scaffold and human mesenchymal.** *Stem cells. Biotechnol J*. 2014; 9(10):1304-11.
- Castiho M, Moseke C, Ewald A, et al. **Direct 3D powder printing of biphasic calcium phosphate scaffolds for substitution of complex bone defects.** *Biofabrication*. 2014;6(1):015006.
- Murphy SV, Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nat Biotechnol*. 2014; 32(8):773-85.
- Costa, L.M.M., Olyveira, G.M., Basmaji, P. and Filho, L.X. (2012) **Bacterial Cellulose towards Functional Medical Materials.** *Journal of Biomaterials and Tissue Engineering*, 2, 185-196. <https://doi.org/10.1166/jbt.2012.1044>
- OIYVEIRA, G.M., Costa, L.M.M. and Basmaji, P. (2013) **Physically Modified Bacterial Cellulose as Alternative Routes for Transdermal Drug Delivery.** *Journal of Biomaterials and Tissue Engineering*. 3, 227-232. <https://doi.org/10.1166/jbt.2013.1079>.
- M. M. Kanjou et al. DOI: 10.4236/jbnb.2019.104011 195 *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*.
- Filho, L.X., Olyveira, G.M., Costa, L.M.M. and Basmaji, P. (2013) **Novel Electrospun Nanofibers/PHB Scaffolds for Bone Tissue Regeneration.** *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 13, 4715-4719. <https://doi.org/10.1166/jnn.2013.7191>
- Olyveira, G.M., Santos, M.L., Daltro, P.B., Basmaji, P., Daltro, G.C. and Guastaldi, A.C. (2014). **Bacterial Cellulose/Chondroitin Sulfate for Dental Materials Scaffolds.** *Journal of Biomaterials and Tissue Engineering*, 4, 150-154. <https://doi.org/10.1166/jbt.2014.1155>
- Olyveira, G.M., Santos, M.L., Costa, L.M.M., Daltro, P.B., Basmaji, P., Daltro, G.C. and Guastaldi, A.C. (2014). **Bacterial Cellulose Nanobiocomposites for Dental Materials Scaffolds.** *Journal of Biomaterials and Tissue Engineering*, 4, 536-542. <https://doi.org/10.1166/jbt.2014.1202>
- Olyveira, G.M., Santos, M.L., Costa, L.M.M., Daltro, P.B., Basmaji, P., Daltro, G.C. and Guastaldi, A.C. (2014) **Bacterial Biocomposites for Guided Tissue Regeneration.** *Science of Advanced Materials*, 6, 2673-2678. <https://doi.org/10.1166/sam.2014.1985>
- Olyveira, G.M., Santos, M.L., Costa, L.M.M., Daltro, P.B., Basmaji, P., Daltro, G.C. and Guastaldi, A.C. (2015) **Physically Modified Bacterial Cellulose Biocomposites for Guided Tissue Regeneration.** *Science of Advanced Materials*, 7, 1657-1664. <https://doi.org/10.1166/sam.2015.2283>
- Olyveira, G.M., Acasigua, G.A.X., Costa, L.M.M.,

---

Scher, C.R., Filho, L.X., Pranke, P.H.L. and Basmaji, P. (2013) **Human Dental Pulp Stem Cell Behavior Using Natural Nanolith/Bacterial Cellulose Scaffolds for Regenerative Medicine**. Journal of Biomedical Nanotechnology, 9, 1370-1377. <https://doi.org/10.1166/jbn.2013.1620>