

**UNIVERSIDADE BRASIL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOENGENHARIA – MESTRADO
PROFISSIONAL
CAMPUS ITAQUERA**

WILLIAN GONÇALVES TSUMURA

**CONSTRUINDO AS BASES PARA A BIOFABRICAÇÃO DE
IMPLANTES REGENERATIVOS PACIENTE-ESPECÍFICO PARA
REPARAÇÃO DE LESÕES PARCIAIS DOS MENISCOS DO JOELHO:
UMA ABORDAGEM BASEADA EM BIOIMPRESSÃO 3D**

**BUILDING THE FOUNDATIONS FOR BIOFABRICATION OF PATIENT-
SPECIFIC REGENERATIVE IMPLANTS FOR PARTIAL MENISCAL
TEAR REPAIR: A 3D BIOPRINTING-BASED APPROACH**

São Paulo – SP

2024

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOENGENHARIA – MESTRADO
PROFISSIONAL**

WILLIAN GONÇALVES TSUMURA

**CONSTRUINDO AS BASES PARA A BIOFABRICAÇÃO DE
IMPLANTES REGENERATIVOS PACIENTE-ESPECÍFICO PARA
REPARAÇÃO DE LESÕES PARCIAIS DOS MENISCOS DO JOELHO:
UMA ABORDAGEM BASEADA EM BIOIMPRESSÃO 3D**

Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Bioengenharia da Universidade Brasil, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Bioengenharia.

Prof. Dr. Thiago Domingues Stocco
Orientador

São Paulo – SP
2024

**Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da Universidade Brasil,
com os dados fornecidos pelo (a) autor (a).**

T819c TSUMURA, Willian Gonçalves.

Construindo as bases para a biofabricação de implantes regenerativos paciente-específico para reparação de lesões parciais dos meniscos do joelho: uma abordagem baseada em bioimpressão 3D / Willian Gonçalves Tsumura. -- São Paulo: Universidade Brasil, 2024.

61 f. il. color.

Dissertação de Mestrado defendida no Programa de Pós-graduação do Curso de Bioengenharia da Universidade Brasil.

Orientação: Prof. Dr. Thiago Domingues Stocco.

1. Menisco. 2. Engenharia tecidual. 3. Impressão tridimensional. 4. Modelagem paciente-específica. I. Stocco, Thiago Domingues. II. Título.

CDD 610.28



**UNIVERSIDADE
BRASIL**

TERMO DE APROVAÇÃO

WILLIAM GONÇALVES TSUMURA

“CONSTRUINDO AS BASES PARA A BIOFABRICAÇÃO DE IMPLANTES REGENERATIVOS PACIENTE-
ESPECÍFICOS PARA REPARAÇÃO DE LESÕES PARCIAIS DOS MENISCOS DO JOELHO: UMA
ABORDAGEM BASEADA EM BIOIMPRESSÃO 3D.”

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do título de Mestrado em Programa de Pós-Graduação em Bioengenharia da Universidade Brasil, pela seguinte banca examinadora:

Membros da banca:

Orientador(a): Thiago Domingues Stocco

Membro interno: Alessandro Marcio Hakme da Silva

Membro externo: Gabriela Soares Kronemberger

Orientador(a): Thiago Domingues Stocco

assinatura do membro

Membro interno: Alessandro Marcio Hakme da Silva

assinatura do membro

Membro externo: Gabriela Soares Kronemberger

assinatura do membro



UNIVERSIDADE
BRASIL

Houve alteração do título da dissertação?

Sim

Não

São Paulo, 10 de dezembro de 2024

Presidente da Banca: Thiago Domingues Stocco



TERMO DE AUTORIZAÇÃO

Para Publicação de Dissertações e Teses no Formato Eletrônico na Página WWW do Respeetivo Programa da Universidade Brasil e no Banco de Teses da CAPES

Na qualidade de titular(es) dos direitos de autor da publicação, e de acordo com a Portaria CAPES no. 13, de 15 de fevereiro de 2006, autorizo(amos) a Universidade Brasil a disponibilizar através do site <http://www.universidadebrasil.edu.br>, na página do respectivo Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu, bem como no Banco de Dissertações e Teses da CAPES, através do site <http://bancodeteses.capes.gov.br>, a versão digital do texto integral da Dissertação/Tese abaixo citada, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira.

A utilização do conteúdo deste texto, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, fica condicionada à citação da fonte.

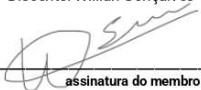
INTITULADO: CONSTRUINDO AS BASES PARA A BIOFABRICAÇÃO DE IMPLANTES REGENERATIVOS PACIENTE-ESPECÍFICOS PARA REPARAÇÃO DE LESÕES PARCIAIS DOS MENISCOS DO JOELHO: UMA ABORDAGEM BASEADA EM BIOIMPRESSÃO 3D.

Houve alteração do título da dissertação?

- Sim
 Não

Autores

Discente: Willian Gonçalves Tsumura



assinatura do membro

Orientador(a): Thiago Domingues Stocco



assinatura do membro



**UNIVERSIDADE
BRASIL**

Título do documento 2/10

Coorientador:

assinatura do membro

São Paulo, 10 de dezembro de 2024.

DEDICATÓRIA

À minha filha Lívia e minha parceira de vida Mirella pelo amor incondicional, compreensão nos momentos difíceis e inspiração para superar os desafios que a vida nos impõe.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Thiago Domingues Stocco, pelo suporte, inspiração, dedicação e compreensão, sem o qual não seria possível essa conquista.

À Universidade Brasil, por fornecer a estrutura do Laboratório de Bioimpressão 3D do Instituto Científico e Tecnológico.

Ao colega Francklin Trindade da Silva, pela ajuda imprescindível com os experimentos.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Bioengenharia – Mestrado Profissional, pelo incentivo e conhecimento compartilhado.

Aos meus pais, Elizabet e André e irmão Erik pelo apoio durante toda minha vida.

O estudo foi realizado com financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) - Processo 444141/2023-5.

RESUMO

O menisco do joelho é uma estrutura fibrocartilaginosa essencial para a biomecânica articular, desempenhando funções diversas fundamentais para manter a saúde do joelho e prevenir a degeneração da cartilagem. Lesões meniscais são comuns e, devido à limitada vascularização, apresentam baixa capacidade de cicatrização, frequentemente exigindo intervenção cirúrgica, como a meniscectomia parcial. Contudo, a falta de opções terapêuticas eficazes para lesões parciais, que representam a maioria dos casos, destaca a necessidade de alternativas inovadoras, uma vez que estão associadas ao desenvolvimento precoce de osteoartrite. Este estudo teve como objetivo desenvolver um implante regenerativo personalizado para lesões parciais dos meniscos do joelho, utilizando bioimpressão 3D orientada por imagens médicas de ressonância magnética nuclear (RMN) e software de design assistido por computador (CAD), visando replicar a morfologia específica da lesão meniscal de cada paciente. A metodologia incluiu a geração de modelos digitais 3D dos meniscos com base em imagens de RMN, seguidas da modelagem da lesão no software Fusion 360, onde o menisco intacto contralateral foi espelhado para orientar a construção do modelo 3D da lesão do menisco lesionado. Após esta etapa, a fabricação do implante foi realizada com hidrogel à base de GelMA, utilizando bioimpressão 3D por extrusão. O implante impresso foi submetido a análise morfológica quantitativa por escaneamento 3D de luz estruturada, utilizando o software GOM Inspect para avaliar sua precisão em relação ao modelo digital. Em seguida, foi conduzida uma prova de conceito ex vivo, na qual implantes obtidos pela mesma técnica foram implantados em meniscos porcinos com lesões controlados, para avaliação visual e quantitativa da adaptação estrutural do implante em geometrias diversas de lesões em diferentes tamanhos e localizações. Os resultados demonstraram alta fidelidade entre o implante e o modelo digital, com desvio médio inferior a $\pm 1,5$ mm, e adaptação precisa nos testes ex vivo, sugerindo que a abordagem desenvolvida possui potencial clínico para a fabricação de implantes meniscais personalizados e viabilidade da bioimpressão 3D como alternativa promissora para a medicina regenerativa do joelho.

Palavras-chave: Menisco; Engenharia Tecidual; Impressão Tridimensional; Modelagem Paciente-Específica.

ABSTRACT

The knee meniscus is a fibrocartilaginous structure essential to joint biomechanics, playing critical roles, fundamental to maintaining knee health and preventing cartilage degeneration. Meniscal injuries are common, and due to limited vascularization, have a low healing capacity, often requiring surgical intervention, such as partial meniscectomy. However, the lack of effective therapeutic options for partial lesions, which represent the majority of the cases, underscores the need for innovative alternatives, as these lesions are associated with early osteoarthritis development. This study aimed to develop a personalized regenerative implant for partial knee meniscus lesions, using 3D bioprinting guided by magnetic resonance imaging (MRI) and computer-aided design (CAD) software to replicate each patient's specific meniscal lesion morphology. The methodology involved generating 3D digital models of the menisci based on MRI images, followed by lesion modeling performed in Fusion 360 software, where the intact contralateral meniscus was mirrored to guide the lesion 3D model construction in the injured meniscus. After the modeling phase, implant fabrication was carried out using GelMA-based hydrogel with 3D extrusion bioprinting. The printed implant was then subjected to quantitative morphological analysis using structured light 3D scanning and GOM Inspect metrology software to evaluate its accuracy against the digital model, ensuring the morphological fidelity necessary for replicating meniscal tissue. Next, an ex vivo proof of concept was conducted, in which implants obtained by the same technique were implanted in porcine menisci with controlled lesions, allowing for visual and quantitative evaluation of implant structural adaptation in various lesions geometries, encompassing different sizes and locations in the meniscus. The results showed high fidelity between the implant and the digital model, with an average deviation of less than ± 1.5 mm in deviation analysis and precise adaptation in ex vivo tests, suggesting that our approach has clinical potential for the fabrication of patient-specific meniscal implants. These findings underscore the feasibility of 3D bioprinting as a promising alternative in knee regenerative medicine.

Keywords: Meniscus; Tissue Engineering; Printing Three Dimensional; Patient-Specific Modeling.

DIVULGAÇÃO E TRANSFERÊNCIA DE CONHECIMENTO

Os resultados deste estudo mostraram que o implante personalizado desenvolvido por bioimpressão 3D se ajustou bem às lesões meniscais parciais, como observado nos testes *ex vivo* em meniscos de porco. O implante, criado especificamente para cada lesão usando um modelo digital detalhado, demonstrou uma alta precisão ao replicar a forma original do menisco, com desvio de superfície geralmente inferior a 1,5 mm em comparação ao modelo digital. Esse ajuste preciso sugere que o implante é capaz de restaurar a continuidade anatômica do menisco, potencialmente promovendo uma recuperação mais natural e funcional da articulação. A tecnologia de bioimpressão 3D utilizada permitiu fabricar um implante que não apenas imita a forma do tecido saudável, mas também se adapta bem aos contornos complexos das lesões de diferentes tamanhos e localizações. Esse avanço representa uma alternativa promissora para substituir procedimentos invasivos, como a remoção parcial do menisco, que é comum em lesões meniscais. Em suma, os achados indicam que essa abordagem personalizada pode melhorar o tratamento de lesões meniscais, oferecendo uma solução que preserva o tecido saudável e pode reduzir o risco de problemas articulares a longo prazo.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fotografia do platô tibial do joelho mostrando a proporção, disposição e formato dos meniscos	19
Figura 2 - Desenho esquemático do joelho	20
Figura 3 - Desenho esquemático de um corte transversal do menisco mostrando os diferentes tipos celulares, moléculas e sua distribuição do tecido meniscal	22
Figura 4 - Vascularização e inervação dos meniscos	23
Figura 5 - Principais tipos de lesão e intervenção cirúrgica do menisco	27
Figura 6 - Conceito ilustrativo de engenharia de tecido	28
Figura 7 - Desenho esquemático das principais técnicas de bioimpressão 3D	31
Figura 8 - Segmentação em diferentes planos de cortes e reconstrução digital de um menisco a partir de imagens de ressonância magnética nuclear (RMN)	32
Figura 9 - Fluxograma da metodologia resumando as 4 etapas propostas	34
Figura 10 - Segmentação e reconstrução 3D dos meniscos mediais a partir de exames bilaterais de joelho	40
Figura 11 - Processo de reconstrução e modelagem digital do implante meniscal paciente-específico	43
Figura 12 - Etapas da impressão 3D e análise de precisão dimensional do implante meniscal	45
Figura 13 - Implantação ex vivo de implantes em lesões meniscais parciais criados em meniscos porcinos	48
Figura 14 - Inspeção visual da interface implante-tecido em lesões meniscais parciais	49
Figura 15 - Análise morfológica quantitativa da fidelidade do implante utilizando cromatogramas de desvio e histogramas	50

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 OBJETIVOS	18
2.1 Objetivo geral	18
2.2 Objetivos específicos	18
3 FUNDAMETAÇÃO TEÓRICA	19
3.1 Anatomia e composição dos meniscos	19
3.2 Vascularização e inervação dos meniscos	22
3.3 Funções biomecânicas dos meniscos	23
3.4 Lesões meniscais e implicações clínicas	25
3.5 Engenharia de tecidos na regeneração meniscal	27
3.6 Bioimpressão 3D e avanços tecnológicos	31
4 METODOLOGIA	34
4.1 Geração do modelo digital 3D da lesão meniscal parcial	34
4.1.1 Segmentação e reconstrução bilateral do modelo digital 3D dos meniscos	35
4.1.2 Modelagem 3D do implante da lesão parcial meniscal	35
4.2 Fabricação do implante paciente-específico	36
4.2.1 Obtenção do biomaterial para a fabricação do implante	36
4.2.2 Processo de fatiamento e configuração de parâmetros de Impressão	37
4.2.3 Processo de bioimpressão do implante	37
4.3 Escaneamento e análise morfológica quantitativa do implante bioimpresso.....	38
4.4 Implantação ex vivo - prova de conceito	38
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	40

6 CONCLUSÃO	52
7 REFERÊNCIAS	53

1 INTRODUÇÃO

Os meniscos são estruturas fibrocartilagosas que desempenham um papel essencial na manutenção da homeostase da articulação do joelho e na função articular, distribuem a carga durante o movimento, estabilizam a articulação e lubrificam a superfície articular (FOX et al., 2015a). Eles possuem propriedades biomecânicas específicas, relacionadas à sua geometria anatômica, composição bioquímica e arquitetura de sua matriz extracelular (BRYCELAND; POWELL; NUNN, 2017a; MARKES; HODAX; MA, 2020a).

Lesões meniscais são bastante comuns, sendo a cirurgia meniscal uma das mais realizadas globalmente (ADAMS; HOUSTON; CAMERON, 2021a). Devido à sua limitada vascularização, as lesões meniscais têm uma capacidade intrínseca de cicatrização muito reduzida, levando a um prognóstico frequentemente desfavorável, tornando as lesões meniscais um desafio significativo no campo ortopédico (FOX et al., 2015a).

Apesar da preferência atual por técnicas de reparação ao invés da meniscectomia, a sutura meniscal nem sempre é viável, tornando a remoção de parte do menisco uma prática comum (ABRAMS et al., 2013; OZEKI et al., 2021). A meniscectomia parcial ou total do menisco altera a biomecânica do joelho, aumentando a pressão sobre a cartilagem subjacente e, conseqüentemente, promovendo a degeneração articular, embora alivie os sintomas a curto prazo, altera a biomecânica do joelho e está fortemente associada ao desenvolvimento de osteoartrite (OA) precoce (HA et al., 2016; ROEMER et al., 2017).

Neste contexto, a engenharia de tecidos emerge como uma das abordagens mais promissoras para o tratamento de lesões meniscais, oferecendo a possibilidade de criar implantes meniscais personalizados que mimetizam a forma, a estrutura e até a composição do tecido nativo, possibilitando a promoção da regeneração do tecido (BILGEN; JAYASURIYA; OWENS, 2018a; FILARDO et al., 2019b). Dentro da área da engenharia de tecidos a técnica de bioimpressão 3D permite a criação de estruturas tridimensionais complexas que replicam a anatomia e a função dos tecidos nativos, oferecendo uma abordagem inovadora para a fabricação de implantes meniscais personalizados (CENGIZ et al., 2016a; FILARDO et al., 2019b).

A alta incidência de lesões meniscais e o prognóstico de OA precoce destacam a necessidade de desenvolver novos tratamentos eficazes. Assim, a hipótese é que a bioimpressão 3D ofereça uma abordagem inovadora para a criação de implantes

meniscais personalizados, com potencial para melhorar significativamente os resultados clínicos (CENGIZ et al., 2016a; KLARMANN et al., 2023a).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver um implante personalizado para lesões parciais dos meniscos do joelho, utilizando tecnologia de bioimpressão 3D e modelos digitais 3D derivados de imagens médicas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

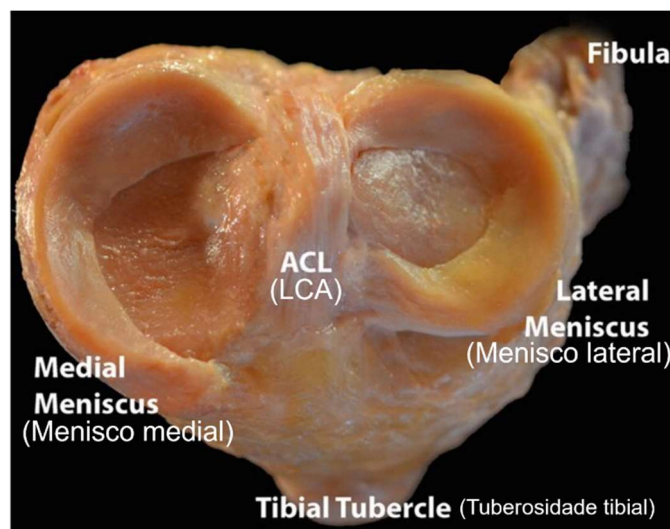
- Identificar e gerar representações digitais 3D específicas das lesões meniscais a partir de imagens de ressonância magnética nuclear (RMN).
- Fabricar um implante personalizado da lesão meniscal utilizando bioimpressão 3D.
- Avaliar quantitativamente a morfologia da estrutura bioimpressa em comparação com o modelo digital 3D.
- Implementar o implante parcial em um modelo *ex vivo* para prova de conceito.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 ANATOMIA E COMPOSIÇÃO DOS MENISCOS

Os meniscos do joelho são estruturas fibrocartilagosas essenciais para a mecânica da articulação. Cada joelho humano possui dois meniscos: o medial e o lateral. O menisco medial tem uma forma mais semelhante a uma meia-lua e cobre uma área maior do platô tibial, enquanto o menisco lateral é mais circular e compacto, cobrindo uma menor área Figura 1. Essa configuração anatômica é crucial para o funcionamento adequado do joelho, uma vez que os meniscos atuam como amortecedores, absorvendo e distribuindo as forças aplicadas à articulação durante atividades cotidianas e esportivas (BRYCELAND; POWELL; NUNN, 2017b).

Figura 1 – Fotografia do platô tibial do joelho mostrando a proporção, disposição e formato dos meniscos. (LCA) – Ligamento Cruzado Anterior



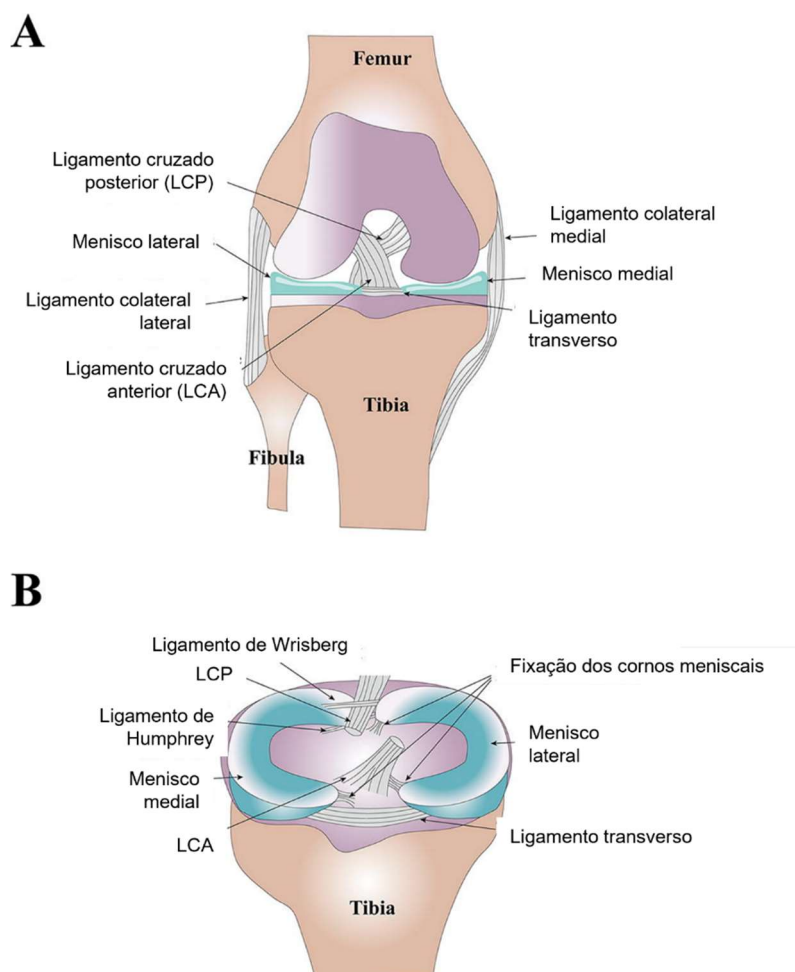
Fonte: Adaptado de (MAHESHWER et al., 2021)

A anatomia dos meniscos é complexa e se divide em diferentes regiões que apresentam características específicas. A borda externa dos meniscos é mais espessa, proporcionando suporte estrutural, enquanto a borda interna é mais fina (formato em cunha). Essa disposição permite que os meniscos se adaptem às superfícies articulares do fêmur e da tíbia durante o movimento. A mobilidade do menisco lateral é superior à do menisco medial, que é mais fixo devido à sua conexão com a cápsula articular e o ligamento colateral medial. Essa diferença funcional é

importante, pois contribui para a estabilidade do joelho em diversas atividades (FOX et al., 2015b);(KUSAYAMA et al., 1994)

Os meniscos estão intimamente ligados a várias estruturas adjacentes que ajudam a garantir sua função e estabilidade. Os ligamentos meniscafemorais, como o ligamento de Humphrey e o ligamento de Wrisberg, conectam os meniscos ao fêmur, contribuindo para a estabilização da articulação. O ligamento transverso, por sua vez, conecta os meniscos medial e lateral, ajudando a manter a integridade da articulação durante o movimento Figura 2. A cápsula articular envolve os meniscos, fornecendo suporte adicional, enquanto os músculos e tendões ao redor do joelho, como o quadríceps e os isquiotibiais, também influenciam a mecânica dos meniscos (KUSAYAMA et al., 1994).

Figura 2 – Desenho esquemático do joelho. A – Figura mostra os principais ligamentos e a disposição dos meniscos. B – Figura evidencia o formato em cunha dos meniscos e as principais estruturas que garantem sua estabilidade e função.



Fonte: Adaptado de (WANG et al., 2024)

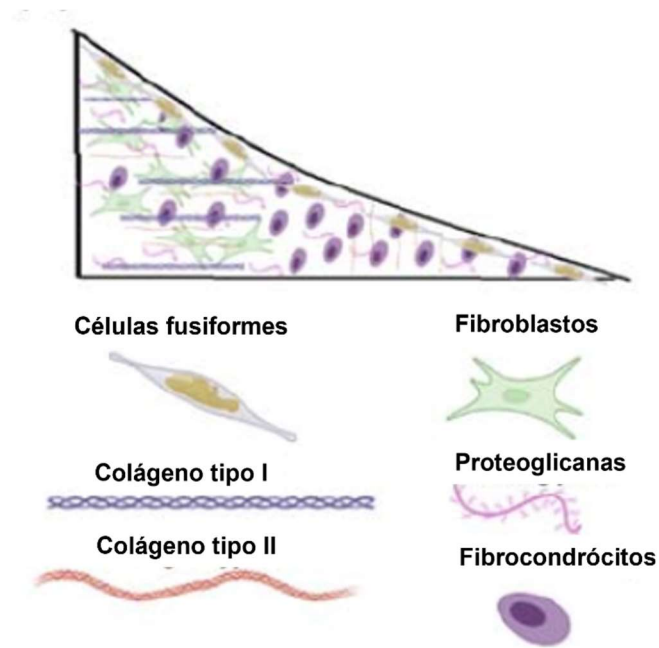
A composição bioquímica dos meniscos é uma característica que confere a eles suas propriedades únicas. Os meniscos são compostos principalmente por água, que representa cerca de 72% de sua composição total. Essa alta porcentagem de água é essencial para a manutenção da estrutura e funcionalidade do tecido. Além da água, o colágeno é o principal componente estrutural, constituindo aproximadamente 22% do peso seco dos meniscos. Os tipos de colágeno presentes variam entre as regiões do menisco. O colágeno tipo I é predominante na região periférica, enquanto o colágeno tipo II é encontrado em maior quantidade na região interna. Essa distribuição permite que os meniscos suportem as tensões mecânicas aplicadas durante o movimento (CHEN et al., 2017).

A composição de células do menisco é composta basicamente por fibroblastos e condrócitos, embora não haja um consenso definitivo sobre a terminologia correta para essas células, como "células meniscais", "fibrocondrócitos" ou "condrócitos meniscais", suas funções e características já foram amplamente documentadas. A distribuição celular dentro dos meniscos é heterogênea, com diferentes populações celulares apresentando variações morfológicas e funcionais, dependendo da região em que se encontram. Na área periférica, as células possuem uma morfologia alongada e achatada, assemelhando-se a fibroblastos. Essas células desempenham um papel fundamental na produção de colágeno tipo I, que é vital para a resistência mecânica do menisco. Em contrapartida, nas regiões internas, há uma predominância de células arredondadas, cuja função e aparência são semelhantes às dos condrócitos. Essas células são responsáveis pela síntese de colágeno tipo II e proteoglicanos, componentes essenciais para as propriedades viscoelásticas do menisco (NAKATA et al., 2001; VERDONK et al., 2005).

Além das populações mencionadas, uma terceira categoria de células foi identificada nos meniscos. Nas camadas mais superficiais, essas células têm uma forma fusiforme e achatada. Embora suas funções ainda não estejam completamente elucidativas, acredita-se que contribuam na produção de proteínas que exercem funções anti-adesivas e lubrificantes. Além disso, essa região pode conter células-tronco progenitoras com potencial regenerativo, que podem facilitar a recuperação do menisco em casos de lesões. A densidade celular também varia entre as regiões do menisco, sendo que uma concentração maior de células é observada na borda externa em comparação com as áreas internas como ilustrado na Figura 3. Essa distribuição desigual é crucial para a funcionalidade e a capacidade regenerativa do

menisco, uma vez que a vascularização e a nutrição celular são mais eficazes nas regiões periféricas (LEE; NIIKURA; REDDI, 2008; NIU et al., 2016).

Figura 3 – Desenho esquemático de um corte transversal do menisco mostrando os diferentes tipos celulares, moléculas e sua distribuição do tecido meniscal.



Fonte: Adaptado de (ESMAEILI et al., 2024)

3.2 VASCULARIZAÇÃO E INERVAÇÃO

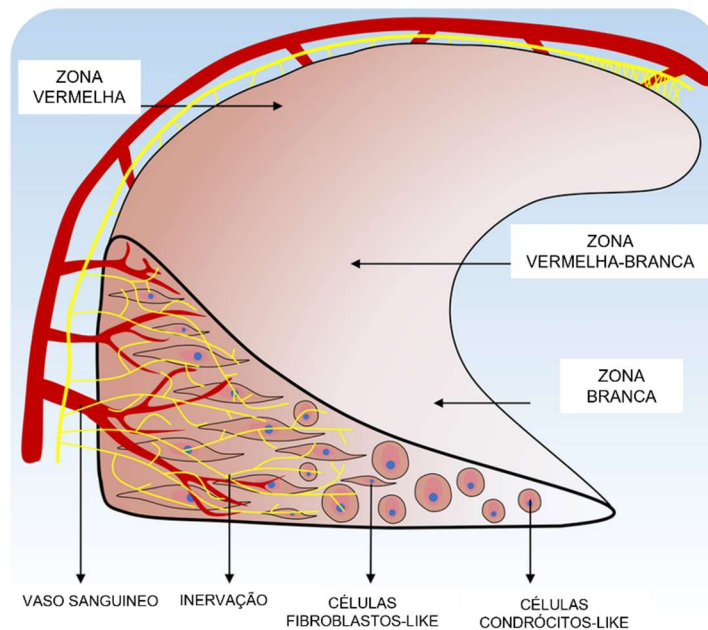
Os meniscos podem ser subdivididos em zonas com diferentes características vasculares e celulares. A zona vermelha, que corresponde à região periférica, é vascularizada e contém uma maior densidade de células, conferindo a essa área um melhor potencial de cicatrização. A zona vermelha-branca, localizada no meio, possui vascularização parcial e, embora tenha um certo grau de capacidade de recuperação, não é tão eficiente quanto a zona vermelha. Por fim, a zona branca, que se localiza na parte interna do menisco, é avascular e tem menor potencial de cicatrização. Lesões nesta região geralmente apresentam um prognóstico ruim, pois a recuperação é limitada pela falta de suprimento sanguíneo (VERDONK et al., 2005).

A inervação articular do joelho é composta por ramos dos nervos tibial posterior, femoral, obturador e fibular comum. Esses nervos penetram na cápsula articular e se dirigem aos cornos anterior e posterior, assim como às bordas periféricas do menisco, seguindo a mesma distribuição do suprimento vascular. Como resultado,

a região externa dos meniscos é mais ricamente inervada do que a parte interna, que é aneural como ilustrado na Figura 4. (ASSIMAKOPOULOS et al., 1992; MARKES; HODAX; MA, 2020b).

Nos meniscos, podemos identificar três tipos principais de mecanorreceptores. As terminações de Ruffini, que são não mielinizadas e se adaptam lentamente, detectam deformações e mudanças de pressão. Os corpúsculos de Pacini, que são mielinizados, respondem a alterações rápidas de tensão e pressão. Por fim, os órgãos tendinosos de Golgi, também mielinizados, são ativados em movimentos extremos e desempenham um papel na inibição neuromuscular (FOX; BEDI; RODEO, 2012).

Figura 4 – Vascularização e inervação dos meniscos.



Fonte: Adaptado de (PENG et al., 2022)

3.3 FUNÇÕES BIOMECÂNICAS DOS MENISCOS

Os meniscos desempenham um papel crucial na biomecânica do joelho, sendo responsáveis pela absorção de impacto, distribuição e transmissão de carga, além de melhorar a estabilidade da articulação fêmoro-tibial. Estas funções dependem da geometria anatômica, composição bioquímica e da organização das fibras da matriz extracelular (MEC) do menisco. A forma de cunha dos meniscos, com uma superfície inferior plana e concavidade superior, permite que eles se adaptem aos platôs tibiais e côndilos femorais, ampliando a área de contato e aumentando a estabilidade da articulação (FOX et al., 2015b; MARKES; HODAX; MA, 2020b).

Considerados materiais viscoelásticos, os meniscos exibem propriedades tanto viscosas quanto elásticas sob carga. A fase viscosa está associada ao fluxo de líquidos pela MEC, enquanto a fase elástica resulta da deformação dos componentes sólidos da MEC. Durante a compressão, a fase sólida é ativada primeiro, seguida pela extrusão lenta do fluido. Quando intactos, os meniscos transmitem entre 50% e 100% das cargas aplicadas, variando conforme o grau de flexão da articulação, o que reduz o estresse nas superfícies articulares e protege a cartilagem (FITHIAN; KELLY; MOW, 1990; MELROSE, 2019; WALKER; ERKMAN, 1975).

Além disso, os meniscos têm um papel vital na nutrição e lubrificação da articulação. A circulação de fluido durante a compressão e descompressão meniscal facilita a nutrição celular e mantém as propriedades viscoelásticas do tecido. As forças de compressão, tensão e cisalhamento atuam constantemente sobre os meniscos, que são projetados para resistir a essas tensões. A transferência de carga na articulação é convertida em tensão circunferencial, que é distribuída pelas fibras alinhadas de forma correspondente à direção das forças aplicadas. As fibras radiais oferecem resistência adicional às forças de cisalhamento (ANDREWS et al., 2014; FITHIAN; KELLY; MOW, 1990; MAKRIS; HADIDI; ATHANASIOU, 2011; PETERSEN; TILLMANN, 1998).

As propriedades biomecânicas dos meniscos são anisotrópicas, variando conforme a direção da carga. No sentido circunferencial, o módulo de elasticidade é significativamente maior, variando de 43 a 295 MPa, enquanto no sentido radial é bem menor, entre 7 e 13 MPa. O módulo de compressão dos meniscos varia de 0,04 a 0,22 MPa. Esses dados evidenciam como a orientação das fibras de colágeno e a estrutura da MEC são essenciais para a resistência mecânica do menisco. Além disso, mecanorreceptores nos meniscos contribuem para o controle sensório-motor e a propriocepção do joelho, sendo essenciais para a percepção da posição e do movimento, fundamentais para o controle motor (CHIA; HULL, 2008; FITHIAN; KELLY; MOW, 1990; FOX et al., 2015b; LECHNER; HULL; HOWELL, 2000; TISSAKHT; AHMED, 1995).

A inter-relação entre a anatomia, a composição e as funções biomecânicas dos meniscos são complexas e críticas para a saúde do joelho. A compreensão aprofundada dessas interações é fundamental para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas que visem a regeneração e a recuperação funcional dos meniscos em casos de lesão.

3.4 LESÕES MENISCAIS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

As lesões meniscais são uma das condições mais prevalentes que afetam a articulação do joelho, sendo reconhecidas como a lesão mais comum do joelho. Essas lesões ocorrem frequentemente em decorrência de traumas agudos, como torções durante atividades esportivas, mas também podem resultar de processos degenerativos associados ao envelhecimento. A anatomia dos meniscos, com sua vascularização limitada em certas regiões, influencia diretamente a capacidade de cicatrização, tornando uma lesão desafiadora de se tratar (ADAMS; HOUSTON; CAMERON, 2021b).

As injúrias do menisco estão entre as condições ortopédicas mais prevalentes, representando uma das principais causas de dor e disfunção do joelho. Globalmente, a incidência dessas lesões varia de 60 a 70 casos por 100.000 habitantes ao ano, com predominância em homens, especialmente na faixa etária entre 20 e 40 anos, devido à maior exposição a atividades físicas intensas e esportes de contato (ADAMS; HOUSTON; CAMERON, 2021b). Em populações mais idosas, a degeneração meniscal relacionada à osteoartrite (OA) torna-se a principal causa, especialmente após os 50 anos (ENGLUND, 2008). A menissectomia parcial, apesar das controvérsias relacionadas ao seu impacto a longo prazo, ainda é amplamente realizada, sendo uma das cirurgias ortopédicas mais comuns no mundo, com milhares de procedimentos anuais (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023; FOX et al., 2015b).

No Brasil, as lesões meniscais estão entre as principais razões de afastamento esportivo, especialmente em atletas profissionais e amadores de futebol, esporte amplamente praticado no país. Dados do Sistema Único de Saúde (SUS) mostram que mais de 45.000 menissectomias parciais foram realizadas entre 2015 e 2020, destacando a relevância clínica dessa condição (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023). A faixa etária mais afetada situa-se entre 15 e 35 anos, com um pico em jovens adultos ativos fisicamente, enquanto a degeneração meniscal, associada à OA, predomina em idosos. Além disso, fatores como obesidade, alta prevalência de osteoartrite e atividades laborais que exigem esforço físico intenso ou posturas inadequadas aumentam o risco de lesões meniscais na população geral (LEOPOLDINO et al., 2020).

As lesões meniscais não tratadas ou tratadas inadequadamente contribuem significativamente para o desenvolvimento de osteoartrite precoce, condição que afeta

cerca de 25% da população adulta mundial e está associada a alto impacto socioeconômico devido à incapacidade física (HUNTER; SCHOFIELD; CALLANDER, 2014). No Brasil, a prevalência de OA dobrou entre 2000 e 2017, passando da 14ª para a 12ª principal causa de incapacidade no país, sobretudo em indivíduos entre 50 e 69 anos (LEOPOLDINO et al., 2020). A correlação entre a lesão meniscal e a OA reforça a necessidade de tratamentos que preservem a funcionalidade articular e minimizem as complicações em longo prazo (ENGLUND et al., 2012; VERDONK et al., 2016).

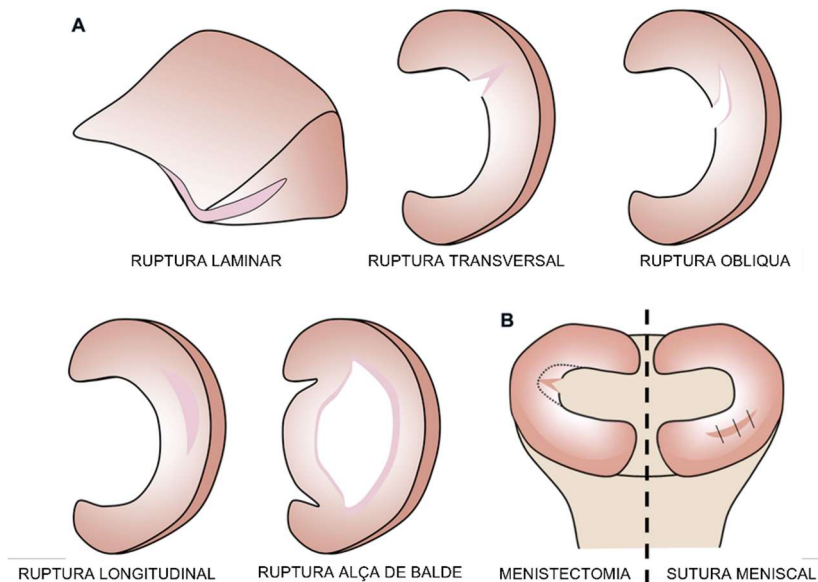
Clinicamente, as lesões meniscais se manifestam por uma variedade de sintomas que afetam a qualidade de vida dos pacientes. A dor é um dos principais sintomas, muitas vezes localizada na área medial ou lateral do joelho, dependendo do menisco afetado. Os pacientes também podem relatar inchaço, rigidez e dificuldade em realizar atividades diárias, como subir escadas ou se agachar. Outro sinal comum é a sensação de "bloqueio" ou "instabilidade", que ocorre quando fragmentos do menisco se movem para áreas de articulação, interferindo no movimento normal. A presença de dor e disfunção articular pode levar a limitações significativas na mobilidade e na capacidade de realizar atividades físicas (BRYCELAND; POWELL; NUNN, 2017b; FOX et al., 2015b).

As implicações das lesões meniscais vão além dos sintomas imediatos. Um menisco lesionado pode predispor o paciente ao desenvolvimento precoce de osteoartrite. A remoção ou dano ao menisco altera a biomecânica do joelho, resultando em uma distribuição desigual das forças sobre a cartilagem articular. Essa alteração biomecânica não só aumenta o estresse na cartilagem, mas também promove a degeneração articular ao longo do tempo, culminando em dor crônica e perda funcional.(ENGLUND et al., 2012; PALAZZO et al., 2016)

O tratamento das lesões meniscais deve ser cuidadosamente planejado, considerando a idade do paciente, o tipo e a localização da lesão, bem como o nível de atividade física do indivíduo. As opções de tratamento variam de conservadoras, como fisioterapia e medicamentos anti-inflamatórios, a cirúrgicas, como a sutura meniscal ou meniscectomia. A abordagem conservadora é frequentemente a primeira linha de tratamento, buscando aliviar os sintomas e restaurar a função sem intervenção cirúrgica. No entanto, quando as opções conservadoras falham, a cirurgia pode ser necessária (OZEKI; KOGA; SEKIYA, 2022; SIMONETTA et al., 2023; SMOAK et al., 2020).

A sutura meniscal, quando possível, é preferida em relação à meniscectomia, pois visa preservar a função do menisco e minimizar o risco de osteoartrite a longo prazo. A meniscectomia parcial, que envolve a remoção do tecido meniscal danificado, é um procedimento comum, mas está associado a um aumento no risco de complicações futuras, como a degeneração da cartilagem articular, Figura 5. Os resultados pós-operatórios dependem da técnica utilizada e da localização da lesão, sendo que as lesões localizadas na zona vermelha têm melhores taxas de cicatrização em comparação com aquelas na zona branca, avascular. (ENGLUND et al., 2012; PAPALIA et al., 2011; SIMONETTA et al., 2023)

Figura 5 – Imagem esquemática mostrando os principais tipos de lesão do menisco (A) e o tipo mais comum de intervenção cirúrgica (B)



Fonte: Adaptado de (PENG et al., 2022)

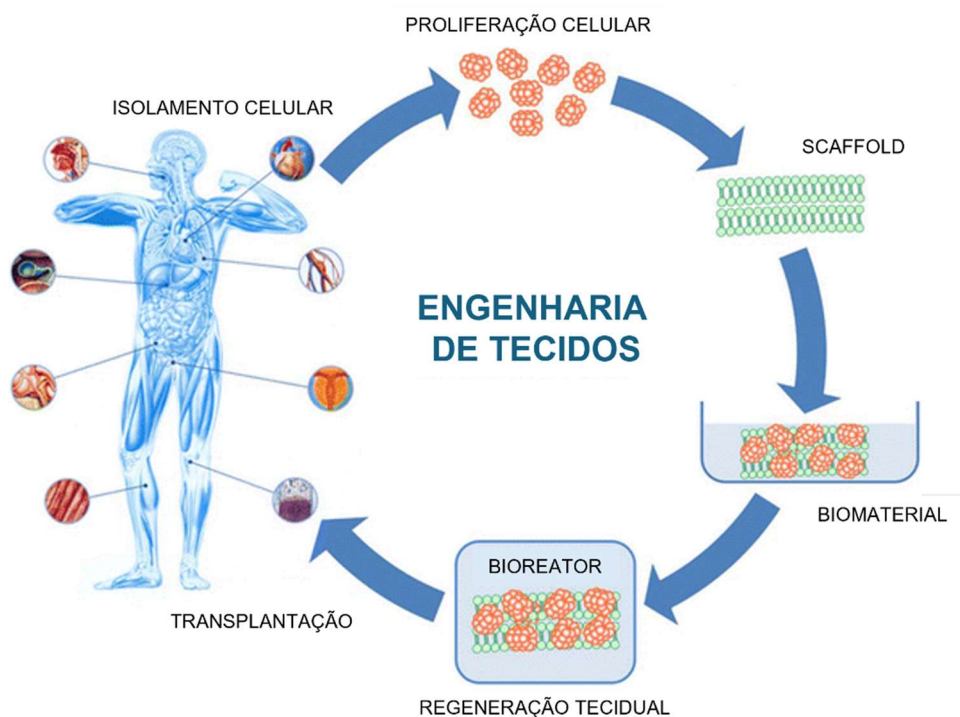
As lesões meniscais representam um desafio significativo na medicina ortopédica, com implicações que vão desde dor aguda até o desenvolvimento de doenças degenerativas a longo prazo. A compreensão da epidemiologia, manifestações clínicas e opções de tratamento é crucial para a abordagem eficaz dessas lesões, visando não apenas a recuperação funcional, mas também a preservação da saúde articular a longo prazo.

3.5 ENGENHARIA DE TECIDOS NA REGENERAÇÃO MENISCAL

A engenharia de tecidos é uma área interdisciplinar que busca desenvolver substitutos biológicos capazes de restaurar a função de tecidos danificados, a Figura 6 ilustra de forma geral esse conceito. No contexto das lesões meniscais, a engenharia de tecidos emerge como uma abordagem promissora para superar as limitações das terapias convencionais. Dada a baixa capacidade de regeneração natural dos meniscos, especialmente nas regiões avasculares, as estratégias de engenharia de tecidos visam criar ambientes que promovam a cicatrização e a recuperação funcional (MURPHY et al., 2019; PILLAI et al., 2018).

Um dos principais objetivos da engenharia de tecidos na regeneração meniscal é a criação de implantes conhecidos como scaffolds, que são estruturas tridimensionais que servem como suporte para a adesão e proliferação celular. A escolha dos materiais para a fabricação desses implantes é crítica, uma vez que eles devem ser biocompatíveis e ter propriedades mecânicas que mimetizem as do menisco nativo. Os materiais utilizados podem variar entre polímeros naturais, como colágeno e quitosano, e polímeros sintéticos, como poliésteres e poliuretanos. A combinação de diferentes materiais pode ser utilizada para otimizar as características do implante, promovendo a resistência mecânica e a absorção de nutrientes (BILGEN B, JAYASURIYA AC, 2018; BILGEN; JAYASURIYA; OWENS, 2018b; RONGEN et al., 2014; SÁNCHEZ-TÉLLEZ; TÉLLEZ-JURADO; RODRÍGUEZ-LORENZO, 2017).

Figura 6 – Imagem ilustrativa do conceito da engenharia de tecidos



Fonte: Adaptado de (SAXENA, 2010)

Além da seleção de materiais, a arquitetura do implante é fundamental para a sua funcionalidade. A disposição das fibras e a porosidade do implante devem ser projetadas para imitar a matriz extracelular (MEC) natural do menisco. Essa similaridade é crucial, pois a MEC desempenha um papel vital na manutenção da integridade estrutural e na regulação das interações celulares. A orientação das fibras de colágeno no implante deve ser cuidadosamente considerada, pois a organização das fibras influencia diretamente a capacidade do menisco de suportar cargas e resistir a forças de cisalhamento (BILGEN B, JAYASURIYA AC, 2018; BILGEN; JAYASURIYA; OWENS, 2018b; RONGEN et al., 2014; SUN et al., 2018).

A utilização de células na bioengenharia é outro aspecto crítico na regeneração meniscal. As células meniscais podem ser obtidas a partir de biópsias do próprio paciente, o que reduz o risco de rejeição e melhora a integração do tecido regenerado com a estrutura nativa. Alternativamente, células-tronco mesenquimatosas, que possuem a capacidade de se diferenciar em diversos tipos celulares, incluindo células meniscais, são frequentemente utilizadas em abordagens regenerativas. A combinação de implantes com células proporciona um ambiente propício para a formação de novo tecido, promovendo a cicatrização efetiva e a recuperação funcional do menisco (BILGEN; JAYASURIYA; OWENS, 2018b; YIN et al., 2018).

Apesar dos avanços na engenharia de tecidos, vários desafios permanecem. A integração do implante com os tecidos nativos é uma preocupação central, pois a falha em estabelecer uma “ligação” adequada pode resultar em uma recuperação insatisfatória dado a extrema complexidade estrutural do menisco. Além disso, a regeneração em áreas avasculares dos meniscos ainda representa um obstáculo significativo, uma vez que a ausência de suprimento sanguíneo dificulta a cicatrização. Pesquisas estão sendo realizadas para desenvolver métodos que melhorem a vascularização dos implantes, possibilitando uma nutrição mais eficiente das células incorporadas (MONTESDEOCA et al., 2022; STOCCO et al., 2022b).

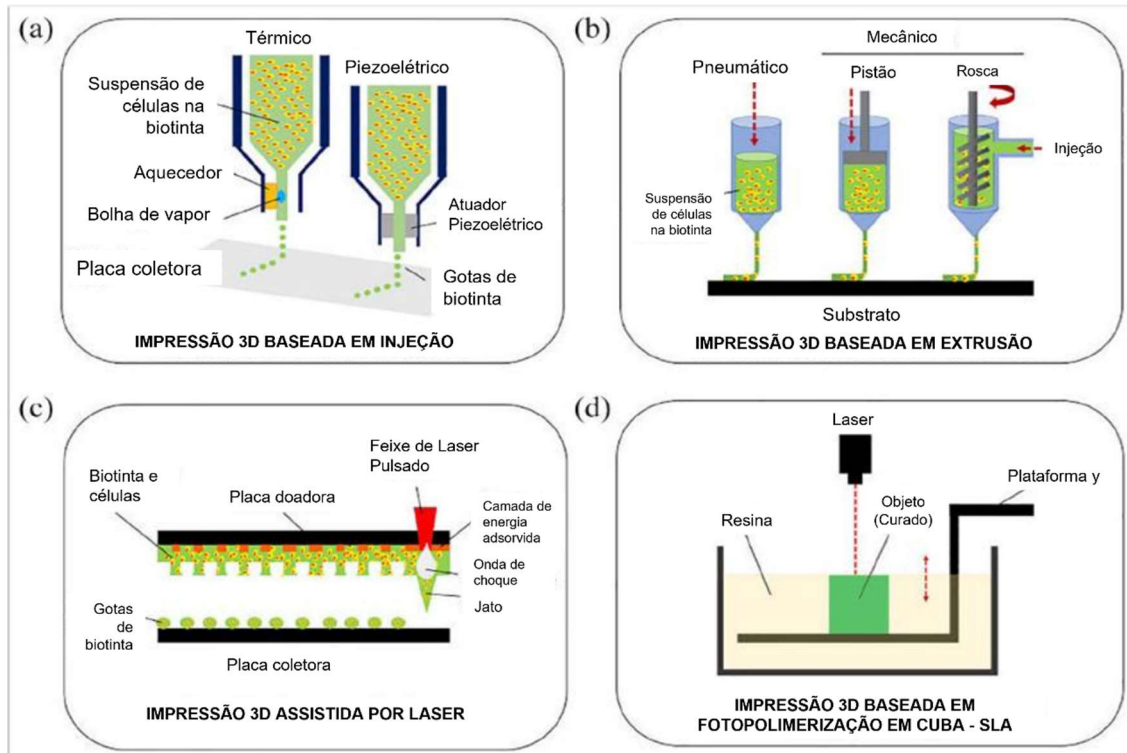
A engenharia de tecidos na regeneração meniscal é um campo em rápida evolução, que combina princípios de biologia, engenharia e medicina. Ao desenvolver implantes biocompatíveis e integrar células, é possível criar soluções que não apenas restauram a estrutura do menisco, mas também promovem a função articular. O futuro da regeneração meniscal dependerá da capacidade de superar os desafios atuais, permitindo que essas abordagens se tornem parte integrante do tratamento clínico.

3.6 BIOIMPRESSÃO 3D E AVANÇOS TECNOLÓGICOS

A bioimpressão 3D é uma área da engenharia de tecidos que utiliza princípios de fabricação aditiva para criar estruturas biológicas tridimensionais com alta precisão. Essa técnica combina o uso de biotintas, que são soluções em que podem conter células, biomateriais e moléculas bioativas, com software de CAD, possibilitando a construção de implantes personalizados para a regeneração de tecidos. (DEO et al., 2020; MURPHY; ATALA, 2014).

As principais técnicas de bioimpressão incluem a extrusão, jato de tinta e impressão por laser/luz, Figura 7. A extrusão é a técnica mais amplamente utilizada, na qual a biotinta é forçada através de uma agulha ou nozzle, depositando camada por camada em um padrão pré-determinado. Essa técnica permite a criação de estruturas complexas e tem se mostrado eficaz na preservação da viabilidade celular. O jato de tinta, por sua vez, envolve a deposição de gotas de biotinta em uma plataforma, permitindo a impressão de detalhes finos. Embora essa técnica ofereça alta resolução, pode apresentar desafios em relação à sobrevivência celular devido às forças envolvidas na ejeção. A impressão a laser utiliza pulsos de laser para transferir células e biomateriais para o substrato, proporcionando um controle preciso sobre a deposição, mas requer equipamentos sofisticados. (MURPHY; ATALA, 2014; STOCCO et al., 2022a)

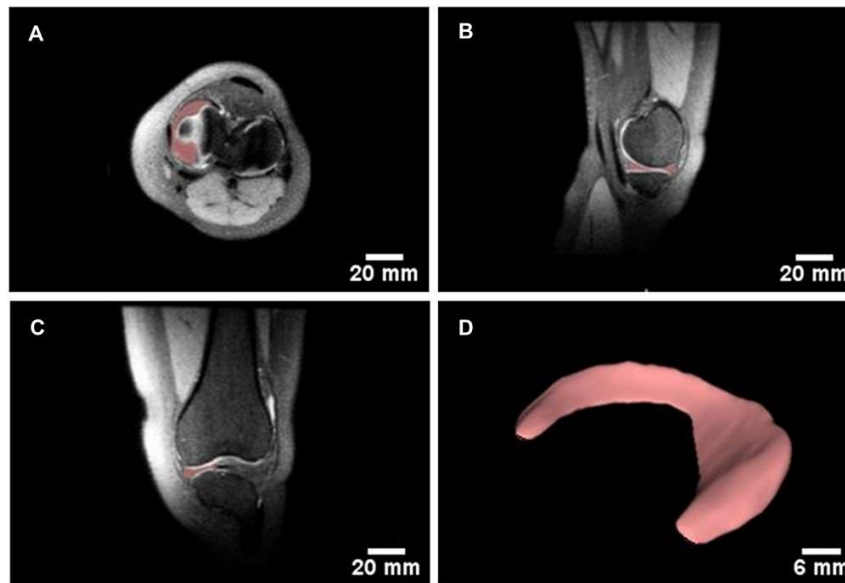
Figura 7 – Desenho esquemáticos das principais técnicas de bioimpressão 3D



Fonte: Adaptado de (STOCCO et al., 2022a)

A possibilidade de personalizar os implantes com base nas características anatômicas de cada paciente é um dos principais benefícios dessa tecnologia. A utilização de imagens médicas, especialmente a RMN, permite a obtenção de dados anatômicos detalhados que podem ser convertidos em modelos digitais. Esses modelos servem como base para a bioimpressão, garantindo que os implantes repliquem com precisão a forma e as dimensões dos meniscos do paciente, Figura 8. Essa personalização aumenta as chances de sucesso na regeneração, promovendo a funcionalidade e a integração do novo tecido com a estrutura nativa. (BARCELÓ et al., 2021; CENGIZ et al., 2016b; FILARDO et al., 2019a, 2019c; JIAN et al., 2021; STOCCO et al., 2022b).

Figura 8 – Imagem mostra a segmentação em diferentes planos de cortes (A, B e C) e a reconstrução digital (D) de um menisco a partir de imagens de RMN



Fonte: Adaptado de (STOCCO et al., 2022b)

A bioimpressão 3D ainda enfrenta desafios significativos além dos desafios já mencionados, a regulação e a padronização dos processos de bioimpressão também são questões que necessitam de atenção. A falta de diretrizes claras pode dificultar a aceitação clínica da bioimpressão, assim a padronização dos métodos de impressão e dos materiais utilizados é crucial para garantir a segurança e a eficácia dos implantes (STOCCO et al., 2022a).

Apesar dos avanços significativos na área, que demonstram o grande potencial dessa abordagem, nenhum estudo relatou a aplicação direta na criação de implantes regenerativos personalizados para lesões parciais dos meniscos, os quais constituem a maioria dos casos. A falta de opções terapêuticas eficazes e reconhecidas na prática clínica, combinada com a alta incidência de lesões meniscais e o risco elevado de osteoartrite precoce, ressalta a necessidade de novas investigações para auxiliar no tratamento dessa condição (AVILA et al., 2022; BARCELÓ et al., 2021; FILARDO et al., 2019a; JIAN et al., 2021; KLARMANN et al., 2023b; SIMONETTA et al., 2023; SMOAK et al., 2020; STOCCO et al., 2022a).

Em conclusão, a bioimpressão 3D representa uma inovação significativa na engenharia de tecidos, oferecendo uma abordagem promissora para a regeneração de meniscos. Ao integrar tecnologias avançadas de impressão com modelagem digital e imagens médicas, essa técnica não apenas possibilita a personalização dos

tratamentos, mas também a potencial melhora dos resultados clínicos. O futuro da bioimpressão para a regeneração meniscal depende da superação dos desafios atuais, que, se resolvidos, poderão transformar a forma como lesões meniscais são tratadas.

4 METODOLOGIA

A pesquisa foi desenvolvida no Laboratório de Bioimpressão 3D do Instituto Científico e Tecnológico, Universidade Brasil, como uma pesquisa experimental analítica, caracterizada como um estudo de validação tecnológica/metodológica.

A metodologia proposta para o estudo foi dividida em 4 etapas principais sumarizadas no fluxograma abaixo, figura 9 e descritas a seguir.

Figura 9. Fluxograma da metodologia sumarizando as 4 etapas propostas.



Fonte: Autoria própria.

4.1 GERAÇÃO DO MODELO DIGITAL 3D DA LESÃO MENISCAL PARCIAL

O objetivo principal desta fase é criar um modelo digital 3D que capture a morfologia paciente-específica do menisco medial, com foco particular nas lesões parciais. Este processo utiliza imagens de RMN e técnicas de CAD para traduzir dados anatômicos em um modelo digital personalizado, refletindo com precisão a geometria única da lesão meniscal. Ao converter essas imagens médicas em uma estrutura 3D detalhada, esta fase estabelece o modelo fundamental necessário para desenvolver

um implante que replique de forma fidedigna a anatomia e morfologia do tecido nativo, apoiando a precisão nas etapas subsequentes de biofabricação.

4.1.1 Segmentação e reconstrução bilateral do modelo digital 3D dos meniscos

Para construir com precisão um modelo digital 3D dos meniscos humanos, um conjunto de dados Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) de uma varredura bilateral de RMN de alta resolução das articulações do joelho (esquerdo e direito) de um sujeito não identificado de 30 anos de um bando de dados público foi processada. A RMN incluía um joelho que havia passado por meniscectomia medial parcial e um joelho contralateral intacto e não lesionado. Este conjunto de dados foi processado usando o InVesalius (CTI Renato Archer), um software livre e de código aberto projetado para a visualização, análise e reconstrução 3D de imagens médicas a partir de arquivos DICOM. A segmentação automática por limiar (threshold) foi inicialmente aplicada para identificar as regiões meniscais, seguida de ajustes manuais detalhados para garantir a precisão anatômica. As reconstruções 3D finais dos meniscos foram exportadas no formato STL para facilitar a análise computacional e os processos de biofabricação subsequentes.

4.1.2 Modelagem 3D do implante da lesão parcial meniscal

Após a geração dos modelos digitais para ambos os meniscos, o próximo passo envolveu a modelagem 3D precisa da lesão meniscal parcial. Este processo foi realizado usando o software Fusion 360 (Autodesk), que permite a manipulação detalhada de estruturas CAD para criar uma representação anatomicamente precisa do local da lesão. Inicialmente, ambos os arquivos STL (representando os meniscos intacto e lesionado) foram centralizados dentro da área de trabalho para garantir uma orientação consistente. Cada arquivo STL foi então convertido para um formato de corpo sólido (objeto sólido) para permitir a manipulação necessária para a modelagem precisa. O modelo do menisco saudável foi, subsequentemente, espelhado para corresponder ao lado anatômico do menisco lesionado. Usando a função *Combine* do Fusion 360, as regiões sobrepostas entre os dois modelos foram subtraídas, isolando efetivamente a área da lesão parcial. Isso permitiu a criação de um modelo digital de implante paciente-específico que representa com precisão a porção ausente ou

danificada do menisco, fornecendo uma base para as etapas subsequentes no processo de biofabricação.

4.2 FABRICAÇÃO DO IMPLANTE PACIENTE-ESPECÍFICO

Esta fase foca na fabricação de um implante específico para o paciente que replica a complexa morfologia da lesão meniscal modelado anteriormente em 3D. Devido à intrincada estrutura anatômica do menisco, a bioimpressão baseada em extrusão de biomateriais hidrogel foi escolhida por sua capacidade de alcançar uma deposição controlada e alta fidelidade estrutural, que são cruciais para reproduzir a geometria detalhada do menisco. Além disso, esta técnica permite a incorporação de células e outros componentes que suportam o desenvolvimento de tecidos vivos funcionais e implantes regenerativos, tornando-a adequada para aplicações em engenharia de tecidos personalizados (ZHANG et al., 2021).

4.2.1 Obtenção do biomaterial para a fabricação do implante

O hidrogel Gelatina Metacrilato (GelMA) foi selecionado como a matriz do biomaterial para a formulação da biotinta devido suas propriedades favoráveis para aplicações de bioimpressão. O GelMA, derivado da gelatina, um derivado do colágeno e componente principal da matriz extracelular fibrocartilaginosa, é biocompatível, biodegradável e fotorreticulável na presença de um fotoiniciador, permitindo uma ampla personalização de suas propriedades físicas e químicas (DAS et al., 2024; DOBRISAN; LUNGU; IONITA, 2024).

A síntese do GelMA foi realizada seguindo um protocolo previamente estabelecido, aplicado com sucesso em estudos anteriores (AFEWERKI et al., 2021; E SILVA et al., 2024; MONTESDEOCA et al., 2020). Em resumo, a gelatina tipo A da pele de porco (Sigma-Aldrich) foi dissolvida em solução salina tamponada com fosfato (PBS, Sigma-Aldrich) a 50°C, com agitação contínua até obter uma solução homogênea. O anidrido metacrílico foi então adicionado gota a gota, e a mistura foi agitada por mais 3 horas a 50°C. A solução foi subsequentemente diluída com PBS pré-aquecido, agitada brevemente e depois dialisada com água deionizada a 40°C por 7 dias usando tubo de diálise (Spectrum Lab Inc.) com trocas diárias de água. Após a diálise, a solução foi liofilizada para resultar no GelMA como um sólido branco.

Para a formulação final da biotinta, o GelMA foi dissolvido em PBS a uma concentração de $100 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, uma concentração que demonstrou suportar tanto boa capacidade de impressão, quanto viabilidade celular em aplicações de bioimpressão (DOBRISAN; LUNGU; IONITA, 2024; RAJABI et al., 2021). Para completar a formulação, o fosfinato de lítio fenil-2,4,6-trimetilbenzóico (LAP) foi adicionado como fotoiniciador a uma concentração de $5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, garantindo a adequação para processos subsequentes de bioimpressão (ELKHOURY; ZUAZOLA; VIJAYAVENKATARAMAN, 2023).

4.2.2 Processo de fatiamento e configuração de parâmetros de impressão

O próximo passo no processo de impressão 3D envolveu o fatiamento do modelo digital 3D. Nessa etapa o modelo foi dividido em camadas 2D horizontais e convertido para um formato de arquivo G-code, que é uma linguagem de programação compatível com bioimpressoras 3D com instruções precisas que orientam os movimentos da bioimpressora e a deposição de material de acordo com os parâmetros definidos pelo usuário. Este fatiamento foi realizado usando o PrusaSlicer 2.8.1 (Prusa Research), com parâmetros configurados da seguinte forma: a cabeça de impressão foi mantida a 20°C , o bico moveu-se a uma velocidade de $6 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$, altura da camada de 0.2 mm e uma densidade de preenchimento configurada em 40%.

4.2.3 Processo de bioimpressão do implante

O processo de impressão 3D foi conduzido usando o modelo digital paciente-específico da lesão meniscal parcial. A biotinta à base de GelMA foi colocada em seringas plásticas de 10 mL equipadas com agulhas plásticas cônicas com diâmetro interno do bico de 0.40 mm. Uma bioimpressora baseada em extrusão (BioEnder Thermo, BioEdTech) foi empregada para fabricar a estrutura do implante. Durante o processo de impressão, o implante foi exposto a uma fonte de luz com comprimento de onda de 405 nm para fotorreticulação instantânea, garantindo a estabilidade estrutural inicial. Após a conclusão do processo de impressão, a estrutura foi exposta à mesma fonte de luz por mais 2 minutos para finalizar a fotorreticulação do hidrogel.

4.3 ESCANEAMENTO E ANÁLISE MORFOLÓGICA QUANTITATIVA DO IMPLANTE BIOIMPRESSO

Para avaliar a precisão do implante impresso em replicar a lesão meniscal paciente-específico, uma comparação morfológica quantitativa foi realizada entre o modelo digital 3D original e o modelo 3D obtido do implante impresso. Os implantes meniscais impressos foram escaneados usando um scanner 3D de luz estruturada (Dolphin, RVS3D), apresentando uma precisão de escaneamento de 0.04 mm e um espaçamento de ponto de 0.06 mm. Cada implante foi escaneado em três orientações e em doze posições rotacionais em uma plataforma giratória para capturar uma representação abrangente da estrutura. O modelo digital 3D resultante (formato STL) foi então importado para o GOM Inspect (GOM GmbH), um software de metrologia, para conduzir uma análise de desvio 3D em relação ao modelo original derivado dos dados de RMN. Após o ajuste e alinhamento, a similaridade morfológica dos dois modelos foi analisada usando a ferramenta de Comparação CAD, com os resultados exibidos como um cromatograma de desvio, fornecendo uma avaliação quantitativa detalhada da fidelidade morfológica entre o implante impresso e o modelo digital original.

4.4 IMPLANTAÇÃO EX VIVO - PROVA DE CONCEITO

Para validar a técnica proposta, um estudo ex vivo foi conduzido, fornecendo insights essenciais para uma transição bem-sucedida do desenvolvimento em laboratório para potenciais aplicações clínicas. Inicialmente, articulações intactas de joelhos porcinos dianteiros direito e esquerdo do mesmo indivíduo, foram obtidas de um abatedouro local, e os meniscos foram cuidadosamente extraídos sob condições estéreis para preservar sua integridade estrutural. Cada menisco foi escaneado usando um scanner 3D de luz estruturada conforme descrito na seção 3.3, estabelecendo modelos 3D de referência dos meniscos intactos.

Em seguida, uma meniscectomia parcial foi realizada em 3 dos meniscos extraídos, sendo cada uma em um padrão diferente. As lesões incluíram os meniscos medial e lateral, bem como tamanho e complexidade variadas (grande, pequena e cenário de múltiplas lesões) e a intenção foi criar uma lesão controlada para servir como receptáculo para o implante paciente-específico.

Os meniscos lesionados foram então escaneados novamente, e as imagens digitais 3D adquiridas foram processadas seguindo o método descrito na seção 3.1.2. Usando o menisco contralateral intacto como referência, o modelo digital da lesão meniscal foi reconstruído para guiar a criação da estrutura do implante adaptada às suas dimensões e morfologia.

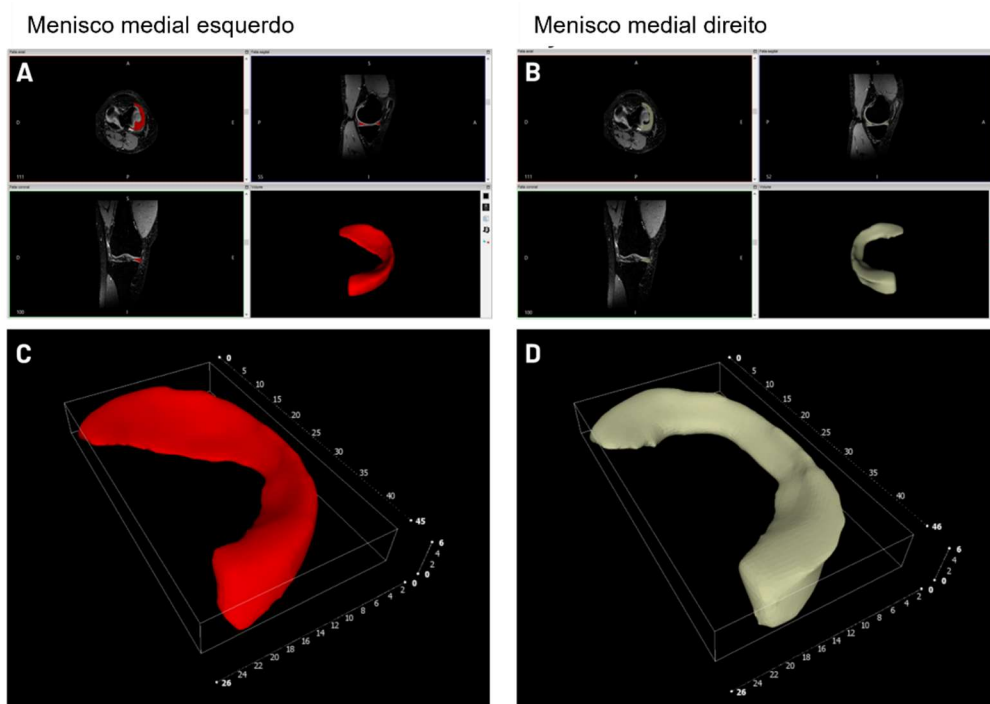
Após a fase de modelagem, a impressão 3D do implante paciente-específico foi conduzida de acordo com o protocolo na seção 3.2, resultando em um implante desenvolvido sob medida para restaurar a continuidade anatômica do menisco lesionado. Cada implante foi subsequentemente implantado no local da lesão, e uma avaliação visual foi realizada para avaliar o ajuste e a integração do implante nos diferentes tipos de lesão. A avaliação se deu por microscopia óptica (microscópio óptico Leica DM LB2) em aumento de até 500 vezes. Esta análise macro e microscópica forneceu uma avaliação qualitativa da adaptabilidade do implante a diferentes geometrias meniscais e perfis de lesão, com a documentação fotográfica capturando os diversos tipos de ajuste.

Finalmente, análises morfológicas quantitativas foram realizadas nos implantes para avaliar sua fidelidade estrutural. Os meniscos implantados foram escaneados, e uma análise comparativa foi realizada em relação ao modelo digital 3D de referência do menisco intacto usando o software GOM Inspect, conforme descrito na seção 3.3. Esta comparação avaliou a precisão da integração do implante, examinando padrões de desvio entre o menisco original, não lesionado, e o menisco implantado, confirmando a eficácia da técnica proposta e identificando áreas para potencial otimização.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A segmentação e reconstrução 3D dos meniscos mediais a partir de imagens de RMN de joelho bilaterais foram realizadas com sucesso utilizando o InVesalius (CTI Renato Archer) (Figura 10A e 10B), um software gratuito e versátil amplamente aplicado em diversas áreas médicas. Ferramentas semelhantes para segmentação e reconstrução médica incluem 3D Slicer, Mimics e OsiriX (BUFFINTON; BAISH; EBENSTEIN, 2023) no entanto, o InVesalius tem sido cada vez mais reconhecido por sua acessibilidade e funcionalidade, particularmente em aplicações que requerem modelagem anatômica precisa, como reconstrução craniofacial (YAP ABDULLAH et al., 2024) e de tecido cerebral (GÜR, 2024). Em estudos anteriores, o InVesalius mostrou eficácia para a segmentação meniscal, demonstrando sua capacidade de gerar modelos digitais precisos para aplicações musculoesqueléticas (STOCCO et al., 2022b).

Figura 10 - Segmentação das imagens de RMN e reconstrução 3D dos meniscos mediais a partir de exames de joelho bilaterais. Segmentação e processo inicial de reconstrução 3D dos meniscos mediais intactos (A) e lesionados (B). Modelos digitais 3D finais dos meniscos intactos (C) e lesionados (D) (dimensões exibidas em milímetros).



Fonte: Autoria própria.

Apesar do sucesso da segmentação, foi observado limitações na funcionalidade de limiar automático do InVesalius para esta aplicação. Embora a segmentação automática por limiar forneça um bom ponto de partida, ajustes manuais significativos foram necessários para delinear com precisão os limites meniscais, exigindo um alto nível de expertise na anatomia do joelho para garantir a precisão do modelo. Essa necessidade representa uma limitação não apenas para a eficiência em estudos maiores, mas também para a aplicabilidade clínica e o potencial translacional dessa metodologia. Melhorias nos algoritmos de limiar automático, bem como o desenvolvimento de novas ferramentas automatizadas, poderiam agilizar o processo de segmentação, reduzindo a necessidade de correções manuais extensivas e melhorando a reprodutibilidade tanto na pesquisa quanto em contextos clínicos.

Neste estudo, foram utilizadas imagens volumétricas isotrópicas de RMN de alta resolução, um tipo de sequência que geralmente fornece espessura de corte entre 0,5 e 1 mm e sem espaçamento entre cada imagem adquirida, o que resulta em geral em um número muito maior de imagens do que uma sequência de RMN convencional, dependendo da área anatômica e configurações da aquisição da imagem. A sequência isotrópica é caracterizada por voxels (unidade tridimensional da imagem de RMN) com dimensões iguais em todas as direções, permitindo uma elevada resolução espacial, o que possibilita uma reconstrução 3D precisa, em alta definição e sem distorções espaciais. O conjunto de dados utilizados para este estudo possuía voxel isotrópico de 0,7 mm e 135 cortes. (BAJAJ; CHHABRA; TANEJA, 2024).

Protocolos de RMN convencionais para imagens rotineiras da articulação do joelho geralmente empregam cortes mais espessos, entre 3 e 5 mm, resultando em apenas entre 20 e 40 cortes por sequência, levando à perda significativa de informações anatômicas (Al et al., 2012; PARKAR; ADRIAENSEN, 2024). Testes preliminares foram realizados usando dados de sequências convencionais de RMN de rotina do mesmo grupo de dados e confirmaram que a maior distância entre os cortes introduz problemas de continuidade que dificultam a modelagem 3D precisa. Embora a RMN isotrópica de alta resolução supra essas limitações, ela é geralmente impraticável para uso rotineiro devido às limitações de tempo do exame e recursos nos ambientes clínicos.

O uso de Inteligência Artificial (IA) pode alavancar melhorias futuras no uso de imagens de RMN possibilitando um ganho na precisão da segmentação e agilizando a reconstrução do modelo. Técnicas de deep learning, como redes neurais convolucionais (Convolutional Neural Networks - CNNs) e redes adversárias

generativas (Generative Adversarial Networks - GANs), se mostraram promissoras em aplicações de alta resolução (HECKEL et al., 2024; KÜSTNER et al., 2024; ZHANG; SHINOMIYA; YOSHIDA, 2021). Para a imagem meniscal especificamente, tais modelos também poderiam ser treinados para prever e reconstruir informações espaciais ausentes, preenchendo as lacunas da imagem clínica convencional para a resolução necessária para aplicações paciente-específicas de alta precisão.

Os modelos digitais 3D finais dos meniscos segmentados estão exibidos na Figura 10C e 10D, representando com precisão sua estrutura anatômica. A Tabela 1 resume as medidas das dimensões dos modelos digitais do menisco obtidos de ambos os joelhos. A análise dessas dimensões revelou alto grau de similaridade morfológica entre os meniscos contralaterais, consistente com descobertas anteriores na literatura (YOON et al., 2014). Essa simetria previamente relatada apoia nossa metodologia, utilizando o menisco contralateral intacto como guia fundamental para reconstruir lesões no menisco lesionado.

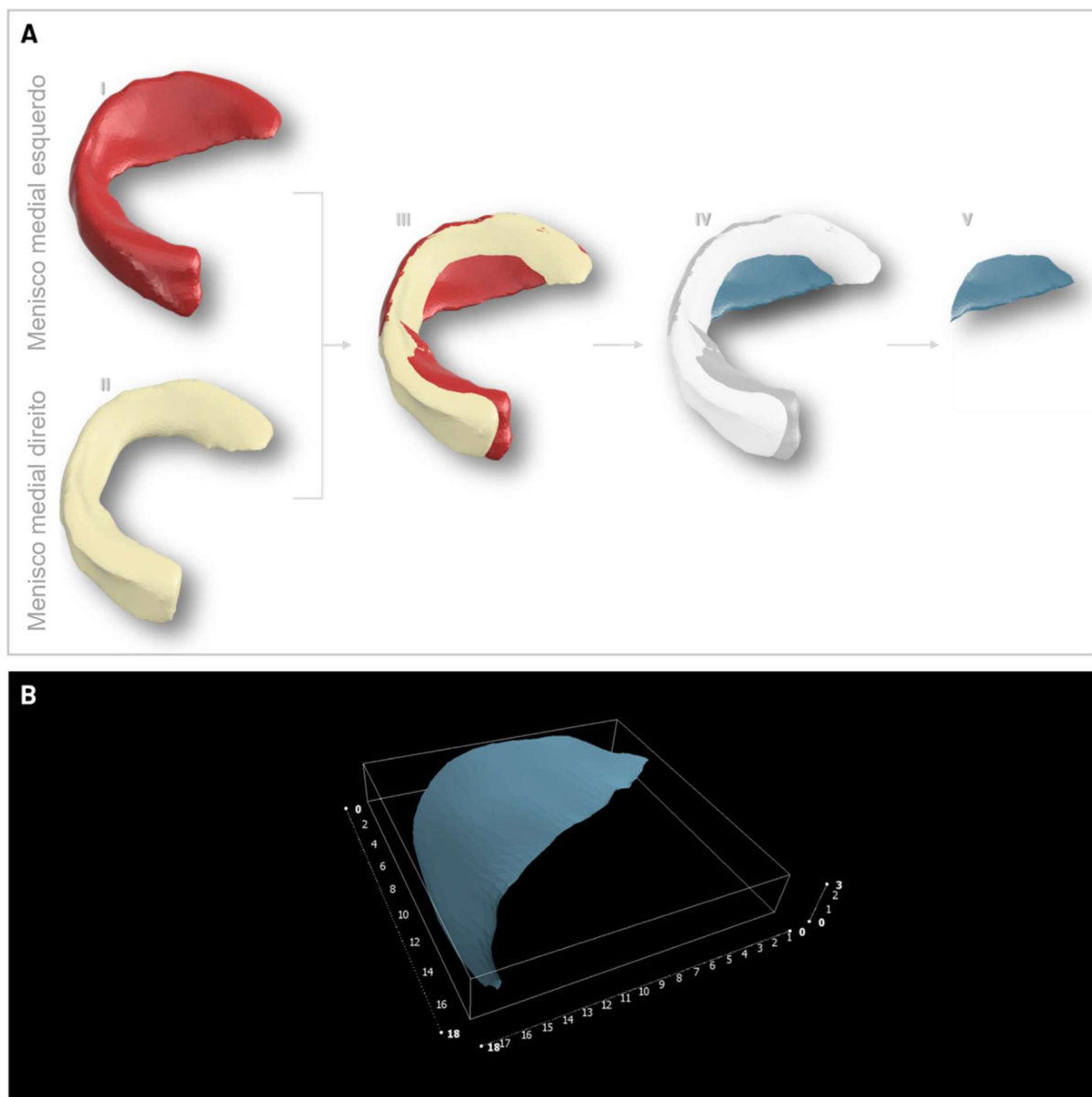
Tabela 1 – Medida das dimensões dos modelos 3D reconstruídos dos meniscos mediais da articulação joelho bilateral

Medida	Menisco medial esquerdo (Intacto)	Menisco medial direito (Lesionado)
Comprimento anterior-posterior (eixo x)	25,65 mm	25,98 mm
Largura medial-lateral (eixo y)	44,87 mm	45,82 mm
Espessura superior-inferior (eixo z)	5,26 mm	5,77 mm

Fonte: Autoria própria

A modelagem 3D da lesão meniscal parcial foi realizada para criar um implante paciente-específico que replica com precisão o local da lesão, conforme ilustrado na Figura 11A. O processo de reconstrução digital envolveu várias etapas para isolar a área defeituosa e gerar um modelo de implante personalizado. Na Figura 11A I e 11A II, observamos os modelos 3D individuais dos meniscos mediais: o menisco esquerdo intacto (Figura 11A I) e o menisco direito parcialmente lesionado (Figura 11A II). Esses modelos iniciais serviram como base para o alinhamento, espelhamento e subtração das regiões sobrepostas para gerar o implante final.

Figura 11 – Processo de reconstrução e modelagem digital do implante meniscal paciente-específico. (A) Modelagem passo a passo da lesão meniscal parcial. (I) Modelo digital 3D do menisco esquerdo intacto, (II) Modelo 3D do menisco direito parcialmente lesionado. (III) Modelos sobrepostos dos meniscos intactos e lesionados para destacar as regiões sobrepostas. (IV) Isolamento da área da lesão parcial subtraindo o menisco intacto do lesionado. (V) Área final da lesão após a subtração usada como base para o design do implante. (B) Modelo final do implante paciente-específico (dimensões exibidas em milímetros, mm)



Fonte: Autoria própria.

Para alcançar uma modelagem precisa, ambos os modelos meniscais foram alinhados centralmente no software Fusion 360 (Autodesk) para garantir uma orientação consistente, seguida da conversão dos arquivos STL para um formato de

corpo sólido, permitindo a manipulação precisa. Na Figura 11A III, os meniscos intacto e lesionado estão sobrepostos, proporcionando uma visão clara das regiões sobrepostas. Usando a função Combine do Fusion 360, isolamos a área da meniscectomia parcial subtraindo o menisco intacto do lesionado. Este passo de subtração é crucial, pois permite a identificação precisa da região onde ocorreu a perda de tecido, especificamente na seção interna do menisco, que é destacada na Figura 11A IV. Apenas esta região, representando a leão parcial, foi mantida, desconsiderando outras discrepâncias menores entre os meniscos para manter a precisão anatômica.

O resultado, mostrado na Figura 11A V, representa a área de lesão extraída que servirá de base para o design do implante. O resultado do processo de modelagem, ilustrado na Figura 11B, exibe o implante paciente-específico com medições precisas: um comprimento total de 17,46 mm, largura de 17,19 mm e altura de 2,69 mm. Essas dimensões são cruciais para garantir que o implante forneça um ajuste preciso dentro do local da lesão, oferecendo suporte estrutural para facilitar a reparação meniscal.

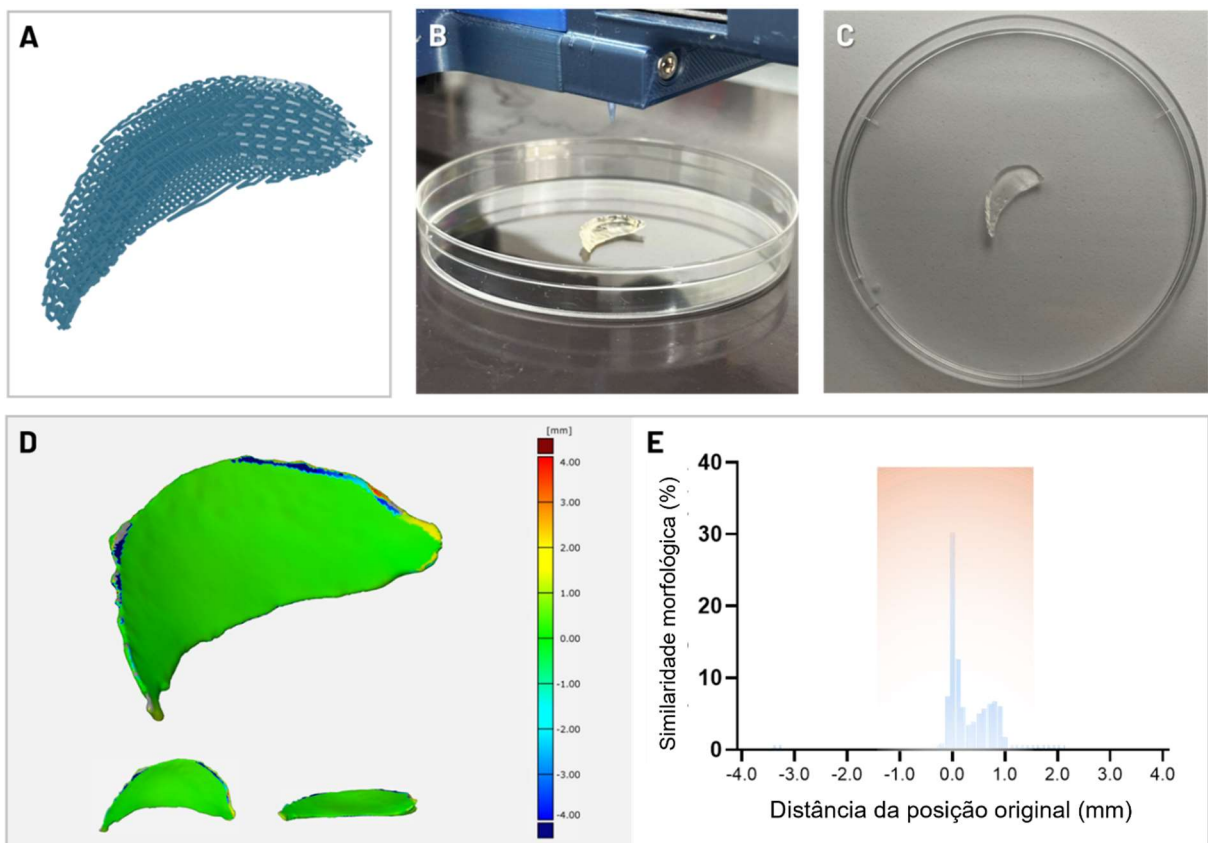
Ao utilizar o menisco intacto como um modelo, garantimos que o design do implante mimetizasse com precisão o tecido ausente. Essa abordagem serve como potencial alternativa a outras estratégias de modelagem paciente-específicas, como design digital livre ou templates genéricos, que não utilizam o tecido nativo como guia (DAS et al., 2024; SUN et al., 2018). Embora tais métodos tenham suas aplicações, nem sempre alcançam a fidelidade anatômica necessária para replicar com precisão certas estruturas complexas no corpo humano, onde mesmo pequenas variações na geometria original podem ter um impacto considerável na funcionalidade. Para a reparação meniscal, em particular, alcançar um alto grau de precisão anatômica é crítico, pois qualquer discrepância pode afetar a estabilidade da articulação e a distribuição de carga (MAMERI et al., 2022; VERONESI et al., 2021).

O Fusion 360 foi selecionado para este estudo devido à sua interface amigável e ferramentas interativas, facilitando operações precisas de alinhamento e subtração essenciais para o design do implante. Embora uma licença gratuita para o Fusion 360 esteja atualmente disponível para estudantes e educadores em uma base limitada, a natureza comercial do software representa uma limitação para uma acessibilidade mais ampla. Portanto, para aumentar a acessibilidade em futuras aplicações, rotinas de modelagem semelhantes poderiam ser desenvolvidas utilizando software livre e de código aberto, como Blender (MARTÍNEZ CENDRERO et al., 2022). Esta adaptação

ampliaria a aplicabilidade do nosso protocolo e tornaria o design de implantes paciente-específico mais acessível em diversos contextos clínicos e de pesquisa.

O processo de impressão 3D do implante meniscal é ilustrado na Figura 12. A Figura 12A mostra o modelo 3D após o fatiamento, pronto para a bioimpressão baseada em extrusão, enquanto a Figura 12B mostra o implante durante o processo de impressão, e a Figura 12C apresenta o implante impresso.

Figura 12 – Etapas da impressão 3D e análise de precisão dimensional do implante meniscal. (A) Modelo 3D fatiado preparado para bioimpressão por extrusão. (B) Implante durante o processo de impressão. (C) Implante impresso final. (D) Cromatograma de desvio codificado por cores gerado pelo GOM Inspect. (E) Histograma quantificando o desvio da superfície (a sombra laranja no fundo de cada histograma destaca e limita os desvios dentro de $\pm 1,5$ mm)



Fonte: Autoria própria.

A análise de desvio 3D foi realizada utilizando o software GOM Inspect (Figura 12D). Esse software fornece um cromatograma de desvio codificado por cores, ilustrando a distância ponto a ponto entre o modelo 3D obtido do implante impresso escaneado e o modelo digital originalmente projetado para impressão. Esta análise

mede as discrepâncias espaciais em cada ponto da superfície, permitindo visualizar o quão próximo a estrutura impressa se alinha com o design pretendido. No cromatograma, as regiões verdes indicam desvio mínimo, mostrando que a maioria dos pontos na superfície do implante se alinha precisamente com o modelo digital, enquanto as regiões azuis e vermelhas denotam desvios negativos e positivos, respectivamente, destacando áreas onde o implante impresso se desvia das dimensões-alvo.

Esta técnica é particularmente valiosa para avaliar a precisão dimensional do implante e identificar áreas potenciais para refinamento, que são cruciais para melhorar a precisão e a confiabilidade da bioimpressão 3D em construções de tecidos complexos. Além disso, sua natureza não destrutiva é especialmente vantajosa para avaliar tecidos biofabricados, pois permite uma verificação dimensional precisa sem comprometer a integridade do implante, um fator essencial antes da aplicação clínica. Embora essa abordagem forneça insights quantitativos e qualitativos sobre a precisão estrutural, facilitando a caracterização da forma em alta resolução, ela continua sub explorada para aplicações em engenharia de tecidos e validação de implantes.

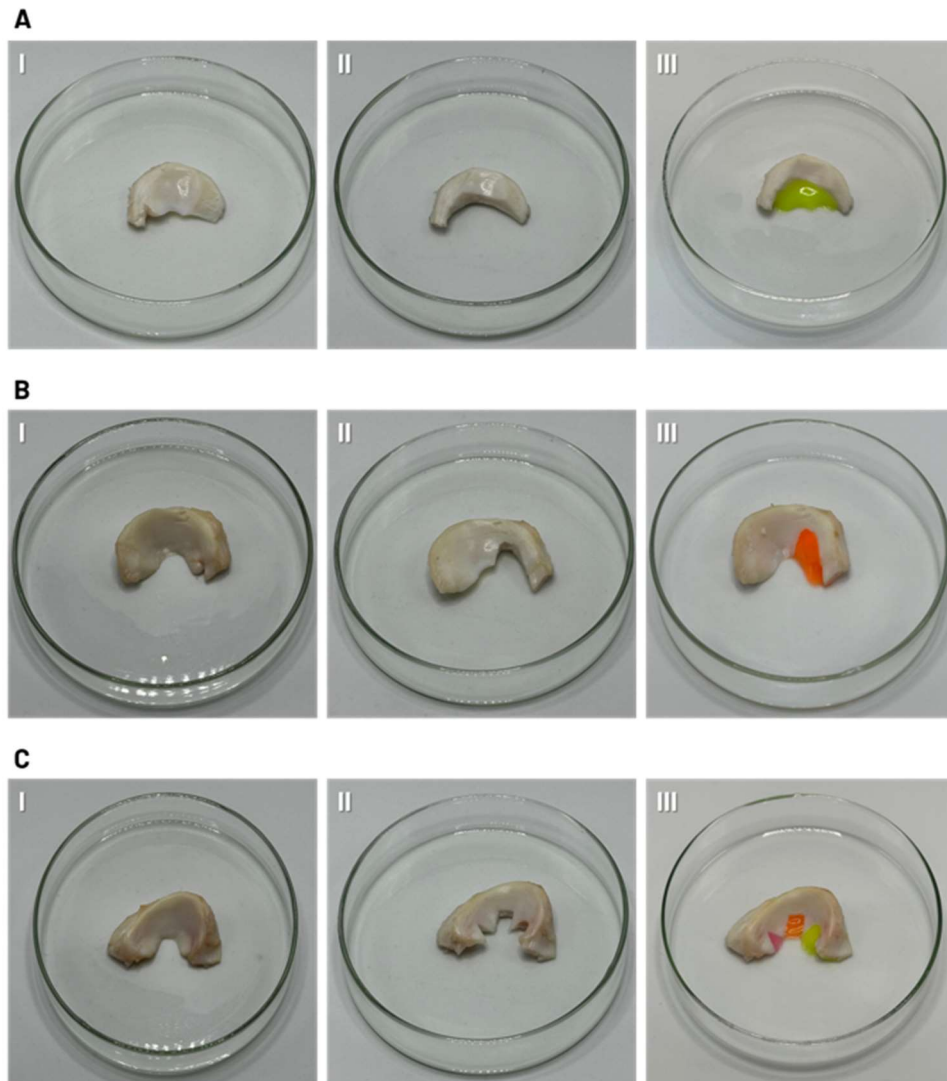
O histograma na Figura 12E quantifica esse desvio, mostrando que 96,84 % dos pontos de superfície do implante se desviam menos de $\pm 1,5$ mm, demonstrando a alta fidelidade do nosso processo de impressão 3D. Esse nível de precisão destaca a eficácia do nosso processo de biofabricação em alcançar uma estrutura que replica precisamente o modelo digital. O método de bioimpressão por extrusão de hidrogéis mostrou-se eficaz para fabricar o implante meniscal parcial. Além disso, essa técnica permite a incorporação de células e outros componentes que suportam o desenvolvimento de tecidos vivos funcionais e implantes regenerativos, tornando-a adequada para aplicações em engenharia de tecidos personalizados (HUANG et al., 2024; ZHANG et al., 2021). No entanto, essa técnica apresenta desafios, exigindo uma curva de aprendizado acentuada para alcançar resultados consistentes. Fatores como condições ambientais (por exemplo, temperatura e umidade) e variações nas propriedades reológicas da biotinta adicionam complexidade à padronização do processo de impressão. Além disso, a abordagem baseada em extrusão pode encontrar dificuldades significativas ao fabricar implantes paciente-específico mais complexos, especialmente aqueles sem uma base plana, devido a efeitos da própria gravidade que podem distorcer estruturas de hidrogel macio durante a impressão. Superar essa limitação pode envolver a exploração de outras estratégias avançadas de bioimpressão, como a incorporação reversível e de forma livre de hidrogéis

suspensos (*Freeform Reversible Embedding of Suspended Hydrogels - FRESH*) (SHIWARSKI et al., 2021) e a bioimpressão volumétrica 3D (BERNAL et al., 2019), que oferecem matrizes de suporte que permitem geometrias de implantes mais intrincadas e mitigam a distorção gravitacional.

Dado que a avaliação das propriedades da biotinta não estava dentro do escopo deste estudo, foi optado pelo uso do hidrogel GelMA, um biomaterial bem estabelecido para bioimpressão por extrusão. O GelMA oferece imprimibilidade adequada e suporta a encapsulação e viabilidade celular, tornando-o uma escolha eficaz para a fabricação de implantes em aplicações de engenharia de tecidos (DAS et al., 2024). No entanto, o GelMA apresenta limitações conhecidas em relação à resistência mecânica, restringindo sua capacidade de mimetizar as propriedades mecânicas do tecido meniscal nativo (GUO et al., 2024; SCHWER; IGNATIUS; SEITZ, 2024). Dados da literatura indicam que as propriedades mecânicas de implantes à base de GelMA poderiam ser significativamente aprimoradas através da integração de agentes de reforço, como nanomateriais, para atender às demandas biomecânicas específicas da reparação meniscal (DAS et al., 2024; GUO et al., 2024). Assim, pesquisas futuras poderiam, portanto, focar na otimização da composição do GelMA ou na exploração de hidrogéis alternativos para aumentar a robustez mecânica sem comprometer a compatibilidade biológica dentro deste protocolo de biofabricação.

A análise de implantação *ex vivo* visou validar o potencial clínico da técnica proposta testando implantes paciente-específico com lesões meniscais sob condições controladas. Articulações bilaterais de joelho de porco foram adquiridas, e os meniscos intactos foram cuidadosamente dissecados para preservar sua integridade estrutural, servindo como modelo de referência para a criação de lesões parciais. Essas lesões variaram em localização, tamanho e região meniscal para avaliar a adaptabilidade do implante em diversos cenários clínicos. A Figura 13 ilustra os resultados visuais desse processo de implantação em três tipos distintos de lesões (a coluna I mostra o menisco intacto, a coluna II exibe o estado menissectomizado, e a coluna III apresenta o menisco com o implante paciente-específico implantado). A Figura 13A retrata uma grande lesão horizontal na parte interna do menisco lateral, a Figura 13B mostra uma lesão substancial abrangendo a região do corno anterior do menisco medial, e a Figura 13C demonstra um menisco lateral com múltiplas lesões menores em várias formas (triangular, retangular e circular). Um corante alimentar à base de água foi aplicado aos implantes para melhor contraste visual, facilitando uma avaliação mais clara da sua integração em cada lesão.

Figura 13 – Implantação ex vivo de implantes paciente-específicos em lesões meniscais parciais criados em meniscos porcinos. (A) Grande lesão horizontal no terço interno do menisco lateral, (B) lesão substancial no terço medial abrangendo o corno anterior do menisco medial, e (C) múltiplas lesões menores no menisco lateral, incluindo formas triangulares, retangulares e circulares

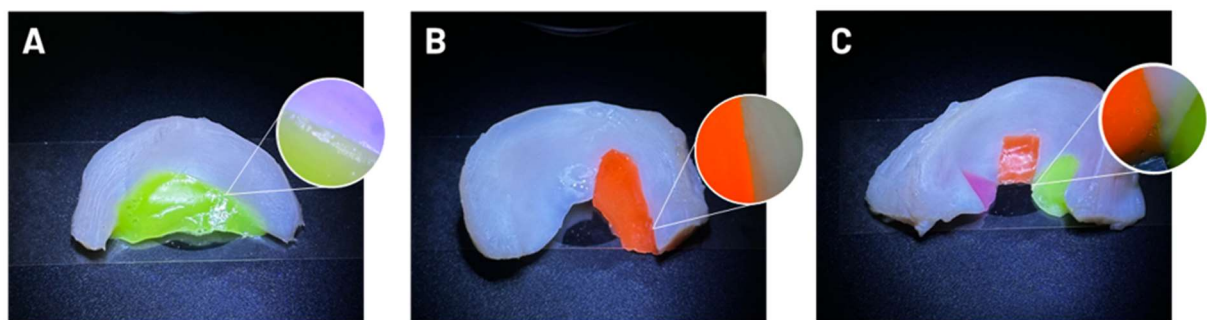


Fonte: Autoria própria.

Uma inspeção visual adicional da interface implante-tecido foi conduzida usando microscopia óptica para fornecer uma visão mais detalhada do contato entre o implante e o tecido meniscal (Figura 14). Os recortes ampliados na Figura 14 ilustram a borda para cada tipo de lesão, sugerindo uma interface geralmente bem alinhada entre o implante e o tecido nativo. A continuidade visual observada na junção implante-tecido implica que o implante se conforma razoavelmente bem aos contornos

complexos de cada lesão, apoiando sua adaptabilidade em diversas geometrias meniscais.

Figura 14 – Inspeção visual da interface implante-tecido em lesões meniscais parciais. (A) Grande lesão horizontal no terço interno do menisco lateral, (B) lesão substancial no terço medial abrangendo o corno anterior, e (C) múltiplas lesões menores em diferentes formatos na porção interna do menisco lateral. Cada imagem inclui um recorte ampliado capturado com aumento de 500x utilizando microscopia óptica, destacando a interface implante-tecido e demonstrando o contato próximo entre o implante e o tecido meniscal

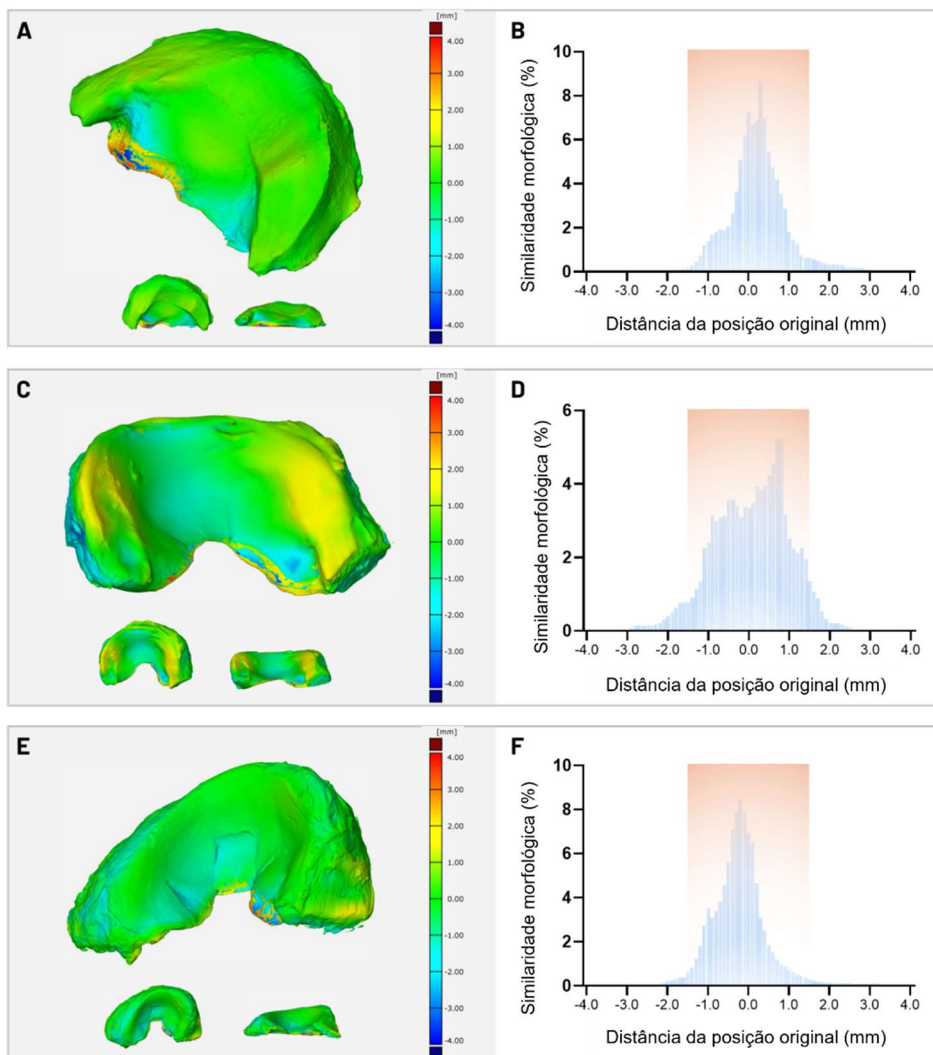


Fonte: Autoria própria.

As avaliações morfológicas quantitativas da fidelidade do implante são apresentadas na Figura 15. Esta análise comparou os meniscos implantados em relação ao modelo 3D de referência do menisco intacto. As Figuras 15A, 15C e 15E exibem cromatogramas de desvio para os meniscos implantados correspondentes às Figuras 13A, 13B e 13C, respectivamente. Os mapas codificados por cores ilustram desvios espaciais entre os meniscos escaneados e implantados e os modelos intactos originais. As Figuras 15B, 15D e 15F apresentam histogramas quantificando esses desvios, oferecendo uma compreensão mais clara da fidelidade do implante. Notavelmente, a análise de desvio nas superfícies do implante demonstrou alta fidelidade morfológica em cada caso, com a maioria dos pontos de superfície se desviando dentro de $\pm 1,5$ mm. Especificamente, 94,92 % dos pontos de superfície no menisco lateral implantado com a grande lesão horizontal (Figura 15B), 91,48 % no menisco medial com a extensa lesão do corno anterior (Figura 15D) e 95,66 % no menisco lateral com múltiplas lesões menores (Figura 15F) permaneceram dentro desse limite. A análise morfológica na Figura 15 revela que o implante para a lesão do corno anterior (Figura 15D) exibiu uma distribuição de desvio mais ampla em comparação com os outros casos. Esse resultado sugere que áreas anatômicas com

geometrias intrincadas, como o corno anterior, podem apresentar desafios adicionais para a precisão do implante. O aumento do desvio nessa região pode ser atribuído ao suporte estrutural limitado em contornos complexos, potencialmente levando a desalinhamentos maiores durante a implantação.

Figura 15 – Análise morfológica quantitativa da fidelidade do implante utilizando cromatogramas de desvio e histogramas. Cromatogramas de desvio e os histogramas correspondentes são apresentados para cada menisco implantado. (A e B) menisco lateral com grande lesão horizontal, (C e D) menisco medial com lesão extensa abrangendo o corno anterior, e (E e F) menisco lateral com múltiplas lesões menores (a sombra laranja no fundo de cada histograma destaca e limita os desvios dentro de $\pm 1,5$ mm)



Fonte: Autoria própria.

Uma limitação potencial dessa metodologia para a fabricação de implantes paciente-específico é sua dependência do menisco contralateral como modelo de

referência. Essa dependência pode restringir a aplicabilidade da abordagem em casos em que o menisco contralateral está comprometido ou indisponível devido a lesões ou degenerações bilaterais. Além disso, extrapolar essa metodologia para outros tecidos pode não ser sempre viável, particularmente para estruturas ou órgãos que não possuam uma contraparte contralateral. Por exemplo, em órgãos com uma presença anatômica única no corpo, a ausência de uma estrutura espelhada limita a capacidade de gerar um implante paciente-específico com base apenas na simetria anatômica.

Embora avanços tenham sido feitos no campo de implantes meniscais paciente-específico, estudos anteriores têm predominantemente se concentrado na criação de substitutos meniscais completos, em vez de abordar lesões parciais localizadas (AVILA et al., 2022; FILARDO et al., 2019a; STOCCO et al., 2022b). A metodologia proposta, visa especificamente implantes para lesões meniscais parciais, e aborda diretamente essa lacuna. Clinicamente, lesões meniscais parciais são significativamente mais comuns, sendo a meniscectomia parcial a principal intervenção cirúrgica, ao invés da remoção completa do menisco (AVILA et al., 2022). Ao desenvolver implantes adaptados a lesões específicas, a abordagem se alinha com a prática clínica atual, visando preservar o tecido meniscal saudável enquanto minimiza o impacto cirúrgico. Assim, o estudo representa um passo pioneiro na criação de implantes paciente-específico e direcionados para lesões dos meniscos do joelho com relevância clínica direta.

6 CONCLUSÃO

Este estudo desenvolveu com sucesso implantes paciente-específico direcionados a lesões parciais do menisco do joelho. Ao aproveitar imagens médicas de RMN e reconstrução digital baseada em CAD foram gerados modelos 3D precisos das lesões meniscais, permitindo o design e a biofabricação por impressão 3D de implantes que se ajustam com precisão ao local da lesão. A análise de implantação *ex vivo* demonstrou sua adaptabilidade em diferentes tipos de lesões e destacou sua fidelidade morfológica, com análises quantitativas de desvio indicando alto grau de conformidade estrutural com o tecido nativo.

A abordagem é pioneira na geração de implantes paciente-específico precisamente adaptados a lesões parciais, sendo uma nova metodologia para a lacuna crítica nas abordagens regenerativas para esse tipo de lesão, contrastando com estudos anteriores que se concentraram predominantemente em substituições completas do menisco. Esta metodologia se alinha com a prática clínica atual, fornecendo soluções localizadas de implantes que visam preservar o máximo possível de tecido meniscal saudável, atendendo diretamente ao cenário clínico comum de meniscectomia parcial. Além disso, este trabalho estabelece uma base para o avanço das técnicas de engenharia de tecidos paciente-específico, que podem se estender além do menisco para outros tecidos com complexidades anatômicas e funcionais semelhantes.

Embora promissora, a metodologia proposta depende de um menisco contralateral como modelo de referência, o que pode limitar sua aplicação em casos em que o menisco contralateral está comprometido ou indisponível. Pesquisas futuras podem explorar a geração de modelos otimizados por inteligência artificial e a incorporação de células e materiais avançados para adaptar as propriedades físico-químicas dos implantes e ampliar a aplicabilidade clínica. Em geral, os resultados ressaltam o potencial de implantes paciente-específico orientado por lesão, para potencialmente melhorar os resultados das cirurgias de reparo meniscal, apoiando a adoção mais ampla de soluções regenerativas personalizadas na prática clínica.

7 REFERÊNCIAS

ABRAMS, G. D. et al. Trends in meniscus repair and meniscectomy in the United States, 2005-2011. *American Journal of Sports Medicine*, v. 41, n. 10, p. 2333–2339, 2013.

ADAMS, B. G.; HOUSTON, M. N.; CAMERON, K. L. The Epidemiology of Meniscus Injury. *Sports Medicine and Arthroscopy Review*, v. 29, n. 3, p. e24–e33, set. 2021a.

ADAMS, B. G.; HOUSTON, M. N.; CAMERON, K. L. The Epidemiology of Meniscus Injury. *Sports Medicine and Arthroscopy Review*, v. 29, n. 3, p. e24–e33, set. 2021b.

AFEWERKI, S. et al. Engineering multifunctional bactericidal nanofibers for abdominal hernia repair. *Communications Biology*, v. 4, n. 1, p. 233, 19 fev. 2021.

AI, T. et al. Diagnostic performance of CUBE MRI sequences of the knee compared with conventional MRI. *Clinical Radiology*, v. 67, n. 12, p. e58–e63, dez. 2012.

ANDREWS, S. H. J. et al. Tie-fibre structure and organization in the knee menisci. *Journal of anatomy*, v. 224, n. 5, p. 531–7, maio 2014.

ASSIMAKOPOULOS, A. P. et al. The innervation of the human meniscus. *Clinical orthopaedics and related research*, n. 275, p. 232–6, fev. 1992.

AVILA, A. et al. Current Controversies in Arthroscopic Partial Meniscectomy. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*, v. 15, n. 5, p. 336–343, jun. 2022.

BAJAJ, S.; CHHABRA, A.; TANEJA, A. K. 3D isotropic MRI of ankle: review of literature with comparison to 2D MRI. *Skeletal Radiology*, v. 53, n. 5, p. 825–846, 18 maio 2024.

BARCELÓ, X. et al. 3D bioprinting for meniscus tissue engineering: a review of key components, recent developments and future opportunities. *Journal of 3D Printing in Medicine*, v. 5, n. 4, p. 213–233, dez. 2021.

BERNAL, P. N. et al. Volumetric Bioprinting of Complex Living-Tissue Constructs within Seconds. *Advanced Materials*, v. 31, n. 42, 19 out. 2019.

BILGEN B, JAYASURIYA AC, O. B. Regenerative medicine approaches for the treatment of meniscal injuries. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, v. 24, n. 1, p. 92–100, 2018.

BILGEN, B.; JAYASURIYA, C. T.; OWENS, B. D. Current Concepts in Meniscus Tissue Engineering and Repair. *Advanced Healthcare Materials*, v. 7, n. 11, p. 1701407, jun. 2018a.

BILGEN, B.; JAYASURIYA, C. T.; OWENS, B. D. Current Concepts in Meniscus Tissue Engineering and Repair. *Advanced Healthcare Materials*, v. 7, n. 11, p. 1701407, jun. 2018b.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DATASUS - Departamento de Informática do SUS.

BRYCELAND, J. K.; POWELL, A. J.; NUNN, T. Knee Menisci: Structure, Function, and Management of Pathology. *Cartilage*, v. 8, n. 2, p. 99–104, abr. 2017a.

BRYCELAND, J. K.; POWELL, A. J.; NUNN, T. Knee Menisci: Structure, Function, and Management of Pathology. *Cartilage*, v. 8, n. 2, p. 99–104, abr. 2017b.

BUFFINTON, C. M.; BAISH, J. W.; EBENSTEIN, D. M. An Introductory Module in Medical Image Segmentation for BME Students. *Biomedical Engineering Education*, v. 3, n. 1, p. 95–109, 28 jan. 2023.

CENGIZ, I. F. et al. Building the basis for patient-specific meniscal scaffolds: From human knee MRI to fabrication of 3D printed scaffolds. *Bioprinting*, v. 1–2, p. 1–10, mar. 2016a.

CENGIZ, I. F. et al. Building the basis for patient-specific meniscal scaffolds: From human knee MRI to fabrication of 3D printed scaffolds. *Bioprinting*, v. 1–2, p. 1–10, mar. 2016b.

CHEN, S. et al. Meniscus, articular cartilage and nucleus pulposus: a comparative review of cartilage-like tissues in anatomy, development and function. *Cell and tissue research*, v. 370, n. 1, p. 53–70, out. 2017.

CHIA, H. N.; HULL, M. L. Compressive moduli of the human medial meniscus in the axial and radial directions at equilibrium and at a physiological strain rate. *Journal of*

orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society, v. 26, n. 7, p. 951–6, jul. 2008.

DAS, S. et al. 3D bioprinted GelMA scaffolds for clinical applications: Promise and challenges. *Bioprinting*, v. 44, p. e00365, dez. 2024.

DEO, K. A. et al. Bioprinting 101: Design, Fabrication, and Evaluation of Cell-Laden 3D Bioprinted Scaffolds. *Tissue Engineering Part A*, v. 26, n. 5–6, p. 318–338, mar. 2020.

DOBRISAN, M.-R.; LUNGU, A.; IONITA, M. A review of the current state of the art in gelatin methacryloyl-based printing inks in bone tissue engineering. *Virtual and Physical Prototyping*, v. 19, n. 1, 31 dez. 2024.

E SILVA, M. DE C. S. et al. Tailoring mechanical properties of printed GelMA scaffolds with multilayers of PLA/Laponite nanocomposite fibers. *Materials Letters*, v. 364, p. 136314, jun. 2024.

ELKHOURY, K.; ZUAZOLA, J.; VIJAYAVENKATARAMAN, S. Bioprinting the future using light: A review on photocrosslinking reactions, photoreactive groups, and photoinitiators. *SLAS Technology*, v. 28, n. 3, p. 142–151, jun. 2023.

ENGLUND, M. The Role of the Meniscus in Osteoarthritis Genesis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, v. 34, n. 3, p. 573–579, ago. 2008.

ENGLUND, M. et al. Meniscus pathology, osteoarthritis and the treatment controversy. *Nature Reviews Rheumatology*, v. 8, n. 7, p. 412–419, jul. 2012.

ESMAEILI, J. et al. Development of 3D-printed biocompatible materials for meniscus substitution. *Em: Cartilage Tissue and Knee Joint Biomechanics*. [s.l.] Elsevier, 2024. p. 487–506.

FILARDO, G. et al. Patient-specific meniscus prototype based on 3D bioprinting of human cell-laden scaffold. *Bone & Joint Research*, 2019a.

FILARDO, G. et al. Patient-specific meniscus prototype based on 3D bioprinting of human cell-laden scaffold. *Bone & Joint Research*, v. 8, n. 2, p. 101–106, fev. 2019b.

FILARDO, G. et al. Patient-specific meniscus prototype based on 3D bioprinting of human cell-laden scaffold. *Bone & Joint Research*, v. 8, n. 2, p. 101–106, fev. 2019c.

FITHIAN, D. C.; KELLY, M. A.; MOW, V. C. Material properties and structure-function relationships in the menisci. *Clinical orthopaedics and related research*, n. 252, p. 19–31, mar. 1990.

FOX, A. J. S. et al. The human meniscus: A review of anatomy, function, injury, and advances in treatment. *Clinical Anatomy*, v. 28, n. 2, p. 269–287, 14 mar. 2015a.

FOX, A. J. S. et al. The human meniscus: A review of anatomy, function, injury, and advances in treatment. *Clinical Anatomy*, v. 28, n. 2, p. 269–287, 14 mar. 2015b.

FOX, A. J. S.; BEDI, A.; RODEO, S. A. The basic science of human knee menisci: structure, composition, and function. *Sports health*, v. 4, n. 4, p. 340–51, jul. 2012.

GUO, A. et al. Enhancing the mechanical strength of 3D printed GelMA for soft tissue engineering applications. *Materials Today Bio*, v. 24, p. 100939, fev. 2024.

GÜR, Y. Masked stereolithography 3D printing of a brain tissue from an MRI data set. *Alexandria Engineering Journal*, v. 98, p. 302–311, jul. 2024.

HA, A. Y. et al. Controversial role of arthroscopic meniscectomy of the knee: A review. *World Journal of Orthopedics*, v. 7, n. 5, p. 287, 2016.

HECKEL, R. et al. Deep learning for accelerated and robust MRI reconstruction. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, v. 37, n. 3, p. 335–368, 23 jul. 2024.

HUANG, G. et al. Applications, advancements, and challenges of 3D bioprinting in organ transplantation. *Biomaterials Science*, v. 12, n. 6, p. 1425–1448, 2024.

HUNTER, D. J.; SCHOFIELD, D.; CALLANDER, E. The individual and socioeconomic impact of osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, v. 10, n. 7, p. 437–441, jul. 2014.

JIAN, Z. et al. 3D bioprinting of a biomimetic meniscal scaffold for application in tissue engineering. *Bioactive Materials*, v. 6, n. 6, p. 1711–1726, jun. 2021.

KLARMANN, G. J. et al. 3D printing a universal knee meniscus using a custom collagen ink. *Bioprinting*, v. 31, p. e00272, jun. 2023a.

KLARMANN, G. J. et al. 3D printing a universal knee meniscus using a custom collagen ink. *Bioprinting*, v. 31, p. e00272, jun. 2023b.

KUSAYAMA, T. et al. Anatomical and biomechanical characteristics of human meniscoligaments. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*, v. 2, n. 4, p. 234–7, 1994.

KÜSTNER, T. et al. The intelligent imaging revolution: artificial intelligence in MRI and MRS acquisition and reconstruction. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, v. 37, n. 3, p. 329–333, 20 jun. 2024.

LECHNER, K.; HULL, M. L.; HOWELL, S. M. Is the circumferential tensile modulus within a human medial meniscus affected by the test sample location and cross-sectional area? *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*, v. 18, n. 6, p. 945–51, nov. 2000.

LEE, S. Y.; NIKURA, T.; REDDI, A. H. Superficial zone protein (lubricin) in the different tissue compartments of the knee joint: modulation by transforming growth factor beta 1 and interleukin-1 beta. *Tissue engineering. Part A*, v. 14, n. 11, p. 1799–808, nov. 2008.

LEOPOLDINO, A. A. O. et al. Increasing burden of osteoarthritis in Brazil from 2000 to 2017-- results from the Global Burden of Disease Study (GBD), 2017. *Acta Fisiátrica*, v. 27, n. 2, p. 76–81, jun. 2020.

MAHESHWER, B. et al. *Role of the Meniscus in Cartilage Injury: Basic Science. Em: Cartilage Injury of the Knee*. Cham: Springer International Publishing, 2021. p. 131–142.

MAKRIS, E. A.; HADIDI, P.; ATHANASIOU, K. A. The knee meniscus: structure-function, pathophysiology, current repair techniques, and prospects for regeneration. *Biomaterials*, v. 32, n. 30, p. 7411–31, out. 2011.

MAMERI, E. S. et al. Review of Meniscus Anatomy and Biomechanics. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*, v. 15, n. 5, p. 323–335, 10 ago. 2022.

MARKES, A. R.; HODAX, J. D.; MA, C. B. Meniscus Form and Function. *Clinics in Sports Medicine*, v. 39, n. 1, p. 1–12, jan. 2020a.

MARKES, A. R.; HODAX, J. D.; MA, C. B. Meniscus Form and Function. *Clinics in sports medicine*, v. 39, n. 1, p. 1–12, jan. 2020b.

MARTÍNEZ CENDRERO, A. et al. Open-source library of tissue engineering scaffolds. *Materials & Design*, v. 223, p. 111154, nov. 2022.

MELROSE, J. The Importance of the Knee Joint Meniscal Fibrocartilages as Stabilizing Weight Bearing Structures Providing Global Protection to Human Knee-Joint Tissues. *Cells*, v. 8, n. 4, 6 abr. 2019.

MONTESDEOCA, C. Y. C. et al. Oxygen-generating smart hydrogels supporting chondrocytes survival in oxygen-free environments. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, v. 194, p. 111192, out. 2020.

MONTESDEOCA, C. Y. C. et al. 3D Bioprinting of Smart Oxygen-Releasing Cartilage Scaffolds. *Journal of Functional Biomaterials*, v. 13, n. 4, p. 252, nov. 2022.

MURPHY, C. A. et al. The Meniscus in Normal and Osteoarthritic Tissues: Facing the Structure Property Challenges and Current Treatment Trends. *Annual review of biomedical engineering*, v. 21, p. 495–521, 4 jun. 2019.

MURPHY, S. V; ATALA, A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nature biotechnology*, v. 32, n. 8, p. 773–85, ago. 2014.

NAKATA, K. et al. Human meniscus cell: characterization of the primary culture and use for tissue engineering. *Clinical orthopaedics and related research*, n. 391 Suppl, p. S208-18, out. 2001.

NIU, W. et al. Cell-Based Strategies for Meniscus Tissue Engineering. *Stem cells international*, v. 2016, p. 4717184, 2016.

OZEKI, N. et al. Surgical treatment of complex meniscus tear and disease: state of the art. *Journal of ISAKOS*, v. 6, n. 1, p. 35–45, jan. 2021.

OZEKI, N.; KOGA, H.; SEKIYA, I. Degenerative Meniscus in Knee Osteoarthritis: From Pathology to Treatment. *Life*, v. 12, n. 4, p. 603, abr. 2022.

- PALAZZO, C. et al. Risk factors and burden of osteoarthritis. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, v. 59, n. 3, p. 134–138, jun. 2016.
- PAPALIA, R. et al. Meniscectomy as a risk factor for knee osteoarthritis: A systematic review. *British Medical Bulletin*, 2011.
- PARKAR, A. P.; ADRIAENSEN, M. E. A. P. M. ESR essentials: MRI of the knee—practice recommendations by ESSR. *European Radiology*, v. 34, n. 10, p. 6590–6599, 27 mar. 2024.
- PENG, Y. et al. Natural biopolymer scaffold for meniscus tissue engineering. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, v. 10, p. 1003484, 2022.
- PETERSEN, W.; TILLMANN, B. Collagenous fibril texture of the human knee joint menisci. *Anatomy and embryology*, v. 197, n. 4, p. 317–24, abr. 1998.
- PILLAI, M. M. et al. Human Knee Meniscus Regeneration Strategies: a Review on Recent Advances. *Current Osteoporosis Reports*, v. 16, n. 3, p. 224–235, jun. 2018.
- RAJABI, N. et al. Recent Advances on Bioprinted Gelatin Methacrylate-Based Hydrogels for Tissue Repair. *Tissue Engineering Part A*, v. 27, n. 11–12, p. 679–702, 1 jun. 2021.
- ROEMER, F. W. et al. Partial meniscectomy is associated with increased risk of incident radiographic osteoarthritis and worsening cartilage damage in the following year. *European Radiology*, v. 27, n. 1, p. 404–413, 2017.
- RONGEN, J. J. et al. Biomaterials in search of a meniscus substitute. *Biomaterials*, v. 35, n. 11, p. 3527–3540, abr. 2014.
- SÁNCHEZ-TÉLLEZ, D.; TÉLLEZ-JURADO, L.; RODRÍGUEZ-LORENZO, L. Hydrogels for Cartilage Regeneration, from Polysaccharides to Hybrids. *Polymers*, v. 9, n. 12, p. 671, dez. 2017.
- SAXENA, A. K. Tissue engineering and regenerative medicine research perspectives for pediatric surgery. *Pediatric Surgery International*, v. 26, n. 6, p. 557–573, 24 jun. 2010.

SCHWER, J.; IGNATIUS, A.; SEITZ, A. M. The biomechanical properties of human menisci: A systematic review. *Acta Biomaterialia*, v. 175, p. 1–26, fev. 2024.

SHIWARSKI, D. J. et al. Emergence of FRESH 3D printing as a platform for advanced tissue biofabrication. *APL Bioengineering*, v. 5, n. 1, 1 mar. 2021.

SIMONETTA, R. et al. Meniscus tears treatment: The good, the bad and the ugly-patterns classification and practical guide. *World Journal of Orthopedics*, v. 14, n. 4, p. 171–185, abr. 2023.

SMOAK, J. B. et al. An Up-to-Date Review of the Meniscus Literature: A Systematic Summary of Systematic Reviews and Meta-analyses. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, v. 8, n. 9, p. 232596712095030, set. 2020.

STOCCO, E. et al. Meniscus regeneration by 3D printing technologies: Current advances and future perspectives. *Journal of tissue engineering*, v. 13, p. 20417314211065860, 2022a.

STOCCO, T. D. et al. Towards Bioinspired Meniscus-Regenerative Scaffolds: Engineering a Novel 3D Bioprinted Patient-Specific Construct Reinforced by Biomimetically Aligned Nanofibers. *International Journal of Nanomedicine*, v. Volume 17, p. 1111–1124, mar. 2022b.

SUN, M. et al. Synthesis and Properties of Gelatin Methacryloyl (GelMA) Hydrogels and Their Recent Applications in Load-Bearing Tissue. *Polymers*, v. 10, n. 11, p. 1290, nov. 2018.

TISSAKHT, M.; AHMED, A. M. Tensile stress-strain characteristics of the human meniscal material. *Journal of biomechanics*, v. 28, n. 4, p. 411–22, abr. 1995.

VERDONK, P. C. M. et al. Characterisation of human knee meniscus cell phenotype. *Osteoarthritis and cartilage*, v. 13, n. 7, p. 548–60, jul. 2005.

VERDONK, R. et al. The role of meniscal tissue in joint protection in early osteoarthritis. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, v. 24, n. 6, p. 1763–1774, 2016.

VERONESI, F. et al. Biosynthetic scaffolds for partial meniscal loss: A systematic review from animal models to clinical practice. *Bioactive Materials*, v. 6, n. 11, p. 3782–3800, nov. 2021.

WALKER, P. S.; ERKMAN, M. J. The role of the menisci in force transmission across the knee. *Clinical orthopaedics and related research*, n. 109, p. 184–92, 1975.

WANG, H. et al. Surgical Therapy and Tissue Engineering for Meniscal Repair. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 21 ago. 2024.

YAP ABDULLAH, J. et al. Three-dimensional analysis of reconstructed skulls using three different open-source software versus commercial software. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*, v. 238, n. 1, p. 55–62, 22 jan. 2024.

YIN, J. et al. 3D Bioprinting of Low-Concentration Cell-Laden Gelatin Methacrylate (GelMA) Bioinks with a Two-Step Cross-linking Strategy. *ACS Applied Materials & Interfaces*, v. 10, n. 8, p. 6849–6857, fev. 2018.

YOON, J.-R. et al. The Use of Contralateral Knee Magnetic Resonance Imaging to Predict Meniscal Size During Meniscal Allograft Transplantation. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, v. 30, n. 10, p. 1287–1293, out. 2014.

ZHANG, H.; SHINOMIYA, Y.; YOSHIDA, S. 3D MRI Reconstruction Based on 2D Generative Adversarial Network Super-Resolution. *Sensors*, v. 21, n. 9, p. 2978, 23 abr. 2021.

ZHANG, Y. S. et al. 3D extrusion bioprinting. *Nature Reviews Methods Primers*, v. 1, n. 1, p. 75, 11 nov. 2021.