



O impacto da impressão 3D no desenvolvimento de medicamentos

The impact of 3D printing on drug development

El impacto de la impresión 3D en el desarrollo de medicamentos

Amanda de Oliveira Nazaré¹, Luane Coelho Trindade Mota¹, Pedro Gabriel Santos Albuquerque¹, Joseane Rodrigues da Silva², Aurielson Noronha Queiroz¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar a contribuição da impressão 3D de medicamentos no desenvolvimento de formas farmacêuticas e sua implicação para a evolução do cenário tecnológico farmacêutico. **Metodos:** Revisão integrativa da literatura com recorte temporal entre janeiro de 2019 a dezembro de 2023. Foi utilizada a pergunta norteadora: “Quais as contribuições da impressão 3D de medicamentos no desenvolvimento de formas farmacêuticas e evolução do cenário tecnológico farmacêutico?” **Resultados:** A busca nas bases de dados identificou 30 artigos e foram selecionados um total de 11 artigos nos quais as principais formas farmacêuticas impressas em 3D foram óvulos, dispositivos implantáveis, micro agulhas e filmes orais mucoadesivos e as principais técnicas de impressão 3D utilizadas são moldagem por deposição fundida (FDM) e a estereolitografia (SLA). Os artigos selecionados demonstram uma notável semelhança no uso da impressão 3D como uma abordagem inovadora para a criação de formas farmacêuticas. **Considerações finais:** Embora a impressão 3D traga inúmeras oportunidades para o setor farmacêutico, ainda há desafios em relação a sua complexidade e os custos dos processos. Por fim, a impressão 3D de medicamentos abre novos caminhos para o tratamento farmacológico personalizado trazendo melhorias significativas ao cuidado do paciente.

Palavras-chave: Impressão 3D, Tecnologia farmacêutica, Formas farmacêuticas, Formação de medicamentos.

ABSTRACT

Objective: To analyze the contribution of 3D printing of medicines in the development of pharmaceutical forms and its implications for the evolution of the pharmaceutical technological scenario. **Methodos:** Integrative literature review with a time frame between January 2019 and December 2023. The guiding question was used: “What are the contributions of 3D printing of medicines in the development of pharmaceutical forms and the evolution of the pharmaceutical technological scenario?” **Results:** The search in the databases identified 30 articles and a total of 11 articles were selected in which the main 3D printed pharmaceutical forms were eggs, implantable devices, micro needles and mucoadhesive oral films and the main 3D printing techniques used are molding by fused deposition (FDM) and stereolithography (SLA). The selected articles demonstrate a remarkable similarity in the use of 3D printing as an innovative approach to creating pharmaceutical forms. **Final considerations:** Although 3D printing brings countless opportunities to the pharmaceutical sector, there

¹ Universidade da Amazônia (UNAMA), Belém – PA.

² Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém – PA.

are still challenges regarding its complexity and process costs. Finally, 3D printing of medicines opens new avenues for personalized pharmacological treatment, bringing significant improvements to patient care.

Keywords: 3D printing, Pharmaceutical technology, Dosage forms, Drug formulation.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la contribución de la impresión 3D de medicamentos en el desarrollo de formas farmacéuticas y sus implicaciones para la evolución del escenario tecnológico farmacéutico. **Metodos:** Revisión integrativa de literatura con un horizonte temporal comprendido entre enero de 2019 y diciembre de 2023. Se utilizó la pregunta orientadora: "¿Cuáles son los aportes de la impresión 3D de medicamentos en el desarrollo de formas farmacéuticas y la evolución del escenario tecnológico farmacéutico?" **Resultados:** La búsqueda en las bases de datos identificó 30 artículos y se seleccionaron un total de 11 artículos en los cuales las principales formas farmacéuticas impresas en 3D fueron óvulos, dispositivos implantables, microagujas y películas orales mucoadhesivas y las principales técnicas de impresión 3D utilizadas son el moldeo por deposición fundida. (FDM) y estereolitografía (SLA). Los artículos seleccionados demuestran una notable similitud en el uso de la impresión 3D como enfoque innovador para la creación de formas farmacéuticas. **Consideraciones finales:** Aunque la impresión 3D brinda innumerables oportunidades al sector farmacéutico, todavía existen desafíos en cuanto a su complejidad y costos de proceso. Por último, la impresión 3D de medicamentos abre nuevas vías para el tratamiento farmacológico personalizado, aportando mejoras significativas en la atención al paciente.

Palabras clave: Impresión 3D, Tecnología farmacéutica, Formas farmacéuticas, Formulación de medicamentos.

INTRODUÇÃO

A medicina tradicional utiliza produtos farmacêuticos padronizados, com pouca flexibilidade para ajustar doses ou formulações. Nos últimos anos, tem havido uma demanda crescente por medicamentos personalizados, impulsionada pela inovação tecnológica. A impressão 3D se destaca como uma tecnologia revolucionária nesse campo, permitindo a criação de dispositivos e formas farmacêuticas personalizadas, além de contribuir para a engenharia de tecidos, modelagem de doenças e planejamento experimental. Com fabricação em camadas, a impressão 3D oferece vantagens, como redução de tempo e custo, facilidade de modificação e possibilidade de criar produtos individualizados (NORMAN J, 2017; JAMRÓZ W, 2017; LIM SH, 2018; CHAKKA LR et al., 2023).

Acerca da abordagem, cumpre destacar que a impressão 3D revolucionou a indústria ao integrar-se a tecnologias digitais e ciberfísicas, como inteligência artificial e Internet das Coisas, moldando a Indústria 4.0 e abrindo caminho para a medicina digital. Embora a adaptação dessa tecnologia à indústria farmacêutica ainda seja incipiente, a Aprecia Pharmaceuticals deu um passo significativo ao lançar o "Spritam" (Levetiracetam), o primeiro medicamento impresso em 3D aprovado pela FDA em 2015. Utilizando a tecnologia "ZipDose", o produto possibilita doses de desintegração rápida, facilitando a administração oral e destacando o potencial da impressão 3D para personalizar tratamentos médicos e melhorar a experiência do paciente (ELBADAWI M, et al., 2021).

Em relação às técnicas de impressão 3D, cita-se o jateamento de ligante, a fabricação por filamento fundido - FDM, síntese seletiva por laser - SLS e a estereolitografia, onde cada uma aborda uma forma específica de promover a impressão, a depender da necessidade e circunstância, ficando a critério do profissional, analisar a técnica mais apropriada para os fins farmacêuticos (BERGER V, et al., 2022). Diversos fatores justificam a análise do 3D em meio ao mercado farmacêutico, assim, um estudo clínico de 2019 foi pioneiro ao demonstrar os benefícios da impressão 3D na produção de medicamentos, marcando um avanço em relação aos métodos convencionais e acelerando a implementação dessa tecnologia na prática clínica (CHAKKA LR et al., 2023). A impressão 3D permite criar medicamentos personalizados, adaptados a necessidades específicas dos pacientes, com formulações, doses e até mesmo formatos diferenciados, como comprimidos em braile ou dispositivos auditivos com propriedades antibacterianas. Essa personalização é crucial para melhorar a eficácia terapêutica, principalmente para idosos, crianças e pacientes com doenças raras (ELBADAWI M et al., 2021).

Ademais, esse tipo de impressão vem proporcionando avanços significativos em diversas áreas da medicina, como por exemplo, em procedimentos cirúrgicos e no desenvolvimento de dispositivos médicos. Pinto LOAD et al. (2022) explorou o uso de simuladores impressos em 3D para treinamento em ureterolitotripsia flexível com laser, demonstrando a eficácia dessa tecnologia na capacitação de profissionais de saúde. Da mesma forma, Santos Júnior HCF et al. (2023) destacam a aplicação da impressão 3D na criação de recursos para a reabilitação de lesões na mão e no membro superior, evidenciando seu potencial terapêutico. Além de viabilizar uma farmacoterapia mais individualizada, a impressão 3D tem despertado interesse crescente entre os profissionais de saúde e oferece oportunidades inéditas para produzir medicamentos em hospitais e farmácias.

Contudo, desafios técnicos ainda precisam ser superados, como o controle rigoroso dos parâmetros de impressão e a conformidade com as Boas Práticas de Fabricação. A importância desse avanço se estende ao campo acadêmico e ao setor industrial, destacando a necessidade de mais estudos e inovações para ampliar os benefícios para pacientes e sistemas de saúde (RICHEY R et al., 2017; JAMRÓZ W et al., 2018). Nesse sentido, o trabalho abordou como objetivo, analisar a contribuição da impressão 3D de medicamentos no desenvolvimento de formas farmacêuticas e sua implicação para a evolução do cenário tecnológico farmacêutico nos últimos 5 anos identificando as principais técnicas e impactos na personalização de tratamentos médicos.

MÉTODOS

Esta revisão integrativa da literatura foi desenvolvida com base nas recomendações da extensão Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020) adaptada para este estudo sobre os aspectos de identificação, seleção e inclusão (PAGE MJ et al., 2021). Para orientar a formulação da questão norteadora, foi adotada a estratégia do acrônimo PICO (População/Intervenção/Comparação/Desfechos), considerando P = (Farmacêuticos, pesquisadores ou profissionais envolvidos no desenvolvimento de formas farmacêuticas), I = (Utilização da impressão 3D para fabricação de medicamentos), C = (Formas farmacêuticas obtidas por processos tradicionais de fabricação) e O = (Benefícios, inovações ou avanços proporcionados pela impressão 3D no cenário farmacêutico). Assim, foi resumida a seguinte questão norteadora: “Quais as contribuições da impressão 3D de medicamentos no desenvolvimento de formas farmacêuticas e evolução do cenário tecnológico farmacêutico?”

A pesquisa adotou como recorte temporal o período compreendido entre janeiro de 2019 a dezembro de 2023, com levantamento bibliográfico sendo realizado entre julho e agosto de 2024 nas seguintes bases de dados da literatura científica: Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (PubMed) e Web of Science. A estratégia de busca incluiu a utilização dos seguintes descritores (MeSH) específicos: “Printing, Three- dimensional”; “Additive Manufacturing”; “3D printing techniques”; “drug therapy”; “drug delivery systems”. Os unitermos foram combinados usando os operadores “AND” e “OR” para o uso dentro das distintas bases de dados eletrônicas.

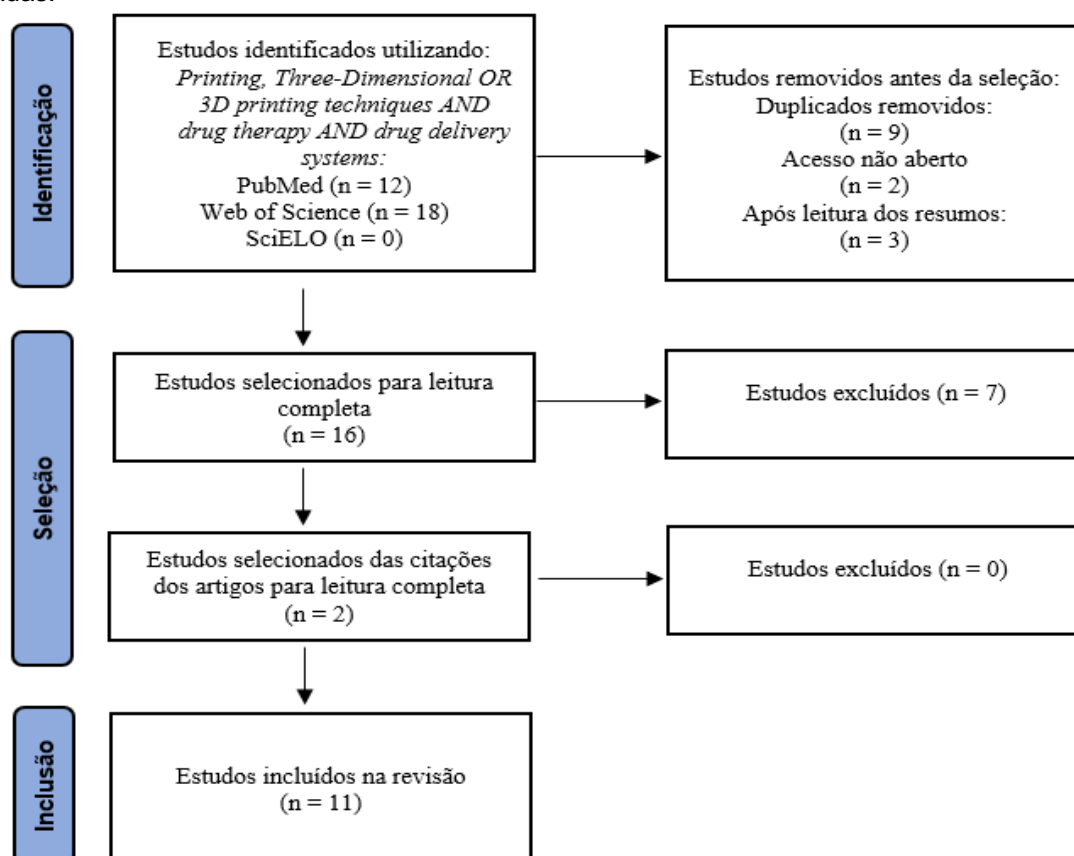
Os critérios usados na inclusão dos artigos foram: publicações que continham os domínios adotados no título; resumo e/ou desfechos dos trabalhos; artigos completos em inglês; estudos do tipo *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo*, ensaio clínico, multicêntricos e observacionais. Por sua vez, excluíram-se pesquisas indisponíveis na versão completa, pesquisas com objetivo apenas no desenvolvimento de forma farmacêutica ou formulação por impressão 3D sem a realização de estudos experimentais sobre alvos específicos, artigos repetidos em bases de dados diferentes, artigos de revisão, artigos de opinião e editoriais.

Os artigos identificados nas bases de dados consultadas, após aplicação dos filtros, foram inicialmente pré-selecionados pelos títulos, para respectiva leitura dos resumos dando ênfase ao objetivo, metodologia e conclusão, posteriormente procedeu a leitura completa dos trabalhos e sua qualidade analisada através de um roteiro estruturado de forma independente por três pesquisadores. Os dados extraídos e analisados demarcaram os pontos principais relacionadas as contribuições da impressão 3D no desenvolvimento de formas farmacêuticas, dando ênfase aos aspectos principais das formas farmacêuticas produzidas, técnicas empregadas, objetivos, alvos direcionados, desfechos, limitações e perspectivas futuras no cenário farmacêutico visando alcançar as respostas à pergunta norteadora e conseqüentemente ao objetivo proposto.

RESULTADOS

A busca nas três bases de dados identificou 30 artigos, por meio dos filtros iniciais utilizados, dos quais 9 duplicados, 2 sem acesso aberto e 3 após leitura dos resumos foram excluídos. Os restantes 16 artigos foram analisados de acordo com leitura completa sendo 7 excluídos por não serem compatíveis com a questão norteadora e não cumprirem os critérios de inclusão e 2 estudos foram selecionados diretamente das citações dos trabalhos analisados. Assim, 11 artigos foram incluídos para a revisão integrativa. O fluxograma PRISMA 2020 é mostrado na (Figura 1).

Figura 1- Etapas de seleção de acordo com diagrama de fluxo PRISMA 2020 por meio das bases de dados consultadas.



Fonte: Nazaré OA, et al., 2024.

Os artigos incluídos abrangem países e áreas de pesquisa que refletem a diversidade e a inovação no campo da impressão 3D aplicada à medicina, com destaque para Suíça (BERGER V, et al., 2022; EUGSTER R et al., 2023; TEWORTE S, et al., 2023); Reino Unido (FITAIHI R, et al., 2024; WU Y, et al., 2020) e Japão (HORI T, et al., 2023; TAKASHIMA H, et al., 2022). Além disso, as revistas científicas de alto impacto, principalmente dentro da área de ciências farmacêuticas, demonstram a relevância dessas publicações, como por exemplo a *Pharmaceutics* (4); *European Journal of Pharmaceutical Sciences* (1) e *International Journal of Pharmaceutics* (1), favorecendo a disseminação de avanços nas temáticas de biomateriais e sistemas de liberação controlada de medicamentos, áreas cruciais para a inovação terapêutica, medicina personalizada e regenerativa.

As pesquisas selecionadas possuem como uma característica comum, em relação ao desenho metodológico, de utilizarem avaliações farmacopeicas das formas farmacêuticas propostas, além dos estudos in vitro, in vivo e ex vivo, não se identificando, conforme os critérios de busca aplicados, trabalhos que tenham desenvolvidos novas formas farmacêuticas por meio de impressão 3D com suas respectivas avaliações clínicas.

Os principais dados dos artigos incluídos foram resumidos descritivamente e compilados na (Tabela 1). A tabela contém (a) autor/ano; (b) objetivo; (c) desenho metodológico (d) possibilidade de aplicabilidade clínica; (e) principais conclusões. Uma síntese narrativa foi elaborada sobre as principais formas farmacêuticas e dispositivos propostos, técnicas de impressão 3D aplicadas, benefícios, inovações terapêuticas abordadas e limitações e desafios relatados.

Tabela 1- Características dos estudos selecionados.

Autores/ano	Objetivo	Metodologia	Possibilidade de aplicação clínica	Conclusões
Teworte S, et al. (2023)	Desenvolver formas de dosagem para doenças ginecológicas que explorem novos materiais com propriedades adaptadas à mucosa e ao meio vaginal com melhor eficácia e baixos efeitos colaterais	Extrusão Semissólida Avaliação farmacopeica. Avaliação in vitro em linhagem de células epiteliais endometrióticas. Ensaio de mucoadesão ex vivo em vagina suína.	Doenças ginecológicas	Os óvulos vaginais fabricados usando impressão 3D são superiores em termos de liberação da pifrenidona comparado aos óvulos moldados padrão. As propriedades mucoadesivas e de desintegração são promissoras como sistemas de administração vaginal de medicamentos. Espera-se boa adesão do paciente usando esta forma de dosagem.
Takashima H, et al.(2022)	Desenvolver um filme mucoadesivo carregado com a flavonóide apigenina, para prevenção da carcinogênese na cavidade oral.	Extrusão Semissólida. Avaliação in vivo em modelo de carcinogênese oral em ratos.	Leucoplasia oral	O filme mucoadesivo, fabricado para aplicar em locais com tecido pré-canceroso mostrou um efeito inibitório no desenvolvimento do tumor em ratos. Esse efeito pode aumentar de acordo com frequência de tratamento, que em vez de dois vezes por semana, pode ser adaptado para o uso diário.
Wu Y, et al. (2020)	Desenvolver enxerto ósseo personalizado, utilizando estruturas tridimensionais de cimento de fosfato de cálcio (CPC), como novos sistemas de administração de medicamentos anticâncer para tratar câncer ósseo.	Extrusão Semissólida Estudos de dissolução in vitro. Avaliação in vitro de inibição do crescimento celular em linhagens de células cancerígenas.	Câncer ósseo	O enxerto ósseo, através de estudos com células anticancerígenas, possui uma capacidade efetiva de morte celular, além de não haver reações químicas entre os ingredientes do enxerto. O enxerto ósseo, também, pode ser utilizado como novo material de enxerto ósseo e como um sistema personalizado de administração de medicamentos para o tratamento de câncer ósseo.
Ponsar H e Quodbach J (2023)	Apresentar um implante modular na qual a forma, a dosagem e a liberação do fármaco podem ser individualizadas, para melhorar a terapia parenteral com acetona de triancinolona.	Modelagem por deposição fundida (FDM)	Doenças reumáticas	Através de modificações no tamanho e largura o fio impresso, espera-se personalizar o tratamento medicamento parenteral, diminuindo os efeitos colaterais sistêmicos que ocorrem na administração convencional parenteral.
Berger V. et al. (2022)	Desenvolver dispositivo impresso em 3D personalizado com liberação sustentada de flúor na cavidade oral com finalidade terapêutica e preventiva contra a cárie.	FDM	Cárie	Este estudo sugeriu que uma liberação sustentada de flúor em dispositivos bucais personalizados impressos em 3D na interface dispositivo-esmalte pode melhorar a incorporação do flúor na matriz dentária e prevenir a progressão da lesão.

Li R, et al. (2021)	Evidenciar que a estrutura proposta impressa em 3D carregada com curcumina com sua flexibilidade mecânica e personalização para atender às necessidades individuais pode fornecer melhores opções de tratamento de Glioblastoma multiforme (GBM)	FDM	Glioblastoma multiforme	As estruturas tridimensionais contendo curcumina impressos em 3D para administração local de curcumina têm grande potencial para alcançar o tratamento personalizado de GBM, prevenir a recorrência da GBM pós-cirúrgico e, eventualmente, prolongar a expectativa de vida dos pacientes com GBM.
Lee JH, et al. (2020)	Desenvolver moldes impressos em 3D carregados com rifampicina para tratamento de osteomielite, usando policaprolactona (PCL).	FDM	Osteomielite	Os moldes carregados com rifampicina usando a técnica de impressão 3D que desenvolve o processo de fabricação a frio dos antibióticos termos sensíveis demonstrou que a eficácia do medicamentos pode ser maximizada controlando uma eluição do medicamento para bactérias representativas, S. aureus e E.coli
Fitaihi R, et al. (2024)	Oferecer uma abordagem minimamente invasiva para administração ocular de agentes terapêuticos de forma reprodutível e confiável utilizando matrizes de agulhas submilimétricas produzidas por impressão 3D.	Estereolitografia	Doenças oculares	A utilização de matrizes de agulhas submilimétricas traz uma eficácia devido ao seu design geométrico ideal, que garante danos mínimos ao tecido e maximiza a eficácia da administração do medicamento, evitando perde na dosagem devido o uso inadequado dos medicamentos tradicionais.
HORI T, et al. (2023)	Desenvolver dispositivo por impressão 3D que possa ser implantado na retina com capacidade de ser recarregado com medicamentos sem extração do seu local de implante.	Estereolitografia	Degeneração macular	O dispositivo desenvolvido pode ser recarregado com substâncias terapêuticas permitindo a liberação sustentada de medicamentos por difusão por períodos prolongados (mais de 200 dias) sendo promissor para tratamentos de longo prazo em doenças do segmento posterior da retina
Eugster R, et al. (2023)	Desenvolver estrutura complexa por impressão 3D para a liberação sustentada do inibidor de tirosina quinase gefitinibe (GEF), com aplicações terapêuticas para metástase peritoneal e aderências pós- cirúrgicas, fornecendo uma solução que supere as limitações atuais de tratamento.	Deposição gota a gota (drop-on- demand) ou Polyjet	Doenças peritoneais	Essas estruturas permitem a liberação controlada do medicamento. Além do uso na quimioterapia, esses sistemas têm aplicação potenciais na prevenção e tratamento de aderências peritoneais, uma complicação comum da cirurgia abdominal. Esse sistema pode ainda fornecer uma experiência de tratamento aprimorada em comparação a injeções intraperitoneais.
Song S, et al. (2023)	Produzir estruturas de sustentação tridimensionais de matrizes de hidrogel reforçadas com feixes de fibras da matriz extracelular da medula espinhal, carregadas com oximatina (OMT) como um ambiente de suporte a regeneração da medula espinhal com melhor eficácia terapêutica.	Associação de Eletrofição (para produção de microfibras de polímero biodegradável com boas propriedades mecânicas) e estruturas impressas em 3D (estrutura de microfibras de hidrogel de matriz extracelular da medula espinhal carregadas com OMT)	Lesão medular	As estruturas de sustentação tridimensionais carregadas com oximatina (OMT), fornecem um microambiente adequado para a regeneração in vivo do tecido da medula espinhal. Além disso a OMT promoveu ainda mais a regeneração nervosa e reduziu a formação de cicatrizes ao redor das lesões.

Fonte: Nazaré OA, et al., 2024.

Os artigos selecionados demonstram uma notável semelhança no uso da impressão 3D como uma abordagem inovadora para a criação de formas farmacêuticas. A pesquisa conduzida por Teworte S, et al. (2023) desenvolveu óvulos vaginais mucoadesivos para tratar endometriose e doenças fibróticas uterinas com direcionamento aos órgãos reprodutivos e consequente baixas doses utilizadas do fármaco pirfenidona contribuindo para diminuição de efeitos colaterais em relação ao uso de terapia por via oral. Ponsar H e Quodbach J (2023) criaram implantes intra-articulares contendo triamcinolona acetonida para tratamento de doenças articulares, com tempo de permanência de vários meses a abordagem proporciona a personalização e controle da liberação do fármaco, e com isso podendo possibilitar uma maior eficiência terapêutica em comparação com as injeções de depósito atualmente comercializadas.

Impressão de micromoldes utilizando matrizes de agulhas submilimétricas para entrega ocular de medicamentos foram otimizados por Fitaihi R, et al. (2024), onde o desenho geométrico ideal e a penetração no tecido ocular com mínima pressão podem facilitar a autoadministração pelo paciente. De forma similar, Hori T, et al. (2023) desenvolveram dispositivo de implante na retina, recarregável e de liberação sustentada de medicamentos por períodos superiores a 200 dias, sendo promissor para tratamentos de longo prazo em doenças do segmento posterior da retina de forma menos invasiva ao método tradicional de injeção intravítrea.

Estudos exploraram a utilização da impressão 3D na área farmacêutica, com foco na saúde bucal. Enquanto, Berger V, et al. (2022) propôs dispositivos bucais personalizados com ajustes geométricos precisos e perfil de liberação localizada e sustentada de flúor com superior incorporação na matriz dentária e eficácia na prevenção e tratamento de cáries em comparação as atuais formulações baseadas em géis e enxaguantes bucais que necessitam de aplicações frequentes, Takashima H, et al. (2022) imprimiram filmes orais mucoadesivos com propriedades elásticas carregados com apigenina para a terapia personalizada da leucoplasia oral e efeito quimiopreventivo em um modelo de carcinogênese oral em ratos

A aplicação da impressão 3D na administração de terapias anticâncer igualmente foi explorada nos artigos selecionados. Li R, et al. (2021) focaram no uso de estruturas porosas biodegradáveis e flexíveis carregados com curcumina para a terapia intracraniana de glioblastoma multiforme (GBM), um tipo agressivo de câncer cerebral, demonstrando efeito citotóxico significativo contra a linhagem de células GBM humanas U87 e com perfis de liberação ajustáveis. Adicionalmente, Wu Y, et al. (2020) investigaram estrutura tridimensional de cimento de fosfato de cálcio como enxerto ósseo de entrega de 5-fluorouracil para terapia de câncer ósseo com potencial para diminuir a recidiva e o ressurgimento do câncer após a cirurgia.

Estruturas complexas igualmente foram desenvolvidas com benefícios frente aos métodos tradicionais de tratamentos. Song S, et al. (2023) imprimiram matrizes de hidrogel (Sistema de Liberação Combinada) reforçadas com feixes de fibras da matriz extracelular da medula espinhal, carregadas com oximatina como suporte e sustentação tridimensionais em processos de regeneração da medula espinhal, onde os resultados de estudos in vivo em ratos demonstraram uma importante regeneração nervosa e melhora da função motora.

Nessa mesma direção, Lee JH, et al. (2020) desenvolveram moldes tridimensionais com polímero biodegradável e bioabsorvível de policaprolactona carregado com rifampicina para o tratamento de osteomielite, infecção óssea grave, onde a estrutura proposta maximizou a entrega do medicamento e por suas características de biodegradação se torna promissor para substituição ao tratamento atual, que necessita de uma nova cirurgia para remover as esferas inseridas feitas de polimetilmetacrilato (PMMA) contendo antibióticos.

Microesferas injetáveis incorporadas com lipossomas para liberação sustentada de gefitinibe para aplicações terapêuticas em doenças peritoneais foram impressas por Eugster R, et al. (2023), os resultados demonstraram distribuição homogênea do fármaco durante produção e adequabilidade para administração intraperitoneal com aplicabilidade potencial para quimioterapia e na prevenção e tratamento de aderências peritoneais, uma complicação comum da cirurgia abdominal. A formulação impressa 3D pode ser vantajosa frente ao regime atual hostil ao paciente de injeções intraperitoneais repetidas. As técnicas de impressão 3D variaram conforme a aplicação, o tipo de material utilizado e às necessidades específicas das formas farmacêuticas desenvolvidas.

Entre os artigos selecionados, sete utilizaram princípios baseados em métodos de extrusão, sendo a extrusão semissólida empregada para criar óvulos vaginais, filmes mucoadesivos para cavidade oral e enxerto ósseo tridimensional para administração de medicamentos anticâncer (TAKASHIMA H, et al., 2022; TEWORTE S, et al., 2023; WU Y, et al., 2020). Outra técnica de extrusão empregada pelos trabalhos pesquisados foi a fabricação com filamento fundido ou modelagem de depósito fundido (FDM, do inglês Fused Deposition Modeling) para o desenvolvimento de implantes intra-articulares carregados com corticoides, moldes bucais, estruturas complexas biodegradáveis e flexíveis para liberação prolongada de drogas anticâncer e antibióticos para tratamentos de câncer cerebral e infecções ósseas, respectivamente (BERGER V, et al., 2022; LEE JH, et al., 2020; LI R, et al., 2021; PONSAR H e QUODBACH J, 2023).

Enquanto que, Fitaihi R, et al. (2024) e Hori T, et al. (2023) utilizaram como técnica de impressão a estereolitografia, a qual emprega um feixe concentrado de luz ultravioleta (UV) ou um laser para reticular ou polimerizar a biotinta para o desenvolvimento das impressões 3D. A técnica permitiu, em ambos trabalhos, a criação de estruturas altamente precisas e detalhadas para aplicação em doenças oculares por meio de matrizes com agulhas submilimétricas e sistemas recarregáveis de liberação sustentada de medicamentos para implante na retina.

Os artigos analisados reforçam contribuições significativas, por meio da impressão 3D, para o desenvolvimento de formas farmacêuticas personalizadas de acordo com as necessidades específicas dos pacientes com melhor conveniência, conforto e adesão (BERGER V, et al., 2022; TEWORTE S, et al., 2023; PONSAR H e QUODBACH J, 2023; TAKASHIMA H, et al., 2022; FITAIHI R, et al., 2024; HORI T, et al., 2023; EUGSTER R, et al., 2023). Estudos recentes trazem conclusões quanto as inovações tecnológicas farmacêuticas e os benefícios da impressão 3D na criação de sistemas de liberação sustentada e direcionada, destacando sua importância para melhorar os resultados terapêuticos e o potencial de revolucionar a prática da farmácia clínica (BASIT AW e TRENFIELD SJ, 2022).

Em consonância ao evidenciado nos artigos analisados, a literatura científica tem reforçado que, a criação de formas farmacêuticas adaptadas às necessidades individuais dos pacientes como doses personalizadas e dispositivos específicos de liberação de fármacos desenvolvidos por impressão 3D favorecem a melhor adesão ao tratamento essencial para o manejo de doenças crônicas (SEOANE-VIAÑO I et al., 2021; WANG J et al., 2021; NIZAM M et al., 2024).

Além disso, avanços na criação de dispositivos de liberação sustentada e direcionada de medicamentos, com melhores resultados terapêuticos em relação aos métodos tradicionais foram benefícios trazidos em todas as pesquisas selecionadas. Dispositivos recarregáveis de medicamentos (HORI T, et al., 2023), estruturas tridimensionais biodegradáveis e biocompatíveis que favorecem a sustentação, regeneração de tecidos e entrega localizada de fármacos eliminando a necessidade de remoção cirúrgica após o tratamento (LI R, et al., 2021; SONG S, et al., 2023; LEE JH, et al., 2020; WU Y, et al., 2020), em decorrência da flexibilidade na fabricação e integração de múltiplos componentes, pela impressão 3D, se revestiram como soluções inovadoras para atender necessidades clínicas específicas. Entretanto, apesar das inovações propostas os artigos reportam alguns desafios e limitações que precisam ser superados em pesquisas futuras.

A necessidade de validação clínica essencial para garantir segurança e eficácia das novas formulações e dispositivos foram trazidos em sete trabalhos entre os onze incluídos na presente revisão (BERGER V, et al., 2022; LI R, et al., 2021; PONSAR H e QUODBACH J, 2023; SONG S, et al., 2023; TAKASHIMA H, et al., 2022; TEWORTE S, et al., 2023; WU Y, et al., 2020). Complexidades e custos relacionados ao processo produtivo de forma personalizada e no controle da liberação do fármaco foram desafios constatados. Além disso, a estabilidade de fármacos e materiais utilizados e suas respectivas interações no processo de impressão são pontos críticos que necessitam de atenção (EUGSTER R, et al., 2023; FITAIHI R, et al., 2024; HORI T, et al., 2023; PONSAR H e QUODBACH J, 2023; LEE JH, et al., 2020; SONG S, et al., 2023; WU Y, et al., 2020). Adicionalmente, preocupações com aceitação e adesão pelos pacientes foram mencionados (BERGER V, et al., 2022; FITAIHI R, et al., 2024; HORI T, et al., 2023; TAKASHIMA H, et al., 2022).

Aspectos recentemente abordados ressaltam que a implementação clínica da impressão 3D enfrenta desafios significativos, incluindo questões relacionadas à regulamentação e à padronização dos processos

de fabricação, além de incentivarem mais pesquisas clínicas, envolvimento das comunidades acadêmicas, profissionais de saúde, entidades regulamentadoras e indústrias farmacêuticas para superar essas limitações e integrar essas tecnologias na prática clínica (BASIT AW e TRENFIELD SJ, 2022; KRUEGER L et al., 2024).

Portanto, a aplicação tecnológica de impressão 3D tem estimulado inovações farmacêuticas para o desenvolvimento de novos sistemas de administração de medicamentos, ajustes de doses de fármacos com diferentes formulações, sistemas de liberação, perfis de dissolução e formas farmacêuticas moldadas de acordo com as necessidades fisiopatológicas dos pacientes, além de proporcionar a fabricação de dispositivos médicos implantáveis e estruturas complexas para facilitar a entrega de compostos de forma alvo específico que podem ser efetivamente empregadas na prática clínica auxiliando os profissionais de saúde e como alternativas mais confortáveis e eficazes para os pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O papel transformador da impressão 3D na fabricação de medicamentos, destaca seu potencial para revolucionar o desenvolvimento de formas farmacêuticas, com abordagens personalizadas e eficientes. Os resultados reforçam a viabilidade de aplicação dessa tecnologia em diversas formas, como óvulos, dispositivos implantáveis, microagulhas filmes orais mucoadesivos e a fabricação de estruturas complexas para regeneração tecidual e administração de terapias anticâncer utilizando técnicas avançadas por métodos de extrusão e estereolitografia. Embora a impressão 3D traga inúmeras oportunidades para o setor farmacêutico, desafios relacionados à validação clínica rigorosa, a complexidade e os custos dos processos produtivos, e a estabilidade dos materiais utilizados são questões críticas que requerem atenção contínua. Além disso, a aceitação e adesão dos pacientes a essas novas formas de tratamento são aspectos que devem ser considerados em futuras pesquisas. Por fim, a presente pesquisa não apenas contribui para o corpo de conhecimento existente sobre a impressão 3D em farmacologia, mas também abre caminhos para futuras investigações que poderão levar a melhorias significativas na administração de medicamentos e no cuidado ao paciente.

REFERÊNCIAS

1. BASIT AW, TRENFIELD SJ. 3D printing of pharmaceuticals and the role of pharmacy. *Pharmaceutical Journal*, 2022; 308: 7959.
2. BERGER V, et al. 3D printing of a controlled fluoride delivery device for the prevention and treatment of tooth decay. *Journal of Controlled Release*, 2020; 348: 870-880.
3. CHAKKA LR, CHEDE S. 3D printing of pharmaceuticals for diseases etreatment. *Frontiers in Medical Technology*, 2023; 4: 1040052.
4. DOS SANTOS JÚNIOR HCF, et al. O desenvolvimento e confecção de recursos para reabilitação de lesões relativas à mão e ao membro superior através do uso de impressão 3D. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2023; 23(4): 1204812048.
5. ELBADAWI M, et al. Harnessing artificial intelligence for the next generation of 3D printed medicines. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2021; 175: 113805.
6. EUGSTER R, et al. 3D printing injectable microbeads using a composite liposomal ink for local treatment of peritoneal diseases. *Drug delivery and translational research*, 2024; 14(6): 1567- 1581.
7. FITAIHI R, et al. Optimization of stereolithography 3D printing of microneedle micro-molds for ocular drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 2024; 658: 124195.
8. HORI T, et al. Three-dimensional-printed refillable drug delivery device for long-term sustained drug delivery to Retina. *Sens. Mater*, 2023; 35: 1301-1313.
9. JAMRÓZ W, et al. 3D printed orodispersible films with Aripiprazole. *International journal of pharmaceutics*, 2017; 533(2): 413-420.
10. JAMRÓZ W, et al. 3D printing in pharmaceutical and medical applications recent achievement and challenges. *Pharmaceutical Research*. July, 2018; 176.
11. KRUEGER L, et al. Clinical translation of 3D printed pharmaceuticals. *Nature Reviews Bioengineering*, 2024; 1-3.
12. LEE JH, et al. Development of a heat labile antibiotic eluting 3D printed scaffold for the treatment of osteomyelitis. *Scientific reports*, 2020; 10(1): 7554.
13. LI R, et al. Three-dimensional printing of curcumin-loaded biodegradable and flexible scaffold for intracranial therapy of glioblastoma multiforme. *Pharmaceutics*, 2021; 13(4): 471.

14. LIM SH, et al. 3D printed drug delivery and testing systems—a passing fad or the future? *Advanced drug delivery reviews*, 2018; 132: 139-168.
15. NIZAM M, et al. 3D printing in healthcare: a review on drug printing, challenges and future perspectives. *Materials Today Communications*, 2024; 110199.
16. NORMAN J, et al. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Advanced drug delivery reviews*, 2017; 108: 39-50.
17. PAGE MJ. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *bmj*, 2021; 372.
18. PINTO L, et al. Simulador em impressão 3D para treinamento em ureterolitotripsia flexível com laser. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2022; 15(8): 1085210852.
19. PONSAR H, QUODBACH J. Customizable 3D Printed Implants Containing Triamcinolone Acetonide: Development, Analysis, Modification, and Modeling of Drug Release. *Pharmaceutics*, 2023; 15(8): 2097.
20. RICHEY R, et al. A systematic review of the use of dosage form manipulation to obtain required doses to inform use of manipulation in pediatric practice. *International journal of pharmaceutics*, 2017; 518(1-2): 155-166.
21. SEOANE-VIAÑO I, et al. Translating 3D printed pharmaceuticals: From hype to real-world clinical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2021; 174: 553-575.
22. SONG S, et al. Three-dimensional printing of microfiber-reinforced hydrogel loaded with oxymatrine for treating spinal cord injury. *International Journal of Bioprinting*, 2023; 9(3).
23. TAKASHIMA H, et al. Three-dimensional printing of an apigenin-loaded mucoadhesive film for tailored therapy to oral leukoplakia and the chemopreventive effect on a rat model of oral carcinogenesis. *Pharmaceutics*, 2022; 14(8): 1575.
24. TEWORTE S, et al. Mucoadhesive 3D printed vaginal ovules to treat endometriosis and fibrotic uterine diseases. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2023; 188: 106501.
25. WANG J, et al. Emerging 3D printing technologies for drug delivery devices: Current status and future perspective. *Advanced drug delivery reviews*, 2021; 174: 294-316.
26. WU Y, et al. 3D printed calcium phosphate cement (CPC) scaffolds for anti-cancer drug delivery. *Pharmaceutics*, 2020; 12(11): 1077.