

Definição de parâmetros de projeto para uma bioimpressora 3D

Patrícia M. de Oliveira*; Estevam B. Las Casas*; Eduardo S. Prieto**; Luciana O. Andrade***

*Grupo de Engenharia Biomecânica (MECBIO/UFMG)

**Centro Internacional de Métodos Numéricos em Engenharia (CIMNE/UPC)

***Departamento de Morfologia (ICB/UFMG)

Durante a bioimpressão por extrusão, devido ao gradiente de velocidade do fluido na agulha fina, altas tensões de cisalhamento são geradas e infligidas às células em biotintas viscosas^(2,7). Como consequência, tem-se a sobrecarga e ruptura das membranas dessas células, que não sobrevivem ao processo, inviabilizando a impressão de um tecido funcional.

O objetivo deste trabalho é modelar matematicamente diferentes composições de biomateriais e biotintas para analisar o escoamento desses fluidos através do bocal extrusor, utilizando fluidodinâmica computacional (CFD), e determinar as condições mais adequadas para manter a viabilidade celular durante a bioimpressão. De posse desse estudo, pretende-se projetar seringa extrusora e motor apropriados para bioimpressora sendo desenvolvida pela equipe.

Nos últimos anos, registrou-se um crescimento no número de doadores de órgãos no Brasil, porém a demanda por doações ainda é expressivamente maior e, atualmente, há mais de 40 mil pessoas na fila de espera para transplantes⁽¹⁾. Nesse sentido, a bioimpressão 3D pode aliviar a crise de escassez de órgãos e inovar procedimentos e tratamentos cirúrgicos⁽⁵⁾.

A Engenharia de Tecidos compreende um campo multidisciplinar da ciência que tem como objetivo a recuperação, regeneração e criação de tecidos e órgãos. A bioimpressão 3D é uma técnica de manufatura aditiva que, aplicada à Engenharia de Tecidos, pode produzir estruturas complexas e alocar com precisão biomateriais carregados de células e fatores de crescimento^(4,5,9).

Manter a alta viabilidade durante o processo de bioextrusão é essencial para alcançar a funcionalidade do tecido. SEOL et al (2014) indicam a viabilidade celular após a deposição por extrusão superior a 90%, enquanto MURPHY e ATALA (2014), ZHANG et al (2021) apontam para o processo entre 40 e 80% de viabilidade celular.

BLAESER et al (2016) investigaram os efeitos em curto prazo da tensão de cisalhamento induzida em células-tronco mesenquimais humanas primárias, durante o processo de bioimpressão. Os autores concluíram que tensões de cisalhamento abaixo de 4 kPa entre as paredes dos bicos da extrusora e as biotintas conferiram viabilidade celular satisfatória, da ordem de 94%. EMMERMACHER et al (2020) testaram a viabilidade celular de células-tronco mesenquimais humanas imortalizadas e células vegetais (manjeriço) após a impressão e após o tratamento no reômetro para analisar a influência dos mecanismos de cisalhamento nas células. Esses autores concluíram que a tensão de cisalhamento máxima na impressão não deve exceder 1,3 kPa.

Para investigar as tensões de cisalhamento causadas pela passagem da biotinta pela estreita agulha de precisão acoplada a seringa onde o fluido é extrudado, simulações de fluidodinâmica computacional foram realizadas com software ANSYS FLUENT® 2022 R1 (ANSYS, Inc., Canonsburg, PA).

O modelo geométrico foi construído no software SolidWorks 2020 SP3.0 (Dassault Systèmes S.A) utilizando uma seringa de 10 ml e combinada com agulha cônica de diâmetro interno de 1,19 mm (Calibre 16). Os modelos geométricos 3D da seringa e da agulha foram fornecidos pela própria fabricante Nordson Corporation (Westlake, EUA). A geometria do bocal extrusor e o escoamento da biotinta são axissimétricos, então o modelo foi simplificado para análise bidimensional com condição de axissimetria.

Para gerar malha homogênea e obter uma solução estável, substituiu-se o recuo entre a agulha e a seringa por uma borda de 45°⁽³⁾. A seção de entrada do domínio da seringa foi fixada em um comprimento de 15 mm para garantir que o escoamento esteja desenvolvido antes da região crítica, onde há redução do diâmetro.

Malhas estruturadas uniformes com elementos quadriláteros foram geradas alterando-se o tamanho máximo de elemento e o fator de redução do refinamento em direção à parede.

Os testes de refinamento de malha para avaliar a independência dos resultados obtidos utilizaram com tamanhos máximos de elementos de 100, 50 e 25 μm e fator de redução variando entre 1,03 e 1,01. A qualidade ortogonal foi utilizada como referência, sendo mantida com valores mínimos acima de 0,5. Estabeleceu-se, então, a malha com tamanho máximo de elemento de 50 μm e refinamento em direção à parede com um fator de redução variando entre 1,02.

POLEY (2020) desenvolveu 12 tintas de biomateriais diferentes com potencial para serem preenchidas com células para gerar biotintas. No presente trabalho, as 12 composições e ainda a biotinta comercial CELLINK Bioink, patenteada pela UPM-Kymmene Corporation e CELLINK AB, foram analisadas.

Modelos analíticos para prever a tensão de cisalhamento durante a extrusão assumem que biotintas são fluidos não-newtonianos. Para os fluidos analisados neste trabalho, o modelo de Ostwald de Waele ou modelo Power Law, apresentado na Equação 1, é o que melhor descreve esse comportamento viscoso^(6, 8):

$$\tau = K \left(\frac{\partial u}{\partial r} \right)^n \quad (1)$$

onde K é o índice de consistência de fluxo e n é o expoente da lei de potência.

Como a bioextrusão é operada em uma condição de baixa taxa de fluxo, o escoamento pode ser considerado incompressível. A linha central da seringa foi definida como o eixo de simetria do domínio, enquanto as bordas radiais foram modeladas como paredes estacionárias com condição de não-deslizamento. Na entrada, pressão de 0 Pa (zero) foi definida como condição de contorno e, na saída, vazão mássica de 50 microlitros⁽⁸⁾.

O cálculo foi realizado usando acoplamento pressão-velocidade (algoritmo SIMPLE) e discretização de segunda ordem para pressão e momento. Os coeficientes de sub-relaxação foram ajustados entre 0,1 e 0,3 para pressão, entre 0,3 e 0,7 para *momentum* e 1,0 para densidade e forças do corpo.

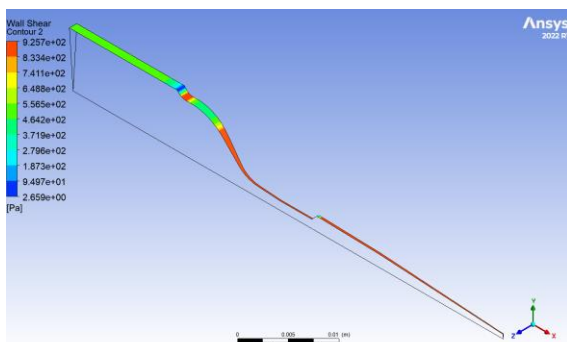


Figura 1 - Tensões de cisalhamento na parede.

Além dos testes de refinamento de malha, os resultados obtidos com o modelo numérico desenvolvido serão ainda validados utilizando uma impressora 3D, modelo 3D Tower Pro®, customizada para extrusão de biotintas e tintas de biomateriais, em parceria com a empresa 3DLopes®.

REFERÊNCIAS

1. ABTO – Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dados Numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período: janeiro-junho/2020. RBT: Registro Brasileiro de Transplantes. Ano XXVI Nº 2, 2020.
2. BLAESER, A. et al. Controlling Shear Stress in 3D Bioprinting is a Key Factor to Balance Printing Resolution and Stem Cell Integrity. *Advanced Healthcare Materials*, 2016.
3. EMMERMACHER, J. et al. Engineering considerations on extrusion-based bioprinting: interactions of material behavior, mechanical forces and cells in the printing needle. *Biofabrication*, 12(2). 2020.
4. GROLL, J. et al. Biofabrication: reappraising the definition of an evolving field. *Biofabrication*, 8, 2016.
5. HUANG, Y. et al. 3D bioprinting and the current applications in tissue engineering. *Biotechnology Journal*, 2017.
6. MÜLLER, M. et al. Alginate Sulfate–Nanocellulose Bioinks for Cartilage Bioprinting Applications. *Annals of Biomedical Engineering* 2017.
7. MURPHY, S.; ATALA, A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nature Biotechnology*. 2014, Vol. 32, pp. 773-785.
8. POLEY, Isabela. Desenvolvimento de Precursores de Biotintas para a Biofabricação por Extrusão de Tecidos Cartilagosos. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2020.
9. ZHANG, J.; WEHRLE, E.; RUBERT, M.; MULLER, R. 3D Bioprinting of Human Tissues: *Biofabrication*, *Bioinks*, and *Bioreactors*. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 3971.

RESPONSABILIDADE AUTORAL

Os autores são os únicos responsáveis pelo conteúdo deste trabalho.