

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DA COMPUTAÇÃO

**MODELO COMPUTACIONAL DE DESCRIÇÃO DE
PROJETOS PARA IMPRESSÃO DE BIOSISTEMAS**

LUIZ ANGELO VALOTA FRANCISCO

ORIENTADOR: PROF. DR. LUIS CARLOS TREVELIN

São Carlos - SP
Março/2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DA COMPUTAÇÃO

**MODELO COMPUTACIONAL DE DESCRIÇÃO DE
PROJETOS PARA IMPRESSÃO DE BIOSISTEMAS**

LUIZ ANGELO VALOTA FRANCISCO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência da Computação da Universidade Federal de São Carlos, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciência da Computação. Área de concentração: Sistemas Distribuídos e Redes.
Orientador: Prof. Dr. Luis Carlos Trevelin

São Carlos – SP
Março/2016

Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da Biblioteca Comunitária UFSCar
Processamento Técnico
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

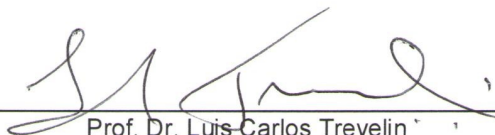
F818m Francisco, Luiz Angelo Valota
Modelo computacional de descrição de projetos para
impressão de biosistemas / Luiz Angelo Valota
Francisco. -- São Carlos : UFSCar, 2016.
92 p.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de
São Carlos, 2016.

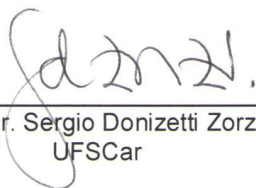
1. Bioimpressão de tecidos vivos e órgãos. 2.
Biomodelo. 3. Biofabricação. 4. Impressão 3d. 5.
Especificações stl. I. Título.

Folha de Aprovação

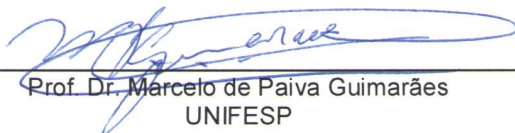
Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Dissertação de Mestrado do candidato Luiz Angelo Valota Francisco, realizada em 24/03/2016:



Prof. Dr. Luis Carlos Trevelin
UFSCar



Prof. Dr. Sergio Donizetti Zorzo
UFSCar



Prof. Dr. Marcelo de Paiva Guimarães
UNIFESP

AGRADECIMENTO

Agradeço ao professor Dr. Luis Carlos Trevelin por ter me aceito como seu orientado e por toda a paciência e dedicação durante todo esse processo

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Ciência da Computação (PPGCC) do Departamento de Computação (DC) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) por ter me aceito como aluno.

Agradeço muito a minha esposa, Patrícia Cristina Fonseca Francisco por todos os momentos de minha ausência e por minha falta de paciência muito presente durante todo esse trajeto, principalmente nessa última fase.

Agradeço muito meu filho por ter entendido os momentos em que não era possível brincarmos juntos.

A ajuda de alguns amigos também foi fundamental para a finalização desse trabalho: Roan Simões da Silva e David Buzatto.

Em especial gostaria de agradecer um grande amigo e colaborador que auxiliou muito o término desse trabalho com suas sábias discussões e orientações: Breno Lisi Romano.

Por fim, agradeço a Deus por ter me dado forças para continuar com esse projeto.

A nossa felicidade será naturalmente proporcional em relação à felicidade que fizemos para os outros.

Allan Kardec

RESUMO

Atualmente, existem vários estudos voltados para a fabricação de biosistemas (biomateriais, tecidos vivos ou órgãos). Esses estudos contemplam várias áreas de atuação que vão desde a representação virtual de um órgão ou tecido até a sua biofabricação (bioimpressão) propriamente dita. Porém, para a biofabricação de um órgão complexo, ainda é necessária uma longa caminhada, pois esse processo exige uma riqueza muito grande de informações. Experimentos para auxílio em planejamento cirúrgico têm sido feitos baseados em dados de imagens médicas e uso de impressoras 3D de prototipagem rápida, através de especificações STL (STereoLitography). Este trabalho, tem como objetivo, o estudo de processos de biofabricação de biomateriais, tecidos vivos e órgãos visando, estabelecer os requisitos necessários para a construção de um modelo computacional que auxilie no desenvolvimento de um *framework* de descrição de projetos para bioimpressão de tecidos vivos e órgãos por intermédio de especificações STL. Esse modelo foi concebido através da investigação de processos e parâmetros necessários para a bioimpressão de tecidos vivos ou órgãos, decorrentes do estado da arte nessa área e das formas de sua representação em um modelo computacional. Para a avaliação do modelo e do framework desenvolvido, foi realizado um experimento onde os dados de um experimento de bioimpressão de cartilagem realizado por outros autores foram expressados através de um projeto de bioimpressão.

Palavras-chave: Bioimpressão de Tecidos Vivos e Órgãos, Biomodelo, Biofabricação, Impressão 3D, Especificações STL.

ABSTRACT

Currently, there are several studies directed to the manufacture of biosystems (biomaterials, living tissues or organs). These studies include several practice areas ranging from virtual representation of an organ or tissue to its biomanufacturing (bioprinting) itself. But for biomanufacturing a complex organ, it is still needed a long walk, because this process requires a very large wealth of information. Experiments to aid in surgical planning have been made based on medical image data and use of 3D printer rapid prototyping through STL specifications (STereoLitography). This work aims the study biomanufacturing processes of biomaterials, living tissues and organs aiming to establish the requirements for building a computer model to assist in the development of a project description framework for bioprinting living tissues and organs via STL specifications. This model was designed through research processes and parameters required for bioprinting of living tissues or organs resulting from the state of the art in this area and forms of representation in a computer model. For the evaluation of the model and the developed framework, an experiment was conducted where the data of a cartilage bioprinting experiment conducted by other authors were expressed through a bioprinting project

Keywords: Bioprinting of Living Tissues and Organs, Biomodel, Biomanufacturing, 3D printing, STL specifications.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-1 - Curva de Tecnologias Emergentes 2015.....	19
Figura 2-1 - Fases de um processo de biofabricação de um tecido vivo ou órgão....	24
Figura 2-2 - Fluxograma para nuvem de pontos 3D para reconstrução STL	26
Figura 2-3 - Técnicas de bioimpressão em que (a) bioimpressão baseada em Laser, (b) bioimpressão baseada em jato de tinta e (c) bioimpressão baseada em Extrusão.	27
Figura 2-4 - Arquitetura do VTK	40
Figura 3-1 - Visão geral da engenharia de tecidos auxiliado por computador.....	42
Figura 3-2 - <i>Software</i> InVesalius	46
Figura 4-1 - Fases da biofabricação utilizadas para proposta do modelo	51
Figura 4-2 – Modelo para BioImpressão (MPB)	55
Figura 4-3 - Segmentação de Fatias	56
Figura 5-1 - Diagrama de Caso de Uso visão geral do <i>framework</i>	61
Figura 5-2 - Diagrama de Classes do <i>framework</i> proposto	63
Figura 5-3 - Modelo Relacional do BioDataBase.....	64
Figura 5-4 - Arquitetura do <i>Framework</i>	65
Figura 5-5 - IHC de cadastro de projetos	73
Figura 5-6 - IHC de cadastro de fatias	73
Figura 5-7 - IHC de cadastro de propriedades	74
Figura 5-8 - IHC de consulta de projetos.....	75
Figura 5-9 - Estrutura de um arquivo no formato “.MPB”	75
Figura 6-1 - Bioimpressão de cartilagem.....	79
Figura 6-2 - Cadastro de fatias do plugue de cartilagem.....	80
Figura 6-3 - Medições do Plugue com 99 triângulos	84
Figura 6-4 - Medições do Plugue com 198 triângulos	85
Figura 6-5 - Medições do Plugue com 396 triângulos	85
Figura 6-6 - Medições do Plugue com 792 triângulos	86
Figura 6-7 - Medições do Plugue com 1584 triângulos	86

LISTA DE QUADROS

Quadro 5-1 - Arquivo no formato ASCII do padrão “.STL”	66
Quadro 5-2 - Arquivo no formato Binário para o padrão “.STL”	67
Quadro 5-3 - Descrição de uma pirâmide no formato “.AMF”	69
Quadro 5-4 - Exemplo de um arquivo “.XML” de um projeto “.MPB”	72
Quadro 6-1 - XML do projeto no formato “.MPB”	81

LISTA DE TABELAS

Tabela 5-1 - Descrição dos Atores que interagem com o <i>framework</i>	62
Tabela 5-2 - Descrição das funcionalidades/Casos de Uso do <i>framework</i>	63
Tabela 6-1– Registro do tempo de geração de fatias.....	83
Tabela 6-2 - Pontos positivos do <i>framework</i>	87
Tabela 6-3 - Pontos negativos do <i>framework</i>	88

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- 3D** – Tridimensional
- ABTO** - Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos
- AMF** - *Additive Manufacturing File Format*
- BPM** - *Ballistic Particle Manufacturing*
- CAD** - *Computer Aided Design*
- CATE** – *Computer aided tissue engineering*
- CT** - *Computed Tomography*
- DICOM** - *Digital Imaging and Communication in Medicine*
- DMEM** - *(Dulbecco's Modified Eagle's Medium)*
- FDM** – *Fused Deposition Manufacturing*
- HMD** - *Head-mounted display*
- ID** – Identificador
- IHC** – *Interface Homem Computador*
- LDW** – *Laser Direct Write*
- LENS** - *Laser Engineered Net Shaping*
- LOM** - *Laminated Object Manufacturing*
- MER** – Modelo Entidade Relacionamento
- MJT** - *Multi Jet Modeling*
- MRI** - *Magnetic Resonance Imaging*
- PEGDA**- *Poly Ethylene Glycol Diacrylate*
- RE** – *Reverse Engineering*
- RP** – *Rapid prototyping*
- RV** – Realidade Virtual
- SFF** - *Solid Freeform Fabrication*
- SGC** – *Solid Ground Curing*
- SLA** – *Stereolithography apparatus*
- SLS** – *Selective Laser Sintering*
- STL** – *Stereolithography*
- UML** - *Unified Modeling Language*
- VTK** - *Visual Tool Kit*

XML - *eXtensible Markup Language*

WYSIWYG - *What You See Is What You Get*

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO	16
1.1 Contexto	16
1.2 Motivação e objetivos	19
1.2.1 Motivação	19
1.2.2 Objetivo geral	20
1.2.3 Objetivos específicos.....	20
1.3 Divisão do trabalho	21
1.3.1 Etapa 01 – levantamento teórico.....	21
1.3.2 Etapa 02 – desenvolvimento do modelo	21
1.3.3 Etapa 03 – desenvolvimento e aplicação de um <i>framework</i>	21
1.3.4 Etapa 04 – análise e considerações.....	22
1.4 Organização do trabalho	22
CAPÍTULO 2 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	23
2.1 Considerações iniciais	23
2.2 Biofabricação de tecidos vivos e de órgãos	24
2.2.1 Pré-processamento e <i>design</i>	25
2.2.2 Processamento e biofabricação	27
2.2.3 Pós-processamento e maturação.....	29
2.2.4 BioCAD.....	29
2.2.5 Bioimpressão de órgãos.....	31
2.3 Prototipagem rápida e Impressão 3D	33
2.3.1 Aparelho de estéreo-litografia	33
2.3.2 Sinterização seletiva a laser.....	34
2.3.3 Modelagem por deposição de material fundido	34
2.3.4 Manufatura de objetos em lâminas	34
2.3.5 Base de cura sólida	35
2.3.6 Conformação próxima ao formato final via laser	35
2.3.7 Impressão 3D por Jato de Tinta	35
2.3.8 <i>Stereolithography</i>	36

2.4 Modelagem 3d	37
2.4.1 Modelagem baseada em geometria	37
2.4.2 Modelagem baseada em imagem	38
2.4.3 Modelagem híbrida baseada em geometria e imagem	38
2.4.4 <i>Visualization ToolKit</i>	39
2.5 Considerações finais	40
CAPÍTULO 3 - TRABALHOS RELACIONADOS	41
3.1 Considerações iniciais.....	41
3.2 <i>Bio-CAD modeling and its applications in computer-aided tissue engineering</i>.....	41
3.2.1 Visão geral da engenharia de tecidos auxiliada por computador	42
3.2.2 Técnica de modelagem com base em imagens BioCAD.....	43
3.2.3 Modelagem Bio-CAD em CATE (Computer-aided tissue engineering): aplicação para biomimética e <i>design</i> de <i>scaffold</i> de tecidos	43
3.2.4 BioCAD em CATE: CAD baseado em modelo <i>bioblueprint</i> para impressão 3D de células e órgãos	44
3.3 InVesalius: <i>software</i> livre de imagens médicas	44
3.4 <i>State of the art and challenges in bioprinting technologies, contribution of the 3D bioprinting in Tissue</i>	46
3.4.1 Bioimpressão.....	47
3.5 Considerações finais	48
CAPÍTULO 4 - DESCRIÇÃO DE PROJETOS PARA BIOIMPRESSÃO	49
4.1 Considerações iniciais.....	49
4.2 Definição do Modelo computacional de descrição de Projetos para impressão de Biosistemas (MPB).....	49
4.2.1 Contexto do MPB nas etapas de biofabricação.....	50
4.2.1.1 Fase 1 - Pré-processamento e design.....	52
4.2.1.2 Fase 2 – Simulação virtual	54
4.3 Descrição do MPB	55
4.4 Considerações Finais	59
CAPÍTULO 5 - FRAMEWORK PARA APLICAÇÃO DO MPB	60
5.1 Considerações iniciais.....	60

5.2 Modelagem do <i>Framework</i>	60
5.3 Descrição da Arquitetura do <i>Framework</i>	65
5.3.1 Alimentação do <i>Framework</i>	66
5.3.2 Divisão e Detalhamento do Biomodelo.....	67
5.3.3 Saída do <i>Framework</i>	68
5.4 Criação de um projeto para bioimpressão	72
5.5 Exportação de um projeto no formato “.MPB”	74
5.6 Considerações Finais	76
CAPÍTULO 6 - ESTUDO DE CASO PARA VALIDAÇÃO DO MPB ATRAVÉS DO FRAMEWORK	77
6.1 Considerações iniciais	77
6.2 Descrição do experimento de bioimpressão	77
6.3 Aplicação do <i>framework</i> ao experimento	79
6.4 Análise dos resultados	82
6.5 Considerações Finais	89
CAPÍTULO 7 - CONCLUSÃO E TRABALHOS FUTUROS	90
7.1 Considerações iniciais	90
7.2 Síntese das Contribuições	90
7.3 Limitações e Trabalhos Futuros	91
7.4 Considerações Finais	92
7.5 Produções Científicas e Tecnológicas da Pesquisa	92
CAPÍTULO 8 - REFERÊNCIAS	93

Capítulo 1

INTRODUÇÃO

1.1 Contexto

Com o avanço da tecnologia, busca-se, cada vez mais, atender às necessidades da sociedade. Porém algumas dessas necessidades, especialmente as voltadas à biofabricação de tecidos vivos e órgãos ainda se encontram em fase inicial de pesquisas demandando esforços para obter-se resultados significativos. Segundo ABTO (Associação Brasileira de Transplante de Órgãos) (2013), a doação e alocação de órgãos é um processo trabalhoso e delicado que depende do crédito da população no sistema e do comprometimento dos profissionais de saúde no diagnóstico de morte encefálica.

O Brasil é o segundo país do mundo em números de transplantes. No primeiro semestre de 2013, foram realizados 3.799 transplantes de órgãos sólidos (coração, fígado, pâncreas, rim e pulmão), 18.626 transplantes de tecidos (córnea, ossos e pele) e 843 transplantes de medula óssea. No primeiro semestre de 2015 5.891 transplantes de órgãos, 25.826 transplantes de tecidos e 1.388 transplantes de medula óssea foram realizados. Esse processo envolve vários fatores que são decisivos para o seu sucesso, que vão desde a compatibilidade até o armazenamento do órgão em questão. Tendo em vista esses fatores, muitas pessoas acabam não sendo atendidas (ABTO, 2013), (ABTO, 2015).

A biofabricação está relacionada diretamente aos processos de fabricação de diversos produtos biológicos (MAKOTO NAKAMURA et al., 2011). Atualmente, existem vários estudos voltados para a biofabricação de tecidos vivos. De acordo com

Nakamura, Nisiyama e Henmi (2008), a engenharia de alguns tecidos finos é relativamente simples e já foi estabelecida e aplicada clinicamente, como as engenharias de pele e de córnea. Mas ainda existem algumas questões com relação à fabricação de tecidos grossos e complexos que são compostos de vários tipos de células e de microestrutura.

Segundo Khatiwala et al. (2012), a bioimpressão celular 3D (tridimensional) tem o potencial para expandir as aplicações de terapias à base de células, como uma ferramenta para a geração de tecidos e órgãos de estrutura e funções complexas para aplicação em transplantes.

Porém, descrever como um tecido vivo ou ainda, futuramente, como um órgão complexo deverá ser impresso ou fabricado não é um processo simples, já que envolve várias etapas que vão desde a modelagem desse tecido, com o apoio de software CAD (computer aided design), passando pela impressão propriamente dita até a sua maturação. Vários parâmetros de controle, além de suas especificações de tamanho e de seu modelo em 3D, são necessários.

Segundo estudos realizados pelo Gartner (2015), dentro de uma década este processo de bioimpressão 3D estará plenamente estabelecido, conforme ilustrado na o avanço da tecnologia, busca-se, cada vez mais, atender às necessidades da sociedade. Porém algumas dessas necessidades, especialmente as voltadas à biofabricação de tecidos vivos e órgãos ainda encontram-se em fase inicial de pesquisas demandando esforços para obter-se resultados significativos. Segundo ABTO (Associação Brasileira de Transplante de Órgãos) (2013), a doação e alocação de órgãos é um processo trabalhoso e delicado que depende do crédito da população no sistema e do comprometimento dos profissionais de saúde no diagnóstico de morte encefálica.

O Brasil é o segundo país do mundo em números de transplantes. No primeiro semestre de 2013, foram realizados 3.799 transplantes de órgãos sólidos (coração, fígado, pâncreas, rim e pulmão), 18.626 transplantes de tecidos (córnea, ossos e pele) e 843 transplantes de medula óssea. No primeiro semestre de 2015 5.891 transplantes de órgãos, 25.826 transplantes de tecidos e 1.388 transplantes de medula óssea foram realizados. Esse processo envolve vários fatores que são decisivos para o seu sucesso, que vão desde a compatibilidade até o armazenamento

do órgão em questão. Tendo em vista esses fatores, muitas pessoas acabam não sendo atendidas (ABTO, 2013), (ABTO, 2015).

A biofabricação está relacionada diretamente aos processos de fabricação de diversos produtos biológicos (MAKOTO NAKAMURA *et al.*, 2011). Atualmente, existem vários estudos voltados para a biofabricação de tecidos vivos. De acordo com Nakamura, Nisiyama e Henmi (2008), a engenharia de alguns tecidos finos e simples já foi estabelecida e aplicada clinicamente, como as engenharias de pele e de córnea. Mas ainda existem algumas questões com relação à fabricação de tecidos grossos e complexos que são compostos de vários tipos de células e de microestrutura.

Segundo Khatiwala *et al.* (2012), a bioimpressão celular 3D (tridimensional) tem o potencial para expandir as aplicações de terapias à base de células, como uma ferramenta para a geração de tecidos e órgãos de estrutura e funções complexas para aplicação em transplantes.

Porém, descrever como um tecido vivo ou ainda, futuramente, como um órgão complexo deverá ser impresso ou fabricado não é um processo simples e envolve várias etapas que vão desde a modelagem desse tecido, com o apoio de *software* CAD (*computer aided design*), passando pela impressão propriamente dita até a sua maturação. Vários parâmetros de controle, além de suas especificações de tamanho e de seu modelo em 3D, são necessários.

Segundo estudos realizados pelo Gartner (2015), dentro de uma década este processo de bioimpressão 3D estará plenamente estabelecido, conforme ilustrado na Figura 1-1.

Enquanto um arquivo CAD descreve a geometria e as dimensões da peça que será construída, o arquivo STL (*stereolithography*) lista as coordenadas de triângulos que juntos compõem a superfície de estrutura 3D projetada. (WANG, CHANG; 2007). O desafio está em definir num projeto, quais propriedades são importantes e como devem ser descritas.

Tendo em vista esses argumentos, esse trabalho busca contribuir com um modelo computacional de descrição de projetos para biofabricação de biosistemas, com foco em tecidos vivos e órgãos, com o intuito de minimizar esforços e a utilização de recursos financeiros e de tempo.

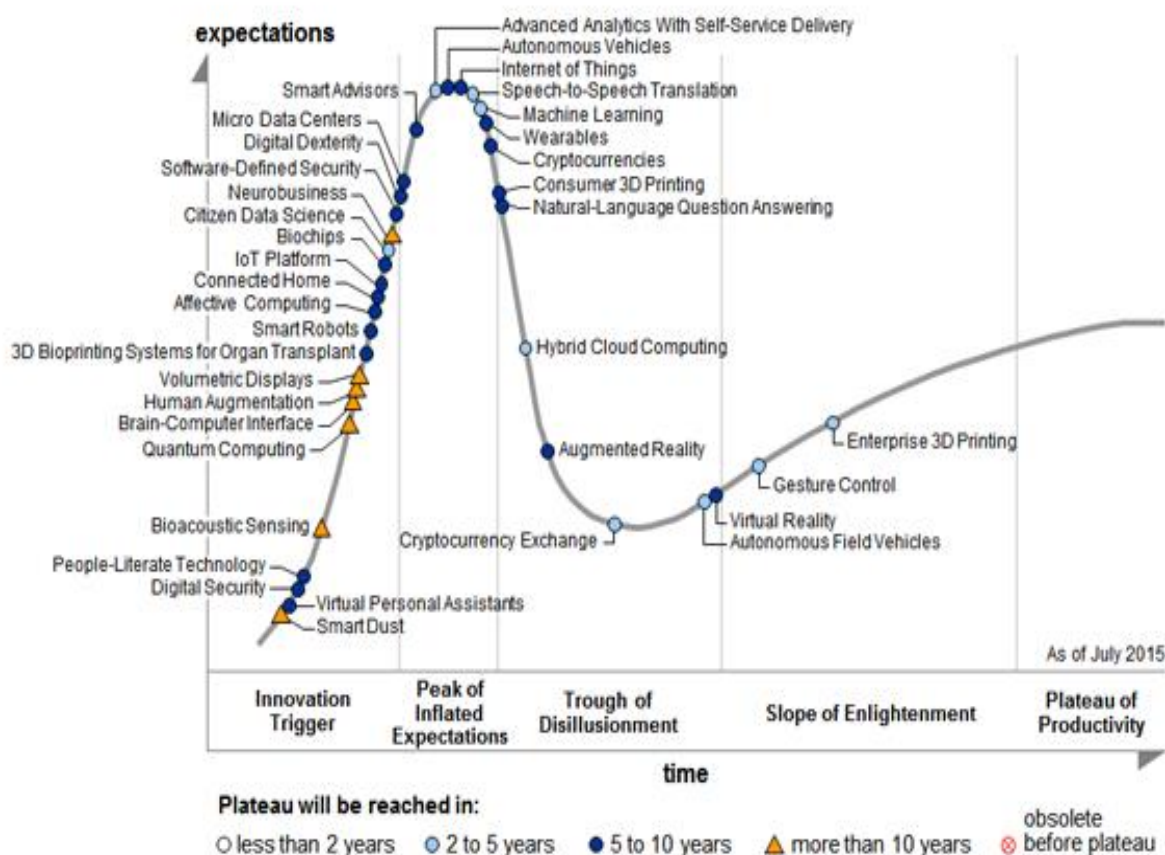


Figura 1-1 - Curva de Tecnologias Emergentes 2015

Fonte: <http://www.gartner.com>

1.2 Motivação e objetivos

Nesta seção serão apresentados alguns aspectos relacionados a motivação e aos objetivos para o desenvolvimento deste trabalho.

1.2.1 Motivação

Segundo Sun (2009), apesar de existirem alguns softwares que foram desenvolvidos e utilizados para a construção de um modelo 3D baseado em CAD a partir de imagens médicas, nenhum desses programas tem sido eficiente e amplamente adotado pela comunidade biomédica e na engenharia de tecidos vivos devido à complexidade inerente das estruturas anatômicas desses tecidos.

Não só isso, as pesquisas nesta área ainda estão numa fase inicial e poucos resultados realmente significativos foram obtidos, abrindo espaço para muitas pesquisas. Recentemente, um grupo de pesquisadores vinculados ao programa de Biotecnologia da UFSCAR reuniram-se com o propósito de desenvolver competências para pesquisas e instrumentação nesta área, que é eminentemente multidisciplinar e como proposta inicial foi dividida em quatro frentes e grupos de estudo:

- Instrumentação – Relacionada ao estudo e desenvolvimento de equipamentos que possam auxiliar durante um processo de bioimpressão;
- Apoio a inovação – Relacionada a publicação de artigos, livros e patentes referente aos projetos desenvolvidos;
- Biotinta – Relacionada ao desenvolvimento de materiais que poderão ser utilizados como “tinta” em um processo de bioimpressão;
- Ambiente Digital – Relacionada ao desenvolvimento computacional que poderá auxiliar no processo de bioimpressão.

Este trabalho visa contribuir com a frente intitulada “Ambiente Digital” através da proposta de um modelo computacional para especificação de bioprojetos a serem bioimpressos.

1.2.2 Objetivo geral

Tendo em vista esta necessidade e o interesse em tais pesquisas, este trabalho apresenta um modelo computacional utilizado para a construção de um framework de descrição de projetos para bioimpressão de biosistemas por intermédio de especificações STL baseado na fase Pré-processamento e design definida pelos autores Mironov, Kasyanov e Markwald (2011) como sendo a fase inicial de um processo de biofabricação.

1.2.3 Objetivos específicos

- Apresentar os principais conceitos e trabalhos relacionados a aplicação de bioimpressão;

- Apresentar um modelo computacional para descrição de projetos que poderão ser utilizados na bioimpressão de biosistemas;
- Apresentar um *framework* de especificação computacional de projetos para bioimpressão baseado no modelo computacional proposto;
- Demonstrar a análise realizada através dos resultados da aplicação *framework* em um experimento real de bioimpressão de cartilagem realizado pelos autores CUI *et al.* (2012) que foi utilizada como ferramenta de validação do modelo desenvolvido.

1.3 Divisão do trabalho

Este trabalho foi realizado a partir das seguintes etapas:

1.3.1 Etapa 01 – levantamento teórico

- Levantamento histórico de técnicas e ferramentas utilizadas em processos de bioimpressão;
- Investigação e análise dos processos e parâmetros relacionados à bioimpressão.

1.3.2 Etapa 02 – desenvolvimento do modelo

- Caracterização de um modelo para projetos de tecidos vivos e órgãos;
- Descrição do modelo;

1.3.3 Etapa 03 – desenvolvimento e aplicação de um *framework*

- Desenvolvimento de um *framework* de especificação computacional de projetos para bioimpressão baseado no modelo desenvolvido.
- Aplicação do *framework* desenvolvido em um experimento real de bioimpressão de cartilagem;

1.3.4 Etapa 04 – análise e considerações

- Análise da aplicação do modelo desenvolvido por intermédio do *framework* aplicado a um experimento real de bioimpressão de cartilagem;
- Sugestão de trabalhos futuros.

1.4 Organização do trabalho

Este trabalho está organizado da seguinte maneira:

Neste capítulo 1, apresentam-se a contextualização, a motivação, os objetivos, a divisão do trabalho e a organização deste trabalho.

No Capítulo 2, é apresentada a base conceitual para a fundamentação da pesquisa.

No Capítulo 3, são apresentados trabalhos relacionados para a fundamentação da pesquisa.

No Capítulo 4, são apresentadas as fases do desenvolvimento do modelo, bem como sua proposta e descrição.

No Capítulo 5, são apresentadas as fases do desenvolvimento do *framework*, sua modelagem, arquitetura e funcionamento.

No Capítulo 6, é apresentado um estudo de caso para criação de um projeto para bioimpressão por intermédio do *framework* desenvolvido.

No Capítulo 7, são apresentadas as conclusões bem como sugestões para possíveis trabalhos futuros.

Capítulo 2

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Considerações iniciais

Este capítulo tem por finalidade apresentar e discutir os principais conceitos teóricos necessários para o desenvolvimento deste trabalho. Sendo assim, a Seção 2.2, Biofabricação, define e contextualiza um processo de biofabricação, apresentando as fases envolvidas na Subseção 2.2.1, 2.2.2 e 2.2.3. Além disso a Subseção 2.2.4 descreve um sistema BioCAD e por fim, na Subseção 2.2.5 conceitos sobre bioimpressão de órgãos são apresentados.

A Seção 2.3, Prototipagem Rápida, define e contextualiza a Prototipagem rápido elencando algumas tecnologias existentes nas Subseções de 2.3.1 à 2.3.6. A Subseção 2.3.7 apresenta conceitos referentes a impressão 3D e por fim, a Subseção 2.3.8 descreve a *Stereolithography*.

A Seção 2.4, Modelagem 3d, apresenta as técnicas de modelagem utilizadas nas Subseções de 2.4.1 à 2.4.3. As Subseção 2.4.4 apresenta informações relacionadas ao VTK (*Visualization ToolKit*).

2.2 Biofabricação de tecidos vivos e de órgãos

Biofabricação é definida como a tecnologia de fabricação para produzir produtos biológicos, utilizando células e materiais biológicos (NAKAMURA *et al.*, 2011).

A biofabricação de tecidos vivos e de órgãos não é um processo simples. Segundo Mironov, Kasyanov e Markwald (2011), a biofabricação de um órgão humano irá exigir a utilização de uma série de dispositivos robóticos integrados automatizados ou uma linha de biofabricação.

Essa linha de biofabricação está classificada a partir das seguintes fases:

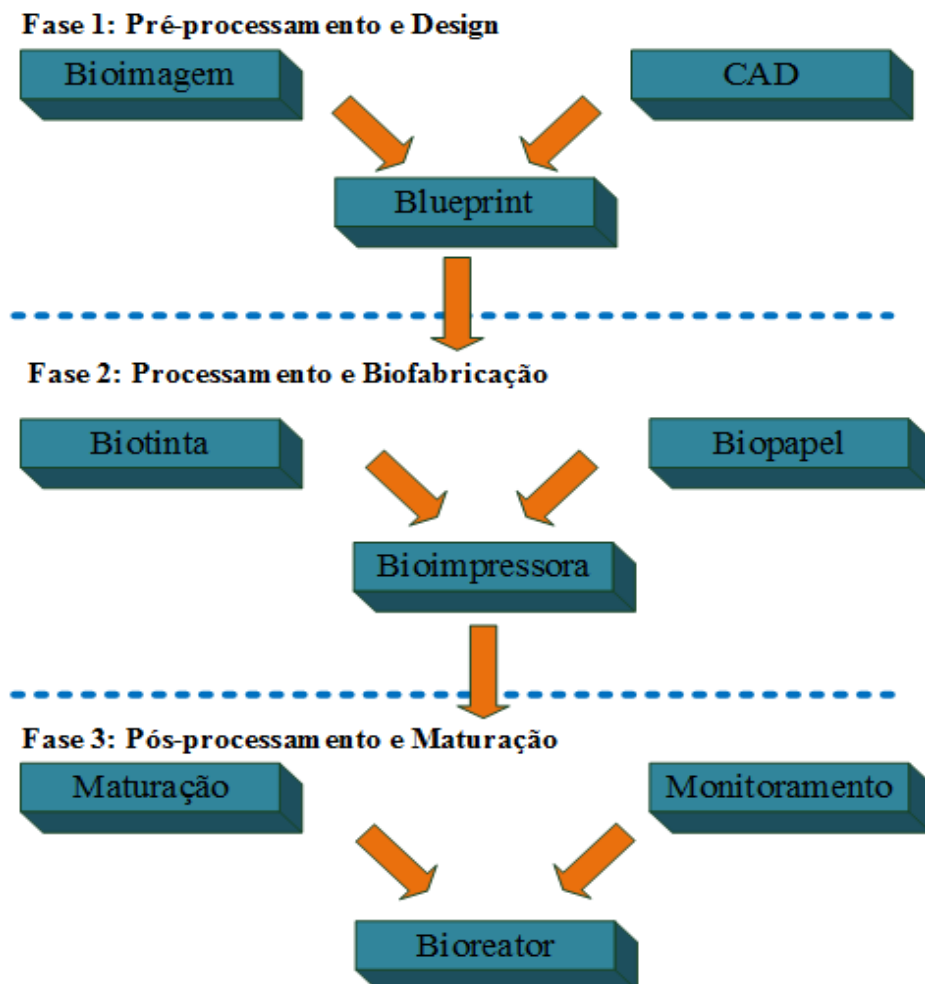


Figura 2-1 - Fases de um processo de biofabricação de um tecido vivo ou órgão

Fonte: (MIRONOV; KASYANOV; MARKWALD, 2011), adaptado pelo autor.

- Pré-processamento e *design* - fase em que ocorre a captação da bioimagem e a representação dessa imagem, utilizando-se um *software* CAD;
- Processamento e biofabricação - fase em que ocorre a impressão do órgão ou tecido;
- Pós-processamento e maturação - fase destinada à maturação e ao monitoramento do órgão ou tecido.

2.2.1 Pré-processamento e *design*

Segundo Mironov *et al.* (2003), a fase de pré-processamento lida especificamente com um projeto CAD ou um projeto de um órgão específico. O modelo utilizado nessa etapa pode ser derivado a partir da reconstrução de imagens digitalizadas de um órgão natural ou tecido, essas imagens por sua vez podem ser obtidas através de várias modalidades como a digitalização não invasiva do corpo humano adquirida por exames médicos, por exemplo a ressonância magnética ou tomografia computadorizada ou ainda através de uma reconstrução 3D detalhada de secções seriadas de órgãos específicos.

Porém segundo Wang, Wang e Lin (2010), as imagens médicas fornecidas por exames de tomografia computadorizada são limitadas a uma representação 2D, o que, muitas vezes impossibilitam os médicos de diagnosticar rapidamente doenças e explicar sintomas e tratamentos para os pacientes. Imagens médicas representadas em modelos 3D, são uma importante ferramenta no diagnóstico e tratamento de doenças. Além disso, existe a possibilidade de um modelo 3D ser fabricado com recursos de prototipagem rápida, ou manipulado em ambientes virtuais computadorizados através da utilização de uma linguagem para modelagem de Realidade Virtual, como por exemplo o VRML (*Virtual Reality Modeling Language*).

Ainda segundo Wang, Wang e Lin (2010), as imagens deverão passar por um pré-processamento de dados antes da obtenção das informações referente aos dados dos pontos utilizados em processo de engenharia reversa. Logo após a obtenção desses dados, acontece o pós-processamento que consiste na construção do modelo 3D. A construção da malha STL é dividida nas seguintes etapas:

1. Obtenção de pontos de dados em nuvem de cada camada;

2. Classificação de dados dos pontos de cada camada;
3. Análise de camadas;
4. Construção de malha STL;
5. Construção de um objeto sólido.

De forma resumida, um processo para reconstrução de um modelo médico 3D sólido pode ser dividido em processamento de imagens médicas e reconstrução do STL, onde o processamento de imagens é obtido através da técnica de previsão de tons de cinza, que permite a simplificação do processo de reconhecimento de imagens e a reconstrução da malha STL é obtida através dos dados dos pontos (WANG; WANG; LIN, 2010). Conforme descrito, essa reconstrução se limitará a modelos 3D sólidos.

A Figura 2-2 ilustra esse processo.

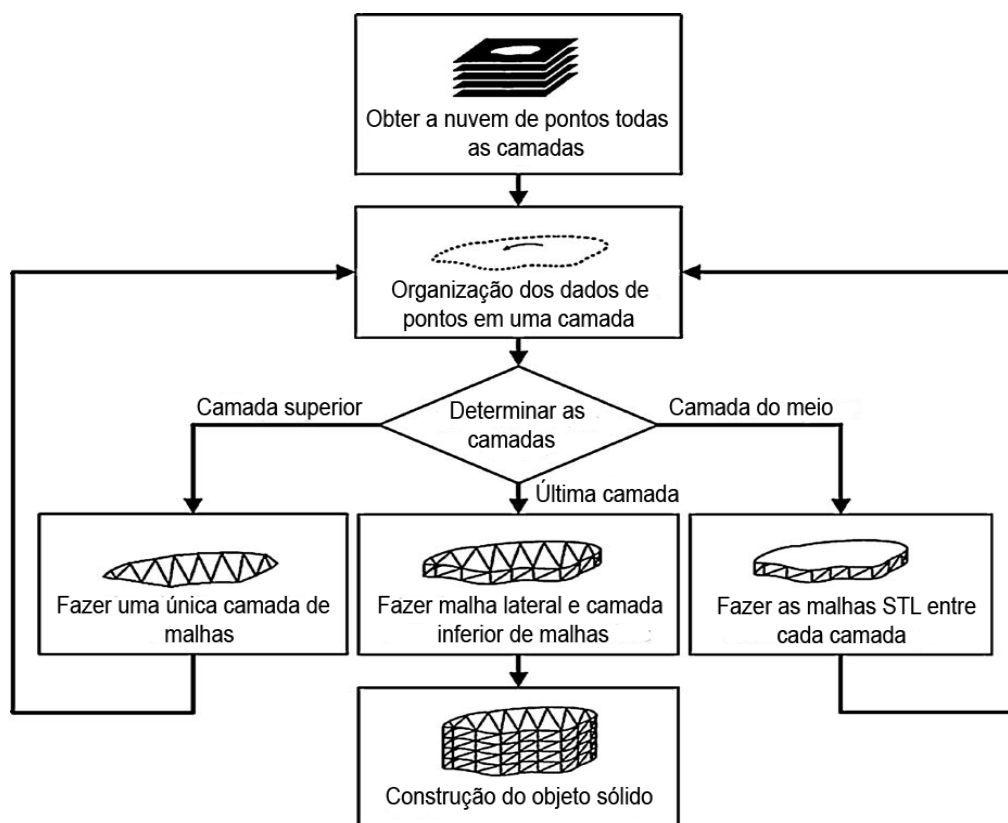


Figura 2-2 - Fluxograma para nuvem de pontos 3D para reconstrução STL

Fonte: (WANG; WANG; LIN, 2010), adaptado pelo autor.

2.2.2 Processamento e biofabricação

Fase em que ocorre a bioimpressão do órgão ou tecido. De acordo com Ozbolat e Yin Yu (2013), a bioimpressão é o processo em que as células vivas são precisamente impressas em certo padrão e possui um grande potencial e promessa para a engenharia de fabricação de órgãos vivos.

Baseado em seu princípio de funcionamento, a bioimpressão pode ser classificada principalmente em:

- Baseada em Laser;
- Baseada em Jato de tinta;
- Baseada em Extrusão.

A Figura 2-3 apresenta uma ilustração dessas técnicas.

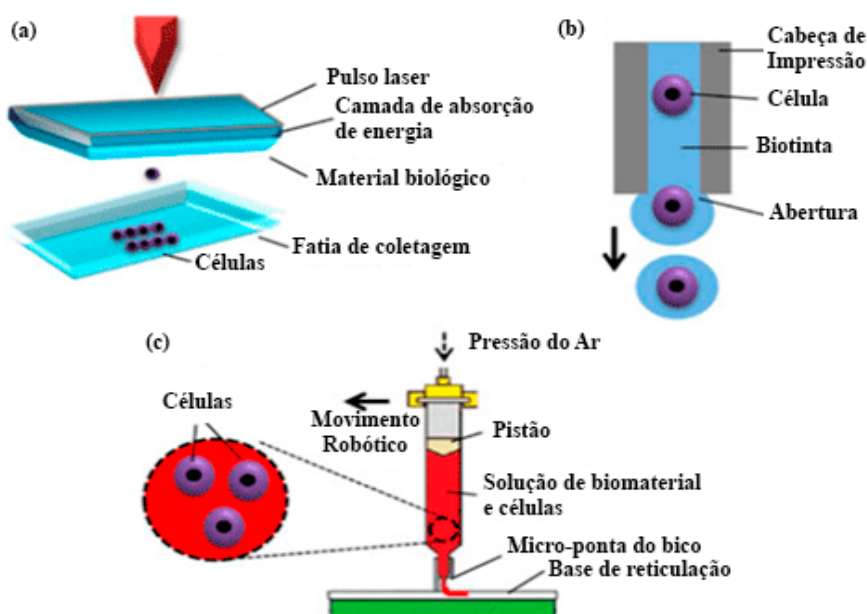


Figura 2-3 - Técnicas de bioimpressão em que (a) bioimpressão baseada em Laser, (b) bioimpressão baseada em jato de tinta e (c) bioimpressão baseada em Extrusão.

Fonte: Ozbolat e Yin Tu (2013), adaptado pelo autor

- a) A tecnologia a laser tem sido recentemente aplicada no processo de impressão de células, no qual a energia do laser tem a finalidade de excitar as células e padronizar o controle espacial no ambiente celular, utilizado pela primeira vez por Odde (1999). Ainda segundo Ozbolat e Yin Yu (2013), a *LDW* (*Laser Direct Write*) é um método de biofabricação capaz de criar rapidamente padrões precisos de células viáveis em

placas de Petri. Esse método consiste em transferir as células do doador imersas em uma solução em lâminas para um coletor em lâminas utilizando a energia a laser, em que um pulso desse laser cria uma bolha e as ondas de choque são geradas pela formação de bolhas, o que eventualmente irá deslocar as células em direção ao substrato do coletor. A padronização celular em microescala poderá ser alcançada com a otimização da viscosidade do material biológico, a velocidade de impressão a laser, a energia do laser e a frequência do pulso. A escrita em vários tipos de células também é possível, através do impulsionamento seletivo de células diferentes para o substrato coletor. Essa tecnologia de impressão também é integrada com a impressão de andaime, em que a LDW é realizada em conjunto com a foto polimerização de hidro géis. Basicamente, as células são depositadas em certo padrão em um substrato por um feixe de laser, em seguida existe uma nova deposição de hidrogel no topo de cada camada e esse processo é repetido até a obtenção de uma estrutura 3D.

- b) A bioimpressão baseada em jato de tinta surgiu em meados dos anos 2000 e contribuiu para futuras tecnologias de impressão de órgãos. Esta técnica imprime células vivas em forma de gotículas através de cartuchos. A partir de dados enviados pelo computador que representam o tecido ou órgãos, um substrato feito de células e biomateriais é depositado em um “biocartucho”. Sistemas que utilizam jato de tinta também permitem a impressão de células individuais ou agregados de células por meio do controle de parâmetros do processo, tais como a concentração de células, queda de volume, resolução, diâmetro do bico e diâmetro médio das células impressas (OZBOLAT; YIN YU, 2013).
- c) Outra técnica de bioimpressão que utiliza células vivas, segundo Ozbolat e Yin Yu (2013), é baseada na extrusão contínua de filamentos feitos de biomaterias. Durante o processo de impressão, o biomaterial é distribuído por um sistema de pressão assistido sob o controle de robôs, que resulta na deposição precisa de células encapsuladas em filamentos cilíndricos de estrutura 3D.

2.2.3 Pós-processamento e maturação

Nesta fase acontece a maturação e o monitoramento do tecido vivo ou órgão fabricado.

De acordo com Martin, Wendt e Heberer (2004), os biorreatores são geralmente definidos como dispositivos que na maioria das vezes são utilizados para o monitoramento e controle rígido de processos biológicos e/ou bioquímicos para que estes possam ser desenvolvidos sob condições ambientais e operacionais adequadas (por exemplo, pH, temperatura, pressão, fornecimento de nutrientes e remoção de resíduos). Outras características como o alto grau de reprodutividade e o controle e automação introduzido por biorreatores utilizados em bioprocessos tem sido a chave para a sua aplicação em larga escala.

Ainda segundo os autores Martin, Wendt e Heberer (2004), os biorreatores foram utilizados originalmente em processos de fermentação industrial, tratamento de efluentes, processamento de alimentos e produção de produtos farmacêuticos e de proteínas recombinantes, exercendo um papel fundamental para os processos de biofabricação de tecidos vivos e órgãos, pois possibilitam o controle de monitoração de características como a sementeira de células em *scaffolds* (uma estrutura temporária utilizada para organização celular durante o processo de impressão e/ou maturação), nutrição de células nas construções resultantes e estimulação mecânica dos tecidos em desenvolvimento.

2.2.4 BioCAD

De acordo com Sun (2009), os avanços em tecnologias assistidas por computador e sua aplicabilidade na engenharia de tecidos criaram um novo campo denominado BioCAD. Esse campo integra o desenho assistido por computador, o processamento de imagem, a produção e a fabricação de forma livre, com objetivo de projetar, modelar, simular e manufaturar tecidos biológicos e substitutos para órgãos.

Na engenharia de tecidos, o BioCAD ainda segundo Sun (2009), é amplamente classificado em três aplicações principais:

- Modelagem de tecidos assistida por computador, incluindo visualização anatômica 3D, reconstrução 3D, desenho assistido por computador de

modelos de tecidos e modelagem biofísica para planejamento e simulação cirúrgica;

- Informática para *scaffold* de tecidos e biomimética (estudo de estruturas e funções para sistemas biológicos como modelos para *design* e engenharia de biomateriais), incluindo a classificação de tecidos auxiliada por computador e aplicações para caracterização de diferentes níveis hierárquicos de tecido, *design* biomimético sob restrições múltiplas e sistemas de modelagem de múltiplas escalas biológicas;
- Biofabricação de tecidos e regeneração de órgãos, incluindo manufatura auxiliada por computador de *scaffolds* para tecidos, biofabricação de construções de tecidos, modelagem biomodelo para impressão celular 3D de órgãos.

Ainda segundo Sun (2009), o BioCAD permite explorar muitas abordagens na modelagem, no projeto e na fabricação de *scaffolds* de tecidos complexos que têm maiores funcionalidades e interações celulares. Por exemplo, pode ser aplicado em abordagem de *design* biomimético para introduzir múltiplas necessidades biológicas e biofísicas no projeto de *scaffolds*, e também permite a integração de características tanto biomiméticas e não biomiméticas no banco de dados de modelagem de *scaffolds* para formação com alta. Características biomiméticas podem ser baseadas em dados anatômicos reais, gerados a partir de imagens CT (*computed tomography*) / MRI (*magnetic resonance imaging*), ou podem ainda ser criadas puramente dentro de um ambiente CAD, tais como canais e estruturas porosas. As características não-biomiméticas são as que não imitam a natureza, mas podem ser concebidas, como por exemplo câmaras de armazenamento de drogas, elementos mecânicos e interfaces de ligação para tubos, sensores eletrônicos e outros dispositivos para diversas aplicações de engenharia de tecidos regenerativos. Essa possibilidade de inserção de características biomiméticas e não biomiméticas na modelagem de *scaffolds* é denominada de *scaffolds* inteligentes, uma vez que os mesmos não são mais utilizados apenas como uma estrutura temporária de apoio ou suporte.

A característica principal de um BioCAD é a de representar o tecido biológico pertinente, sua biomecânica, e informações bioquímicas como um modelo computacional de um biotecido baseado em CAD. Esse modelo criado, poderá ser

utilizado como um repositório central, fazendo uma interface para criação, simulação e produção de substitutos de tecidos (Sun, 2009).

2.2.5 Bioimpressão de órgãos

A biopressão de órgãos é um processo assistido por computador em que as células e/ou biomateriais carregados de células são colocados sob forma reunida, e, então, servem como blocos de construção 3D para a montagem de um órgão funcional bioimpresso. É uma abordagem automatizada que oferece um caminho para a produção em massa de órgãos vivos modificados, onde vários tipos de células podem ser posicionados com precisão para imitar os seus homólogos naturais.

Para o desenvolvimento de um órgão funcional, serão necessários avanços na integração de três tipos de tecnologias:

- Tecnologia celular – que aborda a obtenção de células funcionais no nível necessário para aplicações clínicas;
- Tecnologia de “biomanufatura” – que envolve combinar as células com biomateriais em uma configuração 3D funcional;
- Tecnologias de integração *in vivo* – que aborda questões de aceitação imunológica de construções “biomanufaturadas”, e também da segurança, eficácia e monitoramento da integridade e funções pós-implantação (OZBOLAT; YIN YU, 2013).

Ainda segundo Ozbolat e Yin Yu (2013), o sucesso na fabricação de órgãos funcionais depende altamente de avanços na tecnologia de células-tronco. As células-tronco, que são encontradas em vários tecidos do corpo humano, podem se autorrenovar e produzir mais células-tronco e se diferenciar em diversos tipos de células especializadas para a formação de vários órgãos.

Uma variedade de tipos de células pode ser utilizada para essa aplicação, tais como células estaminais embrionárias, células-tronco adultas, células-tronco pluripotentes e de células específicas de tecido. Embora as células-tronco de um paciente possam ser diferenciadas em células específicas de órgãos, para a impressão de órgãos, existe ainda o risco da rejeição de tecidos pelo receptor. O comportamento de células-tronco pode até mudar durante o processo de bioimpressão. Além disso, a fabricação de órgãos requer vários tipos de células

específicas do órgão, o que atualmente não é possível, considerando-se as atuais tecnologias de isolamento e diferenciação. Embora as células-tronco ofereçam uma grande promessa como uma fonte ilimitada de células, uma maior compreensão e controle sobre o processo de diferenciação é necessário, a fim de gerar células específicas de órgãos, expansíveis em qualidade consistente com o fenótipo desejado. Dessa forma, a rejeição pelo lado do receptor será minimizada no pós-transplante (OZBOLAT; YIN YU, 2013).

Segundo Mironov *et al.* (2003), a impressão de órgãos pode ser definida como uma tecnologia de impressão 3D por prototipagem rápida, auxiliada por computador, baseada no uso de deposição de camadas de células e/ou agregados de células em um gel 3D, com maturação sequencial do impresso para a construção em perfusão, e vascularizada de tecidos vivos ou órgãos.

Segundo Jakab *et al.* (2004), na engenharia tradicional de tecidos e órgãos são utilizados gel e *scaffolds* para acomodar as células, viabilizando o seu crescimento. Esse é um processo demorado e também possui limitações com relação à formação dos tecidos.

Esses autores propõem nesse trabalho, a utilização de esferas de vários agrupamentos de milhares de células, que por sua vez poderão ser impressas em géis de geometria especificada. Devido às propriedades líquidas desses fragmentos de tecido, desde que as propriedades do gel sejam ajustadas de forma adequada, esses agrupamentos irão fundir-se em estruturas de órgãos. Os agregados celulares esféricos são denominados de biotinta e o gel biocompatível de biopapel.

Como pode ser observado, o objeto 3D é construído com base no processamento de dados obtidos por intermédio de imagens de exames médicos. Esse modelo então é dividido em camadas, após essa divisão, os dados necessários para a impressão desse biomodelo são adicionados e armazenados em banco de dados, denominado de biodabase. Ao final dessa fase, teremos um projeto de bioimpressão.

Esse projeto é enviado para a bioimpressora que irá processar as informações do projeto e imprimir o biomodelo, conforme ilustrado na fase 2.

Esse trabalho propõe uma forma de descrição desse biomodelo.

2.3 Prototipagem rápida e Impressão 3D

Segundo Yan e Gu (1996), a prototipagem rápida é um método capaz de criar objetos físicos baseados em arquivos desenvolvidos por CAD. Esse método resumidamente pode ser dividido em duas etapas. Na primeira etapa, o objeto a ser criado é modelado, utilizando uma ferramenta de modelagem gráfica. Já na segunda etapa acontece a preparação do objeto para um modelo de produção que será impresso.

Segundo Garcia (2011) e Volapto al. (2007), as técnicas de prototipagem rápidas mais utilizadas comercialmente são: Aparelho de estéreio-litografia (SLA, *Stereolithography*), Sinterização Seletiva a Laser (SLS, *Selective Laser Sintering*), Modelagem por Deposição de Material Fundido (FDM, *Fused Deposition Manufacturing*), Manufatura de Objetos em Lâminas (LOM, *Laminated Object Manufacturin*), Base de Cura Sólida (SGC, *Solid Ground Curing*), Conformação Próxima ao Formato Final via Laser (LENS, *Laser Engineered Net Shaping*) e Impressão 3D por Jato de Tinta (MJT, *Multi Jet Modeling*; BPM, *Ballistic Particle Manufacturing*), descritas a seguir.

2.3.1 Aparelho de estéreio-litografia

Segundo Garcia (2011), esse método foi patenteado em 1986, considerado o pioneiro entre os métodos de prototipagem rápida e também se tornou um padrão para avaliação dos métodos criados posteriormente.

Esse método consiste na criação de objetos a partir de polímeros no formato líquido e sensíveis à luz, e, quando expostos à radiação ultravioleta, são estimulados e solidificados.

Para cada fatia, é utilizado um raio laser ultravioleta de alta precisão para a solidificação do desenho bidimensional referente à fatia em questão. Esse processo se repete até que o objeto seja criado.

Ao final, o objeto sólido é removido, lavado e levado ao forno para sua finalização.

2.3.2 Sinterização seletiva a laser

De acordo com Kruth *et al.* (2003), a SLS permite gerar peças complexas em 3D por solidificação sucessiva de camadas de material em pó. Essa solidificação ocorre pela fusão sucessiva de áreas selecionadas de cada camada através de um feixe laser. Um sistema de deflexão desse feixe faz a varredura de cada camada de acordo com o seu corte transversal correspondente às especificações do arquivo gerado por CAD.

É possível a utilização de qualquer material que esteja disponível na forma em pó e cujas partículas tendem a fundir-se ou aglomerar-se quando da aplicação de calor.

2.3.3 Modelagem por deposição de material fundido

Segundo Yan e Gu (1996), a FMD constrói partes com base na deposição de materiais termoplásticos extrudados. Esse processo consiste em um carretel de filamento termoplástico que alimenta uma cabeça de extrusão aquecida, através de movimentos controlados por pelo computador dessa cabeça em que o filamento é derretido em líquido por um aquecedor resistente. Com movimentos sucessivos nos eixos x e y para cada camada o material derretido é depositado formando o seu modelo. Cada camada é ligada à camada anterior através de aquecimento.

2.3.4 Manufatura de objetos em lâminas

Segundo Park, Tari e Hahn (2000), nessa técnica, o objeto é construído sequencialmente, camada por camada, a partir de um rolo de papel que possui um adesivo ativo termicamente. A laminação é realizada com um cilindro de aço inoxidável aquecido. O rolo fornece a pressão necessária para que uma camada fique sobre a nova camada e o calor provoque a colagem.

Cada camada é cortada com um feixe de laser de CO² para uma secção transversal determinada pelo modelo gerado na ferramenta CAD. O laser também corta o excesso de material que, por sua vez, fornece suporte para camadas subsequentes.

2.3.5 Base de cura sólida

Em seus estudos, Rosochowski e Matuszak (2000), relatam que essa técnica é semelhante à estereolitografia, pois utiliza a radiação ultravioleta como fonte de energia. Nela, os dados do modelo CAD são utilizados para produzir máscaras no líquido de cada camada. Logo após, o líquido é iluminado e curado.

Esse processo é repetido até a formação do objeto desejado.

2.3.6 Conformação próxima ao formato final via laser

Essa técnica utiliza metal ou pós-cerâmicos para a criação de peças funcionais. Com base em um modelo criado por CAD, o processo de deposição começa com o direcionamento de um laser Nd-YAG focado em um substrato de metal distribuído ou pó cerâmico em uma superfície com coordenadas X e Y. Para cada camada, o laser gera uma pequena poça do material e uma quantidade pré-determinada de metal ou pó cerâmico é injetada nesse material fundido para aumentar o seu volume. Através de movimentos da superfície nas coordenadas X e Y, o material solidifica-se. Esse processo é repetido até a formação do objeto (BANDYOPADHYAY *et al.*, 2008).

2.3.7 Impressão 3D por Jato de Tinta

Segundo Yan e Gu (1996), a impressão tridimensional foi desenvolvida em Massachusetts pelo Instituto de Tecnologia, que desenvolveu a técnica onde o modelo 3D é fatiado em finas camadas transversais pelo *software de CAD*, a impressora deposita uma camada de pó sobre a superfície de impressão, logo após a cabeça de impressão do tipo jato de tinta projeta gotículas de um material ligante, novamente outra camada do pó é depositada sobre a camada anterior, ocorrendo a união das camadas, e o processo continua até a finalização da peça, como uma das técnicas de prototipagem citadas.

Após a finalização da etapa de deposição de pó, ocorre a limpeza da peça, em que o pó excedente é removido e poderá ser utilizado em outras peças.

Esse método pode utilizar pó de materiais poliméricos, cerâmicos e metálicos, é considerado inovador e diminui consideravelmente o tempo de manufatura. Além disso, oferece a possibilidade de criação de formas geométricas complexas. Outra

vantagem está no fato de não ser necessária a impressão de um material de suporte, pois o próprio pó sem o material ligante dá suporte à peça (GARCIA, 2011).

2.3.8 Stereolithography

Segundo Wang e Chang (2007), a RE (*Reverse Engineering*) e a RP (*Rapid Prototyping*) são ferramentas úteis para o desenvolvimento rápido e a fabricação de produtos.

Enquanto a RE consiste em verificar protótipos no desenvolvimento digital de produtos, a RP é utilizada para o desenvolvimento rápido e fabricação de produtos semelhantes ao original utilizando o padrão WYSIWYG (*What You See Is What You Get*). Um arquivo STL serve como ponte para ligar os processos de RE e RP.

De acordo com Melchels, Feijen e Grijpma (2010), a estereolitografia é um processo de fabricação aditiva que permite a fabricação de peças a partir de arquivos de um projeto CAD.

A geometria interna e externa, projetada da estrutura que será construída, pode ser obtida a partir de um *software* para desenho 3D, ser descrita utilizando equações matemáticas ou ainda ser obtida a partir de dados de análises clínicas utilizando tecnologias como a ressonância magnética ou tomografia.

Essa possibilidade da utilização de dados de exames faz com que essa tecnologia de fabricação seja útil para muitas aplicações em processos de engenharia biomédica, uma vez que permite fabricar modelos ou implantes específicos para cada paciente.

O arquivo CAD descreve a geometria e as dimensões da peça que será construída. Já o arquivo STL lista as coordenadas de triângulos que juntos compõem a superfície de estrutura 3D projetada. Essa estrutura é concebida virtualmente, cortada em camadas da espessura utilizada no processo de fabricação camada-a-camada. Esses dados são enviados para o aparelho de estereolitografia (SLA), ou seja, a impressoras 3D e a estrutura então é fabricada (WANG, CHANG; 2007)

2.4 Modelagem 3d

Segundo Chen QiuHong (2010), a modelagem 3D está relacionada com a visão computacional, a computação gráfica, o processamento de imagem, a realidade virtual e outras áreas de pesquisa.

Com relação à forma como é trabalhada essa modelagem, pode-se dividi-la em três tipos:

- Modelagem baseada em geometria;
- Modelagem baseada em imagem;
- Modelagem híbrida.

2.4.1 Modelagem baseada em geometria

A modelagem geométrica é aquela onde a descrição e a expressão do objeto são baseadas em informações geométricas e processamento de informações topológicas.

As informações geométricas se referem à forma, tamanho e espaço euclidiano do objeto.

As informações topológicas são relacionadas ao número de objetos e suas relações de interconexão.

Essa modelagem trabalha com uma estrutura de dados para representar as informações geométricas e também com algoritmos utilizados para a construção desses objetos. Pode ser dividida em dois métodos, modelagem hierárquica e modelagem orientada a objetos (CHEN QIUHONG, 2010).

A modelagem hierárquica utiliza-se de uma estrutura de árvore para representar os diversos componentes de um objeto, o que é favorável para descrever os componentes e seus relacionamentos através da herança.

A ideia da modelagem orientada a objetos é fazer com que objetos do mesmo tipo pertençam à mesma classe, na qual a estrutura desse objeto está contida. Dessa forma, quando for necessária a construção de um objeto, basta fazer a instanciação do mesmo.

2.4.2 Modelagem baseada em imagem

A modelagem baseada em imagem restaura a estrutura geométrica tridimensional da cena através de imagens bidimensionais. Inicialmente, o processo se inicia com a utilização de imagem de profundidade, que obtém as informações de cores e profundidade, gerando um modelo tridimensional. Mas obter as informações de profundidade não é uma tarefa fácil, utilizando-se de equipamentos comuns. Portanto, o método tem muitas limitações. Para isso, o método de múltiplas imagens é o mais utilizado.

Um dos principais problemas é a forma de obter os parâmetros da câmera. A prática usual é colocar o objeto-alvo em uma plataforma que gira, onde a posição da câmera é fixa, e ao fotografar os diferentes ângulos da imagem, é possível a recuperação dos parâmetros necessários referentes ao objeto. Ou então pode ser utilizado o padrão “defmed”, que fotografa ao mesmo tempo com o objeto-alvo e, em seguida, pode-se utilizar algum método de processamento de imagens para a identificação automática por meio de computador com base na obtenção dos parâmetros da câmera.

Com base nesses parâmetros, o modelo pode ser restaurado de acordo com a diferença de cores entre as imagens e a aplicação de algum método como, por exemplo, o algoritmo *Voxel Coloring* e o algoritmo *Space Carving* (CHEN QIUHONG, 2010).

2.4.3 Modelagem híbrida baseada em geometria e imagem

Ainda segundo Chen QiuHong (2010), a modelagem híbrida baseada em geometria e imagem tem algumas vantagens com relação as técnicas mencionadas anteriormente, pois, além de superar os seus pontos fracos, dá condições para criação de um modelo tridimensional mais preciso com uma menor carga de trabalho e interação homem-computador com as imagens. Além disso, estabelecer um modelo 3D com abordagem híbrida não é só mais eficiente, mas também pode se alcançar simulações com maior nível de realismo. Os principais dados brutos da modelagem da geometria híbrida são as imagens de fotos da entidade 3D.

Quando existem problemas para a obtenção da geometria, primeiramente são utilizadas imagens das fotos para extrair as bordas da entidade 3D, o que, em seguida,

será utilizado para criar uma representação desta imagem no plano do sistema de coordenadas da câmera através. Então, são utilizadas as regras de projeção e de perspectiva para formar os parâmetros da equação da geometria do modelo nesse sistema de coordenadas,

Nesse momento, o número de equação no grupo de equações ainda é menor que os parâmetros desconhecidos, o que, impede a sua resolução. Sendo assim, é necessária a junção do protótipo básico limitado de geometria para formar uma nova equação.

Logo após essa etapa ocorrem a tradução e a transformação de rotação para expressar os parâmetros do modelo no sistema de coordenadas global. Finalmente, com base na teoria de visibilidade, é possível a obtenção de todos os dados necessários para o modelo 3D da entidade. Realidade virtual

2.4.4 Visualization ToolKit

Segundo Filho (2008), o *Visualization ToolKit* (VTK), é um sistema distribuído de forma livre e de código fonte aberto utilizado em computação gráfica 3D, visualização científica e processamento de imagens, para a representação dos dados de forma variada, como por exemplo, o conjunto de pontos não-estruturados, dados poligonais, imagens, volumes e malhas do tipo estruturada, retilínea e não estruturada. Além disso conta com um conjunto de classes responsáveis pela importação e exportação de dados, possibilitando assim o intercâmbio com outros aplicativos. Trabalha com uma grande diversidade de filtros que poderão ser aplicados aos dados e também possui um modelo de renderização para gráficos 2D, poligonal, volumétricos e aplicação de texturas.

Seu desenvolvimento foi fortemente pautado pelo paradigma da orientação a objetos, sendo assim, multiplataforma, podendo ser utilizado em mais de um sistema operacional.

Basicamente esse *toolkit* é subdividido em 2 subsistemas: uma biblioteca compilada em C++, e várias interfaces interpretadas estendidas em camadas para outras linguagens como Tcl/TK, Java e Python, o que, possibilita uma arquitetura de desenvolvimento, onde é possível manter o núcleo compilado em C++ e construir uma interface gráfica de usuário, utilizando uma das linguagens interpretadas acima

citadas. Mas, isso não exclui a possibilidade de utilização da linguagem C++ para construção do sistema como um todo.

A Figura 2-4 a seguir demonstra essa arquitetura.

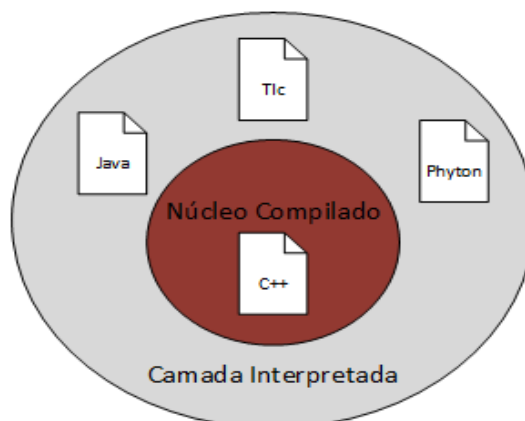


Figura 2-4 - Arquitetura do VTK

Fonte: Ozbolat e Yin Tu (2013)

2.5 Considerações finais

Este capítulo apresentou, de forma sucinta, tópicos relacionados ao processo de bioimpressão que vão desde processos de modelagem 3D até a utilização de técnicas e recursos de prototipagem rápida para a impressão de órgãos e tecidos.

Também foram apresentados conceitos relacionados à simulação virtual e à realidade virtual.

Ao final deste capítulo, foi possível uma maior compreensão de assuntos relacionados à sistemática envolvida em processos de biofabricação de tecidos vivos e de órgãos.

Capítulo 3

TRABALHOS RELACIONADOS

3.1 Considerações iniciais

Este capítulo tem como objetivo apresentar três trabalhos relacionados relevantes ao trabalho proposto obtidos na literatura que serão descritos nas Seções 3.2, 3.3 e 3.4

3.2 Bio-CAD modeling and its applications in computer-aided tissue engineering

Segundo Sun *et al.* (2005), CAD tem sido tradicionalmente utilizado para auxiliar os projetos de engenharia como ferramenta de design e modelagem para representação, análise e fabricação. Com os avanços nas áreas de tecnologia da informação e biomedicina, ferramentas CAD passaram a desempenhar um papel muito importante em aplicações biomédicas, especialmente na engenharia de tecidos onde o CAD é baseado no modelo computacional de um tecido, contendo informações críticas a respeito do tecido biológico, propriedades biofísicas e bioquímicas. Essas informações são necessárias para modelagem, projeto e fabricação de substituto de tecidos complexos.

Este artigo propõe alguns avanços marcantes na modelagem bio-CAD e sua aplicação na engenharia de tecidos auxiliada por computador que serão descritos nas SubSeções 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3 e 3.2.4.

3.2.1 Visão geral da engenharia de tecidos auxiliada por computador

Segundo os autores, com os recentes avanços em tecnologias de computação, tanto em hardware como em *software*, permitiram um avanço das aplicações CAD em diversas áreas, além de sua aplicação tradicional. CAD tem sido utilizado amplamente em engenharia biomédica e em aplicações de medicina clínica, implantes médicos personalizados e para projetos de engenharia de tecidos. As principais aplicações nessa área utilizam dados providos por exames de TC, RMI, micro TC, etc. Esses dados permitem a criação de modelos computadorizados, também conhecida como biomodelagem CAD.

A Figura 3-1 a seguir demonstra uma visão geral da engenharia de tecidos auxiliada por computador, no contexto do trabalho desses autores.

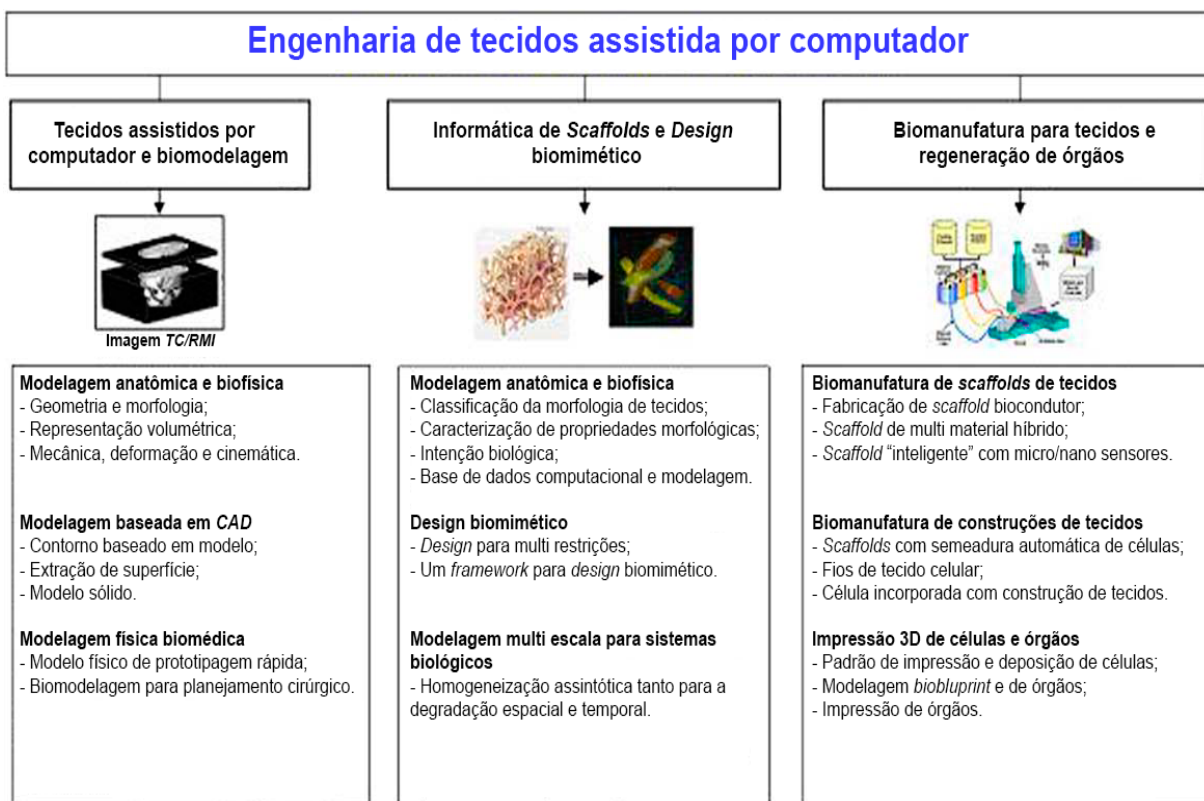


Figura 3-1 - Visão geral da engenharia de tecidos auxiliado por computador

Fonte: Sun *et al.* (2005), adaptado pelo Autor

3.2.2 Técnica de modelagem com base em imagens BioCAD

De acordo com Sun *et al.* (2005), a construção de um modelo BioCAD, para um tecido específico, em muitos casos têm início na aquisição de dados providos por imagens médicas, conhecido também como modelagem BioCAD baseada em imagens. Esta técnica deve ser capaz de reproduzir tridimensionalmente uma visão da anatomia, diferenciando os tipos de tecidos heterogêneo, exibir a estrutura vascular e gerar modelos computacionais de tecidos para utilização em aplicações de análise e simulação. Geralmente, esse processo de biomodelagem CAD envolve as três etapas a seguir:

- Aquisição de imagem não-invasiva;
- Processamento de imagem e reconstrução tridimensional para formar a representação da imagem volumétrica baseada em *voxel* (elemento de volume tridimensional da imagem);
- Construção do modelo baseado em CAD.

3.2.3 Modelagem Bio-CAD em CATE (Computer-aided tissue engineering): aplicação para biomimética e *design* de *scaffold* de tecidos

Segundo Sun *et al.* (2005), a engenharia de tecidos, a ciência e engenharia responsável pela criação de tecidos funcionais e órgãos para transplantes, reúne uma variedade de disciplinas científicas e de engenharia para conseguir produzir fisiológicas “peças de reposição”, com o intuito de desenvolver substitutos viáveis que possam restaurar, manter ou até mesmo melhorar funções dos tecidos humanos. Para obter sucesso na engenharia de tecidos é necessário o domínio de *scaffolds* 3D, que desempenham um papel importante, como matrizes extra-celulares onde as células possam anexar, crescer e formar novos tecidos. A CATE pode aplicar uma abordagem de design biomimético para conseguir introduzir vários requisitos biológicos e biofísicos aos projetos de *scaffolds*, além disso, também é possível integrar recursos não biomiméticos, tornando possível a modelagem de um banco de dados para construção de *scaffolds* inteligentes de alta fidelidade. As características biomiméticas podem ser baseadas em dados anatômicos reais regenerados a partir de imagens TC / RMI, ou podem ser criadas diretamente dentro de um ambiente CAD.

3.2.4 BioCAD em CATE: CAD baseado em modelo *bioblueprint* para impressão 3D de células e órgãos

Ainda segundo Sun *et al.* (2005), a impressão 3D de células e órgãos, avança na fabricação sólida de forma livre para a construção de objetos 3D como espécies biológicas vivas, tecidos ou organismos específicos. A fundamental exigência desse processo é a capacidade de proporcionar ao mesmo tempo, materiais para *scaffolds*, células vivas, nutrientes, drogas terapêuticas, fatores de crescimento e/ou outros componentes químicos necessários, no momento certo, posição correta, quantidade certa e dentro de um ambiente adequado para formar matrizes de células vivas ou *scaffolds* extracelulares de crescimento celular *in vitro* ou *in vivo* e de impressão de órgãos. Assim como qualquer outro processo SFF (*Solid Freeform Fabrication*), este processo requer:

1. Um modelo *blueprint*, que é uma representação de *software* contendo bioinformação, a informação física e material, a informação anatômica e geométrica do tecido ou órgão a ser impresso;
2. Um modelo de processo, que também é uma representação de *software* que contém os comandos de controle de operações da impressão, o planejamento de processos e trajetórias geradas para o modelo *bioblueprint*, hardware de máquina e um sistema de controle;
3. Um processo de máquina, que é uma representação de hardware que possui a funcionalidade de impressão;
4. Sistema de cultura de tecidos/órgãos que possam manter e contribuir para o crescimento dos objetos vivos impressos.

3.3 InVesalius: *software* livre de imagens médicas

Segundo Amorim *et al.* (2011), o Centro de Tecnologia da Informação Renato Archer - CTI, com o objetivo de produção de modelos físicos para auxiliar a saúde em planejamento cirúrgico, iniciou o desenvolvimento do *software* InVesalius, que atualmente está na sua terceira versão e possui uma comunidade com mais de 4833

membros, espalhados em 71 países, e todo o seu desenvolvimento está centralizado no portal www.softwarepublico.gov.br.

O *software* foi desenvolvido na linguagem de programação Python e utiliza o paradigma da orientação a objeto em quase sua totalidade.

Com esse *software*, é possível ler arquivos em formato *DICOM* ou *Analyze*. Após a leitura desses arquivos, as imagens são convertidas em uma matriz com três dimensões e os dados são mantidos em uma *memmap* em arquivo em disco e mapeada em memória RAM por meio da chamada de sistema *mmap*, comum a vários sistemas operacionais.

É possível a navegação nas fatias das imagens do exame através das orientações axial, sagital e coronal e também a reconstrução tridimensional da imagem.

Basicamente, o *software* é dividido em quatro funcionalidades principais:

- Segmentação de Imagens - Segmentação *threshold* e manual. Na técnica de *threshold*, apenas os *voxels* com valores entre um mínimo e um máximo são selecionados. A segmentação manual é uma adição a técnica por *threshold*, que possibilita selecionar ou eliminar, interativamente, *voxels* de interesse do usuário não foram selecionados pela técnica de *threshold*.
- Superfície 3D - Após o processo de segmentação da região de interesse, o usuário tem a opção de reconstrução 3D, que irá gerar uma superfície poligonal, constituída geralmente por triângulos, que poderá ser impressa fisicamente através de técnicas de prototipagem rápida e ser utilizada posteriormente em planejamento cirúrgico, por odontologistas e no ensino principalmente de anatomia;
- Visualização volumétrica - Outro método de visualização 3D implementado no *software* é o volume *rendering*, que permite visualizações mais realistas;
- Medidas - O InVesalius apresenta as ferramentas de medidas linear e angular, ambas disponíveis tanto nas fatias 2D quanto na reconstrução em 3D.

A Figura 3-2 a seguir demonstra a tela do aplicativo InVesalius onde é possível observar a representação 3D de um crânio humano exibido nas visões: Axial, Sagital, Coronal e Volumétrica.

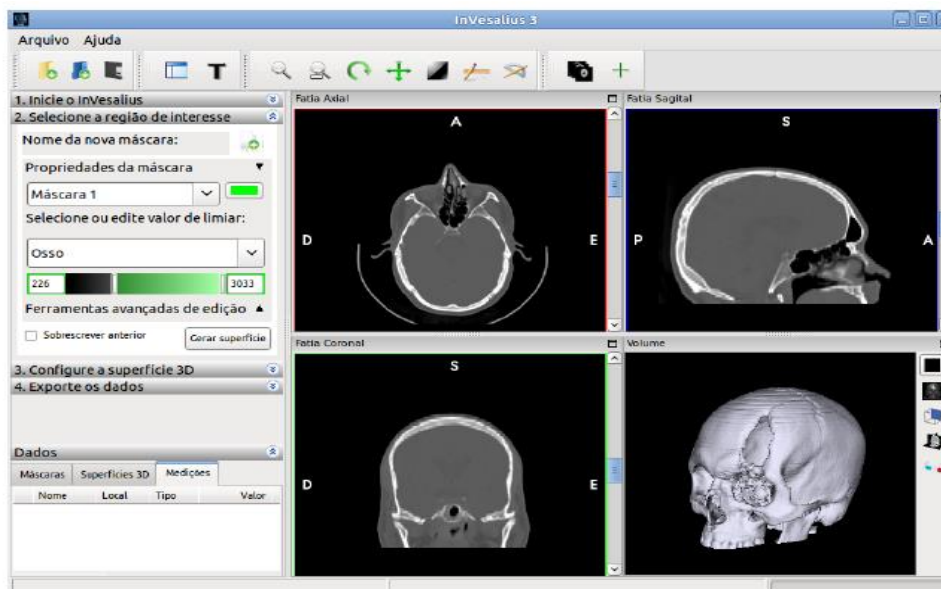


Figura 3-2 - Software InVesalius

Fonte: Amorim *et al.* (2011)

3.4 State of the art and challenges in bioprinting technologies, contribution of the 3D bioprinting in Tissue

Segundo Fermeiro, Calado e Correia (2015), o rápido crescimento da população mundial e o aumento da expectativa de vida humana tem levado a um aumento na demanda de órgãos para transplante. Na busca de alternativas para superar esta carência, as pesquisas relacionadas a Engenharia de Tecidos têm como objetivo atingir uma produção em massa através de tecnologias como a Bioimpressão a fim de garantir a produção de tecido viável para a implantação.

Ainda segundo Fermeiro, Calado e Correia (2015), existem muitas abordagens diferentes no campo da engenharia de tecidos, no entanto a maioria deles incide sobre a associação de células com moléculas de sinalização e *scaffolds*, a fim de promover a ligação de células, a distribuição e a diferenciação para conduzir, finalmente, a formação de um novo tecido. Sendo assim o *Design de Scaffolds* é um passo muito

importante, porém, para alcançar os melhores resultados vários parâmetros devem ser considerados tais como:

- O biomaterial ou biomateriais utilizados nos *scaffolds* devem possuir algumas características de acordo com o tecido a ser substituído, tais como a resistência, elasticidade, resiliência, composição química, biocompatibilidade, entre outros;
- A forma 3D do *scaffold* deve promover uma adesão e colonização celular homogênea. Para permitir isso, poros são criados em biomateriais para permitir a migração de células. Para criar uma semelhança com a matriz extracelular as superfícies dos *scaffolds* podem ser cobertas com resíduos de proteínas que as células podem reconhecer e aderirem;
- Além disso, a montagem correta das células no tecido novo deve ser promovida pelo *scaffold*. Embora a organização celular seja importante para todos os tecidos, existem alguns tecidos que isso é fundamental para o seu funcionamento ideal, tecidos como os tendões e músculos precisam dessa organização e orientação celular específica, sem as quais as suas funções podem falhar;
- A taxa de biodegradação é outra característica importante que o *scaffold* deve contemplar. Em um cenário ideal o biomaterial tem que ser degradado na mesma velocidade que o novo tecido é formado. Se o biomaterial se degrada mais rápido do que o novo tecido é formado, as características de construções fortes desaparecer e a função do tecido pode ser perdida. Se o biomaterial degrada mais lentamente do que o novo tecido é formado, as células não serão capazes de proliferar-se, assim, conduzindo a uma malformação do tecido.

3.4.1 Bioimpressão

De acordo com Fermeiro, Calado e Correia (2015), como o próprio nome já diz, bioimpressão é a impressão de materiais biológicos com o uso de sistemas de prototipagem rápida que comumente usamos. Este processo de manufatura aditiva assistida por computador permite que a deposição de células em *scaffolds* à base de hidrogel para construções tridimensionais que poderão ser utilizados na engenharia

de tecidos. Em oposição ao resto das abordagens de engenharia de tecidos, nesta técnica as células e o resto dos biomateriais podem ser colocados no local desejado com grande precisão controlado. Sua ideia fundamental é a criação de uma célula de tecidos através de células na sua posição natural, para melhor se parecer com o tecido nativo, onde serão necessárias as seguintes qualidades: Prototipagem Rápida, Alta Resolução, Alta Precisão e Controle Computadorizado.

O resultado da impressão é em última instância, uma construção pronta para substituir o tecido danificado no paciente. A construção pode ser feita, ou, idealmente, deve ser feita, em uma única peça de formato 3D em uma única impressão, no entanto, devido a algumas limitações, a maioria das pesquisas se concentram na construção através do modo camada por camada. Após a impressão das camadas essas podem ser dispostas em conjunto para criar um tecido mais espesso (FERMEIRO; CALADO; CORREIA, 2015).

3.5 Considerações finais

Este capítulo apresentou trabalhos relacionados a definição de parâmetros, técnicas necessárias para os processos de biomodelagem CAD.

Conforme descrito anteriormente pelos autores Amorim *et al.* (2011), o *software* InVesalius tem por objetivo a produção de modelos físicos utilizados em atividades planejamento cirúrgico pois possibilita a impressão de modelos sólidos. Para a impressão 3D de células ou órgãos ainda são necessárias outras informações além das contidas nesse modelo.

Essas informações poderão ser adquiridas, conforme descrito pelos autores Sun *et al.* (2005), através de um modelo bioblueprint que contém a bioinformação necessária para a impressão a impressão 3D de células e órgãos.

Estes dois trabalhos fornecem informações importantes relacionadas tanto para a geração de um modelo 3D a partir de imagens de exames médicos como também informações relacionadas a bioimpressão de tecidos vivos.

O modelo computacional apresentado nesse trabalho pretende utilizar essas informações para descrever um projeto de bioimpressão (bioblueprint).

Os detalhes desse modelo serão descritos no próximo capítulo.

Capítulo 4

DESCRIÇÃO DE PROJETOS PARA BIOIMPRESSÃO

4.1 Considerações iniciais

A produção de um projeto de bioimpressão (biob Blueprint), decorre das definições de características geométricas e morfológicas do tecido a ser bioimpresso.

Este capítulo tem como propósito apresentar um modelo computacional que permite a descrição dessas características do tecido a ser produzido de modo a auxiliar na construção de um *framework* de descrição de projetos para bioimpressão de biosistemas por intermédio de modelos no formato “.STL” (*stereolithography*).

4.2 Definição do Modelo computacional de descrição de Projetos para impressão de Biosistemas (MPB)

Para a definição do modelo proposto, serão elencadas a seguir algumas características necessárias para a biofabricação de um tecido decorrente de estudos relacionados ao estado da arte de biofabricação.

Segundo Ozbolat e Yin Yu (2013), para a biofabricação de um órgão funcional personalizado, é necessário percorrer o seguinte caminho:

1. Criar um projeto de modelagem de um órgão, com sua arquitetura vascular;

2. Gerar um plano de processos para bioimpressão;
3. Isolar células tronco;
4. Diferenciar células tronco de células específicas do órgão;
5. Preparar e carregar células específicas do órgão e das células dos vasos sanguíneos, assim como seu meio de suporte;
6. Processar a bioimpressão seguido por sua organogênese (terceira fase do desenvolvimento embrionário) em um biorreator para a transplantação.

Já, de acordo com Sun *et al.* (2005), as informações necessárias para esse modelo são:

1. Descrição da anatomia, da geometria e da arquitetura interna do órgão, bem como sua geometria tecidual individual e a distinção de limite interno do órgão;
2. Definição de uma rede vascular e da topologia 3D do órgão;
3. Fornecimento de uma base de dados necessária para a geometria do órgão, a heterogeneidade e a rede vascular associada, que poderá ser utilizada para a geração de trajetórias utilizadas na impressão 3D das células que irão compor o órgão.

Essas informações necessárias para a bioimpressão serão inseridas nas fases de biofabricação apresentadas na próxima seção, onde será definido o contexto do modelo proposto nessa pesquisa (MPB).

4.2.1 Contexto do MPB nas etapas de biofabricação

Para definição do biomodelo proposto nessa pesquisa, serão utilizadas como base as fases para a biofabricação definidas por Mironov, Kasyanov e Markwald (2011). Conforme apresentado na Figura 4-1, as fases propostas por Mironov, Kasyanov e Markwald (2011) foram complementadas para melhor definir o contexto de aplicação do Modelo computacional de descrição de Projetos para impressão de Biosistemas (MPB).

Como se pode observar na Figura 4-1, o MPB complementa as atividades realizadas na fase de Pré-processamento e *Design* (Fase 1), através da divisão do modelo em fatias (camadas) e acréscimo de parâmetros específicos de bioimpressão por especialistas na área. Além disso, tanto as informações geométricas quanto os

parâmetros específicos do biomodelo serão consolidados e poderão ser aplicados em uma fase adicional de Simulação Virtual (Fase 2) às fases propostas por Mironov, Kasyanov e Markwald (2011), antes da realização da fase de Processamento e Bioimpressão (Fase 3) seguida pela fase de Pós-processamento e Maturação (Fase 4).

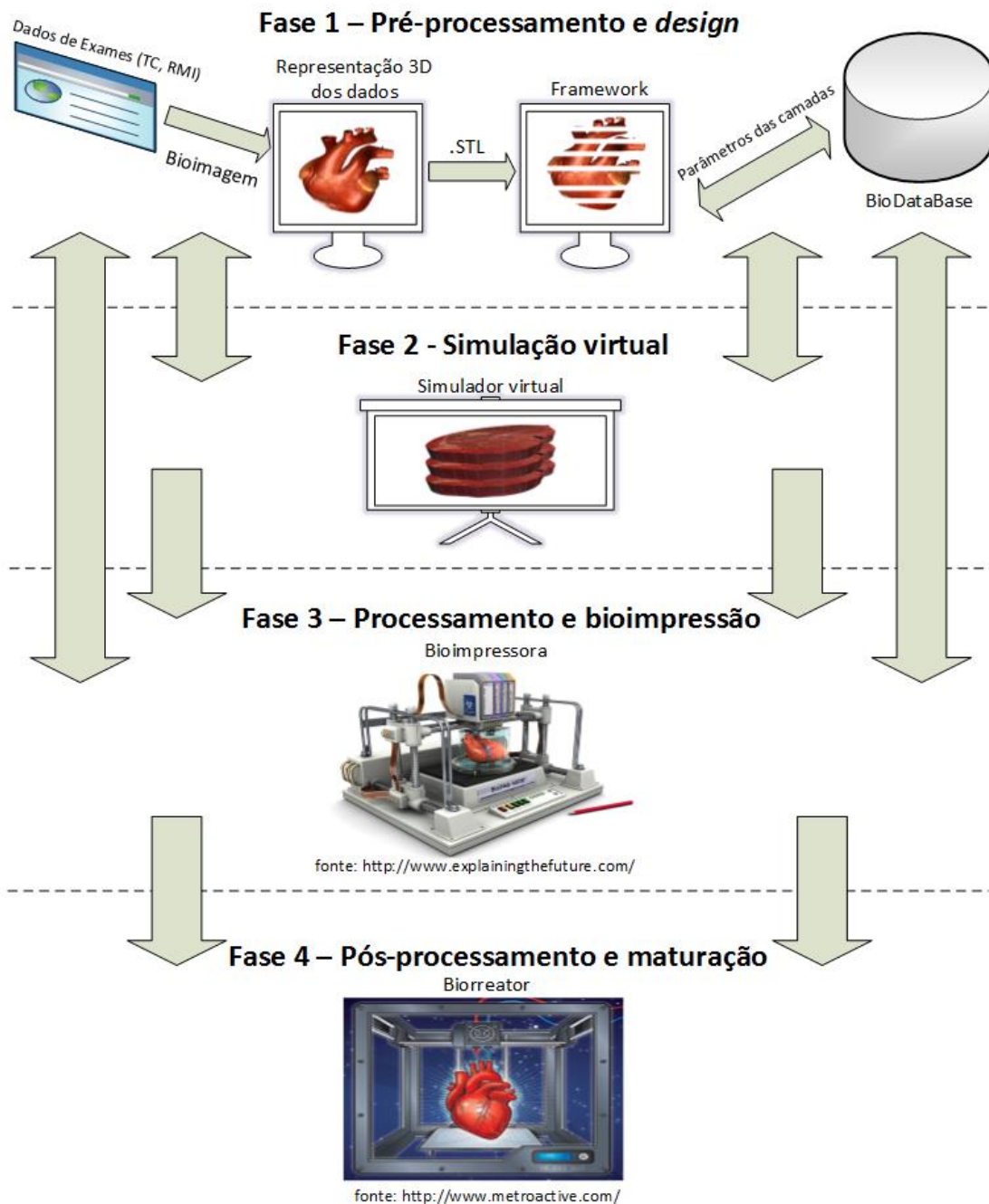


Figura 4-1 - Fases da biofabricação utilizadas para proposta do modelo

Fonte: Elaborado pelo Autor

Complementando a explicação anterior, além da definição das etapas necessárias para a biofabricação de um tecido vivo ou órgão, também é necessária a definição detalhada de suas informações. Essas informações irão compor o biomodelo que será utilizado na criação de um projeto de bioimpressão também conhecido como *bioblueprint* que será produzido pelo *framework* proposto nessa pesquisa e já ilustrado na Fase 1 da Figura 4-1.

As próximas subseções irão detalhar as Fases 1 e 2 apresentadas na Figura 4-1 por serem aquelas que estão diretamente relacionadas com o contexto dessa pesquisa.

4.2.1.1 Fase 1 - Pré-processamento e design

Nesta fase, ocorre o início do processo de biofabricação. Esse processo começa com a utilização de dados para a geração do biomodelo que podem ser adquiridos de imagens dos exames médicos, tanto imagens de exames de ressonância magnética quanto imagens de tomografia computadorizada.

De acordo com Amorim *et al.* (2011), essas imagens seguem o padrão DICOM (*Digital Imaging and Communication in Medicine*).

Segundo Pianykh (2012), DICOM representa anos de esforço para criar um padrão universal para imagens médicas digitais, pois fornece todas as ferramentas necessárias para: o diagnóstico, a representação precisa e o processamento de dados dessas imagens. Além disso, DICOM não é apenas uma imagem ou formato de arquivo, é um protocolo de transferência de dados, armazenamento e visualização abrangente, construído e projetado para cobrir todos os aspectos funcionais da medicina contemporânea.

A tomografia computadorizada, segundo Musial (2010), é uma técnica utilizada para reconstruir imagens de partes internas dos objetos em estudo, apresentando imagens de seções internas, e é superior às imagens de uma radiografia convencional. Foi a primeira técnica não invasiva a revelar imagens anatômicas sem sobreposição. Para a utilização dessa técnica, são necessários uma máquina para coletar os dados e um computador para o armazenamento e o processamento dos dados adquiridos. Um algoritmo de processamento de imagens será utilizado para processar os dados e gerar a imagem de cada seção transversal. As imagens de cada seção transversal são utilizadas para a construção de um modelo 3D. Esse modelo

3D possui informações referentes à estrutura do órgão em questão, que poderão ser manipuladas e visualizadas através de um *software* CAD.

Segundo Sun (2005), infelizmente, a conversão direta dos dados de imagens médicas em seu modelo 3D não é uma tarefa simples. Nos últimos anos, alguns programas comerciais, por exemplo: SurgiCAD por Integraph ISS (EUA), Med-Link por Dynamic Computer Resources (EUA) e Mimic e MedCAD por Materialise (Bélgica), foram desenvolvidos e utilizados para a construção de um modelo baseado em CAD a partir de imagens médicas.

Ainda de acordo com Sun (2005), nenhum desses programas tem sido eficiente e amplamente adotado pela comunidade biomédica e na engenharia de tecidos, devido à complexidade inerente das estruturas anatômicas do tecido. Métodos eficazes para a conversão de dados de TC (Tomografia Computadorizada) em CAD visando a geração de modelos sólidos ainda precisam ser desenvolvidos.

Para a biofabricação de um tecido vivo ou órgão, serão necessárias outras informações, conforme descrito no início deste capítulo.

O MPB proposto nesta pesquisa visa permitir que o detalhamento das informações seja feito camada a camada e que essas informações sejam armazenadas em um banco dados (BioDatabase).

Para cada camada desse tecido vivo ou órgão, serão armazenadas suas informações específicas (parâmetros para bioimpressão), por intermédio de um *framework* também desenvolvido nesta pesquisa e que será detalhado ao decorrer deste capítulo.

Segundo Sun (2009), um bioblueprint é obtido da compilação dos dados de imagem médica (adquiridos a partir do domínio público e/ou específicas do paciente por intermédio de exames TC/RMI), a fim de se reproduzir a anatomia de órgãos/tecidos, incluindo a morfologia interna e externa detalhada, a geometria, a vascularização e identificação de tecido e os dados referentes à anatomia explicitamente descrita pelos limites fechados e por sua topologia.

Adicionalmente ainda segundo Sun (2009), esse bioblueprint deverá ser construído em todas as três escalas de organização:

1. A dimensão do órgão como um todo: de entrada e de saída da vasculatura do órgão e condutas, as ligações para o sistema nervoso e a compatibilidade anatômica com o hospedeiro prospectivo;

2. A dimensão do tecido, ou subórgão: o domínio volumétrico destinado deve ser semeado com o tipo apropriado de células nas áreas corretas, e deve-se considerar a forma como os tipos de células irão interagir umas com as outras;
3. A escala no nível celular: a seleção do próprio material de *scaffold* e a repartição do biomodelo em pequenas partes permitem a seleção local para o material de *scaffold*.

Ao final desta etapa, teremos o projeto do biomodelo (MPB), que será descrito pelo *framework* através da linguagem .XML em conjunto com o modelo no formato “.STL” utilizado com entrada desse projeto.

Esse bioprojeto poderá ser utilizado para a sua bioimpressão ou, utilizando recursos de realidade virtual para a simulação virtual dessa bioimpressão.

4.2.1.2 Fase 2 – Simulação virtual

A simulação virtual é uma fase adicional às fases definidas por Mironov, Kasyanov e Markwald (2011) que foi inserida entre a Fase 1 e a Fase 2, com o intuito de poupar recursos utilizados em um processo de bioimpressão. Uma vez que essa simulação for realizada, é possível a identificação de prováveis deficiências ou ajustes de projeto e, conseqüentemente, a aplicação de correções com o intuito de tornar o bioprojeto apto para a impressão.

Além disso, recursos relacionados ao tempo investido no processo de impressão também serão poupados uma vez que esses ajustes forem detectados antes de sua impressão.

Outrossim, existe a possibilidade da realização de experimentos virtuais com a utilização de diferentes recursos de biotinta visando atingir o melhor resultado sem a necessidade de utilização de recursos físicos.

Por fim, outro recurso bastante utilizado em simulações virtuais que poderá ser aplicado nesse caso, é sua utilização como ferramenta didática para a realização de treinamentos relacionados aos processos de bioimpressão. Esse tipo de recurso permite ainda que alunos possam acompanhar um experimento de forma remota.

O MPB tem como saída um arquivo que poderá ser utilizado como entrada nesse processo de simulação virtual.

Como é possível observar na estrutura acima, o MPB necessita de um modelo 3D que será utilizado como base para a especificação de um bioprojeto. Esse modelo poderá ser adquirido através de dados de exames médicos. Esses dados de exames médicos permitem a criação de uma representação 3D referente a estrutura externa do biosistema em questão.

As informações referentes a anatomia e morfologia deverão ser especificadas e incluídas no projeto.

O modelo 3D passa por uma divisão em camadas ou fatias de tamanho específico de forma a possibilitar um melhor detalhamento das informações pertinentes ao projeto do biosistema que será fabricado.

Esse detalhamento de informações será realizado através da definição de propriedades específicas de camada em questão.

A definição da quantidade de camadas, a espessura de cada camada e as propriedades deverão ser detalhadas por intermédio de um especialista ou equipe de bioimpressão do tecido ou órgão que se deseja biofabricar. Ou seja, o MPB permite uma maneira de detalhamento de informações necessárias para um projeto de biofabricação de um tecido vivo ou órgão por intermédio de especialistas na área de bioimpressão.

Dependendo do biosistema que será produzido se faz necessário a segmentação das camadas. Essa segmentação consiste em um detalhamento de regiões específicas dentro de uma camada, sendo assim, propriedades distintas poderão ser atribuídas dentro de uma mesma camada conforme ilustrado na Figura 4-3.

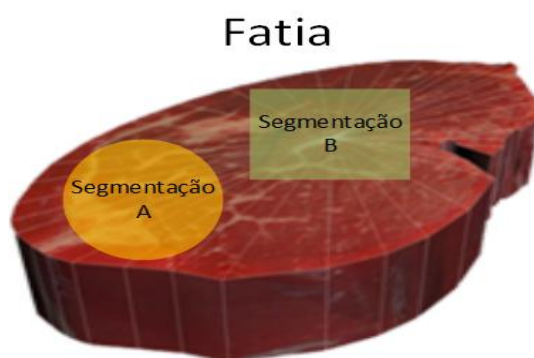


Figura 4-3 - Segmentação de Fatias

Fonte: Elaborado pelo Autor

Ao final da etapa de especificação das propriedades, essas propriedades em conjunto com as informações da anatomia e morfologia serão armazenadas em um banco de dados denominado BioDataBase possibilitando assim que um bioprojeto (*bioblueprint*) seja criado.

Vale destacar que em determinados biosistemas existe a necessidade de especificação de um projeto de vascularização e também a necessidade de utilização de projetos *scaffolds*.

Tanto os projetos de vascularização como os projetos de *scaffolds* poderão utilizar o MPB para descrição de suas especificações. Ou seja, de forma semelhante a um projeto de um biosistema, um projeto de vascularização e um projeto de *scaffolds* poderão ser criados utilizando a metodologia que será descrita nas etapas a seguir:

- **Criação ou importação de um modelo 3D:** conforme já discutido anteriormente, o MPB propõe que o detalhamento de um projeto de bioimpressão comece a partir de um modelo representativo do biosistema que se pretende biofabricar, sendo assim, para a representação de uma arquitetura de rede vascular ou projeto de *scaffolds*, é necessário que exista um modelo 3D que o represente. Esse modelo 3D, assim como no caso de um biosistema, poderá ser modelado a partir de uma ferramenta CAD, ou então, adquirido e gerado a partir de dados de exames médicos;
- **Divisão do modelo em camadas:** essa etapa deverá ser executada após a aquisição do modelo 3D, durante essa etapa um especialista ou uma equipe em bioimpressão, deverá definir a forma como esse modelo 3D será dividido, informando a quantidade de fatias e a espessura de cada uma delas. Essa idéia de divisão em camadas vai ao encontro com a tecnologia de manufatura aditiva, camada a camada, que poderá ser utilizada na impressão dessa rede vascular ou projeto de *scaffold*;
- **Definição de propriedades das camadas:** a etapa de definição de propriedades ocorre após a definição e divisão do modelo 3D em camadas, durante essa etapa de definição de propriedades, o especialista ou a equipe de bioimpressão, irão definir parâmetros ou informações necessárias para cada camada. Sendo assim, cada camada ou fatia deverá possuir um conjunto de parâmetros ou

informações que seja capaz de representar sua morfologia e / ou anatomia interna;

- **Criação de segmentações das camadas:** em alguns de projetos mais complexos, apenas a divisão em fatias ou camadas não é suficiente, para suprir essa necessidade, o MPB propõe nessa etapa uma segunda divisão, porém essa deverá ocorrer dentro de cada fatia ou camada definida no projeto. Essa divisão é denominada segmentação, tendo em vista suprir a necessidade de um detalhamento aprofundado de características referentes em regiões específicas de cada camada. Assim como ocorre com a divisão do modelo 3D em camadas e na etapa de definição de propriedades, a criação e definição das áreas de segmentação, deverão ser definidas por um especialista ou equipe de bioimpressão;
- **Definição de propriedades das segmentações:** semelhante a etapa de definição de propriedades das camadas, a definição de propriedades das segmentações ocorre após a definição e divisão das camadas em segmentações, durante essa etapa de definição de propriedades, o especialista ou a equipe de bioimpressão, irão definir parâmetros ou informações necessárias para cada segmentação definida. Sendo assim, cada segmentação deverá possuir um conjunto de parâmetros ou informações que seja capaz de representar sua morfologia e / ou anatomia interna.

Ao final da criação e configuração de um projeto para bioimpressão, teremos em alguns casos de biosistemas mais complexos, 3 projetos:

- **Projeto do biosistema:** projeto que deverá conter toda a configuração do biosistema que se pretende biofabricar;
- **Projeto da arquitetura da rede vascular:** projeto que deverá conter toda a configuração da rede vascular do biosistema em questão;
- **Projeto de *scaffolds*:** projeto que deverá conter toda a configuração de suportes de apoio que serão utilizadas no processo de impressão do biosistema.

Esses projetos deverão ser integrados de forma que possa garantir a impressão do biosistema como um todo.

Sendo assim, o MPB, estabelece uma metodologia de configuração e representação de um bioprojeto através da leitura de um modelo 3D e de sua bioespecificação por intermédio de um especialista ou equipe da área de bioimpressão.

Essa bioespecificação levará em consideração os seguintes aspectos:

- **Geometria:** dados referentes a forma, quantidade de camadas, tamanho de cada camada, características volumétricas e outras informações definidas pelo especialista em bioimpressão;
- **Propriedades:** dados referentes aos tipos de células, densidade, posicionamento celular, meio de armazenamento, temperatura e outras propriedades definidas pelo especialista em bioimpressão;
- **Projeto de rede vascular:** dados referentes a rede vascular necessário para o biosistema;
- **Projeto de Scaffold:** dados referentes aos suportes necessários a fabricação do biosistema.

4.4 Considerações Finais

O MPB propõe um caminho a ser percorrido para a elaboração de um bioprojeto. Esse caminho será utilizado para a elaboração de um *Framework* para definição bioprojetos apresentado no próximo capítulo.

Capítulo 5

FRAMEWORK PARA APLICAÇÃO DO MPB

5.1 Considerações iniciais

Essa seção tem por objetivo descrever o processo de desenvolvimento do *Framework*, baseado no Modelo para Bioimpressão (MPB) apresentado no capítulo 4, destacando as tecnologias e linguagens utilizadas.

Além disso, é demonstrado sua utilização no que diz respeito a criação e exportação de um projeto “.MPB”.

5.2 Modelagem do *Framework*

Este *framework* concebido nessa pesquisa, nesta primeira versão, necessita de um arquivo “.STL” como entrada. Todo o detalhamento das informações é baseado nesse arquivo. Esse arquivo “.STL” poderá ser obtido através de imagens médicas por intermédio do *software* InVesalius ou através de um *software* CAD.

Para formalização do *framework* desenvolvido são utilizados alguns diagramas da Linguagem de Modelagem Unificada (UML) por questões de padronização e clareza durante os processos envolvidos nas etapas de modelagem de projetos para bioimpressão (OMG, 2015).

Na Figura 5-1 apresenta-se o Diagrama de Casos de Uso da UML utilizado para descrever as principais funcionalidades propostas para o *framework* concebido

com base no MPB. Além disso, nessa figura também se apresenta os principais Atores que poderão interagir com o *framework* através da leitura ou inserção de informações para criação do projeto de bioimpressão.

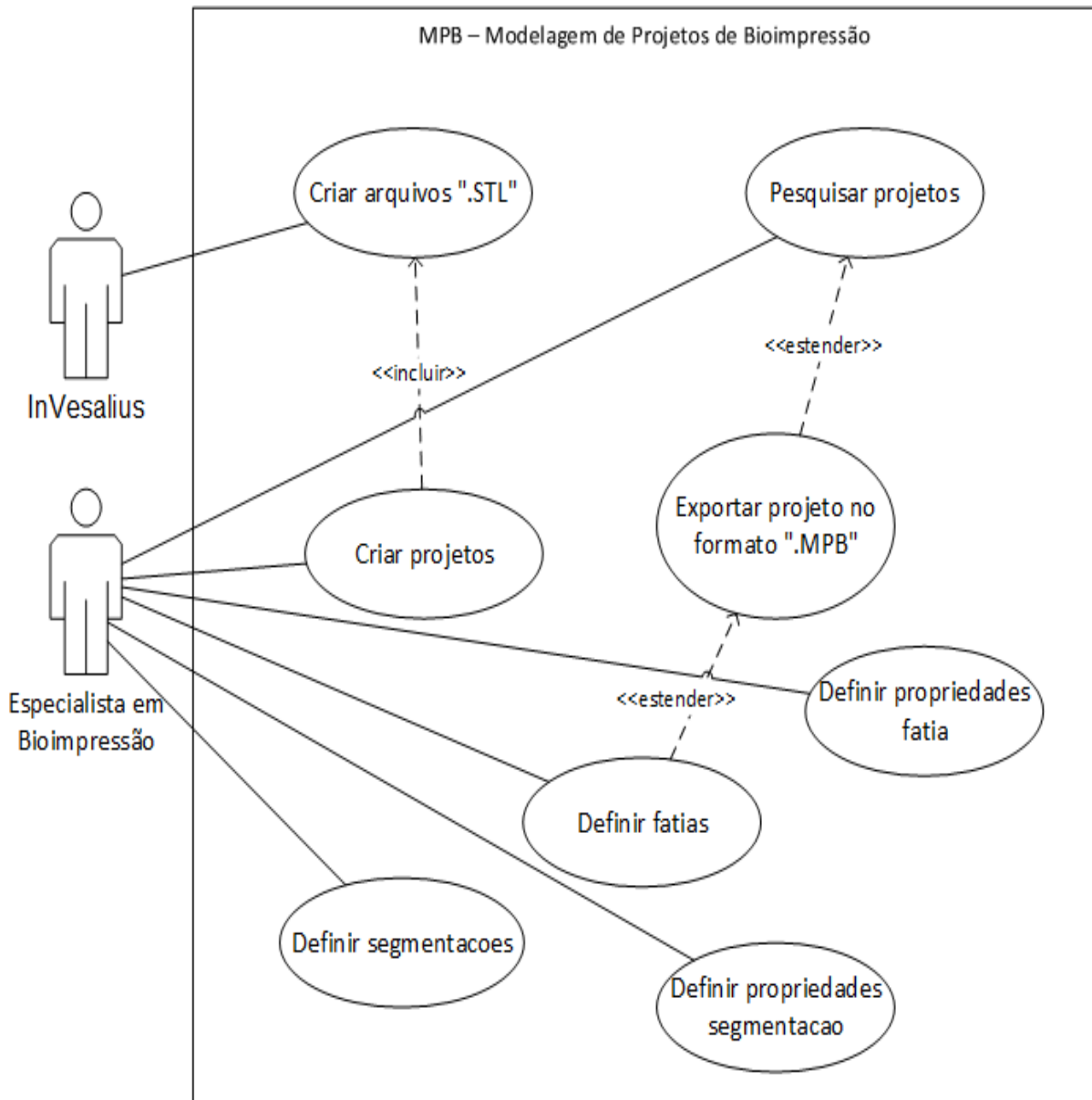


Figura 5-1 - Diagrama de Caso de Uso visão geral do *framework*

Fonte: Elaborado pelo Autor

A Tabela 5-1 apresenta uma breve descrição dos principais Atores que interagem com o *framework* proposto.

Ator	Descrição
InVesalius	Software utilizado para criação de arquivos no formato “.STL”
Especialista em Bioimpressão	Usuário especialista em descrever os parâmetros necessários para a configuração de um bioprojeto

Tabela 5-1 - Descrição dos Atores que interagem com o *framework*

Fonte: Elaborado pelo Autor

A Tabela 5-2 apresenta uma breve descrição das principais funcionalidades desenvolvidas no *framework* proposto com base na descrição do MPB.

Caso de Uso	Descrição
Criar arquivos “.STL”	Este Caso de Uso engloba as atividades relacionadas a geração dos arquivos no formato “.STL”. Atualmente esse processo é realizado pelo <i>software</i> InVesalius
Criar projetos	Este Caso de Uso diz respeito as atividades relacionadas a criação de um projeto através do <i>framework</i> proposto
Definir fatias	Este Caso de Uso está relacionado as atividades realizados pelo <i>Framework</i> de divisão do modelo 3D em fatias de acordo com as necessidades do projeto
Definir propriedades de fatias	Este Caso de Uso descreve as atividades de criação de parâmetros para cada fatia de acordo com as necessidades do projeto
Definir segmentações	Este Caso de Uso está relacionado as atividades realizados pelo <i>Framework</i> de divisão das fatias em segmentações de acordo com as necessidades do projeto
Definir propriedades de segmentações	Este Caso de Uso descreve as atividades de criação de parâmetros para cada segmentação de acordo com as necessidades do projeto
Pesquisar projetos	Este Caso de Uso está relacionado as consultas na base dados de projetos criados anteriormente

Exportar projeto no formato “.MPB”	Este Caso de Uso descreve as atividades de exportação dos projetos para o formato “.MPB”
------------------------------------	--

Tabela 5-2 - Descrição das funcionalidades/Casos de Uso do framework

Fonte: Elaborado pelo Autor

O desenvolvimento do *framework* foi concebido através do paradigma da Orientação a Objetos e baseado no MPB. Sendo assim, torna-se necessário elaborar o diagrama de classes para representar as principais abstrações tratadas pelo *framework* desenvolvido. Este diagrama de classes da UML está apresentado na Figura 5-2.

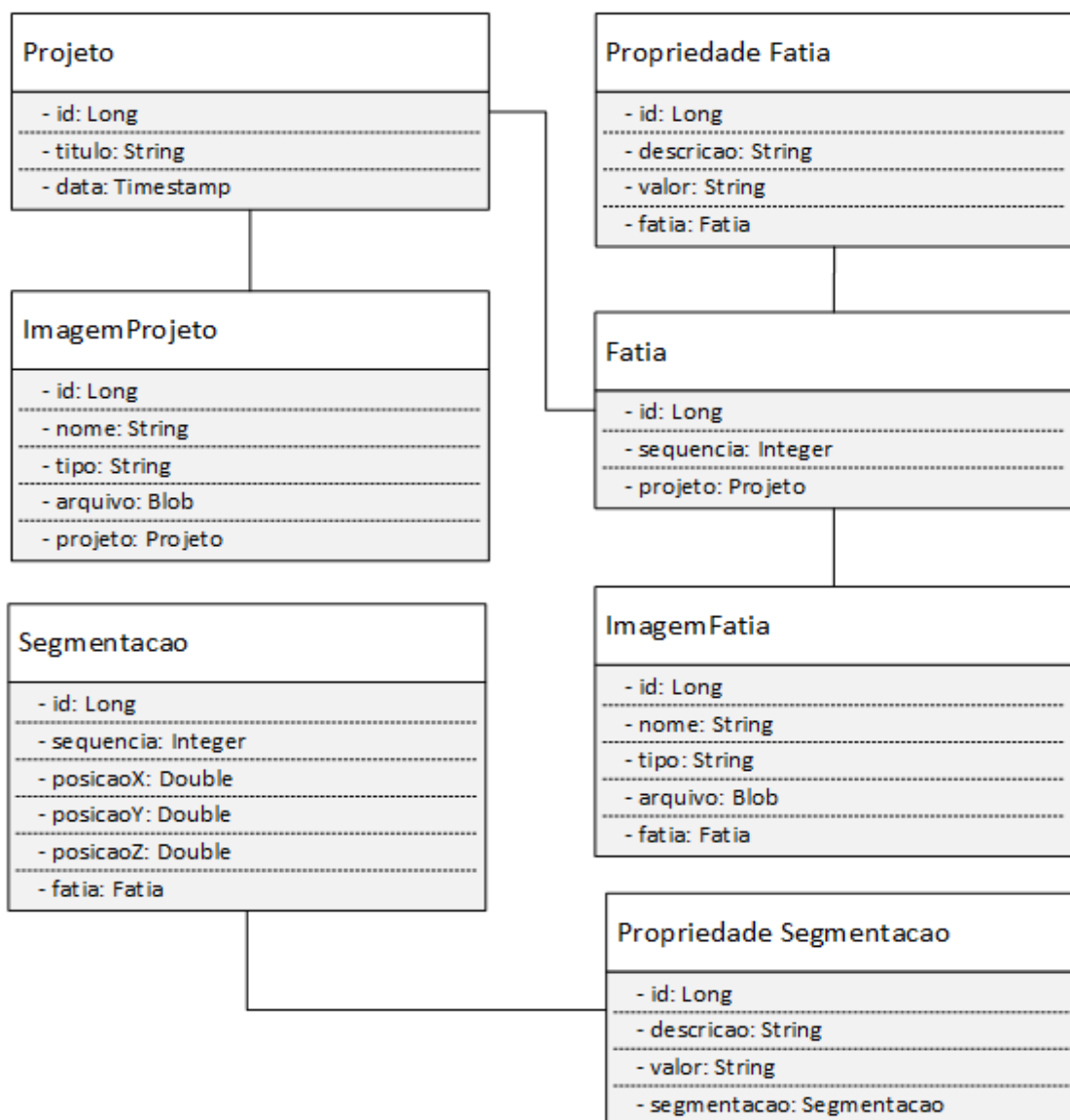


Figura 5-2 - Diagrama de Classes do framework proposto

Fonte: Elaborado pelo Autor

Conforme já descrito no MPB, se faz necessário a utilização de um banco de dados para armazenamento das informações de bioimpressão (BioDataBase). Por esse motivo, para elaboração desse *framework* deve-se realizar a modelagem/desenvolvimento desse banco de dados. Figura 5-3 apresenta o Modelo Relacional do BioDataBase para ser utilizado pelo *framework* proposto.

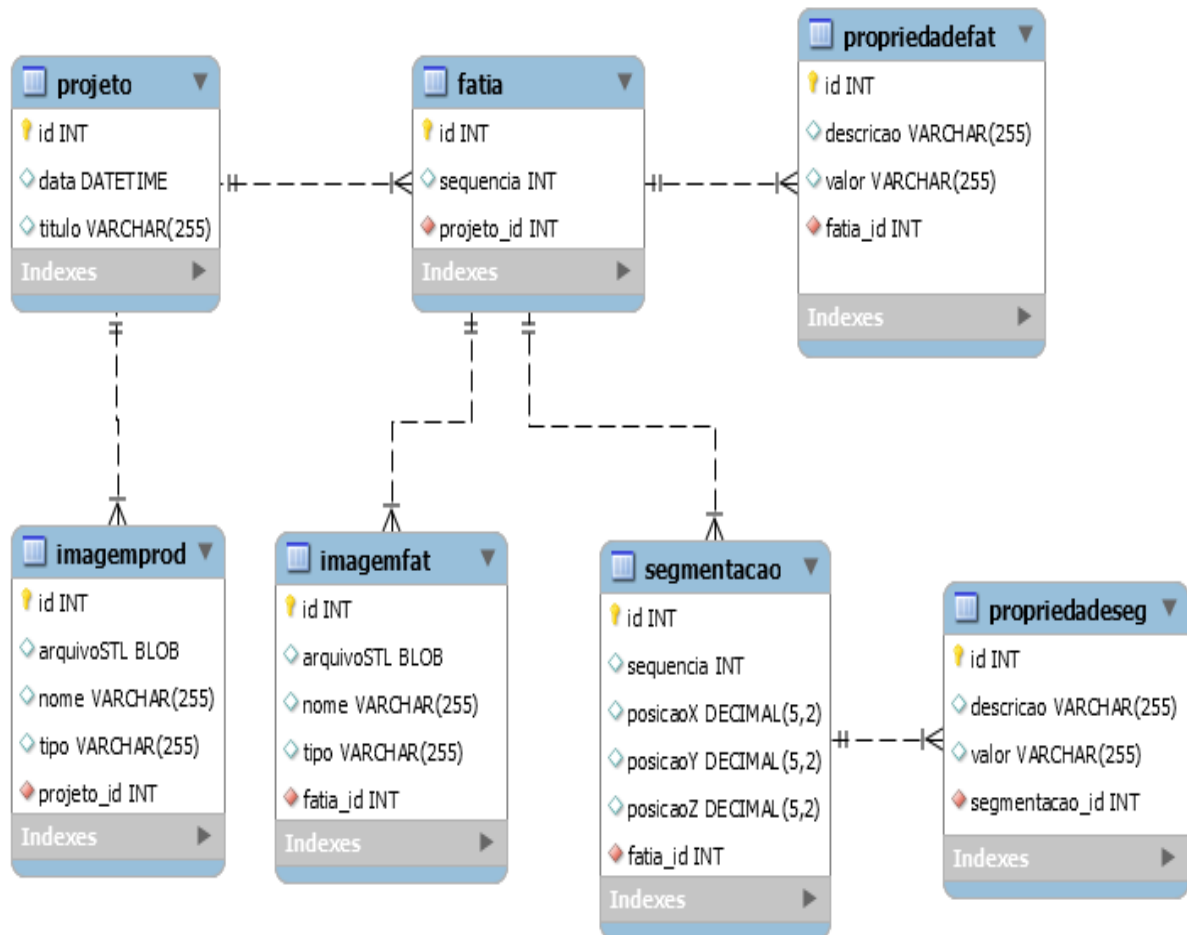


Figura 5-3 - Modelo Relacional do BioDataBase

Fonte: Elaborado pelo Autor

Finalmente, o *framework* desenvolvido utiliza a compilação do VTK (*Visual Tool Kit*) 5.8.0 para a representação dos dados, a linguagem Java (Oracle Technology Network; 2015) para camada de interação com o usuário e acesso ao banco de dados. Vale destacar que essas tecnologias foram utilizadas para a implementação dos Casos de Uso destacados na Figura 5-1.

As tecnologias utilizadas para a implementação e utilização do BioDataBase mostrado na Figura 5-3 foram o Java DB Embedded (Oracle Technology Network; 2015) e o *framework* de persistência de dados Hibernate (Hibernate; 2015).

As próximas subseções mostraram em detalhes os principais processos envolvidos para a criação e exportação de um projeto para bioimpressão.

5.3 Descrição da Arquitetura do *Framework*

Essa seção trata da arquitetura utilizada para o desenvolvimento do *framework* para a aplicação do MPB. A Figura 5-4 ilustra de uma forma geral essa arquitetura que será descrita na sequência.

Representação 3D dos Dados de Exames médicos

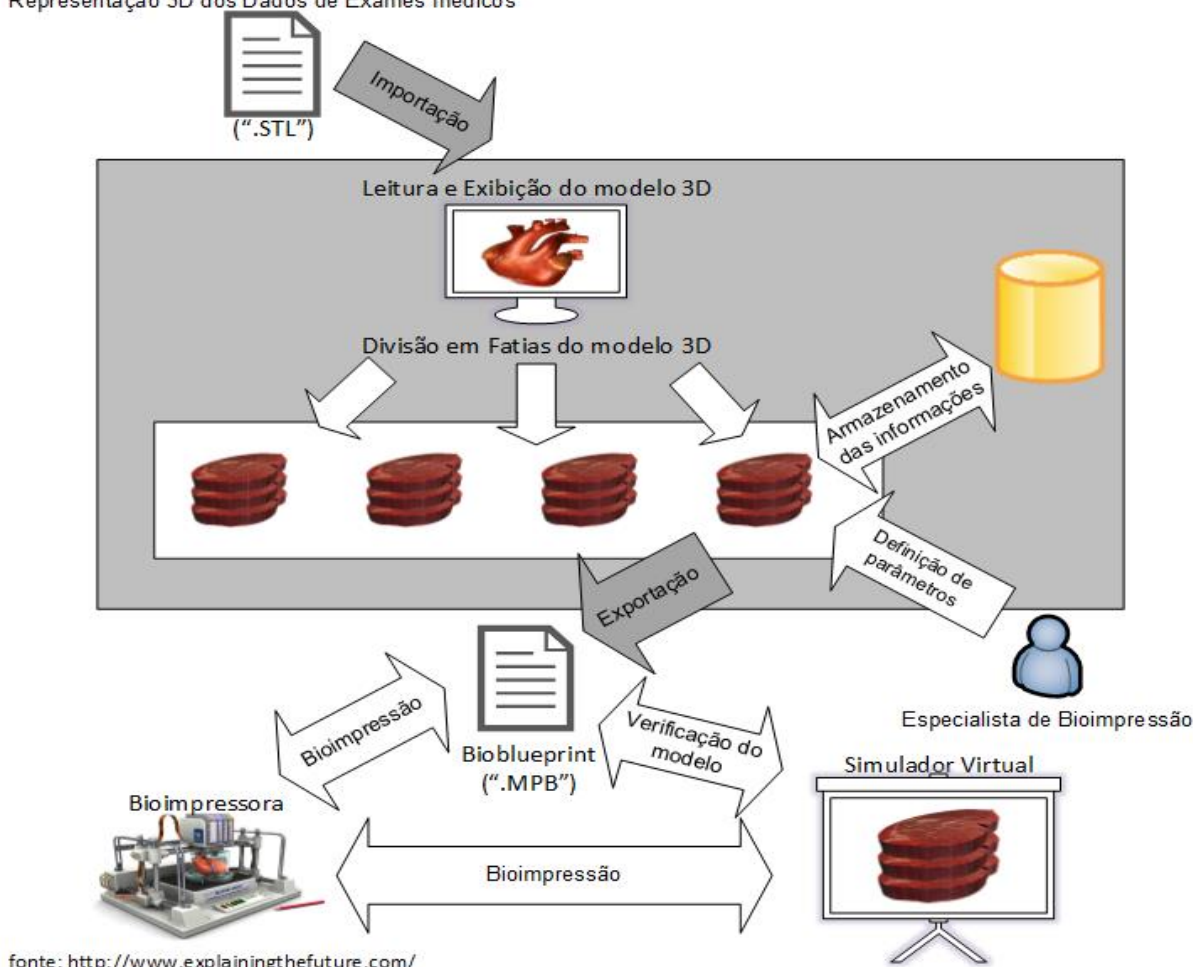


Figura 5-4 - Arquitetura do *Framework*

Fonte: Elaborado pelo Autor

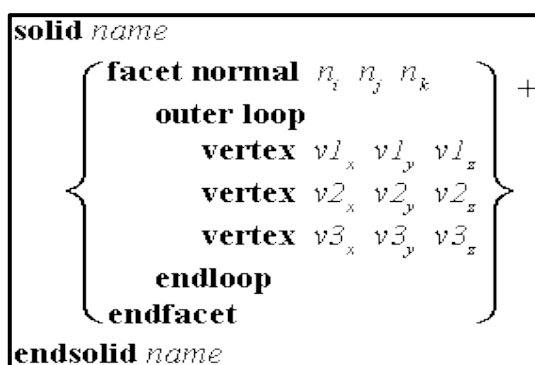
Para uma melhor explicação da arquitetura do *Framework* serão definidas as etapas de Alimentação do *Framework*, Divisão e Detalhamento do Biomodelo e Saída do *Framework* descritas nas subseções a seguir

5.3.1 Alimentação do *Framework*

O *Framework* necessita de um arquivo no formato “.STL” como entrada. Sendo assim, para um melhor entendimento, serão descritas a seguir algumas características desse arquivo.

Um arquivo no formato “.STL” é uma representação triangular de uma geometria de superfície 3D. Essa superfície é dividida de forma lógica em uma série de triângulos denominados de facetas. Cada faceta, por sua vez, é então descrita por uma direção perpendicular e três pontos que representam os vértices do triângulo. Sendo assim, um arquivo “.STL”, é composto por uma lista de dados da faceta onde cada faceta é identificada de forma única por uma unidade normal (uma linha perpendicular ao triângulo e com um comprimento de 1,0) e por três vértices. O normal e cada vértice são especificados por três coordenadas cada um, para que haja um total de 12 números armazenados para cada faceta (GIBSON; ROSEN; STUCKER, 2010).

Ainda segundo Gibson, Rosen e Stucker (2010), o padrão “.STL” inclui dois formatos de dados: ASCII e Binário. O formato ASCII é destinado principalmente para testar novas interfaces de CAD. O grande tamanho de seus arquivos torna-o impraticável para uso geral. O Quadro 5-1 demonstra a sintaxe de um arquivo ASCII para a representação do padrão “.STL”.



Quadro 5-1 - Arquivo no formato ASCII do padrão “.STL”

Fonte: Gibson, Rosen e Stucker (2010)

O formato Binário usa a representação numérica de ponto flutuante. O Quadro 5-2 demonstra a sintaxe de um arquivo binário para a representação do padrão “.STL” (GIBSON; ROSEN; STUCKER, 2010).

Bytes	Data type	Description
80	ASCII	Header. No data significance.
4	unsigned long integer	Number of facets in file
4	float	i for normal
4	float	j
4	float	k
4	float	x for vertex 1
4	float	y
4	float	z
4	float	x for vertex 2
4	float	y
4	float	z
4	float	x for vertex 3
4	float	y
4	float	z
2	unsigned integer	Attribute byte count

Quadro 5-2 - Arquivo no formato Binário para o padrão “.STL”

Fonte: Gibson, Rosen e Stucker (2010)

Conforme descrito anteriormente, é possível observar que um arquivo no formato “.STL” contém dados referentes a superfície da geometria de um modelo 3D. Para a representação de um biomodelo, outras informações são necessárias.

5.3.2 Divisão e Detalhamento do Biomodelo

Essa etapa consiste em uma descrição mais detalhada de características necessárias para a representação de um biomodelo. Este detalhamento utiliza a estrutura de um modelo 3D no formato “.STL” em conjunto com novas informações ou parâmetros que serão adicionadas posteriormente.

Após a leitura do arquivo no formato “.STL”, o *Framework* possibilita a divisão do modelo 3D em partes menores de tamanho especificado. Essa divisão consiste em fatiar o modelo em camadas para um detalhamento de informações referentes ao biomodelo.

Logo após sua divisão, cada fatia desse modelo poderá ser detalhada melhor através de parâmetros necessários para sua bioimpressão. Esses parâmetros poderão ser descritos por intermédio de um Especialista em Bioimpressão.

5.3.3 Saída do *Framework*

Ao final do processo de detalhamento dos parâmetros as informações para a bioimpressão desejada serão armazenadas em uma base de dados denominada “BioDataBase”. Além disso, essas informações poderão ser exportadas para um arquivo definido e denominado “.MPB”.

Conforme já descrito anteriormente, um arquivo no formato “.STL” não comporta essas especificações de parâmetros necessárias para o detalhamento de um biomodelo.

Outros padrões vêm sendo utilizados para suprir algumas necessidades não contempladas pelo formato “.STL”.

De acordo com ASTM (2012), nessas últimas três décadas, o formato de arquivo “.STL” tem sido o padrão da indústria para a transferência de informações entre programas de *design* e fabricação aditiva. Contudo, um arquivo “.STL” contém informações apenas sobre a malha de superfície e não contempla informações para representação de cores, texturas, materiais, subestruturas, e outras propriedades do objeto a ser fabricada.

Com o avanço das tecnologias relacionadas a prototipagem rápida e manufatura aditiva, faz-se necessários novos formatos de arquivos capazes de representar essas características. Ainda segundo ASTM (2012), o formato “.AMF - *Additive Manufacturing File Format*”, além de ser uma norma ASTM oficial, possibilita um suporte nativo para as especificações de cores, materiais, treliças e constelações, diferente de seu antecessor, o formato “.STL”.

O arquivo de fabricação aditiva (AMF) pode ser preparado, apresentado e transmitido em papel ou eletronicamente e sua representação eletrônica se dá através de um esquema XML (*eXtensible Markup Language*) (ASTM, 2012).

O arquivo AMF começa com a linha de declaração XML que especifica a versão XML e sua codificação. O arquivo tem como elemento raiz a TAG `<AMF></AMF>`. É possível a especificação do sistema de unidade utilizado que poderá ser especificado em diferentes unidades (milímetro, polegada, pés, metro ou micrômetro). Caso não

seja declarado, o sistema de unidade a ser utilizado será assumido, por padrão, a unidade em milímetros (LIPSON, 2014).

O Quadro 5-3 descreve uma pirâmide feita de dois materiais no formato “.AMF”.

```
<?xml version="1.0" encoding="utf-8"?>
<amf unit="inch" version="1.1">
  <metadata type="name">Split Pyramid</metadata>
  <metadata type="author">John Smith</metadata>
  <object id="1">
    <mesh>
      <vertices>
        <vertex><coordinates><x>0</x><y>0</y><z>0</z></coordinates></vertex>
        <vertex><coordinates><x>1</x><y>0</y><z>0</z></coordinates></vertex>
        <vertex><coordinates><x>0</x><y>1</y><z>0</z></coordinates></vertex>
        <vertex><coordinates><x>1</x><y>1</y><z>0</z></coordinates></vertex>
        <vertex><coordinates><x>0.5</x><y>0.5</y><z>1</z></coordinates></vertex>
      </vertices>
      <volume materialid="2">
        <metadata type="name">Hard side</metadata>
        <triangle><v1>2</v1><v2>1</v2><v3>0</v3></triangle>
        <triangle><v1>0</v1><v2>1</v2><v3>4</v3></triangle>
        <triangle><v1>4</v1><v2>1</v2><v3>2</v3></triangle>
        <triangle><v1>0</v1><v2>4</v2><v3>2</v3></triangle>
      </volume>
      <volume materialid="3">
        <metadata type="name">Soft side</metadata>
        <triangle><v1>2</v1><v2>3</v2><v3>1</v3></triangle>
        <triangle><v1>1</v1><v2>3</v2><v3>4</v3></triangle>
        <triangle><v1>4</v1><v2>3</v2><v3>2</v3></triangle>
        <triangle><v1>4</v1><v2>2</v2><v3>1</v3></triangle>
      </volume>
    </mesh>
  </object>
  <material id="2">
    <metadata type="name">Hard material</metadata>
    <color><r>0.1</r><g>0.1</g><b>0.1</b></color>
  </material>
  <material id="3">
    <metadata type="name">Soft material</metadata>
    <color><r>0</r><g>0.9</g><b>0.9</b><a>0.5</a></color>
  </material>
</amf>
```

Quadro 5-3 - Descrição de uma pirâmide no formato ".AMF"

Fonte: Lipson (2014)

Ainda segundo Lipson (2014), para definição de um documento AMF, é possível a utilização de cinco elementos abaixo do elemento raiz. Porém, apenas o elemento *<object>* é obrigatório para um arquivo AMF totalmente funcional. A seguir serão descritos esses elementos:

- *<object>* - Elemento utilizado para definir um ou mais volumes de materiais. Para cada volume estará associado a um Identificador (ID) utilizado para sua impressão;
- *<material>* - Elemento opcional utilizado para a definição de um ou materiais associados a um ID que será utilizado em sua impressão. Caso não exista nenhum elemento material, um único material padrão será utilizado;

- `<texture>` - Elemento opcional utilizado para definir uma ou mais imagens ou texturas para o mapeamento de cores ou texturas, cada textura também recebe um ID;
- `<constellation>` - Elemento opcional utilizado para combinação hierárquica de objetos e outras constelações em um padrão relativo utilizado para a impressão;
- `<metadata>` - Elemento opcional utilizado para especificar informações adicionais sobre os objetos e os elementos contidos no arquivo “.AMF”.

Conforme descrito anteriormente, o padrão “.AMF” utiliza como representação eletrônica de suas informações no formato “.XML”.

De forma análoga ao realizado pelo padrão “.AMF” nas áreas de prototipagem rápida e manufatura aditiva, um arquivo no formato “.MPB” como sendo saída do *Framework* desenvolvido, descreve características pertinentes relacionadas a bioimpressão de um tecido vivo uma vez que o formato no padrão “.STL” não permite tais configurações conforme já demonstrado.

Sendo assim, o *Framework* têm como saída um arquivo no formato “.MPB” que contém toda a configuração de um bioprojeto (bioblueprint). A definição desse arquivo consiste no agrupamento dos seguintes arquivos:

- Arquivo no formato “.STL” contendo as informações externas do biomodelo;
- Arquivos no formato “.VTP” (extensão utilização pelo VTK) contendo a divisão do modelo em fatias;
- Arquivo no formato “.XML” contendo as informações gerais para a bioimpressão desejada e os parâmetros de cada fatia;

O arquivo “.XML”, utilizado no formato “.MPB”, foi elaborado com a seguinte estrutura:

- `<projeto></projeto>` - Elemento raiz que descreve informações gerais para a bioimpressão através dos seguintes atributos:
 - data – parâmetro utilizado para descrever a data e hora de criação do projeto para bioimpressão;
 - fatias – parâmetro utilizado para descrever a quantidade de fatias em que o modelo foi dividido;

- id – parâmetro utilizado para identificar o projeto para bioimpressão.
- <fatia></fatia> - Elemento filho da tag <projeto> que descreve informações destinadas a cada fatia do projeto para bioimpressão, contém o seguinte atributo:
 - sequência – parâmetro utilizado para armazenar o valor sequencial de cada fatia.
- <propriedade></propriedade> - Elemento filho da tag <fatia> que descreve informações das propriedades definidas para cada fatia e contém o seguinte atributo:
 - desc – parâmetro utilizado para armazenar a descrição de uma propriedade. O valor de cada parâmetro é adicionado como valor da tag <propriedade>.
- <imgFatia></imgFatia> - Elemento filho da tag <propriedade> que armazena o nome do arquivo da imagem de cada fatia.
- <segmentacao></segmentacao> - Elemento filho da tag <fatia> que descreve informações destinadas a cada segmentação da fatia, contém os seguintes atributos:
 - sequência – parâmetro utilizado para armazenar o valor sequencial de cada segmentação;
 - posicaoX - parâmetro utilizado para armazenar o valor posição X de cada segmentação;
 - posicaoY - parâmetro utilizado para armazenar o valor posição Y de cada segmentação;
 - posicaoZ - parâmetro utilizado para armazenar o valor posição Z de cada segmentação;
- <propriedadeSeg></propriedadeSeg> - Elemento filho da tag <segmentacao> que descreve informações das propriedades definidas para cada segmentacao e contém o seguinte atributo:
 - desc – parâmetro utilizado para armazenar a descrição de uma propriedade. O valor de cada parâmetro é adicionado como valor da tag <propriedade>.

- <imgProjeto></imgProjeto> - Elemento filho da tag <projeto> que armazena o nome do arquivo modelo no formato “.STL” e utilizado para a criação do projeto de bioimpressão.

O Quadro 5-4 exemplifica um arquivo “.XML” de um projeto “.MPB” constituído da divisão de um modelo “.STL” em 2 fatias. Na primeira fatia foram definidas 2 propriedades e na segunda fatia uma propriedade.

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<projeto data="14/01/2016 - 13:36:19" fatias="2" id="11" titulo="heart12">
  <fatia sequencia="1">
    <propriedade desc="p01">v01</propriedade>
    <propriedade desc="p02">v02</propriedade>
    <imgFatia>imgFatia-1.vtp</imgFatia>
  </fatia>
  <fatia sequencia="2">
    <propriedade desc="p01">v015</propriedade>
    <imgFatia>imgFatia-2.vtp</imgFatia>
  </fatia>
  <imgProjeto>imgProjeto.stl</imgProjeto>
</projeto>
```

Quadro 5-4 - Exemplo de um arquivo “.XML” de um projeto “.MPB”

Fonte: Elaborado pelo Autor

É possível observar que um projeto exportado no formato “.MPB” contempla todos os parâmetros definidos pelo especialista em bioimpressão do tecido em questão.

5.4 Criação de um projeto para bioimpressão

O processo de criação do projeto para bioimpressão utilizando o *framework* foi elaborado para permitir que o profissional, especialista na área, possa descrever os detalhes do projeto de bioimpressão. Para tanto, o *framework* apresenta uma Interface Homem Computador (IHC) inicial de navegação e/ou criação de novos projetos para bioimpressão.

Para a criação de um novo projeto, conforme ilustrada pela Figura 5-5, o usuário deve informar um título para o projeto e um arquivo no formato “.STL”. O *framework* automaticamente associa a data atual para a data do projeto de bioimpressão.

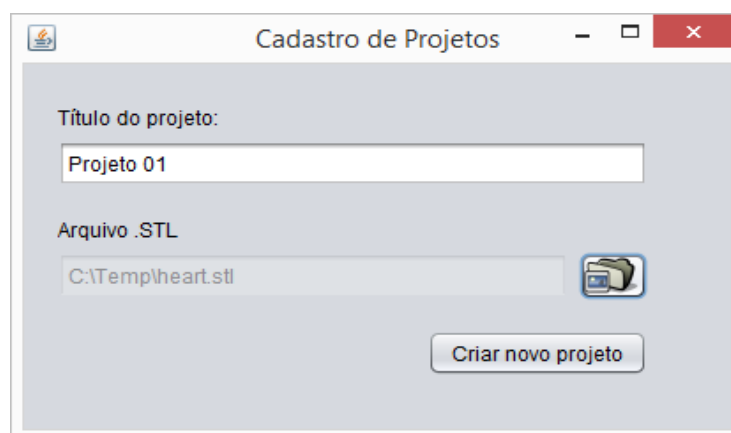


Figura 5-5 - IHC de cadastro de projetos

Fonte: Elaborado pelo próprio autor

Após as definições iniciais do projeto de bioimpressão, o usuário é encaminhado para uma IHC de detalhamento do projeto. Esta IHC apresenta para o usuário uma representação 3D deste arquivo “.STL”. Além disso, esta IHC permite a divisão do modelo 3D em partes denominadas de fatias, conforme ilustrado na Figura 5-6.

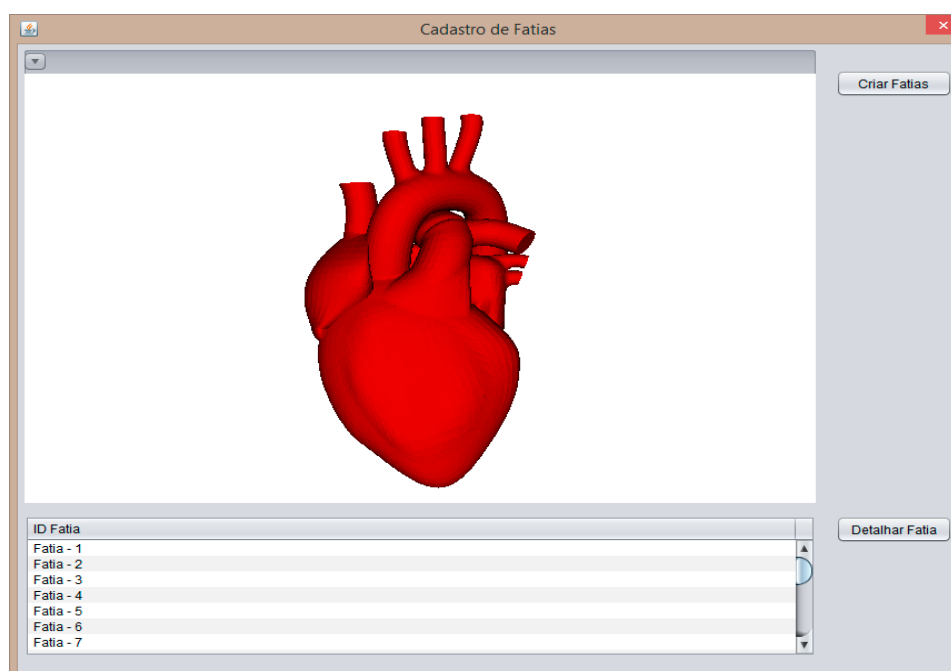


Figura 5-6 - IHC de cadastro de fatias

Fonte: Elaborado pelo próprio autor

O detalhamento do projeto de bioimpressão consiste na definição da divisão de fatias e, posteriormente, na criação de propriedades específicas de cada fatia.

Nesta primeira versão do *framework* proposto, o detalhamento é realizado através das definições das propriedades específicas pertinentes à fatia, o que permite ao usuário uma definição mais detalhada do objeto a ser impresso. A Figura 5-7 ilustra esse processo.

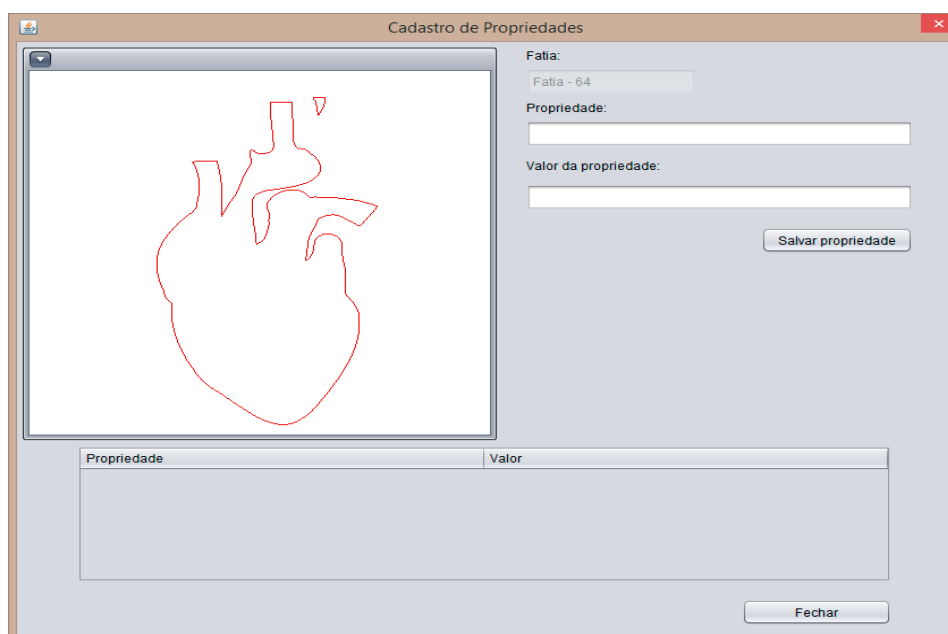


Figura 5-7 - IHC de cadastro de propriedades

Fonte: Elaborado pelo próprio autor

Após a definição da divisão de fatias e da especificação de propriedades a respeito de cada fatia, é possível a exportação desse bioprojeto (bioblueprint) através de arquivos no formato “.MPB” que será composto pelo agrupamento de todas as fatias e propriedades definidas pelo projeto, conforme já apresentado na Seção 5.3.

Esse arquivo “.MPB” poderá futuramente ser impresso em uma bioimpressora 3D ou analisado através da utilização de simulação virtual.

A seção a seguir descreve esse projeto de exportação de projetos.

5.5 Exportação de um projeto no formato “.MPB”

Após a finalização da descrição das propriedades necessárias para a caracterização de um biomodelo, é possível sua exportação através do formato “.MPB” proposto.

O processo de exportação acontece por intermédio da IHC de consulta de projetos, através do botão “Exportar Projeto” conforme ilustrado na Figura 5-8.

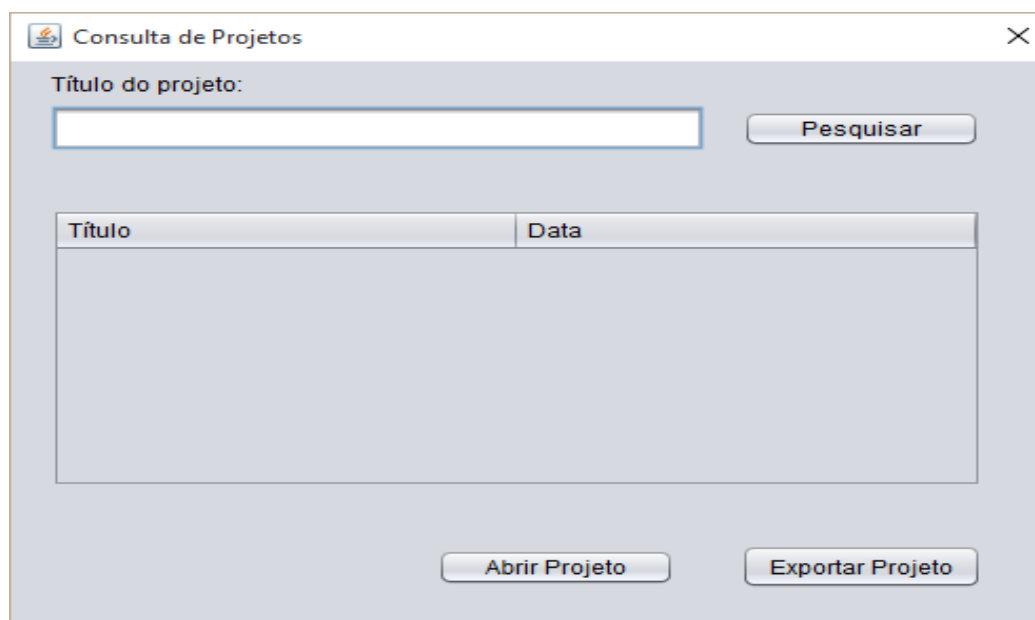


Figura 5-8 - IHC de consulta de projetos

Fonte: Elaborado pelo próprio autor

Após esse processo, é solicitado ao usuário a definição do local para o armazenamento do projeto. Um arquivo no formato “.MPB” será criado com a estrutura de arquivos já descrita na Seção 5.3 e ilustrado na Figura 5-9.

Nome	Data de modificação	Tipo	Tamanho
bioproject.xml	11/02/2016 09:51	Arquivo XML	1 KB
imgFatia-1.vtp	11/02/2016 09:51	Arquivo VTP	2 KB
imgFatia-2.vtp	11/02/2016 09:51	Arquivo VTP	36 KB
imgFatia-3.vtp	11/02/2016 09:51	Arquivo VTP	42 KB
imgFatia-4.vtp	11/02/2016 09:51	Arquivo VTP	38 KB
imgFatia-5.vtp	11/02/2016 09:51	Arquivo VTP	20 KB
imgProjeto.stl	11/02/2016 09:51	Cubify 3D Model File	936 KB

Figura 5-9 - Estrutura de um arquivo no formato “.MPB”

Fonte: Elaborado pelo próprio autor

A próxima seção irá tratar da aplicação do *framework* proposto nessa pesquisa para validação do MPB baseado em um estudo de caso real para bioimpressão de tecidos de cartilagem.

5.6 Considerações Finais

Com base no modelo MPB proposto, foi possível adquirir informações necessárias para a criação de um *framework* que pode contribuir através de especificações em conjunto com um modelo no formato “.STL” para a definição de um projeto de bioimpressão de tecidos vivos e órgãos.

Sendo assim, esta pesquisa contribuiu academicamente para o planejamento de processos relacionados à biofabricação de tecidos vivos ou órgãos.

Capítulo 6

ESTUDO DE CASO PARA VALIDAÇÃO DO MPB ATRAVÉS DO FRAMEWORK

6.1 Considerações iniciais

Este capítulo tem como propósito apresentar um estudo de caso baseado em um trabalho de bioimpressão de cartilagem utilizado para reparação de um tecido de cartilagem danificado desenvolvido pelos autores CUI et al. (2012) utilizado para a validação do MPB.

A ideia central desse estudo é a de registrar por intermédio do framework desenvolvido com base no MPB, partes desse trabalho de bioimpressão afim de criar um projeto para bioimpressão e registrá-lo no formato “.MPB”, usando com referência o trabalho desses autores descrito na próxima seção.

6.2 Descrição do experimento de bioimpressão

Segundo CUI *et al.* (2012), para o experimento foi utilizada cartilagem articular humana saudável fornecida pelo *South Texas Tissue Center* (San Antonio, TX) de doadores adultos com média de idade de 35 anos e que não possuíam histórico de doenças articulares. Esses tecidos foram obtidos de acordo com o *Scripps Human Subjects Committee*. A cartilagem articular e os condrócitos (células residentes do

tecido cartilaginoso) foram colhidos e isolados a partir de cadáveres dentro de um período de 22 a 72 h após a morte.

Para a preparação do biopapel foram utilizados plugues OC (osteocondral) com 8 mm de diâmetro. Esses plugues foram colhidos de cêndilos femorais de bovinos fornecidos pela empresa *Animal Technologies (Tyler, TX)*. Uma punção de biópsia estéril de 4mm de diâmetro foi utilizada para causar uma lesão no centro desses plugues. Essa lesão variou de 2 a 5 mm de profundidade dependendo da espessura da cartilagem (CUI *et al.*, 2012).

Ainda segundo CUI *et al.* (2012), esses plugues foram cultivados em *DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium)* suplementado com soro de vitelo a 10% e 1 X PSG (Penicilina-Estreptomicina-Glutamina) e descartado após 2 semanas, caso não utilizados. Neste estudo, todos os plugues OC foram utilizados frescos, no mesmo dia da colheita.

Para a representação dos dados 3D desse experimento de cartilagem proposto por CUI *et al.* (2012), foi utilizado o formato de arquivo proprietário “.PSD” da empresa Adobe® por intermédio do *software* Adobe PhotoShop. Este arquivo no formato “.PSD” possui informações relacionadas ao tamanho e forma do modelo 3D da lesão da cartilagem.

A biotinta polimerizável utilizada foi preparada por combinação de um PEGDA (*Poly Ethylene Glycol Diacrylate*) com um foto-iniciador e uma suspensão de condrócitos articulares humanos marcadas com corantes fluorescentes verdes ou laranjas. Para a impressão, foi utilizada uma impressora HP *Deskjet 500* modificada com resolução configurada de 300 DPIs e um volume de gota de tinta individual de 130 pL equipada com 50 bicos em cada cabeça de impressão, além de uma frequência de disparo de 3600 Hz. Com o intuito de cobrir a lesão de 4mm de diâmetro e espessura de 2mm existentes nos plugues ilustrado na Figura 6-1, uma quantidade nominal de 0,23 ml de biotinta estimada por conter 1.140 condrócitos humanos (5×10^6 células / mL) foi impressa e fotopolimerizada através do processo de montagem de camada-por-camada. A espessura de cada camada impressa foi de cerca de 18 µm (micrômetro) e o tempo total de disparo de cabeça de impressão foi de 1,1 s, onde todo o processo de impressão foi concluído em 108 s. A Figura 6-1 ilustra esse processo.

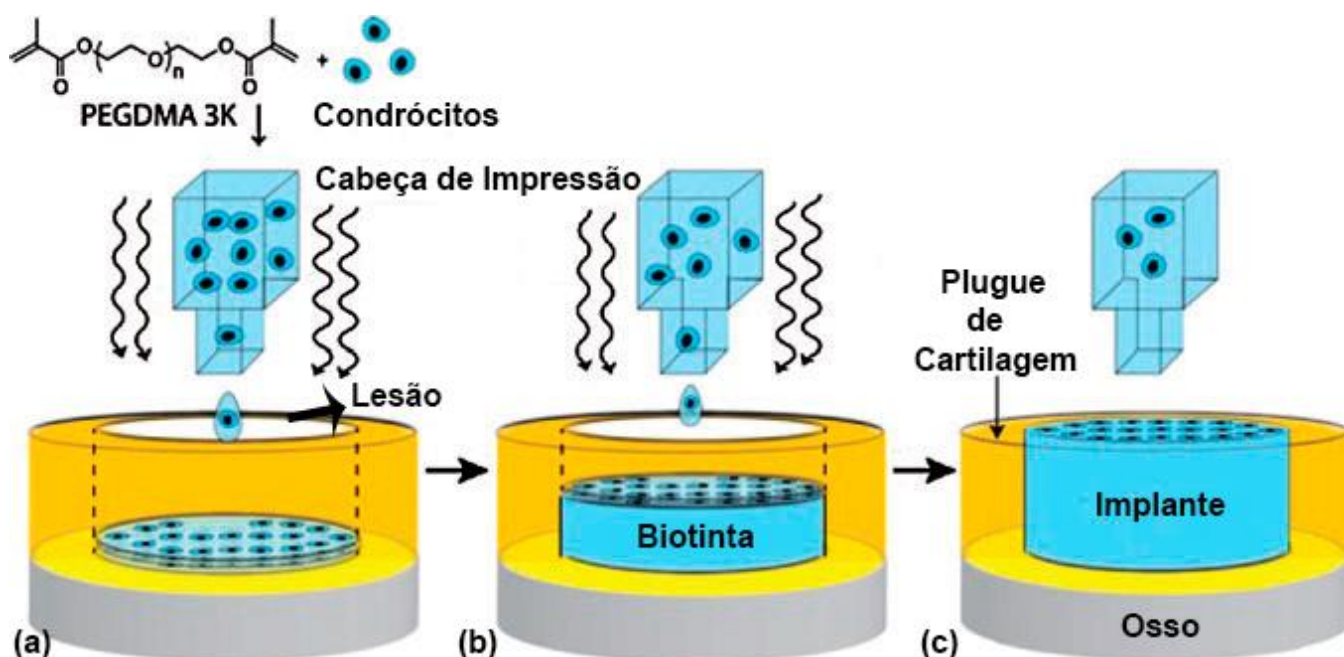


Figura 6-1 - Bioimpressão de cartilagem

Fonte: CUI *et al.* (2012), adaptado pelo Autor

- Lesão de 4mm de diâmetro causada no centro do plugue de cartilagem variando entre 2 a 5 mm de espessura;
- Processo de montagem de camada-por-camada utilizado para preencher a lesão com a biotinta depositada pela cabeça da impressora modificada HP *Deskjet* 500;
- Preenchimento total da lesão com a biotinta com o tempo total de 108 segundos.

Após concluída a impressão do implante criado inicia-se fase de maturação totalmente descrita pelos autores CUI *et al.* (2012).

Uma vez apresentado o experimento, a próxima seção irá mostrar a aplicação do *framework* proposto nessa pesquisa para a validação do MPB.

6.3 Aplicação do *framework* ao experimento

Para aplicação do MPB serão utilizadas informações relacionadas ao experimento descrito na Subseção 6.2.

Conforme já discutido anteriormente, o *framework* desenvolvido, necessita de um arquivo no formato “.STL” para a criação de um projeto no formato “.MPB”.

Para a modelagem desse arquivo no formato “.STL”, foi utilizado o *software* Blender (Blender Foundation; 2015) com o intuito de modelagem do implante utilizado no preenchimento da lesão do plugue de cartilagem. Pelas características da lesão, foi escolhido a forma de um cilindro com as medidas de 4 mm de diâmetro e 2 mm de espessura necessárias para cobrir a área lesionada. Ao final do processo de modelagem, o projeto no Blender foi exportado para o padrão “.STL”, necessário para a aplicação no *framework*.

Com o arquivo no padrão “.STL”, é possível a validação do MPB no *framework*. Conforme descrito anteriormente no experimento, existem camadas de espessura de 18 μm , ou seja, para cobrir uma espessura de 2 mm (2.000 μm) serão necessárias aproximadamente 112 camadas (2.000 / 18). O cilindro modelado será então fatiado em 112 camadas conforme ilustrado na Figura 6-2.

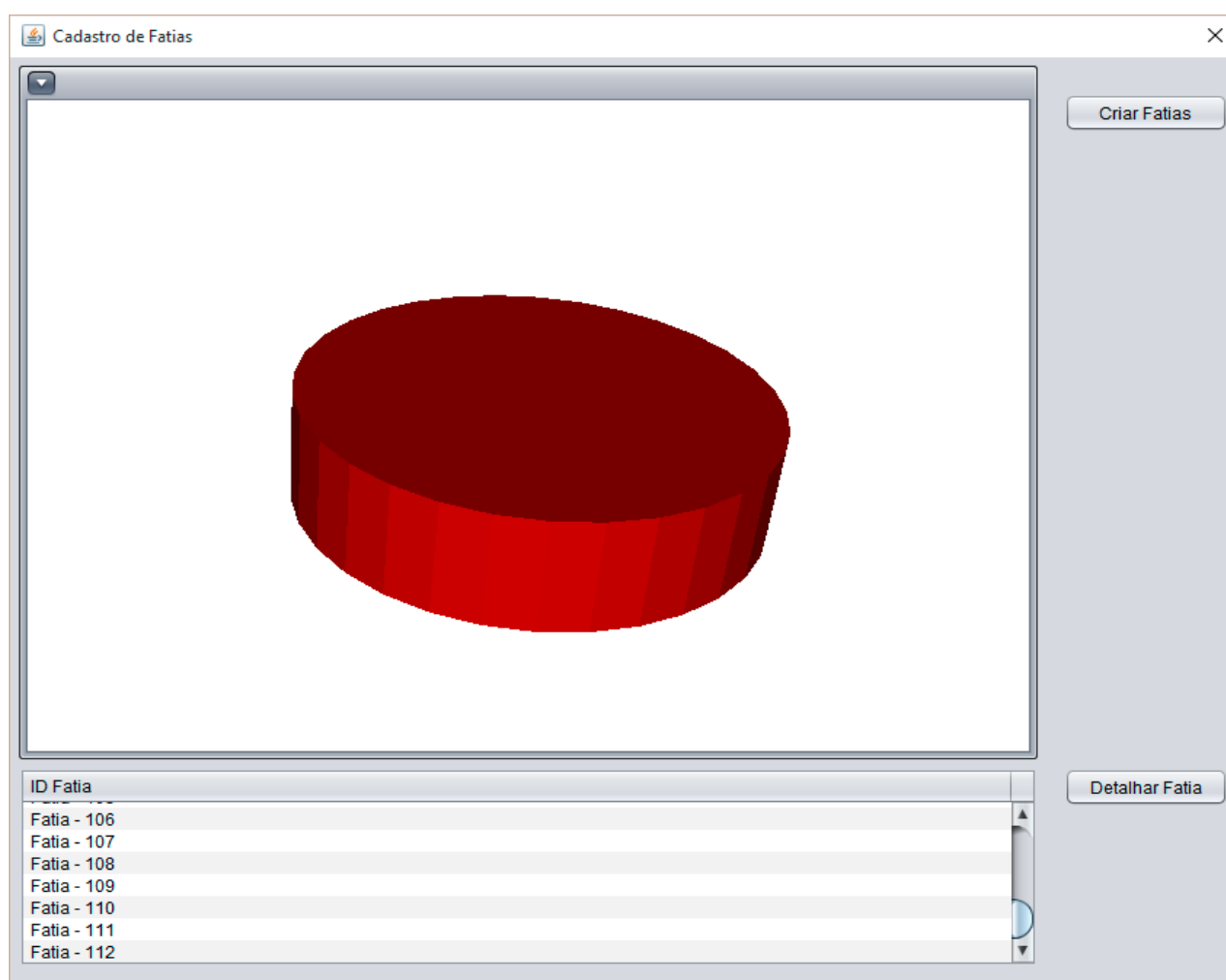


Figura 6-2 - Cadastro de fatias do plugue de cartilagem

Fonte: Elaborado pelo próprio autor

Então, essas fatias poderão ser parametrizadas de acordo com suas necessidades. Como a ideia é aplicar o modelo ao experimento realizado, para esse projeto foram utilizados os seguintes parâmetros extraído do experimento relatado anteriormente CUI *et al.* (2012):

- Espessura da camada;
- Quantidade de células por camada;
- Quantidade de biotinta por camada.

Outros parâmetros poderiam ser utilizados como por exemplo tipo de célula, orientação celular, posição das células, viscosidade e também parâmetros para auxiliar o comportamento da bioimpressão, dentre eles podem-se destacar a temperatura mínima e a temperatura máxima.

Ao final dessa etapa de parametrização de todas as fatias, é possível a exportação do projeto para o padrão “.MPB”.

Após a aplicação no *framework* desse experimento, obtém-se a estrutura apresentada no Quadro 6-1 para o arquivo “.MPB”.

```
1 <?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
2 <projeto data="12/02/2016 - 16:39:43" fatias="112" id="17" titulo="Plugue real 3">
3   <fatia sequencia="1">
4     <propriedade desc="espessura">18 µm</propriedade>
5     <propriedade desc="quantidade de celulas">~10 células de condrócitos</propriedade>
6     <propriedade desc="quantidade de biotinta">~0,0020 ml</propriedade>
7     <imgFatia>imgFatia-1.vtp</imgFatia>
8   </fatia>
9   <fatia sequencia="2">
10    <propriedade desc="espessura">18 µm</propriedade>
11    <propriedade desc="quantidade de celulas">~10 células de condrócitos</propriedade>
12    <propriedade desc="quantidade de biotinta">~0,0020 ml</propriedade>
13    <imgFatia>imgFatia-2.vtp</imgFatia>
14  </fatia>
15  <fatia sequencia="3">
16    <propriedade desc="espessura">18 µm</propriedade>
17    <propriedade desc="quantidade de celulas">~10 células de condrócitos</propriedade>
18    <propriedade desc="quantidade de biotinta">~0,0020 ml</propriedade>
19    <imgFatia>imgFatia-3.vtp</imgFatia>
20  </fatia>
21  <fatia sequencia="4">
```

Quadro 6-1 - XML do projeto no formato “.MPB”

Fonte: Elaborado pelo próprio autor

Como pode-se notar no Quadro 6-1, em função das características do experimento apresentado por CUI *et al.* (2012) para lesão de cartilagem, a representação de cada uma das fatias ficou distribuída uniformemente.

6.4 Análise dos resultados

Diante do estudo de caso realizado, foi possível observar que existe a possibilidade de formalização de um projeto de bioimpressão utilizando o Modelo para Bioimpressão (MPB) proposto nessa pesquisa e aplicado através do *framework* desenvolvido com base nele.

Com a aplicação do MPB através da utilização do *framework* é possível que o usuário consulte ou reutilize um projeto de bioimpressão já existente e armazenado no BioDataBase.

Também é possível observar que o arquivo no formato “.MPB” proposto difere do formato “.STL”, uma vez que nesse formato só existem informações referentes a geometria triangular externa de objetos 3D, sendo essas, insuficientes para a impressão de um biomodelo. Já o formato “.MPB” possibilita o detalhamento de informações específicas ao biomodelo por intermédio divisão do modelo em fatias e da inserção de parâmetros referentes a cada fatia, com o propriedades da fatia.

Além disso, o estudo de caso demonstrou a possibilidade de propriedades extra modelo serem adicionadas, como por exemplo, a temperatura necessária para a impressão de uma determinada fatia.

O experimento utilizado para esse estudo de caso fez uso de um formato proprietário através da ferramenta Adobe Photoshop para a criação do projeto de bioimpressão incluindo as definições de padrões de forma e tamanho utilizados na lesão da cartilagem. De forma diferente ao experimento realizado por CUI *et al.* (2012) o *framework* desenvolvido, além de ser de código aberto, pode ser utilizado em várias plataformas, uma vez que foi desenvolvido utilizando a linguagem Java.

Vale destacar que a aplicação de um experimento real nessa pesquisa mostra que tanto o modelo MPB proposto quanto o *framework* desenvolvido com base no mesmo são válidos para serem aplicados, de forma prática, em casos reais de bioimpressão, como apresentado na Seção 6.3. Até o presente momento dessa

pesquisa, o MPB e o *framework* proposto não foram aplicados em experimentos reais ou acadêmicos adicionais.

Com o intuito de avaliar o desempenho em tempo (segundos) necessário para a divisão do modelo 3D em fatias pelo *framework* desenvolvido, foi utilizado o mesmo experimento apresentado na Seção 6.3. Nessas medições o modelo 3D foi fatiado em 112 camadas pelo *framework* e as medidas temporais foram realizadas manualmente.

O modelo 3D analisado contempla as mesmas medidas do modelo 3D utilizado no experimento. Porém como o intuito é o de avaliar o comportamento e o desempenho do *framework* com relação a complexidade do modelo 3D, o mesmo foi criado com uma configuração de malhas diferentes. A configuração de malhas variou de 99 triângulos a 1584 triângulos, onde 1584 triângulos representa a versão mais complexa do modelo 3D e as demais versões foram alcançadas dividindo a quantidade de triângulos pela metade. Ao final obtivemos as seguintes configurações: 1584, 792, 396, 198 e 99 triângulos

Visando atender esse objetivo de analisar o desempenho de geração do arquivo “.MPB” pelo *framework* proposto, foram realizadas 10 medições e o tempo médio dessas medições foi calculado conforme apresentado na Tabela 6-1.

Medição	Quantidade de triângulos utilizada nos modelos 3D				
	Modelo 1584	Modelo 792	Modelo 396	Modelo 198	Modelo 99
Medição 1	00:63 s	00:60 s	00:56 s	00:72 s	00:52 s
Medição 2	00:67 s	00:72 s	00:69 s	00:70 s	00:84 s
Medição 3	00:77 s	00:84 s	00:88 s	00:80 s	00:88 s
Medição 4	01:25 s	00:86 s	00:88 s	00:90 s	00:85 s
Medição 5	00:71 s	01:47 s	01:06 s	01:12 s	00:90 s
Medição 6	00:73 s	00:83 s	00:89 s	00:52 s	00:81 s
Medição 7	00:81 s	00:92 s	00:83 s	00:70 s	01:00 s
Medição 8	01:11 s	00:70 s	00:80 s	00:84 s	00:62 s
Medição 9	00:74 s	00:84 s	00:78 s	00:92 s	00:79 s
Medição 10	00:81 s	00:79 s	00:84 s	00:78 s	01:34 s
Média	00:79 s	00:81 s	00:82 s	00:79 s	00:83 s

Tabela 6-1– Registro do tempo de geração de fatias

Fonte: Elaborado pelo próprio autor

Tendo em vista que é possível existir fatores externo que interfiram nas medições temporais realizadas manualmente, optou-se por desconsiderar a melhor a pior medição. Desta forma a média aritmética de desempenho para a geração do arquivo “.MPB” foi realizada com base nas oito medições restantes.

Como se pode observar na Tabela 6-1, o desempenho para a geração de um arquivo “.MPB” para um experimento real é satisfatório uma vez que não impacta de forma significativa para o tempo total de criação de um projeto de bioimpressão, em contrapartida ao experimento realizado por CUI *et al.* (2012), onde foi necessário controlar manualmente a impressão de cada camada. Nota-se que uma vez elaborado o arquivo no formato “.MPB” a impressão pode ser feita de forma automática, em oposição ao processo realizado da maneira convencional.

Com relação a diferença de desempenho na constituição na malha de triângulos é possível perceber que não existe diferença significativa entre os dados analisados.

Para uma melhor análise do desempenho do framework com relação ao fatiamento dos modelos 3D em 112 camadas e a diferença da quantidade de triângulos utilizadas na malha de criação dos modelos 3D, foi realizado uma bateria de testes onde cada modelo 3D (1584, 792, 396, 198 e 99) foi submetido a 1.000 execuções de fatiamento em 112 camadas.

A seguir serão demonstrados os resultados individuais para cada modelo 3D.

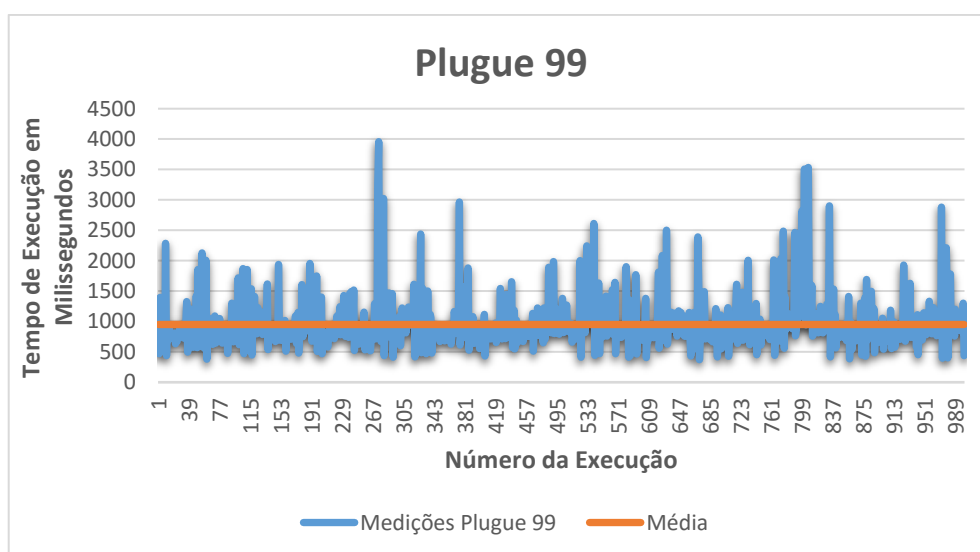


Figura 6-3 - Medições do Plugue com 99 triângulos

Fonte: Elaborado pelo próprio autor

Com base na Figura 6-3 é possível observar que o maior tempo de execução para o fatiamento do Plugue constituído de 99 triângulos foi de aproximadamente 4 segundos e o menor tempo foi de aproximadamente 400 milissegundos. A média dos tempos de execução foi de aproximadamente 950 milissegundos.

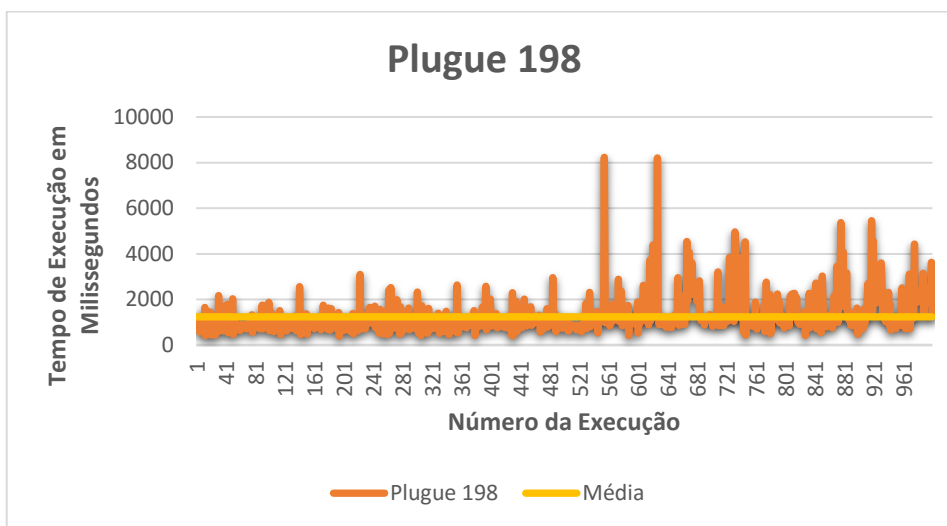


Figura 6-4 - Medições do Plugue com 198 triângulos

Fonte: Elaborado pelo próprio autor

A Figura 6-4 demonstra as medições para o fatiamento do Plugue constituído de 198 triângulos onde é possível observar que o maior tempo de execução foi de 8,2 segundos, o menor tempo foi de aproximadamente 387 milissegundos e a média dos tempos de execução foi de aproximadamente 1,2 segundos.

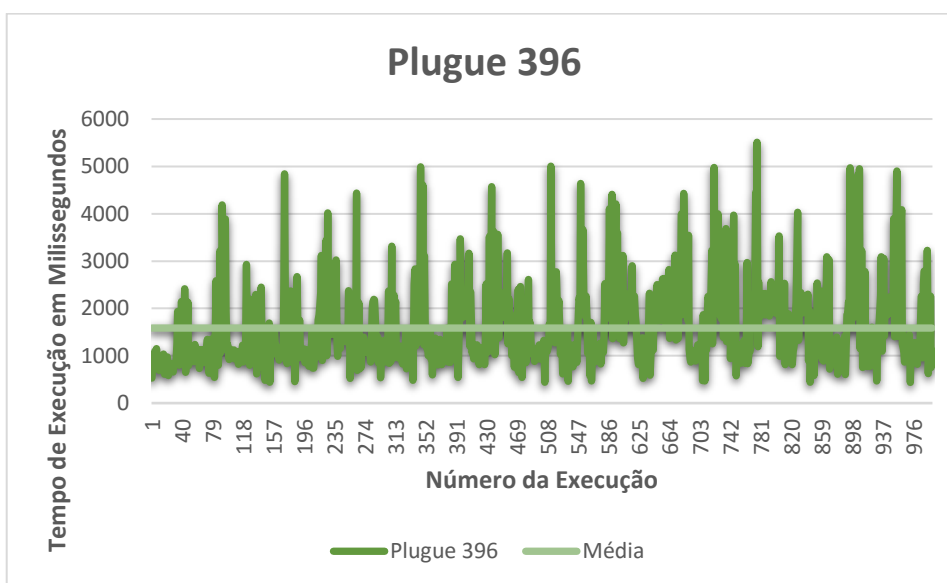


Figura 6-5 - Medições do Plugue com 396 triângulos

Fonte: Elaborado pelo próprio autor

Conforme demonstrado anteriormente na Figura 6-5, com relação ao Plugue constituído de 396 triângulos é possível observar que o maior tempo de execução foi de 5,5 segundos, o menor tempo foi de aproximadamente 437 milissegundos e a média dos tempos de execução foi de aproximadamente 1,5 segundos.

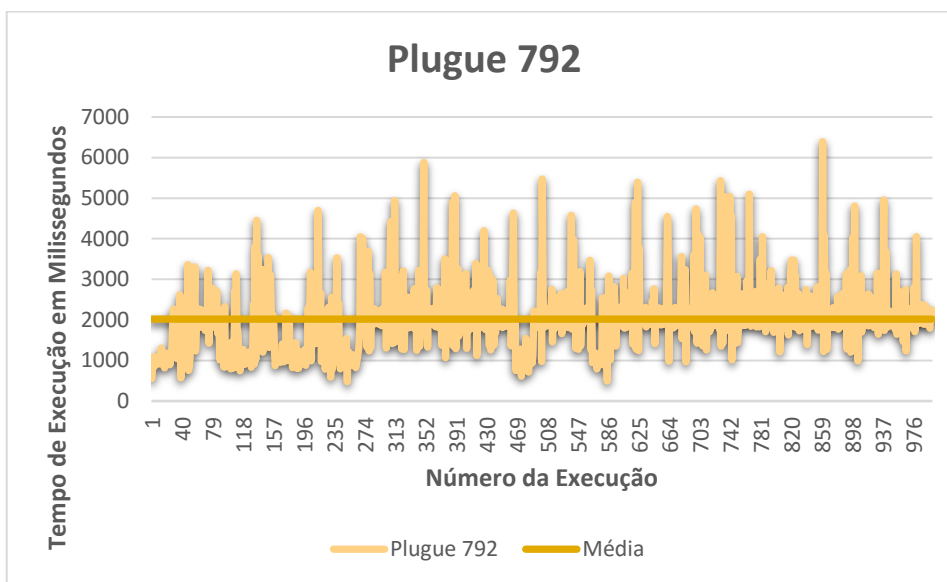


Figura 6-6 - Medições do Plugue com 792 triângulos

Fonte: Elaborado pelo próprio autor

A Figura 6-6 demonstra as medições para o fatiamento do Plugue constituído de 792 triângulos onde é possível observar que o maior tempo de execução foi de 6,3 segundos, o menor tempo foi de aproximadamente 477 milissegundos e a média dos tempos de execução foi de aproximadamente 2 segundos.

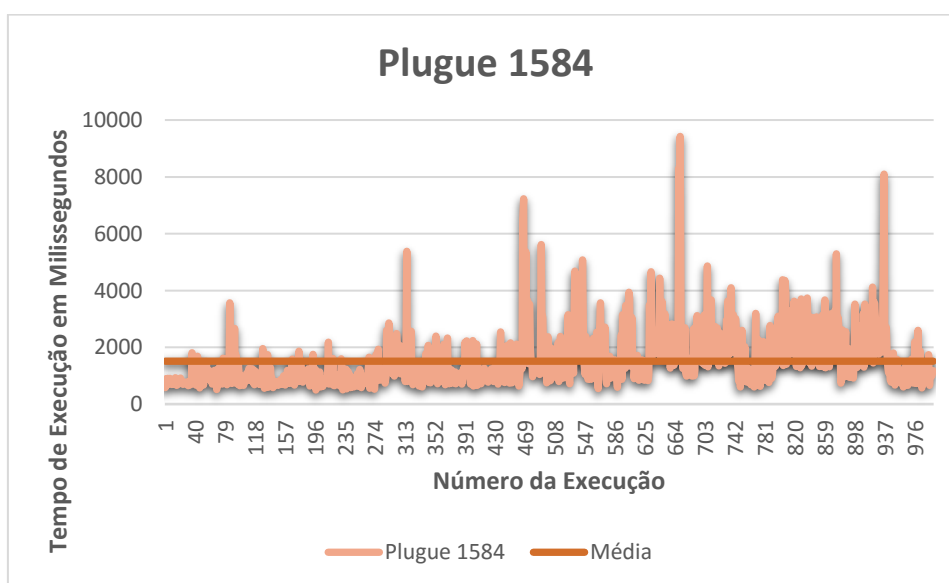


Figura 6-7 - Medições do Plugue com 1584 triângulos

Fonte: Elaborado pelo próprio autor

Por fim a Figura 6-7 demonstra as medições para o fatiamento do Plugue constituído de 1584 triângulos onde é possível observar que o maior tempo de execução foi de 9,4 segundos, o menor tempo foi de aproximadamente 496 milissegundos e a média dos tempos de execução foi de aproximadamente 1,5 segundos.

Com base nas medições realizadas é possível concluir que o tempo gasto no fatiamento dos plugues diante da diferença de sua constituição na malha de triângulos pode ser considerado um tempo baixo e com pouca modificação quando comparado com o mesmo modelo com outra constituição de malha de triângulos.

Além disso, considera-se que é um ganho despender esse tempo com a geração desse arquivo “.MPB”, pois o mesmo poderá, num futuro, ser aplicado para simulação virtual ou reutilizado em outros processos de bioimpressão.

O *framework* desenvolvido possibilitou a aplicação com sucesso do modelo proposto (MPB), sendo assim uma ferramenta que poderá ser utilizada em um processo de descrição de projetos para a biofabricação de tecidos vivos ou órgãos. A seguir, estão destacados alguns pontos positivos e negativos referentes ao *framework* desenvolvido conforme ilustrado nas Tabela 6-2 e Tabela 6-3.

Pontos positivos
Desenvolvido na linguagem Java que permite sua utilização em diferentes plataformas
Código fonte aberto possibilitando futuras contribuições da comunidade acadêmica / tecnológica e sua aplicação em novos trabalhos
Permite o armazenamento dos projetos em banco de dados facilitando a reutilização de projetos para a bioimpressão já existente
Permite o detalhamento de parâmetros para cada fatia de acordo com o interesse e necessita dos profissionais especializados em bioimpressão

Tabela 6-2 - Pontos positivos do *framework*

Fonte: Elaborado pelo próprio autor

Pontos negativos
Não permite a sua utilização em ambiente web ou mobile nessa versão
Banco de dados local e centralizado dificultando o seu uso em um ambiente colaborativo

Ausência de uma ferramenta para incorporação de projetos de rede vascular e projetos de <i>scaffolds</i>
--

Tabela 6-3 - Pontos negativos do *framework*

Fonte: Elaborado pelo próprio autor

Vale a pena destacar que os pontos negativos destacados na Tabela 6-3 podem ser endereçados em trabalhos futuros e não foram contemplados nessa pesquisa por não fazerem parte do foco da mesma.

Através da criação de um projeto no formato “.MPB”, as seguintes vantagens podem ser destacadas em comparação com um processo convencional (manual):

- Criação de parâmetros sobre o biotecido a ser impresso;
- Definição de parâmetros sobre os processos de bioimpressão;
- Definição de parâmetros para bioimpressora;
- Rapidez na bioimpressão e suas consequências para a maturação e sobrevivência de células;
- Custo do processo.

O modelo proposto (MPB) foi elaborado com o intuito de ser utilizado em processos de biofabricação de tecidos vivos ou órgãos, porém, da forma como ele foi elaborado, é possível observar que esse modelo poderá ser utilizado em outras áreas do conhecimento, uma vez que o mesmo permite o detalhamento das informações através da divisão em fatias.

De maneira complementar, vale destacar que o modelo MPB foi concebido independente de tecnologia e também para facilitar a troca de dados entre diferentes ferramentas que podem ser utilizadas em um processo de bioimpressão. Isso foi possível devido a adoção da tecnologia XML que, seguindo a estrutura proposta na formação do arquivo “.MPB”, permitindo que qualquer outra ferramenta ou *framework* pode adotar esse modelo proposto.

Além disso, o MPB contribuiu para a especificação e desenvolvimento de um *framework* que pode ser utilizado nas descrições dos processos e materiais aplicados em um processo de bioimpressão de tecidos vivos e órgãos.

Adicionalmente, esse *framework* tem como saída um arquivo no formato “.MPB” e esse arquivo pode ser utilizado em experimentos realizados através de Simuladores Virtuais capazes de lê-los e reproduzir as características inerentes ao seu processo de impressão. Sendo assim, tanto o modelo MPB quanto o *framework*

desenvolvido com base nele, tornam-se ferramentas importantes para análise de viabilidade de bioimpressão.

6.5 Considerações Finais

A aplicação do *Framework* a um experimento real de impressão de cartilagem possibilitou a formalização de um projeto de bioimpressão (bioblueprint) expressado através de um arquivo no formato “.MPB”.

Capítulo 7

CONCLUSÃO E TRABALHOS FUTUROS

7.1 Considerações iniciais

Este capítulo tem como propósito apresentar a conclusão alcançada durante o desenvolvimento deste trabalho e propor alguns trabalhos a respeito do modelo, *framework* e experimento desenvolvidos.

7.2 Síntese das Contribuições

As fases da biofabricação definidas por Mironov, Kasyanov e Markwald (2011), apresentam um caminho a ser percorrido para a biofabricação de um tecido vivo ou órgão. O Modelo para Bioimpressão (MPB) concebido e apresentado nessa pesquisa tem como base esse caminho proposto com objetivo voltado a bioimpressão desses tecidos.

Além do modelo MPB, foi desenvolvido também um *framework* utilizado como forma de validação desse modelo. Essa validação foi possível através da aplicação com sucesso do *framework* a um experimento real de bioimpressão de cartilagem.

A principal contribuição deste trabalho é o modelo de bioimpressão que poderá ser utilizado como definição de projetos a serem bioimpressos.

Adicionalmente tanto a construção de um *framework* utilizando tecnologias *open source* quanto a sua aplicação em um experimento real são contribuições complementares dessa pesquisa.

7.3 Limitações e Trabalhos Futuros

Embora esta pesquisa tenha possibilitado elaborar projetos de descrição dos processos e/ou parâmetros necessários para a realização da bioimpressão de tecidos vivos ou futuramente órgãos, ainda existem dificuldades a serem tratadas, tanto em termos de *hardware* como em termos de *software*, para possibilitar a bioimpressão propriamente dita. Algumas funções poderão ser adicionadas ao *framework* desenvolvido para contemplarem a segmentação de camadas, definição de projetos para rede vascular e definição de projetos para *scaffolds*.

Além disso, o desenvolvimento de um Simulador Virtual de bioimpressão poderá contribuir com a verificação da viabilidade econômica e de tempo da impressão desses bioprojetos. Por este motivo, sugere-se como trabalho futuro a concepção de um Simulador Virtual já utilizando as ideias abortadas na elaboração do MPB proposto nessa pesquisa tendo com entrada o arquivo no formato “.MPB”.

O estudo de caso realizado nessa pesquisa foi baseado em um experimento real de bioimpressão de cartilagem com a fase de impressão finalizada. Adotou-se esse experimento com o intuito de validar tanto o modelo MPB quanto o *framework* desenvolvido e, por este motivo, sugere-se como trabalho futuro a aplicação tanto do modelo quanto do *framework* em experimentos que ainda não tiveram a fase de bioimpressão iniciada, sendo assim, um agente essencial para o planejamento desses experimentos.

7.4 Considerações Finais

Através do experimento desenvolvido, foi possível observar que o modelo aplicado através do *framework* possibilita a criação de projetos que poderão ser utilizados em bioimpressão uma vez que o mesmo fornece condições de uma definição detalhada de parâmetros descritivos a respeito do objeto a ser impresso.

7.5 Produções Científicas e Tecnológicas da Pesquisa

Durante a realização deste trabalho de pesquisa, foram submetidos e aprovados três artigos relacionados com o desenvolvimento da mesma.

O primeiro artigo foi submetido, aprovado e apresentado no Evento “XVII SVR - Simpósio de Realidade Virtual e Aumentada”, realizado no período de 25 a 28 de Maio de 2015 em São Paulo no Insper. Nele, durante o período de Pré Simpósio foi apresentado o artigo intitulado “Desenvolvimento de projetos para impressão de biosistemas em STL utilizando VTK”.

O segundo artigo foi submetido, aprovado e apresentado no Evento “XI WCF - WORKSHOP DE COMPUTAÇÃO DA FACCAMP”, realizado no período de 23 a 25 de Setembro de 2015 em Campo Limpo Paulista – SP na FACCAMP. Nele, foi apresentado o artigo intitulado “Definição de projetos para bioimpressão em STL utilizando orientação a objetos e VTK”.

O terceiro artigo foi submetido e aprovado no Evento “13th International Conference on Information Technology : New Generations - ITNG 2016”, que será realizado no período de 11 a 13 de Abril de 2016 em Las Vegas – Nevada (USA). Nele, foi aprovado o artigo intitulado “Model for describing bioprinting projects in STL”.

REFERÊNCIAS

ABTO - Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, **Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2006-2013)**, 2013. Disponível em: <<http://www.abto.org.br/abtov03/default.aspx?mn=552&c=1039&s=0&friendly=estatisticas>>. Acesso em: 01 abril. 2014

ABTO - Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, **Dados Numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período: JANEIRO/SETEMBRO-2015**, 2015. Disponível em: <<http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2015/rbt3trim-parc1.pdf>>. Acesso em: 16 janeiro. 2016

AMORIM P. H. J.; MORAES, T. F.; AZEVEDO, F. S.; SILVA J. V. L. **InVesalius: Software Livre de Imagens Médicas**. XXXI Congresso da Sociedade Brasileira de Computação, 2011. p. 1735-1740.

ASTM F2915-12, **Standard Specification for Additive Manufacturing File Format (AMF) Version 1.1 (Withdrawn 2013)**, ASTM International, West Conshohocken, PA, 2012, www.astm.org

BANDYOPADHYAY, A. et al. Application of Laser Engineered Net Shaping (LENS) to manufacture porous and functionally graded structures for load bearing implants. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 20, n. S1, p. 29–34, 3 jun. 2008.

BANKS, Jerry. **Discrete-event system simulation**. Upper Saddle River, N.J.; Singapore: Prentice Hall, 2010.

BLENDER FOUNDATION. **Blender v2.76b**. Novembro de 2015. Disponível em: <<https://www.blender.org/>>. Acesso em: 23 nov. 2015.

CHEN QIUHONG. **3D modeling visualization algorithm research and implementation** IEEE, jul. 2010. ed. New York, USA: Elsevier, 2007.

CUI, Xiaofeng *et al.* Direct Human Cartilage Repair Using Three-Dimensional Bioprinting Technology. **Tissue Engineering Part A** v. 18, n. 11-12, p. 1304–1312, jun. 2012. Acesso em: 12 fev. 2016.

FERMEIRO, J. B. L.; CALADO, M. R. A.; CORREIA, I. J. S. **State of the art and challenges in bioprinting technologies, contribution of the 3D bioprinting in Tissue Engineering**. fev. 2015, [S.l.]: IEEE, fev. 2015. p.1–6.

Filho, Júlio de Mesquita. **Reconstrução e geração de malhas em estruturas biomecânicas tridimensionais para análise por elementos finitos**. Universidade Estadual Paulista, Bauru, 2008.

GARCIA, Luis Hilário Tobler. **Desenvolvimento e fabricação de uma mini-impressora 3D para cerâmicas**. 2011. Dissertação (Mestrado em Projeto Mecânico) - Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2011.

GARTNER, **Hype Cycle for Emerging Technologies**, 2015. Disponível em: <<http://www.gartner.com/newsroom/id/3114217>>. Acesso em: 16 janeiro 2016.

GIBSON, Ian; ROSEN, David W.; STUCKER, Brent. **Software Issues for Additive Manufacturing**. In: GIBSON, Ian; ROSEN, David W.; STUCKER, Brent. Additive Manufacturing Technologies. Boston, MA: Springer US, 2010. p. 357–377.

HIBERNATE. **Hibernate ORM v5.1**. Julho de 2015. Disponível em: <<http://hibernate.org/orm/>>. Acesso em: 25 nov. 2015.

HUANG, S.; BAIMOURATOV, R.; NOWINSKI, W. L. **Building virtual anatomic models using Java3D** ACM Press, 2004 Disponível em:

<<http://portal.acm.org/citation.cfm?doid=1044588.1044676>>. Acesso em: 27 maio. 2014

JAKAB, K. et al. Organ printing: fiction or science. **Biorheology**, v. 41, n. 3-4, p. 371–375, 2004.

KHATIWALA, C. et al. 3D CELL BIOPRINTING FOR REGENERATIVE MEDICINE RESEARCH AND THERAPIES. **Gene Therapy and Regulation**, v. 07, n. 01, p. 1230004, dez. 2012.

KRUTH, J. P. et al. Lasers and materials in selective laser sintering. **Assembly Automation**, v. 23, n. 4, p. 357–371, 2003.

LIPSON, Hod. AMF Tutorial: The Basics (Part 1). **3D Printing and Additive Manufacturing** v. 1, n. 2, p. 85–87, jun. 2014. Acesso em: 10 fev. 2016.

MARTIN, I.; WENDT, D.; HEBERER, M. The role of bioreactors in tissue engineering. **Trends in Biotechnology**, v. 22, n. 2, p. 80–86, fev. 2004.

MELCHELS, F. P. W.; FEIJEN, J.; GRIJPMA, D. W. A review on stereolithography and its applications in biomedical engineering. **Biomaterials**, v. 31, n. 24, p. 6121–6130, ago. 2010.

MIRONOV, V. et al. Organ printing: computer-aided jet-based 3D tissue engineering. **Trends in Biotechnology**, v. 21, n. 4, p. 157–161, abr. 2003.

MIRONOV, V.; KASYANOV, V.; MARKWALD, R. R. Organ printing: from bioprinter to organ biofabrication line. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 22, n. 5, p. 667–673, out. 2011.

MODIA JUNIOR, R. C. **Experimentações artísticas no ambiente imersivo da Cave**; Dissertação (Mestrado em Artes Plásticas) - Escola de Comunicações e Artes, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/27/27131/tde-14082009-172103>>. Acesso em: 15 abr. 2014

MUSIAL, J. E. **TÉCNICAS DE RECONSTRUÇÃO ALGÉBRICAS APLICADAS EM TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA**. 2010. Dissertação (Métodos Numéricos), Universidade Federal do Paraná, 2010.

NAKAMURA, M. et al. Computer-Assisted Biofabrication: The challenges on manufacturing 3-D biological tissues for tissue and organ engineering. **Symposium on VLSI Technology Digest of Technical Papers**, p. 2–5 ,jun. 2011.

NAKAMURA, M.; NISHIYAMA, Y; HENMI, C. **3D Micro-fabrication by Inkjet 3D biofabrication for 3D tissue engineering** IEEE, nov. 2008. Disponível em: <<http://ieeexplore.ieee.org/lpdocs/epic03/wrapper.htm?arnumber=4752495>>. Acesso em: 13 jan. 2014.

ODDE, D. Laser-guided direct writing for applications in biotechnology. **Trends in Biotechnology**, v. 17, n. 10, p. 385–389, 1 out. 1999.

OLMEDO, H. Virtuality Continuum's State of the Art. **Procedia Computer Science**, v. 25, p. 261–270, jan. 2013.

OBJECT MANAGEMENT GROUP (OMG). **OMG Unified Modeling Language v2.5**. Junho de 2015. Disponível em: <<http://www.omg.org/spec/UML/>>. Acesso em: 20 nov. 2015.

ORACLE TECHNOLOGY NETWORK. **Java Developer Center**. Disponível em: <<http://www.oracle.com/technetwork/pt/java/index.html/>>. Acesso em: 23 nov. 2015.

OZBOLAT, I. T.; YIN YU. **Bioprinting Toward Organ Fabrication: Challenges and Future Trends**. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, v. 60, n. 3, p. 691–699, mar. 2013.

PARK, J.; TARI, M. J.; HAHN, H. T. Characterization of the laminated object manufacturing (LOM) process. **Rapid Prototyping Journal**, v. 6, n. 1, p. 36–50, 2000.

PIANYKH, O. S. **Digital imaging and communications in medicine (DICOM): a practical introduction and survival guide**. 2nd ed ed. Heidelberg; New York: Springer,2012.

ROSEN, J. M. et al. Evolution of virtual reality [Medicine]. **IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine**, v. 15, n. 2, p. 16–22, abr. 1996.

ROSOCHOWSKI, A.; MATUSZAK, A. Rapid tooling: the state of the art. **Journal of Materials Processing Technology**, v. 106, n. 1-3, p. 191–198, out. 2000.

SATAVA, R. M. **Virtual reality surgical simulator: The first steps**. Surgical Endoscopy, v. 7, n. 3, p. 203–205, 1993.

SUN, W. **BioCAD in tissue science and engineering** IEEE, ago. 2009. Disponível em: <<http://ieeexplore.ieee.org/lpdocs/epic03/wrapper.htm?arnumber=5246807>>. Acesso em: 13 jan. 2014

SUN, W. et al. Bio-CAD modeling and its applications in computer-aided tissue engineering. **Computer-Aided Design**, v. 37, n. 11, p. 1097–1114, set. 2005.

VOLPATO, N., AHRENS, CARLOS HENRIQUE. **Prototipagem rápida tecnologias e aplicações**. São Paulo: Edgard Clucher, 2007.

WANG, C.-S.; WANG, W.-H. A.; LIN, M.-C. STL rapid prototyping bio-CAD model for CT medical image segmentation. **Computers in Industry**, v. 61, n. 3, p. 187–197, abr. 2010.

WANG, C.-S.; CHANG, T.-R. Re-triangulation in STL meshes for rapid prototyping and manufacture. **The International Journal of Advanced Manufacturing Technology**, v. 37, n. 7-8, p. 770–781, 24 abr. 2007.

YAN, X.; GU, P. A review of rapid prototyping technologies and systems. **Computer-Aided Design**, v. 28, n. 4, p. 307–318, abr. 1996.