

Tecnologia *organ-on-a chip*: verificação do cenário global da aplicabilidade no contexto regulatório de produtos farmacêuticos

Organ-on-a-chip technology: assessing the global landscape of applicability in the regulatory context of pharmaceutical products

RESUMO

Núbia Regina de Oliveira^{I,II,*} 

Wanise Borges Gouvea Barroso^{II} 

Isabella Fernandes Delgado^{III} 

Introdução: Os métodos tradicionais dos estudos pré-clínicos com animais podem não refletir com precisão a eficácia e a segurança de um composto em seres humanos. Assim, a busca por métodos alternativos e estratégias preditivas que se mostrem mais vantajosos em termos de confiabilidade, redução de custos e maior facilidade de difusão e incorporação pelos laboratórios é uma questão de grande relevância, bem como a discussão das questões éticas relacionadas ao uso de animais. Neste contexto, a tecnologia de “*organ-on-a-chip*” (OoC) vem sendo proposta como um dos métodos substitutivos ao uso de animais de laboratório. Embora a tecnologia de OoC esteja no caminho de se tornar amplamente aceita como uma plataforma específica para pesquisa pré-clínica para aplicação em humanos e na testagem terapêutica, ainda existem desafios e limitações para aceitação regulatória. **Objetivo:** Abordar a tecnologia quanto à aplicabilidade e aceitação regulatória, comparando o Brasil com os Estados Unidos da América (EUA) e a União Europeia (EU), a partir dos pedidos de patentes registrados, revisão da literatura e dados de sites oficiais. **Método:** A pesquisa e coleta de dados foram realizadas por meio de buscas no acervo do portal de periódicos da CAPES, na base de dados *PatentScope gerenciada pela World Intellectual Property Organization* (WIPO), no site das agências reguladoras, das empresas que comercializam OoC, das sociedades que discutem essa tecnologia, e na ferramenta TSAR. **Resultados:** Verificou-se que foram depositadas patentes relacionadas a área de microfluídica, OoC e sistemas microfisiológicos (SMF). Observou-se que as indústrias farmacêuticas estão avaliando e aplicando essa tecnologia, indicando que o mercado tende a crescer, embora essa tecnologia ainda não esteja incluída em guias oficiais para aceitação regulatória. **Conclusões:** Os resultados demonstram o potencial para suplantarem as limitações dos modelos atuais. Porém, para promover a inclusão do modelo OoC como método preditivo reconhecido mundialmente, é imprescindível a mobilização conjunta de universidades, indústrias, centros de pesquisa, instituições financeiras de apoio e órgãos reguladores em um esforço colaborativo agregando conhecimento científico, diretrizes regulatórias e investimento em pesquisas e capacitação.

^I Programa de Pós-graduação em Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde/Fundação Oswaldo Cruz (INCQS/Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{II} Instituto de Ciências e Tecnologia em Biomodelos, Fundação Oswaldo Cruz (ICTB/Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{III} Vice-Presidência de Educação, Informação e Comunicação, Fundação Oswaldo Cruz (VPEIC/Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

* E-mail: nubia.regina@fiocruz.br

PALAVRAS-CHAVE: Sistemas Microfisiológicos; *Organ-on-a-Chip*; Órgãos em *Chip*; *Human-on-a-Chip*; Novas Abordagens Metodológicas

Recebido: 10 mar 2024

Aprovado: 16 jan 2025

Como citar: Oliveira NR, Barroso WBG, Delgado IF. Tecnologia *organ-on-a chip*: verificação do cenário global da aplicabilidade no contexto regulatório de produtos farmacêuticos. *Vigil Sanit Debate*, Rio de Janeiro, 2025, v.13: e02311. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.02311>

ABSTRACT

Introduction: Traditional preclinical studies using animals may not accurately reflect the efficacy and safety of compounds in humans. Therefore, the search for alternative methods and predictive strategies that offer advantages in terms of reliability, cost reduction, and ease of diffusion and adoption by laboratories is of great relevance, as well as ethical issues surrounding the use of animals. In this context, “*organ-on-a-chip*” (OoC) technology has been proposed as one of the alternatives to the use of laboratory animals. Although OoC technology is on the path to becoming widely accepted as a specific



platform for preclinical research for human application and therapeutic testing, challenges and limitations remain to its regulatory acceptance. **Objective:** To address the technology's applicability and regulatory acceptance by comparing Brazil with the United States of America (USA) and the European Union (EU) based on registered patent applications, a literature review, and data from official websites. **Method:** Data was collected through searches in the CAPES portal of journals, the PatentScope database managed by the World Intellectual Property Organization (WIPO), the websites of regulatory agencies, companies that commercialize OoC, societies discussing this technology, and the TSAR tool. **Results:** Patents related to the fields of microfluidics, OoC, and microphysiological systems (MPS) have been filed. It was observed that pharmaceutical companies are evaluating and applying this technology, indicating that the market is likely to grow, although this technology is not yet included in official regulatory acceptance guidelines. **Conclusions:** These results demonstrate the potential to overcome the limitations of current models. However, to promote the inclusion of OoC as a globally recognized predictive method, mobilizing universities, industries, research centers, financial support institutions, and regulatory bodies in a collaborative effort is essential, combining scientific knowledge, regulatory guidelines, and investment in research and training.

KEYWORDS: Microphysiological System; Organ-on-a-Chip; Organs-on-Chip; Human on-a-Chip; New Approach Methods

INTRODUÇÃO

Estudos pré-clínicos com animais têm uma validade preditiva limitada e podem não representar com precisão a eficácia e a segurança de um composto em seres humanos, como apontam as altas taxas de falhas de fármacos em ensaios clínicos^{1,2}. Embora investimentos massivos tenham sido direcionados para o desenvolvimento de ferramentas analíticas e padronização de estudos em animais, a taxa de aprovação de fármacos permanece baixa, com apenas 10% dos candidatos na Fase 1 sendo aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA)³. Estima-se que cerca de 30% dos fármacos falharam em ensaios clínicos em humanos devido à ocorrência de reações adversas, enquanto outros 60% falharam pela falta de eficácia apropriada⁴. Isso resulta em altos custos de pesquisa e desenvolvimento (P&D) e atrasos na introdução de terapias que poderiam salvar vidas, evidenciando a necessidade de modelos pré-clínicos mais robustos, eficazes e representativos da biologia humana³.

As empresas estão enfrentando esse desafio ao criar estruturas para integrar organizações de P&D. Um dos principais focos desse esforço compreende o desenvolvimento de modelos pré-clínicos que permitam uma abordagem “*fail early, fail fast*” (“bem cedo, bem rápido”), o que resultaria em fármacos candidatos com maior probabilidade de sucesso clínico, maior segurança para o paciente, menor custo e um tempo mais rápido de lançamento do medicamento no mercado². Ensaios pré-clínicos com capacidade experimental para investigar e elucidar os mecanismos envolvidos na fisiopatologia, farmacologia e toxicologia são fundamentais para o sucesso na descoberta e desenvolvimento de medicamentos^{3,5}.

Os modelos animais oferecem a vantagem de permitir o estudo da fisiologia sistêmica, incluindo processos de distribuição e metabolização em diferentes tecidos, além de possibilitar a observação de respostas imunológicas, influências dos microambientes e barreiras biológicas, bem como interações entre órgãos. No entanto, uma grande distância filogenética entre humanos e o animal em estudo pode significar que as diferenças biológicas como variações fisiológicas e na forma como as doenças se manifestam impactem a capacidade do modelo de prever com precisão respostas humanas e reduzam

a capacidade preditiva desses modelos, que frequentemente não conseguem recapitular os fenótipos das doenças ou não induzem as respostas esperadas^{3,6}.

A busca por métodos alternativos que sejam mais vantajosos em termos de confiabilidade, redução de custos e maior facilidade de difusão e incorporação pelos laboratórios é uma questão de grande relevância para a pesquisa biomédica. Além disso, é essencial discutir as questões éticas relacionadas ao uso de animais⁷. A percepção de que os animais de experimentação são seres sencientes e de que seu uso pode contribuir para a geração de conhecimento, deve ser acompanhada pela aplicação, por parte dos pesquisadores, dos princípios dos 3Rs (“*reduction, refinement, replacement*”), que no Brasil são traduzidos como redução, refinamento e substituição⁸.

Nesse contexto, as novas abordagens metodológicas, conhecidas como “*New Approach Methods*” (NAMs), surgem como alternativas promissoras. O termo abrange uma ampla diversidade de abordagens inovadoras, sem necessariamente refletir o estágio de desenvolvimento ou prontidão tecnológica. Entre os métodos incluídos estão a previsão de relações quantitativas entre estrutura e atividade (*Quantitative structure - Activity relationship - QSAR*), bioensaios de triagem em larga escala, tecnologias ômicas, culturas celulares, organoides, sistemas microfisiológicos (SMF), bem como ferramentas de aprendizado de máquina e inteligência artificial (IA), entre outros. Essas novas abordagens representam maior capacidade de elucidar desfechos toxicológicos e podem transformar significativamente as práticas regulatórias, tornando-as mais adequadas às necessidades humanas, tanto na avaliação de perigos quanto na análise de exposição aos riscos⁹.

As NAMs são aceitas para registro de produtos farmacêuticos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), desde que sigam protocolos validados e sejam conduzidos sob condições de controle de qualidade das Boas Práticas de Laboratório - ISO 17.025 e desenhados adequadamente considerando as particularidades do produto testado¹⁰.

O presente trabalho destaca, dentre as NAMs, a tecnologia *organ-on-a-chip* (OoC) que está incluída na categoria dos SMF.



Esclarece-se que, para que um sistema *in vitro* seja classificado como um SMF, ele deve superar necessariamente a simplicidade das culturas bidimensionais convencionais e pode apresentar diversos elementos de design, tais como: um ambiente multicelular em uma matriz biopolimérica ou derivada de tecido, uma organização tridimensional, fatores mecânicos como estiramento ou perfusão, o uso de células primárias ou derivadas de células-tronco, e/ou a inclusão de componentes imunológicos. Além disso, muitos sistemas SMF incorporam estruturas vasculares, além da microfluídica, que simulam a perfusão natural dos tecidos, permitindo a troca dinâmica de nutrientes, hormônios e citocinas¹¹. O presente trabalho utiliza o termo SMF apenas para sistemas com microfluídica OoC, embora na literatura ele também seja aplicado a sistemas *in vitro* sem fluxo, especialmente em modelos que imitam tecidos sem perfusão sanguínea, como cartilagem ou estágio embrionário inicial¹². Nesse contexto, os OoCs são definidos como dispositivos microfluídicos contendo microcanais ociosos perfundidos e revestidos por células vivas, que reproduzem a fisiologia e a fisiopatologia em nível de órgão *in vivo* ao recriar, *in vitro*, estruturas e funções que simulam funções de tecidos e órgãos¹³.

O objetivo deste estudo é analisar a tecnologia em relação à sua aplicabilidade e aceitação regulatória, comparando o Brasil com os Estados Unidos da América (EUA) e a União Europeia (EU), a partir dos pedidos de patentes registrados, revisão da literatura e dados de sites oficiais, ilustrando algumas experiências e discutindo alguns aspectos no contexto regulatório de produtos farmacêuticos para uso humano.

MÉTODO

O presente trabalho foi conduzido em quatro etapas distintas. Na primeira, foi realizada uma revisão bibliográfica. Para essa busca, foram empregados descritores controlados definidos previamente a partir de uma consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (Bireme)¹⁴. Os termos selecionados em inglês foram: “*organ-on-a-chip*” e “*organs-on-chip*”. Os descritores selecionados foram incluídos com base em palavras-chave utilizadas pelos pesquisadores na verificação inicial da literatura para contextualizar o presente trabalho, “*microphysiological system*”, e “*human-on-a-chip*”, “*new approach methods*” e órgãos-em-*chip*. A pesquisa foi realizada no portal de periódicos da Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), a partir do acervo disponível e no campo de busca por assunto.

Na segunda etapa realizou-se uma busca na base de dados *PatentScope*, mantida pela *World Intellectual Property Organization* (WIPO)¹⁵ empregando-se os termos mais recorrentes na literatura. Foi realizada busca com a combinação dos descritores, no filtro “combinação de campos”, e todos os resultados obtidos foram considerados. Empregou-se a seguinte estratégia de busca: EN_ALL: (microfluidic*) OR EN_ALL: (microphysiological) OR EN_ALL: (“*organ-on-a-chip*”) OR EN_ALL: (“*organ-on-chip*”) OR EN_ALL: (“*tissue-chip*”) OR EN_ALL: (“*human-on-chip*”)

OR EN_ALL: (“*human-on-a-chip*”) OR EN_ALL: (“*tissue chip*”). Adicionalmente, incluiu-se a busca com texto em português, PT_ALL: (“órgãos em chip”) OR PT_ALL: (“*organ on chip*”), PT_ALL: (microfluidic*) OR PT_ALL: (Microfisiologic*) OR PT_ALL: (“órgãos em chip”) OR PT_ALL: (“tecidos em chip”) OR PT_ALL: (“mimet* tecido biológico”) e PT_ALL: (“dispositivo microfluídico”) para pesquisar o depósito de patentes no Brasil. As patentes identificadas referem-se à geração de dispositivos de OoC e outros aparatos reivindicados como aplicáveis a essa tecnologia. Esta busca norteou as etapas seguintes, que foram focadas em áreas geográficas com maior número de patentes depositadas e com maior número de divulgação por meio de partes interessadas reunidas em associações e/ou sociedades. As áreas que atendem a estes dois critérios são os Estados Unidos e a Comunidade Europeia. Excluiu-se Canadá, Ásia, Oceania e Reino Unido, cujos dados foram coletados separadamente, conforme a metodologia empregada e descrita.

Na terceira etapa, realizou-se uma busca nos sites oficiais das agências reguladoras, das empresas legalmente autorizadas a pesquisar e comercializar plataformas de dispositivos OoC, e das sociedades criadas para divulgar e compartilhar informações sobre órgãos em *chip*.

E por último, foi utilizada a ferramenta de busca *Tracking System for Alternative Methods Towards Regulatory Acceptance* (TSAR)¹⁶, da Comunidade Europeia, para verificar se há algum registro sobre validação da tecnologia OoC submetido por centros de validação ou órgão oficial. Foram utilizados os filtros “*Test Method Name / Short name*” e “*Responsible Organization*”.

O Brasil está incluído neste estudo por ser o objeto da análise crítica deste artigo. Então, foram realizadas buscas focadas na produção científica de pesquisadores que atuam no seguimento e uma busca geral na plataforma Google sobre notícias de instituições que realizam estudos com OoC no país.

Esta pesquisa não foi exaustiva, pois se limitou aos descritores citados e às áreas geográficas escolhidas. A busca não foi limitada a um período específico, pois a tecnologia é recente e buscou-se recuperar o maior número de informações disponíveis.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Revisão bibliográfica

A busca na literatura contextualizou este trabalho e demonstrou que a tecnologia OoC tem emergido devido à convergência da engenharia de tecidos e a microfabricação se revelando uma alternativa em potencial para os modelos pré-clínicos tradicionais no estudo de funções de órgãos e tecidos, bem como na testagem da segurança e eficácia de fármacos¹⁷.

Nossos resultados demonstram inúmeros artigos de revisão que apresentam o impacto da microfluídica na testagem de fármacos anticancerígenos^{5,3,17,18,19,20} e no uso de modelos da barreira-hematoencefálica^{3,5,11,17,18,20,21} para triagem de fármacos. Além disso, trabalhos pioneiros apresentam plataformas de OoC com



cérebro-em-chip^{5,11,17,18,20,21,22,23,24}, coração-em-chip^{5,17,18,20,21,25,24}, fígado-em-chip^{3,5,11,17,18,20,21,24,26,27,28}, rim-em-chip^{3,5,11,17,18,20,21,24,29}, pulmão-em-chip^{5,11,17,18,20,21,24,29}, intestino-em-chip^{17,18,26,27,5,20,29,21}, vasos sanguíneos-em-chip^{5,11,17,18,20,21,30,31}.

A tecnologia de OoC teve seu desenvolvimento divulgado inicialmente em 2010. Este primeiro modelo reconstituiu as funções, no nível de órgão, do pulmão, e foi desenvolvido pelo *Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering at Harvard University*, USA³². Os órgãos em chip também são definidos, como tecidos de cultura de células tridimensionais (3D) configurados em um dispositivo microfluídico (o “chip”) que contém tecidos naturais ou projetados^{33,34}. Recebem o nome de “chips” porque foram inicialmente fabricados utilizando métodos de micromanufatura adaptados da produção de microchips de computadores¹³. Esses sistemas, que reproduzem funções de órgãos humanos, permitem a avaliação mais precisa da resposta tecidual a compostos farmacológicos. Os dispositivos podem ser fabricados em borracha de silicone, tal como: poli (dimetilsiloxane) (PDMS), vidro ou termoplásticos, tais como: polimetilmetacrilato (PMMA). A escolha do material do dispositivo depende de inúmeros fatores, incluindo: a funcionalidade, a estratégia da fabricação e a biocompatibilidade³⁴.

Os dispositivos microfluídicos OoC são feitos sob medida para replicarem as características celulares e extracelulares dos órgãos que podem responder aos sinais físicos e bioquímicos para manter e simular a função dos órgãos, com potencial para substituir testes *in vivo* em animais³⁴. Esses avanços buscam modelar a fisiopatologia do corpo humano e de doenças sistêmicas, produzindo tecidos com seu fenótipo preservado para se comunicarem fisiologicamente. Já existe na literatura relatos do desenvolvimento e da aplicabilidade de dispositivos integrados, identificados como “*tissue chips*”³⁵, “*human-on-a-chip*”³⁶, “*body-on-a-chip*”¹⁸. Alguns estudos mostraram resultados promissores na criação e teste de modelos humanos em sistemas microfluídicos para doenças específicas, como: hipertensão arterial pulmonar³⁷, overdose de opioides³⁸ e doença hepática gordurosa não alcoólica³⁹ e outras doenças hepáticas³, diversos tipos de câncer³, diabetes³, vírus da hepatite B (HBV)³, vírus da hepatite C (HCV)³, fibrose renal³, doenças respiratórias virais³ e nefrotoxicidade induzida por drogas³. Em se tratando de toxicidade e risco químico, a avaliação da absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME/biocinética) tem enfrentado desafios, incluindo resultados falso positivos nos resultados *in vitro* levando à necessidade de observações mais cuidadosas¹⁰.

Contudo, a tecnologia descrita consiste em uma inovação que ainda está sendo desenvolvida e validada para diferentes aplicações³. A aceitação regulatória ainda é limitada, mas sua utilização tem se expandido tanto na indústria farmacêutica quanto na química e cosmética³⁴, inclusive com novos estudos na área de controle de qualidade, como estudos de potência de medicamentos e produtos biológicos^{40,41,42}.

O Brasil tem demonstrado um compromisso significativo com a promoção de métodos alternativos ao uso de animais em pesquisas. Como parte desse esforço, o Ministério da Ciência,

Tecnologia e Inovação (MCTI) criou, em julho de 2012, a Rede Nacional de Métodos Alternativos (Renama). Logo após, em setembro do mesmo ano, foi estabelecido o Centro Brasileiro de Validação de Métodos Alternativos (BraCVAM), resultado de uma colaboração entre a Anvisa e o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Essas iniciativas pioneiras na América Latina foram concebidas para coordenar esforços e promover o alinhamento aos princípios dos 3Rs na pesquisa científica⁶.

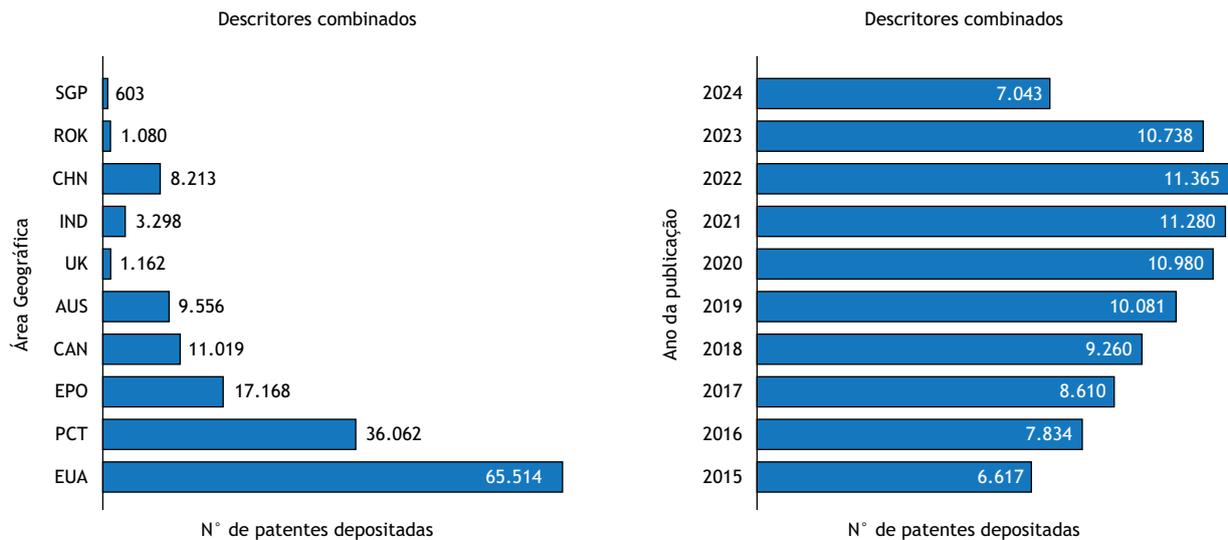
Pedidos de patente depositados

Os dados recuperados demonstraram que os pedidos de patentes depositados foram classificados em diferentes áreas de conhecimento, incluindo química e física, e outras. Portanto, o resultado reflete todas as aplicações dentro da microfluídica, SMF, suporte para o crescimento de tecidos, bem como os órgãos em chip. O número de patentes depositadas por área geográfica, considerando os 10 primeiros países na classificação e o ano das publicações, segundo a base de dados PatentScope¹⁵, está demonstrado na Figura 1. As áreas geográficas identificadas pela busca incluem: EUA, Escritório Europeu de Patentes (EPO), Canadá (CAN), Austrália (AUS), China (CHN), Índia (IND), Reino Unido (UK), República da Coreia (ROK) e Singapura (SGP). As patentes depositadas com solicitação internacional, a partir do *Patent Cooperation Treatment* (PCT), também apareceram nas buscas.

A Figura 1 também demonstra que a quantidade de depósitos de patentes tem aumentado ao longo dos anos: em 2015 foram depositados 6.617 pedidos de patente, enquanto em 2023 esse número subiu para 10.738. Até a última consulta, realizada em 25 de setembro de 2024, o número de pedidos depositados foi de 7.043¹⁵.

Em uma busca inicial, foram encontrados apenas dois pedidos de patente no Brasil: um depositado pela empresa alemã TissUse GmbH, em 2017, e outro pela Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein, em 2018¹⁵. Devido ao número limitado de resultados, o campo de busca foi ampliado para incluir termos em português, o que permitiu identificar mais quatro pedidos de patente: dois depositados em conjunto pelo Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais (CNPEM) e pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), em 2019 e 2020; um pelo CNPEM, separadamente, em 2019; e outro pela Unicamp, também separadamente, em 2021¹⁵. Dessa forma, o total de pedidos de patente encontrados no Brasil chegou a seis.

O interesse no avanço da tecnologia OoC fica evidente pelo número de patentes depositadas. De um modo geral, as patentes, ao oferecerem proteção legal e exclusividade temporária sobre uma invenção, motivam os inventores a divulgarem suas descobertas publicamente em troca do direito de exploração comercial. Em consequência, novas ideias podem ser desenvolvidas, promovendo assim o progresso da ciência e da tecnologia. Contudo, visto que muitos dispositivos OoC podem ser facilmente copiados por engenharia reversa, é mais eficiente proteger por propriedade intelectual, composições de tecidos, meios de cultura, *hardware* e *software*³³.



Fonte: Elaborada pelos autores a partir dos resultados da busca em WIPO - Search: <https://patentscope.wipo.int/search/en/structuredSearch.jsf>.

Figura 1. Número de patentes depositadas por área geográfica e quantidade de patentes publicadas por ano.

Experiência na União Europeia

Na Europa, esforços conjuntos entre governos, indústrias e universidades têm impulsionado o desenvolvimento de métodos alternativos à experimentação animal, com foco em toxicidade³³. Um marco foi a reunião de especialistas em Leiden, Países Baixos, que destacou a necessidade de protocolos robustos para aumentar a aceitação regulatória dessas metodologias, especialmente para diferenças interespecíes e extrapolações quantitativas *in vitro-in vivo*. A criação de um grupo especializado em biocinética pela *Organization for Economic Co-operation and Development* (OECD) foi sugerida para supervisionar esses avanços, incluindo modelagem de processos mediados por transportadores e o desenvolvimento de modelos celulares que mimetizem com precisão a fisiologia e as características cinéticas dos órgãos⁴³.

O projeto *Organ-on-Chip in Development* (ORCHID), iniciado em 2017 e concluído em 2019, buscou criar um roteiro para a tecnologia OoC e fomentar a colaboração entre *stakeholders*. Este projeto gerou um relatório destacando que esta tecnologia poderia preencher a lacuna entre os testes pré-clínicos e os ensaios clínicos em humanos através de modelos mais preditivos⁴⁴. Este documento também demonstrou o potencial dessa tecnologia para reduzir custos em P&D, aumentar taxas de sucesso e encurtar o tempo de desenvolvimento de novos fármacos. Além disso, identificou a necessidade de treinamento de técnicos e usuários finais para promover qualificação e adoção da tecnologia. De acordo com o estudo, a implantação imediata da tecnologia no ambiente de P&D e a aceitação das agências reguladoras ainda representam as principais barreiras para a implementação da tecnologia⁴⁴.

Como desdobramento do ORCHID, a *The European Organ-on-Chip Society* (EUROoCS) foi criada em 2018⁴⁴. Essa organização, sem fins lucrativos, reúne membros de diversos setores - governo,

academia, indústria farmacêutica, cosmética, química, fundações de saúde e o público em geral - para incentivar a pesquisa em OoC e alinhar a tecnologia aos requisitos regulatórios⁴⁵.

Outros grupos de trabalho discutem a ausência de diretrizes específicas para métodos *in vitro* baseados em células humanas nos guias da OECD, como: toxicidade aguda e neurotoxicidade. Sugerem integrar OoCs a mecanismos baseados em eventos biológicos, conhecidos como *Adverse Outcome Pathways* (AOPs), priorizando órgãos afetados por produtos químicos e farmacêuticos. Além disso, recomenda-se combinar dados de segurança provenientes de fontes como *in chemico*, *in vitro*, *in vivo* e tecnologias ômicas, utilizando estratégias como as *Integrated Approaches to Testing and Assessment* (IATAs)^{33,43}.

Experiência nos Estados Unidos da América

Em 2010 o Fundo do Instituto americano de pesquisas biomédicas e saúde pública, o *National Institutes of Health* (NIH) anunciou a colaboração com a agência reguladora americana, a FDA para o avanço da ciência regulatória através de um programa que incluiu um projeto para o desenvolvimento de modelos de tecidos, de coração e pulmão, em *chip* para testar a segurança e eficácia de drogas⁴⁶.

Em 2012, o *National Center for Advancing Translational Sciences* (NCATS) iniciou o programa *Tissue Chip for Drug Screening*, que financiou 12 projetos para criar sistemas de órgãos humanos em 3D capazes de representar interações fisiológicas. Na sequência, pesquisadores ampliaram esses esforços desenvolvendo modelos de múltiplos órgãos em *chip* que simulam interações entre diferentes sistemas⁴⁶.

Parcerias estratégicas foram estabelecidas, como a colaboração do NCATS com o *Center for the Advancement of Science in Space* (CASIS) em 2016, para explorar os efeitos da



microgravidade em plataformas de órgãos e tecidos em chip. Os experimentos foram realizados no *International Space Station U.S. National Laboratory* visando compreender melhor doenças e impactos na saúde humana. Adicionalmente, O NCATS atuou de forma a abrir caminho para testagens independentes e validação daquelas plataformas com o objetivo de assegurar a disponibilidade e promover a adoção dessa tecnologia para a comunidade científica, particularmente entre as agências reguladoras e indústrias farmacêuticas⁴⁶.

Em 2020, o desenvolvimento de modelos de bioengenharia de sistemas de tecidos e órgãos humanos para a execução de testes clínicos serviu de suporte durante a pandemia de COVID-19. Pesquisadores usaram as suas *expertises* em *tissue chip* para avaliar as propriedades do SARS-CoV-2, a patologia em si, e o uso de várias drogas e terapias contra a infecção por COVID-19⁴⁶. O contexto pandêmico evidenciou a necessidade de novos modelos, com maior capacidade preditiva, para acelerar avanços na área farmacêutica⁹.

O *International Consortium for Innovation and Quality in Pharmaceutical Development (IQ) MPS Affiliate*, um consórcio internacional sem fins lucrativos que reúne cerca de 48 empresas, entre elas AstraZeneca, Pfizer, Sanofi, GSK, Moderna Therapeutics, Biogen e Bayer, atua para integrar SMF às abordagens de segurança de medicamentos. Esse grupo promove a caracterização adequada desses modelos, demonstrando seu potencial transformador⁴⁷.

Através do programa *Innovative Science and Technology Approaches for New Drugs (ISTAND)*, da FDA, um estudo analisou cerca de 800 *chips* de fígado humano, criados com células de dois doadores diferentes. Os *chips* atenderam com sucesso às diretrizes de qualificação de toxicidade hepática do consórcio IQ, utilizando um conjunto cego de mais de 27 medicamentos conhecidos como hepatotóxicos e não tóxicos, alcançando uma sensibilidade de até 87% e especificidade de 100%. Esses resultados representam uma melhoria de desempenho em comparação com os modelos animais⁴⁸.

A aprovação do FDA *Modernization Act 2.0*, em 2021, marcou um avanço significativo na adoção de tecnologias alternativas, sinalizando a importância de validar SMF e abordagens *in silico*. Esse ato abriu novas oportunidades para incorporar essas tecnologias nos processos regulatórios de medicamentos⁴⁹.

Em 2022, um marco regulatório foi alcançado com a autorização do FDA para ensaios clínicos destinados a aprovar dois novos usos de um medicamento, em que a simulação de duas doenças neuromusculares raras foi baseada em modelos 3D. O sistema, composto por motoneurônios e células de Schwann, forneceu dados pré-clínicos essenciais para a aprovação. O projeto foi parcialmente financiado pelo NCATS, destacando o potencial dessas tecnologias no estudo de doenças raras que ainda não possuem tratamentos eficazes, para as quais modelos animais muitas vezes são inexistentes⁵⁰.

Experiência no Brasil

No Brasil, existem algumas iniciativas pontuais acontecendo em universidades, fundações, indústrias e centros de pesquisa experimental.

Uma bem-sucedida avaliação de eficiência terapêutica foi realizada no Centro de Pesquisa Experimental (CPE) e no Centro de Experimentação e Treinamento em Cirurgia (Cetec), ambos do Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa do Hospital Albert Einstein em São Paulo. O objetivo foi avaliar a terapia de magneto-hipertermia com tumores de glioblastoma *on-a-chip*⁵¹.

Em 2017, pesquisadores do Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo publicaram artigo sobre metodologia promissora para produção de dispositivo microfluídico que mimetiza um vaso sanguíneo, servindo como ponto de partida para a cultura de células sob perfusão para pesquisa na área cardiovascular e estudos cardiotoxícos⁵².

Este mesmo instituto atua em pesquisas relacionadas ao desenvolvimento de sistemas de microchips, conforme demonstrado em artigo publicado em 2021, sobre o efeito de “*shear stress*” (força tangencial exercida pelo fluxo de fluidos), em células endoteliais⁵³.

Em 2016, o portal do CNPEM, anunciou a transferência de tecnologia da cultura de células em *chip*, da *startup* alemã TissUse GmbH, para o Laboratório Nacional de Biociências (LNBio), vinculado ao Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI). Também participou desta iniciativa o Grupo O Boticário, que, além de recurso financeiro, fez um aporte de conhecimento científico e tecnológico no projeto⁵⁴.

Mais uma empresa na área cosmética desponta no cenário de “*human-on-a-chip*”, a empresa Natura em parceria com o LNBio, conforme anunciado pelo portal do CNPEM em março de 2023. A empresa utiliza órgãos impressos em 3D para testes combinando estruturas biológicas equivalentes a órgãos humanos e integrados, o que possibilita a reprodução do funcionamento do organismo. Isso permite aos pesquisadores e cientistas avaliarem os efeitos de um ingrediente cosmético tanto dentro (órgãos) quanto fora do corpo (pele) simultaneamente⁵⁵.

Outros estudos importantes foram desenvolvidos pelo LNBio aplicando plataformas OoC, denominadas 2-OC, emulando funções do fígado e do intestino), para caracterização das propriedades farmacocinéticas e toxicológicas do acetaminofeno. Os resultados demonstraram que a absorção intestinal e o metabolismo hepático do medicamento em estudo podem ser mimetizados pelo SMF e que a associação com métodos *in silico* podem melhorar a capacidade preditiva de métodos *in vitro* e melhorar a acurácia dos ensaios quando comparados com os estudos em modelos animais^{26,27}.

Um estudo detalhado sobre OoC mimetizando células da medula óssea foi conduzido por pesquisadores da Universidade Federal de Minas Gerais, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri e Instituto René Rachou da Fundação Oswaldo Cruz, que demonstrou que a tecnologia OoC tem sido amplamente aplicada nos estudos com medula óssea para várias finalidades: comportamento biológico das células da medula, modelagem de doenças da medula, imitação do nicho da medula e testagem de fármacos. Os resultados mostraram que os métodos selecionados nas publicações avaliadas no estudo melhoraram a manutenção da cultura



celular, a cultura de longo prazo, o comportamento celular, o processo celular e a resposta celular a drogas em comparação com a cultura convencional estática 2D e 3D. No entanto, apesar desses resultados satisfatórios, a reprodução da medula óssea apresenta várias limitações estruturais e fisiológicas⁵⁶.

No que diz respeito à validação, o processo no Brasil segue o documento de orientação 34 da OECD e o BraCVAM funciona como ponto focal para identificar e/ou receber solicitações de partes interessadas em submeter testes para validação. Então o Centro informa a Renama quanto aos ensaios promissores, o que ajuda na priorização e contribui para os estudos de validação de ensaios selecionados nos laboratórios da rede. Os estudos de validação são supervisionados e os resultados obtidos são revisados por um comitê científico *ad hoc*. Com base no resultado da revisão por pares, o BraCVAM prepara recomendações sobre o método de teste validado, que serão enviadas ao Conselho Nacional de Experimentação Animal (Concea) para adoção regulatória, após consulta pública⁵⁷.

Ainda no contexto regulatório, a Anvisa promoveu, em 31 de agosto de 2022, uma palestra, intitulada “*Human-on-a-Chip*”, em conjunto com a Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial (ABDI) e um dos laboratórios centrais da Renama, o LNBio, tendo como foco apresentar metodologia e a possibilidade do estudo aprofundado de doenças, bem como de novas drogas, por meio do uso de recursos tecnológicos em culturas de células humanas⁵⁶. No que concerne à regulamentação de registro do OoC, a partir do *webinar* sobre métodos alternativos ao uso de animais e sua aceitação regulatória no âmbito de dispositivos médicos realizado em 15 de setembro de 2022, a Anvisa destacou que o uso do modelo OoC não compreende ainda uma realidade na avaliação de segurança biológica de dispositivos médicos (medicamentos não estão incluídos nesta classe)⁵⁸.

Posição do Concea obtida como resposta a uma consulta oficial feita ao órgão

Até o momento, não foi identificada nenhuma solicitação de aprovação para o ensaio OoC no Concea. Porém, caso alguma pesquisa apresente dados consistentes de ensaios que demonstrem escalabilidade, padronização e reprodutibilidade e repetibilidade inter e entre laboratórios, pode ser realizada a solicitação de validação do método ao Concea, que por sua vez, encaminhará a solicitação para a Renama para análise pelos laboratórios associados. Se a solicitação for aprovada, o Concea irá validar o ensaio como método alternativo ao uso de animais de laboratório⁵⁷.

Sendo assim, o método OoC ainda não foi reconhecido como um método alternativo ao uso de animais pelo Concea, segundo o inciso II do Art. 2º do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009. Contudo, conforme o Art. 5º da Resolução Normativa (RN) nº 54 do Concea: “Os métodos alternativos validados nacional ou internacionalmente, porém ainda não reconhecidos pelo Concea, poderão ser utilizados, sem prejuízo da competência prevista no inciso III do Art. 5º da Lei 11.794, de 8 de outubro de 2008”. Portanto, embora o Concea ainda não tenha reconhecido nenhum

SMF ou dispositivo microfluídico, e ainda não tenha incluído em seu guia, nenhum capítulo sobre esta nova tecnologia⁸ ela pode ser utilizada (uma vez que cumprida a observância de normas especiais editadas por outros entes e órgãos públicos com competência regulatória) em convergência com o princípio dos 3Rs que fundamentam as deliberações do Concea.

Destaques no cenário de conhecimento da tecnologia OoC ao longo do tempo

A partir da publicação do desenvolvimento de um microdispositivo que reproduzia as propriedades principais da interface alvéolo-capilar humana em 2010 e que introduziu o conceito de OoC, o conhecimento da tecnologia se estendeu para além dos laboratórios universitários³². A pesquisa realizada permitiu a elaboração de uma linha do tempo com os principais destaques desse cenário, conforme demonstrado na Figura 2.

Adoção de plataformas de OoC em indústrias farmacêuticas

O estudo de Vulto e Joore⁵⁹ demonstra que a literatura disponível evidencia que a tecnologia OoC vem sendo analisada e utilizada pelas indústrias farmacêuticas e, para isso, estão investindo na implantação de plataformas, padrões de controle de qualidade, disponibilidade de protocolos robustos de ensaio e logística de materiais biológicos. A Tabela representa uma síntese das plataformas comercialmente disponíveis, impactando a tomada de decisão nas diversas fases que cobrem o desenvolvimento pré-clínico de um medicamento.

Reconhecimento do método

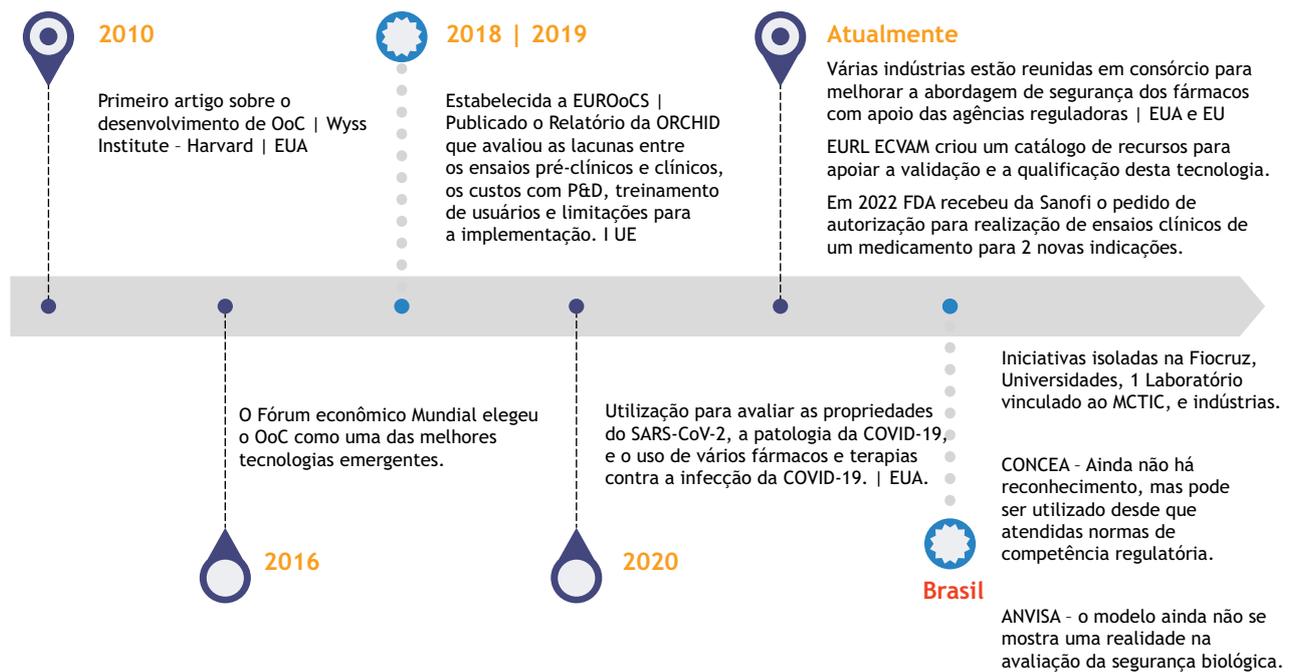
A ferramenta TSAR verifica se há métodos que alcançaram os critérios de aceitação regulatória como alternativas ao uso de animais, sendo reconhecidos para aplicação em diversos setores, acompanhados de uma descrição resumida. Quando disponíveis, o TSAR também inclui registros relevantes e documentos associados a cada método, abrangendo diferentes etapas do processo: submissão, validação, revisão por pares, recomendações e aceitação regulatória, incluindo padrões internacionais representados no sistema de rastreamento¹⁶.

Na referida busca não foram encontrados testes que possam ser estabelecidos como plataformas que utilizem SMF, especialmente, OoC.

Perspectivas futuras e desafios para implementação da tecnologia

De acordo com o NIH, a implementação de tecidos em *chip* no desenvolvimento de fármacos do programa para aprovação e utilização de órgãos em *chip*, envolve a atuação efetiva de desenvolvedores e fornecedores da tecnologia, representantes da indústria farmacêutica, das agências reguladoras, de outras entidades governamentais e de grupos de pacientes^{4,60}.

O desenvolvimento de OoC, que segue em direção a fazer parte da avaliação da segurança regulatória, pode se beneficiar significativamente das interações regulares das partes interessadas⁵ destacadas na Figura 3.



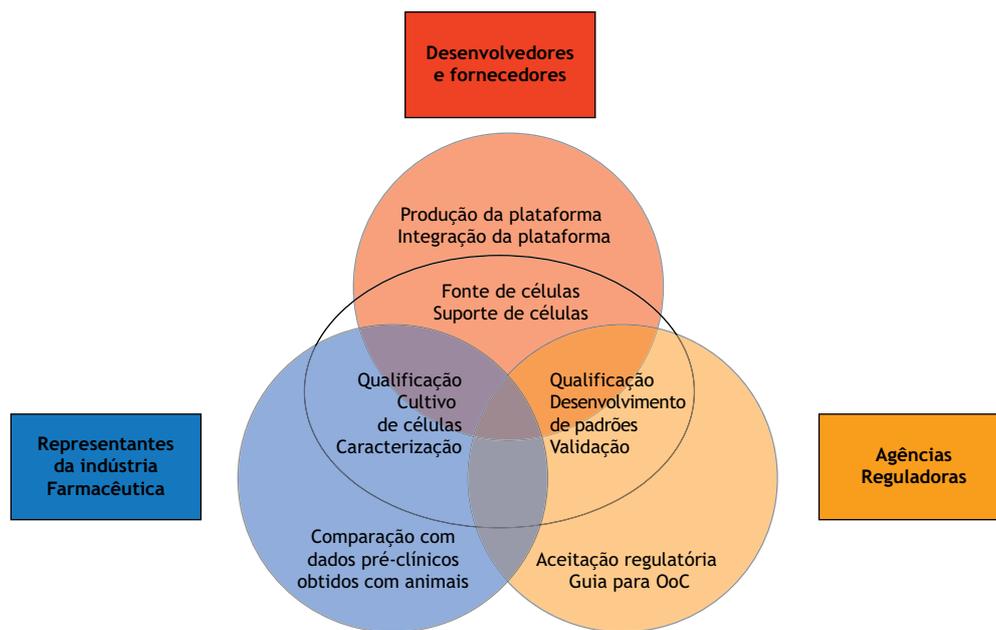
Fonte: Elaborada pelos autores, 2024.

Figura 2. Alguns destaques no cenário da evolução do reconhecimento da tecnologia OoC.

Tabela. Impacto das plataformas comerciais de OoC na indústria.

INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	ORGÃO ALVO	DESENVOLVEDOR DE OoC
Identificação do alvo e validação		
Novo Nordisk	Vasos sanguíneos	MIMETAS
AstraZeneca	Fígado e Pâncreas	TissUse
Descoberta		
Galapagos	Vasos sanguíneos	MIMETAS
Galapagos	Intestino	MIMETAS
Roche	Intestino	MIMETAS
Farmacocinética e Farmacodinâmica		
Astellas	Tubulo renal proximal, vasos sanguíneos	MIMETAS
AstraZeneca	Fígado	Emulate
Segurança pré-clínica		
Roche	Fígado	Emulate
Roche	Intestino	Emulate
Janssen, AstraZeneca	Fígado	Emulate
AstraZeneca	Medula óssea	Emulate
AstraZeneca, Roche, Bayer	Medula óssea	TissUse
Bayer	Fígado, tireóide	TissUse
Bayer	Tumor na pele	TissUse
Desenvolvimento clínico		
Roche	Intestino	MIMEIAS

Fonte: Elaborada pelos autores a partir de *Adoption of Organ-on-chip Platforms by the Pharmaceutical Industry*⁵⁹.



Fonte: Elaborada pelos autores a partir da apresentação do NIH no webinar *Emulate: How Government Funding Spurs Scientific Innovation*⁶⁰.

Figura 3. Sumário do programa *Tissue Chips* do NHI em colaboração com FDA, NCATS e *Defense Advanced Research Projects Agency* (DARPA), indústrias, desenvolvedores e fornecedores com suas respectivas atividades.

O referido programa ainda destaca ações necessárias para que a tecnologia seja amplamente utilizada. Estas ações incluem a demonstração e validação para estudos de toxicidade e segurança; o estabelecimento de centros de testagem e de banco de dados; demonstração e validação para modelagem e estudos de eficácia em doenças comuns e raras; adoção e uso por desenvolvedores de fármacos; harmonização global para o uso regulatório e padronização de plataformas de SMF; treinamento de futuras gerações de cientistas em SMF e qualificação regulatória como ferramenta de desenvolvimento de fármacos e até estudos clínicos em *chip*⁶⁰.

Apesar dos progressos alcançados, a engenharia de tecidos humanos em três dimensões (3D) para confecção de equivalentes de órgãos (em diferentes escalas e para diversos fins), bem como os dispositivos microfluídicos e SMF, ainda estão em fase de desenvolvimento. Essa tecnologia enfrenta desafios significativos, entre os quais se destacam: a disponibilidade de tipos celulares, a capacidade de adaptação e a escolha mais adequada da fonte celular. Além disso, é crucial a otimização da formulação do meio de cultura para diferentes tipos de células. Também é fundamental compreender a distribuição de fármacos nos órgãos, as distâncias de difusão e as taxas metabólicas, com o intuito de emular a comunicação *in vivo* entre os órgãos⁶.

Ainda discutindo sobre desafios, a EUROoCS apresentou uma lista deles, bem como as oportunidades para o desenvolvimento da tecnologia OoC⁴⁵ e a necessidade de atender aos requisitos regulatórios, para aceitação e validação pelas agências, como demonstrado na Figura 4.

Pesquisas direcionadas ao controle de qualidade de produtos biológicos vem emergindo para estudos de potência que atendam as

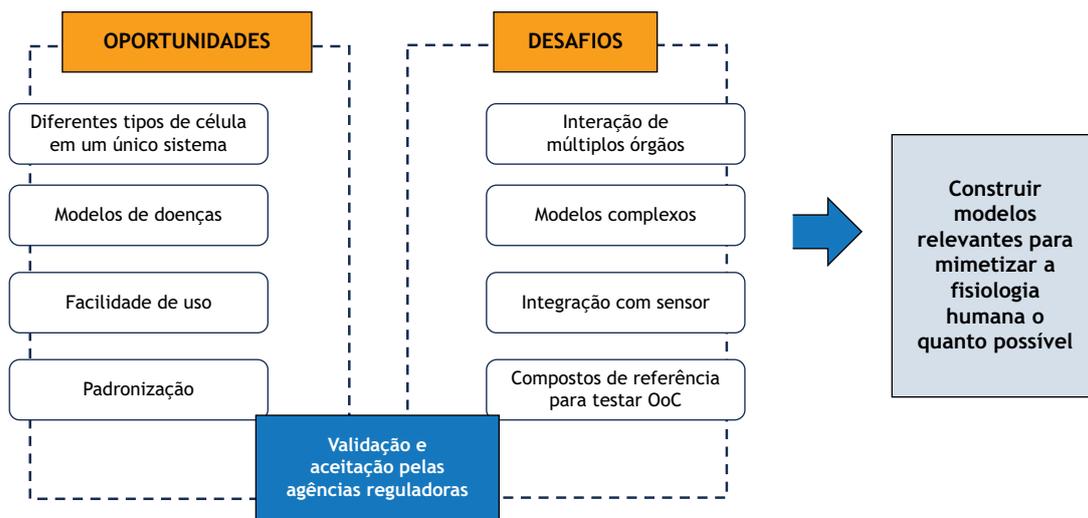
diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS). Os dispositivos microfluídicos vem apresentando resultados que demonstram o potencial de melhorar a avaliação da bioatividade de células mesenquimais e sua influência na vasculogênese, e do antiveneno botrópico, para neutralizar veneno de serpentes. O que é especialmente relevante para superar as limitações dos métodos analíticos convencionais, na captação da potência funcional^{40,42}.

Recentemente foi publicado um estudo sobre a utilização de OoC na área de fito-nanomedicina para o tratamento de doenças osteoarticulares. Os resultados demonstraram que estes modelos permitem um controle preciso e triagem de alto rendimento, para identificar fitoconstituintes, de liberação através de nanopartículas, eficazes a partir de extratos vegetais complexos, com requisitos mínimos de amostra quando comparados aos métodos convencionais⁴¹.

Uma perspectiva mais atual reconhece que uma equivalência de abordagens aceita sob o ponto de vista regulatório geralmente não implica a substituição direta de um teste por outro. Em vez disso, compreende-se que é necessário integrar todas as informações disponíveis para que estas complementem as abordagens existentes, proporcionando uma compreensão mais abrangente e detalhada dos possíveis efeitos adversos¹⁰. Essa visão reflete a crescente valorização de metodologias alternativas e complementares para melhor avaliar a segurança e eficácia de produtos, minimizando o uso de modelos tradicionais.

Os estudos também destacam os seguintes desafios para a implementação:

- Padronização: garantir a uniformidade de células e tecidos, bem como a compatibilidade com os materiais de fabricação do dispositivo³³.



Fonte: Elaborada pelos autores a partir do Portal da EUROoCS⁴⁵.

Figura 4. Lista com oportunidades e desafios e a interação com agências reguladoras, segundo a EUROoCS.

- **Validação:** a complexidade do processo. O método convencional, que compara os resultados do novo método com o do “antigo”, mostra-se inadequado, pois não abrange a totalidade dos ensaios de toxicidade e, frequentemente, as empresas desenvolvem dispositivos específicos. Além do mais, a validação envolve um processo longo de padronização e harmonização do método, necessário para sua inclusão em guias técnicos, como os da OECD³³.
- **Propriedade intelectual:** a OECD hesita em aceitar diretrizes que incluam modelos protegidos por propriedade intelectual, evitando criar monopólios na indústria³³.
- **Custos:** o desenvolvimento de dispositivos e a transição de protótipos para produção em larga escala, dependendo do material utilizado, podem exigir altos investimentos³³.
- **Outros desafios:** a preferência por células primárias em vez de linhagens imortalizadas, além de dificuldades logísticas no fornecimento de células humanas. Questões éticas também emergem, especialmente no uso de células-tronco embrionárias e na possibilidade de sistemas multiórgãos imitarem o corpo humano de forma tão precisa que possam ser considerados formas de vida, levantando dilemas éticos complexos. Esse ponto se torna particularmente relevante frente aos avanços tecnológicos que conectam módulos de órgãos por perfusão vascular, formando um “*body-on-a-chip*”, recriando interações entre órgãos, relações fisiológicas, vias metabólicas, barreiras biológicas significativas e respostas corporais completas a medicamentos, de maneira semelhante ao que ocorre *in vivo*^{18,33}.

Para superar essas barreiras, é crucial o desenvolvimento de cadeias coordenadas de fornecimento de tecidos humanos e a resolução de questões éticas relacionadas ao uso de órgãos doados e ao consentimento informado³³.

Mercado de OoC

O Fórum Econômico Mundial classificou essa tecnologia como uma das mais promissoras em 2016, destacando seu potencial transformador para a indústria farmacêutica³⁴.

Um estudo realizado sobre o mercado de OoC, estimou que o valor de mercado em 2024 será de aproximadamente 0,30 bilhão de dólares, com previsão de crescimento para 1,15 bilhão até 2029, sendo a América do Norte o maior mercado⁶¹. Não obstante, essa região é a área geográfica com o maior número de patentes depositadas¹⁵. A agência reguladora FDA, atuando como parceira não financeira, tem sido atuante como agente catalisador melhorando a comunicação entre as partes interessadas e disseminando informações por meio de projetos em ciência regulatória, avanços no conhecimento científico, bem como em outras atividades de apoio⁶⁰.

O avanço do mercado é motivador, mas o potencial dos modelos OoC para aceitação regulatória depende das oportunidades criadas para ampliar e desenvolver iniciativas que gerem resultados consistentes que demonstrem a eficácia dos ensaios, e neste sentido, o referido modelo de atuação ativa do FDA, provendo a direção regulatória, constitui um exemplo que pode ser seguido por outras agências reguladoras.

CONCLUSÕES

O uso de modelos OoC representa uma inovação significativa no desenvolvimento de fármacos, permitindo a simulação de interações biológicas em ambientes controlados. Essa tecnologia tem o potencial de gerar resultados comparáveis às reações observadas em seres humanos. A literatura científica já apresenta numerosa quantidade de estudos, particularmente na área toxicológica, evidenciando o potencial preditivo e a aplicabilidade desses dispositivos como uma alternativa à experimentação animal.



Para que os reguladores se sintam confiantes quanto à aceitação dos resultados dos ensaios descritos nos processos de registro e/ou manutenção da conformidade do produto, os resultados devem ser robustos. Além disso, a descrição e as etapas de execução dos ensaios devem estar alinhadas aos requisitos de qualidade reconhecidos. Isso depende do uso de métodos validados, com experimentos adequadamente planejados, que considerem as especificidades do produto testado.

Embora a tecnologia de OoC esteja a caminho de se tornar amplamente aceita como uma plataforma experimental específica para humanos na pesquisa pré-clínica e na testagem terapêutica, ainda existem desafios a serem superados e limitações relacionados à validação do método, custos, escalabilidade, reprodutibilidade, padronização, propriedade intelectual, questões éticas relacionadas ao uso de células-tronco embrionárias e aos sistemas multiórgãos e aprovação regulatória. No contexto global, especialmente nos EUA e na Europa, a adoção dessa

tecnologia tem avançado, impulsionada por iniciativas colaborativas consistentes entre indústrias, centros de pesquisa e órgãos governamentais que vem gerando dados que suportem ações de validação e o estabelecimento de requisitos regulatórios.

É indispensável a colaboração entre as partes interessadas, e, nesse sentido, enviar dados, para agências reguladoras, gerados a partir dos OoCs, destaca o potencial promissor do modelo, o que é corroborado pela tendência de crescimento observada nas análises de mercado e nos depósitos de patentes.

Diante disso, o Brasil, apesar de seu rico capital intelectual em pesquisa, precisa organizar-se institucionalmente e avançar na cooperação com diferentes entidades, alinhando-se às iniciativas internacionais. Isso é essencial para potencializar as pesquisas e ampliar as oportunidades relativas à tecnologia OoC, permitindo que o país se posicione como um líder em pesquisa translacional na América Latina.

REFERÊNCIAS

1. Mittal R, Woo FW, Castro CS, Cohen MA, Karanxha J, Mittal J et al. Organ on chip models: implications in drug discovery and clinical applications. *J Cell Physiol.* 2019;234(6):8352-80. <https://doi.org/10.1002/jcp.27729>
2. Ewart L, Apostolou A, Briggs SA, Carman CV, Chaff JT, Heng AR et al. Performance assessment and economic analysis of a human liver-chip for predictive toxicology. *Commun Med (Lond).* 2022;2(1):1-16. <https://doi:10.1038/s43856-022-00209-1>
3. Irrechukwu O, Yeager R, David R, Ekert J, Saravanakumar A, Choi CK. Applications of microphysiological systems to disease models in the biopharmaceutical industry: opportunities and challenges. *Altex.* 2023;40(3):485-518. <https://doi.org/10.14573/altex.2204071>
4. Tagle DA. The NIH microphysiological systems program: developing in vitro tools for safety and efficacy in drug development. *Curr Opin Pharmacol.* 2019;48:146-54. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2019.09.007>
5. Wang Y, Gao Y, Pan Y, Zhou D, Liu Y, Yin Y et al. Emerging trends in organ-on-a-chip systems for drug screening. *Acta Pharm Sin B.* 2023;13(6):2483-509. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2023.02.006>
6. Marin TM, Pagani E. Sistemas microfisiológicos compostos por organoides humanos em dispositivos microfluídicos: avanços e desafios. *Vigil Sanit Debate.* 2018;6(2):74-91. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.01053>
7. Abreu CLC, Presgrave OAF, Delgado IF. Metodologias alternativas à experimentação animal: aplicação no controle da qualidade de produtos sujeitos à ação da vigilância sanitária. *Rev CFMV.* 2008;14(45):15-23.
8. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (BR). Guia brasileiro de produção, manutenção ou utilização de animais em atividades de ensino e pesquisa científica. Brasília: Conselho Nacional de Experimentação Animal; 2023[acesso 1 jun 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/mcti/pt-br/composicao/conselhos/concea/paginas/publicacoes-legislacao-e-guia/guia-brasileiro-de-producao-manutencao-ou-utilizacao-de-animais-para-atividades-de-ensino-ou-pesquisa-cientifica>
9. Schmeisser S, Miccoli A, Von Bergen M, Berggren E, Braeuning A, Busch W et al. New approach methodologies in human regulatory toxicology: not if, but how and when! *Environ Int.* 2023;178:1-40. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2023.108082>
10. Villela IV, Machado MDS. Brazil's regulatory context for using new approach methodologies (NAMs) on the registration of products. *Front Toxicol.* 2022;4:1-6. <https://doi.org/10.3389/ftox.2022.903027>
11. Peterson NC, Mahalingaiah PK, Fullerton A, Di Piazza M. Application of microphysiological systems in biopharmaceutical research and development. *Lab Chip.* 2020;20(4):697-708. <https://doi.org/10.1039/C9LC00962K>
12. Marx U. Biology-inspired microphysiological systems to advance medicines for patient benefit and animal welfare. *Altex.* 2020;37(3):365-94. <https://doi.org/10.14573/altex.2001241>
13. Sontheimer-Phelps A, Hassell BA, Ingber DE. Modelling cancer in microfluidic human organs-on-chips. *Nat Rev Cancer.* 2019;19(2):65-81. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0104-6>
14. Organização Panamericana de Saúde - OPAS. Descritores em ciência da saúde DeCS/MeSH. Biblioteca Virtual em Saúde. 2023[acesso 28 ago 2023]. Disponível em: <https://decs.bvsalud.org/>.



15. World Intellectual Property Organization - WIPO. Patentscope simple search. Geneva: World Intellectual Property Organization; 2024[acesso 25 set 2024]. Disponível em: <https://patentscope.wipo.int/search/pt/search.jsf>
16. European Commission - EC. Tracking system for alternative methods towards regulatory acceptance (TSAR). Brussels: European Commission; 2024[acesso 16 jan 2024]. Disponível em: <https://tsar.jrc.ec.europa.eu/>
17. Feng J, Neuzil J, Manz A, Ilescu C, Neuzil P. Microfluidic trends in drug screening and drug delivery. *Trends Analyt Chem.* 2023;158. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2022.116821>
18. Monteduro AG, Rizzato S, Caragnano G, Trapani A, Giannelli G, Maruccio G. Organs-on-chips technologies: a guide from disease models to opportunities for drug development. *Biosens Bioelectron.* 2023;231:1-38. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2023.115271>
19. Zuchowska A, Skorupska S. Multi-organ-on-chip approach in cancer research. *Organs On Chip.* 2022;4:1-10. <https://doi.org/10.1016/j.ooc.2021.100014>
20. Ma C, Peng Y, Li H, Chen W. Organ-on-a-chip: a new paradigm for drug development. *Trends Pharmacol Sci.* 2021;42(2):119-33. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.11.009>
21. Ahmed T. Organ-on-a-chip microengineering for bio-mimicking disease models and revolutionizing drug discovery. *Biosen Bioelectr X.* 2022;11:1-29. <https://doi.org/10.1016/j.biosx.2022.100194>
22. Hogberg HT, Smirnova L. The future of 3D brain cultures in developmental neurotoxicity testing. *Front Toxicol.* 2022;4:1-8. <https://doi.org/10.3389/ftox.2022.808620>
23. Romero JC, Berlinic C, Chow S, Duan Y, Wang Y, Chamling X et al. Oligodendrogenesis and myelination tracing in a Crispr/Cas9-engineered brain microphysiological system. *Front Cell Neurosci.* 2023;16:1-17. <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.1094291>
24. Seidi S, Eftekhari A, Khusro A, Heris RS, Sahibzada MUK, Gajdács M. Simulation and modeling of physiological processes of vital organs in organ-on-a-chip biosystem. *J King Saud Univ Sci.* 2022;34(1):1-16. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2021.101710>
25. Vivas A, Van Den Berg A, Passier R, Odijk M, Van Der Meer AD. Fluidic circuit board with modular sensor and valves enables stand-alone, tubeless microfluidic flow control in organs-on-chips. *Lab Chip.* 2022;22(6):1231-43. <https://doi.org/10.1039/d1lc00999k>
26. Marin TM, Indolfo NC, Rocco SA, Basei FL, Carvalho M, Gonçalves KA et al. Acetaminophen absorption and metabolism in an intestine/liver microphysiological system. *Chem Biol Interact.* 2019;299:59-76. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.11.010>
27. Marin TM, Indolfo NDC, Rocco SA, Carvalho M, Dias MM, Bento GIV et al. An intestine/liver microphysiological system for drug pharmacokinetic and toxicological assessment. *J Vis Exp.* 2020;(166). <https://doi.org/10.3791/60184-v>
28. Rubiano A, Indapurkar A, Yokosawa R, Miedzic A, Rosenzweig B, Arefin A et al. Characterizing the reproducibility in using a liver microphysiological system for assaying drug toxicity, metabolism, and accumulation. *Clin Transl Sci.* 2021;14(3):1049-61. <https://doi.org/10.1111/cts.12969>
29. Tang H, Abouleila Y, Si L, Ortega-Prieto AM, Mummery CL, Ingber DE et al. Human organs-on-chips for virology. *Trends Microbiol.* 2020;28(11):934-46. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.06.005>
30. Santos Rosalem G, Gonzáles Torres LA, De Las Casas EB, Mathias FAS, Ruiz JC, Carvalho MGR. Microfluidics and organ-on-a-chip technologies: a systematic review of the methods used to mimic bone marrow. *PLoS One.* 2020;15(12):1-31. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243840>
31. Lam J, Yu J, Lee B, Campagna C, Yoo S, Baek K et al. Characterizing on-chip angiogenesis induction in a microphysiological system as a functional measure of mesenchymal stromal cell bioactivity. *Adv Biol (Weinh).* 2024;8(8). <https://doi.org/10.1002/adbi.202300094>
32. Huh D, Matthews BD, Mammoto A, Montoya-Zavala M, Hsin HY, Ingber DE. Reconstituting organ-level lung functions on a chip. *Science.* 2010;328(5986):1662-8. <https://doi.org/10.1126/science.1188302>
33. Heringa MB, Park MVDZ, Kienhuis AS, Vandebriel RJ. The value of organs-on-chip for regulatory safety assessment. *Altex.* 2019;37(2):208-22. <https://doi.org/10.14573/altex.1910111>
34. Leung CM, Haan P, Ronaldson-Bouchard K, Kim GA, Ko J, Rho HS et al. A guide to the organ-on-chip. *Nature Rev.* 2022;2. <https://doi.org/10.1038/s43586-022-00118-6>
35. Ronaldson-Bouchard K, Teles D, Yeager K, Tavakol DN, Zhao Y, Chramiec A et al. A multi-organ chip with matured tissue niches linked by vascular flow. *Nat Biomed Eng.* 2022;6(4):351-71. <https://doi.org/10.1038/s41551-022-00882-6>
36. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Especialista fará palestra sobre órgãos em chips. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2016[acesso 28 ago 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2016/especialista-fara-palestra-sobre-orgaos-em-chips>
37. Al-Hilal TA, Keshavarz A, Kadry H, Lahooti B, Al-Obaida A, Ding Z et al. Pulmonary-arterial-hypertension (PAH)-on-a-chip: fabrication, validation, and application. *Lab Chip.* 2020;20(18):3334-45. <https://doi.org/10.1039/d0lc00605j>



38. National Institutes of Health - NIH. "Human-on-a-chip" models effects of opioid overdose. Washington: National Institutes of Health; 2020[acesso 5 set 2023]. Disponível em: <https://heal.nih.gov/news/stories/Human-on-a-Chip>.
39. Slaughter VL, Rumsey JW, Boone R, Malik D, Cai Y, Sriram NN et al. Validation of an adipose-liver man-on-a-chip model of NAFLD for preclinical therapeutic efficacy evaluation. *Sci Rep*. 2021;11:1-10. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92264-2>
40. Lam J, Lee B, Yu J, Kwee BJ, Kim Y, Kim J et al. A microphysiological system-based potency bioassay for the functional quality assessment of mesenchymal stromal cells targeting vasculogenesis. *Biomaterials*. 2022;290:1-16. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2022.121826>
41. Akhileshwar Jha L, Imran M, Shrestha J, Prasad Devkota H, Bhattacharya K, Alsayari A et al. Effectiveness of phytoconstituents and potential of phyto-nanomedicines combination to treat osteoarthritis. *Eur Polymer J*. 2024;215:1-22. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2024.113243>
42. Dasari V, Bolimera P, Shukla S, Ganar R, Elwell T, Goyal R et al. Digital potency measurement: a new approach methodology for antisera effective dose assessments. *Med Res Arch*. 2023;11(12):1-11. <https://doi.org/10.18103/mra.v11i12.4816>
43. Punt A. New approach methodologies (NAMs) for human-relevant biokinetics predictions. *Altex*. 2020;37(4):607-22. <https://doi.org/10.14573/altex.2003242>
44. Mastrangeli M, Millet S, Mummery C, Loskill P, Braeken D, Eberle W et al. Organ-on-a-chip in development: Orchid final report. Leiden: Leiden University Medical Center; 2020[acesso 30 jan 2024]. Disponível em: <https://h2020-orchid.eu/wp-content/uploads/2020/02/ORCHID-Summary.pdf>
45. European Organ-on-Chip Society - EUROoCS. Home page. European Organ-on-Chip Society; 2024[acesso 30 jan 2024]. Disponível em: <https://euroocs.eu/organ-on-chip/>
46. National Institutes of Health - NIH. Tissue chip for drug screening. Washington: National Institutes of Health; 2024[acesso 28 ago 2023]. Disponível em: <https://ncats.nih.gov/tissuechip>
47. International Consortium for Innovation & Quality in Pharmaceutical Development - IQ. Home page. Washington: International Consortium for Innovation & Quality in Pharmaceutical Development; 2023[acesso 28 ago 2023]. Disponível em: <https://iqconsortium.org/>
48. Ingber DE. Human organs-on-chips for disease modelling, drug development and personalized medicine. *Nat Rev Genet*. 2022;23(8):467-91. <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00466-9>
49. Stewart A, Denoyer D, Gao X, Toh YC. The FDA modernization act 2.0: bringing non-animals technologies to the regulatory table. *Drug Discov Today*. 2023;28(4). <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103496>
50. National Institutes of Health - NIH. Researchers create 3-d for rare neuromuscular disorders, setting stage for clinical trial. New Releases. 19 abr 2022[acesso 5 set 2023]. Disponível em: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/researchers-create-3-d-model-rare-neuromuscular-disorders-setting-stage-clinical-trial>
51. Mamani JB, Marinho BS, Rego GNA, Nucci MP, Alvieri F, Santos RS et al. Terapia de magneto-hipertermia no modelo de tumor de glioblastoma on-a-chip. *Einstein*. 2020;18:1-8. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AO4954
52. Urbaczek AC, Leão PAGC, Souza FZR, Afonso A, Alberice JV, Cappelini LTD et al. Endothelial cell culture under perfusion on a polyester-toner microfluidic device. *Scient Rep*. 2017;7:1-12. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11043-0>
53. Ma HL, Urbaczek AC, Souza FZR, Leão PAGGC, Perussi JR, Carrilho E. Rapid fabrication of microfluidic devices for biological mimicking: a survey of materials and biocompatibility. *Micromachines (Basel)*. 2021;12(3):1-13. <https://doi.org/10.3390/mi12030346>
54. Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais - CNPEM. LNBio importa tecnologia que substitui testes em animais por chips com células humanas. Portal MCTIC. 5 set 2016[acesso 29 jun 2023]. Disponível em: <https://cnpem.br/lnbio-importa-tecnologia-que-substitui-testes-em-animais-por-chips-com-celulas-humanas/>
55. Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais - CNPEM. Inédita na América Latina, tecnologia da Nature reproduz órgãos humanos em 3D para testes sem animais. CNPEM na Mídia. 28 mar 2023[acesso 29 jun 2023]. Disponível em: <https://cnpem.br/inedita-na-america-latina-tecnologia-da-natura-reproduz-orgaos-humanos-em-3d-para-testes-sem-animais/>
56. Rosalem GS, Torres LAG, Las Casas EB, Mathias FAS, Ruiz JC, Carvalho MGR. Microfluidics and organ-on-a-chip technologies: a systematic review of the methods used to mimic bone marrow. *PLoS One*. 2020;15(12):1-31. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243840>
57. Presgrave O, Moura W, Caldeira C, Pereira E, Bôas MHV, Eskes C. Brazilian center for the validation of alternative methods (BraCVAM) and the process of validation in Brazil. *Altern Lab Anim*. 2016;44(1):85-90. <https://doi.org/10.1177/026119291604400110>
58. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Perguntas e respostas: métodos alternativos ao uso de animais e sua aceitação regulatória no âmbito de dispositivos médicos: webinar com a gerência de tecnologia de materiais de uso em saúde. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2022[acesso 28 ago 2023]. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/educacaoepesquisa/webinar/produtos/arquivos/p-r_webinar_metodos-alternativos_gemat_2022.pdf/view
59. Vulto P, Joore J. Adoption of organ-on-chip platforms by the pharmaceutical industry. *Nature Rev Drug Discov*. 2021;20:961-2. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00323-0>



60. Tagle DA, Morrison T, Walrath R. A regulatory perspective: how government funding spurs scientific innovation. Emulate Webinar. 18 jul 2023[acesso 18 jul 2023]. Disponível em: <https://emulatebio.com/resources/a-regulatory-perspective-how-government-funding-spurs-scientific-innovation-on-demand-webinar/>

61. Modor Intelligence. Organ on a chip market size & share analysis: growth trends & forecasts (2024 - 2029). Hyderabad: Modor Intelligence; 2024[acesso 5 fev 2024]. Disponível em: <https://www.modorintelligence.com/industry-reports/organs-on-chips-market>

Agradecimento

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. Os dados são parte da tese de Doutorado de N.R.O. no Programa de Pós-graduação em Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS). À diretoria do Instituto de Ciências e Tecnologia em Biomodelos (ICTB) pela oportunidade de atuar no projeto de implantação da tecnologia OoC no instituto.

Contribuição dos Autores

Oliveira NR - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Barroso WBG - Concepção, aquisição e redação do trabalho. Delgado IF - Concepção e redação do trabalho. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho.

Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Licença CC BY. Com essa licença os artigos são de acesso aberto que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.