

USO DE SISTEMAS ÓRGÃO-EM-CHIP NA AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA DE NOVOS FÁRMACOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Leandro Egger Assine Ribeiro; João Leandro Chaguri

Faculdade Galileu

Endereço eletrônico: leandroribeiro1938@outlook.com

RESUMO

O desenvolvimento de novos fármacos é um processo complexo, demorado e oneroso, que demanda métodos precisos e éticos para avaliação toxicológica. Tradicionalmente, utilizam-se modelos *in vitro* bidimensionais e testes em animais, porém essas abordagens apresentam limitações quanto à representatividade fisiológica e à previsão de respostas humanas. Nesse contexto, os sistemas órgão-em-chip (organ-on-a-chip, OoC) emergem como uma inovação promissora, ao combinar microfluídica, engenharia de tecidos e biotecnologia para reproduzir funções fisiológicas humanas em plataformas miniaturizadas. O presente trabalho teve como objetivo analisar, por meio de uma revisão de literatura, a aplicação dos sistemas órgão-em-chip na avaliação toxicológica de fármacos e substâncias químicas. Foram revisados estudos publicados entre 2010 e 2025 nas bases PubMed, Scopus, ScienceDirect, Google Scholar e Semantic Scholar. A literatura analisada demonstrou que os OoCs oferecem maior precisão preditiva, controle experimental e redução do uso de animais, destacando-se modelos de fígado, pulmão e sistemas multi-órgão. Entre os desafios observados estão a padronização dos dispositivos, os altos custos de produção e a necessidade de validação regulatória. Conclui-se que os sistemas órgão-em-chip representam uma ferramenta inovadora e ética para a toxicologia moderna, com potencial para acelerar o desenvolvimento de medicamentos mais seguros e eficazes.

Palavras-chave: Avaliação de fármacos. Biotecnologia. Modelos *in vitro*. Organ-on-a-chip. Toxicologia.

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de novos fármacos é um processo complexo, longo e de alto custo, que exige rigorosa avaliação da segurança e eficácia das substâncias antes de sua liberação para uso humano. Estima-se que o custo médio para o desenvolvimento de um novo medicamento possa ultrapassar 1 bilhão de dólares, e que grande parte dos compostos candidatos seja descartada ainda nas fases pré-clínicas devido a resultados insatisfatórios de toxicidade e eficácia (RIBAS et al., 2016).

Tradicionalmente, esse processo envolve modelos *in vitro* bidimensionais e testes em animais, amplamente utilizados há décadas como padrão-ouro para avaliação toxicológica. Entretanto, tais métodos apresentam limitações significativas, incluindo baixa representatividade fisiológica dos tecidos humanos, custos operacionais elevados decorrentes da manutenção de biotérios, alimentação, alojamento, monitoramento sanitário e infraestrutura especializada para criação e manejo de animais, além de crescentes questionamentos éticos quanto ao uso de animais em pesquisa (HUH et al., 2010; CAPLIN et al., 2015).

Em resposta a esses desafios, surgiram os sistemas órgão-em-chip (organ-on-a-chip, OoC), plataformas microfluídicas que simulam funções fisiológicas de órgãos humanos por meio do cultivo de células humanas em estruturas tridimensionais que reproduzem o microambiente natural dos tecidos (BHATIA; INGBER, 2014). Esses dispositivos combinam engenharia de tecidos, microfluídica e biotecnologia para criar modelos que imitam com precisão parâmetros mecânicos, químicos e biológicos do corpo humano. Dessa forma, oferecem uma alternativa promissora aos métodos tradicionais de avaliação toxicológica, permitindo testes mais rápidos, reprodutíveis e éticos, com maior capacidade de prever respostas humanas a fármacos e substâncias químicas, além de reduzir custos operacionais associados ao desenvolvimento pré-clínico e à avaliação toxicológica (WU et al., 2020; KAWADKAR, 2024; CAPLIN et al., 2015).

O potencial dos sistemas órgão-em-chip tem sido explorado em diversos contextos biomédicos. Modelos de fígado (liver-on-a-chip), pulmão (lung-on-a-chip), coração e intestino já foram desenvolvidos com sucesso, possibilitando o estudo de toxicidade hepática, respostas pulmonares, efeitos cardiovasculares e absorção intestinal de compostos, respectivamente (RIBAS et al., 2016; RONALDSON-BOUCHARD; VUNJAK-NOVAKOVIC, 2018). O modelo hepático, em especial, tem recebido destaque por sua capacidade de detectar diferentes tipos de toxicidade, incluindo lesões hepatocelulares, colestase e esteatose; com resultados que reproduzem de forma mais fiel às respostas humanas observadas *in vivo* (JANG et al., 2019; MEHTA et al., 2024). Além disso, avanços recentes buscam integrar múltiplos órgãos em uma única plataforma interconectada, formando os

chamados “human-body-on-a-chip”, capazes de simular a farmacocinética e farmacodinâmica sistêmicas *in vitro* (TSAMANDOURAS et al., 2017; EDINGTON et al., 2018).

Essa inovação não apenas aprimora a compreensão das interações entre diferentes órgãos e compostos, mas também contribui para reduzir a dependência de testes em animais, atendendo a princípios de ética e sustentabilidade na pesquisa biomédica (LOW; TAGLE, 2016; MARX et al., 2020). Paralelamente, agências reguladoras e indústrias farmacêuticas vêm demonstrando crescente interesse pela tecnologia, que apresenta potencial para reduzir o tempo e os custos associados ao desenvolvimento de novos medicamentos, além de aumentar a taxa de sucesso em ensaios clínicos (MIMURA et al., 2023; JANG et al., 2021).

Diante desse cenário, torna-se fundamental compreender como as inovações organ-on-a-chip têm sido aplicadas na toxicologia, identificando suas vantagens e limitações em comparação aos métodos convencionais. Estudos com modelos liver-on-a-chip demonstraram a capacidade desses sistemas de prever toxicidades hepáticas, como fenótipos de necrose, esteatose e colestase, em compostos cuja toxicidade não havia sido adequadamente identificada em modelos animais ou em culturas bidimensionais tradicionais, indicando maior sensibilidade preditiva dos OoC frente a modelos estabelecidos (JANG et al., 2019; MEHTA et al., 2024).

O conhecimento sobre essas plataformas é essencial não apenas para aprimorar os processos de avaliação toxicológica, mas também para impulsionar a transição de modelos experimentais baseados em animais para abordagens humanizadas e tecnologicamente avançadas.

Esse avanço representa uma nova fronteira para o biomédico na área de toxicologia experimental, ao integrar biotecnologia, engenharia de tecidos e análises laboratoriais complexas, ampliando o campo de atuação profissional e científico na avaliação de segurança de novos fármacos.

O objetivo deste trabalho é analisar, por meio de uma revisão de literatura, a aplicação de sistemas órgão-em-chip na avaliação toxicológica, destacando seus avanços, desafios e perspectivas futuras.

2 REFERÊNCIAL TEÓRICO

O campo da toxicologia experimental evoluiu significativamente nas últimas décadas, impulsionado pela necessidade de métodos mais precisos, éticos e representativos do organismo humano.

Tradicionalmente, a avaliação toxicológica de compostos químicos e fármacos baseia-se em modelos *in vitro* bidimensionais e em testes *in vivo* com animais de laboratório (HUH et al., 2010; RIBAS et al., 2016).

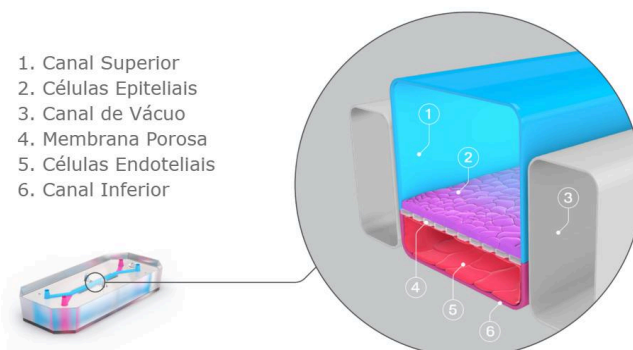
Embora esses métodos tenham desempenhado um papel fundamental na identificação de substâncias tóxicas e na compreensão de mecanismos celulares, eles apresentam limitações críticas. Entre elas, destacam-se a incapacidade de reproduzir adequadamente as interações celulares tridimensionais, a ausência de microambientes fisiológicos realistas e as diferenças metabólicas entre espécies (CAPLIN et al., 2015; WU et al., 2020).

Essas limitações se tornam especialmente problemáticas quando os resultados obtidos em modelos animais não são reproduzidos em humanos, levando a falhas durante os ensaios clínicos. Estima-se que mais de 60% das descontinuidades em fases avançadas de testes clínicos estejam relacionadas à toxicidade não prevista em estudos pré-clínicos (RIBAS et al., 2016). Essa discrepância evidencia a necessidade de novas abordagens biotecnológicas capazes de prever respostas humanas com maior fidelidade.

Nesse contexto, surgem os sistemas órgão-em-chip (Organ-on-a-Chip – OoC), uma inovação interdisciplinar que combina microfluídica (Estudo de fluidos na escala microscópica), engenharia de tecidos e biologia celular para criar modelos tridimensionais capazes de reproduzir a fisiologia e a função de órgãos humanos em escala micrométrica (BHATIA; INGBER, 2014).

Esses dispositivos são construídos a partir de microcanais perfundidos com fluidos que simulam o fluxo sanguíneo, nos quais células humanas são cultivadas em matrizes biocompatíveis que mimetizam o ambiente *in vivo*. O objetivo é criar um sistema dinâmico que permita observar interações celulares, trocas metabólicas e respostas a estímulos químicos em condições controladas (CAPLIN et al., 2015; MIMURA et al., 2023). A Figura 1 ilustra a organização básica de um sistema pele-em-chip.

Figura 1 – Representação esquemática de um sistema pele-em-chip



Fonte: Adaptada de Emulate Bio (2025). Disponível em:

<https://emulatebio.com/an-introduction-to-organ-on-a-chip-technology/>. Acesso em: 11 dez. 2025.

O primeiro órgão-em-chip funcional foi o pulmão-em-chip, que reproduziu a interface entre o epitélio alveolar e o endotélio capilar sob condições de fluxo e estiramento mecânico, simulando o movimento respiratório humano (HUH et al., 2010). Esse estudo pioneiro demonstrou a capacidade dos dispositivos microfluídicos de replicar fenômenos fisiológicos complexos e desencadeou uma série de avanços subsequentes, incluindo o desenvolvimento de modelos de fígado, coração, intestino e rins.

O fígado-em-chip (Liver-on-a-Chip) representa uma das aplicações mais consolidadas e amplamente estudadas da tecnologia. Por ser o órgão primário de metabolismo e detoxificação, o fígado é o foco principal de análises de toxicidade e metabolismo de fármacos. Modelos hepáticos baseados em microchips foram capazes de detectar diferentes tipos de lesões hepáticas, como necrose, colestase e esteatose, de forma consistente com os resultados clínicos observados em humanos (JANG et al. 2019). Estudos mais recentes reforçam que esses sistemas reproduzem respostas metabólicas interespecíes, possibilitando comparações entre espécies animais e humanas em nível celular e molecular (MEHTA et al., 2024).

Outro avanço importante é a integração de múltiplos órgãos em plataformas interconectadas, os chamados sistemas multi-órgão-em-chip ou human-body-on-a-chip. Esses modelos permitem o estudo da farmacocinética (ADME — absorção, distribuição, metabolismo e excreção) de compostos em tempo real, simulando a comunicação entre diferentes tecidos e órgãos (TSAMANDOURAS et al., 2017). Essa abordagem possibilita

prever o comportamento sistêmico de substâncias químicas, representando um passo importante rumo à substituição dos modelos animais em fases pré-clínicas (EDINGTON et al., 2018).

Além dos avanços biológicos, há também um grande progresso na engenharia e no design dos dispositivos. Novos materiais, como polímeros biocompatíveis e sensores integrados, têm permitido a criação de chips mais precisos e reprodutíveis (CAPLIN et al., 2015; WU et al., 2020). A combinação de microfluídica e sensores ópticos ou eletroquímicos facilita o monitoramento contínuo de parâmetros como oxigenação, pH, produção de metabólitos e expressão gênica, ampliando o potencial da tecnologia em pesquisas toxicológicas e farmacológicas.

Além dos avanços tecnológicos e metodológicos, a incorporação dos sistemas órgão-em-chip também amplia o campo de atuação de profissionais da área biomédica. A formação em biotecnologia, toxicologia e análise laboratorial confere ao biomédico competências para atuar no desenvolvimento, validação e interpretação de modelos microfisiológicos, contribuindo para pesquisas pré-clínicas, inovação farmacêutica e implementação de métodos alternativos ao uso de animais. Nesse cenário, o biomédico desempenha um papel estratégico na interface entre a engenharia de tecidos e a toxicologia experimental, fortalecendo a adoção de abordagens mais humanizadas e tecnologias emergentes no processo de avaliação de segurança de fármacos.

Apesar do entusiasmo crescente, o uso dos OoCs ainda enfrenta desafios técnicos e regulatórios. Entre os principais estão a padronização dos dispositivos, a validação interlaboratorial e a aceitação por agências reguladoras, como a FDA e a EMA (LOW; TAGLE, 2016; MARX et al., 2020).

A falta de uniformidade nos protocolos de fabricação e caracterização dificulta a comparação entre estudos, enquanto os altos custos de produção ainda limitam sua adoção em larga escala pela indústria. No entanto, esforços conjuntos entre universidades, órgãos reguladores e empresas de biotecnologia têm buscado criar diretrizes internacionais para validação e certificação desses modelos (JANG et al., 2021; MIMURA et al., 2023).

Além das implicações técnicas, os órgãos-em-chip apresentam um impacto ético significativo. Ao reduzirem a necessidade de uso de animais, essas plataformas contribuem para os princípios dos “3Rs” (Replacement, Reduction e Refinement), promovendo uma ciência mais ética e sustentável (KAWADKAR, 2024). Sua adoção crescente reflete uma

mudança de paradigma na pesquisa biomédica, priorizando modelos mais humanizados, reprodutíveis e eficientes.

Dessa forma, o avanço dos sistemas órgão-em-chip representa não apenas um progresso tecnológico, mas também uma redefinição da toxicologia moderna. A integração de conhecimentos da engenharia, biologia celular e bioinformática abre novas possibilidades para o desenvolvimento de fármacos mais seguros e eficazes, consolidando os OoCs como uma das ferramentas mais promissoras da biotecnologia contemporânea (RONALDSON-BOUCHARD; VUNJAK-NOVAKOVIC, 2018; WU et al., 2020).

3 METODOLOGIA

Esta revisão de literatura foi conduzida com o objetivo de analisar a aplicação de sistemas órgão-em-chip (organ-on-a-chip, OoC) na avaliação toxicológica, reunindo estudos científicos relevantes que abordam a aplicação de sistemas órgão-em-chip (organ-on-a-chip, OoC) na avaliação toxicológica.

A pesquisa bibliográfica foi realizada entre maio e outubro de 2025 nas bases de dados PubMed, ScienceDirect, Scopus, Google Scholar e Semantic Scholar, por meio da combinação de descritores em inglês, incluindo:

“organ-on-a-chip”, “microphysiological systems”, “toxicology”, “toxicity”, “liver” “liver-on-a-chip”, “drug development”, “pharmacokinetics”, “pharmacodynamics”.

Foram considerados para inclusão os estudos publicados entre 2010 e 2025, período que corresponde ao surgimento e consolidação da tecnologia órgão-em-chip; com maior inclusão de artigos após 2015.

Excepcionalmente, dois estudos anteriores a 2015 foram mantidos devido à sua relevância histórica e conceitual para o tema. O artigo de HUH et al. (2010) foi selecionado por representar um dos primeiros relatos experimentais da criação de um modelo funcional de pulmão-em-chip, considerado um marco fundador da área. Já o trabalho de BHATIA e INGBER (2014) foi incluído por apresentar uma revisão abrangente e amplamente referenciada sobre os princípios e aplicações da tecnologia, servindo como base teórica para estudos subsequentes.

Somente foram selecionados artigos publicados em inglês, disponíveis integralmente em meio digital, e que apresentassem relação com a toxicologia, o desenvolvimento de fármacos ou aplicações biomédicas dos sistemas órgão-em-chip. Foram excluídos os trabalhos

que tratavam exclusivamente de aspectos de engenharia microfluídica sem aplicação biológica, os que não abordavam a avaliação toxicológica ou farmacológica e aqueles indisponíveis em texto completo.

Após a aplicação dos critérios de seleção, 15 artigos científicos foram selecionados para compor o corpus da revisão.

A leitura e a análise dos textos foram conduzidas de forma qualitativa e interpretativa, buscando identificar convergências e divergências entre os autores sobre a utilização dos órgãos-em-chip em estudos toxicológicos.

Os resultados foram organizados de acordo com os principais temas observados na literatura, como as vantagens e limitações dos modelos, os diferentes tipos de órgãos estudados, os desafios regulatórios e técnicos para validação e as perspectivas futuras de aplicação dessa tecnologia. Essa abordagem possibilitou a construção de uma análise integrada, capaz de evidenciar o posicionamento científico atual sobre o uso dos sistemas órgão-em-chip na toxicologia.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na análise dos estudos selecionados, foi possível alcançar o objetivo de analisar a aplicação de sistemas órgão-em-chip na avaliação toxicológica, uma vez que a literatura revisada evidencia o potencial significativo dessa técnica para aprimorar os métodos de avaliação de segurança de fármacos e substâncias químicas.

Os sistemas órgão-em-chip representam uma inovação promissora na área de toxicologia, pois permitem reproduzir de forma mais fiel as condições fisiológicas humanas, reduzindo a dependência de modelos animais e superando limitações de culturas celulares bidimensionais. Os artigos analisados demonstraram que esses dispositivos oferecem maior precisão preditiva, melhor controle experimental e possibilidade de monitoramento dinâmico de respostas celulares, especialmente em modelos de fígado, pulmão e sistemas multi-órgão.

Apesar dos avanços, a revisão também revelou limitações importantes. A padronização dos dispositivos e a validação interlaboratorial ainda representam obstáculos para a ampla adoção da tecnologia. Além disso, os altos custos de fabricação, a complexidade técnica e a falta de diretrizes regulatórias consolidadas dificultam sua implementação rotineira na indústria farmacêutica. Outro ponto relevante é a escassez de estudos de longo prazo que avaliem a

reprodutibilidade e a estabilidade funcional dos modelos, o que limita a comparação entre resultados obtidos por diferentes grupos de pesquisa.

Ainda assim, os órgãos-em-chip apresentam um impacto ético e científico considerável, alinhando-se aos princípios dos “3Rs” (Replacement, Reduction, Refinement) e contribuindo para o avanço de métodos alternativos ao uso de animais em pesquisa. Sua adoção crescente por instituições acadêmicas, órgãos reguladores e empresas de biotecnologia indica um movimento de transição rumo a modelos experimentais mais humanizados e tecnologicamente integrados.

Como trabalhos futuros, recomenda-se o aperfeiçoamento dos materiais e sensores utilizados, o desenvolvimento de modelos padronizados e acessíveis, e a integração de sistemas multi-órgão com recursos de bioinformática e inteligência artificial para análise de dados complexos. Além disso, o estabelecimento de protocolos validados internacionalmente será essencial para consolidar os órgãos-em-chip como ferramentas reconhecidas em testes toxicológicos regulatórios.

Em síntese, os resultados da revisão indicam que os sistemas órgão-em-chip não apenas atendem aos desafios atuais da toxicologia experimental, como também abrem novas perspectivas para o desenvolvimento de fármacos mais seguros, éticos e eficientes. Nesse contexto, conclui-se que o biomédico, por sua formação em toxicologia e biotecnologia aplicada, está preparado para contribuir ativamente no desenvolvimento, validação e análise desses sistemas, tanto em pesquisas acadêmicas quanto em aplicações industriais, fortalecendo sua inserção em áreas emergentes da biomedicina e reafirmando seu papel essencial na integração entre ciência, tecnologia e saúde.

REFERÊNCIAS

BHATIA, Sangeeta N.; INGBER, Donald E. Microfluidic organs-on-chips. **Nature biotechnology**, v. 32, n. 8, p. 760-772, 2014. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nbt.2989>. Acesso em: 23/10/2025

CAPLIN, Jeremy D. et al. Microfluidic organ-on-a-chip technology for advancement of drug development and toxicology. **Advanced healthcare materials**, v. 4, n. 10, p. 1426-1450, 2015. Disponível em: <https://advanced.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/adhm.201500040>. Acesso em: 23/10/2025

CHING, Terry et al. Bridging the academia-to-industry gap: organ-on-a-chip platforms for safety and toxicology assessment. **Trends in pharmacological sciences**, v. 42, n. 9, p. 715-728, 2021. Disponível em:

[https://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/fulltext/S0165-6147\(21\)00117-6](https://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/fulltext/S0165-6147(21)00117-6).

Acesso em: 23/10/2025

FARHANG DOOST, Negar; SRIVASTAVA, Soumya K. A comprehensive review of organ-on-a-chip technology and its applications. **Biosensors**, v. 14, n. 5, p. 225, 2024.

Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-6374/14/5/225>. Acesso em: 23/10/2025

HUH, Dongeun et al. Reconstituting organ-level lung functions on a chip. **Science**, v. 328, n. 5986, p. 1662-1668, 2010. Disponível em:

<https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.1188302>. Acesso em: 23/10/2025

JANG, Kyung-Jin et al. Reproducing human and cross-species drug toxicities using a Liver-Chip. **Science translational medicine**, v. 11, n. 517, p. eaax5516, 2019. Disponível em:

<https://www.science.org/doi/full/10.1126/scitranslmed.aax5516>. Acesso em: 23/10/2025

KAWADKAR, Manisha. Revolutionizing toxicology: organ-on-a-chip insights in a snapshot. **Advances in tissue engineering and regenerative medicine**, Chhindwara, v. 10, n. 1, p. 9–12, fev. 2024. Disponível em:

<https://medcraveonline.com/ATROA/ATROA-10-00146.php>.

Acesso em: 23/10/2025

LOW, Lucie A.; TAGLE, Danilo A. Tissue chips to aid drug development and modeling for rare diseases. **Expert opinion on orphan drugs**, v. 4, n. 11, p. 1113-1121, 2016. Disponível em:

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/21678707.2016.1244479>. Acesso em:

23/10/2025

LOW, L. A.; TAGLE, D. A. Microphysiological systems (“organs-on-chips”) for drug efficacy and toxicity testing. **Clinical and translational science**, v. 10, n. 4, p. 237, 2017.

Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5504483>. Acesso em: 23/10/2025

MEHTA, Viraj; KARNAM, Guruswamy; MADGULA, Vamsi. Liver-on-chips for drug discovery and development. **Materials Today Bio**, v. 27, p. 101143, 2024. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590006424002023>. Acesso em:

23/10/2025

PHAN, Duc TT et al. A vascularized and perfused organ-on-a-chip platform for large-scale drug screening applications. **Lab on a Chip**, v. 17, n. 3, p. 511-520, 2017. Disponível em:

<https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2017/lc/c6lc01422d>. Acesso em: 23/10/2025

RIBAS, João et al. Cardiovascular organ-on-a-chip platforms for drug discovery and development. **Applied in vitro toxicology**, v. 2, n. 2, p. 82-96, 2016. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/aivt.2016.0002>. Acesso em: 23/10/2025

RONALDSON-BOUCHARD, Kacey; VUNJAK-NOVAKOVIC, Gordana. Organs-on-a-chip: a fast track for engineered human tissues in drug development. **Cell stem cell**, v. 22, n. 3, p. 310-324, 2018. Disponível em: [https://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909\(18\)30073-0](https://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909(18)30073-0). Acesso em: 23/10/2025

TSAMANDOURAS, Nikolaos et al. Integrated gut and liver microphysiological systems for quantitative in vitro pharmacokinetic studies. **The AAPS journal**, v. 19, n. 5, p. 1499-1512, 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1208/s12248-017-0122-4>. Acesso em: 23/10/2025

WU, Qirui et al. Organ-on-a-chip: recent breakthroughs and future prospects. **Biomedical engineering online**, v. 19, n. 1, p. 9, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/S12938-020-0752-0>. Acesso em: 23/10/2025