Universidade de Brasília
Faculdade de Tecnologia
Departamento de Engenharia Mecânica

Análises Computacionais da Plataforma Microfluídica Nacional CHIP-Eny Bioinspirada no Microambiente de Feridas Crônicas

Gustavo Adolfo Marcelino de Almeida Nunes

TESE DE DOUTORADO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SISTEMAS MECATRÔNICOS

Brasília

2025

Universidade de Brasília
Faculdade de Tecnologia
Departamento de Engenharia Mecânica

Análises Computacionais da Plataforma Microfluídica Nacional CHIP-Eny Bioinspirada no Microambiente de Feridas Crônicas

Gustavo Adolfo Marcelino de Almeida Nunes

Tese de Doutorado submetida ao Departamento de Engenharia Mecânica da Universidade Brasília como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor.

Orientadora: Profª. Drª. Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa

Brasília
2025

Nunes, Gustavo Adolfo Marcelino de Almeida.
N769a Análises Computacionais da Plataforma Microfluídica Nacional CHIP-Eny Bioinspirada no Microambiente de Feridas Crônicas / Gustavo Adolfo Marcelino de Almeida Nunes; orientadora Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa. -- Brasília, 2025.
188 p.

Tese de Doutorado (Programa de Pós-Graduação em Sistemas Mecatrônicos) -- Universidade de Brasília, 2025.

1. Diabetes Mellitus. 2. Látex. 3. Lab-on-a-chip. 4. Pesquisa Científica e Desenvolvimento Tecnológico. I. Rosa, Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury , orient. II. Título

Universidade de Brasília
Faculdade de Tecnologia
Departamento de Engenharia Mecânica

Análises Computacionais da Plataforma Microfluídica Nacional CHIP-Eny Bioinspirada no Microambiente de Feridas Crônicas

Gustavo Adolfo Marcelino de Almeida Nunes

Tese de Doutorado submetida ao Departamento de Engenharia Mecânica da Universidade de Brasília como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor

Trabalho aprovado. Brasília, 28 de Julho de 2025:

Profª. Drª. Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa, UnB/FT/ENM
Orientadora

Prof. Dr. Rafael Mendes Faria / IFTM
Examinador externo

Prof. Dr. Adson Ferreira da Rocha, UnB/FT/ENE
Examinador interno

Prof. Dr. Mário Fabrício Fleury Rosa, UnB/FCTS
Examinador externo

Alisson Lopes de Oliveira / IFTM
Examinador externo

Brasília
2025

Dedico esta obra a Eny Marcelino, minha mãe, cuja força serena, ternura infinita e amor inabalável não apenas inspiram o título desta tese — mas dão nome a um sonho. Mais do que um trabalho acadêmico, este projeto carrega o espírito de uma jornada maior, coletiva, promissora, que nasce do seu exemplo e da sua luz.
Em cada linha, pulsa a história de uma mulher que me ensinou, com gestos e silêncio, a acreditar no impossível.

Acknowledgements

A minha eterna gratidão aos meus **pais, irmãos e sobrinhos**, pilares do meu mundo, pelo amor infindável e pelo apoio incondicional em cada decisão, projeto e sonho que ousei abraçar. O carinho e a confiança de vocês foram meu alicerce em todos os momentos.

À **Professora Suélia**, meu mais profundo e sincero agradecimento. Foram 17 anos de aprendizado sob sua orientação generosa, paciente e dedicada. Sua paixão pela ciência e pela formação humana ultrapassou qualquer expectativa. Não foi apenas uma orientadora — foi mentora, inspiração e farol. Foi através da sua mão estendida que adentrei esse universo fascinante da pesquisa científica. Cresci — como profissional, como cidadão, como ser humano. A você, minha eterna reverência e gratidão.

À **Ana Karoline**, minha companheira de jornada, deixo um agradecimento especial. Sua presença constante, sua escuta atenta e nossas conversas — tantas vezes longas, tantas vezes necessárias — tornaram essa caminhada muito mais leve, rica e inesquecível. Sem você, tudo teria sido apenas metade do que foi.

Agradeço também à Universidade de Brasília, minha casa intelectual e afetiva, por ter moldado meu caráter, me oferecido horizontes e me ensinado uma profissão com sentido e propósito. À UnB, minha eterna gratidão. Agradeço, ainda, ao Fundo de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAP-DF) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelas oportunidades e pelo incentivo fundamental à ciência brasileira.

"The chase is better than the catch."
—- Lemmy Kilmister, Ace of Spades, 1980

Abstract

Introduction: Chronic wounds, especially those of diabetic origin, represent an increasing clinical challenge, demanding innovative strategies for investigation and the development of effective therapies. In this context, *Organ-on-a-Chip* (OoC) devices have gained prominence as promising tools due to their ability to simulate physiological microenvironments in controlled platforms. This study presents the development of the CHIP-Eny microfluidic device, an OoC platform designed for the study of angiogenesis and wound healing in diabetic ulcers.

Objectives: The main objective was to develop, model, simulate, and validate a functional prototype using national technology, applying concepts from biomedical engineering, microfabrication, and mathematical modeling. The specific objectives included: (i) a systematic literature review on OoC devices; (ii) design and fabrication of prototypes using biocompatible resins through 3D printing; (iii) mathematical modeling using the Bond Graph approach; (iv) computational simulations in an *in silico* environment; and (v) structural and biological *in vitro* validation.

Methodology: Ten iterative versions of the CHIP-Eny were developed, with versions V9 and V10 showing superior microfluidic and structural performance. Numerical simulations using *OpenFOAM* and *SolidWorks* enabled precise geometric optimizations, ensuring laminar flow, uniform stress distribution, and compatibility with peristaltic pumps. The Bond Graph modeling effectively represented the physical and biochemical couplings of the system. **Results:** The final versions of the device, especially V9 and V10, were successfully validated experimentally, demonstrating effective sealing, structural integrity, biocompatibility, and cell adhesion in both 2D and 3D models, even under dynamic flow conditions. These results confirm the potential of CHIP-Eny as a translational tool for laboratory applications and future clinical investigations. **Conclusion:** As a result of the integrated development process, a national patent for the device was filed (BR 20 2025 004913 4), and an institutional partnership was established with CNPEM, including technical visits and training sessions. Future expectations include the continuation of the project with preclinical trials and market insertion of the product through an academic *spin-off*, consolidating a complete innovation cycle within the university.

Keywords: Pé Diabético. Fotobioestimulação. Simulações Computacionais.

Resumo

Introdução: As feridas crônicas, especialmente as de origem diabética, representam um desafio clínico crescente, demandando estratégias inovadoras para estudo e desenvolvimento de terapias eficazes. Nesse contexto, dispositivos do tipo *Organ-on-a-Chip* (OoC) têm ganhado destaque como ferramentas promissoras por sua capacidade de simular microambientes fisiológicos em plataformas controladas. Este trabalho apresenta o desenvolvimento do dispositivo microfluídico CHIP-Eny, uma plataforma OoC projetada para o estudo da angiogênese e cicatrização em feridas diabéticas. **Objetivos:** O objetivo principal foi desenvolver, modelar, simular e validar um protótipo funcional com tecnologia nacional, aplicando conceitos de engenharia biomédica, microfabricação e modelagem matemática. Os objetivos específicos incluíram: (i) revisão sistemática da literatura sobre dispositivos OoC; (ii) projeto e fabricação de protótipos com resinas biocompatíveis via impressão 3D; (iii) modelagem matemática por meio da abordagem Bond Graph; (iv) simulações computacionais em ambiente *in silico*; e (v) validação estrutural e biológica *in vitro*. **Metodologia:** Foram desenvolvidas dez versões iterativas do CHIP-Eny, com destaque para as versões V9 e V10, que apresentaram melhor desempenho microfluídico e estrutural. As simulações numéricas com *OpenFOAM* e *SolidWorks* permitiram otimizações geométricas precisas, garantindo fluxo laminar, distribuição uniforme de tensões e compatibilidade com bombas peristálticas. A modelagem Bond Graph representou adequadamente os acoplamentos físicos e bioquímicos do sistema. **Resultados:** As versões finais do dispositivo, especialmente V9 e V10, foram validadas experimentalmente com sucesso, demonstrando vedação eficaz, integridade estrutural, biocompatibilidade e aderência celular em modelos 2D e 3D, mesmo sob fluxo dinâmico. Esses resultados confirmam o potencial do CHIP-Eny como uma ferramenta translacional para aplicações laboratoriais e futuras investigações clínicas. **Conclusão:** Como resultado do processo integrado de desenvolvimento, foi depositada a patente nacional do dispositivo (BR 20 2025 004913 4), e estabelecida parceria institucional com o CNPEM, incluindo visitas técnicas e treinamentos. A expectativa futura é de continuidade do projeto em ensaios pré-clínicos e inserção do produto no mercado por meio de uma *spin-off* acadêmica, consolidando um ciclo completo de inovação dentro da universidade.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus. Látex. Lab-on-a-chip. Pesquisa Científica e Desenvolvimento Tecnológico.

List of Figures

Figure 1 – Imagem com representação gráfica das produções acadêmico-tecnológicas relacionadas à tese de Doutorado. Fonte: O autor, 2025 21
Figure 2 – Esquema geral da estrutura da tese, incluindo etapas de modelagem, ensaios biológicos e perspectivas translacionais. Fonte: Acervo da Empresa Life Care® 28
Figure 3 – Serigueira Hevea Brasiliensis. O Látex Natural, uma solução rica em compostos bioativos, é obtido por meio de um corte delicado na casca da planta. A figura ilustra a coleta do látex que flui da incisão, ressaltando a coleta cuidadosa do fluído. Esse processo é a base da produção da biomembrana utilizada no projeto Rapha, oferecendo uma abordagem promissora para a cicatrização de feridas diabéticas. Fonte: (HEVEA BRASILIENSIS, 2023) 29
Figure 4 – Representação esquemática do funcionamento de um Organ-on-a-Chip (OoC). A plataforma microfluídica simula o microambiente fisiológico de tecidos humanos, permitindo o cultivo de células sob fluxo contínuo, com canais de entrada e saída para controle de nutrientes, oxigênio e coleta de amostras. Fonte: Adaptado de literatura científica especializada. Fonte: (WYSS INSTITUTE FOR BIOLOGICALLY INSPIRED ENGINEERING, 2023) 32
Figure 5 – Funcionamento de um *Organ-on-a-Chip*. Esquema ilustrativo do fluxo dentro de um chip de órgão, mostrando a entrada de células oriundas de um órgão ou tecido, separadas por uma membrana porosa e sob fluxo contínuo induzido por bomba. O modelo representa uma estrutura simplificada utilizada para simular microambientes fisiológicos reais. Fonte: Elaborado pelo autor com auxílio de ferramentas digitais de geração gráfica. 34
Figure 6 – Esquema conceitual do funcionamento da microfluídica. A tecnologia baseia-se na manipulação de fluidos através de canais em escala micrométrica, permitindo controle preciso do fluxo e da concentração de substâncias em sistemas fechados. Essa abordagem é fundamental no desenvolvimento de dispositivos como o Organ-on-a-Chip, onde a microfluídica simula o ambiente fisiológico dos tecidos humanos. Fonte: O autor, 2025. 36

Figure 7 – Justificativa e Relevância do Projeto. Diagrama esquemático representando os principais fatores que justificam a criação de um dispositivo *Organ-on-a-Chip* com tecnologia nacional. A partir do cenário de alta prevalência e elevados custos da diabetes no Brasil, destaca-se a necessidade de soluções inovadoras como o OoC. A figura apresenta os benefícios da adoção de tecnologia nacional, incluindo a redução de custos por meio de simulações computacionais e a validação local do dispositivo, promovendo eficácia e parcerias científicas. Fonte: O autor, 2025. 40
Figure 8 – A. Figura de uma engrenagem. Fonte: (ATI BRASIL, 2023). B.Esquema dos modelos de vasculatura in vitro 3D, incluindo o modelo de barreira endotelial, o modelo de vasculogênese e o modelo de angiogênese. Fonte: (AAZMI et al., 2022) 43
Figure 9 – Esboço à mão do primeiro protótipo do CHIP-Eny, elaborado em 06 de abril de 2023. Fonte: O autor, 2023. 44
Figure 10 – Fluxograma da metodologia adotada na pesquisa. O processo inicia-se com o desenho do protótipo do chip ENY, seguido por análises computacionais (simulações e dinâmica de fluidos), testes biológicos com biomembrana de látex e fotobioestimulação, além da modelagem matemática por *Bond Graph*. A integração desses elementos resulta em uma plataforma personalizada e bioinspirada para aplicação em terapias para feridas diabéticas. Fonte: O autor, 2025, ... 45
Figure 11 – Desenho técnico do primeiro protótipo do chip ENY. A estrutura circular apresenta uma câmara central de 10 mm de diâmetro, rodeada por três canais superiores de entrada e saída de fluido com 3 mm de diâmetro. A peça possui espessura de 10 mm e canais de perfuração com 2 mm de diâmetro. A vista em corte (seção A–A, escala 15:1) detalha os contornos internos curvos com raio de 3 mm. Fonte: Arcevo do Núcleo Organ.on.a.chip. 47
Figure 12 – Desenho técnico da versão 2 (V2) do chip ENY. A estrutura circular de 26 mm de diâmetro foi otimizada para testes microfluídicos e futura integração biológica. A câmara central, com 10 mm de diâmetro e contorno serrilhado ($R = 0{,}49$ mm), é conectada a canais de entrada e saída de 3 mm, dispostos a 45°. A geometria interna inclui microvias ($\varnothing = 0{,}2$ mm), curvas fluidodinâmicas suaves ($R = 1{,}1$ mm e $R = 9$ mm), e uma região inferior plana compatível com acoplamento de sensores. Essa versão representa uma etapa metodológica crucial de otimização e validação funcional do dispositivo. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip. 48

Figure 13 – Desenho técnico da versão 3 (V3) do chip ENY. O modelo apresenta diâmetro externo de 26mm, câmara central de 10 com serrilhamento interno (R = 0.49mm) e canais circulares de entrada e saída de fluido com 3mm 49
Figure 14 – Desenho técnico da versão 4 (V4) do Chip ENY. O modelo apresenta dimensões externas de 35mm de diâmetro e 10mm de altura, com câmara central de 10mm e canais de perfusão curvos (R = 14mm e R = 17.5mm). As seções A–A e B–B destacam os encaixes, as profundidades e a organização interna do chip. Esta versão visa maior estabilidade estrutural, facilidade de integração com bombas peristálticas e melhor distribuição de fluxo para testes microfluídicos e modelagens matemáticas futuras. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip. 50
Figure 15 – Desenho técnico do protótipo V5 do Chip ENY. A versão apresenta corpo circular com diâmetro externo de 35mm e altura de 10mm. A câmara central mantém 10mm de diâmetro, e os canais microfluídicos laterais foram otimizados com curvaturas de R = 14mm e R = 17.5mm, e ângulo de 40 graus, melhorando o fluxo. Os cortes seccionais A–A e B–B evidenciam as cavidades internas, espessuras e encaixes adaptados para integração com bombas peristálticas e sistemas de análise biológica. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip. 51
Figure 16 – Representação técnica do chip V6 utilizado nas simulações. A figura mostra as vistas superior, lateral e seções A–A e B–B do componente, evidenciando suas principais dimensões e detalhes geométricos internos. O chip possui geometria circular com diâmetro externo de 35 mm, espessura de 3 mm, cavidade semicircular interna e canais curvos de raio controlado. Os furos de entrada e saída de diâmetro 0,80 mm estão distribuídos simetricamente na parte superior da peça. As seções destacam os perfis internos de escoamento e os detalhes estruturais utilizados para fixação ou acoplamento mecânico. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip. . 52
Figure 17 – Protótipo do chip ENY – Versão 7. Esta versão consistiu em um aumento da altura total do dispositivo para 20 mm, obtido por meio de uma operação de extrusão da face superior do chip com incremento de 17 mm. O modelo apresenta detalhamento técnico em corte, visualização com transparência e medidas principais, como o diâmetro de 35 mm e a profundidade da câmara central de 11 mm. O projeto visa comportar maior volume e otimizar a circulação do meio de cultivo em testes futuros. Fonte: Acervo do Projeto Organ.on.a.chip 53

Figure 18 – Representação tridimensional da versão 8 (V8) do chip ENY. Esta versão apresenta melhorias estruturais, incluindo canais microfluídicos refinados, otimização da câmara central e rebaixos para integração com sensores e sistemas de fluxo contínuo. As alterações visam permitir futura aplicação em testes experimentais e maior acoplamento com dispositivos laboratoriais. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip 54
Figure 19 – Desenho técnico da versão V9 do chip ENY. Esta iteração elimina os orifícios superiores presentes em versões anteriores para prevenir vazamentos durante os testes microfluídicos. O modelo mantém a geometria cilíndrica, com câmara central de 10 mm de diâmetro e altura total de 12 mm, otimizando a vedação e a compatibilidade com futuras camadas funcionais. 55
Figure 20 – Desenho técnico da versão V10 do chip ENY. Nesta versão, foi mantida a geometria funcional interna do modelo anterior, porém com uma nova estrutura externa, adaptada para testes de aplicabilidade e personalização. A proposta é verificar a viabilidade de modularidade do chip em diferentes plataformas laboratoriais e contextos de ensaio. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip 56
Figure 21 – Representação do modelo original utilizado nas simulações 57
Figure 22 – Representação do modelo com canal obstruído utilizado nas simulações 58
Figure 23 – Representação do modelo com canal obstruído utilizado nas simulações 58
Figure 24 – Explicação do algoritmo snappyHexMesh. Fonte: (OPENFOAM FOUNDATION, 2023) 60
Figure 25 – Representação dos tipos de superfícies 60
Figure 26 – Representação dos tipos de superfícies 61
Figure 27 – Representação dos tipos de superfícies 63
Figure 28 – Disposição dos corpos no cenário de queda. 63
Figure 29 – Tensão vs deformação - Formlabs Clear. 64
Figure 30 – Tensão vs deformação - Formlabs Clear. 65
Figure 31 – Impressora 3D – modelo Form 3+. Fonte: (FORMLABS, 2023) 68
Figure 32 – Equipamento de cura para Impressora 3D – FormLabs - modelo Form Cure. Fonte: arquivo pessoal. 69
Figure 33 – Impressora 3D Anycubic Photon S®. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip 70
Figure 34 – Imagens da preparação dos arquivos de impressão realizada com o software PreForm. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip 72
Figure 35 – Comparação entre os dispositivos Eny V9 e Eny V10. Observa-se a evolução geométrica do projeto, com aprimoramentos estruturais voltados à vedação, estabilidade dimensional e compatibilidade com visualização óptica. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip. 76

Figure 36 – Posicionamento das linhas de referência. A tabela apresenta as coordenadas espaciais (X, Y, Z) dos pontos inicial e final de cada linha, identificadas por cor. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip. 77
Figure 37 – Posicionamento das linhas de referência. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip. 77
Figure 38 – Gráfico Média de pressão total nas linhas - geometria original. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip 78
Figure 39 – Gráfico Média de pressão total nas linhas - geometria alterada. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip 78
Figure 40 – Distribuição de pressão – Geometria original. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip 79
Figure 41 – Distribuição de pressão – Geometria alterada. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip 80
Figure 42 – A. Perfil de velocidades no plano central dos dutos – Geometria original. B. Perfil de velocidades no plano central dos dutos – Geometria alterada. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip 81
Figure 43 – A. Perfil de velocidades na câmara no plano perpendicular ao fluxo – Geometria original. B. Perfil de velocidades na câmara no plano perpendicular ao fluxo – Geometria alterada. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip 82
Figure 44 – A. Perfil de velocidades na câmara no plano perpendicular ao fluxo – Geometria original. B. Perfil de velocidades na câmara no plano perpendicular ao fluxo – Geometria alterada. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip 83
Figure 45 – A. Linhas de fluxo representando a velocidade – Geometria original. B. Linhas de fluxo representando a velocidade – Geometria alterada. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip 83
Figure 46 – Velocidade nas conexões - Geometria original. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip 84
Figure 47 – Velocidade na entrada e saída da câmara - Geometria original. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip 84
Figure 48 – Velocidade na câmara - Geometria original. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip 84
Figure 49 – Velocidade na câmara - Geometria alterada. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip 85
Figure 50 – Velocidade na entrada e saída da câmara - Geometria alterada. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip 85
Figure 51 – Velocidade na câmara - Geometria alterada. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip 85
Figure 52 – Definição dos planos para as plotagens de cisalhamento. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip 86

Figure 53 – Definição dos planos para as plotagens de cisalhamento. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip 87
Figure 54 – Cisalhamento na Parede de do Tecido - Plano Z - Geometria Original. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip 87
Figure 55 – Cisalhamento na parede do tecido - planos X e Y - Geometria Original. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip 88
Figure 56 – Cisalhamento na parede do tecido - plano Z - Geometria Original. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip 88
Figure 57 – Cisalhamento na parede do tecido - plano X e Y - Geometria alterada. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip 88
Figure 58 – Tensões de cisalhamento na superfície do tecido - Geometria Original. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip 89
Figure 59 – Tensões de cisalhamento na superfície do tecido - Geometria Original. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip 89
Figure 60 – Gráfico de força de reação vs Tempo. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip 90
Figure 61 – A. Vista superior da distribuição de deslocamentos. B. Vista em corte da distribuição de deslocamentos z=0. C. Vista superior da distribuição de tensões. D. Vista em corte da distribuição de tensões z=0. E. Vista superior da distribuição de deformações. F. Vista em corte da distribuição de deformações. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip 90
Figure 62 – A. Vista superior da distribuição de deslocamentos. B. Vista em corte da distribuição de deslocamentos (z=0). C. Vista superior da distribuição de tensões. D. Vista em corte da distruibuição de tensões (z=0). E. Vista superior da distribuição de deformações. F.Vista em corte da distribuição de deformações (z=0). Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip 91
Figure 63 – A. Vista superior da distribuição de deslocamentos. B. Vista em corte da distribuição de deslocamentos (z=0). C. Vista superior da distribuição de tensões. D. Vista em corte da distribuição de tensões (z=0). E. Vista superior da distribuição de deformações. F. Vista em corte da distribuição de deformações (z=0). Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip 92
Figure 64 – A. Vista superior da distribuição de deslocamentos - t = 50s. B. Vista em corte da distribuição de deslocamentos (z=0) - t = 50s. C. Vista superior da distribuição de tensões - t = 50s. D. Vista em corte da distribuição de tensões (z= 0) - t = 50s. E.Vista superior da distribuição de deformações - t = 50s. E. Vista em corte de deformações (z=0) - t = 50s. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip 93
Figure 65 – Chip-Eny versão 6 impressa. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip . 94
Figure 66 – Chip-Eny versão 7 impressa. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip . 94
Figure 67 – Chip-Eny versão 8 impressa. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip . 95

Figure 68 – Chip-Eny versão 9 impressa. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip . 96
Figure 69 – Chip-Eny versão 10 impressa. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip 97
Figure 70 – Ensaios de viabilidade celular no CHIP-Eny. Células estão distribuídas de forma relativamente uniforme, aderidas ao fundo do chip, indicando boa biocompatibilidade e potencial para cultura 2D. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip 174
Figure 71 – Ensaios de viabilidade celular no CHIP-Eny com esferoides celulares. Os resultados apontam boa aderência ao dispositivo, indicando biocompatibilidade e potencial para cultura 2D. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip 175

List of Tables

Table 1 – Propriedades da solução de cloreto de sódio 1,5 mol/kg 59
Table 2 – Valores iniciais da simulação 62
Table 3 – Propriedades do material 64
Table 4 – Parâmetros NETGEN para o corpo 65
Table 5 – Parâmetros NETGEN para a região “fluido” 65
Table 6 – Comparação entre resultados de simulação e desempenho dos protótipos impressos. 177

List of abbreviations and acronyms

R	Raio (usado em curvas, canais e contornos do chip)	59
Δs	Variação de posição ou deslocamento (m)	59
MPa	Megapascal (pressão, tensão)	59
Pa·s	Pascal-segundo (viscosidade dinâmica)	59
W	Watt (potência do laser)	59
kg/m^3	Densidade (massa por volume)	59
m/s^2	Metro por segundo ao quadrado (aceleração)	59
mL/h	Mililitro por hora (vazão)	59
m^2/s	Viscosidade cinemática	59
mm	Milímetro	59
μm	Micrômetro ($1\,\mu m = 10^{-6}$ m)	59
μs	Microssegundo (10^{-6} s)	59
$\times 10^n$	Notação científica (exponencial)	59
$\varnothing$	Diâmetro (por exemplo, de microvias ou orifícios)	59
	Grau (ângulo em graus)	59
°C	Temperatura em graus Celsius	59
a	Aceleração (m/s^2)	59
v	Velocidade final (m/s)	59
v_0	Velocidade inicial (m/s)	59
BG	Bond Graph	43
FEP	Fluorinated Ethylene Propylene	70
PSO	Particle Swarm Optimization	73
SHH	Sonic Hedgehog	26
SLA	(Stereolithography Apparatus)	68
TRL	Technology Readiness Level	179
UV	Ultravioleta	68
VAT	Vat Resin Tank	70
WSL2	Windows Subsystem for Linux 2	62

Contents

1 APRESENTAÇÃO DA TESE 21

2 INTRODUÇÃO 22
2.1 Epidemiologia global e nacional da Diabetes 22
2.2 Custos em saúde associados à Diabetes 23
2.3 Taxas de morbi mortalidade da Diabetes 24
2.4 Úlceras do Pé Diabético: Epidemiologia e Fisiopatologia 24
2.5 Deficiências na angiogênese e vasculogênese de Feridas Diabéticas 26
2.6 Manejo do Pé Diabético no Sistema Único de Saúde 27
2.7 Avanços da Engenharia Biomédica em terapias personalizadas para Pé Diabético: Projeto RAPHA® 28
2.8 Biomaterial (látex) 29
2.9 Fotobiolestimulação através do equipamento Rapha ® 30
2.10 Organ-on-a-chip: uma abordagem revolucionária na Pesquisa e Medicina 31
2.11 Organ-on-a-chip: surgimento e aplicações 32
2.12 Funcionamento de um Organ-on-a-chip 33
2.13 Materiais e microfabricação 35
2.14 Aspectos da Microfluídica em um dispositivo Organ-on-a-chip . . 36
2.15 Simulações computacionais 37
2.16 Análises qualitativas e quantitativas de uma plataforma Organ-on-a-chip 38
2.17 Justificativa e Problemática 39

3 OBJETIVOS 41
3.1 Objetivos Específicos 41

4 METODOLOGIA 43
4.1 Desenho do estudo 44
4.2 Metodologia do design do chip Eny 46
4.3 Simulações Computacionais 56
4.3.1 Análise de escoamento de fluído no interior do chip Eny 56
4.3.2 Especificações do chip 56
4.3.2.1 Geometria 56
4.3.3 Fluído 59
4.3.4 Discretização do modelo 59

4.4 Condições de contorno . . . 61
4.4.1 Categoria de simulação . . . 61
4.5 Condições iniciais . . . 61
4.5.1 Execução da simulação . . . 62
4.6 Análises mecânicas e estruturais . . . 62
4.7 Material de fabricação . . . 63
4.8 Discretização do modelo . . . 64
4.9 Condições de Contorno . . . 65
4.10 Impressão 3D do Chip Eny . . . 67
4.10.1 Impressão 3D da V6 . . . 67
4.10.2 Impressão 3D da V7 . . . 69
4.10.3 Impressão 3D da V8 . . . 70
4.10.4 Impressão 3D da V9 . . . 71
4.10.5 Impressão 3D da V10 . . . 71
4.11 Modelagem Matemática (BG) do CHIP-Eny . . . 72
4.12 Validação do dispositivo através de ensaios in vitro . . . 73

5 RESULTADOS . . . 75
5.1 Resultados das simulações computacionais . . . 76
5.1.1 Resultados da análise de escoamento de fluído no interior do chip Eny . . . 76
5.1.2 Pressão . . . 78
5.1.3 Velocidade . . . 80
5.2 Análises Estruturais . . . 90
5.2.1 Aplicação de Pressão de Trabalho . . . 90
5.2.2 Compressão Vertical . . . 91
5.2.3 Compressão Lateral . . . 91
5.2.4 Queda . . . 92
5.3 Análise sobre o Resultado da impressão 3D . . . 93
5.3.1 Versão V6 . . . 93
5.3.2 Versão 7 . . . 94
5.3.3 Versão 8 . . . 95
5.3.4 Versão V9 . . . 95
5.3.5 Versão 10 . . . 96

6 ESTADO DA ARTE SOBRE ORGANS-ON-A-CHIP: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA . . . 98

7 DESENVOLVIMENTO E PROTOTIPAGEM DO CHIP-ENY . . . 115

8 MODELAGEM BG DO CHIP-ENY . . . 160

9 DISCUSSÕES 173
9.1 Validação Biológica do dispositivo 173
9.2 Análise Comparativa: Simulações Computacionais vs. Impressões 3D 175
9.3 Da bancada ao início da transferência tecnológica do dispositivo . 178

10 CONCLUSÃO 180

11 PRODUÇÕES ACADÊMICAS 181

REFERENCES 184

1 Apresentação da Tese

Esta tese de doutorado está organizada em formato de capítulos, cada um dedicado a apresentar de forma sistemática e aprofundada as diferentes etapas do desenvolvimento, modelagem e validação do dispositivo biomédico proposto — o CHIP-Eny. Aproveito para ressaltar que está em conformidade com as exigências do Programa de Pós-graduação em Sistemas Mecatrônicos da Universidade de Brasília (PPMEC/UnB).

A estrutura adotada visa não apenas garantir clareza na exposição metodológica, mas também facilitar a compreensão da progressão do trabalho e dos resultados obtidos ao longo do processo (Figura 1). Em vez de apresentar os dados de forma fragmentada, cada capítulo sintetiza um conjunto de resultados já alcançados, discutindo suas implicações técnicas e científicas dentro do contexto da engenharia de tecidos e sistemas microfluídicos. Dessa forma, o leitor é conduzido por uma narrativa coesa que integra concepção, design, simulação, fabricação e validação experimental do dispositivo, refletindo o caráter translacional e aplicado desta pesquisa.

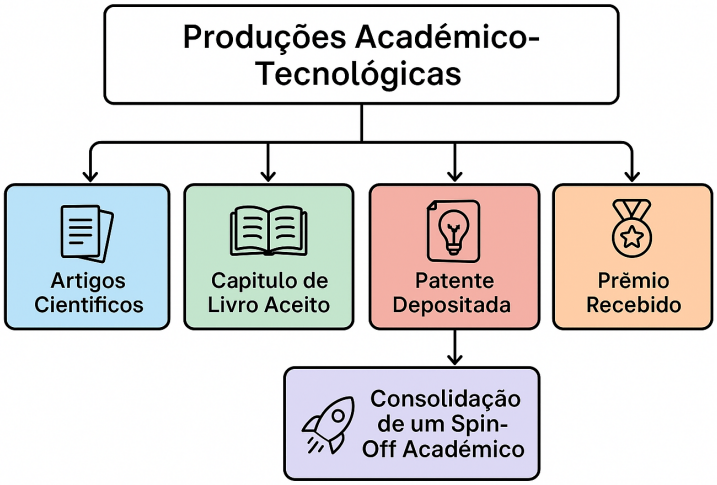


Figure 1 – Imagem com representação gráfica das produções acadêmico-tecnológicas relacionadas à tese de Doutorado. Fonte: O autor, 2025

2 Introdução

A Diabetes Mellitus (DM) é uma condição crônica caracterizada pela disfunção do pâncreas, resultando na incapacidade de produzir insulina em quantidades suficientes ou na incapacidade do corpo de utilizar a insulina de maneira eficaz. A insulina, enquanto hormônio, desempenha um papel crucial ao agir como uma espécie de chave reguladora, permitindo que a glicose derivada dos alimentos ingeridos seja transportada da corrente sanguínea para o interior das células do organismo, onde é convertida em energia. Como parte de um processo metabólico, todos os carboidratos consumidos são eventualmente transformados em glicose no sangue, e é por meio da ação da insulina que essa glicose é direcionada para o interior das células. No entanto, a falha na produção ou na utilização eficiente da insulina resulta em níveis elevados de glicose no sangue, condição denominada hiperglicemia. A longo prazo, altos níveis de glicose estão associados a danos ao corpo e falha de vários órgãos e tecidos (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2023).

Em determinados indivíduos, verifica-se uma resposta imunológica inadequada que resulta no ataque às células beta do pâncreas. Esse ataque resulta na insuficiente ou ausente liberação de insulina no organismo. Consequentemente, a glicose permanece na corrente sanguínea, não sendo direcionada para a produção de energia. Esse processo é emblemático da Diabetes Mellitus tipo I (DM I), que acomete cerca de 5 a 10% da população afetada por essa condição. A DM tipo I geralmente se manifesta na infância ou adolescência, embora também possa ser diagnosticada em indivíduos adultos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES - SBD, 2023a).O Diabetes Tipo 2 (DM II) ocorre quando o corpo não consegue utilizar adequadamente a insulina que produz, ou não produz insulina suficiente para controlar os níveis de glicose. Aproximadamente 90% das pessoas com diabetes têm o Tipo 2. Embora seja mais comum em adultos, também pode se manifestar em crianças. O tratamento de ambos inclui controle glicêmico através de planejamento alimentar, atividades físicas e administração de medicamentos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES - SBD, 2023b).

2.1 Epidemiologia global e nacional da Diabetes

O crescente índice de prevalência da diabetes em escala global é resultado de uma intrincada interação entre fatores socioeconômicos, demográficos, ambientais e genéticos. A elevação contínua desse cenário é predominantemente atribuída ao aumento da DM II e a seus fatores de risco correlatos. Estes abrangem desde um incremento substancial na obesidade até adoções de dietas desfavoráveis e uma diminuição na prática de atividades físicas. Contudo, não se pode ignorar a crescente incidência da DM I, que manifesta-se desde a infância (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES - SBD, 2023a). Esse crescimento é

também alimentado pelo processo de urbanização em andamento, que traz consigo modificações nos estilos de vida, tais como uma maior ingestão calórica, aumento do consumo de alimentos processados e uma tendência a padrões de vida sedentários. Estes fenômenos contribuem substancialmente para o aumento da prevalência da DM II em contextos urbanos. Notavelmente, enquanto a prevalência global de diabetes em áreas urbanas alcança 10,8%, essa proporção é menor nas áreas rurais, situando-se em 7,2%. Ainda assim, vale ressaltar que essa disparidade está gradativamente se reduzindo, à medida que a prevalência da diabetes em zonas rurais apresenta um crescimento ascendente (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE - MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

O Brasil é o 5º país em incidência de diabetes no mundo, com 16,8 milhões de doentes adultos (20 a 79 anos), atrás apenas da China, Índia, Estados Unidos e Paquistão. A estimativa da incidência da doença em 2030 chega a 21,5 milhões. Mundialmente, a DM se tornou um sério problema de saúde pública, cujas previsões vêm sendo superadas a cada nova triagem. Por exemplo, em 2000, a estimativa global de adultos vivendo com diabetes era de 151 milhões. Em 2009, havia crescido 88%, para 285 milhões. Em 2020, calcula-se que 9,3% dos adultos, entre 20 e 79 anos (assombrosos 463 milhões de pessoas) vivem com diabetes. Além disso, 1,1 milhão de crianças e adolescentes com menos de 20 anos apresentam DM I. Há uma década, em 2010, a projeção global do Federação Internacional de Diabetes (IDF) para diabetes, em 2025, era de 438 milhões. Com mais cinco anos pela frente, essa previsão já foi ajustada para 463 milhões (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE - MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

2.2 Custos em saúde associados à Diabetes

No Brasil, estima-se que 9 milhões de pessoas que utilizam a Atenção Primária à Sáude (APS) sejam portadoras de Diabetes Mellitus (DM), com 35% delas cadastradas em unidades de saúde. Em 2019, ocorreram cerca de 11 milhões de consultas para pacientes com essa doença. No mesmo ano, houve 136 mil internações relacionadas ao diabetes, resultando em um custo de R$ 98 milhões. Observa-se um aumento anual no número de óbitos relacionados a essa comorbidade, chegando a 65 mil óbitos em 2018. O Vigitel (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico) indica que o percentual de pessoas com diagnóstico de diabetes entre as capitais do país e o Distrito Federal aumentou de 6,3% em 2010 para 7,4% em 2019 (SECRETARIA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE - MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

No ano de 2018, os gastos totais com o tratamento de hipertensão, diabetes e obesidade no Sistema Único de Saúde (SUS) somaram R$ 3,45 bilhões (IC 95%: 3,15-3,75), o equivalente a mais de US$ 890 milhões. Desse montante, 59% foram destinados ao tratamento da hipertensão, 30% para o diabetes e 11% para a obesidade. A faixa etária entre 30 e

69 anos foi responsável por 72% dos custos totais, e as mulheres representaram 56% desses gastos. Quando a obesidade foi considerada como fator de risco para a hipertensão e diabetes separadamente, o custo atribuído a essas doenças atingiu R$ 1,42 bilhão, ou seja, 41% do custo total (NILSON et al., 2020).

2.3 Taxas de morbi mortalidade da Diabetes

Em 2019, ocorreram cerca de 16.300 mortes globais devido ao DM (tipo 1 e 2 combinados) em pessoas com menos de 25 anos, com 73,7% delas sendo classificadas como decorrentes do diabetes tipo 1. A taxa de mortalidade padronizada por idade foi de aproximadamente 0,50 por 100.000 habitantes, e a maioria dessas mortes (97,5%) aconteceu em países com Índice de Desenvolvimento Socioeconômico (DSE) baixo a médio-alto. As taxas variaram entre os países, em parte devido à Cobertura Universal de Saúde (CUS) ($r2 = 0,62$). De 1990 a 2019, as taxas de mortalidade por diabetes diminuíram globalmente em 17,0% para todo o diabetes e em 21,0% para o diabetes tipo 1. No entanto, o quintil de DSE baixo apresentou a menor redução para ambos (–13,6% para todo o diabetes e –13,6% para o diabetes tipo 1) (COUSIN et al., 2022).

A redução da mortalidade por diabetes em pessoas com menos de 25 anos ainda é um desafio importante, especialmente em países com DSE baixo e baixo-médio. O acesso inadequado ao diagnóstico e tratamento do diabetes é um dos principais fatores que contribuem para essas mortes precoces, destacando a necessidade urgente de fornecer melhor acesso à insulina, educação básica sobre o diabetes e cuidados adequados. Essa métrica de mortalidade, baseada em dados GBD amplamente disponíveis e frequentemente atualizados, pode ser útil para monitorar as mortes relacionadas ao diabetes que poderiam ser prevenidas ao longo do tempo em escala global, em linha com as Metas de Desenvolvimento Sustentável da ONU, e também como indicador da qualidade dos cuidados básicos DM I e DM II em diferentes países (COUSIN et al., 2022; SECRETARIA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE - MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

2.4 Úlceras do Pé Diabético: Epidemiologia e Fisiopatologia

Denomina-se Úlcera do Pé Diabético (UPD) a presença de infecção, ulceração e/ou destruição de tecidos profundos associados a anormalidades neurológicas e a vários graus de doença vascular periférica em pessoas com DM. As alterações de ordem neurológica e vascular em extremidades, provocadas pelo quadro de DM, produzem distorções na anatomia e fisiologia normais dos pés. A alteração do trofismo muscular e da anatomia óssea dos pés provoca o surgimento dos pontos de pressão, enquanto o ressecamento cutâneo prejudica a

elasticidade protetora da pele e o prejuízo da circulação local torna a cicatrização mais lenta e ineficaz (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). Em conjunto, essas alterações aumentam o risco de úlceras nos pés, podendo evoluir para complicações mais graves, como infecções e amputações (MCDERMOTT et al., 2023).

A fisiopatologia da úlcera no pé diabético e da infecção dos tecidos moles decorre da neuropatia, traumas e, em muitos pacientes, da doença arterial periférica concomitante. A neuropatia diabética causa deformidades nos pés, resultando em aumento da pressão sobre a pele ao caminhar. Uma vez que a úlcera no pé se desenvolve, há alto risco de infecção invasiva e, quando combinada com doença arterial periférica, o paciente é considerado como tendo isquemia crítica nos membros (BANDYK, 2018).

Distúrbios relacionados aos pés, incluindo infecção, úlcera e gangrena, são uma causa frequente de hospitalização em pacientes diabéticos. A população diabética nos Estados Unidos continua a aumentar; mais de 100 milhões de adultos nos EUA agora vivem com diabetes ou pré-diabetes. O desenvolvimento de ulceração cutânea no pé de um diabético é uma condição médica grave que, se não tratada prontamente, pode levar à amputação. Anualmente, feridas diabéticas não cicatrizantes levam a mais de 100.000 amputações, e em 60% dos pacientes, a causa foi uma úlcera no pé. O impacto social do pé diabético é significativo em termos de incapacidade individual, hospitalizações subsequentes e custos de assistência médica - estimados em mais de 1 bilhão de dólares anualmente (BANDYK, 2018). A implementação de programas de cuidados multidisciplinares, que incluam cirurgiões, pode reduzir tanto o número quanto a gravidade de amputações nos membros inferiores (KERR et al., 2019).

Em 2014, houve um registro de 22.244 casos de hospitalizações de pacientes com DM que estavam sendo tratados por complicações associadas ao pé diabético no Brasil. Os custos médios por paciente, conforme esperado, foram mais elevados para aqueles com diabetes que necessitaram de procedimentos de amputação ou desarticulação do membro inferior. O valor total estimado para todas essas condições alcançou aproximadamente R$ 17,27 milhões. Além disso, houve um total de 28.133 hospitalizações devido a outras complicações do pé diabético, sendo a gangrena a principal ocorrência (com 15.419 casos em indivíduos com DM). Somando todas as hospitalizações, os custos totais para todo o país atingiram cerca de R$ 48,4 milhões no ano de 2014 (TOSCANO et al., 2018).

As UPDs são uma importante causa de morbidade e mortalidade no mundo ocidental, podendo ser complexas e dispendiosas [9]. O risco de desenvolver uma úlcera ao longo da vida é estimado em 19-34% para pessoas com diabetes. As taxas de recorrência das úlceras também são altas: 40% dentro de um ano após a cicatrização e 65% dentro de cinco anos. Os principais fatores de risco são a neuropatia periférica e a doença vascular periférica. O uso de calçados inadequados também pode contribuir para o desenvolvimento de úlceras. A neuropatia motora altera a forma do pé, tornando muitos calçados padrão inadequados para

pacientes diabéticos. A neuropatia sensorial reduz a sensibilidade, levando o paciente a não perceber calçados mal ajustados, resultando em lesões por pressão (REARDON et al., 2020).

Os fatores de risco para úlceras nos pés de pacientes diabéticos incluem a neuropatia diabética - a complicação mais comum do diabetes, afetando até 50% dos pacientes com DM tipo 1 e tipo 2 [13]. A neuropatia periférica pode ser sensorial, motora ou autonômica. A neuropatia sensorial geralmente se manifesta de forma insidiosa e pode se apresentar clinicamente com sintomas positivos, como queimação, formigamento ou parestesia em distribuição de meia e luva, ou com sintomas negativos, como dormência. A neuropatia motora normalmente se manifesta com atrofia dos músculos intrínsecos do pé, resultando em deformação dos dedos e alterações na arquitetura do médio pé, o que posteriormente redistribui a pressão sobre as cabeças dos metatarsos (ARMSTRONG et al., 2023). A neuropatia autonômica pode contribuir para a formação de úlceras nos pés devido ao aumento da atrofia da pele, pele seca ou excessivamente úmida, queda de cabelo nas pernas e unhas dos pés frágeis e quebradiças. E, por fim, a Doença Arterial Obstrutiva Periférica (DAP) – pacientes com diabetes são mais suscetíveis à doença arterial distal nos membros inferiores, afetando principalmente pequenas artérias abaixo do joelho e dentro do pé, resultando em isquemia (REARDON et al., 2020).

2.5 Deficiências na angiogênese e vasculogênese de Feridas Diabéticas

A angiogênese é regulada por fatores pró e anti-angiogênicos, estresse oxidativo, inflamação e sinalização da *Sonic Hedgehog* (SHH), proteína chave presente no desenvolvimento embrionário para processos de crescimento e diferenciação celular. A ação e regulação da angiogênese é essencial para a cicatrização adequada de feridas, mas pode ser afetada pelo diabetes. As diferenças na expressão desses fatores em diferentes condições e tipos de UPDs tornam desafiadoras as terapias cicatriciais neste cenário. A hipóxia temporária é importante para a angiogênese, mas a hiperglicemia pode suprimir esse processo (RAI; MOELLMER; AGRAWAL, 2022).

A vasculopatia diabética, a redução da angiogênese, a isquemia, a inflamação crônica e o ambiente da ferida interferindo nos fatores endógenos que regulam a resposta de cicatrização levam a uma condição de inflamação crônica na ferida, sem avançar para a fase de resolução (ARMSTRONG et al., 2023). A cicatrização de feridas ocorre em quatro fases, incluindo a homeostase/coagulação, recrutamento de células inflamatórias, fase proliferativa e fase de maturação. A angiogênese e a formação de tecido de granulação desempenham um papel crucial no processo de cicatrização, fornecendo nutrientes, oxigênio e matriz para a ferida. A angiogênese aumenta na fase inicial de cicatrização, mas a densidade de vasos sanguíneos diminui à medida que a cicatrização progride e a formação de cicatriz ocorre. A

formação deficiente de tecido de granulação e a angiogênese são características distintas das úlceras de pé diabético que não cicatrizam adequadamente (RAI; MOELLMER; AGRAWAL, 2022).

2.6 Manejo do Pé Diabético no Sistema Único de Saúde

No SUS a Atenção Básica (AB) é o local ideal para o acompanhamento integral da pessoa com DM: ela é o nível de atenção mais próximo na população e é responsável pelo cuidado longitudinal, integral e coordenado de sua população de referência. A AB é capaz de resolver mais de 80% dos problemas de saúde da população, devendo, por isso, ser a porta de entrada preferencial do indivíduo no sistema de saúde. Para que se alcance essa alta resolutividade, a AB deve incorporar em sua rotina, entre várias outras ações, o cuidado com os pés das pessoas com DM. É de responsabilidade da equipe de AB, com o apoio dos seus gestores, avaliar a sua demanda para o exame do Pé Diabético, a partir do reconhecimento da sua população com diagnóstico de DM (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE - MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

O pé diabético representa uma preocupação significativa em termos de custos para os sistemas de saúde de um país. Devido à natureza crônica da diabetes, os pacientes estão sujeitos a complicações vasculares e neuropáticas que podem levar ao desenvolvimento de feridas e úlceras nos pés, resultando em um aumento considerável nos gastos com tratamentos médicos e hospitalares. Além disso, as complicações do pé diabético podem levar a amputações, resultando em custos ainda mais elevados de reabilitação e cuidados a longo prazo (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE - MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023; PIRES et al., 2022; RODRIGUES, F. H. R.; SANTOS; MAGALHÃES, 2021).

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) desempenha um papel crucial no fornecimento de tratamentos para o pé diabético. O SUS oferece abordagens multidisciplinares que envolvem médicos, enfermeiros, fisioterapeutas e outros profissionais de saúde. Os principais tratamentos incluem o manejo de feridas com curativos adequados, controle glicêmico rigoroso, terapias para alívio da dor, orientações sobre cuidados com os pés e, quando necessário, intervenções cirúrgicas (PIRES et al., 2022). A promoção da conscientização sobre a prevenção do pé diabético e o acesso a tratamentos oportunos e adequados desempenham um papel fundamental na redução dos custos associados a essa complicação e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes diabéticos (TOSCANO et al., 2018; RODRIGUES, F. H. R.; SANTOS; MAGALHÃES, 2021).

2.7 Avanços da Engenharia Biomédica em terapias personalizadas para Pé Diabético: Projeto RAPHA®

Os tratamentos disponíveis no âmbito do SUS para o manejo do pé diabético ainda estão, em grande parte, associados a casos de gravidade considerável. Portanto, é imperativo que avanços significativos sejam alcançados nessa direção. Nesse contexto, o projeto RAPHA - Equipamento emissor de luz LED associado a biomembrana de látex - emergiu como uma inovação notável no campo da engenharia biomédica, conforme a Figura 2. Esse projeto, que teve a liderança da Prof. Dra. Suélia, também coordenadora do projeto Organ-on-a-Chip, conduziu três ensaios clínicos randomizados que demonstraram sua eficácia na promoção da cicatrização de feridas diabéticas. Atualmente, o RAPHA encontra-se em fase de transferência tecnológica (SANTANA et al., 2021).



Figure 2 – Esquema geral da estrutura da tese, incluindo etapas de modelagem, ensaios biológicos e perspectivas translacionais. Fonte: Acervo da Empresa Life Care®

Com base nesse contexto, nossa intenção é investigar, em um ambiente microcontrolado, os mecanismos subjacentes à ação da biomembrana de látex associada à fotobioestimulação. Isso tem o potencial de fornecer uma compreensão mais profunda das respostas celulares, possibilitando a adequação de terapias personalizadas. Além de esclarecer os mecanismos de ação do RAPHA, esse dispositivo também pode lançar luz sobre os efeitos de outras terapias medicamentosas, oferecendo insights valiosos para a pesquisa médica e o desenvolvimento clínico.

2.8 Biomaterial (látex)

Hevea brasiliensis é uma planta tropical pertencente à família Euphorbiaceae, nativa das florestas tropicais da bacia amazônica (Figura 2). A *Hevea brasiliensis* é hoje a única fonte comercial de borracha natural, o polímero cis-1,4-poliisopreno. A produção global de borracha natural atingiu cerca de 13,9 milhões de toneladas em 2018, principalmente na Ásia (>90%), sendo a Tailândia e a Indonésia os dois primeiros produtores mundiais fornecendo 35% e 30% da produção de borracha natural, respectivamente (Figura 3). A borracha natural é amplamente utilizada em muitas indústrias, em particular para aviação e pneus de automóveis, enquanto o látex também pode ser usado como tal, por exemplo, na produção de luvas e cateteres médicos (BOTTIER, 2020).



Figure 3 – Serigueira Hevea Brasiliensis. O Látex Natural, uma solução rica em compostos bioativos, é obtido por meio de um corte delicado na casca da planta. A figura ilustra a coleta do látex que flui da incisão, ressaltando a coleta cuidadosa do fluído. Esse processo é a base da produção da biomembrana utilizada no projeto Rapha, oferecendo uma abordagem promissora para a cicatrização de feridas diabéticas. Fonte: (HEVEA BRASILIENSIS, 2023)

A busca por materiais com propriedades biológicas é constante e pesquisadores em todo o mundo estão constantemente aplicando esforços em sua descoberta e desenvolvimento. Materiais que restauram a função ou facilitam a recuperação do paciente após lesão ou doença são classificados como biomateriais funcionais. Podem ser de origem natural ou sintética, sendo amplamente utilizados em aplicações biomédicas como suporte, aprimoramento, ou até mesmo na substituição de tecidos danificados ou função biológica. Diversos materiais de origem natural têm ganhado espaço nas pesquisas acadêmicas, principalmente devido às

propriedades de assistência ou mesmo indução de reparo tecidual (GUERRA et al., 2021).

Desde a década de 90 a borracha natural vem sendo utilizada na área biomédica, com nomenclatura látex a mais empregada no âmbito das pesquisas na área da saúde. A membrana da borracha natural obtida do látex de *Hevea brasiliensis* atua nos tecidos humanos através da sua capacidade de indução de angiogênese e neoformação tecidual, sendo um material que não causa danos e não sendo rejeitado pelo organismo, não apresentando toxicidade e com baixo índice de manifestações alérgicas. Obtendo sucesso, também em outras áreas da medicina, como no processo de cicatrização de úlceras flebopatias, arteriais e diabéticas e em áreas queimadas do corpo (SILVA, 2021).

A neovascularização promovida pelo látex é estudada com afinco, por ser uma atividade de grande interesse para o incremento do processo de cicatrização. O fator de crescimento endotelial VEGF induz a proliferação e a migração de células endoteliais, além de inibir a apoptose dessas durante a reparação tecidual. Por sua vez, a proteína CYR 61 estimula a expressão de VEGF nos fibroblastos, sendo capaz de incrementar a produção de fatores angiogênicos no sítio de cicatrização, assim como estimular a mitose e a quimiotaxia de células endoteliais e fibroblastos, desempenhando um papel importante na regulação da angiogênese e na remodelação da matriz do tecido de granulação durante o processo fisiológico de reparo tecidual. Dessa forma, o aumento da expressão de VEGF e CYR 61 pode ser um indicativo relevante para determinação do mecanismo de ação do látex natural no incremento do processo cicatricial, pois o aumento da expressão dessas proteínas indica aumento da produção e da atividade dessas no reparo tecidual (ZIMMERMANN et al., 2018).

2.9 Fotobiolestimulação através do equipamento Rapha ®

A fotobioestimulação, também conhecida como terapia com luz, é uma abordagem terapêutica que utiliza a aplicação de luz, geralmente lasers ou LEDs, para estimular processos celulares e teciduais. Essa técnica tem demonstrado uma variedade de efeitos benéficos em diferentes contextos médicos. A luz aplicada durante a fotobioestimulação é absorvida pelas células, desencadeando reações bioquímicas que podem resultar em uma série de respostas, como aumento do metabolismo celular, promoção da cicatrização, redução da inflamação e alívio da dor. Além disso, a fotobioestimulação tem sido investigada por seus potenciais efeitos na modulação de processos imunológicos, na promoção da regeneração tecidual e no estímulo à produção de fatores de crescimento (SANTANA et al., 2021; SILVA, 2021).

Como representado na Figura 2, o RAPHA®é portátil. Os participantes conseguiram realizar os tratamentos de forma autônoma em suas casas, com acompanhamento da equipe do projeto. Esse método reduz significativamente os gastos em saúde e melhora a qualidade

de vida do paciente, evitando deslocamentos para ambulatórios ou hospitais. Considerando o uso do sistema Rapha® para o tratamento de UPD, estima-se que ele possa reduzir em cerca de 60% os custos em relação aos tratamentos convencionais utilizados pelo SUS atualmente. Além dos benefícios econômicos, a terapia domiciliar também diminui a superlotação de ambulatórios e hospitais, reduzindo o risco de infecções hospitalares. O uso do sistema Rapha® também contribui para desmistificar a terapia tanto para os pacientes quanto para suas famílias e a comunidade, envolvendo a todos no processo de tratamento da UPD (SANTANA et al., 2021).

2.10 Organ-on-a-chip: uma abordagem revolucionária na Pesquisa e Medicina

A plataforma Organ-on-a-Chip (OoC) tem emergido como uma alternativa altamente promissora para potencializar terapias e melhorar a eficácia das respostas terapêuticas em diversas áreas da medicina. Ao recriar de maneira precisa e controlada microambientes celulares e teciduais, o OOC permite que testes terapêuticos sejam realizados em condições que se assemelham mais de perto à fisiologia humana. Isso abre caminho para uma compreensão mais profunda das interações célula-célula e das respostas dos tecidos a tratamentos específicos (WU et al., 2020; NAHAK et al., 2022).

No contexto do projeto RAPHA, a plataforma OOC pode desempenhar um papel crucial. O equipamento RAPHA®, que combina a biomembrana de látex com a emissão de luz LED, possui potencial terapêutico significativo na cicatrização de feridas diabéticas. Através da plataforma OoC, é possível investigar de maneira mais aprofundada os mecanismos de ação desse dispositivo em um ambiente microcontrolado que simula as condições do tecido humano. Essa abordagem permite não apenas compreender melhor como o RAPHA funciona em nível celular, mas também otimizar sua eficácia e adaptar seu uso para pacientes específicos.

Ao integrar o OoC no desenvolvimento e teste de dispositivos como o RAPHA, estamos dando um passo crucial em direção a terapias mais personalizadas e eficazes. Essa abordagem pode levar a resultados clínicos mais positivos, promovendo tratamentos mais direcionados e reduzindo potencialmente os efeitos colaterais indesejados. Em última análise, a interseção entre os dispositivos microfisiológicos e tecnologias inovadoras como o equipamento RAPHA destaca o potencial transformador dessa abordagem para avanços terapêuticos e aprimoramento da saúde dos pacientes.

2.11 Organ-on-a-chip: surgimento e aplicações

Os testes em animais são cruciais para prever a farmacocinética em pesquisas de descoberta de medicamentos, mas as diferenças entre humanos e animais podem levar a previsões errôneas (CHLIARA; ELEZOGLOU; ZERGIOTI, 2022; BALIJEPALLI; SIVARAMAKRISHAN, 2017). A proibição de testes em animais para cosméticos na UE pode refletir uma tendência para reduzir o uso em pesquisas farmacêuticas. Atualmente, testes in vitro com células humanas são uma alternativa, mas têm limitações. A tecnologia de chip de órgão baseada em microfluídica tem sido proposta como uma ferramenta de ensaio inovadora na área de engenharia biomédica. Embora inicialmente distante da aplicação prática, grandes financiamentos em países ocidentais têm impulsionado a pesquisa nessa tecnologia. As expectativas de uso prático do chip de órgão estão aumentando (KIMURA; SAKAI; FUJII, 2018).

O OoC, ou "órgão em um chip", representado na Figura 4 está na lista das dez principais tecnologias emergentes e se refere a um sistema biomimético de órgãos fisiológicos construído em um chip microfluídico (CHLIARA; ELEZOGLOU; ZERGIOTI, 2022; MA et al., 2021). Por meio da combinação de biologia celular, engenharia e tecnologia de biomateriais, o microambiente do chip simula o ambiente do órgão em termos de interfaces de tecido e estimulação mecânica. Isso reflete as características estruturais e funcionais dos tecidos humanos e pode prever a resposta a uma variedade de estímulos, incluindo respostas a medicamentos e efeitos ambientais. O dispositivo possui amplas aplicações em medicina de precisão e estratégias de defesa biológica (WU et al., 2020).

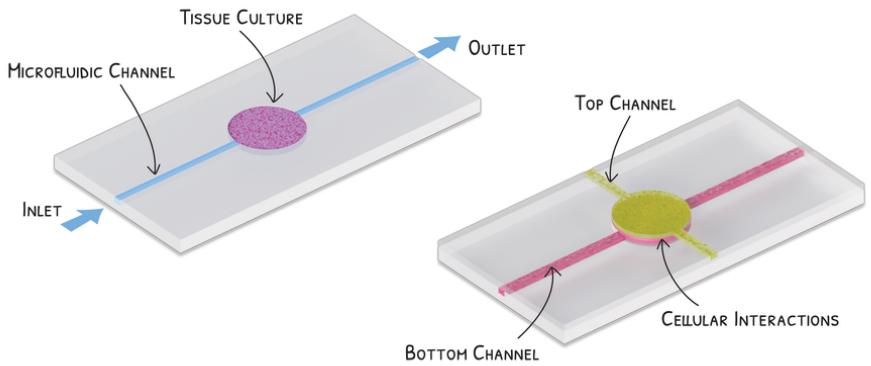


Figure 4 – Representação esquemática do funcionamento de um Organ-on-a-Chip (OoC). A plataforma microfluídica simula o microambiente fisiológico de tecidos humanos, permitindo o cultivo de células sob fluxo contínuo, com canais de entrada e saída para controle de nutrientes, oxigênio e coleta de amostras. Fonte: Adaptado de literatura científica especializada. Fonte: (WYSS INSTITUTE FOR BIOLOGICALLY INSPIRED ENGINEERING, 2023)

Desde o início dos anos 2000, os pesquisadores têm tentado aplicar vários dispositivos

microfluídicos e sistemas lab-on-a-chip para permitir uma cultura celular controlável e organotípica para análises bioquímicas e farmacológicas in vitro, o que levou ao conceito de sistemas OoC (WU et al., 2020; CHLIARA; ELEZOGLOU; ZERGIOTI, 2022; ZARRINTAJ et al., 2022). Em 2010, o grupo de Ingber na Escola de Medicina de Harvard relatou um modelo *Lung-on-a-Chip* construído com base no trabalho inicial de Huh do grupo de Takayama, o que despertou enorme atenção das comunidades de biologia e engenharia, e foi considerado o início do desenvolvimento florescente dos OoC. Co-cultivando células alveolares e capilares do pulmão em lados opostos de uma membrana porosa nos canais microfluídicos do *Lung-on-a-Chip*, os pesquisadores podem estudar os mecanismos de respiração que ocorrem na interface alvéolo-capilar dos pulmões humanos, bem como os efeitos ambientais nas células pulmonares in vitro, fornecendo um modelo biomimético para compreender os mecanismos patológicos subjacentes a várias doenças pulmonares ou respiratórias, como a COVID-19. Desde então, vários chips de órgãos individuais, como chips de fígado, chips de rim, chips de pâncreas, chips de coração, chips de intestino e cólon, chips de barreira hematoencefálica (BBB), e chips de osso e medula óssea, têm sido desenvolvidos com sucesso para investigar a progressão de doenças e analisar reações adversas a medicamentos. Esses ensaios com chips de órgãos individuais podem ajudar a identificar mecanismos biológicos críticos, bem como testar a eficácia e toxicidade de medicamentos em órgãos-alvo no estágio de desenvolvimento pré-clínico, fornecendo uma referência confiável para ensaios clínicos (MA et al., 2021).

2.12 Funcionamento de um Organ-on-a-chip

Órgãos em chip, também conhecidos como chips de órgãos, sistemas microfisiológicos ou chips de tecido, são dispositivos microfabricados para cultivo de células, projetados com o objetivo de imitar as características de unidades de tecidos multicelulares ou elementos funcionais de órgãos. Eles são análogos microengenheirados de sistemas fisiológicos in vivo, desenvolvidos usando uma abordagem reducionista para identificar e replicar os principais elementos do órgão específico em seu contexto nativo (MA et al., 2021).

A tecnologia OoC surgiu com dois propósitos principais. Em primeiro lugar, proporcionar modelos in vitro com células de pacientes que reproduzam o microambiente ou a função fisiológica do tecido, permitindo o estudo da biologia subjacente a doenças e patologias. Modelos convencionais em animais apresentam riscos de resultados alterados devido a diferenças entre espécies e têm baixa capacidade de análise. Em segundo lugar, a tecnologia OoC é aplicada no desenvolvimento de medicamentos, tanto para testes de toxicidade quanto de eficácia. A complexidade dos modelos OoC pode ser ajustada de acordo com a pergunta de pesquisa e o estágio da pesquisa translacional. A comunidade de OoC está crescendo rapidamente e reúne desenvolvedores e usuários, com a interdisciplinaridade sendo fundamental para o sucesso na tradução desses modelos para a prática clínica, possibilitando uma transição eficiente do laboratório para a aplicação médica (KO et al.,

2022).

No processo de criação da representação do órgão em chip, primeiro reduz-se o órgão aos seus elementos anatômicos básicos responsáveis pela função fisiológica específica (por exemplo, alvéolos no pulmão, néfrons no rim, osteons no osso). As unidades funcionais do órgão são minuciosamente analisadas para identificar seus principais constituintes celulares com fenótipo distinto, a organização estrutural de diferentes células e tipos de tecidos, e os sinais bioquímicos e/ou mecânicos presentes em seu microambiente local. Essas características são individualmente avaliadas para serem incluídas no modelo de órgão em chip, seguido pelo design e fabricação de um microdispositivo necessário para reproduzir as características identificadas (NAHAK et al., 2022; KANG; PARK; HUH, 2021).

Um OoC é projetado de forma específica para replicar a estrutura e a função de um órgão ou tecido particular (Figura 5). Essa abordagem personalizada permite que o chip imite as características microambientais e celulares essenciais para a compreensão de interações e respostas biológicas. A fabricação de OoC pode empregar uma variedade de métodos, incluindo técnicas de impressão em 3D e microfabricação, entre outras. Essa diversidade de abordagens é benéfica, pois possibilita a criação de dispositivos adaptados às necessidades de pesquisa e terapêuticas específicas.

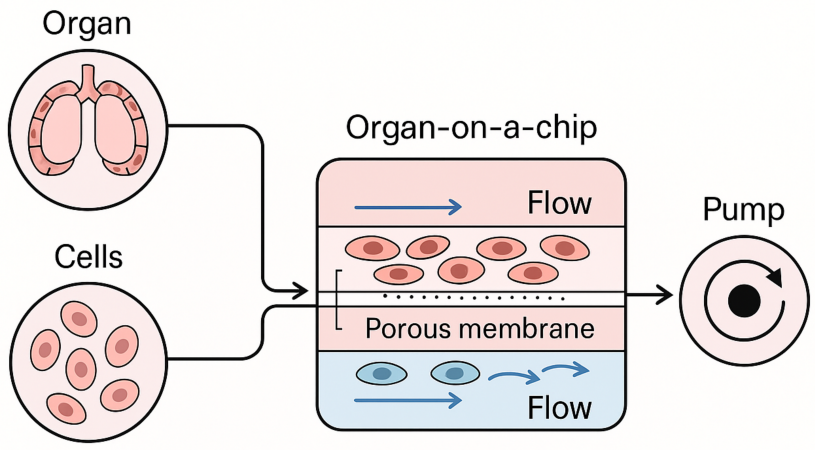


Figure 5 – Funcionamento de um *Organ-on-a-Chip*. Esquema ilustrativo do fluxo dentro de um chip de órgão, mostrando a entrada de células oriundas de um órgão ou tecido, separadas por uma membrana porosa e sob fluxo contínuo induzido por bomba. O modelo representa uma estrutura simplificada utilizada para simular microambientes fisiológicos reais. Fonte: Elaborado pelo autor com auxílio de ferramentas digitais de geração gráfica.

Pesquisadores têm demonstrado modelos microengenheirados biomiméticos de vários órgãos, incluindo pulmão, intestino, fígado, rim, cérebro e placenta. Muitos usam dispositivos com dois microcanais perfundíveis separados por uma membrana semipermeável para co-culturar diferentes tipos celulares em câmaras independentes. A litografia suave com *poly(dimethylsiloxane)* (PDMS) é amplamente utilizada na fabricação desses dispositivos devido à sua transparência óptica e permeabilidade ao gás. Os órgãos em chip reconstituem

funções fisiológicas complexas que resultam de interações biológicas entre vários tipos celulares e tecidos. Além disso, desenvolvem modelos especializados para estudos de doenças e descoberta de medicamentos. Avanços foram feitos na criação de sistemas de corpo em chip, que simulam interações fisiológicas entre órgãos e sistemas (KANG; PARK; HUH, 2021).

No entanto, a variedade de métodos de fabricação também apresenta desafios. A falta de um padrão consolidado para validação dos dispositivos OoC pode dificultar a comparação de resultados entre diferentes estudos e laboratórios. Ainda que haja progressos significativos na área, a validação robusta desses dispositivos, garantindo que eles realmente reproduzam fielmente as características biológicas desejadas, é um aspecto que ainda está em evolução. Portanto, a consolidação dos métodos de validação é uma etapa crucial para garantir a confiabilidade e a relevância dos resultados obtidos por meio dos dispositivos microfisiológicos.

2.13 Materiais e microfabricação

O OoC abre caminho para aplicações biomédicas que vão desde a precisão translacional pré-clínica até a clínica. As tendências atuais na modelagem in vitro buscam reduzir a complexidade da anatomia dos órgãos humanos para a microanatomia celular fundamental, como uma alternativa para recriar todo o ambiente celular, permitindo análises sistemáticas da absorção de compostos medicinais, metabolismo e investigação mecanística. Os dispositivos OoC representam com precisão a fisiologia humana in vitro; no entanto, é vital escolher os materiais corretos para os chips (KIMURA; SAKAI; FUJII, 2018).

Os materiais potenciais incluem materiais inorgânicos, elastoméricos, termoplásticos, naturais e híbridos. Apesar de o polidimetilsiloxano ser o polímero mais comumente utilizado em OoC e sistemas microfisiológicos, materiais substitutos têm sido continuamente desenvolvidos para suas aplicações avançadas. A avaliação do status fisiológico humano pode ajudar a demonstrar o uso de materiais de OoC não invasivos em procedimentos em tempo real. A convergência de abordagens emergentes, como materiais avançados, inteligência artificial, aprendizado de máquina, bioimpressão tridimensional (3D) e genômica, tem o potencial de levar a tecnologia de OoC para a próxima geração. Assim, as tecnologias de OoC fornecem metodologias fáceis e precisas em monitoramento e tratamento clínico econômico, usando protocolos padronizados, até mesmo em níveis personalizados. Devido à utilização inerente de materiais integrados, o emprego de OoC com abordagens biomédicas será uma metodologia promissora na indústria de saúde (NAHAK et al., 2022).

Múltiplas células interagem em ambientes micrométricos em sistemas OoCs. As principais estratégias de microfabricação incluem litografia suave, onde o PDMS é usado como material por suas vantagens, como biocompatibilidade e alta definição, mas também apresenta desvantagens, como absorção de moléculas. A moldagem por injeção é preferida

em sistemas OoC comercializados, permitindo a produção em massa, mas não é flexível. A impressão 3D oferece controle preciso da geometria do microcanal e permite replicar arquiteturas complexas de órgãos humanos, mas é aplicável a produtos comerciais em grande escala. Esses métodos têm sido utilizados para desenvolver dispositivos OoC de órgãos como pulmão, intestino, fígado, rim, cérebro e placenta, com aplicações em estudos de doenças e descoberta de medicamentos (KO et al., 2022).

2.14 Aspectos da Microfluídica em um dispositivo Organ-on-a-chip

A microfluídica é uma área multidisciplinar da ciência que estuda o comportamento, controle e manipulação de fluidos em escala micrométrica (Figura 6). Ela utiliza dispositivos microminiaturizados com câmaras e canais muito pequenos para alcançar diâmetros de dezenas a centenas de micrômetros. Essa tecnologia, surgida na década de 1980, tem diversas aplicações, como impressoras a jato de tinta, laboratórios em chips, tecnologia de órgãos em chips, síntese química, análise de células e administração de medicamentos (REGMI et al., 2022).

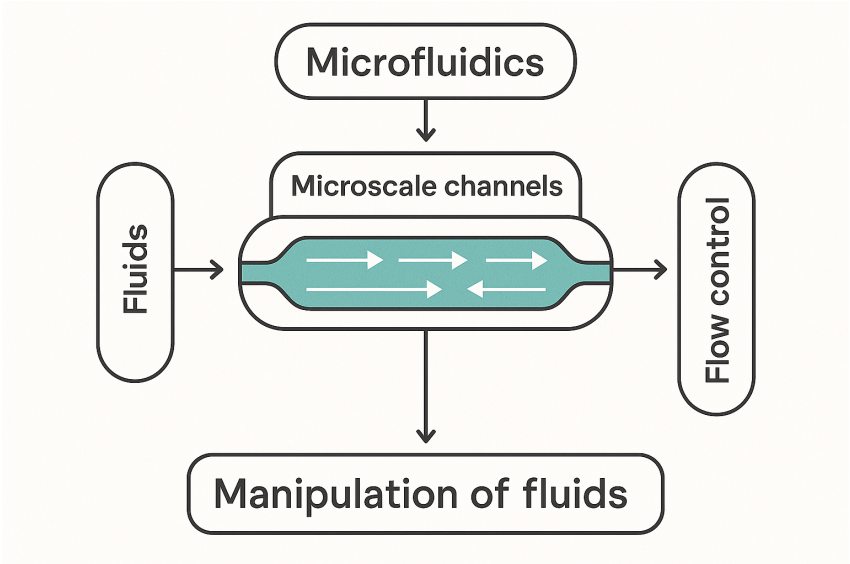


Figure 6 – Esquema conceitual do funcionamento da microfluídica. A tecnologia baseia-se na manipulação de fluidos através de canais em escala micrométrica, permitindo controle preciso do fluxo e da concentração de substâncias em sistemas fechados. Essa abordagem é fundamental no desenvolvimento de dispositivos como o Organ-on-a-Chip, onde a microfluídica simula o ambiente fisiológico dos tecidos humanos. Fonte: O autor, 2025.

A microfluídica foi inicialmente aplicada em análises devido a suas vantagens, como o uso de pequenas quantidades de reagentes, alta resolução e sensibilidade, baixo custo e menor tempo de análise. Ela explora o fluxo laminar de baixo número de Reynolds em canais pequenos, permitindo controle preciso de concentrações moleculares no espaço e tempo. Os

dispositivos microfluídicos consistem em microcanais gravados, conectados ao ambiente externo por orifícios que permitem a injeção e saída de fluidos dos canais através de válvulas e um sistema de controle de pressão. Eles oferecem várias vantagens, incluindo análise de amostras com volumes menores, menor custo, tempo reduzido de experimento e tamanho compacto. Existem dois tipos principais de dispositivos microfluídicos: o "laboratório em chip," que combina procedimentos de laboratório em um único chip, e o "órgão em chip," que replica a função de um órgão vivo em um chip, permitindo estudos que imitam a fisiologia humana (REGMI et al., 2022).

A microfluídica oferece a capacidade de criar gradientes de nutrientes, hormônios e outras moléculas dentro do chip, o que permite estudar como as células respondem a diferentes concentrações e condições. Isso é especialmente relevante para replicar microambientes celulares complexos, como os encontrados em órgãos e tecidos. Facilita a criação de sistemas dinâmicos, onde fluidos podem ser movidos através das câmaras do chip para simular fluxos sanguíneos e interações entre diferentes células e tecidos. Essa dinâmica é fundamental para entender como as células se comunicam e interagem em situações reais (JUSTE-LANAS et al., 2023). Outra vantagem é a redução do uso de amostras biológicas e reagentes, tornando os experimentos mais eficientes e econômicos. A miniaturização também permite maior paralelismo, onde múltiplos experimentos podem ser realizados simultaneamente em um único chip (MA et al., 2021).

2.15 Simulações computacionais

Ao longo das últimas três décadas, as simulações computacionais tornaram-se uma ferramenta importante para fazer ciência e interagir com o mundo, especialmente para prever e intervir no futuro. Originárias no contexto da Segunda Guerra Mundial e da disciplina da física, as simulações se espalharam por diversos campos de pesquisa e aplicação tecnológica. O uso crescente das simulações computacionais nas ciências da vida, especialmente na biologia de sistemas e biologia sintética. Enquanto a simulação oferece vantagens na análise de fenômenos complexos, também traz desafios epistemológicos devido à sua natureza híbrida entre teoria e conhecimento prático. A interdisciplinaridade das simulações é destacada, mas há questionamentos sobre a transferência fácil de métodos entre disciplinas tão diversas como física e biologia. As simulações mudam a perspectiva do mundo vivo, permitindo o estudo do organismo em sua dimensão temporal. O uso de software e visualização são fundamentais nas simulações, mas surgem questões sobre a adequação das simulações para capturar detalhes da vida. A modelagem em biologia computacional levanta questões sobre a relação entre modelos matemáticos e de simulação (WELLMANN, 2018).

A integração da microfluídica com simulações computacionais pode otimizar a capacidade de combinar o controle preciso dos fluidos em níveis microscópicos com pre-

visibilidade mais detalhada. Essa abordagem tem potencial de explorar uma variedade de cenários e condições que podem ser difíceis ou impossíveis de serem alcançados experimentalmente. Isso inclui a análise de diferentes taxas de fluxo, gradientes de substâncias químicas e interações celulares complexas (CARVALHO et al., 2024). Ao simular esses processos, é possível obter insights valiosos sobre as dinâmicas celulares e moleculares subjacentes, bem como prever como certos tratamentos ou condições podem influenciar o comportamento das células e tecidos (SUNG, 2022).

Além disso, a simulação computacional também pode auxiliar na otimização dos projetos microfluídicos, economizando tempo e recursos. É possível testar virtualmente diferentes configurações de chips, taxas de fluxo e parâmetros de experimentos antes de implementá-los fisicamente, o que pode aumentar a eficiência da pesquisa. No entanto, é importante ressaltar que as simulações computacionais devem ser validadas com dados experimentais para garantir sua precisão e confiabilidade (MILANI et al., 2024).

2.16 Análises qualitativas e quantitativas de uma plataforma Organ-on-a-chip

Em análise mecânica da estrutura, são empregadas várias técnicas experimentais, como ensaios de indentação, torção, sucção, tensão, dinâmica e métodos ópticos, para a caracterização das propriedades mecânicas de estruturas e até mesmo de órgãos humanos, como a pele (YAZDI; BAQERSAD, 2022). Estes ensaios podem ser realizados, também, através de simulações computacionais e modelagens, para que possa predizer algumas situações que podem vir a ocorrer durante a execução de um projeto, por exemplo.

A resolução temporal da dinâmica dos fluidos computacional permite a observação de estruturas de fluxo em constante mudança ao longo do tempo e a quantificação do fluxo através delas. Muitos pesquisadores expandiram seu foco de estudos de objetos simples para sistemas mais complexos, ampliando assim suas aplicações da pesquisa computacional não apenas para a compreensão fundamental, mas também para aplicações clínicas diretas e indiretas. Nos últimos anos, a dinâmica dos fluidos computacional tem encontrado aplicação no campo clínico para o estudo do fluxo sanguíneo, por exemplo. Graças ao desenvolvimento de *software* de fácil acesso, tanto gratuito quanto comercial, a dinâmica dos fluidos computacional tornou-se mais acessível nos últimos anos. Avanços tecnológicos, como a redução dos custos de computadores, também aceleraram a análise de dados. Como resultado dessas melhorias tecnológicas, a análise de fluxo de fluidos, que antes estava disponível apenas para um número limitado de pesquisadores, agora é mais acessível aos profissionais da área clínica, e suas aplicações clínicas têm se expandido (KAMADA et al., 2022).

2.17 Justificativa e Problemática

A pesquisa científica e o avanço tecnológico exercem um papel fundamental na promoção da saúde e no desenvolvimento de soluções inovadoras que impactam diretamente a qualidade de vida da população. Nesse cenário, a criação de um dispositivo OoC com tecnologia nacional representa uma iniciativa estratégica e de vanguarda, com grande potencial para transformar a pesquisa em biologia, medicina e farmacologia no Brasil.

A proposta da concepção desta Tese se justifica pela relevância científica, tecnológica e social de desenvolver uma plataforma nacional de OoC. Primeiramente, a criação de um dispositivo com essa complexidade representa um passo significativo rumo à autonomia tecnológica no campo da engenharia biomédica. Dispositivos OoC simulam, em escala micro e sob condições controladas, as funções fisiológicas de órgãos humanos, permitindo avanços importantes em testes de fármacos, estudos de doenças e avaliação de terapias. Desenvolver essa tecnologia com recursos e expertise nacionais fortalecerá o sistema de inovação brasileiro, reduzindo a dependência de equipamentos e soluções importadas.

Além disso, a validação do dispositivo no contexto brasileiro é essencial para garantir sua aplicabilidade. O Brasil apresenta uma diversidade genética, ambiental e epidemiológica única, o que demanda soluções adaptadas à sua realidade. Validar o desempenho e a reprodutibilidade do OoC em instituições nacionais assegura que os resultados obtidos sejam representativos e confiáveis. Esse processo também fomenta a integração entre universidades, centros de pesquisa, hospitais e a indústria, estimulando a formação de redes colaborativas e a transferência de conhecimento.

Outro aspecto crucial abordado neste projeto é a redução de custos e a otimização do desenvolvimento por meio da simulação computacional. O uso de modelagem e simulações in silico permite testar diferentes configurações e cenários de funcionamento do chip antes da fabricação, minimizando desperdícios de tempo e recursos financeiros. Essa estratégia não apenas contribui para a viabilidade econômica do projeto, como também amplia o acesso à tecnologia, favorecendo sua adoção em ambientes acadêmicos e clínicos em todo o país.

Dessa forma, o presente projeto busca contribuir de maneira concreta para o avanço da bioengenharia nacional, promovendo inovação tecnológica alinhada com as necessidades da saúde pública e com os princípios da ciência translacional.

A problemática desta tese relaciona-se na crescente relevância da diabetes no cenário de saúde brasileiro e na necessidade de abordagens inovadoras para melhorar o manejo e tratamento de complicações diabéticas, como as feridas. A diabetes tem atingido proporções alarmantes no Brasil, com taxas de prevalência aumentando significativamente, assim como gastos públicos e diminuição da qualidade de vida da população acometida. As feridas diabéticas representam um desafio clínico complexo, com uma tendência crescente devido à cronicidade da doença e suas complicações associadas. Diante desse panorama, é essencial

desenvolver abordagens que permitam uma análise mais precisa e personalizada das feridas diabéticas, a fim de otimizar estratégias terapêuticas e contribuir para um cuidado mais eficaz (Figure 7).



Figure 7 – Justificativa e Relevância do Projeto. Diagrama esquemático representando os principais fatores que justificam a criação de um dispositivo *Organ-on-a-Chip* com tecnologia nacional. A partir do cenário de alta prevalência e elevados custos da diabetes no Brasil, destaca-se a necessidade de soluções inovadoras como o OoC. A figura apresenta os benefícios da adoção de tecnologia nacional, incluindo a redução de custos por meio de simulações computacionais e a validação local do dispositivo, promovendo eficácia e parcerias científicas. Fonte: O autor, 2025.

Esta tese aborda o desenvolvimento e a prototipagem do CHIP-**ENY**[1], concebido para simular microambientes celulares relevantes no contexto de feridas diabéticas. O projeto contempla análises in silico detalhadas, utilizando simulações computacionais para modelar dinâmicas de fluxo, difusão de nutrientes e respostas celulares, fornecendo dados fundamentais para o entendimento do comportamento do sistema. Essas análises servem como base inicial para testes futuros, guiando o refinamento do dispositivo e permitindo a realização de estudos experimentais mais direcionados. Espera-se que os resultados obtidos nesta etapa contribuam para o planejamento de ensaios *in vitro* e *in vivo*, oferecendo subsídios técnicos e científicos essenciais para a validação clínica do chip ENY em contextos reais de aplicação.

[1] O nome **ENY** é uma homenagem à mãe do autor, Eny Marcelino, em reconhecimento à sua inspiração, força e apoio incondicional ao longo da trajetória acadêmica.

3 Objetivos

Desenvolver e prototipar um dispositivo OoC, denominado CHIP-Eny, com tecnologia nacional, aplicado ao estudo de feridas diabéticas. A proposta integra modelagem matemática por meio da metodologia *Bond Graph*, além de simulações computacionais, com o intuito de representar, de forma precisa e microcontrolada, os processos envolvidos na cicatrização tecidual. O objetivo é oferecer uma plataforma inovadora que sirva de base para testes terapêuticos personalizados e para a futura validação científica e clínica do dispositivo.

3.1 Objetivos Específicos

- Realizar um estudo aprofundado do estado da arte de *designs* de dispositivos Organ-on-a-chips, através de uma revisão sistemática de literatura, para subsidiar o desenvolvimento do protótipo do CHIP-Eny, e analisar as lacunas existentes na literatura.
- Projetar e fabricar um dispositivo microfluídico funcional com base na arquitetura de Organ-on-a-Chip, utilizando materiais biocompatíveis e métodos de microfabricação adequados à aplicação biomédica;
- Realizar modelagem matemática do sistema por meio da abordagem *Bond Graph*, visando representar de forma multiportada e energética as interações físicas e bioquímicas envolvidas no microambiente do chip;
- Executar análises computacionais *(in silico)*, simulando parâmetros como fluxo microfluídico, transporte de substâncias e respostas celulares, a fim de prever comportamentos dinâmicos do sistema;
- Estabelecer parcerias com instituições de pesquisa, para promover a disseminação da tecnologia OoC e a transferência de conhecimento;
- Disseminar os resultados da pesquisa por meio de publicações em revistas científicas e apresentações em conferências nacionais e internacionais, promovendo a visibilidade e a relevância da tecnologia nacional de OoC.
- Depositar pedido de patente referente ao chip ENY, incluindo sua arquitetura microfluídica, funcionalidades biomédicas e integração com fotobioestimulação, assegurando a proteção intelectual do dispositivo.
- Desenvolver uma empresa *spin-off* acadêmica no âmbito da Universidade de Brasília (UnB), dedicada à transferência da tecnologia do chip ENY para o setor produtivo e

ao apoio à sua implementação em laboratórios da própria universidade. Essa *spin-off* atuará como um vetor de inovação contínua, promovendo o uso aplicado do dispositivo em contextos educacionais, clínicos e de pesquisa. Além disso, será estruturada para viabilizar novos desdobramentos científicos e tecnológicos oriundos da presente tese, incluindo o aprimoramento do chip, ensaios pré-clínicos e validações colaborativas, fechando o ciclo de um produto desenvolvido dentro da própria Universidade. Com isso, busca-se consolidar um ecossistema de inovação integrado, sustentável e institucionalizado, que beneficie tanto a UnB quanto a sociedade em geral.

4 Metodologia

A plataforma *Organ-on-a-chip* Eny, desenvolvida pelo Núcleo de Desenvolvimento de Pesquisas e Inovação em *Organ-on-a-chip* e Engenharia de Tecidos (*Organ-on-a-chip* / UnB) foi inspirada no crescimento irregular de um tecido vascular, a vasculogênese, como podemos observar na Figura 8.

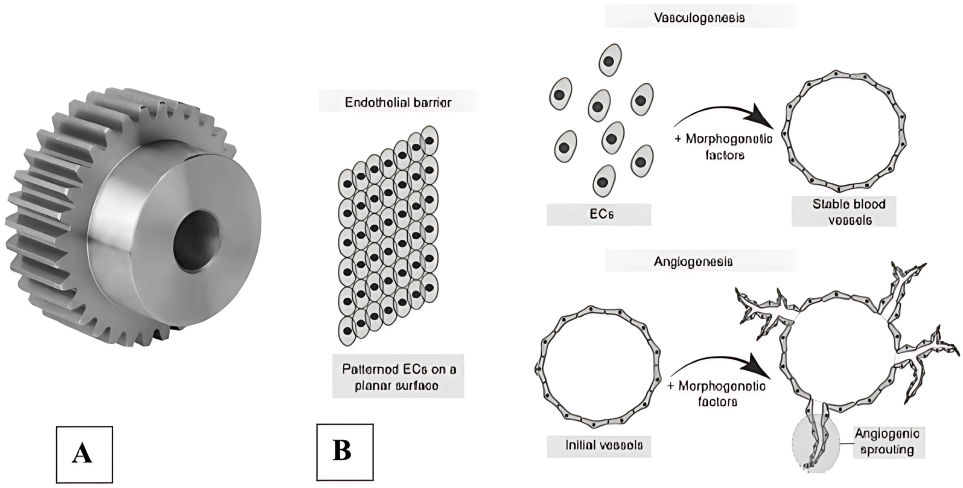


Figure 8 – A. Figura de uma engrenagem. Fonte: (ATI BRASIL, 2023). B.Esquema dos modelos de vasculatura in vitro 3D, incluindo o modelo de barreira endotelial, o modelo de vasculogênese e o modelo de angiogênese. Fonte: (AAZMI et al., 2022)

A orientadora da tese, Profa. Suélia Rosa, empregou uma abordagem criativa ao desenvolver a câmara de cultura para o projeto. Inspirada pela necessidade de uma representação visual no formato de engrenagem para análises de modelos Bond Graph (BG) – que compõe outra parte do projeto de maneira global – ela aplicou esse conceito à concepção da câmara. Essa analogia foi escolhida com uma compreensão aguçada das complexas bordas irregulares das feridas diabéticas, assim como, o modelo tridimensional do processo de angiogênese de um capilar sanguíneo (Figura 9).

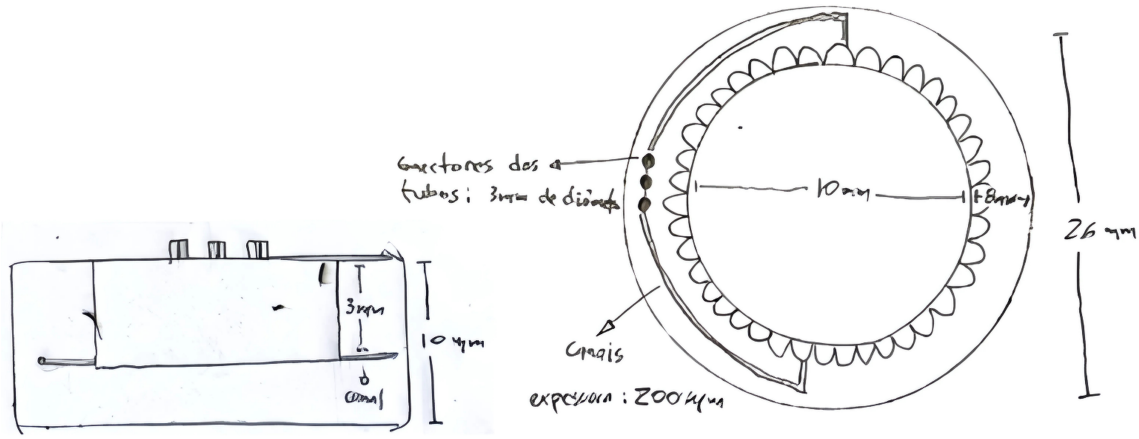


Figure 9 – Esboço à mão do primeiro protótipo do CHIP-Eny, elaborado em 06 de abril de 2023. Fonte: O autor, 2023.

Associando a engrenagem a essas bordas, é possível simular de maneira mais precisa o ambiente microambiental no momento em que as culturas de células são introduzidas na câmara. Dessa forma, a abordagem não apenas atende aos requisitos analíticos dos modelos BG, mas também fornece uma representação tangível das condições das feridas, melhorando a fidelidade das análises e oferecendo uma plataforma sólida para investigações aprofundadas.

4.1 Desenho do estudo

A metodologia do estudo para o desenvolvimento do Eny envolveu uma série de etapas coordenadas para garantir a criação de um dispositivo funcional e eficaz. Foi realizado durante os meses de abril a agosto de 2023 a maio de 2025 (Figura 10).

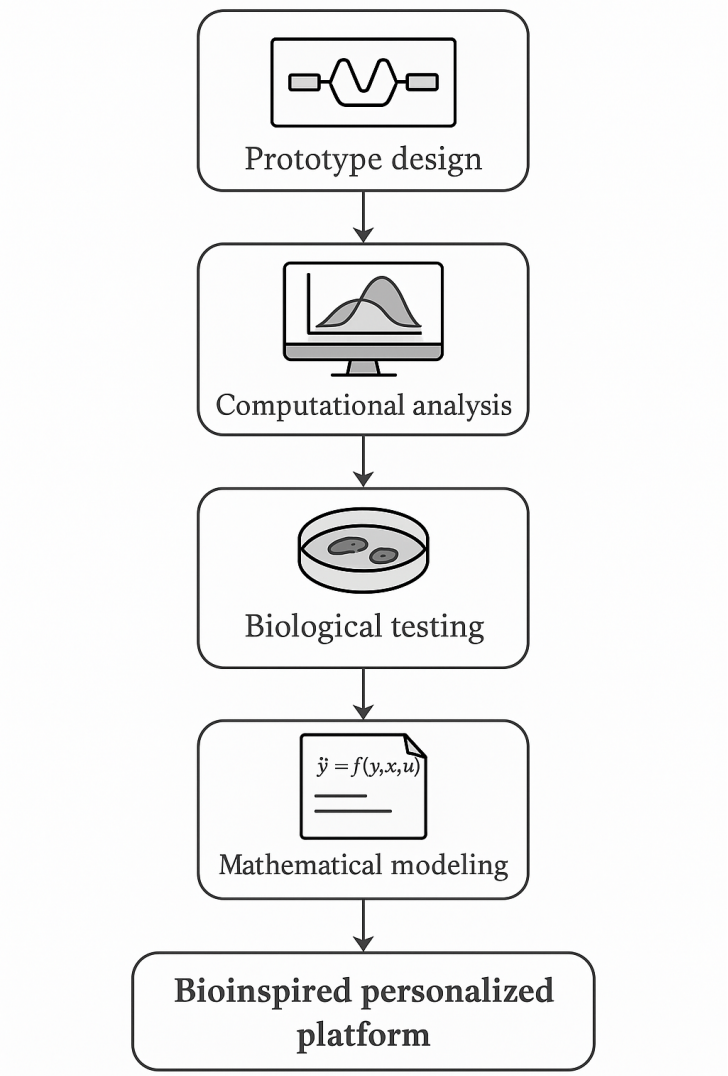


Figure 10 – Fluxograma da metodologia adotada na pesquisa. O processo inicia-se com o desenho do protótipo do chip ENY, seguido por análises computacionais (simulações e dinâmica de fluidos), testes biológicos com biomembrana de látex e fotobioestimulação, além da modelagem matemática por *Bond Graph*. A integração desses elementos resulta em uma plataforma personalizada e bioinspirada para aplicação em terapias para feridas diabéticas. Fonte: O autor, 2025,

O desenvolvimento do chip personalizado ENY seguiu uma abordagem sequencial estruturada, iniciando-se pela definição dos objetivos do projeto. A equipe de pesquisadores identificou as finalidades específicas do dispositivo, como o tecido-alvo a ser representado, as interações celulares de interesse e os resultados esperados quanto à simulação do microambiente fisiológico. Em seguida, foi realizada uma revisão sistemática da literatura científica, com o intuito de compreender em profundidade as características funcionais e estruturais do tecido a ser mimetizado, bem como mapear abordagens tecnológicas previamente empregadas em estudos semelhantes com Organ-on-a-Chip.

Com base nas evidências bibliográficas e nas diretrizes estabelecidas, foi elaborado um design conceitual do chip, inicialmente à mão, por meio de esboços técnicos que delin-

earam a configuração das câmaras celulares, canais microfluídicos, interfaces e conexões funcionais. Esse desenho serviu como base para a modelagem computacional subsequente. Utilizando o software AutoCAD, o conceito foi traduzido para um modelo tridimensional digital, possibilitando o refinamento das dimensões, o ajuste de volumes internos e a verificação preliminar da viabilidade geométrica e funcional do projeto.

A etapa seguinte envolveu a seleção criteriosa dos biomateriais a serem utilizados na construção do protótipo (versão alfa), considerando parâmetros como biocompatibilidade, facilidade de manipulação em laboratório e respaldo científico quanto ao seu desempenho em microdispositivos biomédicos. Com o design digital validado, procedeu-se à fabricação física do chip, utilizando métodos de impressão e adaptação manual com base nas propriedades do material selecionado.

Na sequência, foram conduzidos testes de integração microfluídica, nos quais a funcionalidade dos canais e conexões foi verificada por meio do uso de uma bomba peristáltica convencional. Essa etapa permitiu simular o fluxo contínuo de fluido e identificar possíveis falhas de vedação, turbulência ou refluxo. Com base nos resultados obtidos, foram promovidos ajustes de otimização relacionados à geometria interna, vazão dos canais e aspectos estruturais do chip.

Por fim, o dispositivo passou por uma fase de validação quanto à sua integridade física e funcionamento do sistema microfluídico. Embora os testes biológicos ainda não tenham sido realizados, esta etapa será contemplada em fases futuras do projeto. A presente versão do chip ENY estabelece, portanto, uma base sólida para experimentos subsequentes, tanto em ambiente laboratorial quanto em plataformas de simulação translacional, consolidando-se como um protótipo funcional em estágio inicial de maturação tecnológica.

4.2 Metodologia do design do chip Eny

A metodologia empregada no desenvolvimento inicial do design do chip ENY envolveu diversas etapas coordenadas. Primeiramente, um esboço manual foi criado para servir como base (Figura 9), a partir do qual se deu início às primeiras fases da modelagem. Em seguida, o desenho foi digitalizado através da técnica de extrusão das peças, formando o modelo 3D, usando o *software Creo Parametric*. O modelo foi projetado em perspectiva isométrica, permitindo a criação dos perfis 2D do chip no mesmo software.

Os desenhos foram feitos com o uso do *software* AUTOCAD. O primeiro protótipo do chip ENY (Figura **??**), foi concebido com base em um design cilíndrico, compacto e funcional, com dimensões otimizadas para aplicações em microambientes controlados de cultivo celular. O dispositivo apresenta um corpo com diâmetro externo de 26 mm, contendo cavidades e canais internos distribuídos de forma simétrica para viabilizar fluxos microfluídicos e zonas de co-cultivo.

No centro da peça, há uma câmara circular interna com 10 mm de diâmetro, ladeada por três canais superiores com diâmetro de 3 mm, possivelmente projetados para entrada, saída e recirculação de fluido ou nutrientes. Esses canais estão equidistantes em relação ao centro da peça, facilitando a perfusão controlada e simétrica no interior do chip.

A vista lateral do componente mostra a espessura de 10 mm do corpo do chip, com a indicação de microcanais perfurando o volume com 2 mm de diâmetro, estendidos por 3 mm. Isso sugere a presença de canais radiais ou de acesso vertical à câmara principal. O corte transversal A–A (ampliado em escala 15:1) revela um detalhe de raio interno de 3 mm, evidenciando o formato semicircular ou ondulado do recorte interno — potencialmente útil para mimetizar interfaces irregulares de tecidos vivos ou ancorar membranas bioativas no interior do chip.

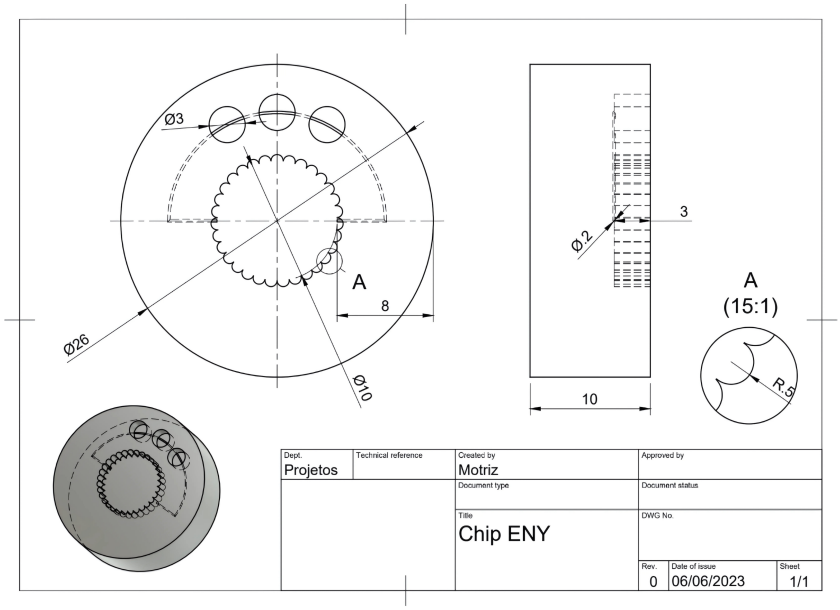


Figure 11 – Desenho técnico do primeiro protótipo do chip ENY. A estrutura circular apresenta uma câmara central de 10 mm de diâmetro, rodeada por três canais superiores de entrada e saída de fluido com 3 mm de diâmetro. A peça possui espessura de 10 mm e canais de perfuração com 2 mm de diâmetro. A vista em corte (seção A–A, escala 15:1) detalha os contornos internos curvos com raio de 3 mm. Fonte: Arcevo do Núcleo Organ.on.a.chip.

A versão 2 (Figura 12) do chip ENY representa uma etapa intermediária e essencial no processo metodológico de desenvolvimento do dispositivo microfisiológico proposto nesta tese. Essa fase está inserida dentro do ciclo de design, prototipagem e validação funcional, com foco específico na otimização geométrica e microestrutural do chip.

A partir das limitações observadas na versão inicial (V1), foi realizada uma reformulação do modelo computacional em software CAD, incorporando ajustes fundamentais de escala, conectividade fluídica e elementos de interface biológica. A V2 foi concebida para melhorar a dinâmica de perfusão microfluídica, com a adição de:

- Canais de entrada e saída com 3 mm de diâmetro em disposição angular simétrica (45°),
- Câmara central de 10 mm, com serrilhamento interno (R = 0,49 mm) para promover maior área de contato e adesão celular,
- Microvias de 0,2 mm, visando testes de controle de fluxo e possível incorporação de sensores,
- Curvaturas internas (R = 9 mm e R = 1,1 mm), otimizando a transição de fluido e minimizando zonas de estagnação.

Essa versão foi fabricada em impressora 3D de alta precisão e passou por testes de integração com bomba peristáltica, que avaliaram a estabilidade estrutural e o comportamento dos fluxos laminares internos. Esses ensaios permitiram analisar a performance hidrodinâmica do sistema e identificar pontos de otimização para a próxima fase, que inclui validações biológicas e implementação de biomateriais.

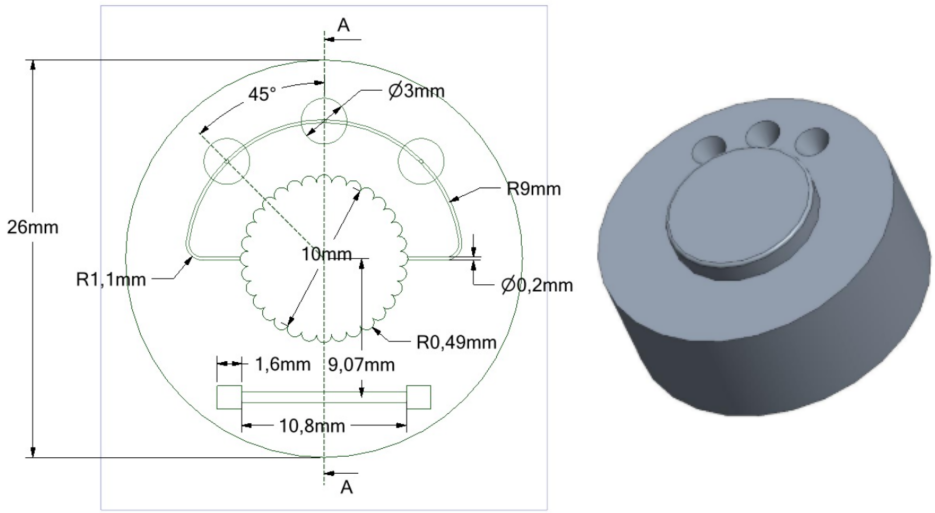


Figure 12 – Desenho técnico da versão 2 (V2) do chip ENY. A estrutura circular de 26 mm de diâmetro foi otimizada para testes microfluídicos e futura integração biológica. A câmara central, com 10 mm de diâmetro e contorno serrilhado ($R = 0{,}49$ mm), é conectada a canais de entrada e saída de 3 mm, dispostos a 45°. A geometria interna inclui microvias ($\varnothing = 0{,}2$ mm), curvas fluidodinâmicas suaves ($R = 1{,}1$ mm e $R = 9$ mm), e uma região inferior plana compatível com acoplamento de sensores. Essa versão representa uma etapa metodológica crucial de otimização e validação funcional do dispositivo. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip.

O modelo da versão 3 (V3), representado na Figura 13 apresenta uma arquitetura circular com dimensões otimizadas para integração em sistemas microfluídicos e futura aplicação em ensaios biológicos. A seguir, estão descritas as principais medidas e elementos estruturais do dispositivo:

- Diâmetro externo total: 26 mm
- Câmara central (área de cultivo celular): Diâmetro: 10 mm
- Contorno com 20 engrenagens (serrilhado) com raio interno de 0,49 mm, permitindo maior área de adesão celular e fixação de biomembranas.
- Canais de perfusão (entrada e saída de fluido): Diâmetro dos orifícios: 3 mm
- Localizados simetricamente a 45°
- Interligados por canal curvo com raio de curvatura de 9 mm
- Microvias auxiliares: Diâmetro: 0,2 mm

Essas dimensões foram definidas com o objetivo de manter compatibilidade com impressoras 3D de alta resolução, sistemas de fixação laboratoriais e bombas peristálticas padrão, garantindo confiabilidade na montagem do sistema e no controle de fluxo.

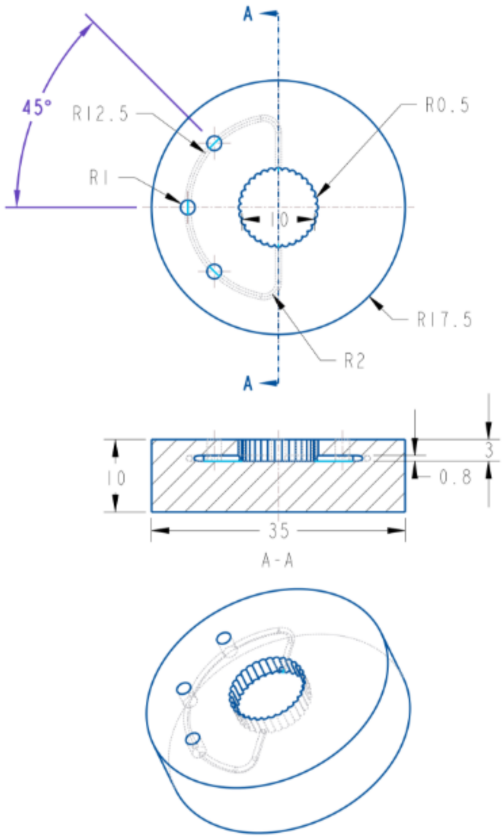


Figure 13 – Desenho técnico da versão 3 (V3) do chip ENY. O modelo apresenta diâmetro externo de 26mm, câmara central de 10 com serrilhamento interno (R = 0.49mm) e canais circulares de entrada e saída de fluido com 3mm
de diâmetro, dispostos a 45 graus. Inclui microvias de 0.2mm. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip.

A quarta versão do chip (Figura 14) foi desenvolvida com base em análises das versões anteriores, incorporando ajustes estruturais e ergonômicos para permitir melhor funcionalidade e acoplamento a sistemas microfluídicos.

A arquitetura do chip foi redesenhada para maximizar a estabilidade mecânica e o desempenho do fluxo. A estrutura cilíndrica foi mantida com um diâmetro externo ampliado para 35 mm e espessura de 10 mm, visando maior resistência à pressão e compatibilidade com bombas peristálticas.

A câmara central de cultivo celular foi mantida com 10 mm de diâmetro e detalhes serrilhados para aumento da área de adesão celular. A disposição circular favorece a homogeneidade na distribuição do fluido e facilita a modelagem computacional do microambiente celular.

Foram incluídas regiões de alívio com raio de R0,5 mm e um recuo de 6,78 mm, facilitando o acoplamento em suportes padronizados ou câmaras de observação microscópica.

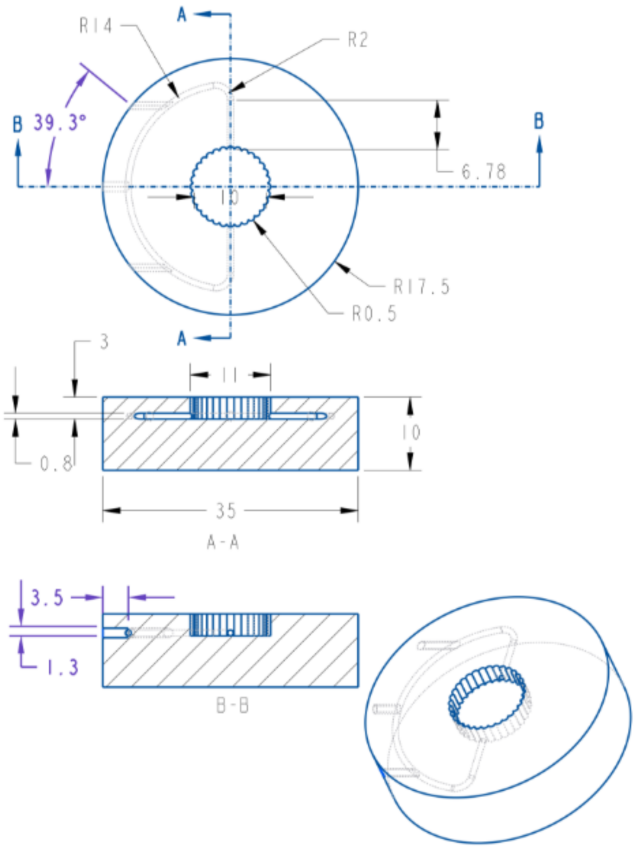


Figure 14 – Desenho técnico da versão 4 (V4) do Chip ENY. O modelo apresenta dimensões externas de 35mm de diâmetro e 10mm de altura, com câmara central de 10mm e canais de perfusão curvos (R = 14mm e R = 17.5mm). As seções A–A e B–B destacam os encaixes, as profundidades e a organização interna do chip. Esta versão visa maior estabilidade estrutural, facilidade de integração com bombas peristálticas e melhor distribuição de fluxo para testes microfluídicos e modelagens matemáticas futuras. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip.

A quinta versão do chip foi desenvolvida a partir de melhorias ergonômicas, de montagem e de performance microfluídica, com base nos testes realizados nas versões anteriores. Primeiramente, o design foi reestruturado com foco em aumento da estabilidade do fluxo interno e facilidade de acoplamento externo, mantendo o diâmetro externo em 35 mm e altura total de 10 mm, com a câmara central de 10 mm de diâmetro.

Foram realizados ajustes nos canais de perfusão curvos, com raio de 14 mm e 17,5 mm, e angulação ampliada para 40°, otimizando o percurso do fluido e reduzindo o risco de estagnação.A profundidade do canal foi mantida em 0,8 mm, e o encaixe lateral em corte B–B foi aprimorado para 3,52 mm de largura e 1,3 mm de profundidade, oferecendo maior compatibilidade com tubos e conectores padrão. A microestrutura central com paredes serrilhadas foi preservada para manter a eficiência de difusão celular e permitir aplicação futura em cultura 3D.

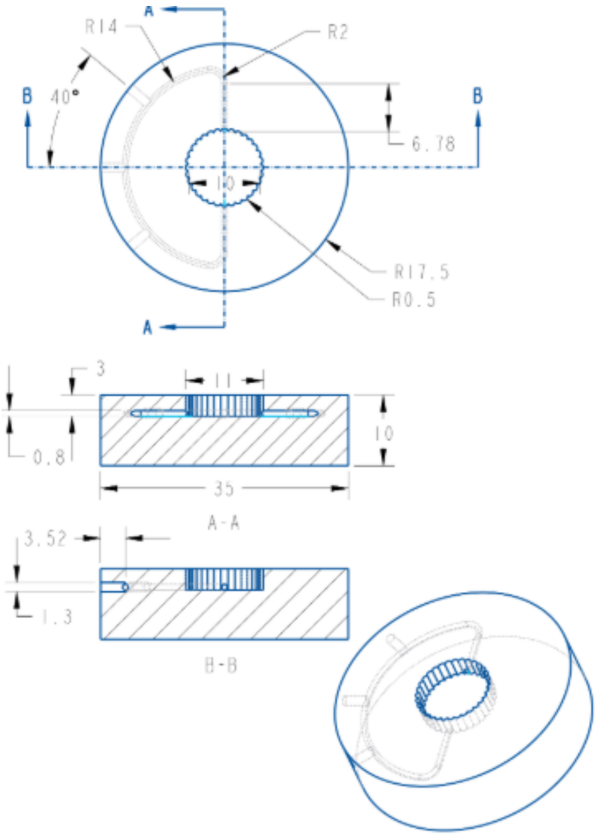


Figure 15 – Desenho técnico do protótipo V5 do Chip ENY. A versão apresenta corpo circular com diâmetro externo de 35mm e altura de 10mm. A câmara central mantém 10mm de diâmetro, e os canais microfluídicos laterais foram otimizados com curvaturas de R = 14mm e R = 17.5mm, e ângulo de 40 graus, melhorando o fluxo. Os cortes seccionais A–A e B–B evidenciam as cavidades internas, espessuras e encaixes adaptados para integração com bombas peristálticas e sistemas de análise biológica. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip.

O chip V6, representado na Figura 16 apresenta uma geometria circular com diâmetro externo de 35,00 mm e espessura total de 3,00 mm. A parte superior do dispositivo possui

três furos distribuídos linearmente, cada um com diâmetro de 0,80 mm e espaçamento de 11,00 mm entre os centros dos furos adjacentes. Na face principal, observa-se uma cavidade semicircular esculpida com raio interno de 14,00 mm, acompanhada de um canal com raio de curvatura de 2,00 mm, conforme mostrado na seção B–B.

A cavidade é interligada por uma trajetória curvilínea, definida por um perfil com raio de 0,50 mm ao longo de 32 segmentos, sugerindo uma precisão milimétrica no controle do escoamento interno. O canal curvo termina em uma parede lateral de transição com raio de 4,00 mm, suavizando o encontro entre superfícies internas. O topo da peça ainda apresenta três ressaltos cilíndricos de diâmetro 1,30 mm e altura de 3,00 mm, dispostos simetricamente em torno do eixo central, possivelmente destinados à fixação ou encaixe.

O centro da peça contém um perfil dentado ou estriado, com padrão circular que aparenta servir como sistema de acoplamento mecânico ou guia para montagem. Esse detalhe é visível nas seções A–A e B–B, e possui um diâmetro interno estimado em 11,00 mm, compatível com eixos ou conectores padronizados.

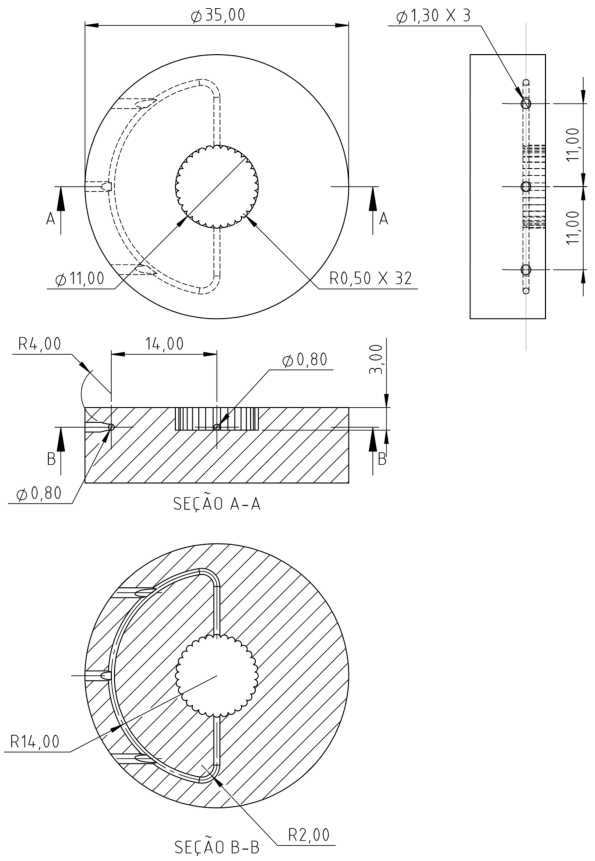


Figure 16 – Representação técnica do chip V6 utilizado nas simulações. A figura mostra as vistas superior, lateral e seções A–A e B–B do componente, evidenciando suas principais dimensões e detalhes geométricos internos. O chip possui geometria circular com diâmetro externo de 35 mm, espessura de 3 mm, cavidade semicircular interna e canais curvos de raio controlado. Os furos de entrada e saída de diâmetro 0,80 mm estão distribuídos simetricamente na parte superior da peça. As seções destacam os perfis internos de escoamento e os detalhes estruturais utilizados para fixação ou acoplamento mecânico. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip.

A versão sete (Figura 17) consistiu no aumento da altura do dispositivo para 20 mm de profundidade com a realização de uma operação de extrusão da face superior do chip com um incremento de 17 mm.

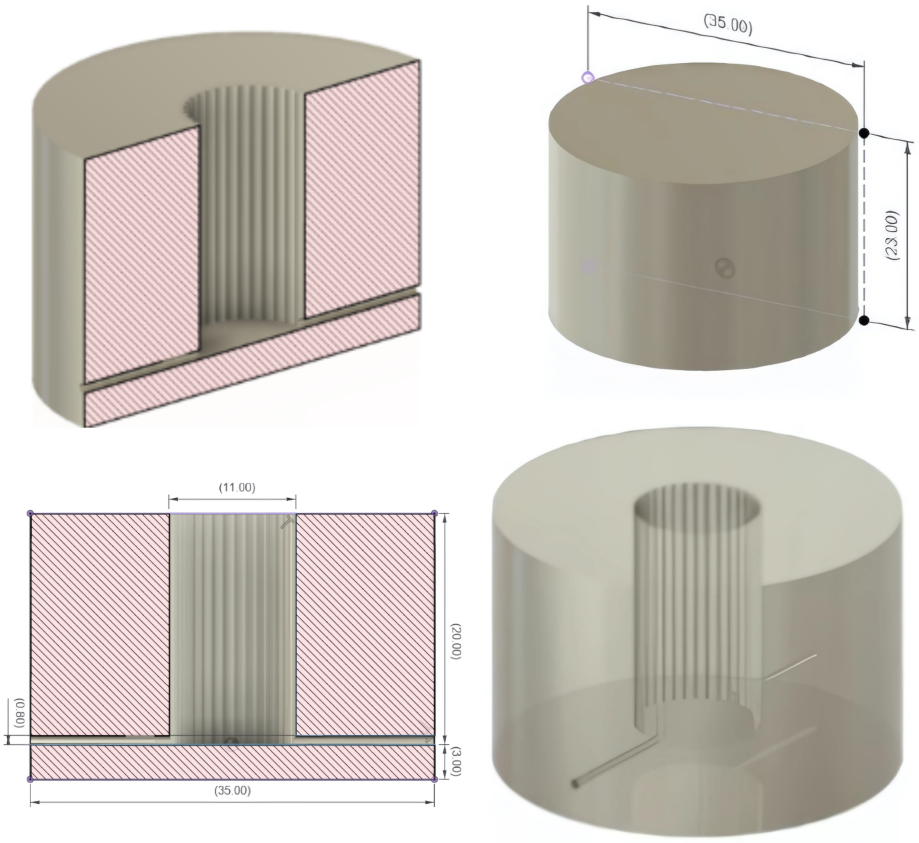


Figure 17 – Protótipo do chip ENY – Versão 7. Esta versão consistiu em um aumento da altura total do dispositivo para 20 mm, obtido por meio de uma operação de extrusão da face superior do chip com incremento de 17 mm. O modelo apresenta detalhamento técnico em corte, visualização com transparência e medidas principais, como o diâmetro de 35 mm e a profundidade da câmara central de 11 mm. O projeto visa comportar maior volume e otimizar a circulação do meio de cultivo em testes futuros. Fonte: Acervo do Projeto Organ.on.a.chip

A versão 8 busca integrar os aprendizados das versões anteriores e preparar o chip ENY para os testes pré-biológicos e de fluxo contínuo, servindo como protótipo de pré-validação experimental. Esta etapa é essencial para garantir que as funcionalidades projetadas sejam viáveis não apenas em CAD, mas também na prática de laboratório, promovendo a transição do projeto para um sistema experimental funcional.

A V8, conforme representado na Figura 18, mantém o diâmetro externo de 35 mm e a altura total de 20 mm, como estabelecido na V7, mas introduz modificações, como a possibilidade de incorporação de um fundo de vidro, garantindo transparência suficiente

para ensaios microscópicos.

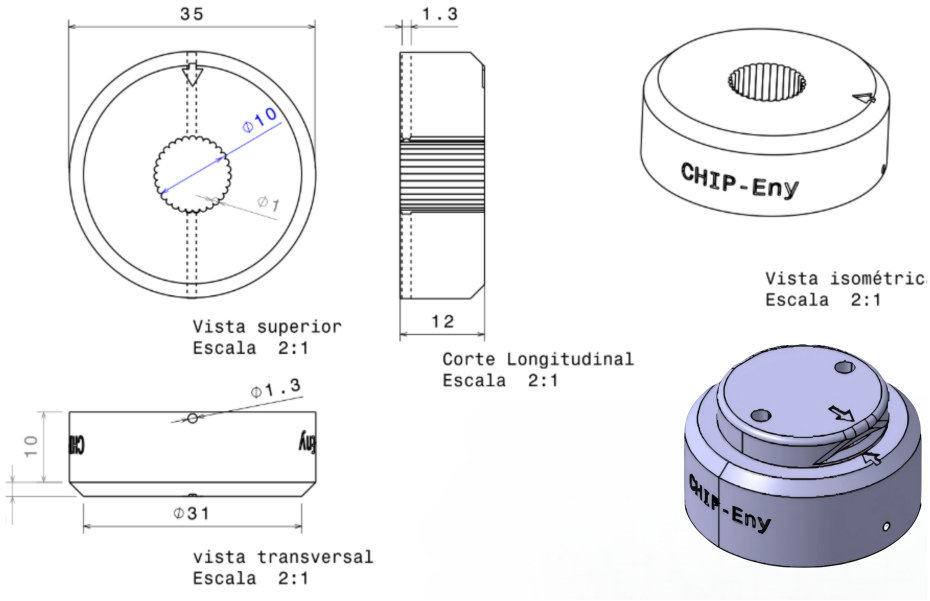


Figure 18 – Representação tridimensional da versão 8 (V8) do chip ENY. Esta versão apresenta melhorias estruturais, incluindo canais microfluídicos refinados, otimização da câmara central e rebaixos para integração com sensores e sistemas de fluxo contínuo. As alterações visam permitir futura aplicação em testes experimentais e maior acoplamento com dispositivos laboratoriais. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

A versão V9 do chip ENY (Figura 19) representa uma importante etapa de refinamento do projeto. Nesta versão, os orifícios previamente presentes na estrutura superior do chip foram totalmente removidos. A motivação principal dessa modificação foi evitar possíveis vazamentos de fluido, identificados durante simulações e testes anteriores com versões anteriores do dispositivo.

Além disso, manteve-se o *design* geral do chip com dimensões bem definidas: 36 mm de diâmetro externo, 10 mm de diâmetro interno da câmara central, e 12 mm de altura total. As seções técnicas demonstram cortes precisos com 1,45 mm de espessura de parede superior e uma base rebaixada de 0,18 mm que permite encaixe em sistemas de fixação ou integração com dispositivos médicos.

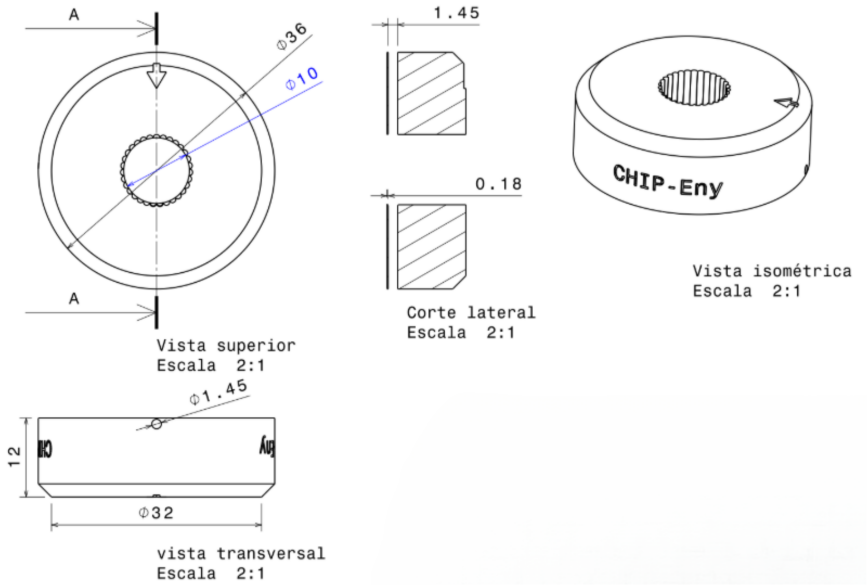


Figure 19 – Desenho técnico da versão V9 do chip ENY. Esta iteração elimina os orifícios superiores presentes em versões anteriores para prevenir vazamentos durante os testes microfluídicos. O modelo mantém a geometria cilíndrica, com câmara central de 10 mm de diâmetro e altura total de 12 mm, otimizando a vedação e a compatibilidade com futuras camadas funcionais.

A versão V10 do chip ENY (Figura 20) representa uma variação arquitetônica estratégica, voltada à investigação da personalização do dispositivo conforme as exigências específicas de diferentes ensaios experimentais. Nesta versão, o design externo foi completamente modificado, embora a estrutura interna mantenha-se semelhante às versões anteriores, garantindo a continuidade dos testes microfluídicos e estruturais já validados.

O modelo V10 foi projetado com uma base retangular de 63,5 mm de comprimento por 10,3 mm de largura, contendo uma cavidade central circular de 8,2 mm de diâmetro, posicionada de forma a permitir a integração com sistemas modulares ou suportes distintos. As rampas laterais e estruturas prismáticas foram adicionadas com inclinações específicas (como 67,3º e 120º) para testar resistência mecânica e estabilidade em encaixes variáveis. A modificação da geometria externa busca viabilizar a adaptabilidade do chip a diferentes tipos de plataformas laboratoriais, suportes ópticos e sistemas de bombeamento.

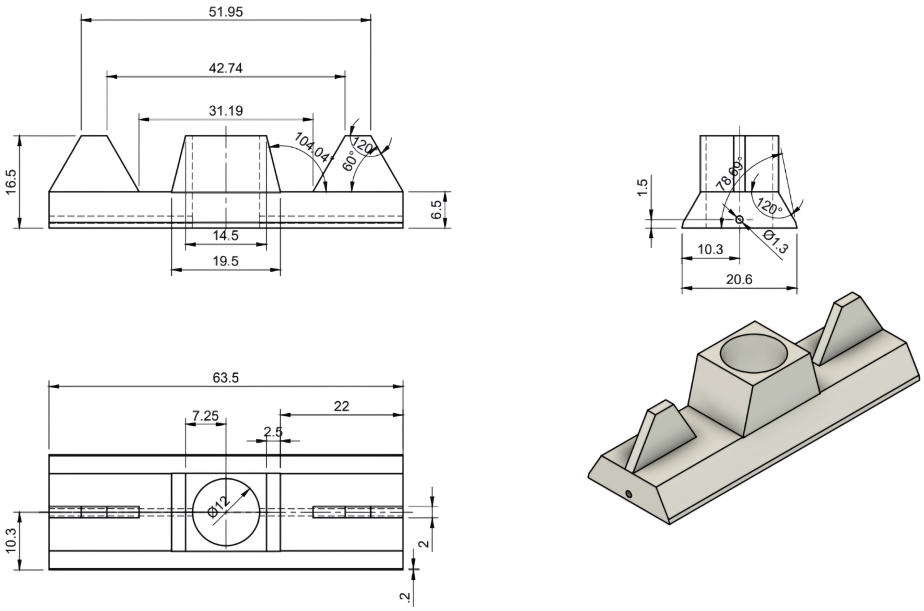


Figure 20 – Desenho técnico da versão V10 do chip ENY. Nesta versão, foi mantida a geometria funcional interna do modelo anterior, porém com uma nova estrutura externa, adaptada para testes de aplicabilidade e personalização. A proposta é verificar a viabilidade de modularidade do chip em diferentes plataformas laboratoriais e contextos de ensaio. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

Essa abordagem metodológica tem como foco validar a viabilidade de modularidade e customização do chip ENY, evidenciando a versatilidade do projeto para fins translacionais, como implantação em diferentes laboratórios, compatibilidade com diversos dispositivos periféricos e potencial para aplicações clínicas.

4.3 Simulações Computacionais

4.3.1 Análise de escoamento de fluído no interior do chip Eny

Neste estudo, os softwares *Solidworks 2021SP4.1* foram empregados na modelagem CAD e na preparação da geometria, enquanto o *OpenFOAM v11* foi utilizado na simulação numérica. Os parâmetros examinados incluíram os campos de pressão, velocidade e tensão de cisalhamento na superfície do tecido amostral.

4.3.2 Especificações do chip

4.3.2.1 Geometria

A etapa de modelagem computacional também incluiu pequenas alterações na geometria do Eny, para atender as necessidades da microfluídica em questão. Ao analisarmos a geometria, identificamos a possibilidade de ocorrer um desvio no fluxo que inicialmente se dirigiria para o tecido através do canal conectando as portas de entrada e saída (Figura

21). Esse desvio previsto resultaria em parte do meio de cultura contornando a câmara e saindo do chip sem interagir com o tecido.

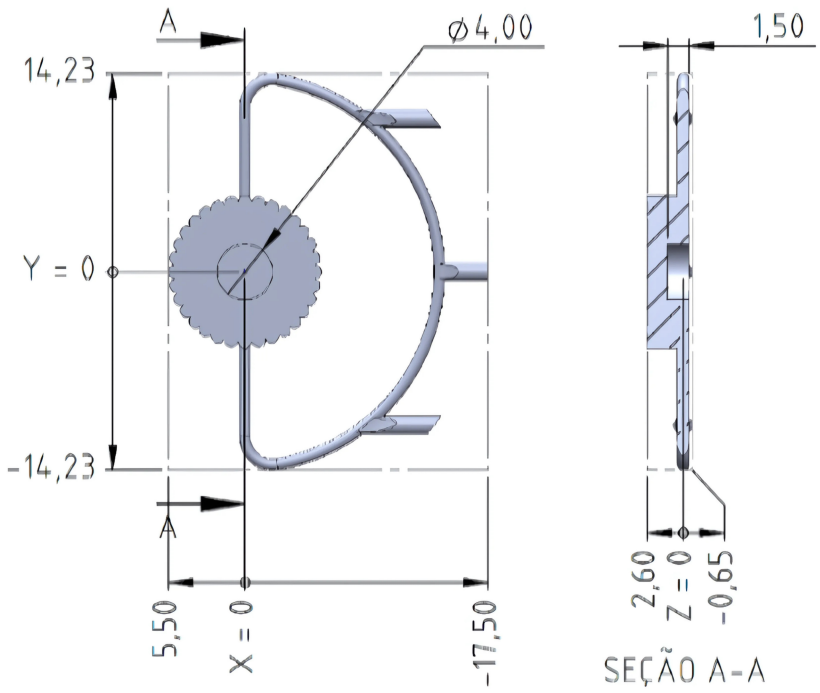


Figure 21 – Representação do modelo original utilizado nas simulações

Para testar essa hipótese, foi proposto outro cenário em que o canal que conecta os dois pontos foi obstruído (Figura 22). A representação dessa nova geometria está presente na Figura 3.3 e 3.4. A obstrução é realizada por um corte simétrico de 1.3 mm de largura no canal, posicionado ao longo do eixo Y.

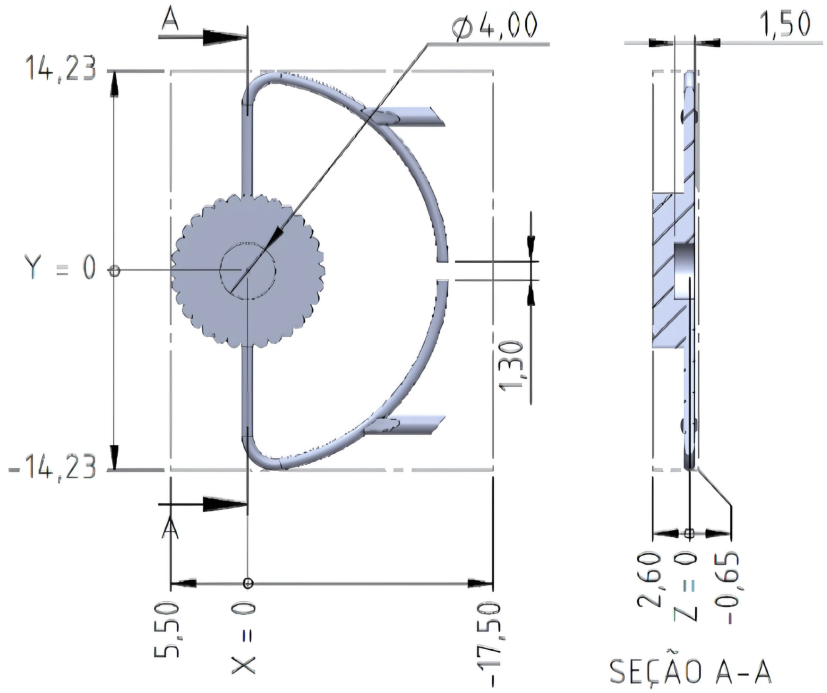


Figure 22 – Representação do modelo com canal obstruído utilizado nas simulações

Outro aspecto relevante a mencionar é que, durante o processo de remodelagem da peça, identificamos uma descontinuidade na conexão dos canais de ligação (diâmetro de 1.3 mm) com o canal de alimentação (diâmetro de 0.8 mm). Essa descontinuidade estava causando uma perda de carga significativa e instabilidade no fluxo. Para resolver esse problema, foi adicionado um raio de 4.0 mm para suavizar a transição, mantendo a continuidade com o canal de menor diâmetro. As diferenças podem ser observadas na Figura 23.

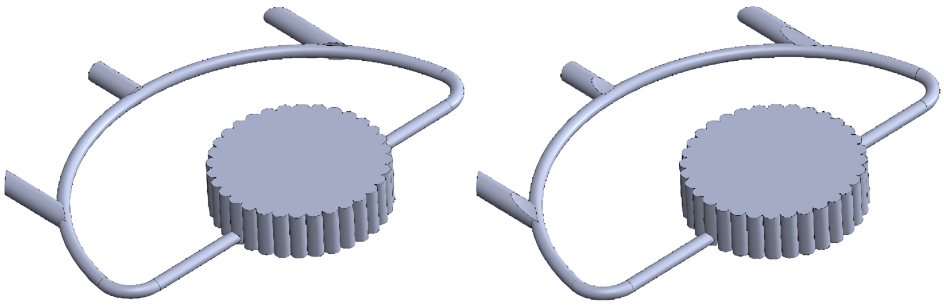


Figure 23 – Representação do modelo com canal obstruído utilizado nas simulações

4.3.3 Fluído

O fluido a ser empregado neste estudo físico é um meio de cultivo celular que, optamos por características semelhantes às do soro fisiológico a 0.9%. O artigo de Kestin, Khalifa e Correia (1981) descreve as características de um fluido com concentração de 1.5 mol/kg, o que equivale a 0.87% em termos de porcentagem em peso. Considerando que a diferença de concentração entre o soro fisiológico padrão e a solução salina a 1.5 mol/kg é apenas de 0.03%, e dado que o meio de cultivo pode apresentar variações em relação ao soro fisiológico, é razoável utilizar os dados do artigo como uma primeira estimativa do comportamento do fluido (KESTIN; KHALIFA; CORREIA, 1981). As características desse fluido podem ser consultadas na Tabela 1.

Table 1 – Propriedades da solução de cloreto de sódio 1,5 mol/kg

Propriedades	**35°C**	**40°C**	**37°C**
Viscosidade cinemática (m^2/s)	$791{,}2\times10^{-9}$	$722{,}6\times10^{-9}$	$763{,}8\times10^{-9}$
Viscosidade dinâmica (Pa·s)	$831{,}4\times10^{-6}$	$757{,}7\times10^{-6}$	$801{,}9\times10^{-6}$
Densidade (kg/m^3)	$1{,}051\times10^{3}$	$1{,}049\times10^{3}$	$1{,}050\times10^{3}$

4.3.4 Discretização do modelo

Para realizar a discretização do modelo, foram empregadas as ferramentas *blockMesh* e *snappyHexMesh* (OPENFOAM, 2014). No caso da ferramenta *blockMesh*, uma abordagem que parte de um paralelepípedo envolvendo todas as geometrias previamente mencionadas foi adotada. Esse paralelepípedo foi subdividido em 92 segmentos ao longo do eixo X, 114 segmentos ao longo do eixo Y e 13 segmentos ao longo do eixo Z. O resultado dessa etapa é uma coleção de 136.344 volumes com dimensões aproximadas de 251 x 250 x 257 μm^3.

Já a ferramenta *snappyHexMesh* superpõe as superfícies na malha gerada pelo *blockMesh* (Figura 24 - a) e, em seguida, divide os volumes que interceptam a superfície em volumes menores para obter uma malha mais próxima à superfície. Posteriormente, os volumes que não são relevantes para a análise são excluídos, e os pontos da malha são ajustados para criar uma superfície mais próxima da entrada. A Figura 24 a seguir ilustra esse processo com uma geometria mais simples, facilitando a compreensão.

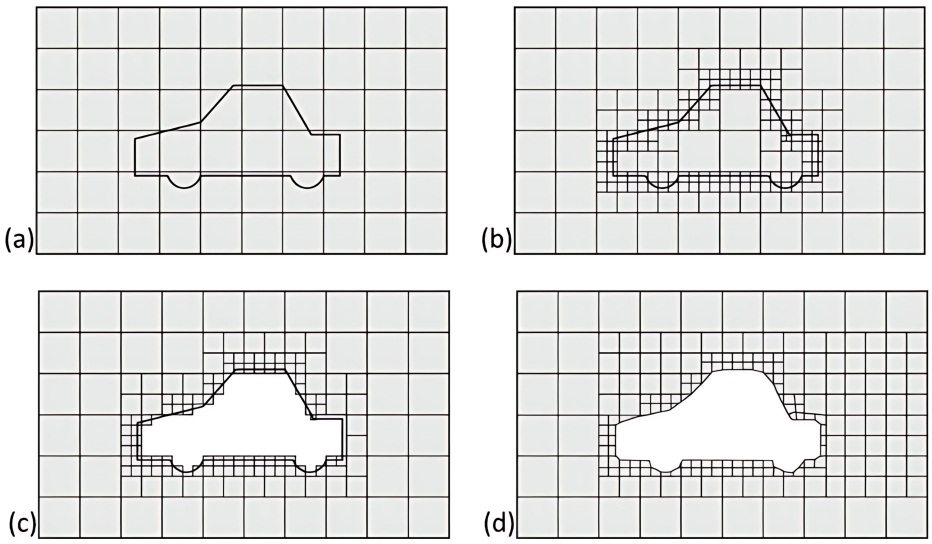


Figure 24 – Explicação do algoritmo snappyHexMesh. Fonte: (OPENFOAM FOUNDATION, 2023)

O modelo foi segmentado em três superfícies distintas: a entrada do fluido (indicada em azul), a saída do fluido (marcada em vermelho) e as paredes (representadas em cinza), como é possível observar na Figura 25.

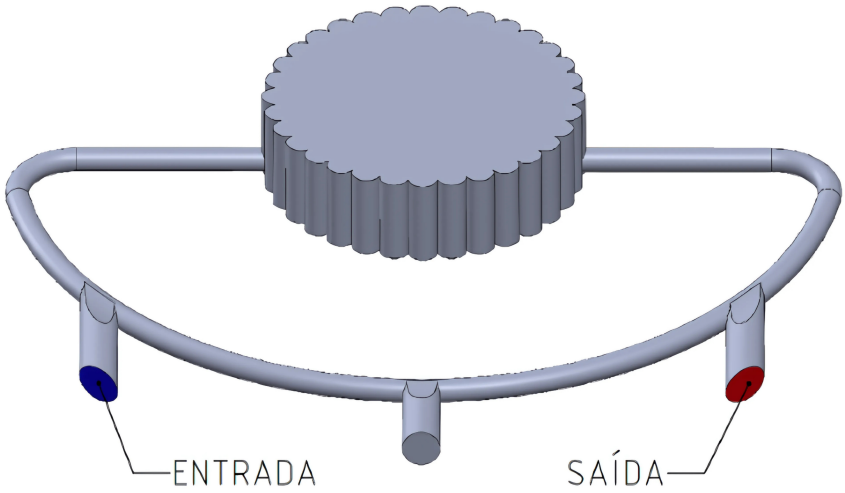


Figure 25 – Representação dos tipos de superfícies

Uma representação gráfica da malha pode ser visualizada na Figura 26.



Figure 26 – Representação dos tipos de superfícies

4.4 Condições de contorno

4.4.1 Categoria de simulação

A vazão de entrada determinada foi de 5.32µl/min, consideramos a bomba de deslocamento fixo. Para determinar o tipo de fluxo que o fluido exibirá nessas condições, é essencial calcular o Número de *Reynolds*. Considerando a geometria, a área mais crítica para o fluido é onde o diâmetro do canal é de 0.8mm. Nessa situação, o Número de *Reynolds* foi calculado da seguinte forma:

Dado que o Número de Reynolds calculado (0.184) é substancialmente menor que o limite de transição para o fluxo turbulento de 2300 (KLINGER; LEIDENS; SANTOS NUNES, n.d.), podemos caracterizar o fluxo como LAMINAR. Consideramos sistema será mantido sob condições constantes por um período prolongado para permitir o crescimento celular. Nessas circunstâncias, os efeitos transitórios serão relevantes apenas em uma pequena parte do tempo total de crescimento do tecido (aproximadamente 3 a 4 minutos), tornando-os não foco deste estudo. Portanto, realizou-se uma análise em regime permanente.

4.5 Condições iniciais

Para a região de entrada, considerou-se uma condição de pressão com gradiente zero e perfil de velocidade parabólico, com a suposição de que o perfil de velocidade es-

taria completamente desenvolvido, uma vez que a conexão seria feita com uma mangueira suficientemente longa.

Na região de saída, adotou-se a condição de pressão manométrica igual a zero em relação à entrada, e o perfil de velocidade foi calculado internamente pelo software com base nessa premissa.

Para as paredes, estabeleceu-se velocidade zero e gradiente de pressão zero, de acordo com a prática comum discutida na literatura sobre escoamento de fluidos. A Tabela 2 resume as informações mencionadas acima no formato adequado para os arquivos de configuração do *OpenFOAM*.

Table 2 – Valores iniciais da simulação

Superfície	**Pressão**	**Velocidade**
Input	zeroGradient	flowRateInletVelocity ($66{,}80\times10^{-6}$)
Wall	zeroGradient	noSlip
Output	fixedValue (0)	pressureInletOutletVelocity

4.5.1 Execução da simulação

O código utilizado para a análise de fluídos foi o *openFOAM v11* (OPENFOAM FOUNDATION, 2023). Ele foi executado em um ambiente *Linux* rodando sob a plataforma WSL2 em uma distribuição *Ubuntu* 22.04. Cada caso teve uma duração de execução média de duas horas. O equipamento que executou o código possui as seguintes configurações:

- Windows 10 – WSL2
- Processador Intel Xeon E3-1240-v5
- 32Gb Memória RAM
- Placa Gráfica Nvidia Quadro K620

A geometria original levou 221 iterações para convergir e a com o bloqueio no tubo central, 252.

4.6 Análises mecânicas e estruturais

Para definir a disposição das cargas e restrições no modelo, foi identificado e descrito um conjunto de faces, conforme ilustrado na Figura 27.

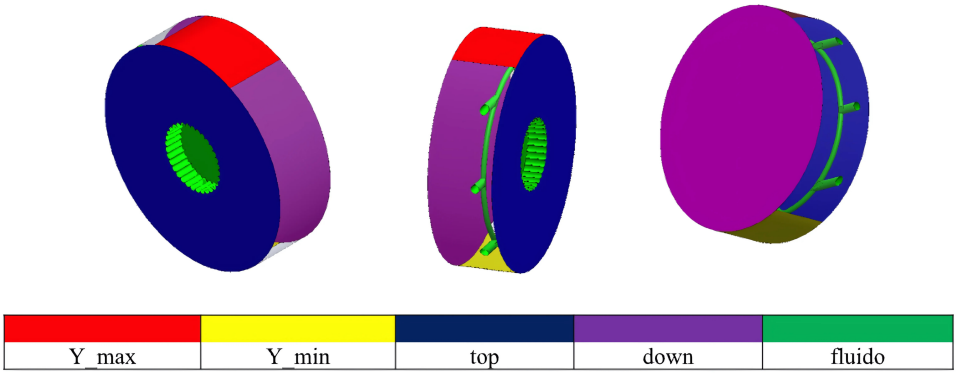


Figure 27 – Representação dos tipos de superfícies

No cenário de queda, criamos um corpo plano tangente ao corpo na direção Y-. Esse corpo possui dimensões de 25x25x1mm, conforme mostrado na Figura 28.

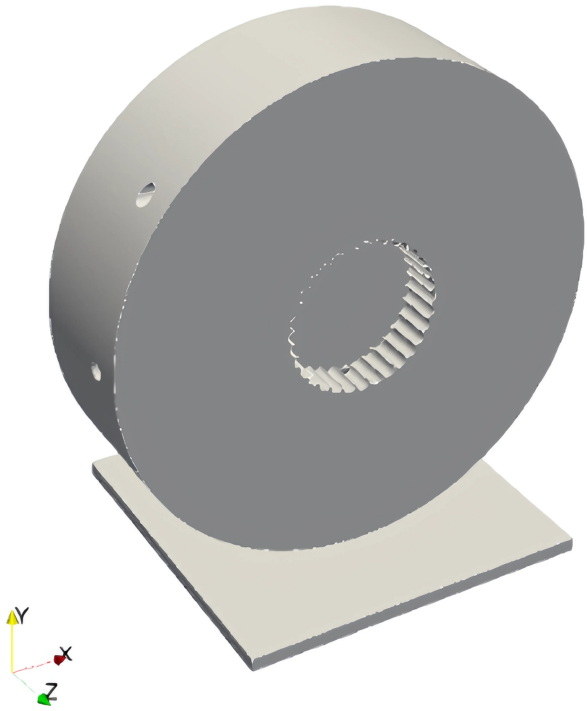


Figure 28 – Disposição dos corpos no cenário de queda.

4.7 Material de fabricação

O material escolhido para a fabricação do CHIP-ENY foram resinas biocompatíveis, como a Clear da formlabs®. Adotamos o modelo de elastoplasticidade de *Von Mises* com endurecimento isotrópico linear para descrever as propriedades do material. Na Tabela

3, apresentamos as propriedades usadas no estudo, juntamente com a curva de tensão e deformação do material (Figura 29).

Table 3 – Propriedades do material

Propriedade	**Valor**
Módulo de elasticidade	2800 MPa
Coeficiente de Poisson	0,34
Resistência à tração	65 MPa

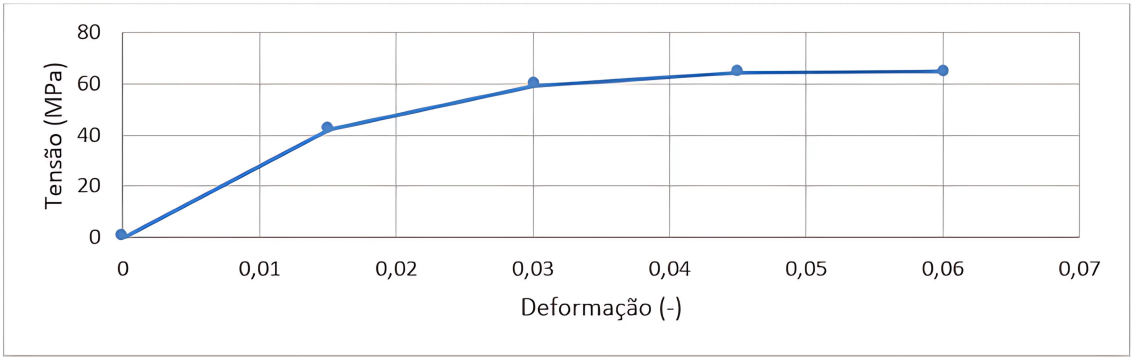


Figure 29 – Tensão vs deformação - Formlabs Clear.

4.8 Discretização do modelo

O modelo foi discretizado com o auxílio do procedimento NETGEN, utilizando elementos tetraédricos de primeiro grau. No total, esta malha compreende 221.947 elementos tetraédricos. A Figura 30 exibe uma representação visual dessa malha.

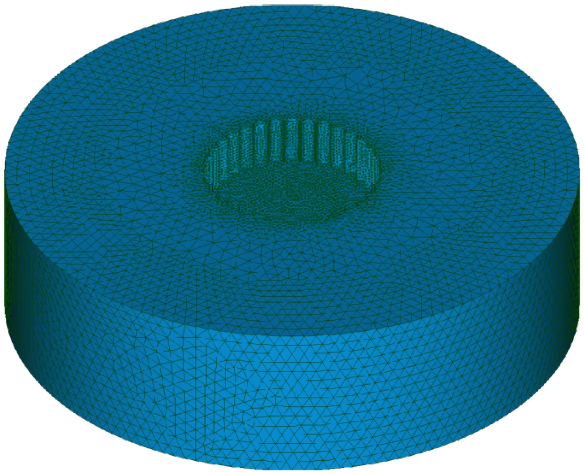


Figure 30 – Tensão vs deformação - Formlabs Clear.

Os parâmetros do algoritmo utilizados estão detalhados nas Tabelas 4 e 5, referentes ao corpo em sua totalidade e à região "fluido", respectivamente.

Table 4 – Parâmetros NETGEN para o corpo

Parâmetro	**Valor**
Tamanho máximo	0,00075
Tamanho mínimo	0,00075
Taxa de crescimento	0,3
# segmentos por borda	1
# segmentos por raio	2

Table 5 – Parâmetros NETGEN para a região “fluido”

Parâmetro	**Valor**
Tamanho máximo	0,0002
Tamanho mínimo	0,0002
Taxa de crescimento	0,3
# segmentos por borda	1
# segmentos por raio	2

4.9 Condições de Contorno

Para este estudo, implementamos duas condições de contorno:

Aplicação de Pressão de Trabalho:

- Atribuímos um valor de 0 a todos os graus de liberdade do grupo "down", funcionando como uma condição de fixação rígida.

- Aplicamos uma pressão de 50kPa em todos os componentes do grupo "fluido" para simular a máxima pressão da bomba.

- Aplicamos uma pressão de 50kPa em todos os componentes do grupo "fluido" para simular a máxima pressão da bomba.

- A simulação foi realizada com um solver estático não linear em 10 intervalos.

Compressão Vertical:

- Atribuímos um valor de 0 a todos os graus de liberdade do grupo "down" como condição de fixação rígida.

- Aplicamos uma força distribuída de 200N na superfície "top", na direção -Z, simulando uma manipulação agressiva.
- A simulação foi executada com um solver estático não linear em 10 intervalos.

Compressão Lateral:

- Atribuímos um valor de 0 a todos os graus de liberdade do grupo "y_max" como condição de fixação rígida.

- Aplicamos uma força distribuída de 200N na superfície "y_min", na direção -Y, simulando uma manipulação agressiva.
- A simulação foi realizada com um solver estático não linear em 10 intervalos.

Queda:

Atribuímos um valor de 0 a todos os graus de liberdade dos elementos do grupo "master" (a superfície do corpo de impacto) para garantir sua rigidez. Especificamos a aceleração da gravidade como $9.81 m/s^2$ na direção (-Y) para a malha do corpo. Atribuímos uma velocidade inicial à malha do corpo na direção (-Y), calculada usando a equação de *Torricelli*,

considerando uma altura de queda de 1.22m e a aceleração de 9.81m/s², resultando em uma velocidade de impacto de 4.981m/s.

$$v^2 = v_0^2 + 2a\Delta s \tag{4.1}$$

Onde:

- v : velocidade final (m/s)
- v_0 : velocidade inicial (m/s)
- a : aceleração (m/s^2)
- Δs : variação da posição ou deslocamento (m)

Contato com Atrito:
Implementamos um contato com atrito entre os grupos "master" e "y_min". A simulação foi realizada com um solver dinâmico não linear e uma formulação implícita no tempo total de 200μs. A discretização do tempo consistiu em 20 intervalos iguais de 10μs.

4.10 Impressão 3D do Chip Eny

Durante a fase de ajustes e análises computacionais, diversos modelos de chip foram desenvolvidos e simulados numericamente. Após a análise dos resultados, os modelos que apresentaram melhor desempenho em termos de escoamento e comportamento estrutural foram selecionados para fabricação física. A fabricação foi realizada por meio de impressão 3D utilizando resina biocompatível, apropriada para aplicações laboratoriais e testes com fluidos sensíveis.

Foram impressos os modelos correspondentes às versões Eny V6 até Eny V10, cada um com variações específicas no design de canais internos, dimensões de entrada e saída, ou parâmetros de curvatura e espessura. A seguir, é apresentada a metodologia de impressão adotada para cada versão do chip, incluindo o tipo de impressora utilizada, parâmetros de resolução, tempo médio de impressão, pós-processamento e eventuais ajustes dimensionais realizados após a fabricação.

4.10.1 Impressão 3D da V6

A técnica utilizada foi a tecnologia de impressão SLA *(Stereolithography Apparatus)* opera ao expor uma camada de resina fotopolimérica à luz UV (ultra violeta), induzindo a solidificação da resina para assumir a forma do objeto desejado. Esse procedimento se

repete com a adição de camadas subsequentes até que o objeto (Figura 16) seja totalmente construído.

Foi utilizada uma impressora 3D da empresa *FormLabs*®, modelo **Form 3+** (Figura 31), que possui as seguintes características:

- **Resolução XY**[a]: 25 µm;
- **Tamanho do ponto do laser**: 85 µm;
- **Potência do laser**: 250 mW;
- **Volume de construção (L × P × A)**: 14,5 × 14,5 × 18,5 cm (5,7 × 5,7 × 7,3 pol.);
- **Espessura da camada**: 25 – 300 µm (0,001 – 0,012 pol.);
- **Sistema de preenchimento de resina**: automatizado.

A resina utilizada na impressão foi o modelo Clear da própria FormLabs®. O *software* responsável por gerenciar o processo de impressão foi o *Inventor*, da empresa *Autodesk*®.



Figure 31 – Impressora 3D – modelo Form 3+. Fonte: (FORMLABS, 2023)

Os chips foram impressos de 3 em 3 unidades por vez e levaram aproximadamente 4 horas para serem impressos. Após a impressão, as unidades foram submetidas a um processo de lavagem em um sistema de limpeza para peças impressas 3D, da empresa Formlabs®,

modelo *Form Wash*. Nesta etapa, as peças são imersas em álcool isopropílico por 20 minutos e logo após os canais dos chips são lavados, à mão, com nitrogênio (Figura 32).

A etapa final do processo de impressão 3D dos chips, finalizada a fase de lavagem, é a cura das pessas. Para tanto, foi utilizado o equipamento Form Cure, da empresa FormLabs. Nesta etapa, as peças são submetidas à luz UV por 15 minutos à uma temperatura de 35°C.

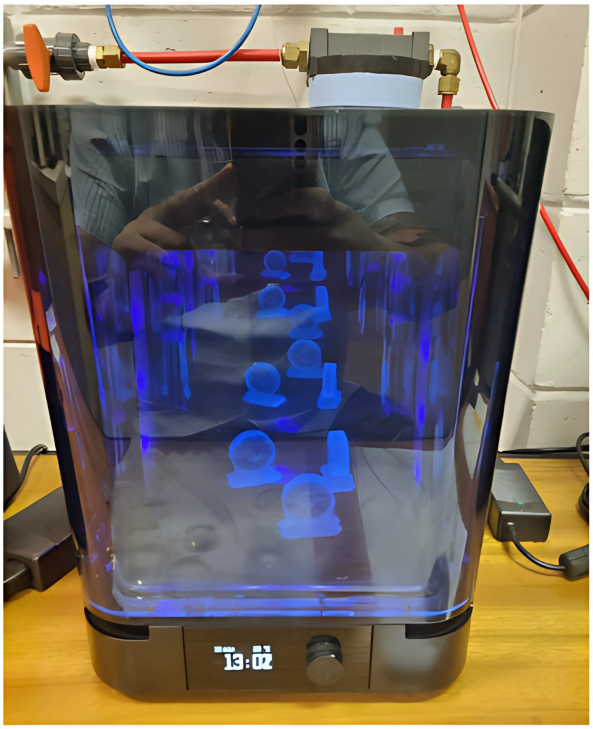


Figure 32 – Equipamento de cura para Impressora 3D – FormLabs - modelo Form Cure. Fonte: arquivo pessoal.

4.10.2 Impressão 3D da V7

Para a realização da impressão 3D dos dispositivos e das tampas (Figura 17), foram utilizados padrões específicos da impressora 3D de resina, assim como resina biocompatível.

Os dispositivos e as tampasforam impressos na impressora 3D de Resina de marca Anycubic Photon Mono X 6ks®, utilizando para a impressão a resina da marca Prizma Bio Ortho IBT – LCD Clear®. A impressão se deu utilizando os parâmetros de impressão segundo a calibração da impressora.

Após a impressão dos dispositivos e tampas, os mesmos foram lavados com álcool 70%, para a retirada da resina não polimerizada, e transferidos para a Máquina de Lavar e curar 3.0, da marca Anycubic®. Os dispositivos e tampas foram posicionados na lavadora, submersos em álcool isopropílico e lavados em agitação por 5 min, em seguida, com o auxílio de uma seringa, todos os canais foram lavados com álcool isopropílico, a fim de retirar a resina que não foi polimerizada.

Após a etapa de lavagem do dispositivo e dos canais, as peças foram posicionadas no equipamento de cura e finalizamos o processo de cura da resina que constituiu as peças. O processo de exposição à luz UV para a cura foi de 5 min em cada lado dos dispositivos e tampa, de forma a garantir que toda a peça estaria com a resina polimerizada.

4.10.3 Impressão 3D da V8

Para impressão dos dispositivos (Figure 18 , a impressora 3D Anycubic Photon S®para a impressão (Figura 33). Inicialmente, o VAT foi limpo e inspecionado para garantir que a película FEP estivesse em boas condições. Em seguida, a resina provisória Yller®foi inserida cuidadosamente no VAT.



Figure 33 – Impressora 3D Anycubic Photon S®. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

As duas resinas foram inseridas até um nível adequado, devagar, evitando a formação de bolhas de ar, que poderiam comprometer o resultado da impressão.

Após a preparação do equipamento, o arquivo STL do chip foi importado para o *software* de fatiamento (slicer®), onde foram definidos os parâmetros da impressão. O tempo de exposição por camada foi configurado para 10 segundos, garantindo que cada camada recebesse luz UV suficiente para fotopolimerizar a resina de maneira eficiente. Além disso, a altura de camada, densidade de suporte e outros parâmetros foram ajustados conforme necessário. A impressão foi então iniciada. O processo total levou 18 horas devido à complexidade do modelo e à precisão exigida na impressão, que foi realizada camada por camada.

Após o término da impressão, a peça foi removida da mesa da impressora com o auxílio de uma espátula, tomando o cuidado necessário para evitar danificar o chip ou a mesa de impressão. Em seguida, a peça foi transferida para a máquina de lavagem, onde foi submersa em álcool isopropílico a 99% por 10 minutos. A lavagem é essencial para remover o excesso de resina não curada, garantindo uma superfície limpa e pronta para a cura final.

Após a lavagem, a peça foi deixada secar ao ar livre, removendo qualquer resíduo de álcool isopropílico que pudesse estar presente. A peça foi então colocada na máquina de cura UV, onde permaneceu por 40 minutos. Durante esse tempo, a luz UV finalizou a polimerização da resina, endurecendo a peça e proporcionando a resistência mecânica necessária. Após a primeira cura, a peça foi novamente lavada e curada para garantir que todas as superfícies tivessem sido completamente expostas à luz UV e que a peça estivesse totalmente endurecida.

4.10.4 Impressão 3D da V9

Os dispositivos e tampas foram impressos na impressora 3D de resina da marca Anycubic Photon Mono X 6Ks®, utilizando para a impressão a resina Prizma Bio Ortho IBT – LCD Clear®. A impressão foi realizada conforme os parâmetros definidos na calibração da própria impressora.

Após a impressão, os dispositivos e tampas foram lavados com álcool 70%, para a remoção da resina não polimerizada, e transferidos para a Máquina de Lavar e Curar 3.0, também da marca Anycubic®. As peças foram submersas em álcool isopropílico dentro da lavadora e submetidas a agitação por 5 minutos. Em seguida, com o auxílio de uma seringa, todos os canais internos foram lavados com álcool isopropílico, a fim de remover completamente a resina residual.

Após a etapa de lavagem, os dispositivos e tampas foram posicionados no compartimento de cura para finalização do processo de polimerização. A cura foi realizada por meio de exposição à luz UV por 5 minutos em cada lado, garantindo a completa solidificação da resina em toda a estrutura das peças.

Como etapa final da preparação do dispositivo, foi colado um fundo de vidro na base inferior do chip utilizando cola biocompatível. Essa modificação teve como objetivo proporcionar uma superfície transparente para observação direta do interior do canal, permitindo a aplicação de técnicas ópticas, como microscopia ou análise por imagem, além de facilitar a inspeção visual do escoamento de fluidos durante os testes experimentais.

4.10.5 Impressão 3D da V10

As primeiras unidades do modelo 3D foram impressas para testes utilizando uma impressora Form 3, da FormLabs, com a resina Clear Resin V4.0®. A escolha desse equipamento e material se deu pela sua alta resolução e transparência, características importantes para a avaliação visual e funcional do dispositivo.

A preparação dos arquivos de impressão foi realizada com o software PreForm, utilizando as configurações padrão recomendadas para a resina em questão, com resolução de camada de 50-100 microns 34. As estruturas foram orientadas de modo a minimizar o

uso de suportes em regiões críticas e facilitar a remoção dos mesmos sem danificar detalhes finos do modelo.

Após a impressão, as peças foram lavadas em álcool isopropílico (IPA) em estação automatizada Form Wash, e posteriormente curadas na Form Cure®, respeitando os parâmetros recomendados pela fabricante (60 minutos a 60°C). O acabamento final das peças mostrou-se satisfatório, com boa transparência, sem bolhas, deformações ou falhas estruturais.

A fixação da lamínula de vidro na base do dispositivo impresso foi realizada utilizando uma resina epóxi profissional de cura lenta (24 horas). Após limpeza e secagem das superfícies de contato, uma fina camada de resina foi aplicada de forma uniforme na área de fixação. A lamínula foi posicionada cuidadosamente sobre a base, garantindo alinhamento e ausência de bolhas. O conjunto foi mantido em ambiente controlado durante o período de cura completa da resina, resultando em uma vedação firme, transparente e sem vazamentos observáveis nos testes preliminares.

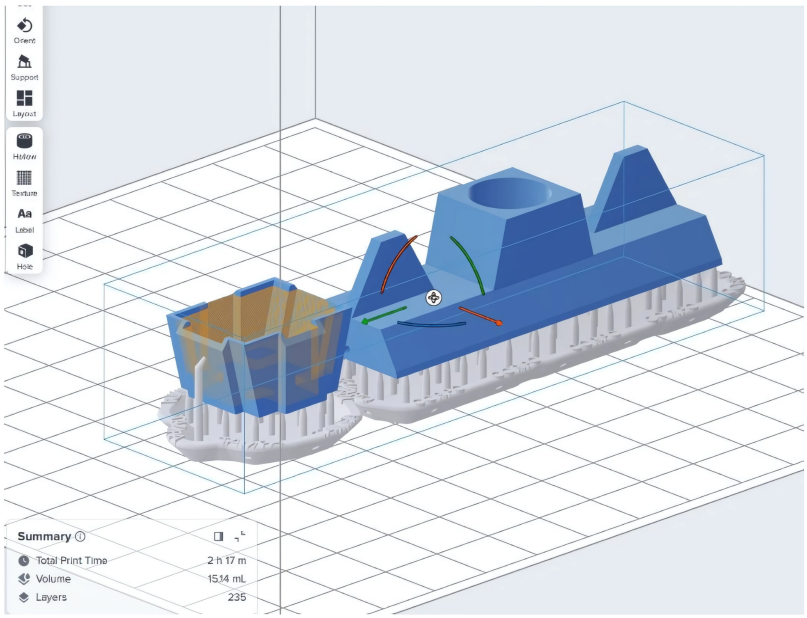


Figure 34 – Imagens da preparação dos arquivos de impressão realizada com o software PreForm.
Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

4.11 Modelagem Matemática (BG) do CHIP-Eny

A metodologia proposta para modelagem e análise do sistema microfluídico do chip Eny baseia-se na abordagem de Bond Graph (BG), uma técnica eficiente para representar sistemas físicos complexos por meio da analogia entre diferentes domínios de energia, como o hidráulico e o mecânico. Essa modelagem permite capturar as interações dinâmicas entre o escoamento do fluido nos microcanais do chip e a deformação estrutural de suas membranas internas, com aplicação direta em plataformas Ooc.

A primeira etapa consistiu na definição da arquitetura funcional do CHIP-Eny, considerando compartimentos fluídicos separados por membranas flexíveis. A partir desse conceito, foi construído um modelo BG híbrido, representando o sistema como um conjunto de elementos passivos — resistores (R), capacitâncias (C) e inércias (I) — interligados por fontes de esforço (MSe), transformadores (TF) e junctions que caracterizam a conservação de energia nos nós do sistema.

No domínio hidráulico, o escoamento foi modelado com resistências para representar as perdas viscosas nos canais, capacitâncias para simular a compressibilidade do fluido ou elasticidade da cavidade, e inércias relacionadas ao movimento do fluido. No domínio mecânico, a resposta elástica e viscoelástica das membranas foi representada por elementos C_1, R_1 e I_1, enquanto o acoplamento fluido-estrutura foi estabelecido por meio de um transformador proporcional à área efetiva de interação (λ).

Esse modelo permitiu o desenvolvimento de um sistema de equações diferenciais no formato de espaço de estados, que descreve a dinâmica do sistema e sua resposta a estímulos de pressão. A simulação foi implementada no ambiente MATLAB/Simulink®, possibilitando a análise da resposta temporal das variáveis de estado, como volume armazenado, pressão e velocidade de deformação.

A identificação dos parâmetros físicos do modelo foi realizada com o uso do algoritmo *Particle Swarm Optimization* (PSO), que ajustou os valores de resistência, capacitância e inércia com base em dados clínicos e literários previamente coletados. A resposta do modelo foi então comparada com sinais fisiológicos simulados, como variações de fluxo capilar , permitindo validar o modelo em um contexto biomédico.

Por meio dessa metodologia, o CHIP-Eny foi modelado como um sistema multiparamétrico acoplado, capaz de simular a dinâmica da microcirculação em diferentes condições fisiopatológicas, com potencial aplicação no estudo de doenças como úlceras diabéticas, distúrbios circulatórios e comportamento vascular em microambientes controlados.

4.12 Validação do dispositivo através de ensaios in vitro

Foram realizados testes biológicos com a versão V9 do dispositivo com o objetivo de avaliar sua operacionalidade e compatibilidade com aplicações celulares.

Inicialmente, o dispositivo foi submetido a um teste de operação contínua durante 2 horas sob condições de alta vazão, visando a identificação de possíveis vazamentos. Foi utilizada uma vazão de 20 mL/h por 1 hora, e nenhum indício de vazamento foi identificado ao longo do experimento, demonstrando a integridade do sistema.

Após a validação mecânica, o dispositivo foi submetido a processo de limpeza e ester-

ilização por radiação UV, tornando-o apto para os ensaios com células. Foi então realizado o plaqueamento de células em monocamada (2D) para verificar a aderência celular antes e após a aplicação de fluxo dinâmico. A vedação inferior do chip foi feita com uma lamínula de vidro, assegurando transparência óptica e permitindo a visualização da estrutura interna côncava do poço, a qual não apresentou deformações ou alterações após a vedação.

Em seguida, foram adicionados esferoides celulares ao interior do dispositivo com o objetivo de avaliar sua capacidade de visualização e retenção de estruturas 3D. A observação foi realizada utilizando microscopia óptica convencional e microscopia de fluorescência. Para isso, foi utilizado um microscópio com objetivas invertidas e iluminação superior, considerando a altura do dispositivo. Ressalta-se que microscópios com objetivas superiores (convencionais) não são recomendados para esse tipo de análise.

Os testes realizados com os protótipos da V10 demonstraram que o modelo do dispositivo microfluídico atende aos critérios básicos de qualidade, vedação e funcionalidade esperados. A impressão foi realizada com a tecnologia da FormLabs, resultando em peças com alta resolução, sem falhas estruturais visíveis, e com desempenho consistente durante os testes de vedação, montagem e fluxo.

Na versão V10 do chip Eny, foram realizados exclusivamente testes microfluídicos até o momento. Os ensaios biológicos ainda estão em andamento, e serão reportados futuramente. Mesmo assim, os resultados preliminares já indicam que a configuração atual do modelo é promissora para aplicação em cultivos celulares e simulações biomédicas.

5 Resultados

O CHIP-Eny foi desenvolvido por pesquisadores do Núcleo de Desenvolvimento de Pesquisas e Inovação em Organ-on-a-Chip e Engenharia de Tecidos. Foi realizado o depósito da patente intitulado "PLATAFORMA MICROFLUÍDICA PARA USO EM ESTUDOS DE ANGIOGÊNESE EM FERIDAS" (Número do Processo: BR 20 2025 004913 4), em 14 de março de 2025. Seu projeto foi inspirado no processo biológico da vasculogênese, que envolve o crescimento irregular e ramificado de tecidos vasculares. A geometria da câmara de cultura foi estrategicamente desenhada para remeter à forma de uma engrenagem, proporcionando espaços que favorecem o crescimento tridimensional e não linear das estruturas celulares, especialmente tecidos vasculares.

Essa configuração geométrica otimizada tem como objetivo acomodar o desenvolvimento de amostras biológicas de maneira mais eficiente, favorecendo a simulação de condições fisiológicas e o estudo de processos celulares dinâmicos. A versatilidade estrutural da plataforma permite a integração com matrizes extracelulares, células aderentes e esferoides, além de possibilitar o controle do microambiente por meio de fluxo contínuo.

Como reconhecimento de sua originalidade e aplicabilidade, o dispositivo resultou no depósito de uma patente, consolidando-se como uma inovação nacional no campo da bioengenharia e microfabricação de sistemas biomiméticos.

A metodologia aplicada ao design do chip Eny começou com um esboço manual, que serviu como modelo inicial para a modelagem computacional 3D. Esse processo envolveu a criação de modelos 3D no *software Creo Parametric*, com base no esboço. Desde a primeira interação, dez modelos foram criados, apresentando variações nas características estruturais e de design, permitindo uma análise comparativa. Esses modelos inicialmente apresentaram um cilindro preenchido com um rebaixo em formato de engrenagem, conectado a um canal de 0,2 mm de diâmetro, cruzando três conectores.

Na última iteração, alterações incluíram o retorno ao formato cilíndrico dos conectores, o aumento do diâmetro do canal interno de 0,2 mm para 0,8 mm e o aumento do diâmetro externo de 26 mm para 35 mm. Assim, o design evoluiu iterativamente, incorporando melhorias sugeridas e gerando dois modelos finais do chip Eny (Figura 35), que atende aos objetivos do projeto e comprova sua configuração adaptável.

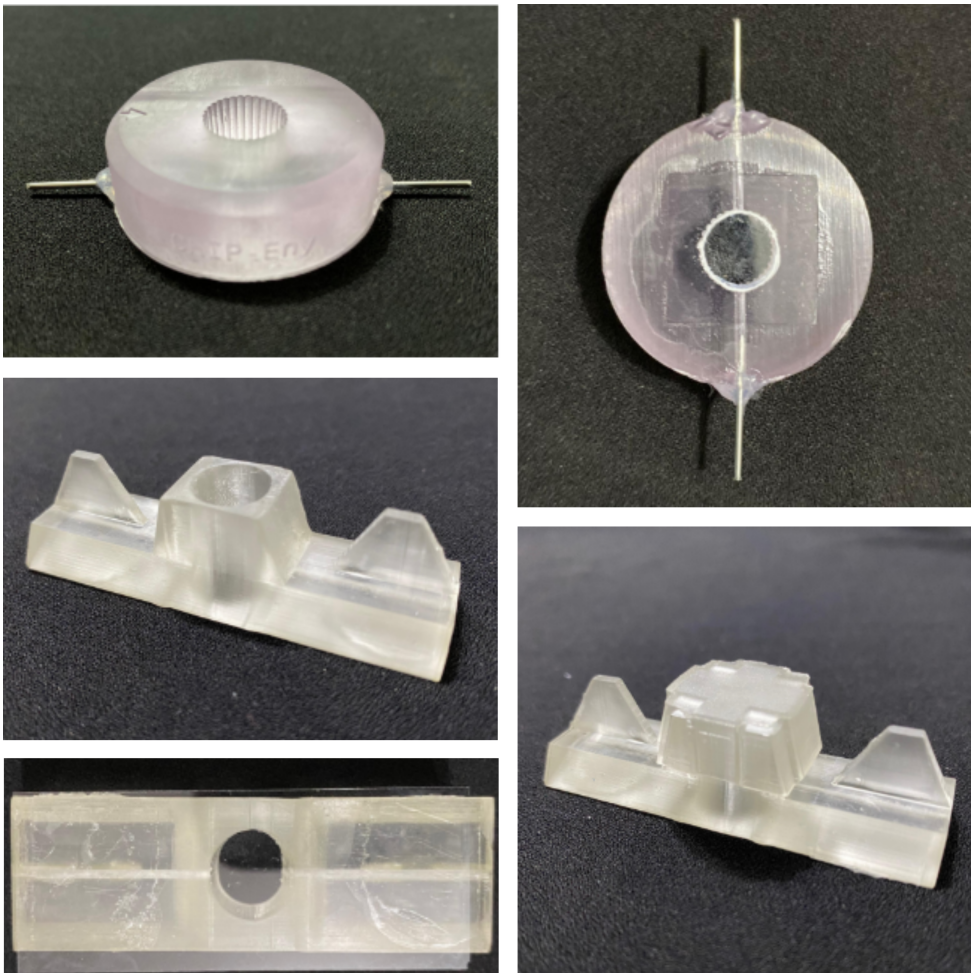


Figure 35 – Comparação entre os dispositivos Eny V9 e Eny V10. Observa-se a evolução geométrica do projeto, com aprimoramentos estruturais voltados à vedação, estabilidade dimensional e compatibilidade com visualização óptica. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip.

5.1 Resultados das simulações computacionais

5.1.1 Resultados da análise de escoamento de fluído no interior do chip Eny

Para melhor visualização dos campos de pressão e velocidade, foram empregadas nove linhas verticais para avaliar esses resultados no modelo. As posições dessas linhas estão disponíveis na Figura 37 e na Figura 36.

Nome	Cor	X1	Y1	Z1	X2	Y2	Z2
Linha 1		-0.012	0.011	-0.00065	-0.012	0.011	0.00065
Linha 2		0.0	0.006	-0.0004	0.0	0.006	0.0004
Linha 3		0.0	0.003	-0.0004	0.0	0.003	0.0026
Linha 4		-0.003	0.0	-0.0004	-0.003	0.0	0.0026
Linha 5		0.0	0.0	-0.0004	0.0	0.0	0.0026
Linha 6		0.003	0.0	-0.0004	0.003	0.0	0.0026
Linha 7		0.0	-0.003	-0.0004	0.0	-0.003	0.0026
Linha 8		0.0	-0.006	-0.0004	0.0	-0.006	0.0004
Linha 9		-0.012	-0.011	-0.00065	-0.012	-0.011	0.00065

Figure 36 – Posicionamento das linhas de referência. A tabela apresenta as coordenadas espaciais (X, Y, Z) dos pontos inicial e final de cada linha, identificadas por cor. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip.

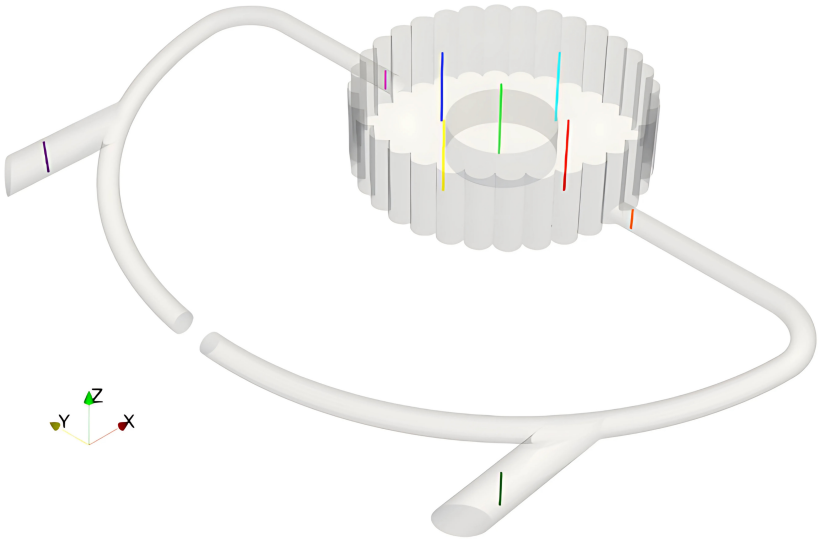


Figure 37 – Posicionamento das linhas de referência. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip.

5.1.2 Pressão

Ao analisar o gráfico 38 e 39, podemos observar uma considerável discrepância nas pressões entre os dois cenários. No cenário original, o sistema apresenta uma pressão total de 0.16 Pa, enquanto o cenário com a via bloqueada registra um valor de pressão total de 0.34 Pa. Em ambos os cenários, a perda de carga para a vazão especificada fica significativamente abaixo do limite máximo da bomba, que é de 50 kPa. Isso demonstra que uma bomba com uma pressão máxima de 50 kPa e uma vazão de 5.32 µl/min é capaz de operar em qualquer um dos cenários.

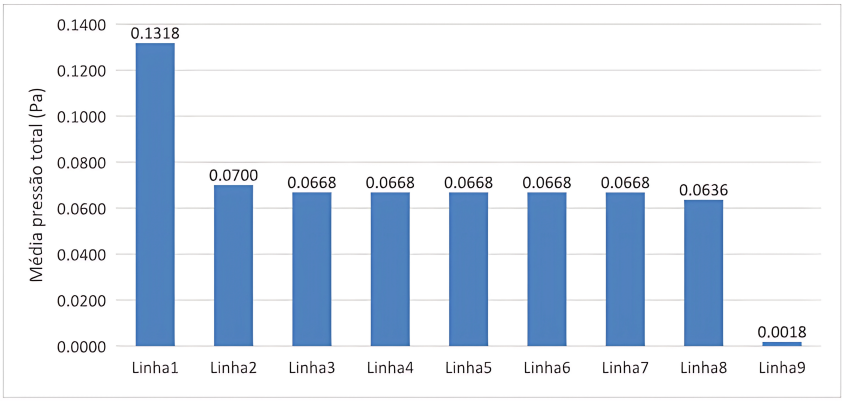


Figure 38 – Gráfico Média de pressão total nas linhas - geometria original. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

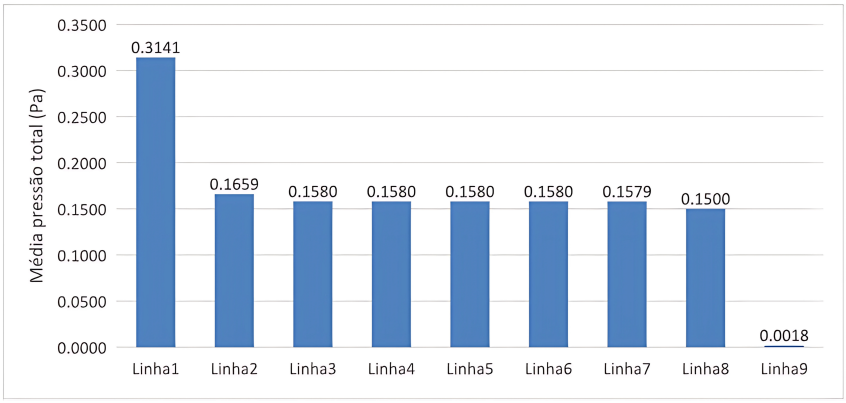


Figure 39 – Gráfico Média de pressão total nas linhas - geometria alterada. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

Essa diferença na perda de carga pode ser atribuída ao fato de que o cenário original possui uma via adicional de escoamento, o que reduz a velocidade média necessária para alcançar a vazão estabelecida de 5.32 µl/min.

Observando a Figura 40 e a Figura 41, notamos que, nos dois cenários, a maior parte da perda de carga (variação de pressão) ocorre principalmente nos canais de alimentação. Como esses canais têm a função de direcionar o fluxo do meio de cultura para a câmara onde o tecido está posicionado, uma disposição mais eficiente para as conexões de entrada e saída seria colocá-las em posições opostas uma à outra, formando uma linha reta que passa pelo centro da câmara.

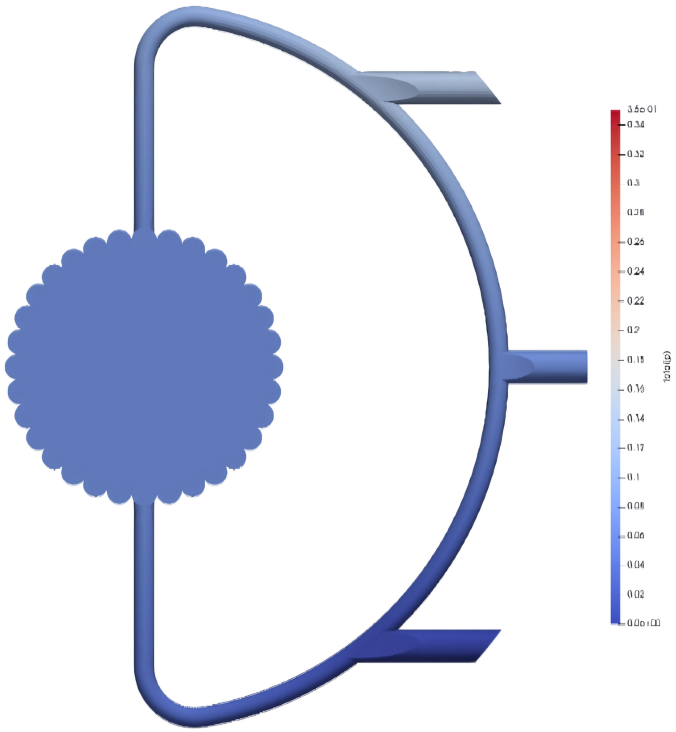


Figure 40 – Distribuição de pressão – Geometria original. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

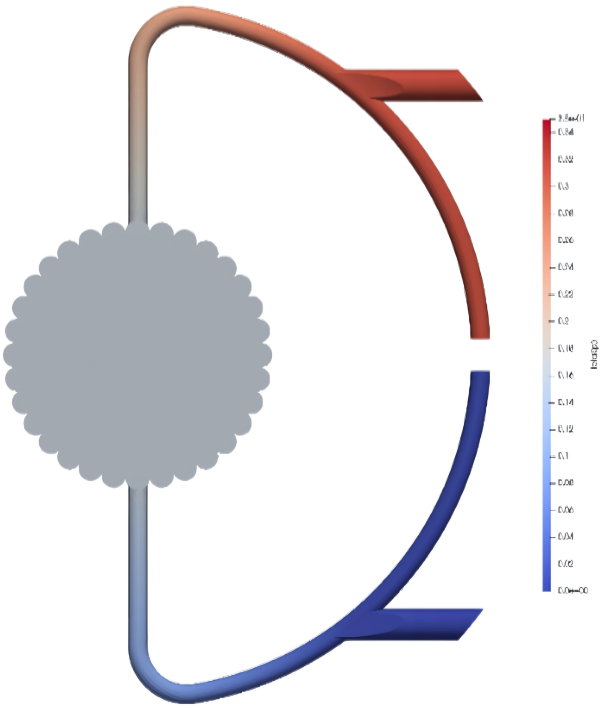


Figure 41 – Distribuição de pressão – Geometria alterada. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

5.1.3 Velocidade

Observa-se que o fluxo se divide entre a câmara onde o tecido está posicionado e o canal de ligação dos conectores. Ao avaliar o fluxo, constatamos que 42.49e-12 m^3/s, o que equivale a 2.61 µl/min, passam pela câmara do tecido, enquanto o fluxo pelo canal de ligação é de 50.67e-12 m^3/s, ou seja, 3.04 µl/min. Isso representa uma distribuição de aproximadamente 46% para a câmara e 54% para o canal de ligação em relação à vazão total. Essa distribuição de fluxo confirma a teoria apresentada no item Geometria, onde há um desvio do fluxo do meio de cultura pelo canal que liga as duas entradas. A velocidade máxima nesta geometria ocorre no canal central e atinge o valor de 2.72e-4 m/s (Figura 42).

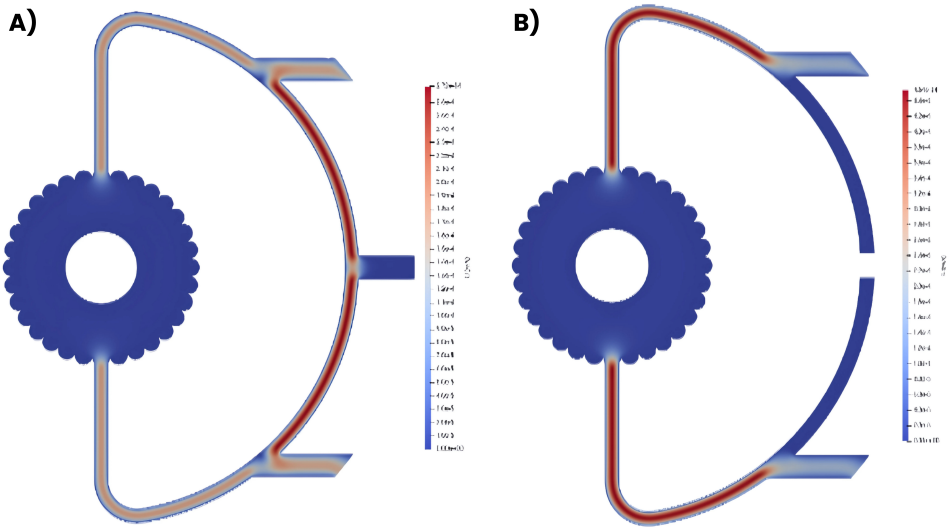


Figure 42 – A. Perfil de velocidades no plano central dos dutos – Geometria original. B. Perfil de velocidades no plano central dos dutos – Geometria alterada. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

Na geometria mostrada na Figura 42 - A, com o bloqueio no canal central, as velocidades são superiores (4.54e-4 m/s versus 2.72e-4 m/s), e todo o fluxo é direcionado para a câmara onde o tecido será posicionado. As figuras subsequentes ilustram o fluxo no plano central da câmara nas direções perpendiculares e paralelas ao fluxo principal, além das linhas de fluxo que demonstram o comportamento do fluido.

Ao comparar as velocidades na entrada da câmara e em seu interior (Figuras 43 e 44), nota-se uma redução de aproximadamente 40 vezes na velocidade máxima. Isso ocorre devido às variações nas áreas da câmara (27e-6 m^2 considerando o tecido) e do canal de alimentação (502.7e-9 m^2).

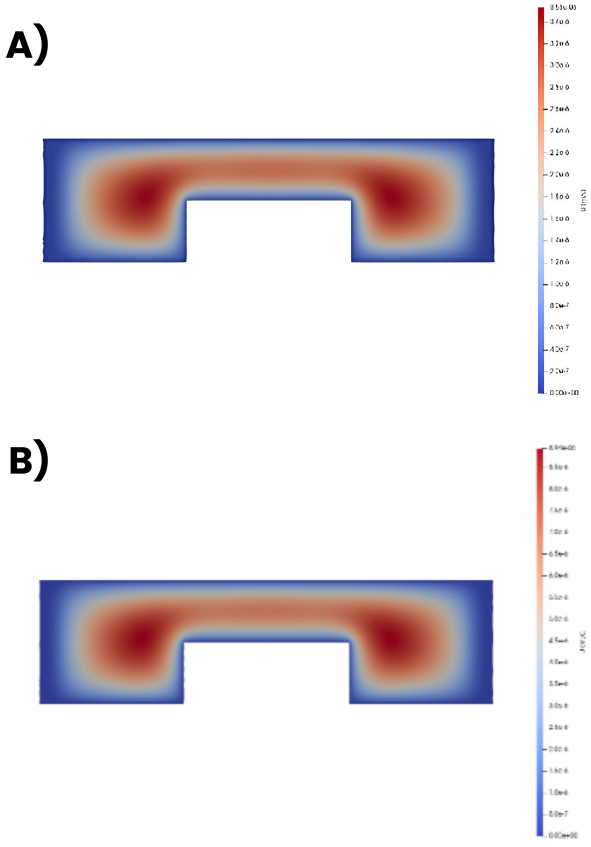


Figure 43 – A. Perfil de velocidades na câmara no plano perpendicular ao fluxo – Geometria original. B. Perfil de velocidades na câmara no plano perpendicular ao fluxo – Geometria alterada. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

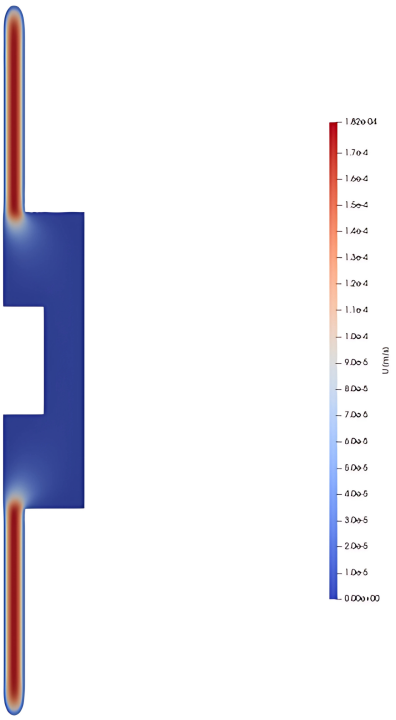


Figure 44 – A. Perfil de velocidades na câmara no plano perpendicular ao fluxo – Geometria original. B. Perfil de velocidades na câmara no plano perpendicular ao fluxo – Geometria alterada. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

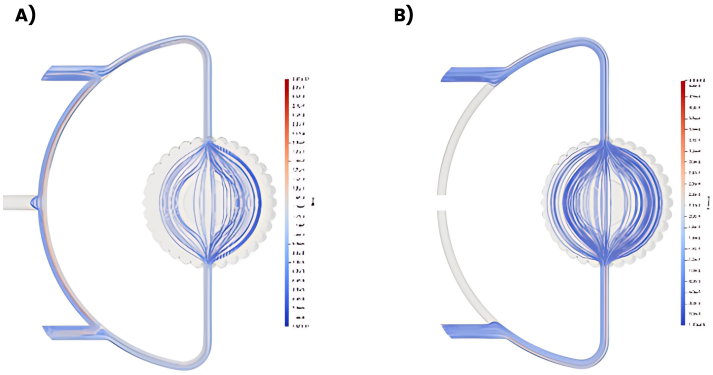


Figure 45 – A. Linhas de fluxo representando a velocidade – Geometria original. B. Linhas de fluxo representando a velocidade – Geometria alterada. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

Os perfis de velocidade nos canais apresentam um comportamento parabólico, e seus perfis de velocidade absoluta se igualam em posições simétricas no modelo, o que indica a ausência de anomalias numéricas no modelo numérico.

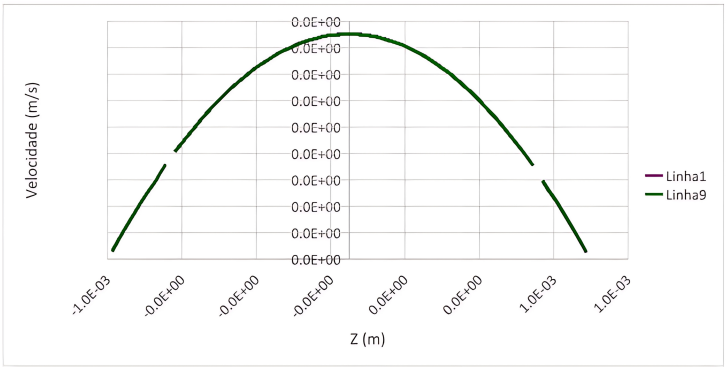


Figure 46 – Velocidade nas conexões - Geometria original. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

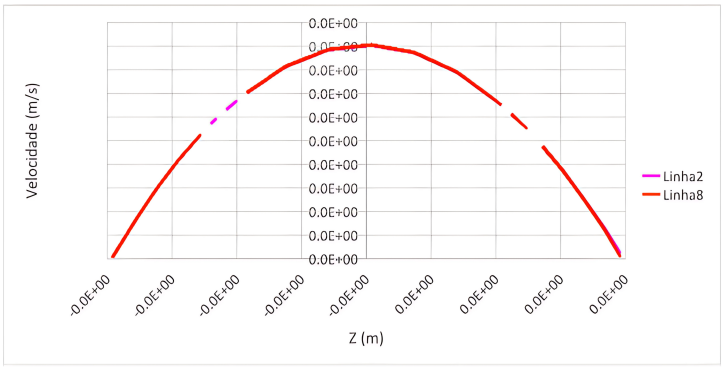


Figure 47 – Velocidade na entrada e saída da câmara - Geometria original. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

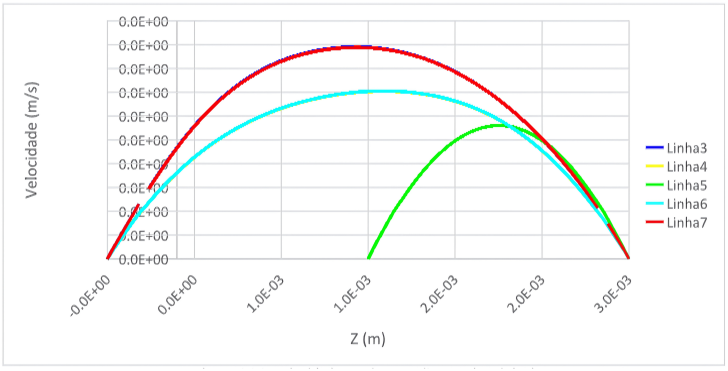


Figure 48 – Velocidade na câmara - Geometria original. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

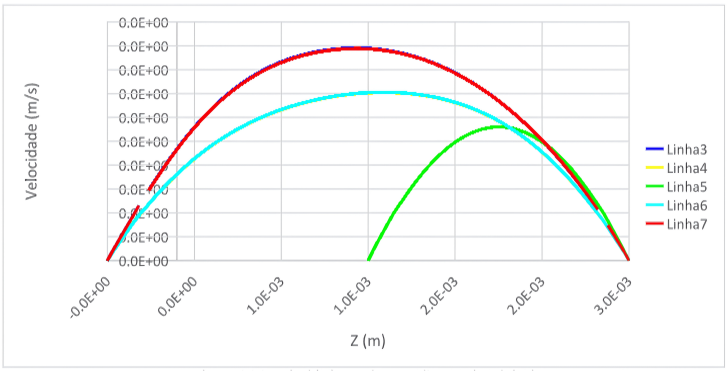


Figure 49 – Velocidade na câmara - Geometria alterada. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

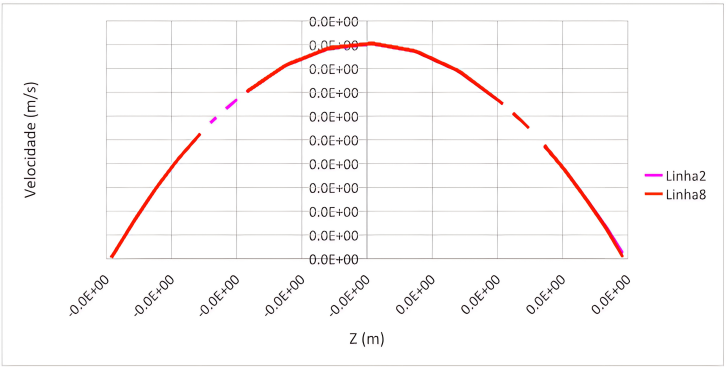


Figure 50 – Velocidade na entrada e saída da câmara - Geometria alterada. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

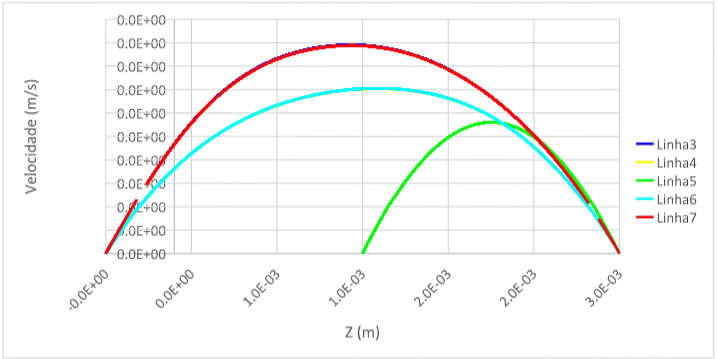


Figure 51 – Velocidade na câmara - Geometria alterada. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

Nesta avaliação, também podemos observar as diferenças causadas pelo bloqueio do canal de ligação. Embora os perfis de distribuição das tensões de cisalhamento na superfície do tecido sejam bastante semelhantes, o valor máximo apresenta uma variação significativa (27.9µPa versus 69.6µPa). Devido ao tamanho consideravelmente maior da câmara onde o tecido está posicionado em relação aos canais de alimentação, é esperado que a velocidade

seja consideravelmente reduzida nessa região, como demonstrado no tópico anterior. Isso resulta em valores relativamente baixos de tensão cisalhante na parede.

Para entender melhor o comportamento das tensões de cisalhamento no tecido, a Figura 4.20 e a Figura 4.21 apresentam os planos e a definição dos ângulos para os gráficos subsequentes. Nos gráficos da Figuras 52, 53 4.22 até a Figura 4.25, é possível notar que os perfis são bastante similares, com a diferença principal sendo nos valores absolutos. Isso indica que não há uma mudança no comportamento, apenas na intensidade do cisalhamento.

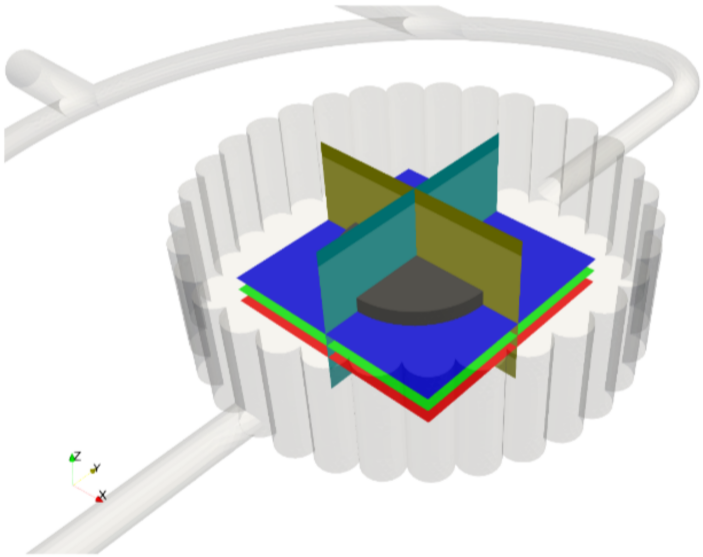


Figure 52 – Definição dos planos para as plotagens de cisalhamento. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

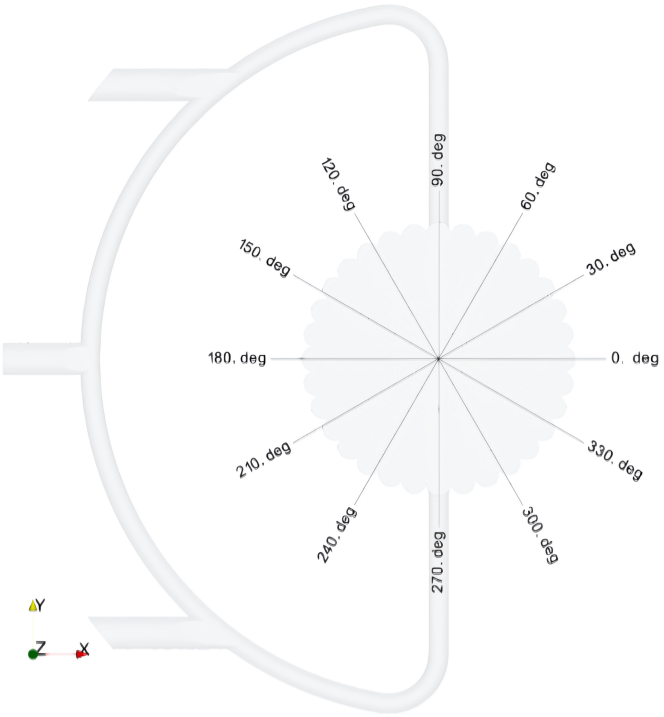


Figure 53 – Definição dos planos para as plotagens de cisalhamento. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

Os valores máximos ocorrem na borda do tecido e diminuem rapidamente em direção ao centro da amostra. Esses valores variam de aproximadamente 20e-6Pa para 6E-6Pa no caso da geometria original e de 55E-6Pa para 15E-6Pa com o bloqueio no canal central. Nos planos em Z, podemos observar um aumento na tensão cisalhante à medida que a cota Z aumenta (Figuras 54, 55, 56, 57, 58, 59). Além disso, é importante destacar que nos pontos alinhados com os canais de entrada e saída, devido à incidência do fluxo de forma perpendicular, as tensões de cisalhamento são inferiores.

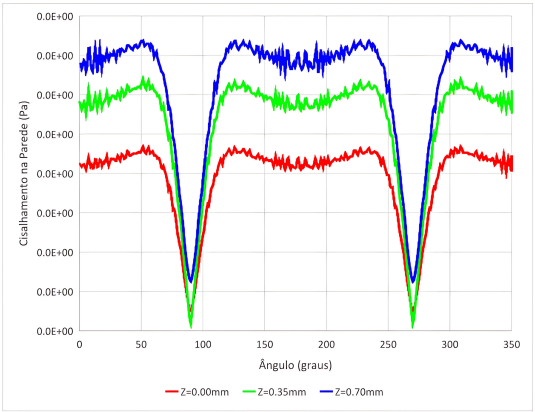


Figure 54 – Cisalhamento na Parede de do Tecido - Plano Z - Geometria Original. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

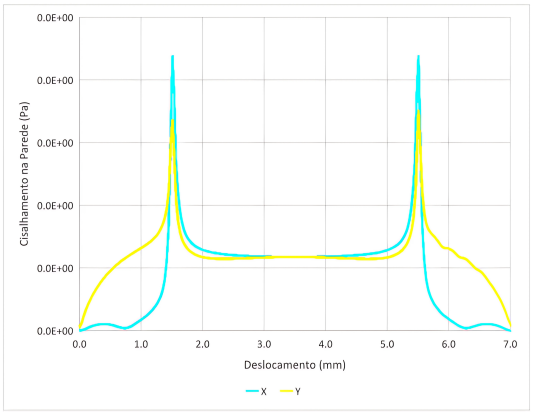


Figure 55 – Cisalhamento na parede do tecido - planos X e Y - Geometria Original. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

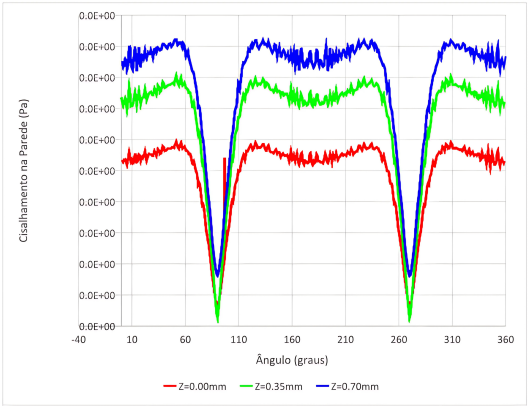


Figure 56 – Cisalhamento na parede do tecido - plano Z - Geometria Original. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

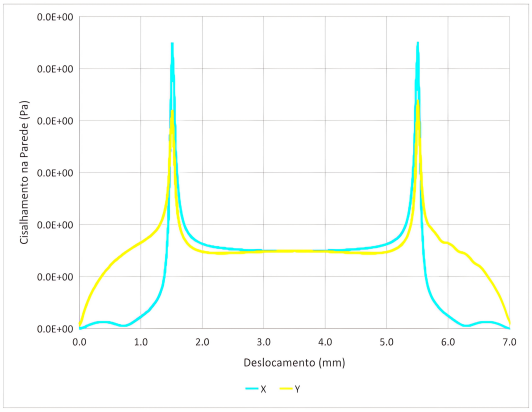


Figure 57 – Cisalhamento na parede do tecido - plano X e Y - Geometria alterada. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

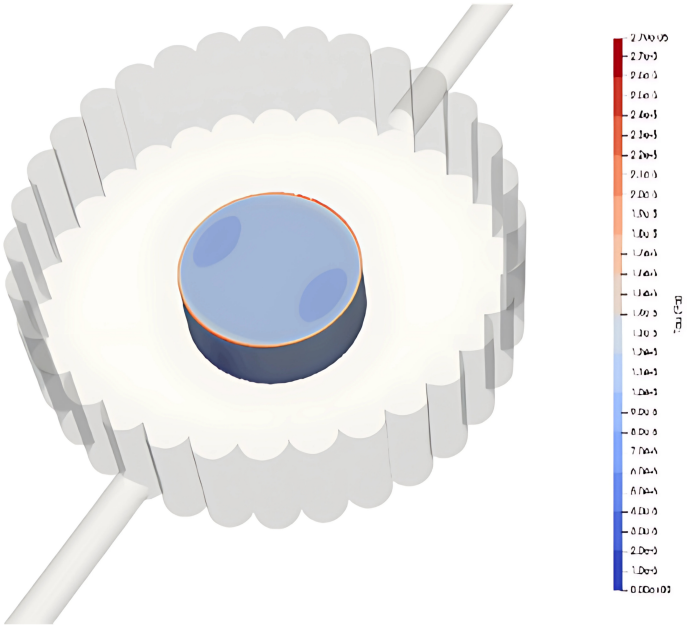


Figure 58 – Tensões de cisalhamento na superfície do tecido - Geometria Original. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

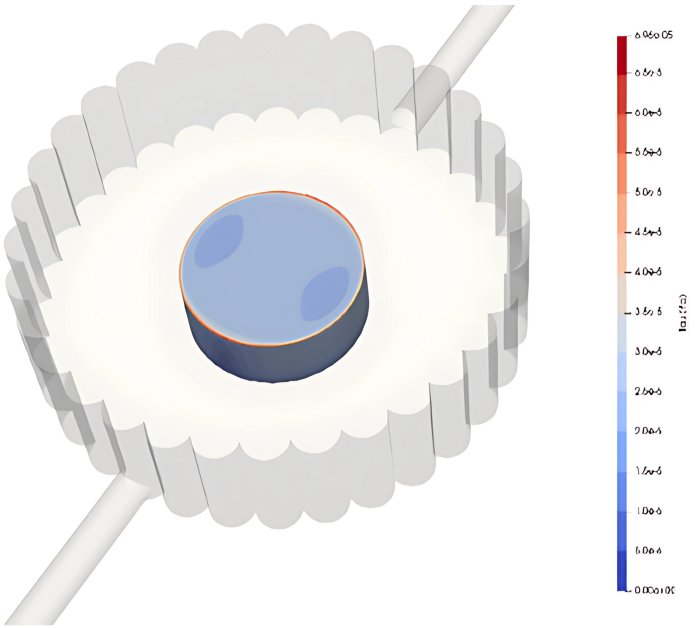


Figure 59 – Tensões de cisalhamento na superfície do tecido - Geometria Original. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

5.2 Análises Estruturais

5.2.1 Aplicação de Pressão de Trabalho

Ao aplicar a pressão máxima da bomba (50kPa), as tensões máximas permanecem em torno de 370kPa, muito abaixo do limite máximo do material e até mesmo do limite elástico de cerca de 40MPa. As deformações máximas estão em torno de 90nm, o que não afeta significativamente o fluxo. Vale ressaltar a força gerada na tampa do chip. Calculando a resultante na direção Z do grupo restrito, obtemos a força que seria aplicada na tampa do chip, a qual tem um valor de 4.55N (Figuras 60, 61). Portanto, o sistema de travamento da tampa deve ser capaz de suportar essa carga.

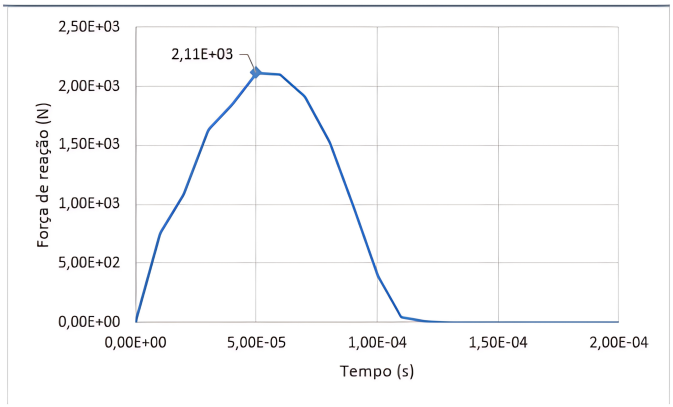


Figure 60 – Gráfico de força de reação vs Tempo. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

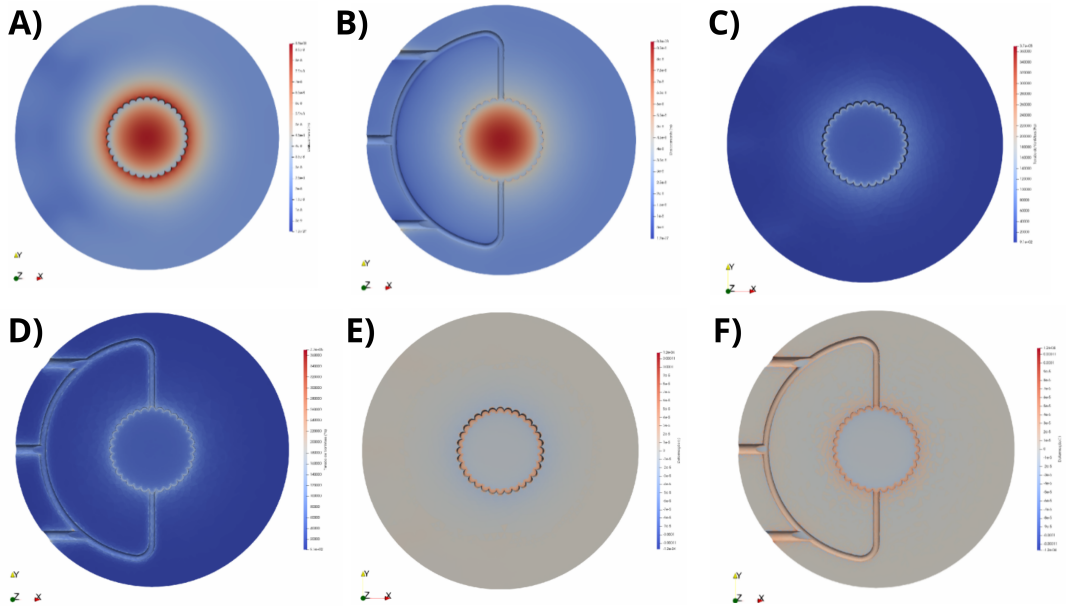


Figure 61 – A. Vista superior da distribuição de deslocamentos. B. Vista em corte da distribuição de deslocamentos z=0. C. Vista superior da distribuição de tensões. D. Vista em corte da distribuição de tensões z=0. E. Vista superior da distribuição de deformações. F. Vista em corte da distribuição de deformações. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

5.2.2 Compressão Vertical

Neste cenário, simulando a aplicação de uma força vertical de 200N, observamos picos de tensão acima de 1.0MPa, principalmente nas arestas da câmara e nos entroncamentos dos dutos (Figura 62). Essas tensões não são suficientes para causar deformações permanentes no corpo, e os deslocamentos durante a aplicação da carga estão na ordem de 1µm.

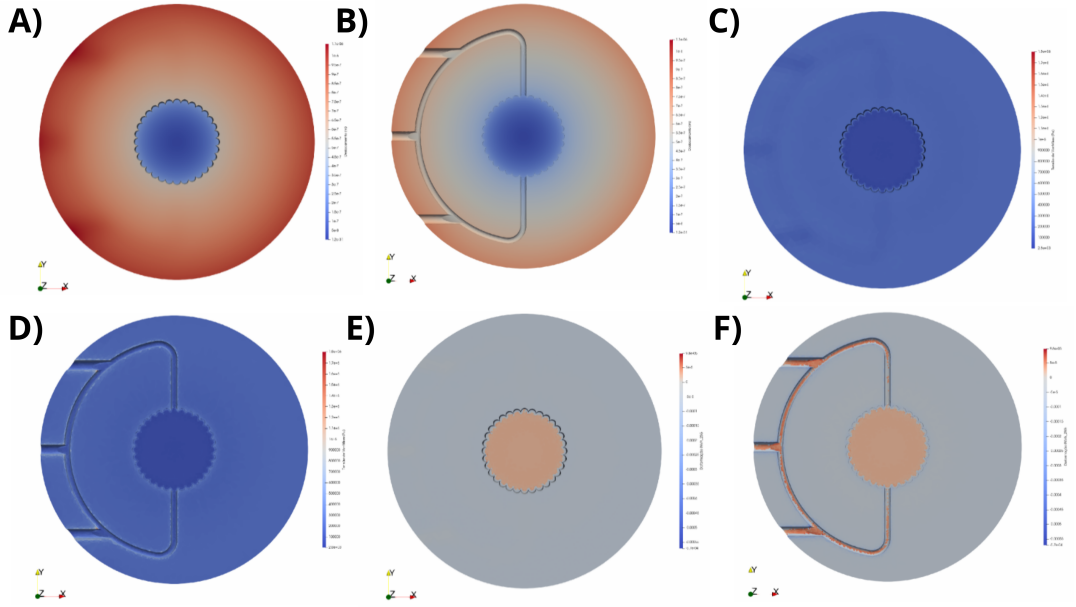


Figure 62 – A. Vista superior da distribuição de deslocamentos. B. Vista em corte da distribuição de deslocamentos (z=0). C. Vista superior da distribuição de tensões. D. Vista em corte da distruibuição de tensões (z=0). E. Vista superior da distribuição de deformações. F.Vista em corte da distribuição de deformações (z=0). Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

5.2.3 Compressão Lateral

Neste cenário, simulando a aplicação de uma força lateral de 200N, notamos picos de tensão acima de 5.0MPa, principalmente nos pontos extremos da fixação. Essas tensões seriam realistas apenas se a fixação do corpo fosse feita por um dispositivo de rigidez infinita. Em uma situação real, essa tensão tende a ser mais baixa, próxima à encontrada na face oposta onde a força é aplicada (Figura 63). No entanto, essas tensões não são suficientes para causar deformações permanentes no corpo, e os deslocamentos durante a aplicação da carga estão na ordem de 15µm.

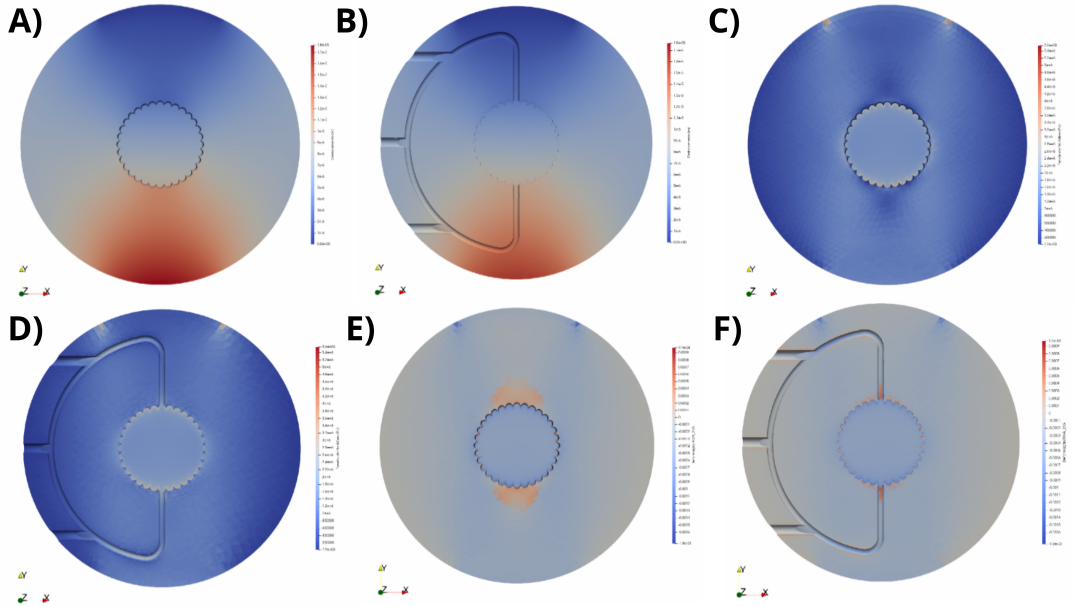


Figure 63 – A. Vista superior da distribuição de deslocamentos. B. Vista em corte da distribuição de deslocamentos (z=0). C. Vista superior da distribuição de tensões. D. Vista em corte da distribuição de tensões (z=0). E. Vista superior da distribuição de deformações. F. Vista em corte da distribuição de deformações (z=0). Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

5.2.4 Queda

Nesta análise dinâmica, para determinar o cenário crítico, é necessário identificar o momento em que a carga no corpo é máxima. Analisando o gráfico de reação versus tempo na Figura 30, observamos que o instante t = 50µs apresenta a maior reação sobre o corpo, com um valor de 2110N. Portanto, as imagens apresentadas refletem esse momento da simulação.

Neste cenário, identificamos tensões mais elevadas do que nos casos anteriores. A tensão máxima está na faixa de 63MPa, muito próxima do limite de ruptura do material. Esse comportamento era esperado, considerando que o material em questão tem pouca capacidade de absorção de energia, com uma deformação máxima de apenas 6% na ruptura. Em consequência, algumas regiões apresentam deformações permanentes, notadamente na região de impacto e em menor escala no duto mais próximo da região de impacto (Figura 64).

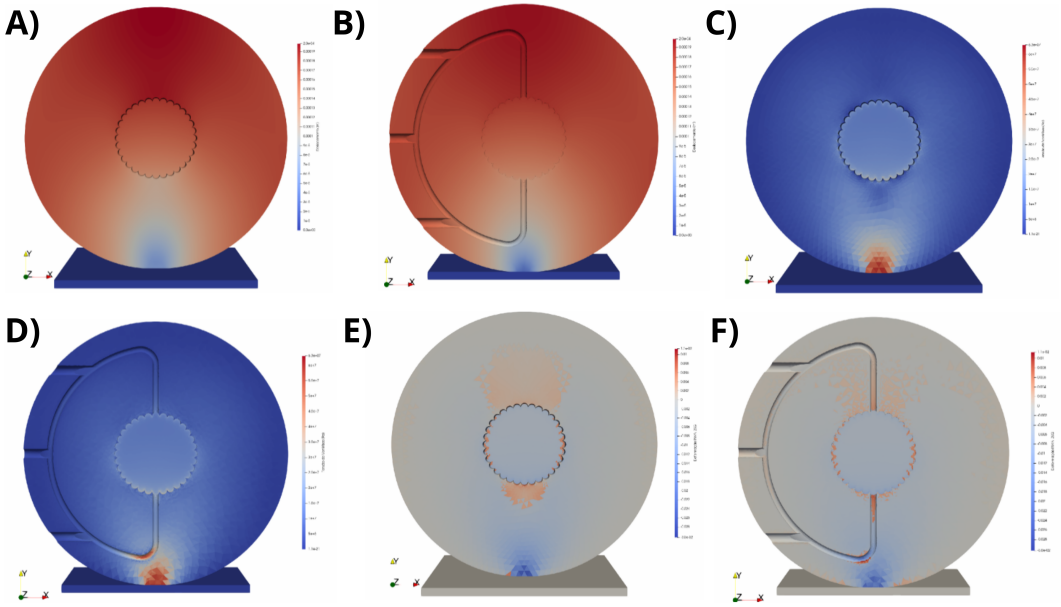


Figure 64 – A. Vista superior da distribuição de deslocamentos - t = 50s. B. Vista em corte da distribuição de deslocamentos (z=0) - t = 50s. C. Vista superior da distribuição de tensões - t = 50s. D. Vista em corte da distribuição de tensões (z= 0) - t = 50s. E.Vista superior da distribuição de deformações - t = 50s. E. Vista em corte de deformações (z=0) - t = 50s. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

5.3 Análise sobre o Resultado da impressão 3D

Após o processo de modelagem, simulação e refinamento estrutural dos modelos do CHIP-Eny, as versões V6 a V10 foram selecionadas para fabricação física. A técnica de escolha foi a impressão 3D com resinas fotopolimerizáveis biocompatíveis, adequada para aplicações laboratoriais e validação pré-biológica. Cada versão foi fabricada com base em suas especificidades geométricas e estruturais, utilizando diferentes impressoras e protocolos de pós-processamento.

5.3.1 Versão V6

A impressão foi realizada utilizando a tecnologia SLA com a impressora Form 3+ (FormLabs®) e resina Clear. Os chips foram impressos em lotes de três unidades, com tempo médio de impressão de 4 horas (Figura 65). O pós-processamento incluiu lavagem com álcool isopropílico por 20 minutos em sistema automatizado (Form Wash) e secagem dos canais com nitrogênio. A cura final foi realizada por 15 minutos a 35°C com luz UV (Form Cure).



Figure 65 – Chip-Eny versão 6 impressa. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

5.3.2 Versão 7

Foram utilizados a impressora Anycubic Photon Mono X 6Ks® e a resina Prizma Bio Ortho IBT. Após a impressão, as peças foram lavadas com álcool 70% e submetidas à limpeza em lavadora com álcool isopropílico, seguida de cura UV por 5 minutos em cada lado. Os canais foram lavados manualmente com auxílio de seringa para garantir a remoção completa da resina não polimerizada (Figura 66).

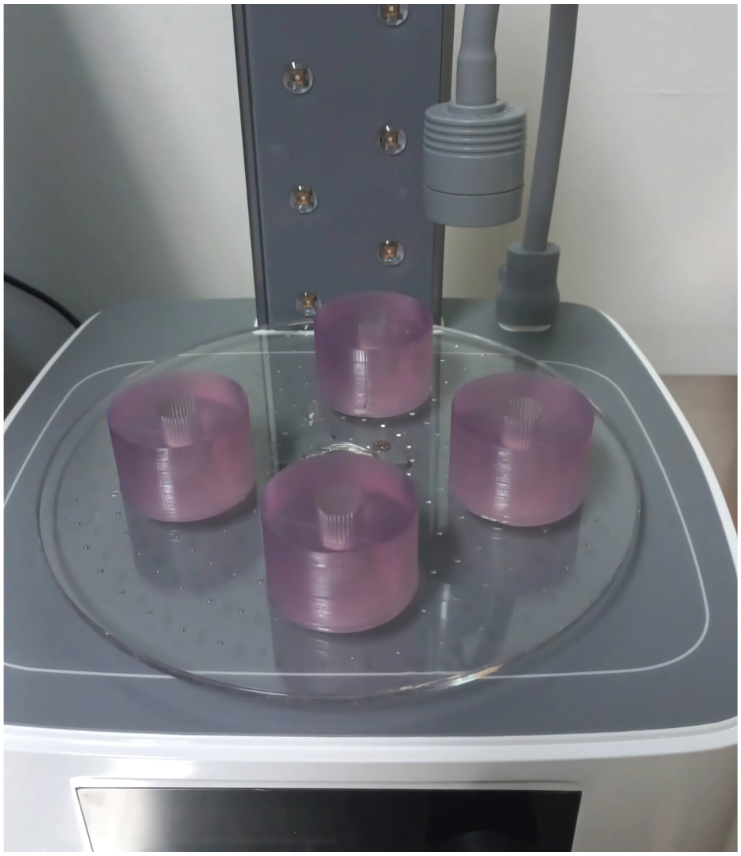


Figure 66 – Chip-Eny versão 7 impressa. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

5.3.3 Versão 8

Esta versão foi impressa na impressora Anycubic Photon S® com resina provisória Yller®. A impressão durou aproximadamente 18 horas, devido à complexidade do modelo e exigência de alta precisão. O pós-processamento incluiu lavagem com álcool isopropílico 99%, secagem ao ar, e dupla cura UV de 40 minutos cada, garantindo total endurecimento e funcionalidade estrutural (Figura 67).

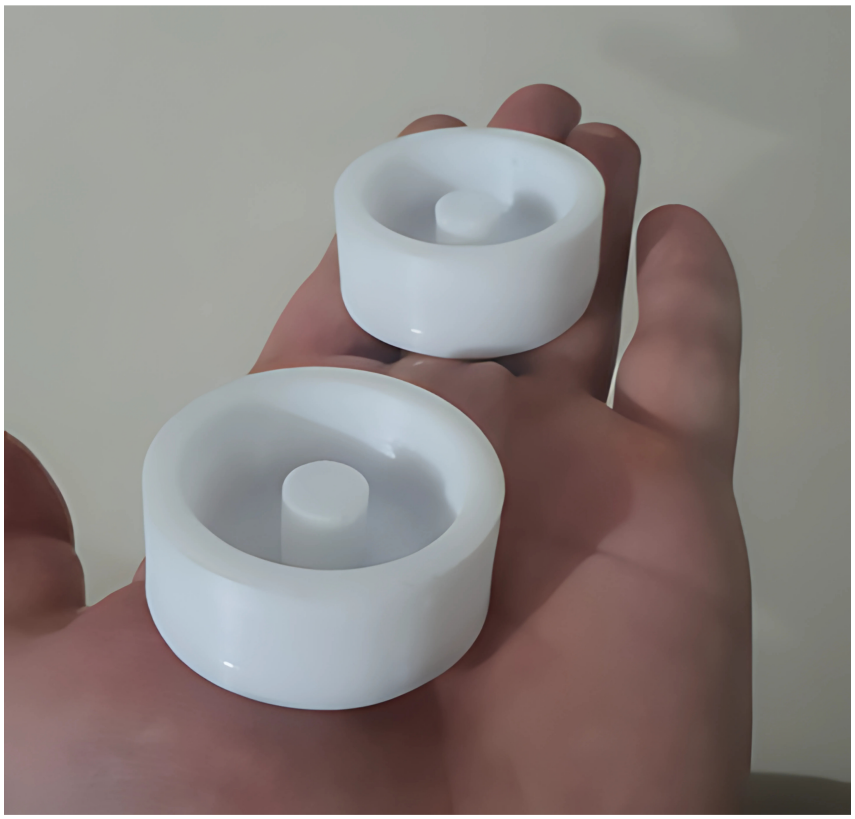


Figure 67 – Chip-Eny versão 8 impressa. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

5.3.4 Versão V9

Impressa novamente com a Anycubic Photon Mono X 6Ks® e resina Prizma Bio Ortho IBT – LCD Clear®, esta versão passou por etapas idênticas de lavagem e cura à versão V7. Após o processamento, foi fixado um fundo de vidro com cola biocompatível, permitindo transparência para microscopia e observação dos canais internos durante ensaios biológicos (Figura 68).

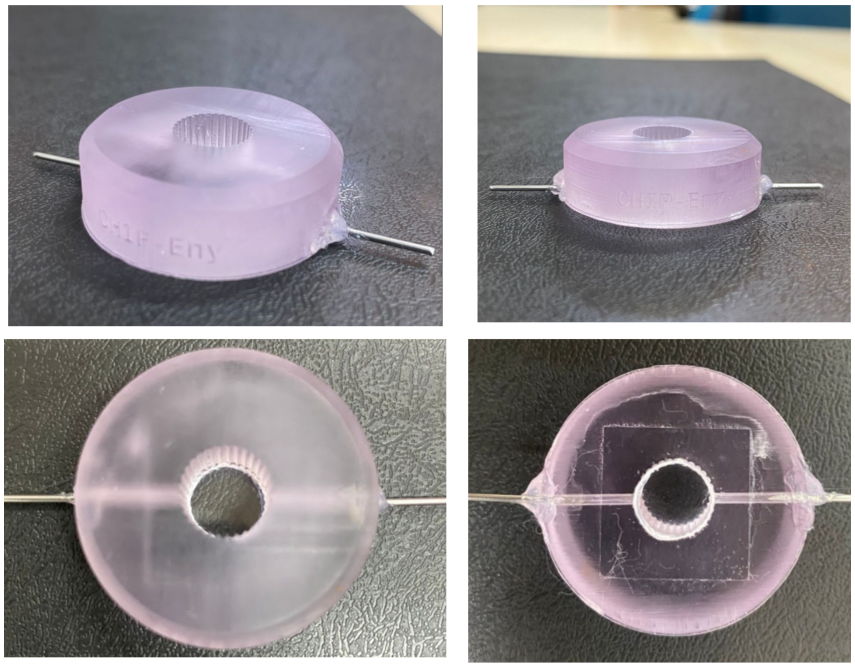


Figure 68 – Chip-Eny versão 9 impressa. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

5.3.5 Versão 10

A impressão foi realizada com a impressora Form 3 (FormLabs®) e resina Clear Resin V4.0®, utilizando configuração otimizada no software PreForm. As peças foram curadas a 60°C por 60 minutos e apresentaram excelente acabamento e transparência. A lamínula de vidro foi fixada com resina epóxi de cura lenta, garantindo vedação e estabilidade para futuras aplicações em sistemas modulares e ópticos.

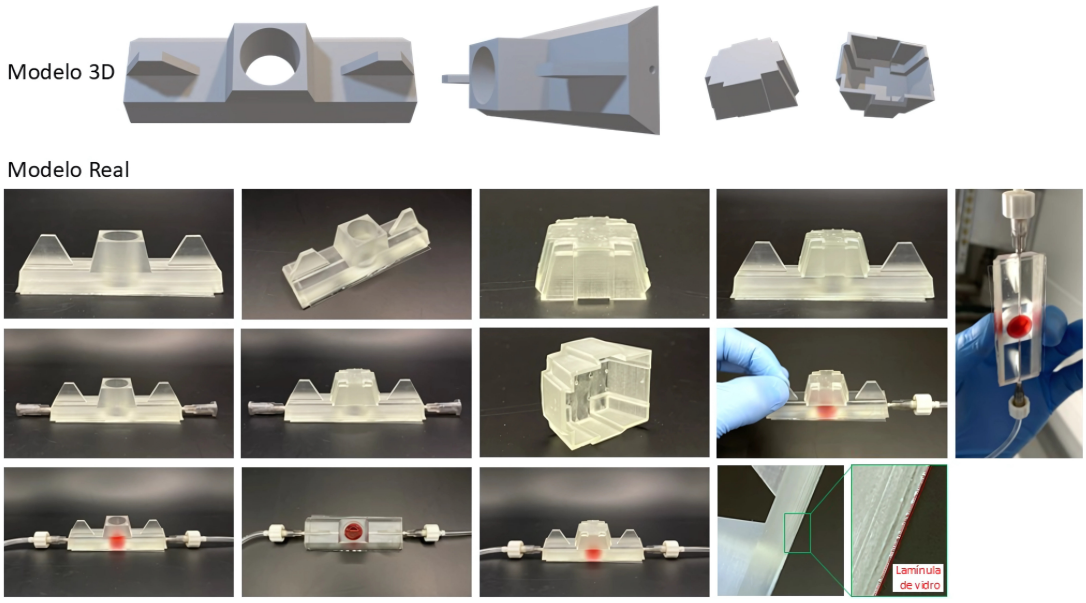


Figure 69 – Chip-Eny versão 10 impressa. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

Os resultados demonstram que a fabricação dos dispositivos por impressão 3D foi bem-sucedida, apresentando alta fidelidade geométrica em relação ao modelo CAD, boa integridade estrutural e vedação confiável. As versões V6 a V10 atenderam aos critérios de qualidade exigidos para experimentação *in vitro*, oferecendo bases sólidas para validação funcional e aplicações biomédicas futuras. Todavia, as versões utilizadas nos testes biológicos e utilizados no depósito da patente são as versões 9 e 10.

6 Estado da Arte sobre Organs-on-a-chip: Uma Revisão Sistemática

O artigo intitulado "State-of-the-Art Organ-on-Chip Models and Designs for Medical Applications: A Systematic Review", aceito para publicação na revista Biomimetics da MDPI (2025), apresenta uma revisão sistemática abrangente sobre os dispositivos Organ-on-a-Chip (OoC) disponíveis na literatura científica, com foco em suas arquiteturas, metodologias de fabricação e aplicações biomédicas.

A revisão, registrada na plataforma PROSPERO (CRD42022352569) e conduzida segundo as diretrizes PRISMA, selecionou 18 estudos relevantes a partir de um universo inicial de 9.790 publicações. Os critérios de inclusão priorizaram modelos baseados em tecidos humanos, empregando células primárias ou de linhagem humana. O estudo investigou criticamente aspectos como estrutura, escala, estratégias de cultivo celular e técnicas de microfabricação dos modelos OoC, destacando os avanços recentes e perspectivas futuras.

Ao mapear as principais lacunas tecnológicas e metodológicas no campo, esse artigo oferece suporte teórico e técnico direto para o desenvolvimento do protótipo do CHIP-Eny, servindo como base científica para a escolha dos parâmetros estruturais, microfluídicos e funcionais adotados neste trabalho.

biomimetics

MDPI

Article

State-of-the-Art Organ-on-Chip Models and Designs for Medical Applications: A Systematic Review

Gustavo Adolfo Marcelino de Almeida Nunes [1,*,†], Ana Karoline Almeida da Silva [2], Rafael Mendes Faria [1,2], Klériston Silva Santos [1,2], Arthur da Costa Aguiar [1], Lindemberg Barreto Mota da Costa [3], Glécia Virgolino da Silva Luz [3], Marcella Lemos Brettas Carneiro [3], Mário Fabrício Fleury Rosa [3], Graziella Anselmo Joanitti [3], Karoany Maria Ibiapina [4], Ana Karen Gonçalves de Barros Gomes [4], Adson Ferreira da Rocha [3] and Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa [1,3,5,†]

1 Postgraduate Programme in Mechatronic Systems, Department of Mechanical Engineering, Campus Darcy Ribeiro, University of Brasilia, Brasilia 70910-900, DF, Brazil; rafaelmendes@iftm.edu.br (R.M.F.); kleristonsantos@iftm.edu.br (K.S.S.); arthuraguiar.eng@gmail.com (A.d.C.A.); rodrigues.suelia@gmail.com (S.d.S.R.F.R.)
2 Department of Electrical Engineering, Federal Institute of Education, Science and Technology of Triângulo Mineiro, Paracatu 38603-402, MG, Brazil; anakaroline.alms@gmail.com
3 Postgraduate Programme in Biomedical Engineering, Department of Eletronic Engineering, Faculty of Science and Engineering Technologies (FCTE), University of Brasilia, Gama 72444-240, DF, Brazil; bergbmota1515@gmail.com (L.B.M.d.C.); gleciavs@gmail.com (G.V.d.S.L.); marbretas@gmail.com (M.L.B.C.); mariorosafleury@gmail.com (M.F.F.R.); gjoanitti@gmail.com (G.A.J.); email (A.F.d.R.)
4 Research and Innovation Center in Organ-on-a-Chip at the University of Brasilia, University of Brasilia, Brasilia 70910-900, DF, Brazil; karoanymaria@gmail.com (K.M.I.); akarengb23@gmail.com (A.K.G.d.B.G.)
5 Master of Engineering (M.Eng.) Program, Meinig School of Biomedical Engineering, Cornell University, Ithaca, NY 14853, USA
* Correspondence: gusnunes@gmail.com
† These authors contributed equally to this work.

Abstract

Organ-on-a-chip (OoC) devices simulate human organs within a microenvironment, potentially surpassing traditional preclinical methods and paving the way for innovative treatments. A thorough understanding of the current state of OoC design enables the development of more precise and relevant models that replicate not only the structure of organs but also their intricate cellular interactions and responses to external stimuli. This knowledge facilitates the optimization of biomimetic materials and allows for the real-time simulation of physiological microenvironments. By keeping abreast of new microfabrication techniques, we can explore opportunities to create customized and highly functional OoCs. Objective: To provide a comprehensive overview of microphysiological platform designs. Methods: This systematic review was registered in PROSPERO under the number CRD42022352569. We adhered to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines. The eligibility criteria included studies utilizing human tissue, either primary or secondary lineage cells. Results: A total of 9.790 papers were retrieved from the Scopus, Embase, IEEE and Web of Science databases. After removing duplicates and applying a 10-year publication filter, 3.150 articles were screened by title and abstract. Full-text analyses were then performed. Eighteen studies met the eligibility criteria and were included in this systematic review. In this review, we examine the principles of OoC design, focusing on structure, dimensions, cell culturing options and manufacturing techniques. We also examine recent advances and future prospects in the field. Conclusions: Microphysiological devices in health research can facilitate drug discovery and improve our understanding of human physiology. They contribute to more ethical research by reducing the number of animals used in experiments.

check for updates

Academic Editor:

Received: 14 May 2025
Revised: 2 July 2025
Accepted: 14 July 2025
Published:

Citation: Nunes, G.A.M.d.A.; da Silva, A.K.A.; Faria, R.M.; Santos, K.S.; Aguiar, A.d.C.; Barreto Mota da Costa, L.; Luz, G.V.d.S.; Carneiro, M.L.B.; Rosa, M.F.F.; Joanitti, G.A.; et al. State-of-the-Art Organ-on-Chip Models and Designs for Medical Applications: A Systematic Review. *Biomimetics* **2025**, *1*, 0. https://doi.org/

Copyright: © 2025 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Keywords: Organ-on-a-Chip; microfluidics; microphysiological systems; 3D bioprinting; Patient-Specific Models; cell microenvironment; translational medicine

1. Introduction

Organ-on-a-chip (OoC) devices play a fundamental role in the field of biomedical engineering, revolutionizing the way we conduct assays and tests related to medical devices and pharmacological studies [1–3]. Their importance lies in their ability to accurately replicate the physiological microenvironments of human organs on microscopic scales [4]. This allows for more accurate preclinical assays than traditional methods, such as 2D cell cultures or animal studies, which often do not fully represent the complexity of the human body's responses to various treatments [2–5].

The use of OoCs can help minimize the time in the biomedical device development process and shorten the time to reach the Technology *Readiness* Level (TRL) [6]. This is because these devices provide a more relevant and accurate testing environment, allowing researchers to evaluate the efficacy and safety of medical devices at earlier stages of development [2]. As a result, new biomedical devices can be validated and optimized more efficiently, accelerating the transition to later stages of development and ultimately regulatory approval [4,7]. The ability to test medical devices in an OoC reduces the reliance on animal testing while adhering to ethical principles and strict regulations, leading to more responsible and sustainable biomedical engineering research and accelerating progress in TRLs.

Microphysiological systems are microscale models of human organs and tissues that reproduce their 3D properties and offer greater precision than conventional methods [8–10]. They focus on reproducing the mechanical properties of tissue and the extracellular matrix (ECM), which are essential for functionality. Microfluidics enables the creation of anatomical structures and specific organ conditions, while advances in microfabrication allow the miniaturization and integration of components such as pumps and valves. This creates more precise and physiologically relevant environments for cells, improving disease research and treatment development [9,10].

When developing these devices, it is important to take into account physical and biological factors in order to simulate realistic physiological and pathological conditions [10]. This includes biocompatibility, analysis of mechanical stresses and deformations, cell types, growth factors, cytokines and drug risks. Microfabrication plays a critical role in creating models that accurately reflect the unique characteristics of different tissues, such as size, shape, cell density and fluid flow patterns, and ensure consistency with in vivo conditions [10,11].

When creating a customized OoC platform, researchers can adjust key parameters to achieve specific study objectives. These include the selection of appropriate materials, the use of biomaterials that support cell growth and differentiation, the integration of sensors to monitor cellular parameters in real time and the ability to apply controlled mechanical forces to simulate specific physiological conditions. Rigorous validation and replication of an OoC model is an essential step to ensure the reliability and biological relevance of these tissue emulator systems [8,9,12,13]. After more than 10 years of development, OoC technology is still reaching its limits in terms of application, scalability and user-friendliness. It is estimated that the use of OoCs can reduce research, development and innovation (RDI) costs by 10–30 and is therefore seen as a promising health innovation [14].

In this systematic review, we address the design principles of OoC systems, focusing on the anatomy and physiology of organs. We examine the fabrication techniques and

biomaterials commonly used to fabricate these microscale systems. We then present an analysis of recent advances in this rapidly evolving field. Our aim is to provide a comprehensive overview of microphysiological platform designs and how these advances have positively impacted preclinical research and drug discovery for human disease. The future perspectives presented in this review also emphasize the ongoing potential of biomedical engineering to further advance the development of these innovative systems for the benefit of human health. Furthermore, this work seeks to contribute meaningful insights to advance both the development and practical implementation of microfluidic devices.

2. Materials and Methods

2.1. Protocol and Registration

This systematic review has been registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under the number CRD42022352569 [15]. We followed the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines for this review [16].

2.2. Inclusion Criteria

The inclusion criteria for this systematic review followed the PICOS (Population, Intervention, Comparison, Outcome) approach of [17]. The selected studies were concerned with the development (population) of organ-on-a-chip (OoC) models (intervention) over the last 10 years (outcome). All tests should have been performed with human tissue or primary or secondary cell lines.

2.3. Exclusion Criteria

We excluded studies from this review that did not meet the inclusion criteria based on the PICO approach. In particular, studies using 2D cell cultures or cultures that did not use microfluidic platforms, assays using animal donors, and in silico assays were only included if they were related to the development of the OoC platform.

2.4. Search Strategy and Information Sources

A comprehensive literature search was carried out in the Scopus, Embase, IEEE and Web of Science databases. A total of 2491 references were initially identified—Scopus (n = 17), Embase (n = 1), IEEE (n = 2471) and Web of Science (n = 2). After removing duplicates and applying a 10-year publication date filter, 1388 unique articles were selected for screening based on titles and abstracts. This process was performed in pairs using Rayyan software, following the predefined inclusion and exclusion criteria. In the second phase, the full texts were analyzed independently in pairs using a standardized data extraction form. Discrepancies were clarified by consulting a third reviewer. This procedure served to minimize bias and ensure the consistency of the selection process.

Relevant data extraction from each study was organized in a predefined table describing key points related to the characteristics of the intervention of interest, including the replicated organ or tissue model, microfabrication methodology, 3D printing materials and variables of interest related to the dimensions of the medical device.

2.5. Bias Risks and Quality in Individual Studies

Due to the heterogeneity of the interventions evaluated, it was not possible to perform a meta-analysis of all outcome data. Therefore, we analyzed the methodological quality of the studies using the Cochrane Collaboration's RoB 2 tool adapted by the authors. We performed the assessments in duplicate and individually. A third author mediated in cases of disagreement [18].

We adapted an available version of the RoB 2 tool to create 13 domains for assessing the methodological quality of OoC studies. These domains cover various aspects, including target and hypothesis definition, objective and unbiased references, comparison with existing platform models, pressure methods and criteria, validation experiments, submission to ethics committee, microfluidic analysis, conflicts of interest, analysis of experiments to avoid bias, reproducible and standardized data, confounding factors, repetition of experiments to increase reliability and solutions or improvements that should be made.

These domains can be used to assess the risk of bias in OoC studies and determine the overall quality of the study. By carefully assessing each domain, it was possible to decide whether the risk of bias in each study was low or high.

Responses marked "LOW" indicate that sufficient evidence or appropriate measures were in place to minimize the risk of bias, suggesting that the results of the study are likely to be reliable. The term "NO INFORMATION" was used when there was insufficient data to assess the risk of bias, indicating that additional information is needed for an adequate assessment. The classification "CRITICAL" means that there is a high risk of bias that could significantly affect the validity of the study results. Similarly, studies classified as "HIGH" have a significant risk of bias and require careful interpretation of the results due to significant methodological limitations. The classification "UNCLEAR" was applied when the available data were insufficient or ambiguous so that a final judgment on the risk of bias was not possible.

The reviewers' ratings were quantified and used to classify the studies according to the percentage of "YES" responses to the assessment criteria. Studies with ≥70% "YES" responses were classified as *high quality*, those with 50–69% as *medium quality* and studies with <50% "YES" responses as *low quality*.

3. Results

In a bibliometric review carried out in January 2023 (see Figure 1), four word groups were found with a minimum coincidence of 20 times. The results are linked to the topic of this review; the colored lines show the connections between the terms.

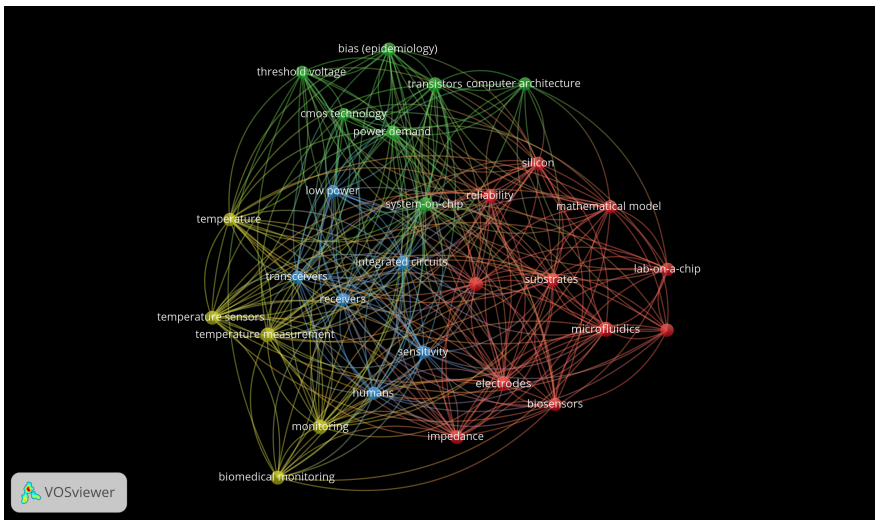


Figure 1. Bibliometric analysis: Word map—The bibliometric analysis was carried out with the program VOSviewer Version 1.6.17 on 1.276 works that contained the search terms ("Organ on a chip" OR "Lab-on-a-chip device" OR "Lab on a chip" OR "Body on a chip" OR "Three Dimensional Cell Culture" AND "Patient-Specific Modeling" OR "Cellular Microenviroment" OR "Computer Simulation"AND "Bioprinting" OR "Computer Aided Design" OR "Equipment Design" AND "Biomedical Technology") in the title or keywords on 24 July 2023. The analysis was conducted using a minimum coincidence of terms of 20 times and binary counting.

The aim of this systematic review was to analyze recent advances in the architecture, design and manufacturing methods of OoC devices over the last 10 years. As shown in the PRISMA flow diagram (Figure 2), a total of 9.790 articles were retrieved from the following electronic databases up to 1 June 2025: Scopus (n = 23), Embase (n = 647), IEEE (n = 2728), CINAHL/EBSCO (n = 6.382) and Web of Science (n = 05). After removing duplicates and applying a 10-year publication filter, 3.150 articles remained, which were screened independently by three pairs of authors using predefined eligibility criteria. After full-text analysis, 18 studies were selected for this review.

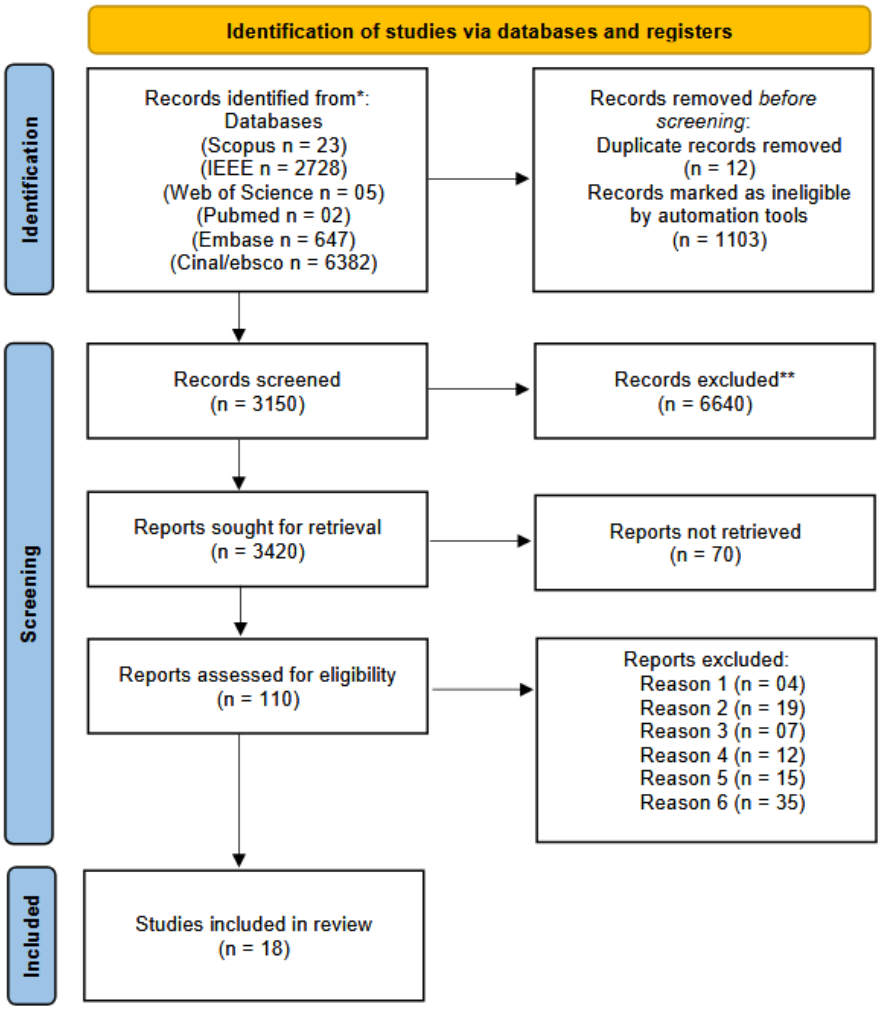


Figure 2. Flow diagram of literature search and selection criteria adapted from PRISMA [18]. Source: authors.

The analysis of the included studies revealed diverse yet complementary approaches in advancing OoC technologies. The study "Design Automation for Organs-on-Chip" proposed a computational methodology for automating the design of multiorgan systems based on physiological parameters such as tissue mass ratios and perfusion rates, enhancing standardization and predictive accuracy. Similarly, "Automated Design for Multiorgan-on-Chip Geometries" introduced a parametric workflow for generating physiologically relevant microfluidic layouts, enabling the reproducible fabrication of integrated organ systems.

Table 1. Summary of available quantitative parameters reported in selected studies. Only articles that explicitly presented measurable data (e.g., droplet size, flow rate, shear stress) are included. "*Not reported*" indicates that the information was not available in the original publication, reflecting the heterogeneity and incomplete reporting in the field.

Study	Device Type	Droplet Diameter (µm)	Flow Rate (µL/s)	Cell Type	Shear Stress (dyn/cm²)	Culture Duration (h)
Lee & Hong, 2015	Droplet generator chip	200–240	≈0.0375	Blood cells	*Not reported*	*Not reported*
Yeh et al., 2019	3D migration chip	*Not reported*	*Not reported*	HeLa-GFP	Variable (IL-6-induced)	*Not reported*
Ko et al., 2020	Blood–air barrier chip	*Not reported*	Simulated (pulsatile)	A549 + HUVEC	Pulsatile flow	24
Ma et al., 2021	Shear stress microchip	*Not reported*	Controlled	Endothelial	Present	24
Roy et al., 2015	3D microfluidic biochip	*Not reported*	*Not reported*	Not specified	*Not reported*	*Not reported*

In the experimental domain, "Innovative Stamp-Structured OoC Platform for Vascularized Tumor and Colon Models" developed a modular OoC device incorporating human cells (HUVECs, fibroblasts, A549 and Caco-2), successfully modeling vascularized tumor and intestinal barriers. The platform was validated with chemotherapeutics (doxorubicin and capecitabine), demonstrating its applicability in drug screening. Likewise, "3D-microprinted PDMS-based microfluidic vessels for Organ-on-a-Chip Applications" presented a novel method for fabricating PDMS microvessels via 3D printing. The system supported the viability of MDA-MB-231 cells and enabled tunable control of microenvironmental permeability, offering a viable approach for vascular modeling. Finally, "Assessing the Propagation of Magnetic Nanoparticles in a Microfluidic Channel and Their Behavior at the Suspension–Hydrogel Interface for On-Chip Modeling of Organs and Tissues" examined nanoparticle diffusion across hydrogel interfaces within microfluidic channels that simulate tissue environments. The study demonstrated the feasibility of using such systems for evaluating magnetically guided drug delivery strategies in OoC platforms.

The search for innovation in microfluidic devices has increased, driven by the need for more effective approaches to biomedical studies. In this systematic review, we highlight several studies that show significant advances in this field. However, the eligibility criteria can be found in the PROSPERO protocol. Few studies provided all the required information, and even those that did had limitations regarding the details of the device architecture, such as dimensions, radius and other relevant variables necessary for study replication.

Notable contributions include Roy et al. (2015), who optimized 3D design for biochips with encouraging results indicating the efficiency of 3D design. The study explores the possibilities offered by three-dimensional microfluidic devices, presenting three different architectures and highlighting the individual advantages of each approach over traditional two-dimensional layouts. Additionally, promising results are reported, including reduced contamination and improved overall routing performance when three-dimensional designs are employed. Although promising architectural advantages were reported, the study lacked quantitative metrics to support performance claims, such as flow rate consistency or fabrication precision [19].

Lee and Hong (2015) developed a microfluidic chip to generate emulsion droplets, which proved to be effective in encapsulating cells. When investigating the formation process of monodisperse emulsion droplets, successful results were obtained with diameters ranging from 200 µm to 240 µm. The flow rate of the liquid decreased over time and stabilized at around 0.0375 µL/s. It was also observed that the vacuum module used stopped propelling liquids after 170 s. In addition, the ability of the microfluidic platform to encapsulate blood cells and other cells is remarkable, even given the high viscosity of mouse blood. The droplet size can be controlled by adjusting the height of the liquid in the input columns [20].

An evaluation of the effects of drugs and metabolites on HepG2 cells was proposed by Kato et al. (2015). They used the "body on a chip" device, which allows the integration of multiple organs on a single chip and closed circulation of the medium to study the interactions between organs and the effects of substances. The study proposed a simplified fabrication method for the device using 3D printing materials such as PDMS and photosensitive resin through a DMD-based lithography technique and process optimization [21]. Pharmacokinetics were also investigated in the study by [22], using a HepG2 liver model and A549 as the target model. The microfluidic device was fabricated by photolithography using PDMS as the material.

Another notable advance in the studies examined the migration of HeLa-GFP cells in a 3D environment in response to IL-6 at different concentrations. The chip, made with PDMS layers, examined cell movement and speed at different IL-6 concentrations. Higher concentrations accelerated cell migration, while lower concentrations reduced it. This microfluidic chip enabled effective visualization and quantification of cell movement in an in vitro 3D environment [23].

Surface micromachining to produce a miniaturized microseparator showed promising results in chemical and biological analyses by Hipolito et al. (2016). In an investigation of lab-on-a-chip manufacturing, initial tests were conducted with a prototype produced by additive manufacturing. Dimensional evaluations and practical applications were performed, demonstrating unimpeded fluid transport in the device's channels. It was found that the geometry needed to be adjusted to avoid solution setbacks. This led to a new geometry proposal that reduced the volume of the prototype by 68%. In addition, a cost comparison showed the advantage of additive manufacturing in the production [24].

The economic viability and the need for adjustments to the geometry have been well demonstrated. The microfluidic platform developed by Poorreza et al. (2013) demonstrated its ability to generate monodisperse emulsion droplets with controlled size. The flow rate and applied pressure were critical factors for the formation of these droplets. Analysis of the captured images revealed average diameters ranging from 200 µm to 240 µm. In addition, it is important to note that the platform successfully encapsulated blood cells and other cells, highlighting its potential for applications such as microencapsulation, small-scale chemical reactions and cell and particle analysis [25].

Another study investigated the intricacies of microfluidic channels with circular cross-sectional areas. They developed a MATLAB code to analyze the flow rates, taking into account variables such as channel dimensions and geometries. Using the Hardy-Cross method, they calculated the pressure losses in the system. The study assumed laminar, stable and incompressible channel geometries and investigated various configurations, including bifurcated and tree-shaped channels. Although details on flow patterns, optimal rates and uniformity were lacking, the analysis considered the geometry of the channels in terms of length, diameter and width. Using iterative methods, they investigated 2D channel networks, taking into account viscous and turbulent effects that lead to pressure losses. Their results indicate a quadratic relationship between the flow rate (Q), diameter and channel length, which was elucidated by both iterative analysis and the Hardy-Cross method [26].

An investigation was performed between endothelial and epithelial cells in a blood–air barrier under biomimetic pulsatile flow. They used human basal adenocarcinomatous alveolar epithelial cells (DsRed-A549) and human umbilical vein endothelial cells (HUVECs). The device was fabricated from PDMS using conventional soft lithography. The research investigated the frequency and magnitude of pneumatic actuation pressure in the microfluidic pump, the impact of feedback pressure on device performance and cell–cell interactions in the blood–air barrier under pulsatile flow. The results showed that the HUVECs aligned

with the flow generated by the simulated heart pump. In addition, the developed blood–air barrier supports high hydrostatic pressures, and pulsatile shear stresses can influence cell alignment [27].

Hydrogels, PDMS and nano/microfabrication technologies have been used to create organoids with architecturally accurate lumens to develop physiologically relevant human tissue models [28]. Hydrogel was also investigated in the study by Zhang et al. (2017), whose aim was to create an integrated and automated system for drug screening and personalized medicine by combining different types of organoids. The researchers developed a modular microfluidic organ-on-a-chip platform in which liver organoids were generated using PHH in a GelMA solution, and heart organoids were created with standardized, aligned grooves using GelMA and hiPSC-CMs. This platform allowed continuous monitoring for up to five days and enabled large-scale drug screening [29].

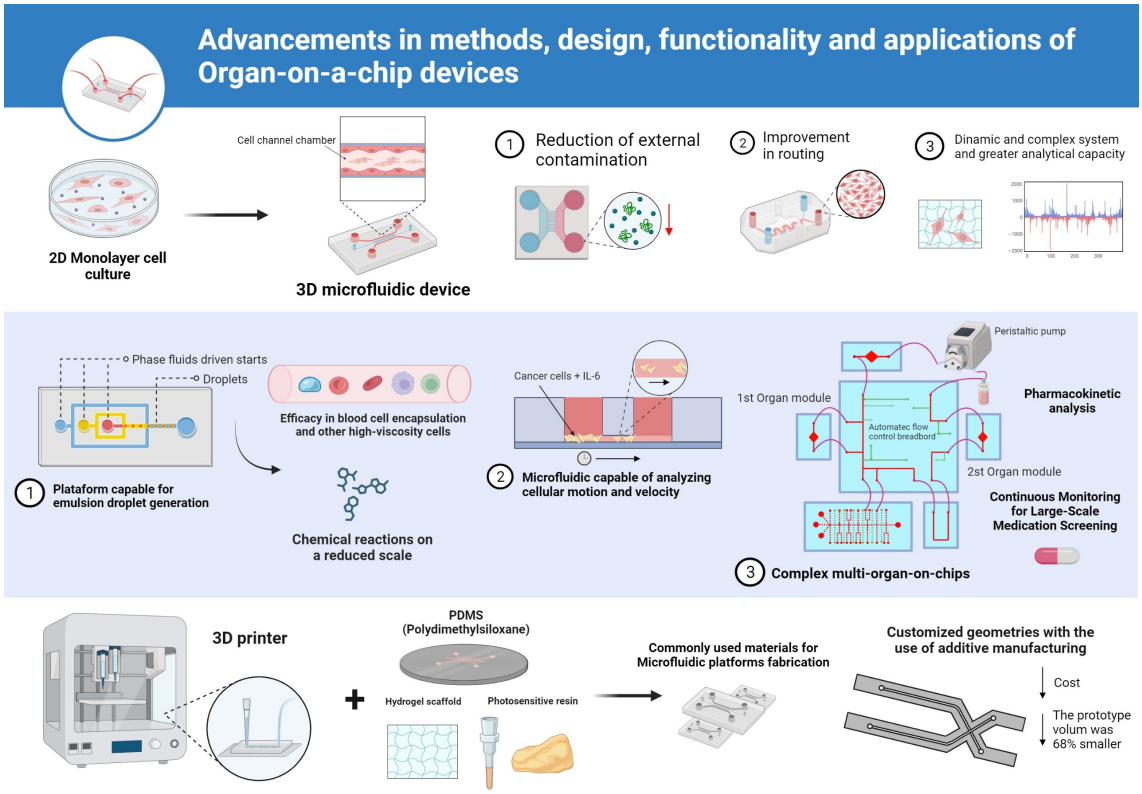


Figure 3. Advancements in methods, design, functionality and applications of organ-on-a-chip (OoC) devices. (1) Transition from conventional 2D monolayer cell culture to 3D microfluidic platforms with perfusion channels (typical channel width: 100–500 µm), allowing improved routing and reduced external contamination. (2) Development of specialized microfluidic devices for high-viscosity droplet generation (e.g., 200–240 µm in diameter), blood cell encapsulation and real-time analysis of cancer cell migration velocity under IL-6 stimuli. (3) Integration of multiorgan modules and peristaltic pumps enabling pharmacokinetic analysis and continuous monitoring of large-scale drug screening (typical flow rate: 0.01–1 µL/s). Additive manufacturing techniques using materials such as PDMS, hydrogel scaffolds and photosensitive resin allow custom geometries and significant volume reduction (e.g., from 1.2 cm^3 to 0.38 cm^3; 68% decrease). Schematic representations are illustrative and not to scale.

Another study aimed to create a multi-well plate platform for in vitro cell cultures that allows simultaneous mechanical stimulation and electrical monitoring. As with the previously mentioned studies, different fabrication approaches were employed, with the first study utilizing polymers such as PDMS and GelMA and the second focusing on silicon wafer fabrication and encapsulation using FAM technology. In both studies, performance

and biocompatibility analyses of the platforms with cell cultures were also performed to demonstrate the feasibility and usefulness of these platforms for in vitro cell studies [30].

In the work of Ma et al. (2021), microchips were fabricated by microfabrication processes using lamination and biocompatible adhesives to create microfluidic channels that allow precise control of the flow of cell culture medium for the growth of human endothelial cells under shear stress conditions. Materials such as polyester toner, polyester film and epoxy adhesive were used to fabricate the microchips, which were previously tested for cytotoxicity and showed satisfactory results. During the experiment, the endothelial cells were cultured in a microchannel for up to 24 h, allowing for the observation of cellular morphological changes using high-resolution optical microscopy. The results showed that the microchips provided a suitable environment for cell adhesion, proliferation and cell counting [31].

These studies represent a variety of advances that point to the broad applicability and transformative potential of microfluidic devices in biomedical research. The contributions of this work are fundamental to the continued advancement of this field, fostering innovation and improving the tools available to scientists and researchers.

Analysis of Methodological Quality in Articles

In the analysis of bias, the studies were assessed as shown in Figure 4, with six of them showing a low risk of bias [19,21,24,26,27,31]. Conversely, about three studies showed a high risk of bias [20,25,28], while four studies did not contain sufficient information or were not presented [22,23,29,30]. The lack of a clear description of the procedures used for sample selection, assignment of experimental groups and control of variables may cast doubt on the robustness and reliability of the results. The implications of this lack of methodological clarity are significant and extend to several dimensions of the research. First, the internal validity of the studies is compromised. The lack of adequate strategies to address bias can lead to biased results and incorrect conclusions. This undermines the credibility of the research and can lead to inadequate clinical or scientific recommendations.

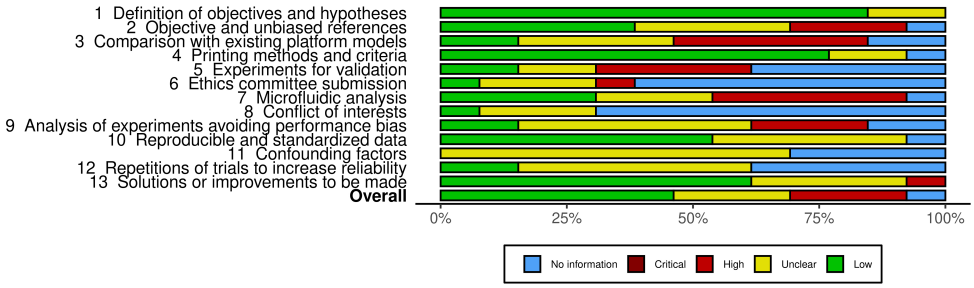


Figure 4. Overall quality of selected studies.

Furthermore, the generalization of the results is also impaired. The lack of clarity in the analysis of biases makes it difficult to assess the transferability of results to other contexts or populations. The reproducibility of studies becomes a challenge when readers lack access to detailed information on bias control measures.

Another worrying implication is the missed opportunities to advance the technology of OoC devices themselves. High-quality research is crucial to drive innovation and development in this area. The lack of transparency in analyzing bias may lead to under- or overestimating the actual benefits of these devices, limiting scientific and technological progress.

Although none of the studies achieved an ideal score, the results presented here are relevant to this review. To mitigate these issues, researchers must apply more rigor when describing their methodology.

4. Discussion

In recent years, microfluidic devices have significantly advanced cell culture, from early experimental models in the 2000s to advances in the 2010s [11]. Three main designs illustrate this evolution: the multichannel design using hydrogels to create porous barriers that enable cellular standardization [5]; the porous membrane design that induces mechanical cell elongation through an air–liquid interface in a "lung-on-a-chip" and displays the expression of relevant lung markers [13]; and the mold strategy, which mimics 3D tubular structures for cell cultures and enables studies of angiogenesis and cell function based on geometry [32]. Our analyses relied on a wide range of sources, mainly electronic databases such as Scopus, IEEE and Web of Science. With this approach, we identified a total of 13 relevant articles for our study.

Translational research in the healthcare sector, which is concerned with the commercialization of drugs or medical devices, goes through various development phases. Conventional preclinical in vivo and in vitro trials have considerable limitations. Less than 10% of drug candidates are approved by the US Food and Drug Administration (FDA), with failures primarily related to nonclinical and clinical safety (over 50%) and efficacy (over 10%). These high failure rates are due to the inability of conventional models to predict efficacy and safety in humans [29,33]. Among the main research topics in the field of OoC devices, microfluidics stands out as an essential tool for replicating physiological and pathological conditions of human organs and tissues. The OoC approach has been explored to deepen our understanding of biological functions, to study diseases more precisely and efficiently and to enhance drug testing innovation. However, it should be noted that despite promising progress, many studies do not provide specific quantitative results, thereby limiting a comprehensive evaluation of these contributions.

Although the field of OoCs is still in its infancy, OoC models based on induced pluripotent stem cells, primary human cells and organoids are already being extensively developed. From single-organ systems to body-on-chip models, some are already being used to study diseases and identify therapeutic targets. However, there are still challenges, such as robustness, reproducibility and adaptation to existing laboratory workflows, that hinder regulatory acceptance and industry adoption as an alternative to animal models [33]. The study by [28], which looked at the production of organoids for drug screening, proposed a model that could be tested on a larger scale in the future.

Efficient design becomes one of the main topics to consider when discussing OoC development. Computer simulation is a tool that can be used to optimize processes through in silico analyses, which aid in the development of platforms. However, the use of specific quantitative data as variables is scarce [19]. Moreover, as far as OoCs for pharmacokinetic screening studies is concerned, the lack of standardization of models directly affects the translational research phases of devices [34].

Over the last two decades, the field of nanotechnology and nanomedicine has experienced explosive growth. Manipulated nanoparticles, in particular, have garnered considerable attention due to their potential to enable new possibilities, such as the controlled and targeted delivery of drugs to treat various diseases. With the rapid advances in nanoparticle research, efforts are increasingly focused on developing new technologies for in vitro modeling and analysis of the efficacy and safety of nanotherapeutics in human physiological systems [7,35]. In the study by Lee et al. (2015), a microfluidic platform is presented that can generate monodisperse emulsion droplets with controlled size, demonstrating the feasibility of encapsulating blood cells. This study has demonstrated the practical applicability of these technologies.

In addition to efforts to make OoCs more physiologically relevant through 3D cell culture techniques, smart integration of biomaterials and microfluidic designs, much attention

has been paid to the development of robust monitoring tools for these platforms [36,37]. This review aims to present, for the first time, a comprehensive analysis of existing methods for monitoring OoCs [38]. By examining physical, chemical and biochemical sensors used in these systems and cell culture monitoring, this work critically evaluates the advantages and disadvantages of each method, contributing to a deeper understanding of monitoring strategies in this innovative field.

In situ analysis and the behavior of cell movements in the 3D environment are extremely important for the visualization and quantification of these physiological effects [23]. The integration of miniaturized microseparators for biochemical and pharmacological analyses underscores the effectiveness of additive manufacturing in device production [24]. "Studies on Biological Barriers Under Pulsatile Flow" [27] investigated cell–cell interactions in blood–air barriers and showed the influence of pulsatile flow on cell orientation. Using an innovative biomaterial, microchips for cell growth under shear stress were developed [31], which control the flow of the cell culture medium and thus enable studies under shear stress conditions. Electrical monitoring and mechanical stimulation were also the focus of the study in [30], which cultured cells from cervical cancer patients.

In terms of practical applications, our review has revealed a wide range of promising scenarios. From the detection of pathogens to the cultivation of germ cells and the analysis of organoids, OoC devices have proven their potential in various fields. The integration of sensors, process automation and the ability to monitor cellular parameters in real time has contributed to the expansion of these applications. Despite these advances, it is noteworthy that not all studies provided quantitative empirical results or comprehensive analyses. Many provided notable contributions on approaches, methods and challenges; however, the lack of concrete data may limit a full assessment of the research's impact.

The included studies illustrate a progressive maturation of OoC technologies, ranging from computational design tools to functionally validated microfluidic models. The computational frameworks presented by "Design Automation for OoCs" [39] and "Automated Design for Multiorgan-on-Chip Geometries" [40] highlight the growing importance of in silico approaches for scaling and optimizing OoC architectures. By incorporating physiological variables such as tissue mass and perfusion dynamics, these studies address a critical barrier in the field: the lack of standardized design criteria that ensure biological relevance and interorgan integration.

Experimental contributions further strengthen the field by demonstrating practical implementations of OoC systems using human-derived cell lines and advanced microfabrication. "Innovative Stamp-Structured Organ-on-a-Chip Platform for Vascularized Tumor and Colon Models" [41] is particularly noteworthy for integrating vascularized tumor and intestinal models, demonstrating drug responsiveness and underscoring the potential of OoCs in oncology research and personalized medicine. Similarly, the 3D microprinted PDMS vessels reported in "3D-Microprinted PDMS-Based Microfluidic Vessels for Organ-on-a-Chip Applications" [42] represent a key advance in replicating microvascular complexity, achieving the structural fidelity and biological compatibility essential for real-time tissue modeling.

Moreover, the investigation of magnetic nanoparticle behavior within hydrogel interfaces, as described in "Assessing the Propagation of Magnetic Nanoparticles in a Microfluidic Channel and their Behavior at the Suspension–Hydrogel Interface for On-Chip Modeling of Organs and Tissues" [43], provides valuable insights into the feasibility of controlled drug delivery in on-chip environments. The study highlights the importance of mechanical and diffusion properties of biomimetic materials in achieving precise targeting and interaction with engineered tissues.

Collectively, these studies reveal that organ-on-a-chip systems are moving toward greater physiological realism, modular integration and functional versatility. However, challenges remain regarding the translation of these models into standardized platforms for regulatory acceptance, particularly in drug discovery pipelines. Future work should focus on comparative validation against in vivo data and expansion of multiorgan interactions under dynamic conditions.

5. Conclusions

In the field of microfluidics, OoC designs have proven to be a promising approach to mimic physiological and pathological conditions of human organs and tissues in a controlled microscopic environment. These miniaturized devices have been extensively studied to better understand complex biological functions, investigate diseases with greater precision and efficiency and enable innovative, controlled drug testing.

The use of biomaterials plays a crucial role in the construction of OoC devices and is as essential an element as the design. Standardization in the selection and use of these materials is necessary to ensure the reproducibility and reliability of the results obtained. Additionally, the possibility of large-scale production is a crucial factor for the future commercialization of these devices. The ability to mass-produce these devices not only ensures consistent quality but also makes these technologies more accessible, opening the doors for wide application in research and industry. This standardization and feasibility of mass production can be crucial for the successful commercialization and wide acceptance of these devices in the market.

In this article, our review culminates in an in-depth analysis of the main findings of recent research in this field, highlighting the significant contributions of these advances. The review encompasses various facets, ranging from the fabrication of microchannels and culture chambers utilizing technologies such as 3D printing to the development of microfluidic platforms equipped with sensors that can monitor soluble biomarkers, microenvironmental parameters and organoid behavior in real time.

However, it is essential to note that while we reviewed various studies, many did not provide specific or quantitative empirical results. The information about the architecture of the devices was often not well specified, which is the major limitation of this study.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: https://www.mdpi.com/article/10.3390/biomimetics1010000/s1, Figure S1: title; Table S1: title; Video S1: title.

Author Contributions: Conceptualization, G.A.M.d.A.N., A.K.A.d.S. and S.d.S.R.F.R.; methodology, G.A.M.d.A.N., A.K.A.d.S., R.M.F., K.S.S., A.d.C.A., G.V.d.S.L., M.L.B.C. and M.F.F.R.; validation, G.A.M.d.A.N., A.K.A.d.S., R.M.F., K.S.S., A.d.C.A., L.B.M.d.C., M.F.F.R. and S.d.S.R.F.R.; formal analysis, G.A.M.d.A.N., A.K.A.d.S., K.S.S., A.d.C.A., R.M.F., L.B.M.d.C., A.F.d.R., G.V.d.S.L., M.L.B.C., G.A.J. and M.F.F.R.; investigation, G.A.M.d.A.N., A.K.A.d.S., K.S.S., A.d.C.A., R.M.F., G.V.d.S.L., M.L.B.C., L.B.M.d.C., A.C.M.F., A.F.d.R. and M.F.F.R.; resources, G.A.M.d.A.N., A.K.A.d.S., G.A.J. and S.d.S.R.F.R.; data curation, G.A.M.d.A.N., G.V.d.S.L., M.L.B.C., G.A.J., A.C.M.F. and S.d.S.R.F.R.; writing—original draft preparation, G.A.M.d.A.N., A.K.A.d.S., R.M.F., K.S.S., L.B.M.d.C., M.F.F.R., A.F.d.R., M.L.B.C., G.A.J. and S.d.S.R.F.R.; writing—review and editing, G.A.M.d.A.N., A.K.A.d.S., R.M.F., L.B.M.d.C., G.V.d.S.L., G.A.J., M.F.F.R., M.L.B.C., A.F.d.R. and S.d.S.R.F.R.; visualization, G.A.M.d.A.N., A.K.A.d.S. and S.d.S.R.F.R.; supervision, S.d.S.R.F.R.; project administration, S.d.S.R.F.R.; funding acquisition, S.d.S.R.F.R. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was supported by the Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAP-DF) under process number 00193.00002366/2022-81 and by the Fundação de Empreendimentos

Científicos e Tecnológicos (FINATEC) under project numbers 7425 and 7426. FINATEC's support is a parliamentary amendment from Federal Deputy Erika Kokay.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement:

Data Availability Statement: The data sets used and/or analyzed in this study are available on request from the corresponding author. For further inquiries, please contact the corresponding author.

Acknowledgments: The authors gratefully acknowledge the support of the Foundation for Research Promotion of the Distrito Federal (FAPDF) through the public call 04/2022-Bio Health Learning of the FAPDF Learning Program (12/2022), Brasília, Distrito Federal, Brazil. The Foundation for Scientific and Technological Enterprises (FINATEC). We also thank Erika Kokay-Federal Deputy for the Distrito Federal-Brazil and University of Brasília (UnB). The supporters and funders had no influence on the study design, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript.

Conflicts of Interest: The authors declare that the research was conducted without any commercial or financial relationships that could be construed as potential conflicts of interest.

References

1. Balijepalli, A.; Sivaramakrishan, V. Organs-on-chips: Research and commercial perspectives. *Drug Discov. Today* **2017**, *22*, 397–403.
2. Chliara, M.A.; Elezoglou, S.; Zergioti, I. Bioprinting on Organ-on-Chip: Development and Applications. *Biosensors* **2022**, *12*, 1135.
3. Jodat, Y.A.; Kang, M.G.; Kiaee, K.; Kim, G.J.; Martinez, A.F.; Rosenkranz, A.; Bae, H.; Shin, S.R. Human-derived organ-on-a-chip for personalized drug development. *Curr. Pharm. Des.* **2018**, *24*, 5471–5486.
4. Carvalho, V.; Gonçalves, I.; Lage, T.; Rodrigues, R.O.; Minas, G.; Teixeira, S.F.; Moita, A.S.; Hori, T.; Kaji, H.; Lima, R.A. 3D printing techniques and their applications to organ-on-a-chip platforms: A systematic review. *Sensors* **2021**, *21*, 3304.
5. Funamoto, K.; Zervantonakis, I.K.; Liu, Y.; Ochs, C.J.; Kim, C.; Kamm, R.D. A novel microfluidic platform for high-resolution imaging of a three-dimensional cell culture under a controlled hypoxic environment. *Lab Chip* **2012**, *12*, 4855–4863.
6. Fort, D.G.; Herr, T.M.; Shaw, P.L.; Gutzman, K.E.; Starren, J.B. Mapping the evolving definitions of translational research. *J. Clin. Transl. Sci.* **2017**, *1*, 60–66.
7. Rodrigues, R.O.; Sousa, P.C.; Gaspar, J.; Bañobre-López, M.; Lima, R.; Minas, G. Organ-on-a-chip: A preclinical microfluidic platform for the progress of nanomedicine. *Small* **2020**, *16*, 2003517.
8. Wang, K.; Man, K.; Liu, J.; Liu, Y.; Chen, Q.; Zhou, Y.; Yang, Y. Microphysiological systems: Design, fabrication, and applications. *ACS Biomater. Sci. Eng.* **2020**, *6*, 3231–3257.
9. Cecen, B.; Bal-Ozturk, A.; Yasayan, G.; Alarcin, E.; Kocak, P.; Tutar, R.; Kozaci, L.D.; Shin, S.R.; Miri, A.K. Selection of natural biomaterials for micro-tissue and organ-on-chip models. *J. Biomed. Mater. Res. Part A* **2022**, *110*, 1147–1165.
10. Wu, H.; Shi, S.; Liu, Y.; Zhang, Q.; Lam, R.H.; Lim, C.T.; Hu, J. Recent progress of organ-on-a-chip towards cardiovascular diseases: Advanced design, fabrication, and applications. *Biofabrication* **2023**, *15*, 042001.
11. Virumbrales-Muñoz, M.; Ayuso, J.M. From microfluidics to microphysiological systems: Past, present, and future. *Organs-on-a-Chip* **2022**, *4*, 100015.
12. Zarrintaj, P.; Saeb, M.R.; Stadler, F.J.; Yazdi, M.K.; Nezhad, M.N.; Mohebbi, S.; Seidi, F.; Ganjali, M.R.; Mozafari, M. Human Organs-on-Chips: A Review of the State-of-the-Art, Current Prospects, and Future Challenges. *Adv. Biol.* **2022**, *6*, 2000526.
13. Huh, D.; Matthews, B.D.; Mammoto, A.; Montoya-Zavala, M.; Hsin, H.Y.; Ingber, D.E. Reconstituting organ-level lung functions on a chip. *Science* **2010**, *328*, 1662–1668.
14. Busek, M.; Aizenshtadt, A.; Koch, T.; Frank, A.; Delon, L.; Martinez, M.A.; Golovin, A.; Dumas, C.; Stokowiec, J.; Gruenzner, S.; et al. Pump-less, recirculating organ-on-a-chip (rOoC) platform. *Lab Chip* **2023**, *23*, 591–608.
15. National Institute for Health Research. PROSPERO: International Prospective Register of Systematic Reviews. Registration Number: CRD42022352569. 2022. Available online: https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD42022352569 (accessed on 23 June 2025).
16. Moher, D.; Liberati, A.; Tetzlaff, J.; Altman, D.G.; The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Int. J. Surg.* **2010**, *8*, 336–341.
17. Santos, C.M.d.C.; Pimenta, C.A.d.M.; Nobre, M.R.C. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Rev. Lat.-Am. Enferm.* **2007**, *15*, 508–511.
18. McGuinness, L.A.; Higgins, J.P. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res. Synth. Methods* **2021**, *12*, 55–61.

19. Roy, P.; Howladar, P.; Dastidar, R.; Rahaman, H.; Dasgupta, P. 3D integration in biochips: New proposed architectures for 3D applications in ATDA based digital microfluidic biochips. In Proceedings of the 2015 10th International Conference on Design & Technology of Integrated Systems in Nanoscale Era (DTIS), Napoli, Italy, 21–23 April 2015; pp. 1–6.
20. Lee, C.H.; Hong, C.C. A disposable emulsion droplet generation lab chips driven by vacuum module for manipulation of blood cells. In Proceedings of the 2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), Milano, Italy, 25–29 August 2015; pp. 8010–8013.
21. Kato, Y.; Hirai, Y.; Kamei, K.; Tsuchiya, T.; Tabata, O. Microfluidic device to interconnect multiple organs via fluidic circulation: Towards body-on-a-chip. In Proceedings of the 2015 Transducers-2015 18th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (TRANSDUCERS), Anchorage, AK, USA, 21–25 June 2015; pp. 1549–1552.
22. Ono, T.; Fujii, T.; Sakai, Y.; Kimura, H. Development of organs-on-a-chip with metabolism model. In Proceedings of the 2016 International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science (MHS), Nagoya, Japan, 28–30 November 2016; pp. 1–3.
23. Yeh, C.C.; Goh, A.; Lei, K.F. Development of a Microfluidic Chip for 3D Cancer Cell Migration Assay. In Proceedings of the 2019 IEEE 13th International Conference on Nano/Molecular Medicine & Engineering (NANOMED), Gwangju, Republic of Korea, 21–24 November 2019; pp. 167–170.
24. Hipolito, T.M.; Rodrigues, L.R.; da Silva, G.C.; del Conte, E.G. Additive manufacturing of microfluidic devices. *IEEE Lat. Am. Trans.* **2016**, *14*, 4652–4656.
25. Poorreza, E.; Vafaie, R.H.; Tayyebi, A.; Ghavifekr, H.B. A miniaturized electrokinetic bioparticle microseparator based on travelling wave dielectrophoresis for lab on a chip applications. In Proceedings of the 2013 First RSI/ISM International Conference on Robotics and Mechatronics (ICRoM), Tehran, Iran, 13–15 February 2013; pp. 540–545.
26. Kyung, R.; Zhao, A. Biomechanics of Bio-Fluid in the Microfluidic Channels Using Computer Simulations. In Proceedings of the 2020 IEEE International IOT, Electronics and Mechatronics Conference (IEMTRONICS), Vancouver, BC, Canada, 9–12 September 2020; pp. 1–4.
27. Ko, P.L.; Lee, T.A.; Hsu, H.H.; Liao, W.H.; Tung, Y.C. Development of in Vitro Microfluidic Circulatory System. In Proceedings of the 2020 IEEE 33rd International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS), Vancouver, BC, Canada, 18–22 January 2020; pp. 1028–1031.
28. Clement, E.; Knowlton, S.; Mandelkern, T.; Tasoglu, S. Engineering a microfluidic organ model using 3-dimensional micropatterned cellular constructs. In Proceedings of the 2015 41st Annual Northeast Biomedical Engineering Conference (NEBEC), Troy, NY, USA, 17–19 April 2015; pp. 1–2.
29. Zhang, Y.S. Modular multi-organ-on-chips platform with physicochemical sensor integration. In Proceedings of the 2017 IEEE 60th International Midwest Symposium on Circuits and Systems (MWSCAS), Boston, MA, USA, 6–9 August 2017; pp. 80–83.
30. Gaio, N.; Waafi, A.; Vlaming, M.; Boschman, E.; Dijkstra, P.; Nacken, P.; Braam, S.; Boucsein, C.; Sarro, P.M.; Dekker, R. A multiwell plate Organ-on-Chip (OOC) device for in-vitro cell culture stimulation and monitoring. In Proceedings of the 2018 IEEE Micro Electro Mechanical Systems (MEMS), Belfast, UK, 21–25 January 2018; pp. 314–317.
31. Ma, H.L.; Urbaczek, A.C.; Zeferino Ribeiro de Souza, F.; Augusto Gomes Garrido Carneiro Leão, P.; Rodrigues Perussi, J.; Carrilho, E. Rapid fabrication of microfluidic devices for biological mimicking: A survey of materials and biocompatibility. *Micromachines* **2021**, *12*, 346.
32. Bischel, L.L.; Young, E.W.; Mader, B.R.; Beebe, D.J. Tubeless microfluidic angiogenesis assay with three-dimensional endothelial-lined microvessels. *Biomaterials* **2013**, *34*, 1471–1477.
33. Mastrangeli, M.; van den Eijnden-van Raaij, J. Organs-on-chip: The way forward. *Stem Cell Rep.* **2021**, *16*, 2037–2043.
34. Schneider, M.R.; Oelgeschlaeger, M.; Burgdorf, T.; van Meer, P.; Theunissen, P.; Kienhuis, A.S.; Piersma, A.H.; Vandebriel, R.J. Applicability of organ-on-chip systems in toxicology and pharmacology. *Crit. Rev. Toxicol.* **2021**, *51*, 540–554.
35. Kang, S.; Park, S.E.; Huh, D.D. Organ-on-a-chip technology for nanoparticle research. *Nano Converg.* **2021**, *8*, 20.
36. Dornhof, J.; Kieninger, J.; Muralidharan, H.; Maurer, J.; Urban, G.A.; Weltin, A. Microfluidic organ-on-chip system for multi-analyte monitoring of metabolites in 3D cell cultures. *Lab Chip* **2022**, *22*, 225–239.
37. Zhang, Y.S.; Aleman, J.; Shin, S.R.; Kilic, T.; Kim, D.; Mousavi Shaegh, S.A.; Massa, S.; Riahi, R.; Chae, S.; Hu, N.; et al. Multisensor-integrated organs-on-chips platform for automated and continual in situ monitoring of organoid behaviors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2017**, *114*, E2293–E2302.
38. Kilic, T.; Navaee, F.; Stradolini, F.; Renaud, P.; Carrara, S. Organs-on-chip monitoring: Sensors and other strategies. *Microphysiological Syst.* **2018**, *2*, 1–32.
39. Emmerich, M.; Ebner, P.; Wille, R. Design Automation for Organs-on-Chip. In Proceedings of the 2024 Design, Automation & Test in Europe Conference & Exhibition (DATE), Valencia, Spain, 25–27 March 2024; pp. 1–6.
40. Emmerich, M.; Ebner, P.; Wille, R. Automated Design for Multi-Organ-on-Chip Geometries. *IEEE Trans. Comput.-Aided Des. Integr. Circuits Syst.* **2024**, 44, 2287–2299.

41. Wang, F.; Zhou, C.; Wang, X. Innovative Stamp-Structured Organ-on-a-Chip Platform for Vascularized Tumor and Colon Models. In Proceedings of the 2025 IEEE 38th International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS), Kaohsiung, Taiwan, 19–23 January 2025; pp. 531–534.
42. Xu, X.; Chen, C.Y.; Wen, Z.; Young, O.M.; Felix, B.M.; Bandyopadhyay, B.C.; Bentley, W.E.; Sochol, R.D. 3D-Microprinted PDMS-Based Microfluidic Vessels for Organ-on-a-Chip Applications. In Proceedings of the 2024 IEEE 37th International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS), Austin, TX, USA, 21–25 January 2024; pp. 221–224.
43. Brusina, K.E.; Nikiforov, A.I.; Fomina, E.A.; Testov, D.O.; Gareev, K.G.; Sitkov, N.O. Assessing the Propagation of Magnetic Nanoparticles in a Microfluidic Channel and their Behavior at the Suspension-Hydrogel Interface for On-Chip Modeling of Organs and Tissues. In Proceedings of the 2024 Conference of Young Researchers in Electrical and Electronic Engineering (ElCon), St. Petersburg, Russia, 29–31 January 2024; pp. 937–941.

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

biomimetics

an Open Access Journal by MDPI

IMPACT FACTOR 3.9 | Indexed in: PubMed | CITESCORE 4.2

CERTIFICATE OF ACCEPTANCE

The certificate of acceptance for the manuscript (**biomimetics-3672261**) titled:

State-of-the-Art Organ-on-Chip Models and Designs for Medical Applications: A Systematic Review

Authored by:

Gustavo Adolfo Marcelino de Almeida Nunes; Ana Karoline Almeida Da Silva; Rafael Mendes Faria; Kleriston Silva Santos; Arthur Aguiar; Lindemberg Barreto Mota da Costa; Glécia V. S. Luz; Marcella Bretas; Mario Rosa; Graziella Anselmo Joanitti; Karoany Maria; Ana Karen Gonçalves de Barros Gomes; Suélia De Siqueira Rodrigues Fleury Rosa

was accepted in *Biomimetics* (ISSN 2313-7673) on 14 July 2025

MDPI

Basel, July 2025

Prof. Dr. Stanislav N. Gorb
Editor-in-Chief

7 Desenvolvimento e prototipagem do CHIP-Eny

O capítulo intitulado “CHIP-Eny: A Revolutionary Biomedical Engineering Approach to Modeling Diabetes-Related Foot Disease” foi aceito para publicação em livro internacional na área de bioengenharia e inovação biomédica. O texto apresenta uma visão abrangente sobre a evolução dos dispositivos microfluídicos aplicados à medicina translacional, destacando o desenvolvimento do CHIP-Eny como uma solução nacional inovadora para o estudo de feridas crônicas associadas ao diabetes.

No capítulo, são descritas as etapas de prototipagem, modelagem computacional e simulações realizadas durante o desenvolvimento do chip, com ênfase nas análises de fluxo, interação tecido-fluido e desempenho estrutural do sistema. O estudo aponta o potencial do CHIP-Eny como plataforma experimental personalizada, voltada para a investigação de doenças complexas como a úlcera diabética.

Além de propor avanços na medicina regenerativa, o capítulo aborda a aplicação do CHIP-Eny em ensaios farmacológicos e na avaliação de tecnologias médicas em escala micrométrica. Os resultados preliminares apresentados reforçam o impacto translacional da pesquisa e sua capacidade de preencher uma lacuna relevante na área de dispositivos Organ-on-a-Chip direcionados a condições clínicas específicas.

Este capítulo representa, portanto, uma importante consolidação científica do trabalho desenvolvido no âmbito da Universidade de Brasília, projetando a tecnologia nacional para o cenário internacional da engenharia biomédica.

Chapter 2

CHIP-Eny: A Revolutionary Biomedical Engineering Approach to Modeling Diabetes-Related Foot Disease

Gustavo Adolfo Marcelino de Almeida Nunes[1], MSc, Ana Karoline Almeida da Silva[1], MSc, Mário Fabrício Fleury Rosa[2], PhD, Adson Ferreira da Rocha, PhD[1,2], Tiago Martins de Brito[1], MsC, Lindemberg Barreto Mota da Costa[2], UG, Rafael Mendes Faria[1,3], MSc, and Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa[1,2], PhD[1*]

[1] Postgraduate Programme in Mechatronic Systems, University of Brasilia, Brasília, Distrito Federal, Brazil.
[2] Postgraduate Programme in Biomedical Engineering, University of Brasilia, Gama, Distrito Federal, Brazil.
[3] Federal Institute of Education, Science and Technology of Triângulo Mineiro, Minas Gerais, Paracatu, Brazil.

Abstract

This chapter provides a comprehensive overview of the evolution of microfluidics and its impact on biomedical research, highlighting the development of CHIP-Eny by the Biomedical Engineering group (BioengLab) at the University of Brasília. We discuss the prototyping process and simulations associated with the creation of this custom Organ-on-a-chip (OoC) device. CHIP-Eny emerges as a promising innovation in regenerative medicine and the treatment of chronic wounds, especially in the context of diabetes-related foot disease. Our aim in sharing the simulations conducted during the OoC development is to offer insights into the modeling process and device analysis. We seek to demonstrate how the simulations were used to assess the feasibility and performance of the OoC in different scenarios, from fluid flow analysis to tissue interaction and the microfluidic environment. Our preliminary results are encouraging, pointing to the potential impact in the biomedical field. By addressing the issue of chronic wounds, a complex condition affecting millions worldwide, this chapter fills the gap of the lack of specific OoC devices for diabetic ulcer studies. In addition to the interest in conducting pharmacological and pharmacodynamic assays, CHIP-Eny aims to analyze the use of medical equipment on a microscale. We believe that in the near future, CHIP-Eny has the potential to transform the treatment of this condition, promoting better outcomes and quality of life for patients.

Keywords: Diabetes Mellitus; Diabetic Foot; Microfluidics; Lab-On-A-Chip Devices; Computer Simulation; Translational Research, Biomedical.

[1]* Corresponding Author's Email: gusnunes@gmail.com

Introduction

Microfluidics is a science that explores the behavior of fluids at a microscale, meaning with dimensions smaller than 1mm. Initially, it was focused on studies of industrial semiconductors. However, in the mid-1990s, it evolved into a comprehensive field of study, thanks to the development of rapid prototyping and the use of polydimethylsiloxane (PDMS) as a biofabrication material (Virumbrales-Muñoz and Ayuso 2022). In recent years, microfluidic devices have made significant advancements in cell culture, progressing from early exploratory models in the 2000s to breakthroughs in the 2010s (Virumbrales-Muñoz and Ayuso 2022). Three main designs exemplify this evolution: the multichannel design, which utilizes hydrogels to create porous barriers allowing for cell patterning (Funamoto et al., 2012); the porous membrane design, which induces mechanical stretching of cells through an air-liquid interface in a "lung-on-a-chip," displaying relevant expression of lung markers (Huh et al., 2010); and the mold-casting strategy, which replicates 3D tubular structures for cell cultures, enabling studies on angiogenesis and cell function based on geometry (Bischel et al., 2013).

These advancements have influenced translational studies, such as replicating the bone microenvironment to investigate breast cancer metastasis and paved the way for a generation of researchers inspired by microfluidic models to study and mimic in vivo structures in the in vitro microenvironment. These developments have propelled not only the fundamental understanding of cellular biology but also generated ongoing excitement in the application of organ-on-chip and microphysiological models for biomedical research (Virumbrales-Muñoz and Ayuso 2022). Although there is still a need for technical and biological enhancements to meet the requirements for widespread and regular use, multidisciplinary efforts are underway globally to develop and apply this new technology (Ko et al., 2022).

The process of evaluating the pharmacological activity and toxicity of potential drugs is a critical step related to drug discovery. In pharmaceutical research, there are two main methods of investigation: in vitro and in vivo (Ko et al., 2022). The in vitro method is widely used and involves experiments conducted in a controlled laboratory environment, outside the living organism. A common example is high-throughput screening (HTS), where immortalized cell lines are used to test the effects of different drug candidates on specific targets. These assays measure changes in cellular activity in response to the drug, allowing for quick and high-throughput analysis, although the costs associated with automation and result analysis can be considerable (Yoon et al., 2024).

On the other hand, the in vivo method involves experiments conducted within living organisms, typically using animal models such as mice. Although in vivo models allow for a more comprehensive assessment of drug efficacy and toxicity throughout the organism, they face ethical challenges, such as the use of animals in research, and can be expensive and time-consuming due to the cost and maintenance of the animals, as well as the time required to obtain meaningful data (Yoon et al., 2024). According to data from the United States Department of Agriculture, approximately 780,070 animals were used for research in the country in 2018. However, the results obtained through these animal models often are not corroborated in clinical studies conducted in humans, due to genetic differences between species (Koyilot et al., 2022).

Problems at any stage of drug development can result in significant financial costs for pharmaceutical companies, a factor contributing to the decrease in the number of newly

approved drugs annually. Drug-induced toxicity is one of the main concerns arising from the inaccuracy of preclinical prediction models; for example, approximately 20% of acute kidney injuries (AKI) following hospitalization are attributable to drug-induced nephrotoxicity (Koyilot et al., 2022). Therefore, there is a critical need for more precise and accurate technology to reproduce therapeutically relevant characteristics of an organ regarding interventional medications, including assessing drug administration and real-time monitoring of cellular and tissue response to a given drug or infection. Current preclinical testing methods have their advantages and limitations, and there is an ongoing effort in the scientific community to improve and find more ethical and efficient alternatives for pharmaceutical research (Yoon et al., 2024).

Cell/organ chips based on microfluidic systems represent an advanced approach in biological research, offering several advantages over traditional 2D cell culture models. These devices enable the creation of three-dimensional cell cultures, allowing for co-culture and in vitro replication of the microenvironment of living tissues and organs. Compared to 2D models, cell/organ chips can more accurately mimic in vivo conditions, resulting in experimentally more physiologically relevant and precise results. One of the key benefits of these chips is the ability to monitor and manipulate cellular microenvironments in real time, as well as allowing cost reduction due to the use of smaller samples (Yoon et al., 2024; Danku et al., 2022).

These devices consist of a network of channels and chambers housing living cells, enabling researchers to create 3D models of tissues and organs in vitro. The distinctive feature of this platform lies in the implementation of dynamic models, which provide a closer representation of real physiological conditions. Unlike conventional platforms, microfluidic systems have the ability to more accurately simulate the biological environment, including actual blood circulation, through connection to pumps (Yoon et al., 2024; Zhang et al., 2018).

As a result, these microchips can be adjusted to replicate a variety of physiological conditions, such as fluid shear stresses, mechanical tensions, and chemical gradients, which play a fundamental role in maintaining the proper function of living tissues. The application of cell/organ chips in pharmaceutical screening can therefore provide more precise and reliable tests of promising drug candidates, contributing to the advancement of biomedical research and the development of more effective therapies (Yoon et al., 2024). The Organ-on-a-Chip (OoC) platform has emerged as a highly promising alternative to enhance therapies and improve the effectiveness of therapeutic responses in various areas of medicine. By recreating cellular and tissue microenvironments accurately and in a controlled manner, OoC allows therapeutic tests to be conducted under conditions that closely resemble human physiology. This paves the way for a deeper understanding of cell-cell interactions and tissue responses to specific treatments (Wu et al., 2020; Nahak et al., 2022).

The OoC is on the list of the top ten emerging technologies and refers to a biomimetic system of physiological organs built on a microfluidic chip (Chliara, Elezoglou, and Zergioti 2022; Ma et al., 2021). Through the combination of cellular biology, engineering, and biomaterials technology, the chip's microenvironment simulates the organ environment in terms of tissue interfaces and mechanical stimulation. This reflects the structural and functional characteristics of human tissues and can predict the response to a variety of stimuli, including responses to drugs and environmental effects (Wu et al., 2020).

The authors of this chapter and researchers from the Biomedical Engineering group at the University of Brasília, BioengLab, have extensive experience in translational research and

medical device development. Among the most prominent projects is the development of the Rapha device, dedicated to the treatment of chronic wounds, particularly relevant in the context of diabetic foot ulcers (DFU). The Rapha has undergone rigorous clinical testing, consistently demonstrating its effectiveness in healing these complex lesions. With advanced technology and pioneering approaches, researchers have now turned their focus to the development of the custom OoC device named CHIP-Eny. The CHIP-Eny has been prototyped and is in the initial phase of in vitro testing. We believe that modifications to its interface may still be necessary; however, preliminary results are promising. Furthermore, we consider that the flexibility and coupling capability of the CHIP-Eny will allow its adaptation for a variety of biomedical applications, including testing medical equipment, opening new research and development opportunities.

The objective of this chapter is to describe the prototyping process and associated simulations involved in the development of the alpha version of CHIP-Eny, highlighting its potential benefits and applications in biomedical research, especially in regenerative medicine for chronic wounds.

Development of Miniaturized Organ Structures

"Organs-on-chip", also known as organ chips, microphysiological systems, or tissue chips, are microfabricated devices for cell culture, designed with the aim of mimicking the characteristics of multicellular tissue units or functional elements of organs. They are microengineered analogs of in vivo physiological systems, developed using a reductionist approach to identify and replicate the key elements of the specific organ in its native context.

The OoC technology emerged with two main purposes. Firstly, to provide in vitro models with patient cells that replicate the tissue microenvironment or physiological function, enabling the study of the underlying biology of diseases and pathologies. The complexity of OoC models can be adjusted according to the research question and the stage of translational research. The OoC community is rapidly growing and brings together developers and users, with interdisciplinary collaboration being key to the successful translation of these models into clinical practice, enabling an efficient transition from the laboratory to medical application (Ko et al., 2022).

In the process of creating the organ-on-chip representation, the organ is first reduced to its basic anatomical elements responsible for specific physiological function (for example, alveoli in the lung, nephrons in the kidney, osteons in bone). The functional units of the organ are meticulously analyzed to identify their key cellular constituents with distinct phenotypes, the structural organization of different cells and tissue types, and the biochemical and/or mechanical signals present in their local microenvironment. These characteristics are individually assessed to be included in the OoC model, followed by the design and fabrication of a microdevice necessary to reproduce the identified features (Nahak et al., 2022; Kang, Park, and Huh 2021).

Potential microfabrication materials include inorganic, elastomeric, thermoplastic, natural, and hybrid materials. Although polydimethylsiloxane is the most commonly used polymer in OoC and microphysiological systems, substitute materials have been continuously developed for its advanced applications. Evaluating human physiological status can help demonstrate the use of non-invasive OoC materials in real-time procedures. The convergence of emerging approaches, such as advanced materials, artificial intelligence, machine learning, three-

dimensional (3D) bioprinting, and genomics, has the potential to propel OoC technology into the next generation. Due to the inherent use of integrated materials, the employment of OoC with biomedical approaches will be a promising methodology in the healthcare industry (Nahak et al., 2022).

However, the variety of manufacturing methods also presents challenges. The lack of a consolidated standard for validating OoC devices can make it difficult to compare results between different studies and laboratories. Although there have been significant advancements in the field, robust validation of these devices, ensuring that they truly faithfully reproduce the desired biological characteristics, is an aspect that is still evolving. Therefore, the consolidation of validation methods is a crucial step to ensure the reliability and relevance of results obtained through microphysiological devices. Thus, the consolidation of validation methods emerges as a crucial step to ensure not only the reliability but also the relevance of results obtained through microphysiological devices.

Case Study: CHIP Eny - Diabetic Foot

Diabetes Mellitus (DM) is a chronic condition characterized by pancreatic dysfunction, resulting in either the inability to produce sufficient insulin or the body's ineffective use of insulin (“About Diabetes” 2023). The increasing prevalence of diabetes on a global scale is the result of a complex interaction between socioeconomic, demographic, environmental, and genetic factors. The continuous rise in this scenario is predominantly attributed to the increasing incidence of Type II diabetes mellitus (DM II) and its related risk factors. These range from a substantial increase in obesity to unfavorable dietary habits and a decrease in physical activity. However, one cannot ignore the growing incidence of Type I diabetes mellitus (DM I), which manifests from childhood. This growth is also fueled by the ongoing urbanization process, which brings about lifestyle modifications such as increased caloric intake, higher consumption of processed foods, and a trend towards sedentary living patterns. These phenomena substantially contribute to the rise in the prevalence of DM II in urban contexts. Notably, while the global prevalence of diabetes in urban areas reaches 10.8%, this proportion is lower in rural areas, at 7.2%. Nevertheless, it is worth noting that this disparity is gradually decreasing as the prevalence of diabetes in rural areas shows an upward trend. (“National Diabetes Day” 2023).

Brazil ranks as the 5th country in diabetes incidence worldwide, with 16.8 million adult patients (aged 20 to 79 years), behind only China, India, the United States, and Pakistan. The estimated incidence of the disease in 2030 is expected to reach 21.5 million. Globally, diabetes has become a serious public health issue, with predictions being exceeded with each new screening. For instance, in 2000, the global estimate of adults living with diabetes was 151 million. By 2009, it had increased by 88% to 285 million. In 2020, it is estimated that 9.3% of adults aged 20 to 79 years (a staggering 463 million people) are living with diabetes. Additionally, 1.1 million children and adolescents under the age of 20 have Type I diabetes. A decade ago, in 2010, the International Diabetes Federation's (IDF) global projection for diabetes in 2025 was 438 million. With five more years to go, this projection has already been adjusted to 463 million (“National Diabetes Day” 2023).

Diabetic Foot Ulcer is characterized by the presence of infection, ulceration, and/or destruction of deep tissues associated with neurological abnormalities and varying degrees of peripheral vascular disease in individuals with DM. Neurological and vascular changes in the

extremities, caused by DM, result in distortions of the normal anatomy and physiology of the feet. Changes in muscle trophism and foot bone anatomy lead to the emergence of pressure points, while skin dryness compromises the protective elasticity of the skin and impaired local circulation makes healing slower and less effective ("Manual for the Diabetic Foot - Strategies for the Care of People with Chronic Disease" 2016). Together, these changes increase the risk of foot ulcers, which can progress to more serious complications such as infections and amputations [9]. The pathophysiology of diabetic foot ulceration and soft tissue infection stems from neuropathy, trauma, and, in many patients, concurrent peripheral arterial disease. Diabetic neuropathy causes foot deformities, resulting in increased pressure on the skin while walking. Once a foot ulcer develops, there is a high risk of invasive infection, and when combined with peripheral arterial disease, the patient is considered to have critical limb ischemia (Bandyk 2018).

Disorders related to the feet, including infection, ulcer, and gangrene, are a frequent cause of hospitalization in diabetic patients. The diabetic population in the United States continues to increase; over 100 million adults in the U.S. are now living with diabetes or pre-diabetes. The development of foot skin ulceration in a diabetic is a serious medical condition that, if not promptly treated, can lead to amputation. Annually, non-healing diabetic wounds lead to over 100,000 amputations, with foot ulcers being the cause in 60% of patients. The social impact of diabetic foot is significant in terms of individual disability, subsequent hospitalizations, and healthcare costs - estimated at over 1 billion dollars annually (Bandyk 2018). The implementation of multidisciplinary care programs, which include surgeons, can reduce both the number and severity of lower limb amputations. (Kerr et al., 2019).

DFUs are an important cause of morbidity and mortality in the Western world, and they can be complex and costly (McDermott et al., 2023). The lifetime risk of developing an ulcer is estimated at 19-34% for people with diabetes. Ulcer recurrence rates are also high: 40% within one year after healing and 65% within five years. The major risk factors are peripheral neuropathy and peripheral vascular disease. The use of inappropriate footwear can also contribute to ulcer development. Motor neuropathy alters foot shape, making many standard shoes unsuitable for diabetic patients. Sensory neuropathy reduces sensitivity, leading the patient to not perceive poorly fitting footwear, resulting in pressure injuries (Reardon et al., 2020).

Risk factors for foot ulcers in diabetic patients include diabetic neuropathy - the most common complication of diabetes, affecting up to 50% of patients with type 1 and type 2 diabetes (Reardon et al., 2020). Peripheral neuropathy can be sensory, motor, or autonomic. Sensory neuropathy typically presents insidiously and may clinically manifest with positive symptoms such as burning, tingling, or paresthesia in a stocking-glove distribution, or with negative symptoms such as numbness. Motor neuropathy usually presents with atrophy of the intrinsic muscles of the foot, resulting in toe deformities and changes in midfoot architecture, which subsequently redistributes pressure on the metatarsal heads (Armstrong et al., 2023). Autonomic neuropathy can contribute to the formation of foot ulcers due to increased skin atrophy, excessively dry or moist skin, decreased hair growth on the legs, and fragile, brittle toenails. Finally, Peripheral Arterial Disease (PAD) – patients with diabetes are more susceptible to distal arterial disease in the lower limbs, mainly affecting small arteries below the knee and within the foot, resulting in ischemia (Reardon et al., 2020).

In DM, vasculopathy, reduced angiogenesis, ischemia, chronic inflammation, and the wound environment interfering with endogenous factors that regulate the healing response lead

to a condition of chronic inflammation in the wound, without progressing to the resolution phase (Armstrong et al., 2023). The biocompatibility of an OoC device is of evident importance, especially if we aim to incorporate them into the culture of human cells. Furthermore, the biocompatibility of the biomaterial influences the levels of pH, oxygen, and carbon dioxide, which necessarily need to be similar to the target tissue. Most of the time, the substance should be able to support a continuous supply of oxygen to the cells, maintain a carbon dioxide level of 4-10%, pH of 7.4, and promote cell adhesion so that they can be cultured. Moreover, the material of choice should provide mechanical properties such as: i. shear stress, impacting the alignment of cells and mini-organs, altering their polarity, while physical pressure activates signaling molecules in the cells; ii. laminar flow distribution, responsible for creating a stable environment for cellular processes; iii. dynamic behavior of the biomaterial in response to mechanical stress (Cao et al., 2023).

Analysis of blood vessel sprouting during angiogenesis on microfluidic platforms can be performed by evaluating branch density, length, and width. Increased branch density and sprouting process are observed during this important physiological process. Increased length is necessary to form connections more quickly between parental explants. The width of the branches, in turn, should be equivalent to that of the capillaries of the native vasculature (Chiu et al., 2012).

For the authors, understanding the underlying mechanisms of angiogenesis and its dysfunction in the context of diabetes is crucial for the development of effective therapies for diabetic foot ulcers. Angiogenesis, in particular, plays a crucial role in this process by providing the necessary nutrients and oxygen for tissue regeneration. However, in diabetes, the regulation of angiogenesis can be compromised due to various factors mentioned above. Precise analysis of angiogenesis and granulation tissue formation in diabetic conditions can be challenging due to the complexity and heterogeneity of physiological responses. This is where microfluidic platforms, such as CHIP-Eny, can play a crucial role. By allowing detailed analysis of angiogenesis in a controlled and replicable environment, these platforms offer valuable insights into underlying mechanisms and can assist in the development of more targeted and effective therapeutic strategies.

The need to assess diabetic foot on a microscale, both nationally and internationally, is crucial given the growing impact of Diabetes Mellitus (DM) as a global epidemic. The high incidence of DM, driven by socioeconomic, demographic, environmental, and genetic factors, places this condition as one of the major public health concerns worldwide. In Brazil, specifically, the alarming numbers of diabetes cases reflect a concerning scenario, with predictions of significant increase in the coming decades. With millions of people affected by DM, the costs associated with treatment and related complications, such as diabetic foot ulcers (DFUs), represent a substantial burden on healthcare systems. Moreover, DFUs not only increase morbidity and mortality but also result in considerable individual disability, hospitalizations, and healthcare costs.

Indeed, currently, many medical devices and treatments are utilized in the management of diabetic foot, including specialized dressings, orthopedic shoes, and wound debridement techniques, among others. However, the effectiveness of these interventions can vary depending on the specific characteristics of the wound and the individual conditions of the patient.

RAPHA emerges in this context as a notable innovation in the field of Biomedical Engineering. It consists of a latex biomembrane associated with a portable LED emitter device (Figure 1). Neovascularization promoted by latex is studied diligently, as it is of great interest for enhancing the healing process. The vascular endothelial growth factor (VEGF) induces proliferation and migration of endothelial cells, as well as inhibiting their apoptosis during tissue repair. In turn, the protein CYR 61 stimulates the expression of VEGF in fibroblasts, capable of increasing the production of angiogenic factors at the healing site, as well as stimulating mitosis and chemotaxis of endothelial cells and fibroblasts, playing an important role in the regulation of angiogenesis and remodeling of the granulation tissue matrix during the physiological process of tissue repair. Thus, increased expression of VEGF and CYR 61 may be a relevant indicator for determining the mechanism of action of natural latex in enhancing the healing process, as increased expression of these proteins indicates increased production and activity in tissue repair. (Zimmermann et al., 2018).



Figure 1. RAPHA Equipment - Innovative Combination: The image shows the RAPHA equipment, an advanced biomedical platform that combines latex biomembrane with LED light emission. Its portability allows for accessible and personalized treatments, providing an integrative approach to healing diabetic wounds and other therapeutic applications. Source: ("Project RAPHA Accelerates Healing for Diabetic Foot" 2017).

Photobiostimulation, also known as light therapy, is a therapeutic approach that utilizes the application of light, typically lasers or LEDs, to stimulate cellular and tissue processes. This technique has demonstrated a variety of beneficial effects in different medical contexts. The light applied during photobiostimulation is absorbed by the cells, triggering biochemical reactions that can result in a series of responses, such as increased cellular metabolism, promotion of healing, reduction of inflammation, and pain relief. Additionally, photobiostimulation has been investigated for its potential effects on modulating immune processes, promoting tissue regeneration, and stimulating the production of growth factors (Santana 2021; Silva 2022).

Currently, RAPHA is undergoing a technology transfer process, which represents a crucial step in making this innovation accessible and available to a larger number of patients, especially those who rely on the SUS for medical treatment. The success of the RAPHA project

demonstrates the potential of biomedical engineering to develop practical and effective solutions for complex health challenges, such as diabetic foot, and underscores the importance of ongoing investments in research and development in this field.

Given the need for a more detailed and microscale analysis of the promising effects of the RAPHA device, we have developed the CHIP-Eny. This device represents a revolutionary approach in biomedical engineering, especially for the study of diabetic foot and its complications. The CHIP-Eny was designed with a specific design that allows precise application of the LED emitter equipment over the culture chamber, providing ideal conditions to evaluate the effects of photobiostimulation in the context of diabetic wounds. Additionally, the CHIP-Eny is capable of analyzing not only the effects of treatment with the RAPHA device, but also other important aspects, such as the neovascularization promoted by the latex associated with the biomembrane. Neovascularization plays a crucial role in the healing process, and understanding how latex influences this process can provide valuable insights for the development of new therapies.

Computational simulations as a method for Organs-on-a-chip development

Over the past three decades, computational simulations have become an important tool for conducting science and interacting with the world, especially for predicting and intervening in the future. Originating in the context of World War II and the discipline of physics, simulations have spread across various fields of research and technological application. The increasing use of computational simulations in the life sciences, especially in systems biology and synthetic biology, is notable. While simulation offers advantages in analyzing complex phenomena, it also brings epistemological challenges due to its hybrid nature between theory and practical knowledge. The interdisciplinary nature of simulations is emphasized, but questions arise about the easy transfer of methods between disciplines as diverse as physics and biology. Simulations change the perspective of the living world, allowing the study of organisms in their temporal dimension. The use of software and visualization is fundamental in simulations, but questions arise about the suitability of simulations to capture details of life. Computational biology modeling raises questions about the relationship between mathematical and simulation models (Wellmann 2018).

The integration of microfluidics with computational simulations can optimize the ability to combine precise fluid control at microscopic levels with more detailed predictability. This approach has the potential to explore a variety of scenarios and conditions that may be difficult or impossible to achieve experimentally. This includes analyzing different flow rates, chemical substance gradients, and complex cellular interactions. By simulating these processes, valuable insights can be obtained into the underlying cellular and molecular dynamics, as well as predicting how certain treatments or conditions may influence the behavior of cells and tissues.

Furthermore, computational simulation can also assist in optimizing microfluidic designs, saving time and resources. It is possible to virtually test different chip configuretions, flow rates, and experimental parameters before implementing them physically, which can increase research efficiency. However, it is important to emphasize that computational simulations should be validated with experimental data to ensure their accuracy and reliability.

In mechanical analysis of structures, several experimental techniques are employed, such as indentation, torsion, suction, tension, dynamics, and optical methods, for characterizing the mechanical properties of structures and even human organs, such as the skin (Mostafavi Yazdi and Baqersad 2022). These tests can also be performed through computational simulations and modeling, in order to predict some situations that may occur during the execution of a project, for example.

The temporal resolution of computational fluid dynamics allows the observation of constantly changing flow structures over time and the quantification of flow through them. Many researchers have expanded their focus from studying simple objects to more complex systems, thus broadening the applications of computational research not only for fundamental understanding but also for direct and indirect clinical applications. In recent years, computational fluid dynamics has found application in the clinical field for studying blood flow, for example. Thanks to the development of readily available software, both free and commercial, computational fluid dynamics has become more accessible in recent years. Technological advances, such as the reduction in computer costs, have also accelerated data analysis. As a result of these technological improvements, fluid flow analysis, which was once available only to a limited number of researchers, is now more accessible to clinical professionals, and its clinical applications have expanded. (Kamada et al., 2022).

Methodology

The study methodology for the development of Eny involved a series of coordinated steps to ensure the creation of a functional and effective device. It was conducted during the months of April to August 2023, and proceeded generally as follows (Table 1):

Table 1. Overview of the methodology used in the development of CHIP-Eny

1) Definition of objectives:	The research team identified the specific objectives of the custom chip. This included determining the organ or tissue to be replicated, the cellular interactions of interest, and the expected outcomes.
2) Systematic literature review:	A comprehensive review of the scientific literature was conducted to understand the characteristics and functions of the target organ or tissue, as well as the techniques and approaches already employed in similar projects.
3) Hand sketch design:	Based on the objectives and literature review, a conceptual chip design was created. This involved sketching the overall structure, defining chambers, channels, and connections, as well as how cells will be cultured and interactions simulated.
4) Computational modeling:	Using AutoCAD 3D modeling software, the conceptual design was translated into a three-dimensional digital model. This allowed for refinement of details, adjustment of dimensions, and validation of design feasibility.
5) Material selection:	The choice of suitable biomaterials for the construction of the alpha version chip was based on literature and material availability in the laboratory.

6) Fabrication:	With the validated design, the chip was printed and adapted to the specifications of the biomaterial and project.
7) Microfluidic integration testing:	Connections and fluid dynamic flow were tested using a conventional peristaltic pump.
8) Optimization:	Geometry optimization, fluid flows, and general refinements were made.
9) In vitro testing:	After fabrication and optimization, in vitro testing was conducted to assess the functionality and performance of the custom chip. This involved seeding relevant cell types into the chip's chambers and channels to mimic the physiological environment of the target organ or tissue. Various parameters such as cell viability, proliferation, differentiation, and response to stimuli were evaluated using microscopy, biochemical assays, and other analytical techniques. The results from these tests provided valuable insights into the chip's ability to replicate cellular interactions and simulate biological processes accurately. Additionally, any observed discrepancies or limitations were noted for further refinement and improvement of the chip design.

The CHIP-Eny platform, developed by the Research and Innovation Development Center in Organ-on-a-chip and Tissue Engineering (Organ-on-a-chip / UnB), was inspired by the irregular growth of vascular tissue, vasculogenesis. The project's coordinator and creator, Dr. Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa, employed a creative approach in developing the culture chamber for the project. Inspired by the need for a visual representation in the form of gears for Bond Graph (BG) model analyses - which is another part of the project as a whole - she applied this concept to the chamber design. This analogy was chosen with a keen understanding of the complex irregular edges of diabetic wounds, as well as the three-dimensional model of the angiogenesis process of a blood capillary.

By associating the gear to these edges, it is possible to simulate the microenvironment more accurately at the moment when cell cultures are introduced into the chamber. Thus, the approach not only meets the analytical requirements of BG models but also provides a tangible representation of wound conditions, improving analysis fidelity and offering a solid platform for in-depth investigations.

The computational modeling stage also included small alterations to the Eny's geometry to meet the needs of the microfluidics in question. Upon analyzing the geometry, we identified the possibility of a flow deviation that would initially direct towards the tissue through the channel connecting the input and output ports. This predicted deviation would result in part of the culture medium bypassing the chamber and exiting the chip without interacting with the tissue. To test this hypothesis, another scenario was proposed in which the channel connecting the two points was obstructed. The representation of this new geometry is present in Figures 2A and 2B The obstruction is achieved by a symmetrical cut of 1.3 mm width in the channel, positioned along the Y-axis.

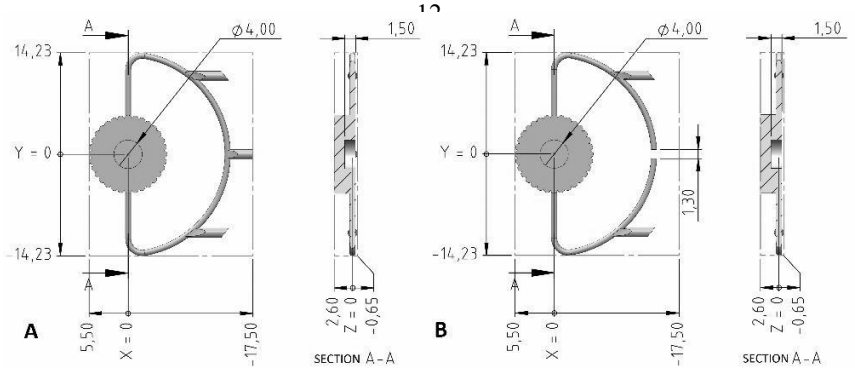


Figure 2. A) Representation of the original model used in the simulations. B) Representation of the model with obstructed channel used in the simulations.

Another relevant aspect to mention is that during the piece remodeling process, we identified a discontinuity in the connection of the linking channels (diameter of 1.3 mm) with the feeding channel (diameter of 0.8 mm). This discontinuity was causing significant pressure loss and flow instability. To address this issue, we added a 4.0 mm radius to smooth the transition, maintaining continuity with the smaller diameter channel. The differences can be observed in Figure 3.

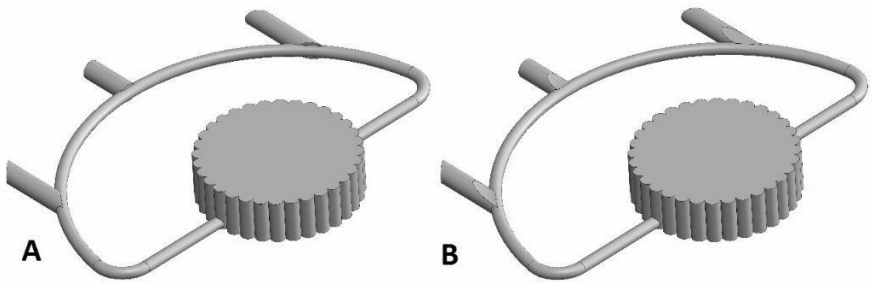


Figure 3. Smoothing of the connection channels. For reference, the total volumes of the geometries are: Original geometry: 2.9895129e-07 and Altered geometry: 2.9431413e-07.

Fluid Simulation

The fluid to be used in this physical study is a cell culture medium that we chose to have characteristics similar to 0.9% physiological saline. Joseph, Khalifa and Correia's (1981) article, describes the characteristics of a fluid with a concentration of 1.5 mol/kg, which is equivalent to 0.87% in terms of weight percentage. Considering that the concentration difference between standard physiological saline and the saline solution at 1.5 mol/kg is only 0.03%, and given that the culture medium may vary compared to physiological saline, it is reasonable to use the data from the article as a first estimate of the fluid's behavior. The characteristics of this fluid can be found in Table 2.

Table 2. Properties of the 1.5mol/kg sodium chloride solution

Properties	35°C	40°C	37°C
Kinematic Viscosity (m^2/s)	791.2E-9	722.6E-9	763.8E-9
Dynamic Viscosity (Pa.s)	831.4E-6	757.7E-6	801.9E-6
Density (kg/m^3)	1.051E+3	1.049E+3	1.050E+3

Model discretization

To perform the model discretization, the blockMesh and snappyHexMesh tools (The OpenFOAM Foundation, 2023) were employed. In the case of the blockMesh tool, an approach starting from a parallelepiped encompassing all the previously mentioned geometries was adopted. This parallelepiped was subdivided into 92 segments along the X-axis, 114 segments along the Y-axis, and 13 segments along the Z-axis. The result of this stage is a collection of 136,344 volumes with approximate dimensions of 251 x 250 x 257 µm³.

The snappyHexMesh tool overlays the surfaces on the mesh generated by blockMesh and then divides the volumes intersecting the surface into smaller volumes to obtain a mesh closer to the surface. Subsequently, volumes that are not relevant for the analysis are excluded, and mesh points are adjusted to create a surface closer to the input.

The model was segmented into three distinct surfaces: the fluid inlet (indicated in A), the fluid outlet (marked in B), and the walls (represented in gray). A graphical representation of the mesh can be viewed in Figure 4.

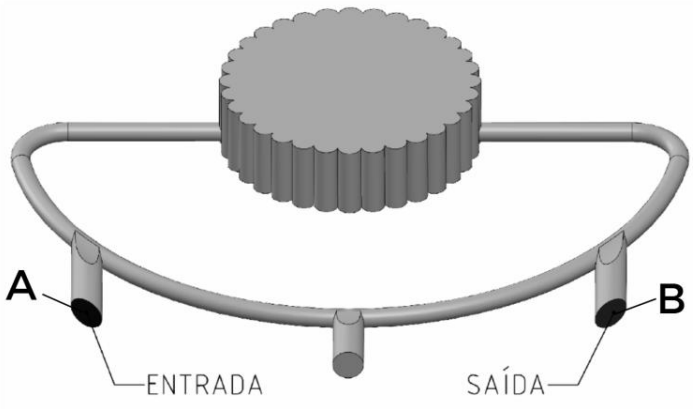


Figure 4. Representation of surface types.

Boundary Conditions: Simulation Category

The specified inlet flow rate was 5.32 µl/min, considering a fixed displacement pump. To determine the type of flow the fluid will exhibit under these conditions, it is essential to calculate the Reynolds number. Considering the geometry, the most critical area for the fluid is where the channel diameter is 0.8 mm. In this situation, the Reynolds number was calculated as follows:

$$Re = \frac{\rho * \underline{V} * D}{\mu} = \frac{4 * Q}{\pi * D * \upsilon} = \frac{4 * 5.32\mu l/min}{\pi * 0.8mm * \ 0.763mm^2/s} = 0.184$$

Given that the calculated Reynolds number (0.184) is substantially lower than the transitional limit for turbulent flow of 2300 (Fox, McDonald, & Pritchard, 2006), we can characterize the flow as LAMINAR. We consider the system will be kept under constant conditions for an extended period to allow for cell growth. Under these circumstances, transient effects will be relevant for only a small portion of the total tissue growth time (approximately 3 to 4 minutes), making them not the focus of this study. Therefore, we opt to perform a steady-state analysis.

Initial Conditions

For the inlet region, a pressure condition with zero gradient and a parabolic velocity profile were considered, assuming that the velocity profile would be fully developed since the connection would be made with a sufficiently long hose.

In the outlet region, a zero-gauge pressure condition relative to the inlet was adopted, and the velocity profile was internally calculated by the software based on this premise.

For the walls, zero velocity and zero pressure gradient were established, following common practice discussed in the fluid flow literature.

Table 2 summarizes the above-mentioned information in the appropriate format for the OpenFOAM configuretion files.

Table 3. Initial Simulation Values

Surface	Pressure	Velocity
Input	zeroGradient	flowRateInletVelocity (66.80e-6)
Wall	zeroGradient	noSlip
Output	fixedValue (0)	pressureInletOutletVelocity

Simulation Execution

The code used for fluid analysis in this report was OpenFOAM v11 (The OpenFOAM Foundation, 2023). It was executed in a Linux environment running on the WSL2 platform with an Ubuntu 22.04 distribution. Each case had an average execution duration of two hours. The equipment running the code has the following specifications:

- Windows 10 – WSL2
- Intel Xeon E3-1240-v5 Processor
- 32GB RAM
- Nvidia Quadro K620 Graphics Card

The original geometry took 221 iterations to converge, and the one with the blockage in the central tube took 252 iterations.

Mechanical and Structural Analysis

To define the arrangement of loads and constraints in the model, we identify and describe a set of faces, as illustrated in Figure 5. In the drop scenario, we create a flat body

tangent to the body in the Y- direction. This body has dimensions of 25x25x1mm, as shown in Figure 6.

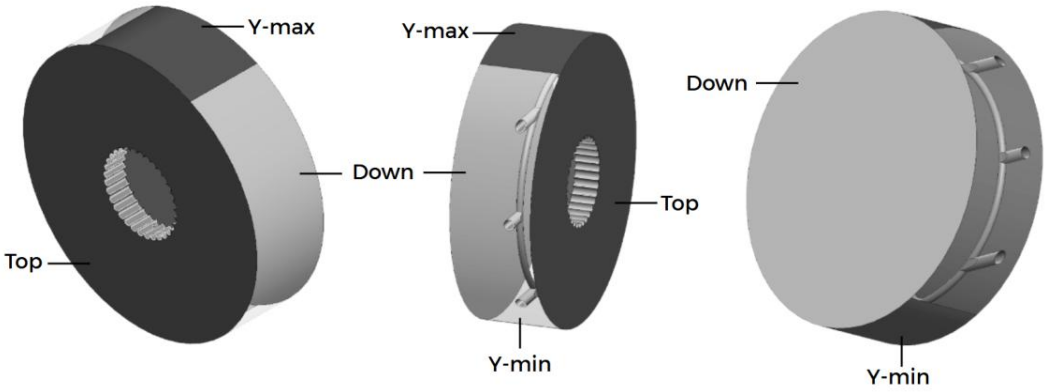


Figure 5. Boundary condition faces.



Figure 6. Arrangement of bodies in the drop scenario.

Manufacturing material

The chosen material for manufacturing the first prototype of the ENY chip was Clear resin from formlabs. We adopted the Von Mises elastoplasticity model with linear isotropic hardening to describe the material properties. In Table 4, we present the properties used in the study, along with the stress-strain curve of the material (Figure 7).

Table 4. Material Properties

Properties	Valor
Elastic modulus	2800MPa
Poisson's ratio	0.34
Tensile strength	65MPa

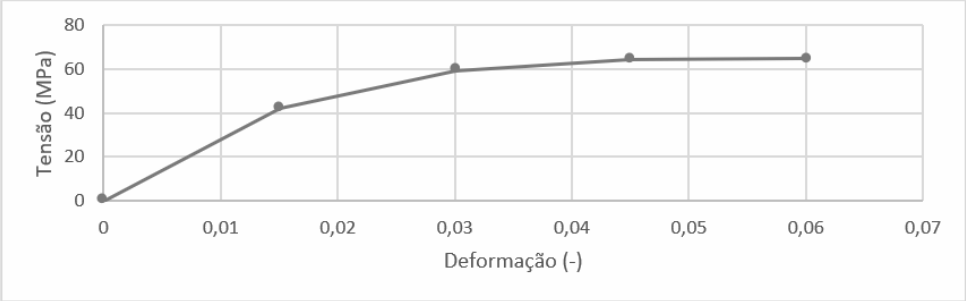


Figure 7. Stress vs. Strain - Formlabs Clear.

Model discretization

The model was discretized using the NETGEN procedure, employing first-order tetrahedral elements. In total, this mesh comprises 221,947 tetrahedral elements. Figure 8 displays a visual representation of this mesh. The parameters of the algorithm used are detailed in Tables 5 and 6, corresponding to the entire body and the 'fluid' region, respectively.

Table 4. NETGEN parameters for the body

Parameters	Value
Maximum size	0.00075
Minimum size	0.00075
Growth rate	0.3
# Edge segments	1
# Segments per radius	2

Table 5. NETGEN parameters for the "fluid" region

Parameters	Value
Maximum size	0.0002
Minimum size	0.3
Growth rate	1
# Edge segments	2

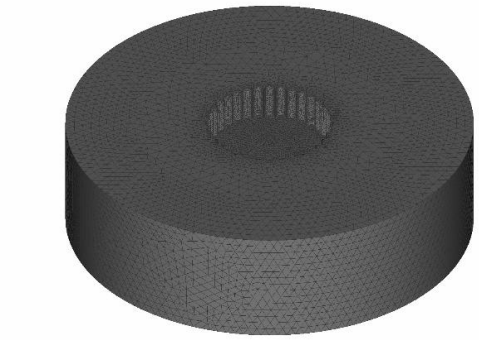


Figure 8. Mesh representation.

Boundary Conditions

For this study, we implemented two boundary conditions:

i. Application of Working Pressure:
- We assigned a value of 0 to all degrees of freedom of the "down" group, acting as a rigid fixation condition.
- We applied a pressure of 50 kPa to all components of the "fluid" group to simulate the maximum pump pressure.
- The simulation was conducted with a nonlinear static solver over 10 intervals.

ii. Vertical Compression:
- We assigned a value of 0 to all degrees of freedom of the "down" group as a rigid fixation condition.
- We applied a distributed force of 200 N on the "top" surface in the -Z direction, simulating aggressive handling.
- The simulation was executed with a nonlinear static solver over 10 intervals.

iii. Lateral Compression:
- We assigned a value of 0 to all degrees of freedom of the "y_max" group as a rigid fixation condition.
- We applied a distributed force of 200 N on the "y_min" surface in the -Y direction, simulating aggressive handling.
- The simulation was conducted with a nonlinear static solver over 10 intervals.

iv. Drop:
- We assigned a value of 0 to all degrees of freedom of the elements in the "master" group (the impact body surface) to ensure its rigidity.
- We specified the gravity acceleration as 9.81 m/s^2 in the (-Y) direction for the body mesh.
- We assigned an initial velocity to the body mesh in the (-Y) direction, calculated using Torricelli's equation (4.1), considering a fall height of 1.22 m and an acceleration of 9.81 m/s^2, resulting in an impact velocity of 4.981 m/s.

v. Frictional Contact:
- We implemented frictional contact between the "master" and "y_min" groups.
- The simulation was conducted with a nonlinear dynamic solver and an implicit time formulation over a total time of 200 µs. The time discretization consisted of 20 equal intervals of 10 µs.

Results and Discussions

The geometry of the chip's culture chamber resembles the shape of a gear and was designed to accommodate the growth of vascular tissue in an optimized manner, allowing for the proper development of the samples under study.

The methodology applied to the design of the Eny chip began with a manual sketch, which served as the initial model for 3D computational modeling. This process involved creating 3D models in Creo Parametric software based on the sketch. In the first iteration, three different models were created, featuring variations in structural and design characteristics, allowing for comparative analysis. These models initially featured a cylinder filled with a gear-shaped recess, connected to a 0.2 mm diameter channel, intersecting three connectors.

In a second step, feedback and improvements were considered. Changes included altering the shape of the connectors to cone trunks, with the upper radius remaining at 1.5 mm and the lower diameter equal to that of the channel (0.2 mm). Connector spacing was adjusted, and changes aimed to avoid potential issues such as liquid accumulation and turbulent flows.

Three new models were then developed, differing in connector spacing and rounding characteristics. Modeling of the culture chamber lid was introduced at this stage, offering different designs for selection.

In the final iteration, changes included reverting to the cylindrical shape of the connectors, increasing the internal channel diameter from 0.2 mm to 0.8 mm, and increasing the outer diameter from 26 mm to 35 mm (Figure 9).

Thus, the design evolved iteratively, incorporating suggested improvements and generating a final model of the Eny chip that meets the project's objectives.

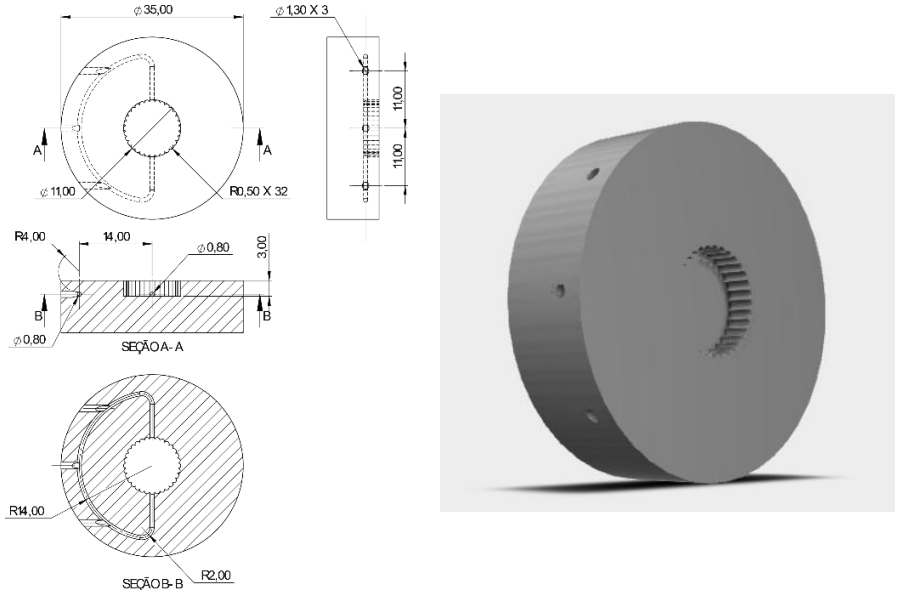


Figure 9. A) ENY chip representation. B) Eny chip design - latest version.

For better visualization of the pressure and velocity fields, nine vertical lines were employed to assess these results in the model. The positions of these lines are available in Figure 10 and Table 6.

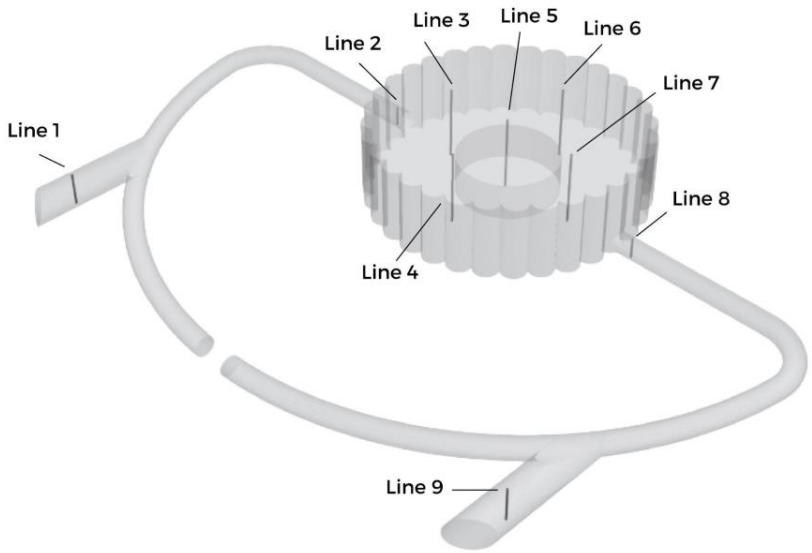


Figure 10. Positioning of reference lines.

Table 6. Positioning of reference lines

Name	X1	Y1	Z1	X2	Y2	Z2
Line 1	-0.012	0.011	-0.00065	-0.012	0.011	0.00065
Line 2	0.0	0.006	-0.0004	0.0	0.006	0.0004
Line 3	0.0	0.003	-0.0004	0.0	0.003	0.0026
Line 4	-0.003	0.0	-0.0004	-0.003	0.0	0.0026
Line 5	0.0	0.0	-0.0004	0.0	0.0	0.0026
Line 6	0.003	0.0	-0.0004	0.003	0.0	0.0026
Line 7	0.0	-0.003	-0.0004	0.0	-0.003	0.0026
Line 8	0.0	-0.006	-0.0004	0.0	-0.006	0.0004
Line 9	-0.012	-0.011	-0.00065	-0.012	-0.011	0.00065

Upon analyzing Figure 11, we can observe a significant discrepancy in pressures between the two scenarios. In the original scenario, the system exhibits a total pressure of 0.16 Pa, while the scenario with the blocked pathway records a total pressure value of 0.34 Pa. In both scenarios, the pressure drop for the specified flow remains significantly below the maximum pump limit of 50 kPa. This demonstrates that a pump with a maximum pressure of 50 kPa and a flow rate of 5.32 µl/min is capable of operating in either scenario.

This difference in pressure drop can be attributed to the fact that the original scenario has an additional flow pathway, which reduces the average velocity required to achieve the established flow rate of 5.32 µl/min.

Observing Figure 12, we notice that in both scenarios, the majority of the pressure drop (pressure variation) occurs mainly in the feed channels. Since these channels serve to direct the flow of the culture medium to the chamber where the tissue is positioned, a more efficient arrangement for the inlet and outlet connections would be to place them opposite each other, forming a straight line passing through the center of the chamber.

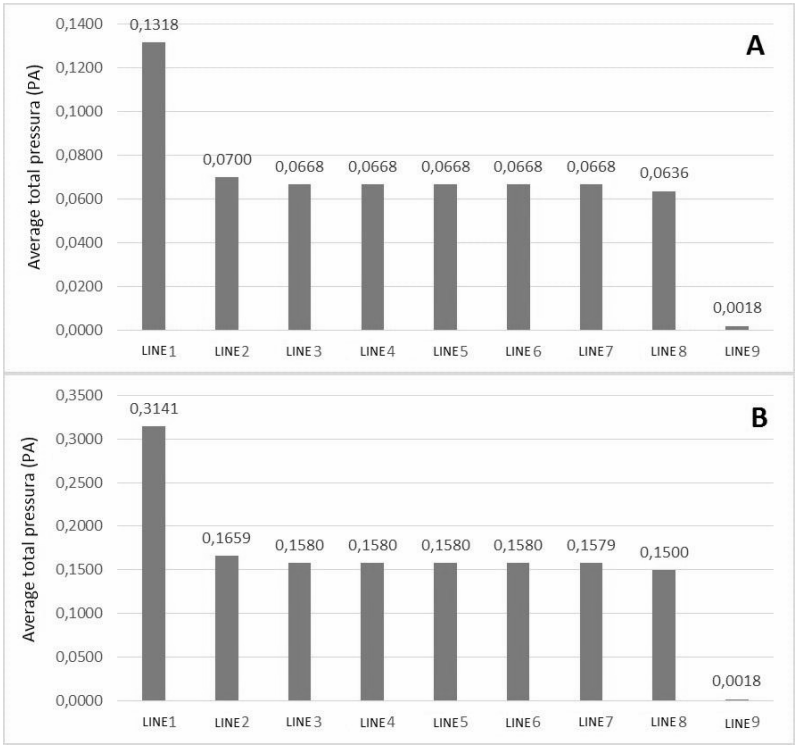


Figure 11. A) Average total pressure along the lines - original geometry. B) Average total pressure along the lines - altered geometry.

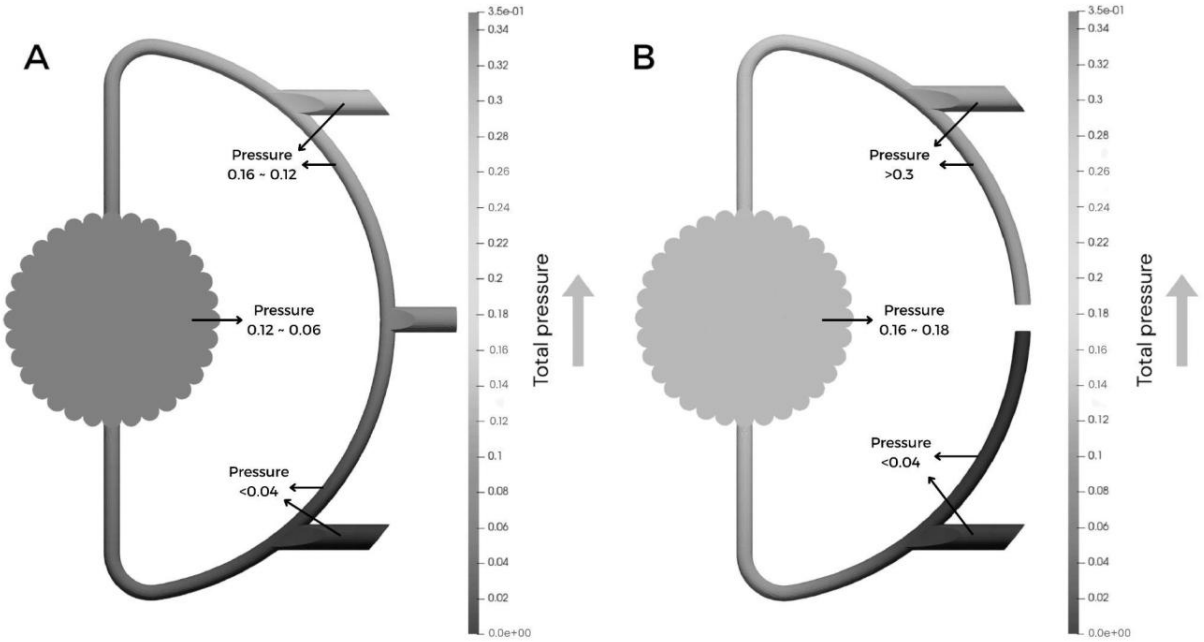


Figure 12. A) Pressure distribution - Original geometry. B) Pressure distribution - Altered geometry.

The velocity profile in the central plane of the ducts is displayed in Figures 13 to 15. It can be observed that the flow divides between the chamber where the tissue is positioned and the connector linking channel. Upon evaluating the flow, we find that 42.49e-12 m^3/s, equivalent to 2.61 µl/min, passes through the tissue chamber, while the flow through the linking channel is 50.67e-12 m^3/s, or 3.04 µl/min. This represents a distribution of approximately 46% to the chamber and 54% to the linking channel in terms of the total flow rate. This flow distribution confirms the theory presented in the Geometry section, where there is a diversion of the culture medium flow through the channel connecting the two inputs. The maximum velocity in this geometry occurs in the central channel and reaches a value of 2.72e-4 m/s.

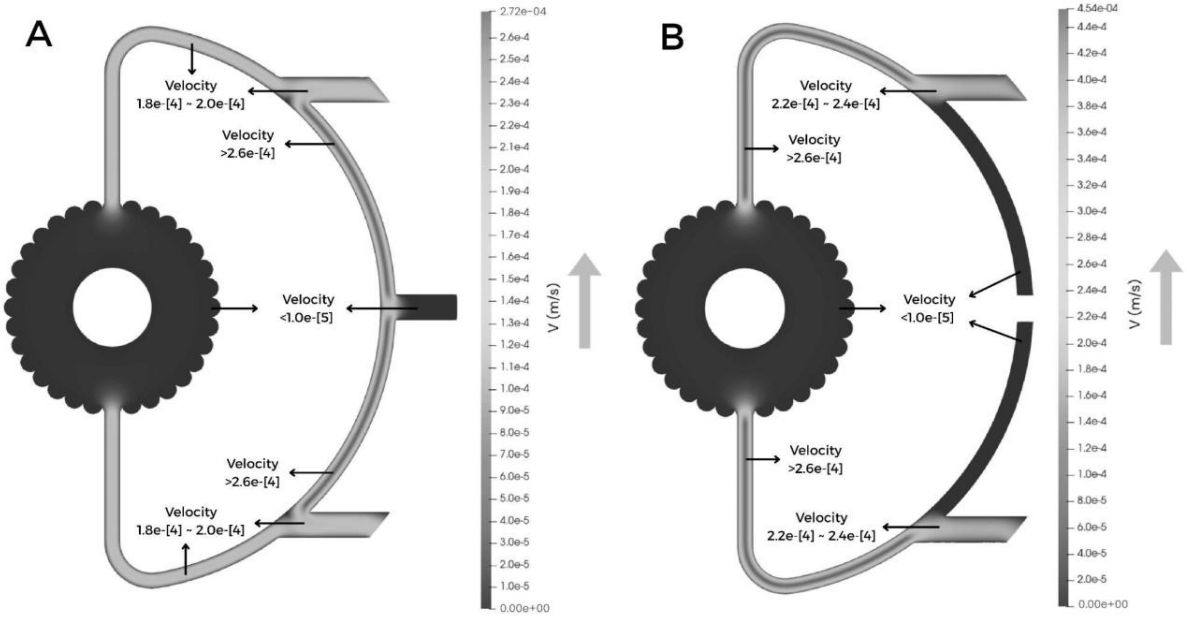


Figure 13. A) Velocity profile in the central plane of the ducts - Original geometry. B) Velocity profile in the central plane of the ducts - Altered geometry.

In the geometry shown in Figure 13, with the blockage in the central channel, the velocities are higher (4.54e-4 m/s versus 2.72e-4 m/s), and all the flow is directed to the chamber where the tissue will be positioned.

The subsequent figures illustrate the flow in the central plane of the chamber in perpendicular and parallel directions to the main flow, along with the streamline patterns demonstrating fluid behavior.

The graphs from Figure 16 display velocity profiles at the lines defined earlier. Comparing velocities at the chamber entrance and inside, a reduction of approximately 40 times in maximum velocity is noted. This occurs due to variations in the areas of the chamber (27e-6 m^2 considering tissue) and the feed channel (502.7e-9 m^2).

The velocity profiles in the channels exhibit a parabolic behavior, and their absolute velocity profiles are equal at symmetrical positions in the model, indicating the absence of numerical anomalies in the numerical model.

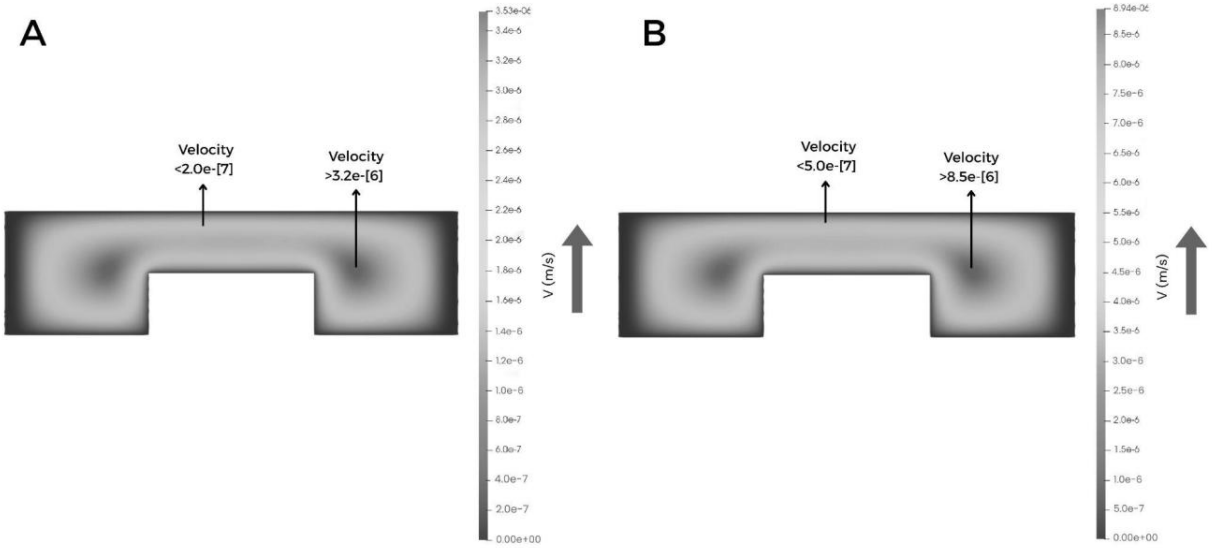


Figure 14. A) Velocity profile in the chamber in the plane perpendicular to the flow - Original geometry. B) Velocity profile in the chamber in the plane perpendicular to the flow - Altered geometry.

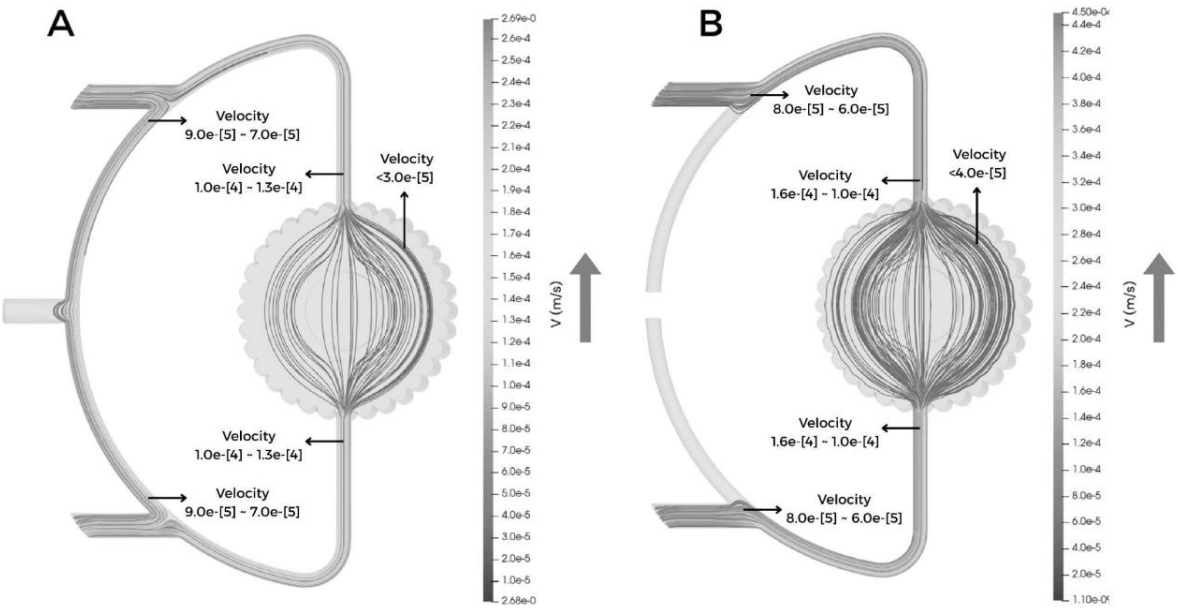


Figure 15. A) Flow lines representing velocity - Original geometry. B) Flow lines representing velocity - Altered geometry.

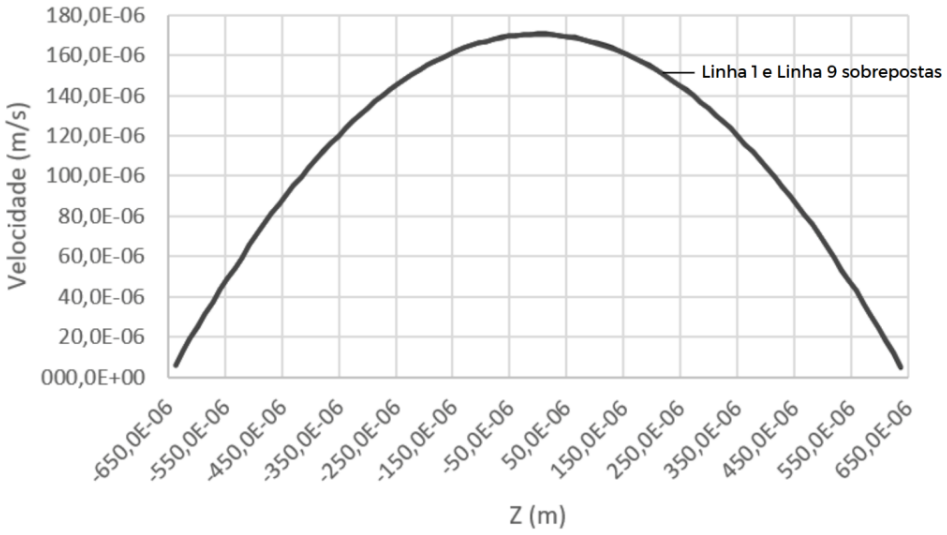


Figure 16. A) Velocity at connections - Original geometry.

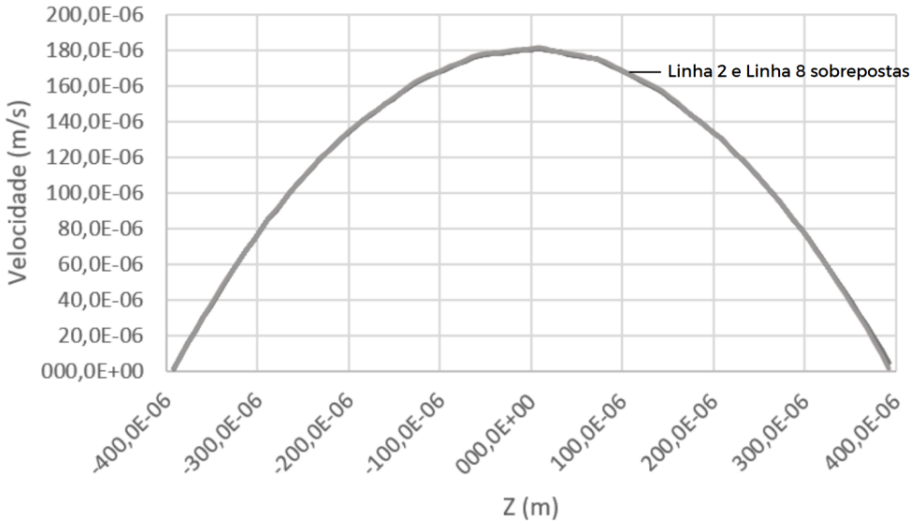


Figure 16. B) Velocity at the entrance and exit of the chamber - Original geometry.

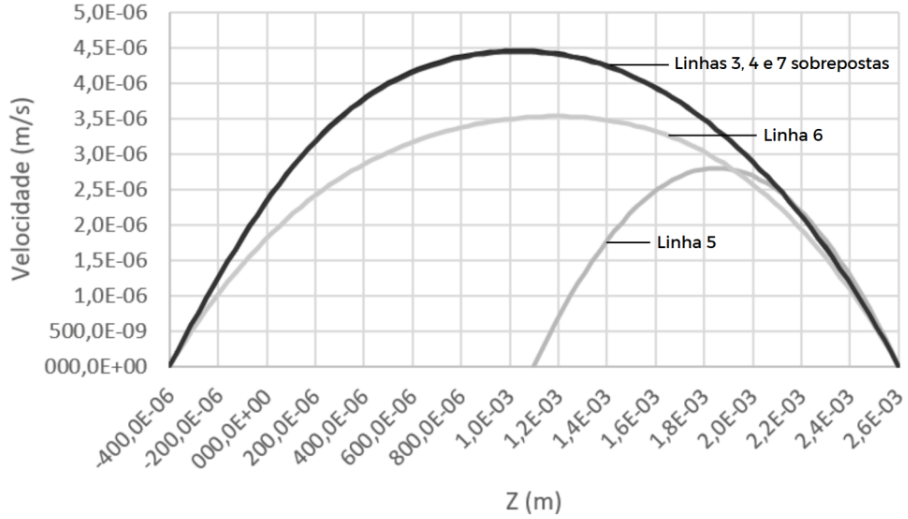


Figure 16. C) Velocity in the chamber - Original geometry.

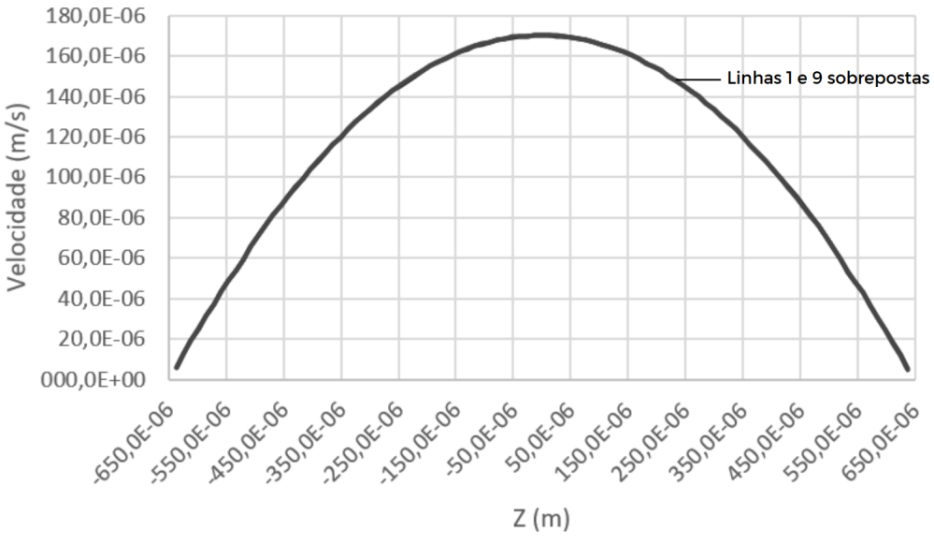


Figure 16. D) Velocity at the connections - Altered geometry.

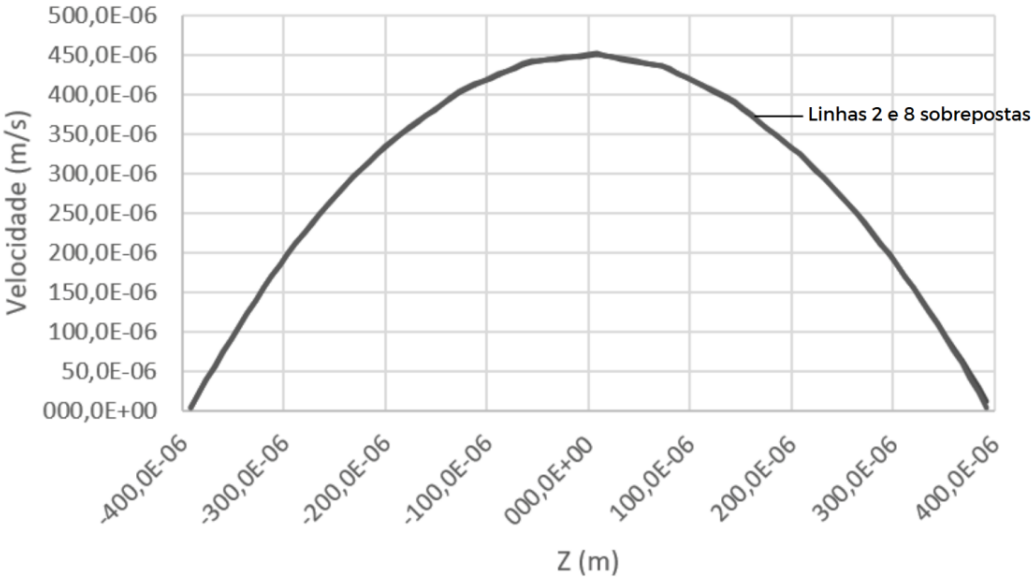


Figure 16. E) Velocity at the inlet and outlet of the chamber - Altered geometry.

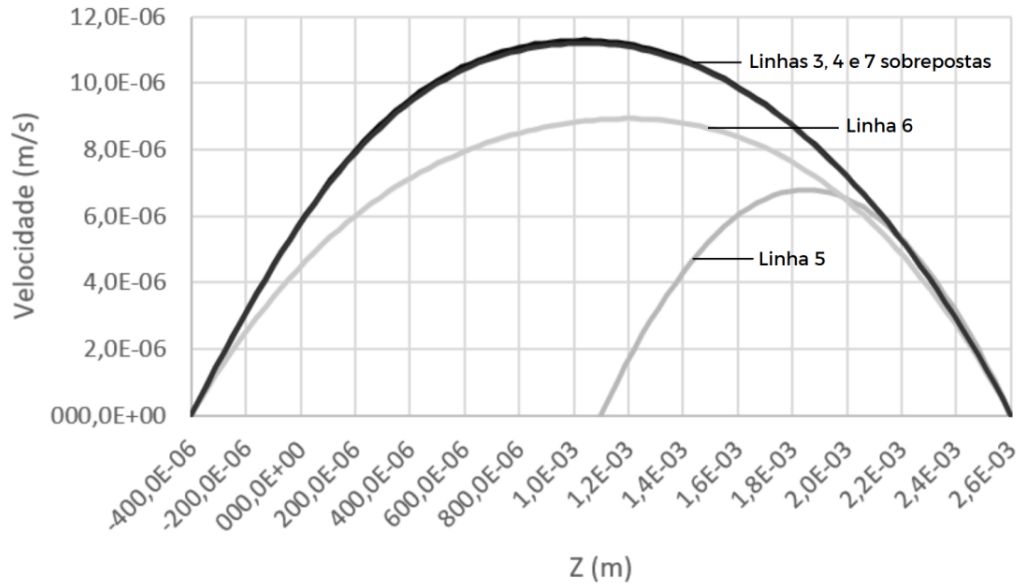


Figure 16. F) Velocity in the chamber - Altered geometry.

In this assessment, we can also observe the differences caused by the blocking of the linking channel. Although the distribution profiles of shear stresses on the tissue surface are quite similar, the maximum value shows a significant variation (27.9 µPa versus 69.6 µPa). Due to the considerably larger size of the chamber where the tissue is positioned compared to

the feed channels, it is expected that the velocity be considerably reduced in this region, as demonstrated in the previous section. This results in relatively low values of shear stress on the wall.

To better understand the behavior of shear stresses in the tissue, Figure 17 present the planes and definition of angles for the subsequent graphs. In the graphs from Figure 18 to Figure 20, it is noticeable that the profiles are quite similar, with the main difference being in the absolute values. This indicates that there is no change in behavior, only in the intensity of shear. The maximum values occur at the edge of the tissue and decrease rapidly towards the center of the sample. These values range from approximately 20e-6 Pa to 6E-6 Pa in the case of the original geometry and from 55E-6 Pa to 15E-6 Pa with the blockage in the central channel.

In the Z-plane, we can observe an increase in shear stress as the Z-coordinate increases. Additionally, it is important to highlight that at points aligned with the inlet and outlet channels, due to the perpendicular flow incidence, the shear stresses are lower.

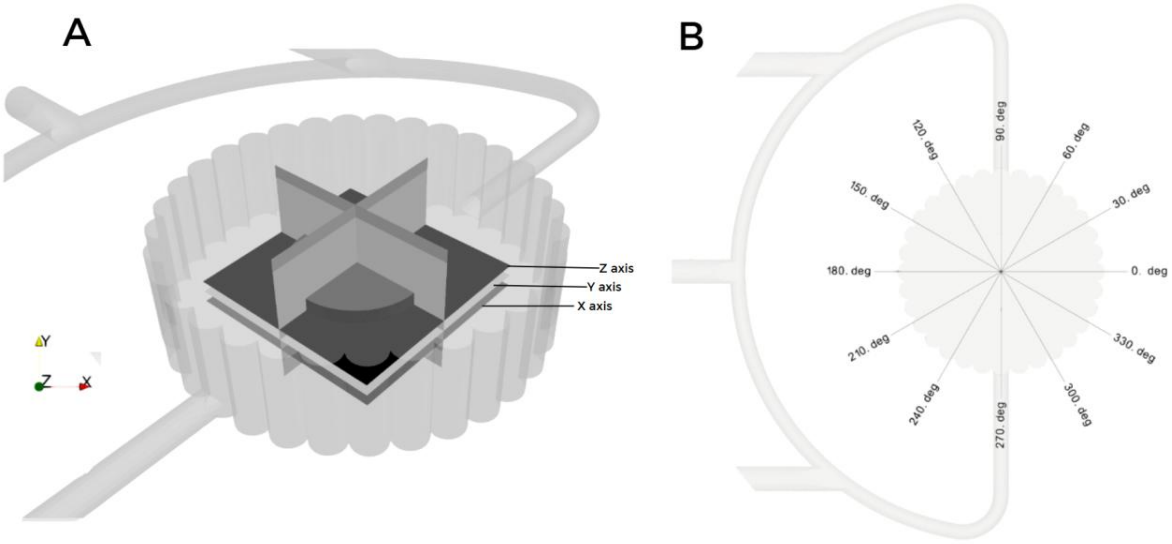


Figure 17. A) Definition of planes and axis for shear stress plots. B) Definition of angles for shear stress plots.

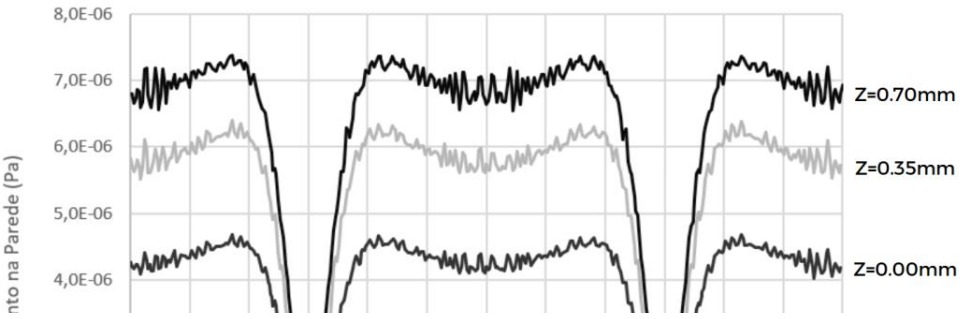


Figure 18. Shear stress on the tissue wall - Z planes - Original Geometry.

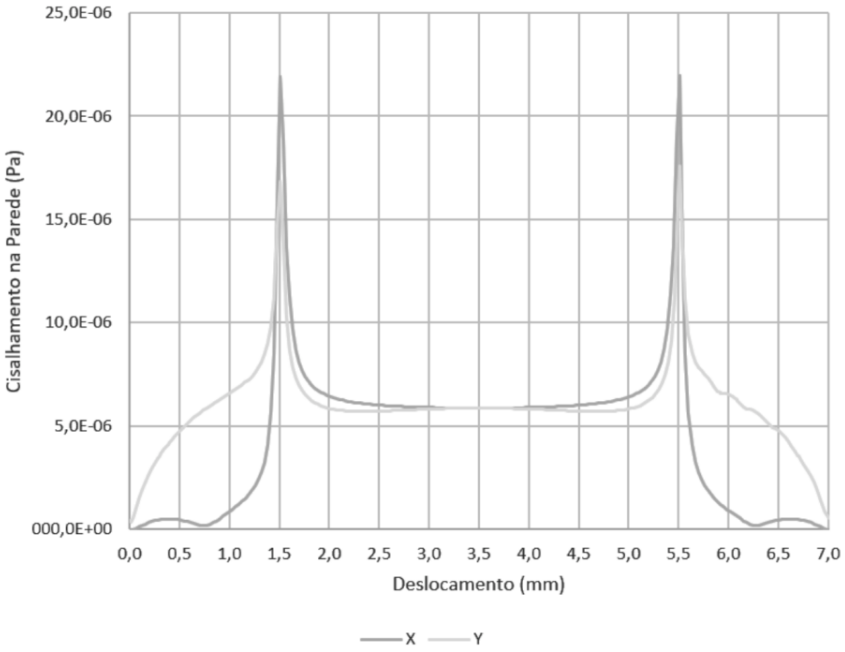


Figure 19. Shear stress on the tissue wall - X and Y planes - Original Geometry.

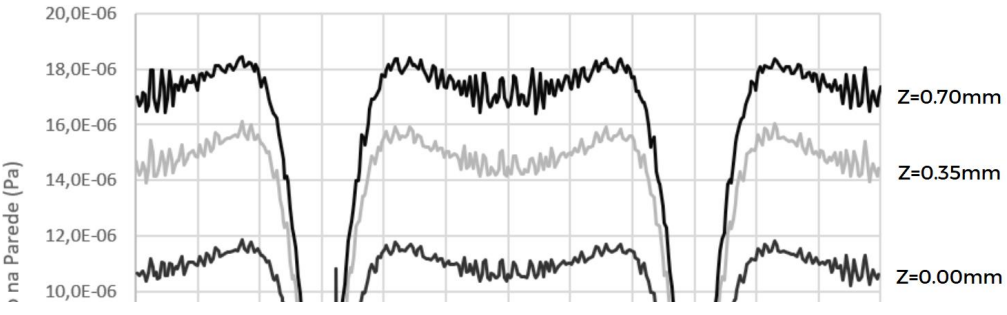


Figure 20. Shear stress on the tissue wall - Z planes - Altered Geometry.

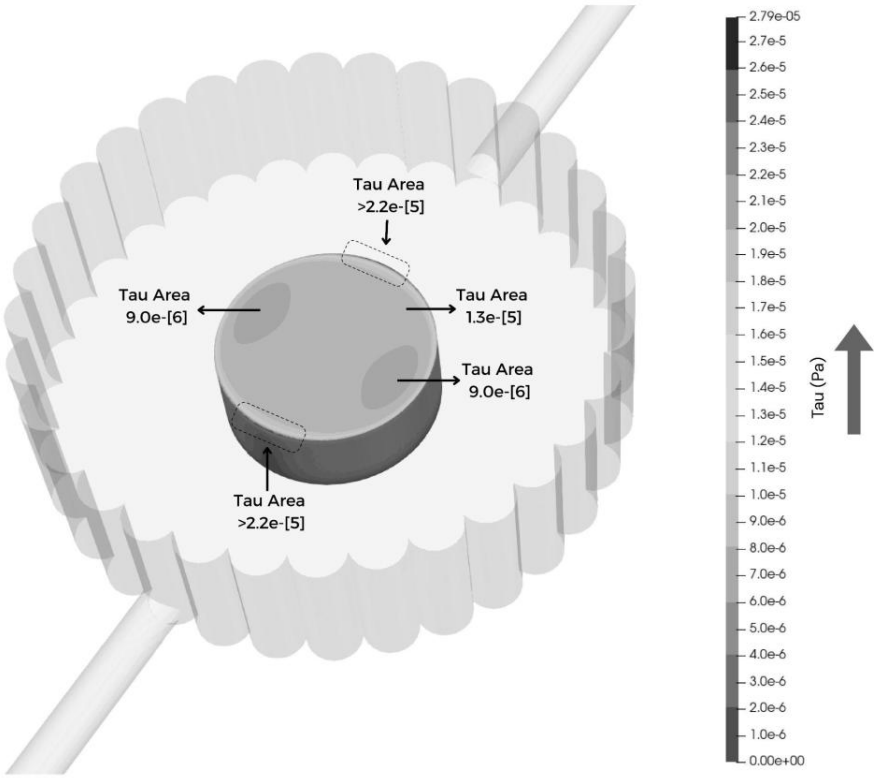


Figure 21. Simulation of shear stresses on the tissue surface.

When applying the maximum pump pressure (50 kPa), the maximum stresses remain around 370 kPa, well below the material's maximum limit and even its yield strength of about 40 MPa. The maximum deformations are around 90 nm, which do not significantly affect the flow.

It is worth noting the force generated on the chip lid. By calculating the resultant force in the Z-direction of the constrained group, we obtain the force that would be applied to the chip lid, which has a value of 4.55 N. Therefore, the lid locking system must be able to withstand this load (Figure 22 to 24)

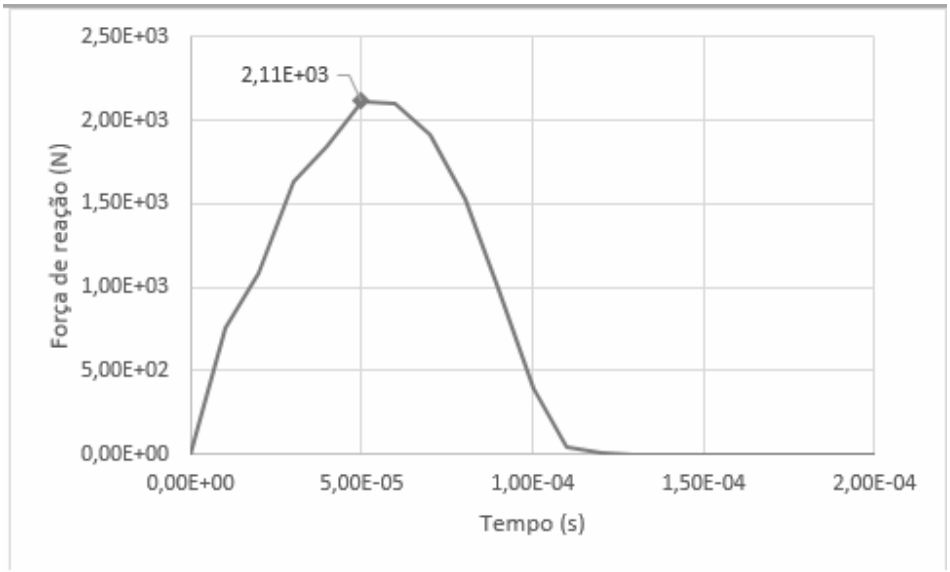


Figure 22. Force reaction vs Time graph.

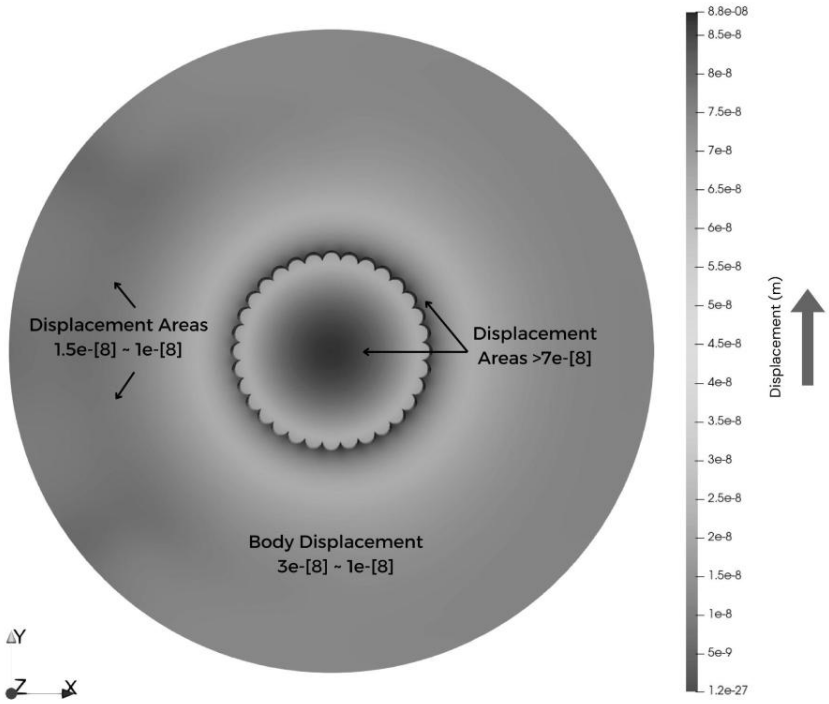


Figure 23. A) Displacement and deformation distribution vertical.

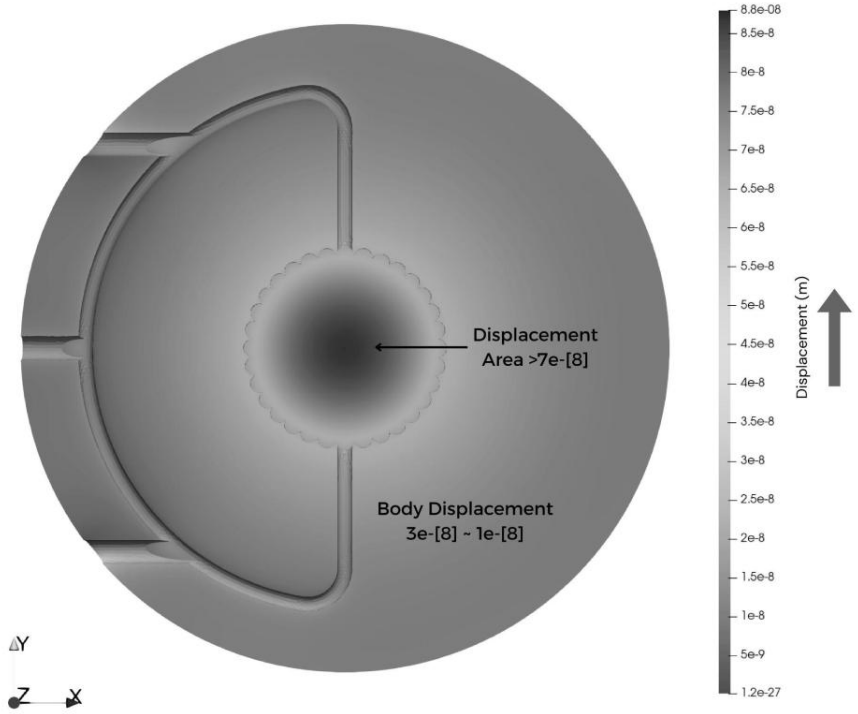


Figure 23. B) Displacement and deformation distribution vertical.

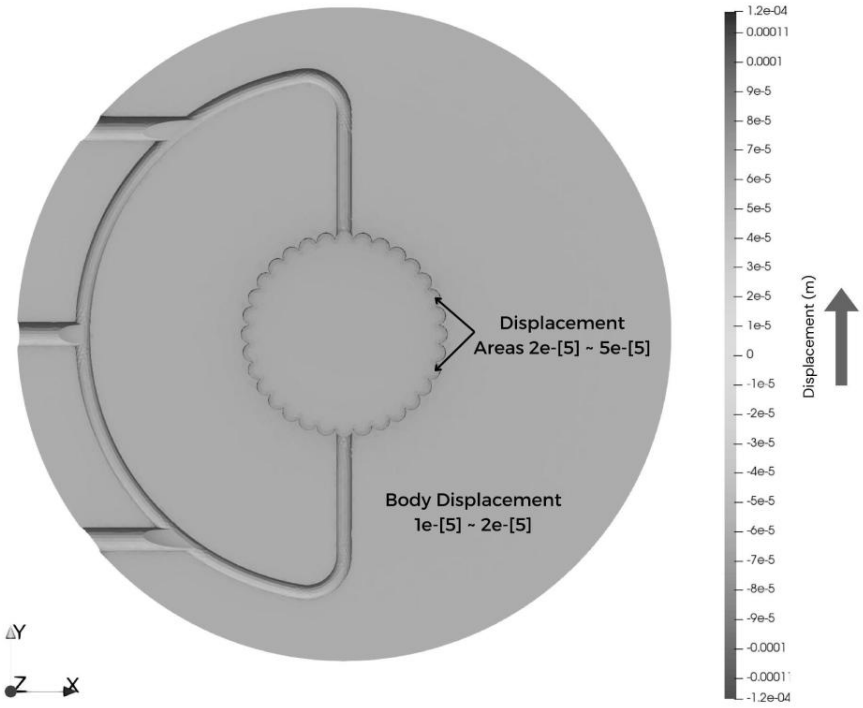


Figure 23. C) Displacement and deformation distribution vertical.

In vertical compression, simulating the application of a vertical force of 200 N, we observe stress peaks above 1.0 MPa, mainly at the edges of the chamber and at the duct junctions. These stresses are not sufficient to cause permanent deformations in the body, and the displacements during the load application are on the order of 1 μm (Figure 23).

In the lateral compression scenario (Figure 24), simulating the application of a lateral force of 200 N, we notice stress peaks above 5.0 MPa, mainly at the extreme points of fixation. These stresses would be realistic only if the body fixation were done by a device of infinite stiffness. In a real situation, this stress tends to be lower, closer to what is found on the opposite face where the force is applied. However, these stresses are not sufficient to cause permanent deformations in the body, and the displacements during the load application are on the order of 15 μm.

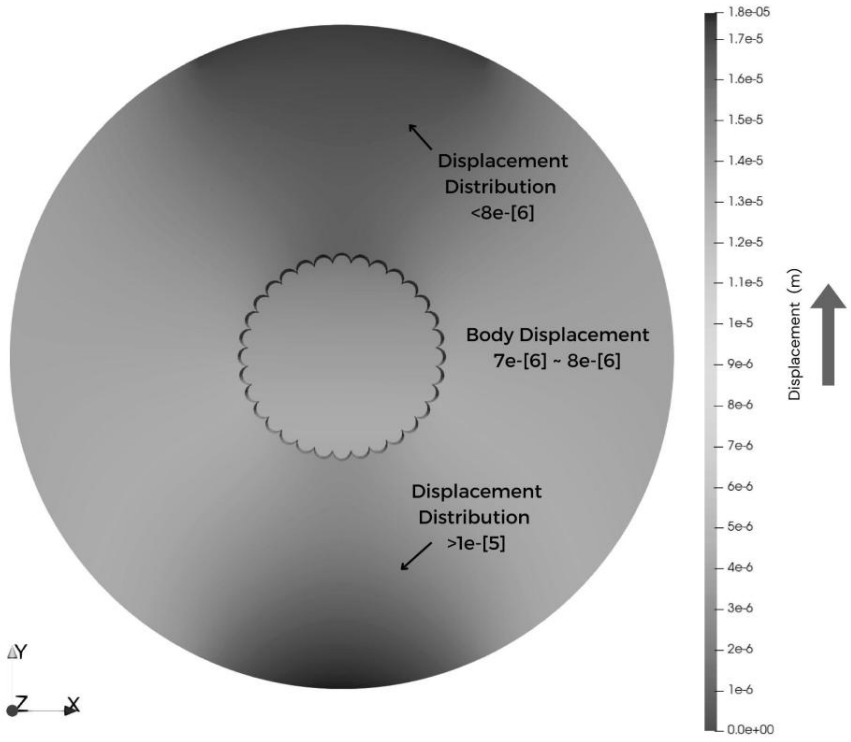


Figure 24. A) Displacement and lateral deformation distribution.

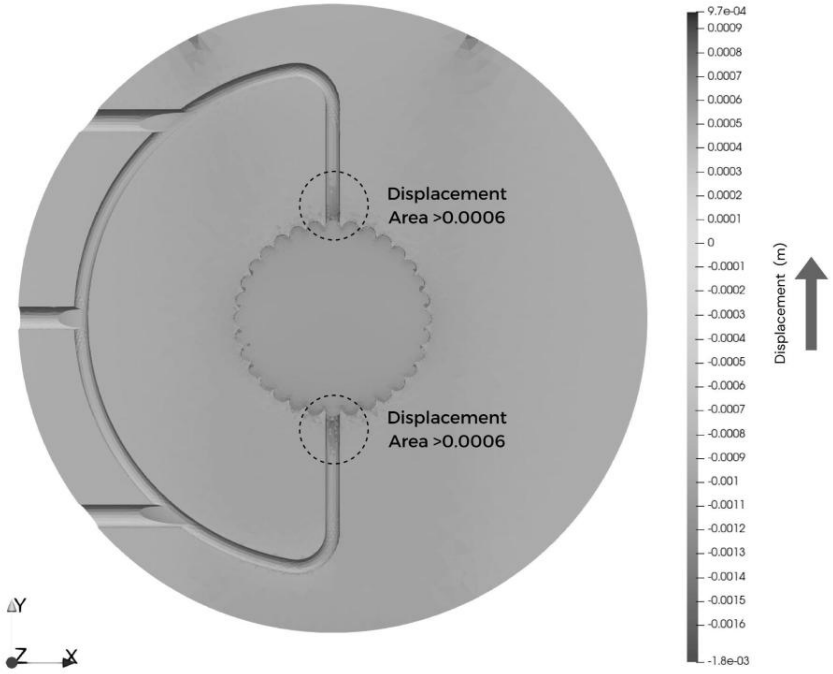


Figure 24. B) Displacement and lateral deformation distribution.

In the dynamic analysis of the drop scenario (Figure 25), to determine the critical scenario, it is necessary to identify the moment when the load on the body is maximum. Analyzing the reaction versus time graph in Figure 30, we observe that at time t = 50 μs, the highest reaction on the body occurs, with a value of 2110 N. Therefore, the presented images reflect this moment of the simulation.

In this scenario, we identify higher stresses than in the previous cases. The maximum stress is in the range of 63 MPa, very close to the material's rupture limit. This behavior was expected, considering that the material in question has little energy absorption capacity, with a maximum deformation of only 6% at rupture. As a consequence, some regions exhibit permanent deformations, notably in the impact region and on a smaller scale in the duct closest to the impact region.

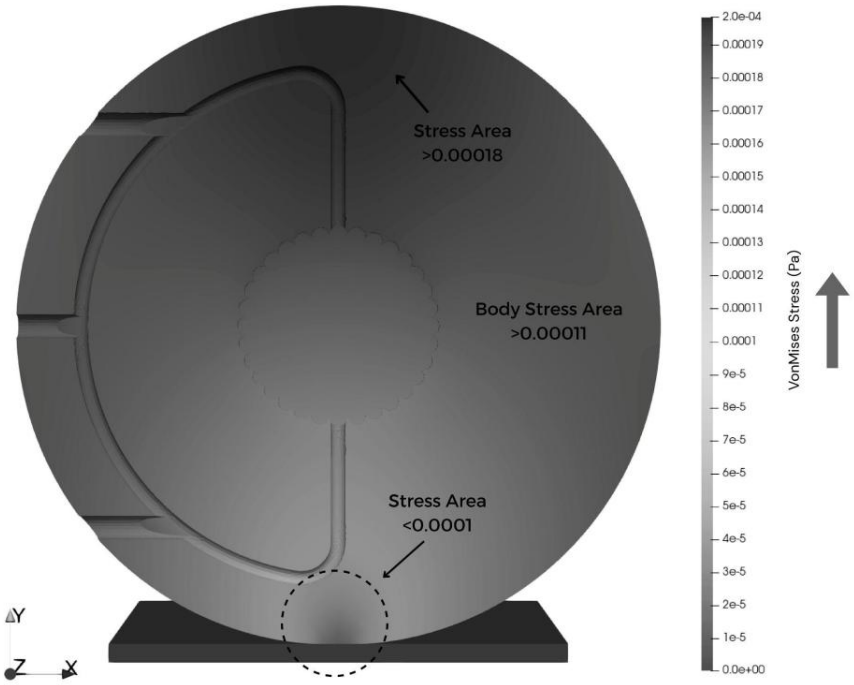


Figure 25. A) Cross-sectional view of stress and strain distribution in the drop scenario.

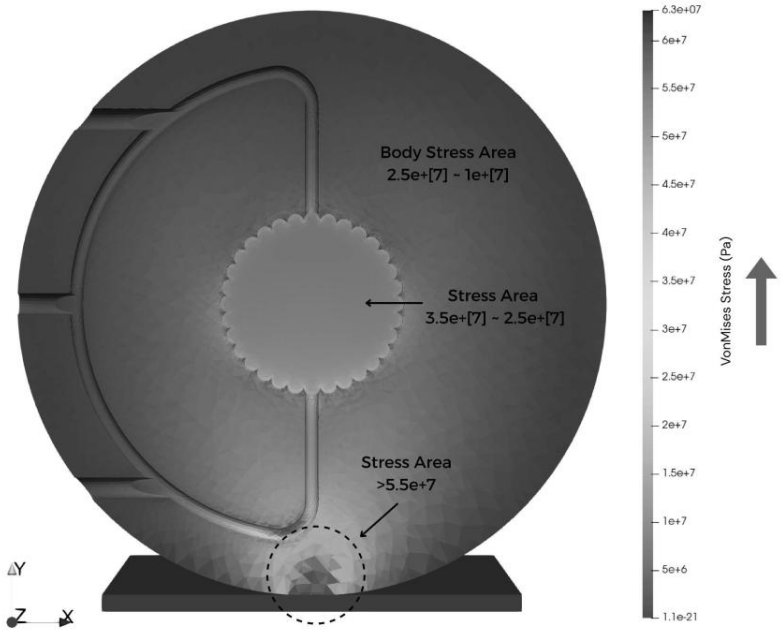


Figure 25. B) Cross-sectional view of stress and strain distribution in the drop scenario.

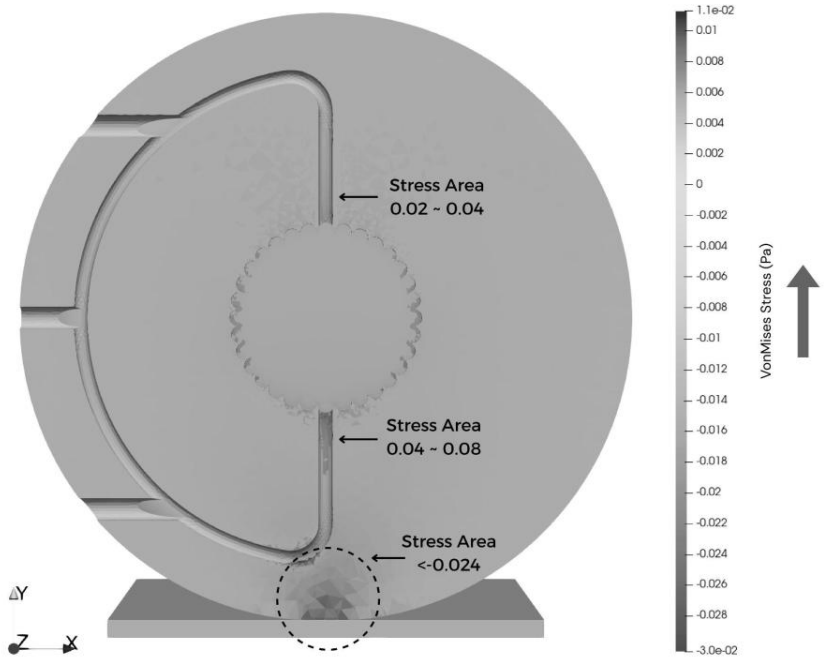


Figure 25. C) Cross-sectional view of stress and strain distribution in the drop scenario.

Analysis of the microfluidic functionality of the chip with peristaltic pump

To conduct experiments on the CHIP-Eny, various materials and equipment were required, including Phosphate-Buffered Saline (PBS) and endothelial cell culture medium. The microfluidic pump used was the MPV-500 Marte Peristaltic Pump, whose technical specifications covered a wide flow range. The CHIP-Eny was adapted for testing, including the inclusion of stainless steel capillary connectors in the microchannels, as well as a screw-on lid to prevent leaks (Figure 26).

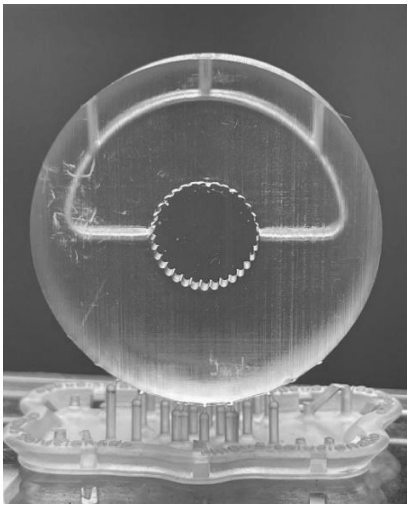


Figure 26. Batch 1 of CHIP-Eny printed in biocompatible resin.

The experimental protocol began with placing PBS in a 15 ml falcon tube, followed by connecting a hose between the microfluidic pump and the chip. For visual observation of the flow, a single hose was used, unlike the standard configuretion with two hoses (inlet and outlet). The pump was then set to the laboratory's lowest standard flow (0.16 µl/min), and the solution flow was monitored on the chip. During the experiment, any flow deviations and necessary adjustments to the device were recorded (Figure 27).

The tests conducted demonstrated that both the flow used in the computational simulations (5.32 µl/min) and the experimental flow (0.16 µl/min) showed no performance limitations in the CHIP-Eny device. Additionally, throughout the experiment, no leaks or bubble formation were observed, indicating the system's effectiveness in handling the proposed test conditions. The next step is to identify the cell culture conditions, to see if there are any cellular changes in relation to the programmed flow.



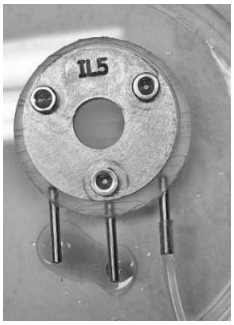


Figure 27. CHIP-Eny coupled to the peristaltic pump for microfluidic testing.

The research presented in this chapter represents a significant contribution to the fields of biotechnology and biomedical engineering, focusing on the creation and evaluation of the Eny chip. The partial results obtained so far reveal substantial advances on various fronts, from chip design to experimental validation, and present deep and promising implications for biomedical research and clinical application.

One of the cornerstones of this work is the meticulous design of the Eny chip, aimed at accurately replicating human organ functions in a controlled microfluidic environment. Computational simulations played a fundamental role in optimizing the design, allowing for adjustments and refinements before physical fabrication. Remarkably, notable differences were observed in pressure and velocity distribution between scenarios with and without fluid pathway obstruction. These findings highlight the importance of carefully considering microfluidic design to achieve adequate fluid distribution and avoid significant flow deviations. Additionally, simulations revealed variations in shear stresses on the tissue surface, emphasizing the importance of understanding the biomechanical implications of this system.

Mechanical and structural analysis played a crucial role in evaluating the physical integrity of the Eny chip. By simulating realistic force application scenarios, it was observed that the chip is robust enough to withstand typical workloads, such as maximum pump pressure. However, vertical and lateral compression scenarios highlighted the importance of considering critical stress areas in chip structures, especially at chamber edges and duct junctions. Furthermore, drop analysis demonstrated that, in extreme situations, the chip material may approach the rupture limit, resulting in permanent deformations. Therefore, proper sizing of structures and consideration of applied forces are crucial to ensure chip robustness and integrity during use. After conducting tests, it was found that the flow rates used in the computational simulations of 5.32 μl/min did not impose performance limitations on the device. Furthermore, no leaks were observed during the experiment.

The flow rate is an important variable linked to the standardization of assays and the device itself. The hypothesis of the researchers from the Organ-on-a-Chip Core is that simulations can predict the flow behavior within the device and identify a threshold for the type of cells that will be cultured.

Conclusion

This chapter addressed an early phase of CHIP-Eny and its challenges, as well as the use of tools such as computational simulation to accelerate development. Considering the results obtained and the needs identified during the initial tests, we are planning to implement changes in the next version of the device.

The continuous optimization of the device's design and functionality is crucial to ensure its relevance and usefulness in scientific research and the development of personalized therapies for the treatment of diabetic foot.

The multidisciplinary approach was fundamental in the development of CHIP-Eny, allowing a comprehensive and integrated view from design to microfluidic validation.

Collaboration among professionals from various fields, such as engineering, physiotherapy, and history, brought unique and complementary perspectives.

CHIP-Eny represents not only a technical achievement but also an example of the transformative potential of multidisciplinary collaboration in biomedical research. With a dedicated team and a patient-centered approach, we hope to make significant contributions in Tissue Engineering.

Acknowledgements

We appreciate the support of the University of Brasília (UnB), the Federal Institute of Education, Science and Technology of Triângulo Mineiro, the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), the Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAP-DF), project number: 00193.00002366/2022-8, the Fundação de Empreendimentos Científicos e Tecnológicos (FINATEC), project number: 7425, as well as Federal Deputy Erika Kokay.

References

Armstrong, David G., Tze-Woei Tan, Andrew J. M. Boulton, and Sicco A. Bus. 2023. “Diabetic Foot Ulcers.” JAMA 330 (1): 62. https://doi.org/10.1001/jama.2023.10578.

Bandyk, Dennis F. 2018. “The Diabetic Foot: Pathophysiology, Evaluation, and Treatment.” Seminars in Vascular Surgery 31 (2–4): 43–48. https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2019.02.001.

Bischel, Lauren L., Edmond W.K. Young, Brianah R. Mader, and David J. Beebe. 2013. “Tubeless Microfluidic Angiogenesis Assay with Three-Dimensional Endothelial-Lined Microvessels.” Biomaterials 34 (5): 1471–77. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.11.005.

Cao, Uyen M. N., Yuli Zhang, Julie Chen, Darren Sayson, Sangeeth Pillai, and Simon D. Tran. 2023. “Microfluidic Organ-on-A-Chip: A Guide to Biomaterial Choice and Fabrication.” International Journal of Molecular Sciences 24 (4): 3232. https://doi.org/10.3390/ijms24043232.

Chiu, Loraine L. Y., Miles Montgomery, Yan Liang, Haijiao Liu, and Milica Radisic. 2012. “Perfusable Branching Microvessel Bed for Vascularization of Engineered Tissues.” Proceedings of the National Academy of Sciences 109 (50). https://doi.org/10.1073/pnas.1210580109.

Chliara, Maria Anna, Stavroula Elezoglou, and Ioanna Zergioti. 2022. “Bioprinting on Organ-on-Chip: Development and Applications.” Biosensors 12 (12): 1135. https://doi.org/10.3390/bios12121135.

Danku, Alex Ede, Eva-H Dulf, Cornelia Braicu, Ancuta Jurj, and Ioana Berindan-Neagoe. 2022. “Organ-On-A-Chip: A Survey of Technical Results and Problems.” Frontiers in Bioengineering and Biotechnology 10 (February). https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.840674.

Funamoto, Kenichi, Ioannis K. Zervantonakis, Yuchun Liu, Christopher J. Ochs, Choong Kim, and Roger D. Kamm. 2012. “A Novel Microfluidic Platform for High-Resolution Imaging of a Three-Dimensional Cell Culture under a Controlled Hypoxic Environment.” Lab on a Chip 12 (22): 4855. https://doi.org/10.1039/c2lc40306d.

Huh, Dongeun, Benjamin D. Matthews, Akiko Mammoto, Martín Montoya-Zavala, Hong Yuan Hsin, and Donald E. Ingber. 2010. “Reconstituting Organ-Level Lung Functions on a Chip.” Science 328 (5986): 1662–68. https://doi.org/10.1126/science.1188302.

International Diabetes Federation. 2023. “About Diabetes.” Acessed May 25. https://idf.org/about-diabetes/introduction/.

Joseph, Kestin; KHALIFA, H. E.; CORREIA, R. J. 1981. “Tables of the Dynamic and Kinematic Viscosity of Aqueous NaCl Solutions in the Temprature Range 20-150 C and the Pressure Range 0.1–35 MPa.” American Institute of Physics and the American Chemical Society 10 (1): 71–88.

Kamada, Hiroki, Masanori Nakamura, Hideki Ota, Satoshi Higuchi, and Kei Takase. 2022. “Blood Flow Analysis with Computational Fluid Dynamics and 4D-Flow MRI for Vascular Diseases.” Journal of Cardiology 80 (5): 386–96. https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2022.05.007.

Kang, Shawn, Sunghee Estelle Park, and Dan Dongeun Huh. 2021. “Organ-on-a-Chip Technology for Nanoparticle Research.” Nano Convergence 8 (1): 20. https://doi.org/10.1186/s40580-021-00270-x.

Kerr, M., E. Barron, P. Chadwick, T. Evans, W. M. Kong, G. Rayman, M. Sutton-Smith, G. Todd, B. Young, and W. J. Jeffcoate. 2019. “The Cost of Diabetic Foot Ulcers and Amputations to the National Health Service in England.” Diabetic Medicine 36 (8): 995–1002. https://doi.org/10.1111/dme.13973.

Ko, Jihoon, Dohyun Park, Somin Lee, Burcu Gumuscu, and Noo Jeon. 2022. “Engineering Organ-on-a-Chip to Accelerate Translational Research.” Micromachines 13 (8): 1200. https://doi.org/10.3390/mi13081200.

Koyilot, Mufeeda C., Priyadarshini Natarajan, Clayton R. Hunt, Sonish Sivarajkumar, Romy Roy, Shreeram Joglekar, Shruti Pandita, et al., 2022. “Breakthroughs and Applications of Organ-on-a-Chip Technology.” Cells 11 (11): 1828. https://doi.org/10.3390/cells11111828.

Ma, Chao, Yansong Peng, Hongtong Li, and Weiqiang Chen. 2021. “Organ-on-a-Chip: A New Paradigm for Drug Development.” Trends in Pharmacological Sciences 42 (2): 119–33. https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.11.009.

McDermott, Katherine, Michael Fang, Andrew J.M. Boulton, Elizabeth Selvin, and Caitlin W. Hicks. 2023. “Etiology, Epidemiology, and Disparities in the Burden of Diabetic Foot Ulcers.” Diabetes Care 46 (1): 209–21. https://doi.org/10.2337/dci22-0043.

Ministry of Health. 2016. “Manual for the Diabetic Foot - Strategies for the Care of People with Chronic Disease.” Acessed June 6. https://aps.saude.gov.br/biblioteca/visualizar/MTMzNQ==.

Ministry of Health BV. 2023. “National Diabetes Day.” Acessed June 8. https://bvsms.saude.gov.br/26-6-dia-nacional-do-diabetes.

Mostafavi Yazdi, Seyed Jamaleddin, and Javad Baqersad. 2022. “Mechanical Modeling and Characterization of Human Skin: A Review.” Journal of Biomechanics 130 (January): 110864. https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2021.110864.

Nahak, Bishal Kumar, Anshuman Mishra, Subham Preetam, and Ashutosh Tiwari. 2022. “Advances in Organ-on-a-Chip Materials and Devices.” ACS Applied Bio Materials 5 (8): 3576–3607. https://doi.org/10.1021/acsabm.2c00041.

Reardon, Rebecca, Dominic Simring, Boyoung Kim, James Mortensen, Deepak Williams, and Anthony Leslie. 2020. “The Diabetic Foot Ulcer.” Australian Journal of General Practice 49 (5): 250–55. https://doi.org/10.31128/AJGP-11-19-5161.

Santana, J. 2021. “Rapha® – Mobile System for Tissue Neoformation.” In Interdisciplinarity in the Context of Foot Diseases in Diabetes - Clinical Treatments, Public Policies and Health Technologies. https://diabetes.org.br/wpcontent/uploads/2021/08/livro-interdisciplinaridade-pes-diabeticos.pdf.

Silva, Adasildo Carvalho da. 2022. “Rapha® Equipment for Diabetic Foot Healing: A Translational Health Approach.” University of Brasilia. http://repositorio2.unb.br/jspui/handle/10482/42923.

University of Brasília. 2017. “Project RAPHA Accelerates Healing for Diabetic Foot.” Acessed June 8. https://www.unbciencia.unb.br/exatas/68-engenharia-eletronica/539-projeto-rapha-acelera-cura-para-o-pe-diabetico.

Virumbrales-Muñoz, María, and Jose M. Ayuso. 2022. “From Microfluidics to Microphysiological Systems: Past, Present, and Future.” Organs-on-a-Chip 4 (December): 100015. https://doi.org/10.1016/j.ooc.2022.100015.

Wellmann, Janina. 2018. “Gluing Life Together. Computer Simulation in the Life Sciences: An Introduction.” History and Philosophy of the Life Sciences 40 (4): 70. https://doi.org/10.1007/s40656-018-0235-9.

Wu, Qirui, Jinfeng Liu, Xiaohong Wang, Lingyan Feng, Jinbo Wu, Xiaoli Zhu, Weijia Wen, and Xiuqing Gong. 2020. “Organ-on-a-Chip: Recent Breakthroughs and Future Prospects.” BioMedical Engineering OnLine 19 (1): 9. https://doi.org/10.1186/s12938-020-0752-0.

Yoon, Sunhee, Dilara Kilicarslan You, Uiechan Jeong, Mina Lee, Eunhye Kim, Tae-Joon Jeon, and Sun Min Kim. 2024. “Microfluidics in High-Throughput Drug Screening: Organ-on-a-Chip and C. Elegans-Based Innovations.” Biosensors 14 (1): 55. https://doi.org/10.3390/bios14010055.

Zhang, Boyang, Anastasia Korolj, Benjamin Fook Lun Lai, and Milica Radisic. 2018. "Advances in Organ-on-a-Chip Engineering." Nature Reviews Materials 3 (8): 257–78. https://doi.org/10.1038/s41578-018-0034-7.

Zimmermann, M., F.F. Mendes, D.F. Rodrigues, M.R. Faleiro, G.S. Campos, and E.G. Araújo. 2018. "Membrana de Látex Natural de Hevea Brasiliensis Auxilia No Processo de Reparação Tecidual Em Bovinos." Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia 70 (3): 741–48. https://doi.org/10.1590/1678-4162-9189.

Campinas, July 10, 2025,

Dear Gustavo Nunes,

We are pleased to confirm the acceptance of the chapter entitled:

"CHIP-Eny: A Revolutionary Biomedical Engineering Approach to Modeling Diabetes-Related Foot Disease"

Authors:
Gustavo Adolfo Marcelino de Almeida Nunes, Ana Karoline Almeida da Silva, Mário Fabrício Fleury Rosa, Adson Ferreira da Rocha, Tiago Martins de Brito, Lindemberg Barreto Mota da Costa, Rafael Mendes Faria and Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa.

This chapter has been reviewed and accepted for publication in the book:
"Microfluidic Devices: Advances in Research and Applications"
Edited by: Harrson S. Santana, Mauri S. A. Palma, and João Lameu Silva Jr.

The book will be published by **Nova Science Publishers (New York, USA)** and the aforementioned chapter is scheduled for inclusion in the final version of the volume.

We sincerely thank all the authors for their outstanding scientific contribution, which significantly enriches the content of this publication.

Kind regards,

Dr. Harrson S. Santana

Harrson Silva Santana

Editor of the book *Microfluidic Devices: Advances in Research and Applications*

8 Modelagem BG do CHIP-Eny

Dando continuidade ao aprofundamento técnico e teórico do projeto, encontra-se em fase final de preparação o artigo intitulado:

"Bioinspired Bond Graph Modeling of Angiogenesis in Diabetic Wounds Using Organ-on-Chip Structure"

Esse trabalho será submetido a uma revista internacional da área de engenharia biomédica e modelagem de sistemas complexos. O artigo propõe uma abordagem inovadora de modelagem matemática bioinspirada baseada em *Bond Graph*s (BG), aplicada à estrutura do dispositivo CHIP-Eny, desenvolvido para o estudo de angiogênese em feridas diabéticas.

A proposta combina a estrutura física do *Organ-on-a-Chip* com a abstração energética e multiparamétrica dos BGs, possibilitando representar de forma integrada os fenômenos hidráulicos, estruturais e biológicos envolvidos no microambiente da cicatrização.

Além disso, o trabalho busca validar computacionalmente a resposta dinâmica do sistema por meio de simulações em ambiente MATLAB/Simulink®, representando as interações fluido-tecido de forma controlada e reprodutível. O artigo contará com coautores nacionais e internacionais, incluindo pesquisadores da Cornell University, evidenciando o caráter colaborativo e interdisciplinar da pesquisa.

A expectativa é que esta publicação consolide a interface entre modelagem bioinspirada e engenharia de tecidos, ampliando a aplicabilidade da plataforma CHIP-Eny em contextos científicos e clínicos avançados.

IEEE Access
Multidisciplinary ⋮ Rapid Review ⋮ Open Access Journal

Date of publication xxxx 00, 0000, date of current version xxxx 00, 0000.

Digital Object Identifier 10.1109/ACCESS.2024.0429000

Bioinspired Bond Graph Modeling of Angiogenesis in Diabetic Wounds Using Organ on chip structure

GUSTAVO ADOLFO MARCELINO DE ALMEIDA NUNES[1], RAFAEL MENDES FARIA[2] (Member IEEE), SHERINE CHUNG[3] (Member IEEE) ANA KAROLINE ALMEIDA DA SILVA[1](Member IEEE) MÁRIO FABRÍCIO FLEURY ROSA[4], ADSON FERREIRA DA ROCHA[4], SUÉLIA DE SIQUEIRA RODRIGUES FLEURY ROSA[1,4,5],(Senior IEEE)

[1]National Institute of Standards and Technology, Boulder, CO 80305 USA (e-mail: author@boulder.nist.gov)
[2]Department of Physics, Colorado State University, Fort Collins, CO 80523 USA (e-mail: author@lamar.colostate.edu)
[3]Electrical Engineering Department, University of Colorado, Boulder, CO 80309 USA

Corresponding author: First A. Author (e-mail: author@ boulder.nist.gov).

This paragraph of the first footnote will contain support information, including sponsor and financial support acknowledgment. For example, "This work was supported in part by the U.S. Department of Commerce under Grant BS123456."

ABSTRACT This work presents a bioinspired computational model based on the Bond Graph (BG) methodology to simulate the process of angiogenesis in diabetic wounds, using a customized Organ-on-a-Chip (OoC) platform named CHIP-ENY. The device was fabricated via 3D printing using transparent resin (Clear Resin V4.0) on the Form 3 printer by FormLabs. It features biocompatible properties and was designed to replicate microvascular environments with precise control over fluid dynamics, pressure, and membrane deformation. Developing a hybrid BG model to derive the equations that describe this environment is part of the translational process of using in silico modeling to refine biological insights. We integrated hydraulic and mechanical domains to represent the fluid–structure interactions typical of microfluidic systems and to obtain the state-space representation. This allowed us to describe and analyze the system's dynamic behavior, identifying key parameters such as resistances, capacitances, and elasticity, which were innovatively estimated using the Particle Swarm Optimization (PSO) algorithm. The model was accurately calibrated, achieving a minimum integral of squared error (ISE $\approx$ 0.0994) over 100 PSO runs, and successfully reproduced the dynamic response to pulsatile flow stimuli. This integrative approach enhances the predictive capability of vascular in silico modeling and supports the design and validation of physiologically relevant microfluidic platforms for preclinical applications. The results highlight the potential of combining BG and PSO as a robust framework for simulating and tuning complex OoC systems, with promising applications in regenerative medicine and pharmacological testing.

INDEX TERMS Angiogenesis simulation, Bond Graph modeling, Fluid–structure interaction, In silico physiological modeling, Microfluidic systems, Organ-on-a-Chip, Particle Swarm Optimization.

I. INTRODUCTION

DRUG-INDUCED toxicity remains a significant challenge in biomedical research, largely due to the limitations of conventional preclinical models such as 2D cell cultures and animal testing. These approaches often fail to accurately replicate human physiology, which compromises the predictive power for drug safety and efficacy. It is estimated that approximately 20% of acute kidney injury (AKI) cases reported after hospitalization are associated with drug-induced nephrotoxicity [1].

In response to these limitations, Organ-on-a-Chip (OoC) devices and Microphysiological Systems (MPS) have emerged as promising alternatives. These microfluidic platforms emulate the structure and function of human organs in a controlled in vitro environment, enabling precise manipulation of physiological parameters such as flow, chemical gradients, and mechanical stimuli [2], [3].

The regulatory landscape has also evolved to support these innovations. Following the enactment of the FDA Modernization Act 2.0, which eased the mandatory use of animal testing in drug development, the adoption of OoC and MPS technologies has grown rapidly [4]. Building on this momentum,

on April 10, 2025, the FDA announced a major regulatory milestone: a plan to gradually phase out the requirement for in vivo testing in the development of monoclonal antibodies and other therapeutics [5]. The initiative promotes the use of New Approach Methodologies (NAMs)—including AI-driven simulations, organoids, and organ-on-a-chip systems—which offer improved predictive accuracy for human physiology. This shift is expected to accelerate regulatory review, lower R&D costs, enhance patient safety, and strengthen ethical standards related to animal welfare [6].

One of the first driving forces behind OoC started with the borrowing of integrated circuits for microsystems technology, first used in laboratory-on-a-chip devices [2]. Early platforms included the exploitation of microfluidics over traditional platforms using materials such as PDMS and the exploration of different microchannels and microchambers as proof of concept [7]. By 2010, the first biomimetic system consisted in the reconstitution of lung functions with the help of extracellular matrix coating and a microfluidic system with PDMS membrane [8].

PDMS has been the predominant material for the fabrication of both OoC devices and MP systems due to its easy integration and nanolevel replication. This has led to the advancement of new designs such as the multi-channel with microfluidic valves to immobilize hydrogel solution and embed cell culture [9] and the mold casting strategy in which vessels and duct systems are mimicked by coating the surface with a substrate and removing microneedles to reveal a 3D scaffold structure [10], [11]. A decade later recapitulation of multiple types of cells, a hydrogel interphase and embedding of vascular networks are used for microphysiological system modeling [12].Vascularized systems in microfluidics have enabled systemic modeling including angiogenesis, tumor and blood-brain barrier models for applications in drug delivery, which has paved the way for body-on-a-chip scalability [13], [14].

A. CURRENT LIMITATIONS

Despite this progress, experimental optimization of OoC devices remains costly and time-consuming. In this context, mathematical and computational modeling has become a powerful tool to simulate cellular microenvironments and optimize design choices before fabrication [15], [16].

A central biological process in tissue regeneration, especially in chronic wound healing, is angiogenesis—the growth of new blood vessels from existing vasculature. In patients with diabetes mellitus, impaired vascularization limits oxygen and nutrient supply, slowing the wound healing process and increasing the risk of infection and amputation. Therefore, accurately modeling angiogenesis under pathological conditions is critical for advancing therapeutic strategies [4], [17].

The human vascular system resembles a **tree-like branching network**, beginning with large vessels—such as the *aorta* and the *vena cava*—and progressively branching into smaller conduits, ultimately forming capillaries [18]. This **hierarchical branching architecture** plays a critical role in maintaining optimal vascular function and is finely regulated by multiple *biological and biophysical* mechanisms. A significant portion of these branching vascular networks, as observed in organs such as the *kidney, lung, and mammary gland*, and even in plant systems, can be described mathematically by **Murray's Law** (Figure 3c) [19].

Murray's Law, originally derived from the cardiovascular system, states that the cube of the radius of a parent vessel (a_0) is equal to the sum of the cubes of the radii of its daughter vessels ($a_1, a_2, \ldots, a_n$), as given by the equation 1:

$$a_0^3 = a_1^3 + a_2^3 + \cdots + a_n^3 = \sum_{1}^{n} a_i^3 \tag{1}$$

One of the main physiological challenges in organoid and tissue chip engineering is overcoming the diffusion limit of oxygen and other small molecules [**?**]. Oxygen passively diffuses through tissue microenvironments but is rapidly consumed by metabolically active cells, resulting in a diffusion limit typically around 100–200 μm in vivo. To overcome this limitation, biological systems rely on dense capillary networks to transport oxygen and nutrients by convection, ensuring that virtually all cells remain within this critical distance from a blood vessel. Organoids, however, often range from 50 to 1,000 μm in diameter, and when their size exceeds this limit, growth and function are impaired due to hypoxia and limited metabolite Exchange [20].

In addition, oxygen gradients and shear stress play crucial roles in regulating endothelial cell (EC) behavior. Hypoxic conditions modulate EC gene expression, influencing processes such as angiogenesis and endothelial barrier integrity. Similarly, shear stress generated by fluid flow is a key biomechanical stimulus that guides endothelial alignment, promotes the formation of stable cell junctions, and maintains vascular homeostasis. The absence of these dynamic physiological cues in static or poorly perfused organoid cultures can lead to dysfunctional or immature vascular networks [20].

Despite advances in the investigation of molecular signaling pathways involved in vascularization, biophysical stimuli have received comparatively limited attention. However, growing evidence shows that, in vivo, mechanical stimulation plays a significant role in neovascularization and angiogenesis. Blood flow generates mechanical forces that act directly on vascular walls, resulting in three main types of endothelial stimuli: fluid shear stress (FSS) along the direction of blood flow, compressive stress associated with pulsatile blood pressure, and circumferential and axial stretches caused by transmural pressure and tissue movement, respectively. The extracellular matrix (ECM) also contributes by providing additional passive mechanical cues. Endothelial cells (ECs) transduce these forces into biochemical signals that regulate gene expression, protein synthesis, and key cellular activities such as proliferation, migration, and differentiation. In this context, Vessel-on-a-Chip systems have been designed to replicate the physiological forces characteristic of the cardio-

vascular system, including wall shear stress (WSS)—which ranges from 10–20 dyn/cm^2 in capillaries, 1–4 dyn/cm^2 in veins, and up to 30 dyn/cm^2 in pulsatile arteries [21].

This study proposes a bioinspired computational model using the Bond Graph (BG) technique—a multidomain modeling framework grounded in the conservation of energy and mass flow. We apply this methodology to simulate angiogenesis in diabetic wound environments using the CHIP-Eny, a microfluidic platform developed at the University of Brasília (UnB). The platform allows for dynamic control of vascular microenvironments, enabling the integration of physiological variables such as pressure, oxygen supply, and shear stress [22]. By building a BG representation of the vascular environment, we aim to understand and predict angiogenic responses in chronic wound models. The model will simulate the interaction between microvessels and the extracellular matrix, focusing on energy transfer, fluid flow, and transport phenomena

II. METODOLOGY

A. PHYSICAL CONFIGURATION OF THE CHIP-ENY MICROFLUIDIC DEVICE

In this study, the microfluidic device CHIP-ENY was developed with the goal of simulating vascular microenvironments under dynamic conditions, such as those found in perfused cell cultures. The chip's design consists of two main parts — a base and a lid — conceived to allow modular assembly, easy internal access, and handling without compromising culture integrity or flow control.

The device stands out for its robustness, simple assembly, and ability to integrate with external perfusion and monitoring systems. Its dimensions were optimized for biomedical applications, measuring 63.5 mm in length, 20.6 mm in width, and 16.5 mm in total height. The central channel has a diameter of 12 mm, a suitable scale to simulate the behavior of blood vessels in microenvironments.

The base design includes circular channels and angled openings, engineered to ensure directed flow and prevent dead zones. The lid was developed with strategically placed openings to allow the insertion of sensors and external stimuli. Sealing between parts is achieved through mechanical coupling, eliminating the need for adhesives or sealants, which facilitates its reuse in different experiments.

CHIP-ENY was manufactured via 3D printing using the photopolymerizable Clear Resin V4.0 on the Form 3 printer by FormLabs®, chosen for its high printing resolution, mechanical strength, and compatibility with biological tissues and media. The material's properties provide the chip with the necessary rigidity to withstand hydrodynamic pressures, maintaining structural integrity even after multiple use cycles. Printing was carried out with optimized parameters: an initial exposure time of 70 seconds, layer height of 6 mm, exposure time per layer between 2.5 and 3.5 seconds, and a print speed of 3 mm/s. The result was a device with well-defined channels, smooth surfaces, and sufficient translucency to allow internal observation through optical imaging.

B. BOND GRAPH MODELING

BG modeling is a robust approach for representing physical systems that involve interactions across multiple energy domains. Its modular structure, grounded in the principles of energy and momentum conservation, enables the scalable construction of models for complex multidisciplinary systems such as microfluidic platforms.

In this study, a Bond Graph model was developed to represent the dynamic behavior of a microfluidic OoC device, aiming to simulate physiological conditions such as pulsatile flow and membrane deformation—features commonly found in vascularized tissues.

The model was designed to integratively represent the coupled dynamics of the hydraulic and mechanical domains present in the system. In the fluidic compartment, pressure-driven flow through microchannels is simulated, while the mechanical subsystem captures the elastic deformation of a flexible well that separates fluidic chambers—a configuration often used in devices mimicking physiological structures like pulmonary alveoli or blood vessels.

As illustrated in Fig.2, essential elements from both domains were incorporated into the developed Bond Graph. In the hydraulic domain, pressure sources (MSe), resistances (R), capacitances (C), and inertances (I) were used to represent viscous losses, channel compliance, and fluid momentum transport. These elements allow for the accurate simulation of pressure variations and flow patterns.

In the mechanical domain, the well behavior was modeled using elastic (C_1), inertial (I_1), and dissipative (R_1) elements, which respectively account for elastic deformation, inertial effects, and viscoelastic material losses.

The coupling between the two domains was established via a transformer (TF), scaled by the effective area of the well (λ), which converts hydraulic pressure and flow into mechanical force and velocity. This mechanism is essential to simulate typical microfluidic platform phenomena such as well deflection under pulsatile flows or deformation under pressure gradients.

The global system dynamics were described using a state-space model derived directly from the Bond Graph topology (Table 1). Five state variables were defined, associated with the system's energy storage elements: fluid momentum at the inlet and outlet regions, momentum of the well, accumulated hydraulic volume, and elastic deformation of the well. These variables were organized into a system of differential equations, later linearized and expressed in matrix form.

The resulting model enables the temporal analysis of output variables such as volume and pressure in response to input stimuli, supporting predictive simulations and fine-tuning of experimental parameters.

This approach provides a compact, reusable, and energetically consistent model of the OoC device, with potential applications in parameter identification, control strategy development, and integration with real-time monitoring systems.

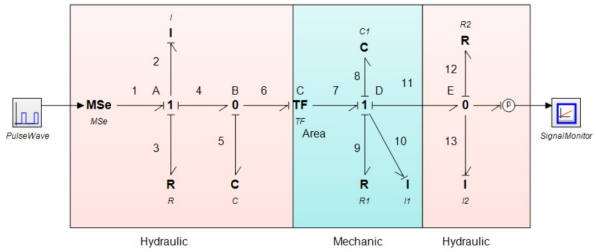


FIGURE 1. Hybrid Bond Graph model representing the coupled dynamics of the microenvironment in an Organ-on-a-Chip. Hydraulic and mechanical elements are interconnected through a transformer scaled by the effective channel area (λ), enabling the conversion between pressure/flow and force/velocity.

TABLE 1. Hydraulic domain components in the Bond Graph model

Element	Description
MSe	Hydraulic effort source: represents the pulsatile pressure applied to the microchannel, such as that generated by a peristaltic actuator simulating heartbeats.
R	Hydraulic resistance: models viscous friction losses in the inlet microchannel.
C	Hydraulic capacitance: reflects the ability to store volume under pressure due to channel elasticity or fluid compressibility.
R_2	Outlet hydraulic resistance: represents hydraulic losses in the outflow channel.
I_2	Hydraulic inertia: describes the momentum of the fluid at the outlet.

Mechanical Domain

- **TF** – Transformer: enables coupling between domains by converting pressure (Pa) and flow rate (m^3/s) into force (N) and velocity (m/s), proportionally to the effective area λ.
- **C_1** – Mechanical capacitance: models the elasticity of the membrane, i.e., its ability to deform.
- **R_1** – Mechanical resistance: represents viscoelastic dissipation or structural friction.
- **I_1** – Mechanical inertia: describes the effective mass of the membrane.

Sensor and Output

- **SignalMonitor** – Sensor connected to the C element: allows measurement of flow rate or stored volume, essential for real-time control in OoC systems.

Application in the Microfluidics Context

In Organ-on-a-Chip devices, fluid behavior within the microchannel directly influences the deformation of membranes that mimic biological tissues. For example, in a pulmonary alveolus model, the membrane is subjected to periodic cycles of expansion and contraction due to pressure oscillations. The Bond Graph model enables the description of energy transfer between these domains and the prediction of the system's dynamic response. This approach is essential for developing platforms aimed at reproducing physiological functions such as perfusion, respiration, and muscle contraction in controlled microscale environments.

The state variables are associated with energy-storing elements (C and I), as described in Table 2. These variables are essential for describing the dynamic behavior of the OoC system and enable quantitative analysis of the energy stored in different domains.

TABLE 2. Physical meaning of the state variables

Variable	Element	Physical meaning
x_1	I	Momentum of the fluid at the inlet
x_2	I_1	Momentum of the membrane (mechanical)
x_3	C_1	Elastic deformation of the membrane
x_4	I_2	Momentum of the fluid at the outlet
x_5	C	Stored volume in the hydraulic system

The system dynamics can be described by a linearized state-space model, where Equation 3 represents the state variable vector, $u(t)$ is the pressure input generated by the MSe source, and $y(t)$ represents the system output—typically the stored volume, which is useful for perfusion control (see Equations 27 and 28).

The Bond Graph approach provides a unified, energy-based representation of microfluidic systems used in Organ-on-a-Chip platforms. Its structural flexibility enables rapid adaptation to different physiological configurations and facilitates the implementation of automatic control strategies in bioinspired environments.

Equations 2 - 26 depict the steps taken to achieve the final state-space model.

$$\dot{x} = [\dot{p}_2\ \dot{q}_5\ \dot{q}_8\ \dot{p}_{10}\ \dot{p}_{14}]^T \tag{2}$$

$$x \in \mathbb{R}^5\ [\dot{x}_1\ \dot{x}_2\ \dot{x}_3\ \dot{x}_4\ \dot{x}_5\ ]^T \tag{3}$$

$$I = \frac{pl}{A} \tag{4}$$

$$C = \frac{A}{pg} \tag{5}$$

$$R = \frac{128\ \mu l}{\pi D^4} \tag{6}$$

$$C = \frac{1}{K};\quad I = m;\quad R = b_1 \tag{7}$$

$$p(t) = \int e(t)\ dt \qquad e(t) = \dot{p} \tag{8}$$

$$q(t) = \int f(t)\ dt \qquad f(t) = \dot{q} \tag{9}$$

$$f_2 = \frac{1}{I}p_2 \quad f_{10} = \frac{1}{I_1}p_{10} \quad f_{14} = \frac{1}{I_2}p_{14} \tag{10}$$

$$e_5 = \frac{1}{C}q_5 \quad e_8 = \frac{1}{C_1}q_8 \quad e_3 = f_3 R \tag{11}$$

$$e_9 = f_9 R_1 \quad e_{13} = f_{18} R_2 \tag{12}$$

$$TF \rightarrow e_7 = \lambda^{-1} e_6 \quad f_6 = \lambda^{-1} f_7 \tag{13}$$

When $\lambda = area$,

$$TF_1 \rightarrow f_{12} = \lambda f_{11} \quad e_{11} = \lambda e_{12} \tag{14}$$

$junctions = a - b - c - d$

$$a - Junction\ 1 \rightarrow \begin{cases} f1 = f2 = f3 = f4 \\ e1 = e2 + e3 + e4 \end{cases} \tag{15}$$

$$b - Junction\ 0 \rightarrow \begin{cases} e4 = e5 = e6 \\ f4 = f5 + f6 \end{cases} \tag{16}$$

$$c - Junction\ 1 \rightarrow \begin{cases} f7 = f8 = f9 = f10 = f11 \\ e7 = e8 + e9 + e10 + e11 \end{cases} \tag{17}$$

$$d - Junction\ 0 \rightarrow \begin{cases} e12 = e13 = e14 \\ f12 = f13 + f14 \end{cases} \tag{18}$$

State determination:

$$\dot{x}_1 = \dot{p}_2 = e_2 = e_1 - e_3 = MSe - f_3 R \tag{19}$$

when $f_3 = f_2 = \frac{1}{I} p_2$

$$\dot{x}_1 = \dot{p}_2 = e_2 = MSe - \frac{1}{I} p_2 \tag{20}$$

$$\dot{x}_2 = \dot{q}_5 = f_5 = f_4 - f_6 \tag{21}$$

When $f_4 = f_2 = \frac{1}{I} p_2$ *and* f_6

$$= \lambda^{-1} \cdot f_7 \text{ and } f_7 = f_{10} \Rightarrow f_6$$
$$= \lambda^{-1} \cdot \frac{1}{I} p_{10}$$

$$\dot{x}_2 = \dot{q}_5 = \frac{1}{I} p_2 - \lambda^{-1} \cdot \frac{1}{I_1} p_{10} \tag{22}$$

$$\dot{x}_3 = \dot{q}_8 = f_8 = f_{10} = \frac{1}{I_1} p_{10} \tag{23}$$

$$\dot{x}_4 = \dot{p}_{10} = e_{10} = e_7 - e_8 - e_9 - e_{11} \tag{24}$$

$$= e_7 - \frac{1}{C_1} q_8 - f_9 R_1 - e_{11}$$
$$= \lambda^{-1} e_6 - \frac{1}{C_1} q_8 - \frac{1}{I_1} p_{10} - \lambda^{-1} e_{12}$$
$$= \lambda^{-1} \frac{1}{C_1} q_5 - \frac{1}{C_1} q_8 - \frac{R_1}{I_1} p_{10} - \lambda e_{13}$$
$$\dot{x}_4 = \frac{\lambda^{-1}}{C} q_5 - \frac{1}{C_1} q_8 - \frac{R_1}{I_1} p_{10} - \lambda e_{13} R_2$$
$$\dot{x}_4 = \frac{\lambda^{-1}}{C} q_5 - \frac{1}{C_1} q_8 - \frac{R_1}{I_1} p_{10} - \lambda R_2 (f_{12} - f_{14})$$
$$\dot{x}_4 = \frac{\lambda^{-1}}{C} q_5 - \frac{1}{C_1} q_8 - \frac{R_1}{I_1} p_{10} - \frac{\lambda R_2}{I_2} p_{14} - \lambda R_2 \cdot \lambda f_{11}$$
$$\rightarrow \lambda R_2 \cdot \lambda f_{11} = \frac{\lambda^2 R_2}{I_1} p_{10}$$
$$\dot{x}_4 = \frac{\lambda^{-1}}{C} q_5 - \frac{1}{C_1} q_8 - \left(\frac{R_1}{I_1} + \frac{\lambda^2 R_2}{I_1} \right) p_{10} - \frac{\lambda R_2}{I_2} p_{14}$$

$$\dot{x}_5 = \dot{p}_{14} = e_{14} = e_{13} = f_{13} R_2 \tag{25}$$

$$= R_2 (f_{12} - f_{14})$$
$$= R_2 \left(\lambda f_{11} - \frac{1}{I_2} p_{14} \right)$$
$$= R_2 \lambda f_{11} - \frac{R_2}{I_2} p_{14}$$
$$\dot{x}_5 = \frac{\lambda R_2}{I_1} p_{10} - \frac{R_2}{I_2} p_{14} \tag{26}$$

C. STATE-SPACE MODEL FORMULATION

The dynamic representation of the microfluidic system was initially developed based on Bond Graph modeling, resulting in a set of equations in the state-space format. The dynamic system considered belongs to $\mathbb{R}^5$ and is described by Equations 27 and 28. (27) e (28):

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t) \tag{27}$$

$$y(t) = Cx(t) + Du(t) \tag{28}$$

Matrix A (Equation 29) represents the state matrix, B (Equation 30) the input matrix, C (Equation 31) the output matrix, and D is zero, indicating the absence of direct transmission.

$$A = \begin{bmatrix} -\frac{1}{I} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{1}{I} & 0 & 0 & -\frac{1}{\lambda I_1} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1}{I_1} & 0 \\ 0 & \frac{1}{\lambda C} & -\frac{1}{C_1} & \frac{-(R_1+\lambda^2 R_2)}{I_1} & -\frac{\lambda R_2}{I_2} \\ 0 & 0 & 0 & \frac{\lambda R_2}{I_1} & -\frac{R_2}{I_2} \end{bmatrix} \tag{29}$$

$$B = \begin{bmatrix} MSe \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \tag{30}$$

$$C = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \tag{31}$$

$$D = 0 \tag{32}$$

The transfer function that relates the system output to the input is obtained via

$$G(s) = \frac{Y(s)}{U(s)} = C(sI - A)^{-1}B \tag{33}$$

It can also be determined using the determinantal form:

$$G(s) = \frac{\begin{vmatrix} sI - A & -B \\ C & D \end{vmatrix}}{|sI - A|} \tag{34}$$

D. MODEL PARAMETER IDENTIFICATION AND OPTIMIZATION

To estimate the parameters R_1, R_2, I, I_1, I_2, C, and C_1 of the equivalent microfluidic model, the Particle Swarm Optimization (PSO) algorithm was employed. The simulation was performed on a computational system equipped with an Intel® Core i5-5200 processor (2.2 GHz), 8 GB RAM, using MATLAB® R2021a (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA), licensed for academic purposes.

The block diagram used to simulate the system dynamics was implemented in the Simulink® environment (Figure 2). The state-space block was configured with the matrices shown in Equations (29)–(32), enabling time-domain analysis of the system response to flow excitations. The blocks `Data` and `Data2` feed the system with a pulsed square wave having a period of 2π.

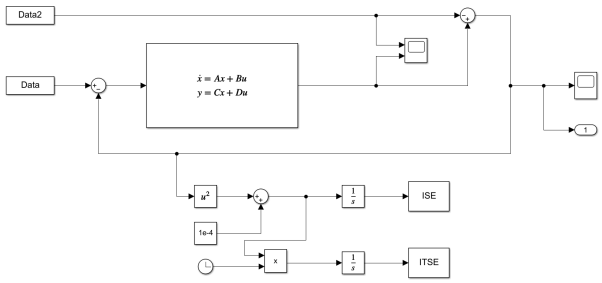


FIGURE 2. Block diagram of the microfluidic Organ-on-a-Chip in MATLAB Simulink®, highlighting the parameterized state-space block.

The performance criteria used to evaluate the dynamic response were the Integral of Squared Error (ISE) and the Integral of Squared Time-weighted Error (ISTE), given by:

$$ISE = \int_0^T e^2(t)\,dt, \tag{35}$$

$$ISTE = \int_0^T te^2(t)\,dt, \tag{36}$$

as described in [23]–[25].

Thus, the objective function (OF) for the optimization process was defined as:

$$\min\,(OF = ISE + ISTE) \tag{37}$$

aiming not only to minimize the error over time, but also to penalize persistent errors.

E. PARTICLE SWARM OPTIMIZATION (PSO)

To adjust the model parameters, the PSO algorithm was employed, inspired by the collective behavior observed in fish schools and bird flocks [26], [27]. Each particle represents a candidate solution in the multidimensional search space, cooperating and competing to locate the region of best performance [28], [29].

The position vector $\vec{x}_i$ and the velocity vector $\vec{v}_i$ of the i-th particle evolve according to:

$$v_{i,j}^{k+1} = \omega v_{i,j}^{k} + c_1 r_1 (pbest_{i,j} - x_{i,j}^{k}) + c_2 r_2 (gbest_j - x_{i,j}^{k}) \tag{38}$$

$$x_{i,j}^{k+1} = x_{i,j}^{k} + v_{i,j}^{k+1} \tag{39}$$

where $r_1, r_2 \sim U(0,1)$, c_1 and c_2 are the cognitive and social coefficients, MaxIter is the maximum number of iterations, and ω is the inertia weight, updated by:

$$\omega^{k+1} = \omega^{k} + \frac{\omega_f - \omega_0}{MaxIter} \tag{40}$$

com $\omega_0 = 0.9$ e $\omega_f = 0.1$ [25].

F. MODEL IMPLEMENTATION

The modeling was implemented through interconnected scripts in MATLAB®. The main routine (`MainPSO`) was responsible for initializing the parameters of the Particle Swarm Optimization (PSO) algorithm and coordinating the execution of auxiliary modules. Input signals, representing physiological variations in flow and pressure, were generated by the `GerarSinais` script.

The initial conditions of the swarm, including the positions and velocities of the particles, were configured in `InicializacaoSwarm`. The objective function evaluation was carried out in the `PbestGbest` module, which triggered the simulation of the dynamic model through the Simulink®environment.

Based on the optimized results, the transfer functions $G(s)$ were derived using the `ss2tf` function, and convergence plots and time-response graphs were generated for performance analysis.

III. RESULTS AND DISCUSSION

The modeling and simulation of the microfluidic system represented by the CHIP-ENY chip enabled the analysis of dynamic responses that demonstrate the performance and accuracy of the state-space representation. The results are presented through time-domain responses, stability analysis, periodic pulsed input response, and the performance of the optimization algorithm.

To identify the parameters of the Bond Graph model for the Organ-on-a-Chip-based microfluidic system, the *Particle Swarm Optimization* (PSO) algorithm was applied in 100 independent runs. The optimized parameters were R_1, R_2, I, I_1, I_2, C, C_1, and λ, representing, respectively, hydraulic resistances, inertias of fluidic segments, and system capacitances, along with the parameter λ, associated with the deformability of the membrane.

Recent developments in vascular OoC technologies underscore the transformative potential of integrating patient-derived endothelial cells—such as blood outgrowth endothelial cells (BOECs) and induced pluripotent stem cells (iPSCs)—into microfluidic systems to enhance precision drug discovery and disease modeling. As reviewed by [30], such platforms aim to bridge the translational gap caused by interspecies differences in conventional animal models, particularly in cardiovascular research. While our study focuses on the computational simulation of angiogenesis dynamics through a Bond Graph-based microfluidic model, future integration with patient-specific biological inputs could further increase its relevance. Incorporating endothelial cells derived from patient blood samples or reprogrammed stem cells into the CHIP-ENY device, complemented by the current modeling approach, would support disease stratification and personalized therapeutic screening. However, as the authors highlight, to meet pharmaceutical industry demands, OoC systems must not only be biologically accurate but also compatible with high-throughput protocols and regulatory frameworks—a critical consideration for future in silico/experimental integration strategies.

The systematic review conducted by [31] reinforces the central role of numerical modeling in advancing the development of OoC platforms, highlighting that such models not only optimize device geometry and operational parameters but also significantly reduce experimental time and costs. By analyzing 124 scientific articles published between 2000 and 2024, the authors identified that robust computational approaches are essential for predicting momentum, mass, and energy transfer, while also enabling more accurate analyses of inter-organ phenomena in integrated devices. Although the reviewed work primarily emphasizes CFD-based and traditional mathematical models, the same challenges—such as complex geometric design, limited availability of realistic experimental data, and sensor positioning—are innovatively addressed in the present study through the use of Bond Graph modeling.

The approach proposed here contributes a symbolic and energetically consistent alternative that aligns with the trend observed by Su et al., which advocates for models that are not only descriptive but also interpretable, reusable, and integrable into automatic control strategies. By bridging physical modeling and experimental applications with a translational focus, the model presented in this study aligns with current literature trends as a key enabler for accelerating the use of OoC platforms in preclinical testing and drug performance evaluation.

A. PARAMETER STATISTICS

Table 3 presents the mean, median, and standard deviation for each parameter obtained using the PSO algorithm. A high degree of variability can be observed in some parameters (e.g., R_1, I_1), which may be explained by the system's sensitivity to the Bond Graph topology and the nonlinearity of the response.

TABLE 3. Statistics of parameters estimated via PSO (100 runs)

Parameter	Mean	Median	Standard Deviation
R_1	5.8005	0.0010	15.7620
R_2	50.0000	50.0000	0.0000
I	0.0016	0.0010	0.0065
I_1	3.3751	0.0010	12.3846
I_2	16.8410	2.4002	21.8693
C	0.5118	0.0010	4.9994
C_1	40.8940	50.0000	16.1098
λ	0.4831	0.6380	0.2300

The set of parameters that resulted in the lowest sum of squared errors was:

$$R_1 = 0.0010, \quad R_2 = 50.0000, \quad I = 0.0010,$$
$$I_1 = 0.0010, \quad I_2 = 2.4000, \quad C = 0.0010,$$
$$C_1 = 1.1748, \quad \lambda = 0.6382.$$

The reduced values obtained for parameters R_1, I, and C were interpreted as a direct consequence of the micrometric scale of the modeled system. In microfluidic devices, characteristics such as the small diameter of the channels, limited fluid volumes, and the nature of the materials are expected to yield physical quantities with low numerical coefficients.

The hydrodynamic resistance was represented by small values due to the predominance of laminar flow and viscous friction in narrow channels. Similarly, the hydraulic inertances and capacitances were also estimated to be low, reflecting the small fluid mass involved and the limited compressibility of the deformable well.

These results do not indicate flaws in the parameter identification process but rather reflect consistency with the system's scale and the expected dynamic behavior in biomimetic applications based on Organ-on-a-Chip platforms.

B. PSO PERFORMANCE

The sum of squared errors (MSE) and the integral of squared error (ISE) across the 100 experiments yielded the following statistical values: a mean of 0.5276, a median of 0.0994, a standard deviation of 0.6682, with a minimum error of 0.09938 and a maximum of 3.1940. These results indicate that the algorithm was able to converge to efficient solutions in most iterations, although some runs became trapped in local minima due to the highly nonlinear nature of the system.

C. DYNAMIC RESPONSE

Figure 3 illustrates the simulation of the Bond Graph system under square wave excitation, showing that the model is capable of capturing the downstream pressure dynamics with high fidelity, exhibiting a fast response and minimal distortion.

Figure 4 presents the step response, impulse response, and root locus of the linearized system, while Figure 5 shows the linear simulation response obtained using the optimized parameters. The step response reveals a stable, underdamped system with a rapid pressure rise to the steady-state value (approximately 0.977), reached in about 2.67 seconds. After the signal is turned off, a sharp drop in amplitude is observed, demonstrating good drainage capability and a dynamic response suitable for the application.

The settling time of less than 0.3 seconds complies with the requirements of microfluidic Organ-on-a-Chip systems, in which pressure variations must be controlled quickly and precisely to ensure the integrity of cell cultures and the fidelity of simulated physiological processes.

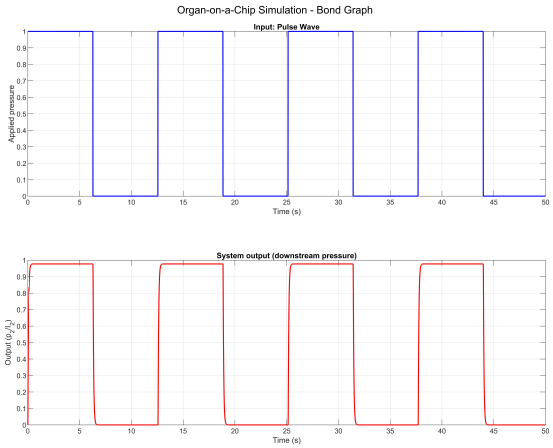


FIGURE 3. Input signal (square pressure wave) and system response (downstream pressure) for the Bond Graph model of the Organ-on-a-Chip. The high fidelity between input and output reinforces the model's ability to represent the chip's hydraulic dynamics.

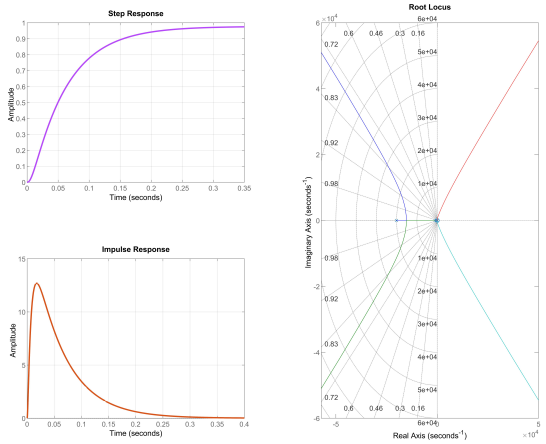


FIGURE 4. Linear system analysis: step response (top left), impulse response (bottom left), and root locus (right). The poles are located in stable regions with good damping margins.

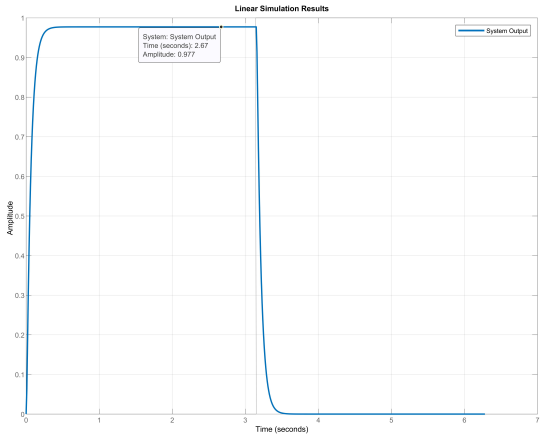


FIGURE 5. Response of the linear system to the input stimulus, highlighting the accuracy and response time of 2.67 s with an amplitude of 0.977, demonstrating that the optimized model accurately represents the chip's dynamics.

D. INTERPRETATION IN THE MICROFLUIDIC CONTEXT

The Bond Graph architecture used in this work accurately simulates the propagation of pressure and flow in microchannels present in Organ-on-a-Chip systems. Elements R_1 and R_2 represent hydrodynamic resistances caused by viscous friction in the microchannels. The inertial components (I, I_1, I_2) reflect the contribution of fluid mass, while C and C_1 represent the compressibility and deformability of cellular membranes or elastic layers within the chip. The parameter λ captures nonlinear effects associated with the viscoelastic response of the membrane.

The experimental validation of computational models in Organ-on-a-Chip (OoC) platforms is a crucial step to ensure the reliability of predictive outcomes and support their translational application. In this context, [32] rigorously demonstrated a combined approach using numerical simulation via CFD (Ansys Fluent) and experimental validation through particle tracking velocimetry in PDMS-fabricated microchannels, highlighting the relevance of three-dimensional analyses of fluid flow and oxygen transport in biologically relevant microfluidic environments. While the present study adopts a distinct methodology—employing hybrid Bond Graph modeling with parameter estimation via PSO—both works align in emphasizing the importance of physically consistent and calibrated representations for simulating complex physiological microenvironments.

The strength of the Bond Graph model lies in its ability to compactly capture coupled fluid–structure dynamics and allow direct integration with control and optimization systems, potentially reducing the computational cost compared to high-resolution CFD methods. However, inspired by the findings of [32], this study acknowledges the future need for experimental validation of the proposed Bond Graph model, not only to verify flow velocity but also to account for phenomena such as oxygen transport and interaction with hy-

drogels or living tissues. Such integration between symbolic modeling and empirical validation will be essential to consolidate the use of in silico models in translational biomedical engineering applications.

Accurate identification of these parameters allows for the calibration and simulation of different physiological scenarios within the device, such as pulsatile perfusion, artificial microvasculature, and epithelial barrier dynamics. The system's response to pulsed stimulation highlights the importance of temporal modulation of pressure, which is critical for realistic simulation of the cellular microenvironment in biomimetic chips.

IV. CONCLUSION

In this work, an innovative Bond Graph-based modeling approach was presented to describe the microfluidic dynamics of an Organ-on-a-Chip system, with emphasis on fluid–structure coupling. The model incorporated physical elements such as resistances, inertances, and capacitances to represent the interaction between the circulating fluid and the deformable well separating the compartments of the device.

Model parameter calibration was performed using the PSO algorithm, applied in 100 independent runs to ensure statistical robustness. The results demonstrated that the developed model was able to consistently reproduce the system's dynamic response, yielding a low mean squared error, with a minimum value around 0.0994—coinciding with the median of the distribution—which indicates a consistent and efficient optimization process.

Optimized parameters such as $R_1 = 0.00104\ \Omega$, $I_2 = 2.4003$, and $\lambda = 0.6382$ were found to be compatible with physically expected values for microfluidic systems with integrated mechanical response.

However, a high standard deviation was observed for some variables, particularly those related to inertia and capacitance. This variability suggests that the objective function surface presents multiple local minima or regions of low curvature, reinforcing the need for multiple runs of the algorithm to ensure reliable convergence.

A. STUDY LIMITATIONS

Several limitations must still be considered for the proposed model. The architecture was developed based on a single microfluidic chamber with localized mechanical interaction between the fluid and a deformable membrane. As such, the current model cannot represent systems composed of multiple interconnected compartments, such as capillary networks or multi-organ functional units, which are common in more advanced Organ-on-a-Chip applications.

Moreover, the flow was modeled as single-phase and incompressible, which, while adequate for initial analysis, may not accurately capture the complexity of real microvascular conditions—particularly in scenarios involving dense cell cultures, biofilm formation, or osmotic gradients. It is important to note that in biomimetic vascular microenvironments, even small local variations in viscosity or geometry can significantly affect hydrodynamic behavior.

Another important limitation concerns the use of the Bond Graph modeling approach in regulatory contexts. Although this method is highly efficient for representing energy conservation and multi-domain coupling, its use remains mostly confined to research settings. As highlighted by Jurczak et al. [33], recent changes to the European Medical Device Regulation (MDR 2017/745) have imposed stricter requirements on traceability, validation, and standardization of biomedical models. In this context, the lack of established normative frameworks for validating Bond Graph-based models limits their formal acceptance by regulatory agencies, hindering their translation into clinical or commercial applications.

These limitations highlight the need for future extensions of the model that incorporate multiple chambers, physicochemical fluid variations, interaction with living tissues, and integration with validated experimental protocols.

B. FUTURE WORK

In future work, the model will be expanded to simulate multiple interconnected chambers and to incorporate environmental variables such as temperature and pressure. It is also intended to integrate sensors for real-time adaptive adjustment, apply hybrid optimization algorithms to improve convergence, and develop a graphical interface for educational and laboratory applications.

FUNDING STATEMENT

This research received support from the Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAP-DF), under Process number 00193.00002366/2022-81, and from the Fundação de Empreendimentos Científicos e Tecnológicos (FINATEC), with Project numbers 7425 and 7426. The support from FINATEC is a parliamentary amendment from Federal Deputy Erika Kokay.

ACKNOWLEDGMENT

We appreciate the support of the University of Brasília (UnB) under the Biomedical Engineering, Mechatronic Systems, Nanoscience and Nanobiotechnology, Health Sciences and Technology, and Medical Sciences Postgraduate Programs; Federal Institute of Education, Science and Technology of Triângulo Mineiro; Federal Institute of Education, Science and Technology of Rondônia; University of São Paulo; National Center for Research in Energy and Materials; State University of Campinas; Federal University of Ceará; and, in part, by the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel in Brazil (CAPES), the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), and the Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAP-DF), Fundação de Empreendimentos Científicos e Tecnológicos (FINATEC), as well as Federal Deputy Erika Kokay.

REFERENCES

[1] M. C. Koyilot, P. Natarajan, C. R. Hunt, S. Sivarajkumar, R. Roy, S. Joglekar, S. Pandita, C. W. Tong, S. Marakkar, L. Subramanian *et al.*, "Breakthroughs and applications of organ-on-a-chip technology," *Cells*, vol. 11, no. 11, p. 1828, 2022.

[2] C. M. Leung, P. De Haan, K. Ronaldson-Bouchard, G.-A. Kim, J. Ko, H. S. Rho, Z. Chen, P. Habibovic, N. L. Jeon, S. Takayama *et al.*, "A guide to the organ-on-a-chip," *Nature Reviews Methods Primers*, vol. 2, no. 1, p. 33, 2022.

[3] C. Ma, Y. Peng, H. Li, and W. Chen, "Organ-on-a-chip: a new paradigm for drug development," *Trends in pharmacological sciences*, vol. 42, no. 2, pp. 119–133, 2021.

[4] T. Mathur, J. J. Tronolone, and A. Jain, "Angiomt: A matlab based 2d image-to-physics tool to predict oxygen transport in vascularized microphysiological systems," *Plos one*, vol. 19, no. 5, p. e0299160, 2024.

[5] U.S. Food and Drug Administration, "Roadmap to reducing animal testing in preclinical safety studies," Food and Drug Administration, Silver Spring, MD, Tech. Rep., 2025, accessed on: 12 abr. 2025. [Online]. Available: https://www.fda.gov/media/186092/download

[6] U. Food and D. Administration. (2025) Fda announces plan to phase out animal testing requirement for monoclonal antibodies and other drugs. Accessed on: 12 abr. 2025. [Online]. Available: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-announces-plan-phase-out-animal-testing-requirement-monoclonal-antibodies-and-other-drugs

[7] M. Virumbrales-Muñoz and J. M. Ayuso, "From microfluidics to microphysiological systems: Past, present, and future," *Organs-on-a-Chip*, vol. 4, p. 100015, 2022.

[8] D. Huh, B. D. Matthews, A. Mammoto, M. Montoya-Zavala, H. Y. Hsin, and D. E. Ingber, "Reconstituting organ-level lung functions on a chip," *Science*, vol. 328, no. 5986, pp. 1662–1668, 2010.

[9] K. Funamoto, I. K. Zervantonakis, Y. Liu, C. J. Ochs, C. Kim, and R. D. Kamm, "A novel microfluidic platform for high-resolution imaging of a three-dimensional cell culture under a controlled hypoxic environment," *Lab on a Chip*, vol. 12, no. 22, pp. 4855–4863, 2012.

[10] L. L. Bischel, E. W. Young, B. R. Mader, and D. J. Beebe, "Tubeless microfluidic angiogenesis assay with three-dimensional endothelial-lined microvessels," *Biomaterials*, vol. 34, no. 5, pp. 1471–1477, 2013.

[11] D.-H. T. Nguyen, S. C. Stapleton, M. T. Yang, S. S. Cha, C. K. Choi, P. A. Galie, and C. S. Chen, "Biomimetic model to reconstitute angiogenic sprouting morphogenesis in vitro," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 110, no. 17, pp. 6712–6717, 2013.

[12] C. Hajal, Y. Shin, L. Li, J. C. Serrano, T. Jacks, and R. D. Kamm, "The ccl2-ccr2 astrocyte-cancer cell axis in tumor extravasation at the brain," *Science advances*, vol. 7, no. 26, p. eabg8139, 2021.

[13] H. Kimura, M. Nishikawa, N. Kutsuzawa, F. Tokito, T. Kobayashi, D. A. Kurniawan, H. Shioda, W. Cao, K. Shinha, H. Nakamura *et al.*, "Advancements in microphysiological systems: Exploring organoids and organ-on-a-chip technologies in drug development-focus on pharmacokinetics related organs," *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, p. 101046, 2024.

[14] D. E. Ingber, "Human organs-on-chips for disease modelling, drug development and personalized medicine," *Nature Reviews Genetics*, vol. 23, no. 8, pp. 467–491, 2022.

[15] Z. Sheidaei, P. Akbarzadeh, and N. Kashaninejad, "Advances in numerical approaches for microfluidic cell analysis platforms," *Journal of Science: Advanced Materials and Devices*, vol. 5, no. 3, pp. 295–307, 2020.

[16] S. Chen, J. Xue, J. Hu, Q. Ding, L. Zhou, S. Feng, Y. Cui, S. Lü, and M. Long, "Flow field analyses of a porous membrane-separated, double-layered microfluidic chip for cell co-culture," *Acta Mechanica Sinica*, vol. 36, pp. 754–767, 2020.

[17] B. K. Nahak, A. Mishra, S. Preetam, and A. Tiwari, "Advances in organ-on-a-chip materials and devices," *ACS applied bio materials*, vol. 5, no. 8, pp. 3576–3607, 2022.

[18] T. F. Sherman, "On connecting large vessels to small. the meaning of murray's law," *The Journal of General Physiology*, vol. 78, no. 4, p. 431–453, 1981.

[19] X. Mu, M. D. Gerhard-Herman, and Y. S. Zhang, "Building blood vessel chips with enhanced physiological relevance," *Advanced Materials Technologies*, vol. 8, no. 7, Feb 2023.

[20] V. S. Shirure, C. C. Hughes, and S. C. George, "Engineering vascularized organoid-on-a-chip models," *Annual Review of Biomedical Engineering*, vol. 23, no. 1, p. 141–167, jul 2021. [Online]. Available: http://dx.doi.org/10.1146/annurev-bioeng-090120-094330

[21] J. Lim, H.-W. Fang, S. Bupphathong, P.-C. Sung, C.-E. Yeh, W. Huang, and C.-H. Lin, "The edifice of vasculature-on-chips: A focused review on the key elements and assembly of angiogenesis models," *ACS Biomaterials Science & Engineering*, vol. 10, no. 6, p. 3548–3567, may 2024. [Online]. Available: http://dx.doi.org/10.1021/acsbiomaterials.3c01978

[22] K. M. Ibiapina, C. F. Gonçalves, A. K. da Silva, G. A. Nunes, M. F. Rosa, R. M. Faria, H. S. Santana, A. F. da Rocha, L. da Costa, K. SS *et al.*, "Mathematical modeling in the thermoregulation of custom organ-on-a-chip platform for medical equipment testing." *Mathematics in Engineering, Science & Aerospace (MESA)*, vol. 15, no. 3, 2024.

[23] E. H. C. G. Teixeira *et al.*, *Controles típicos de equipamentos e processos industriais*. Editora Blucher, 2010.

[24] Y. Nishikawa, N. Sannomiya, T. Ohta, and H. Tanaka, "A method for auto-tuning of pid control parameters," *Automatica*, vol. 20, no. 3, pp. 321–332, 1984.

[25] R. M. Faria, S. d. S. R. F. Rosa, G. A. M. d. A. Nunes, K. S. Santos, R. P. de Souza, A. D. I. Benavides, A. K. d. O. Alves, A. K. A. da Silva, M. F. Rosa, A. A. d. A. Cardoso *et al.*, "Particle swarm optimization solution for roll-off control in radiofrequency ablation of liver tumors: Optimal search for pid controller tuning," *Plos one*, vol. 19, no. 6, p. e0300445, 2024.

[26] R. Eberhart and J. Kennedy, "A new optimizer using particle swarm theory," in *MHS'95. Proceedings of the sixth international symposium on micro machine and human science*. Ieee, 1995, pp. 39–43.

[27] S. Ribeiro and L. G. Lopes, "Pso performance for solving nonlinear systems of equations: Comparing segmentation of search space and increase of number of particles," in *International Conference on Computational Science and Its Applications*. Springer, 2022, pp. 261–272.

[28] E. H. Houssein, A. G. Gad, K. Hussain, and P. N. Suganthan, "Major advances in particle swarm optimization: theory, analysis, and application," *Swarm and Evolutionary Computation*, vol. 63, p. 100868, 2021.

[29] F. Wang, H. Zhang, and A. Zhou, "A particle swarm optimization algorithm for mixed-variable optimization problems," *Swarm and Evolutionary Computation*, vol. 60, p. 100808, 2021.

[30] C. P. Whitworth and W. J. Polacheck, "Vascular organs-on-chip made with patient-derived endothelial cells: technologies to transform drug discovery and disease modeling," *Expert opinion on drug discovery*, vol. 19, no. 3, pp. 339–351, 2024.

[31] W. Su, Y. Zhao, S. Yeboah, X. Li, and L. Wang, "Numerical models for organ-on-a-chip: A systematic review and analyses," *Biomicrofluidics*, vol. 19, no. 4, 2025.

[32] V. Carvalho, I. M. Gonçalves, N. Rodrigues, P. Sousa, V. Pinto, G. Minas, H. Kaji, S. R. Shin, R. O. Rodrigues, S. F. Teixeira *et al.*, "Numerical evaluation and experimental validation of fluid flow behavior within an organ-on-a-chip model," *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 243, p. 107883, 2024.

[33] K. M. Jurczak, T. A. van Der Boon, R. Devia-Rodriguez, R. C. Schuurmann, J. Sjollema, L. van Huizen, J.-P. P. De Vries, and P. van Rijn, "Recent regulatory developments in eu medical device regulation and their impact on biomaterials translation," *Bioengineering & translational medicine*, vol. 10, no. 2, p. e10721, 2025.

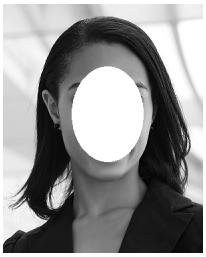


GUSTAVO A. M. A. NUNES Graduated in Electrical Engineering from the University of Brasília (UnB) in 2006. Holds a specialization in Clinical Engineering from the University of Brasília (2010) and a specialization in Occupational Safety Engineering from the University of São Paulo (USP), completed in 2017. Earned a Master's degree in Biomedical Engineering from UnB in 2017. Currently pursuing a Ph.D. in the Graduate Program in Mechatronic Systems (PPMEC) at UnB.

Has professional experience in the field of Clinical Engineering, working in the management of medical and hospital equipment fleets in both public and private healthcare units. Practical expertise includes drafting and managing preventive and corrective maintenance contracts, designing and implementing routines and processes aimed at improving acquisition and maintenance workflows, as well as supporting quality management and both internal and external audits.

Also experienced in creating schedules and overseeing planned maintenance activities, such as preventive maintenance, equipment qualification, and calibration. Has provided training to technical teams and healthcare professionals within hospital environments.

In the academic domain, was a CAPES scholarship holder from 2015 to 2017 and contributed to the development of technologies for the treatment of diabetes and its complications, aimed at implementation within Brazil's Unified Health System (SUS). Research interests include Biomedical Engineering, Diabetes Mellitus and its complications, Tissue Engineering, Organ-on-a-Chip, Microfluidics, and Computational and Mathematical Modeling using biological simulation software.

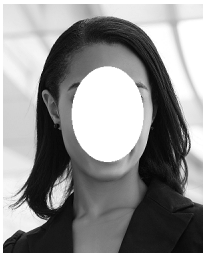


RAFAEL M. FARIA (Senior Member, IEEE) Holds a Bachelor's degree in Electrical Engineering from the Faculdade do Noroeste de Minas (FINOM), completed in 2013; a Master's degree in Modeling and Optimization from the Federal University of Goiás (UFG), obtained in 2017; and a Ph.D. in Mechatronic Systems with an emphasis in Biomedical Engineering from the University of Brasília (UnB), completed in 2024.

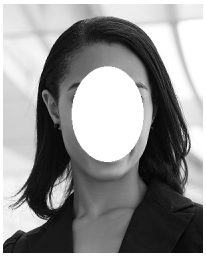
Currently serves as a tenured professor at the Federal Institute of the Triângulo Mineiro (IFTM), where he teaches in the Electrical Engineering program. His teaching portfolio includes courses such as Electrical Circuits I and II, Computational Mathematical Methods, Electromagnetism, Control Systems, Electrical Machines, Power Transformers, and Power System Analysis.

He is also a Research Collaborator at UnB in the field of Biomedical Engineering, focusing on mathematical and computational modeling applied to radiofrequency ablation. His research is centered on the development of technologies for minimally invasive treatment of hepatocellular carcinoma, as well as studies related to cardiac ablation procedures.

He serves as a reviewer for the IEEE Latin America Transactions journal and has solid experience in Electrical Engineering, with an emphasis on Automation, Electrical Machines, and Power Systems, in addition to advanced research in Biomedical Engineering aimed at innovation and optimization of medical procedures.



SHERINE CHUNG (Senior Member, IEEE) Decribe



ANA KAROLINE A. DA SILVA (Member, IEEE) Ph.D. candidate in Mechatronic Systems at the University of Brasília (PPMEC/UnB) and holds a Master's degree in Biomedical Engineering (PPGEB/UnB), with a strong interdisciplinary background. She holds a Bachelor's degree in Physiotherapy from Centro Universitário Ateneu (UNIATENEU) and a technical diploma in Information Technology from the State Technical School of São Paulo, with a focus on software development and operating systems management.

She is a researcher at the Bioengineering and Biomaterials Laboratory (BioEngLab/UnB) and co-founder of the Research and Innovation Center for Organ-on-a-Chip and Tissue Engineering (Organ.on.a.chip/UnB), leading innovative studies at the intersection of engineering and health. In addition, she is co-founder and deputy coordinator of the outreach project Women in Engineering: Education, Innovation, and Leadership, which promotes inclusion and female leadership in the technology sector in partnership with IEEE WIE UnB Student Branch.

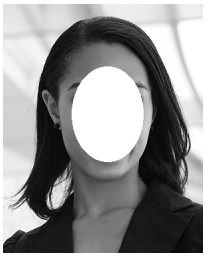
With experience in translational research and technological innovation, she coordinated a randomized clinical trial under the Research for SUS (PPSUS) program, in collaboration with the Cearense Foundation for Scientific and Technological Development Support (FUNCAP-CE), focused on the development of new technologies for the treatment of Diabetes Mellitus and its complications. She was a CAPES scholarship holder and participated in technological innovation research groups at the Federal University of Ceará (UFC) from 2020 to 2022.

She also works as an ad hoc consultant for the Federal District Research Support Foundation (FAP/DF), contributing to the evaluation and funding of scientific projects. In addition, she collaborates with the medical device industry, supporting regulatory certification and compliance processes with ANVISA and INMETRO to ensure devices meet safety standards and legal requirements.

She has extensive experience conducting systematic reviews, applying rigorous methodologies to map and critically analyze scientific advances, technological trends, and knowledge gaps—particularly in biomedical engineering, medical devices, and innovative therapies.

Her background includes expertise in RD project management and translational health research, with a focus on tissue engineering, alternatives to animal testing, Organ-on-a-Chip, microfluidics, chronic wound healing, photobiomodulation, and cell therapy.

Among her accomplishments are a patent filing for an innovative Organ-on-a-Chip device for studying diabetes-related foot disease, and two scientific awards recognizing the impact of her research. Her work aims to integrate technology and biomedicine to transform paradigms in the diagnosis and treatment of chronic wounds.



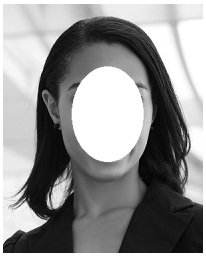
MÁRIO F. F. ROSA Holds a Bachelor's and a Licentiate degree in History from the University of Brasília (UnB, 2010). Completed a Master's degree in Social History at UnB (2012), with a focus on the epistemology of public policies in science, technology, and innovation (STI). Also earned a Master's degree in Public Health from the Faculty of Health Sciences (FS/UnB, 2022), with an emphasis on Translational Research in Public Health. Holds a Ph.D. in Health Sciences and Technologies from the Faculty of Ceilândia (FCE/UnB), with a dissertation addressing the role of Public Health in Health Research, Development, and Innovation (RDI).

Completed two postdoctoral programs at FCE/UnB: the first focused on the role of public universities and research centers in producing health-related RDI (completed), and the second on Translational Research in Health within the field of Rehabilitation Sciences (also completed). Has been involved in Research, Development, and Innovation (RDI) projects since 2010.

Has participated in scientific and technological development initiatives for assistive medical equipment for the treatment of liver cancer and diabetic foot, as well as in the development of PFF2 masks and an innovative organ-on-a-chip platform. Has hands-on experience in the research and development of Personal Protective Equipment (PPE), from lab bench to market.

Served as a member of the Research Ethics Committee of the Faculty of Health Sciences at UnB from 2018 to 2021. Has published approximately 25 scientific articles in indexed journals, including interdisciplinary studies, as well as an average of 10 book chapters. Academic and technical output also includes patent filings, workshops, technical visits, and scientific reports.

Supervised five Master's dissertations in the Graduate Program in Biomedical Engineering (PPGEB/FGA/UnB). Has experience in writing patent protocols and managing technology transfer processes.



ADSON F. DA ROCHA (Member, IEEE) Full Professor at the University of Brasília (UnB) and a CNPq Research Productivity Fellow, level 1C. I earned my degree in Electrical Engineering from the University of Brasília (1988), obtained a Master's degree in Electrical Engineering from the State University of Campinas (UNICAMP, 1991), and completed a Ph.D. in Biomedical Engineering at the University of Texas at Austin (1997). I pursued postdoctoral fellowships at the Politecnico di Torino (2005) and the University of Wisconsin–Madison (2015–2016).

I serve as an ad hoc reviewer for CNPq, CAPES, and other Brazilian research funding agencies. I was a member of the CNPq Advisory Committee in the area of Electrical Engineering (CA-EE) from 2020 to 2023 and have participated in several graduate program evaluation committees for CAPES. I contribute as a reviewer for multiple national and international scientific journals.

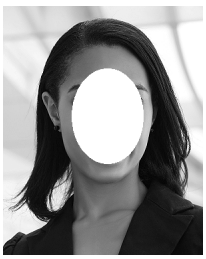
I have held leadership roles such as Chair and Vice-Chair of the IEEE Brasília Section, Vice-President (two terms) and General Secretary of the Brazilian Society of Biomedical Engineering (SBEB). Within UnB, I served as Deputy Head and Graduate Program Coordinator in the Department of Electrical Engineering, and chaired the Scientific Committee of the XXI Brazilian Congress of Biomedical Engineering.

My research and technological development focus on Biomedical Engineering, with an emphasis on biomedical signal processing and biomedical instrumentation. I have contributed to several funded projects that led to the development of therapeutic and diagnostic technologies. I have published over 50 articles in peer-reviewed journals, more than 190 full papers and 10+ abstracts in national and international conferences, and 14 book chapters.

I have supervised 9 Ph.D. dissertations and co-supervised 3, along with 28 Master's theses. I have also advised over 25 undergraduate research projects and more than 70 final-year undergraduate projects. I coordinated the Business Incubator at the UnB Center for Technological Development (CDT/UnB), and served on various academic councils and boards at UnB (CPP, CEPE, CAD, CONSUNI).

I contributed significantly to academic expansion efforts at UnB, participating in the creation of the Gama Faculty (FGA), the development of the Computer Engineering undergraduate program, and the Master's program in Biomedical Engineering. I was the first Academic Coordinator of the UnB Gama Faculty (2008–2010).

Currently, my work is dedicated to Translational Health Research, focusing on the integration of technology into health systems, bridging the gap from concept to real-world application.



SUÉLIA S. R. F. ROSA (Senior Member, IEEE) received the B.S. degree in Electrical Engineering from São Paulo State University, Brazil, in 2001, the M.Eng. degree from the Aeronautics Institute of Technology (ITA), Brazil, in 2005, and the Ph.D. degree in Biomedical and Electrical Engineering from the University of Brasília (UnB), Brazil, in 2008. She completed a postdoctoral fellowship at the Massachusetts Institute of Technology (MIT), USA, in 2013. She is currently a Senior Lecturer at Cornell University, Meinig School of Biomedical Engineering. Her research interests include translational biomedical engineering, mathematical modelling and Bond Graph techniques, Organ-on-a-Chip systems, and medical device development. Prof. Rosa is a recipient of national innovation awards and is an active member of the IEEE EMBS, EDS, and MTT-S. She also serves as an IEEE EMBS Distinguished Lecturer.

9 Discussões

9.1 Validação Biológica do dispositivo

Com o objetivo de verificar a operacionalidade e compatibilidade do dispositivo com aplicações biológicas, foram conduzidos ensaios in vitro utilizando a versão V9 do chip ENY. O primeiro teste consistiu na verificação de vedação e integridade estrutural sob condições de alta vazão. O dispositivo foi submetido a um fluxo contínuo de 20 mL/h durante 1 hora, sem apresentar qualquer indício de vazamento ou falhas estruturais.

Após essa validação inicial, o chip foi submetido a procedimentos de limpeza e esterilização com radiação UV, preparando-o para ensaios celulares. A etapa seguinte consistiu no plaqueamento de células em monocamada (cultivo 2D) sobre o fundo de vidro do dispositivo (Figura 70). As células foram incubadas por 24 horas para promover adesão, antes da aplicação do fluxo dinâmico.

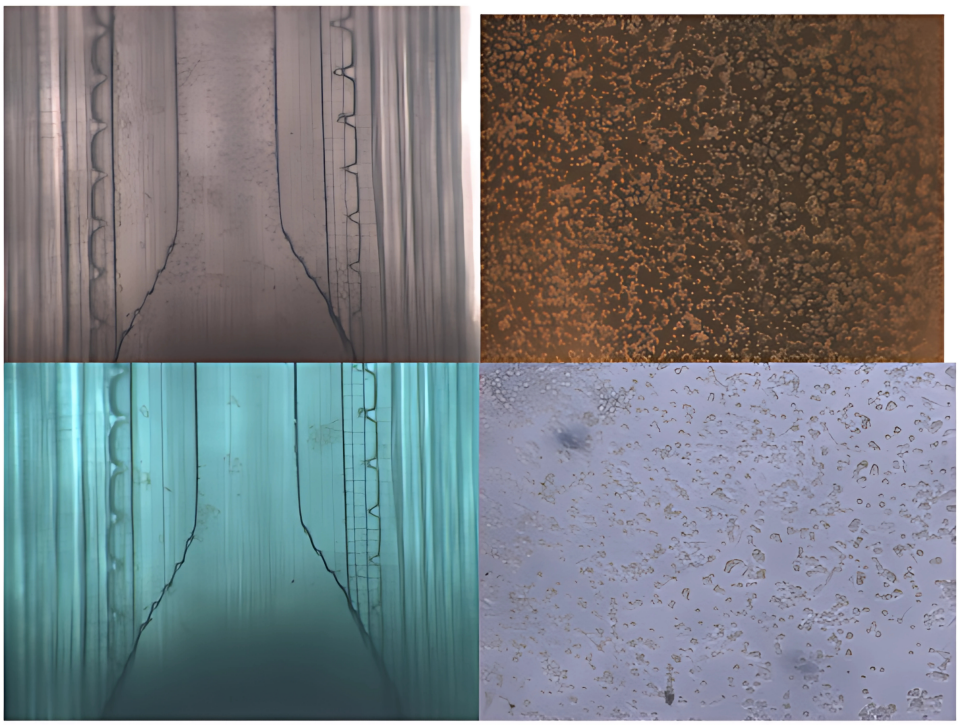


Figure 70 – Ensaios de viabilidade celular no CHIP-Eny. Células estão distribuídas de forma relativamente uniforme, aderidas ao fundo do chip, indicando boa biocompatibilidade e potencial para cultura 2D. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

Nos testes com cultura 3D, esferoides celulares embebidos em matriz extracelular foram introduzidos na câmara do chip. A imagem (Figura 71) mostra a manutenção estável dos esferoides na região central, evidenciando que o fluxo microfluídico não compromete sua integridade ou posicionamento. Também apresenta um esferoide corado com DAPI, marcador fluorescente de DNA, confirmando a presença e viabilidade das células no interior da estrutura tridimensional.

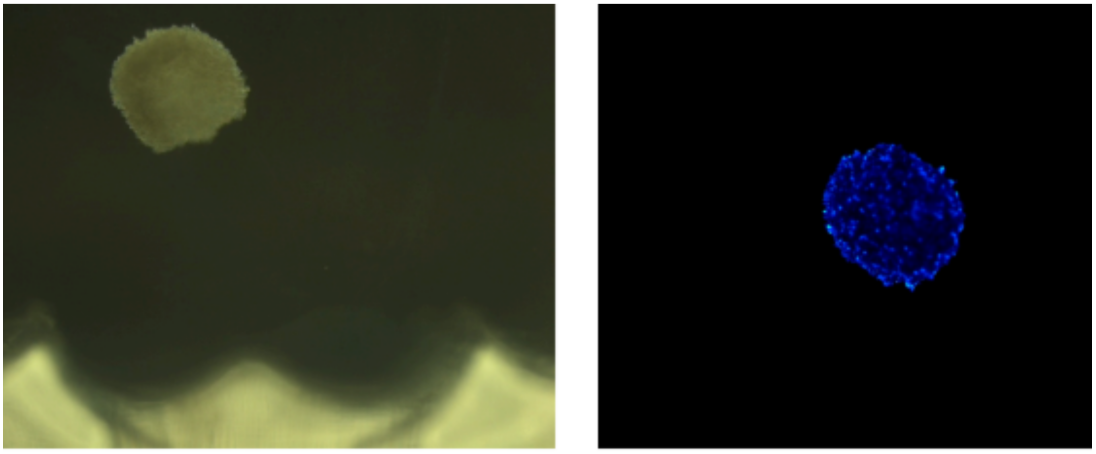


Figure 71 – Ensaios de viabilidade celular no CHIP-Eny com esferoides celulares. Os resultados apontam boa aderência ao dispositivo, indicando biocompatibilidade e potencial para cultura 2D. Fonte: Acervo do Núcleo Organ.on.a.chip

Esses resultados indicam que o CHIP-Eny é adequado para aplicações experimentais com células aderentes e esferoides, sendo capaz de manter estabilidade física, transparência óptica e integridade biológica sob condições dinâmicas de fluxo.

9.2 Análise Comparativa: Simulações Computacionais vs. Impressões 3D

A análise comparativa entre os modelos simulados computacionalmente e os protótipos físicos impressos em 3D revela uma elevada correlação entre o comportamento previsto e o desempenho real dos dispositivos. A seguir, são destacados os principais pontos de convergência e divergência entre as duas abordagens:

Os modelos CAD desenvolvidos e simulados em softwares como *OpenFOAM* e *SolidWorks* foram convertidos com sucesso em dispositivos físicos por meio de impressão 3D. A análise visual e dimensional das versões V6 a V10 revelou alta fidelidade geométrica, com especial destaque para:

- Reproduções precisas dos canais microfluídicos com diâmetros de até 0,8 mm;

- Preservação do contorno de engrenagem da câmara de cultura;

- Manutenção das proporções entre entradas, saídas e curvaturas projetadas.

A curvatura dos canais, os encaixes, os alívios estruturais e os elementos internos projetados em CAD foram reproduzidos com elevado grau de precisão nas versões V9 e V10, confirmando a viabilidade técnica da fabricação a partir dos modelos simulados.

As simulações computacionais evidenciaram que o escoamento microfluídico apresentava distribuição desigual na geometria original, com parte significativa do fluido desviando-se por uma conexão direta entre as portas de entrada e saída. Esse comportamento foi corrigido na geometria modificada, a qual promoveu um redirecionamento eficaz do fluxo em direção à câmara central, resultando em aumento da pressão e da velocidade local, conforme ilustrado nas Figuras 38 a 45.

Nos testes físicos, os dispositivos impressos com geometrias otimizadas — especialmente a versão V9 — não apresentaram refluxo visível nem falhas de vedação, mesmo quando submetidos a vazões elevadas (até 20 mL/h). O fluxo contínuo aplicado nos ensaios *in vitro* demonstrou estabilidade, corroborando os resultados das simulações quanto à perda de carga e ao perfil de velocidade. A ausência de turbulência perceptível e o desempenho satisfatório da perfusão sugerem que os valores previstos de velocidade média ($\sim 10^{-4}$ m/s) foram efetivamente alcançados experimentalmente.

As análises estruturais computacionais previram deslocamentos mínimos (inferiores a 1 μm) sob uma carga de compressão vertical de 200 N, bem como tensões de pico significativamente abaixo do limite elástico do material (40 MPa). Os testes físicos corroboraram a robustez dos protótipos, que resistiram adequadamente à montagem, ao manuseio e à operação sob fluxo, sem apresentar deformações visíveis, trincas ou delaminações.

No ensaio de impacto simulado (teste de queda), foi identificada uma tensão máxima de 63 MPa, valor próximo ao limite de ruptura do material. Embora esse cenário represente uma condição extrema, ele ressalta a importância do manuseio cuidadoso. Nenhum dos dispositivos impressos apresentou falhas sob condições normais de uso, o que valida a fidelidade do modelo estrutural empregado.

Embora as simulações hidrodinâmicas e estruturais tenham fornecido estimativas fundamentais de desempenho, os testes biológicos realizados com os chips V9 e V10 confirmaram sua aplicabilidade prática.

As velocidades e tensões de cisalhamento previstas computacionalmente mostraram-se compatíveis com a manutenção da aderência celular após a aplicação de fluxo contínuo (50 μL/min), conforme evidenciado nas Figuras 70 e 71.

Os esferoides cultivados em 3D permaneceram estáveis na câmara central durante os experimentos, validando os padrões de fluxo simulados. Além disso, a transparência

óptica prevista pelos modelos foi confirmada experimentalmente, permitindo observação microscópica eficiente e em tempo real do cultivo celular (Tabela 6).

Table 6 – Comparação entre resultados de simulação e desempenho dos protótipos impressos.

Aspecto analisado	**Simulação**	**Protótipo impresso**	**Convergência observada**
Geometria dos canais e câmaras	Precisa	Reproduzida com fidelidade	Sim
Perfil de fluxo e vazão	Estável e previsível	Estável, sem refluxo	Sim
Pressão e perda de carga	Compatível com bomba	Operação sem falhas	Sim
Tensão mecânica	$< 10\%$ do limite do material	Sem falhas mecânicas	Sim
Compatibilidade com células	Simulada (cisalhamento)	Confirmada em ensaio 2D/3D	Sim
Transparência óptica e inspeção	N/A	Excelente visibilidade	Sim

A comparação entre simulação computacional e impressão 3D evidencia que o CHIP-Eny é um sistema microfluídico robusto, reprodutível e funcional. As simulações guiaram decisões cruciais de design, enquanto os testes físicos confirmaram a precisão das previsões. Essa sinergia entre modelagem e fabricação contribuiu para o desenvolvimento de um dispositivo confiável, com potencial para aplicações biomédicas avançadas, como testes com esferoides, cultura dinâmica e estudos de angiogênese em feridas crônicas.

A análise comparativa entre as simulações computacionais e os dispositivos impressos em 3D evidencia o alinhamento direto com dois objetivos específicos centrais desta pesquisa. Primeiramente, cumpre-se o **Objetivo Específico 2**, ao demonstrar que o dispositivo microfluídico foi projetado digitalmente, fabricado com alta fidelidade geométrica, e construído com materiais biocompatíveis por métodos de microfabricação apropriados. As versões prototipadas do CHIP-Eny revelaram desempenho compatível com o esperado, validando sua aplicabilidade prática em ambiente laboratorial. Em segundo lugar, a análise satisfaz o **Objetivo Específico 4**, ao comprovar que as simulações in silico foram eficazes na previsão dos comportamentos hidrodinâmicos do sistema, como padrões de escoamento, perdas de carga e distribuição de tensões de cisalhamento.

A coerência entre os dados simulados e os resultados obtidos experimentalmente fortalece a robustez do modelo computacional e a aplicabilidade da abordagem Bond Graph e CFD no desenvolvimento de plataformas Organ-on-a-Chip. Dessa forma, a convergência entre modelagem, fabricação e validação funcional consolida o CHIP-Eny como uma solução biomédica inovadora e tecnicamente fundamentada.

Adicionalmente, o **Objetivo Específico 1** — que prevê a realização de um estudo

aprofundado do estado da arte sobre dispositivos *Organ-on-a-Chip* — foi contemplado por meio de uma **revisão sistemática de literatura**, elaborada conforme os critérios metodológicos da abordagem aceita pela revista. Essa revisão encontra-se disposta no Capítulo de Resultados, e teve como finalidade mapear as principais abordagens tecnológicas, arquiteturas microfluídicas e limitações atuais na área, subsidiando o desenvolvimento racional do protótipo CHIP-Eny. As discussões detalhadas acerca dos achados dessa revisão, bem como as lacunas identificadas na literatura internacional, estão apresentadas no próprio artigo vinculado à revisão sistemática, submetido separadamente como produto desta pesquisa.

De forma complementar, o **Objetivo Específico 3** — que trata da modelagem matemática do sistema utilizando a abordagem Bond Graph — também foi integralmente contemplado. A modelagem foi realizada com base nos princípios multiportados e energéticos da técnica BG, permitindo representar as interações físicas e bioquímicas no microambiente do chip ENY de forma sistemática e modular. A construção do modelo, sua simulação no ambiente MATLAB/Simulink® e a validação preliminar frente a parâmetros fisiológicos foram detalhadas no corpo desta tese e discutidas em profundidade no artigo científico submetido especificamente sobre essa modelagem.

Os **Objetivos Específicos 5 e 7** também foram contemplados com êxito, por meio da formalização de uma **parceria institucional com o Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais (CNPEM)**, uma das instituições de maior prestígio no cenário nacional em ciência de materiais e biotecnologia. Como parte desta colaboração, foram realizadas **visitas técnicas e treinamentos presenciais nas instalações do CNPEM**, permitindo o aprofundamento em técnicas de microfabricação, caracterização de materiais e integração com tecnologias avançadas. Essa aproximação não apenas fortaleceu a rede de inovação envolvida no projeto, como também impulsionou a disseminação da tecnologia desenvolvida, alinhando-se diretamente ao objetivo de promover a transferência de conhecimento e consolidar o CHIP-Eny como uma tecnologia nacional estratégica.

9.3 Da bancada ao início da transferência tecnológica do dispositivo

Como desdobramento direto desta pesquisa, foi criada a BioENY, uma empresa *spin-off* acadêmica vinculada à Universidade de Brasília (UnB), com foco na transferência da tecnologia do chip ENY para o setor produtivo e na promoção de sua implementação em laboratórios da própria universidade. A BioENY atua como vetor de inovação contínua, fomentando o uso aplicado da plataforma microfluídica em contextos educacionais, clínicos e de pesquisa translacional.

A empresa já conquistou reconhecimento institucional, tendo sido contemplada com

dois editais PRISMA/UnB de pré-incubação e apoio ao empreendedorismo acadêmico, além de integrar o Programa de Apoio à Criação de Empresas de Base Tecnológica (PCTec/UnB). A formalização do acordo de transferência tecnológica entre a BioENY e a UnB já foi realizada, consolidando a base legal para a exploração e aprimoramento da tecnologia desenvolvida. Ademais, firmamos o primeiro contrato de prestação de serviços e encontra-se em fase de articulação para apoiar o uso da tecnologia microfluídica em diferentes laboratórios da universidade.

A tecnologia desenvolvida encontra-se atualmente no Nível de Maturidade Tecnológica (*Technology Readiness Level — TRL*) 3, correspondente à fase de comprovação analítica e experimental de funções e/ou características críticas. Essa etapa é caracterizada pela validação preliminar do conceito em ambiente controlado de laboratório, com suporte de simulações computacionais, testes físicos e ensaios biológicos iniciais. O avanço para níveis superiores envolverá otimizações do protótipo, padronização de protocolos de cultivo e validações em cenários mais representativos de aplicação.

Com essa estruturação, a BioENY visa viabilizar novos desdobramentos científicos e tecnológicos oriundos desta tese, incluindo ensaios pré-clínicos, validações colaborativas e melhorias iterativas no design do dispositivo. Busca-se, assim, consolidar um ecossistema de inovação institucionalizado, sustentável e integrado à missão da universidade, beneficiando diretamente tanto a UnB quanto a sociedade.

10 Conclusão

O desenvolvimento do CHIP-Eny representa um marco significativo na consolidação da tecnologia nacional aplicada à bioengenharia, especialmente no contexto de dispositivos do tipo Organ-on-a-Chip voltados para o estudo de feridas diabéticas. Ao longo deste trabalho, foi possível integrar de forma inédita diferentes etapas do ciclo de inovação tecnológica — desde a concepção teórica, passando pela modelagem computacional, simulações in silico, prototipagem física e validação biológica, até o início do processo de transferência tecnológica.

Os estudos computacionais foram essenciais para otimizar e acelerar o desenvolvimento do produto. As simulações hidrodinâmicas e estruturais permitiram prever com precisão o comportamento do sistema microfluídico, reduzindo custos com testes físicos repetitivos e aumentando a eficiência no aprimoramento das versões do protótipo. Além disso, a modelagem matemática por Bond Graph possibilitou uma compreensão sistêmica das interações físicas e bioquímicas envolvidas no microambiente do chip, consolidando a robustez do projeto.

O trabalho culminou com a fabricação das versões finais V9 e V10 do CHIP-Eny, validadas experimentalmente, inclusive em ensaios biológicos in vitro com culturas celulares 2D e 3D. Como resultado prático dessa trajetória, foi depositada a patente nacional do dispositivo, garantindo a proteção intelectual da tecnologia e consolidando seu valor inovador.

Com isso, podemos afirmar que foi fechado o ciclo completo de desenvolvimento do produto dentro da Universidade de Brasília, promovendo um modelo de inovação institucional que vai desde a pesquisa básica até a criação de um ativo tecnológico com potencial de impacto real. O início da transferência de tecnologia — formalizada por meio de parceria com o CNPEM e a estruturação de uma spin-off acadêmica — demonstra o compromisso com a aplicação prática dos resultados e com o fortalecimento do ecossistema nacional de inovação.

A expectativa futura é dar continuidade ao aprimoramento técnico do dispositivo, expandir os ensaios pré-clínicos e viabilizar sua inserção no mercado, tanto para uso em pesquisa translacional quanto para aplicações clínicas e terapêuticas. O CHIP-Eny, portanto, configura-se não apenas como um produto acadêmico, mas como uma plataforma estratégica de base tecnológica com alto potencial de impacto biomédico e social.

11 Produções Acadêmicas

Artigos completos publicados em periódicos

1. SILVA, Ana Karoline Almeida da; NUNES, Gustavo Adolfo Marcelino de Almeida; FARIA, Rafael Mendes; FAVILLA, Ana Luiza Coutinho; DORNELAS, Jéssica; FONSECA, Marcos Augusto Mountinho; BENAVIDES, Angie Daniela Ibarra; DA COSTA, Lindemberg Barreto Mota; FLEURY ROSA, Mário Fabrício; DA ROCHA, Adson Ferreira; FLEURY ROSA, Suelia de Siqueira Rodrigues. *Extraction and Purification of the FrHb1 Fraction from Commercial Natural Latex of Hevea brasiliensis for Biomedical Applications*. **Biomimetics**, v. 10, p. 85, 2025.

2. DA SILVA, Ana Karoline Almeida; NUNES, Gustavo Adolfo Marcelino de Almeida; FARIA, Rafael Mendes; FLEURY ROSA, Mário Fabrício; DA COSTA, Lindemberg Barreto Mota; DE FARIA, Newton; DA ROCHA, Adson Ferreira; TATMATSU-ROCHA, José Carlos; FLEURY ROSA, Suelia de Siqueira Rodrigues. *Development of Mathematical Model for Understanding Microcirculation in Diabetic Foot Ulcers Based on Ankle-Brachial Index*. **Bioengineering-Basel**, v. 12, p. 206, 2025.

3. COSTA, Lindemberg Barreto Mota da; ROSA, Mario Fabrício; SILVA, A. K. A.; FARIA, Rafael Mendes; NUNES, Gustavo Adolfo Marcelino de Almeida; OLIVEIRA, G. C. *Controller Project: Computational Modeling of an Intraesophageal Device for Reducing the Risk of Atrioesophageal Fistula During Cardiac Radiofrequency Ablation*. **Revista Interdisciplinar de Pesquisa em Engenharia**, v. 10, p. 1, 2025.

4. NUNES, G. A. M. A.; ROSA, Mario Fabrício; SILVA, A. K. A.; COSTA, Lindemberg Barreto Mota da; FARIA, Rafael Mendes; ROCHA, A. F.; DOMINGUEZ, A.; FLEURY, S. S. R. *Projeto Angiogênese: Abordagem Biomédica e Estratégia de Extração da Fração FrHb1 do Látex Natural Comercial*. **Revista Interdisciplinar de Pesquisa em Engenharia**, v. 10, p. 1–11, 2025.

5. FARIA, Rafael Mendes et al. *Particle Swarm Optimization Solution for Roll-Off Control in Radiofrequency Ablation of Liver Tumors: Optimal Search for PID Controller Tuning*. **PLoS One**, v. 19, p. e0300445-33, 2024. Citations: 2.

6. IBIAPINA, K. M. M. et al. *Mathematical Modeling in the Thermoregulation of Custom Organ-on-a-Chip Platform for Medical Equipment Testing*. **Mathematics in Engineering, Science and Aerospace**, v. 15, p. 1–25, 2024. Citations: 1.

7. OLIVEIRA, R. H. de M. et al. *Control Engineering Investigation of the Effects of Proliferative Diabetic Retinopathy on the Crystalline Lens and Ciliary Muscle Dynamic Behavior*. **Research on Biomedical Engineering**, v. 39, p. 663–676, 2023.

8. SILVA, Mayla dos S. et al. *Precision and Reliability Study of Hospital Infusion Pumps: A Systematic Review*. **Biomedical Engineering Online**, v. 22, p. 1–26, 2023.

Artigos aceitos para publicação

- SILVA, A. K. A. et al. *Advanced Microfluidic and 3D Cell Culture Platforms for Modeling Vascularization in Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review of Translational Challenges and Perspectives*. **PLoS One**, 2025.

- NUNES, G. A. M. A. et al. *State-of-the-Art Organ-on-Chip Models and Designs for Medical Applications: A Systematic Review*. **Biomimetics**, 2025.

Trabalhos completos publicados em anais de congressos

1. SANDOVAL, L. R. et al. *Understanding Acoustic Phenomena in Stenosed Coronary Arteries Through Bond Graph Modeling of Sound Generation*. In: **46th Annual International Conference of the IEEE EMBC**, 2024, Orlando, EUA.

2. FONSECA, M. A. M. et al. *Mathematical Modeling of the Impact of Diabetes Mellitus on a Neovascularized Human Blood Vessel*. In: **15th International Conference on Bond Graph Modeling and Simulation**, 2024, San Diego, EUA.

Produtos tecnológicos

- SILVA, A. K. A. et al. *Plataforma Integrada de Simulação Computacional e Equipamento para Biomecânica Cardíaca*, 2024.

Patentes e registros

- FLEURY, S. S. R. et al. *Plataforma Microfluídica para Uso em Estudos de Angiogênese em Feridas*. Patente: Modelo de Utilidade. Número do registro: BR20202500491. Depósito: 14/03/2025. Instituição: INPI – Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

Capítulo de livro

- NUNES, G. A. M. A.; SILVA, A. K. A. et al. *CHIP-Eny: A Revolutionary Biomedical Engineering Approach to Modeling Diabetes-Related Foot Disease*. In: **Microfluidic Devices: Advances in Research and Applications**. Nova Science Publishers (New York, USA).

Prêmios e títulos

- **2024** – Menção Honrosa (categoria Pós-graduação), com o trabalho *CHIP-Eny: Desenvolvendo uma Plataforma Microfluídica Inovadora para Análise e Tratamento da Doença dos Pés Relacionada a Diabetes*, no IX Congresso Brasileiro de Prevenção e Tratamento de Feridas e II Congresso Afetos Entre Desafetos.

References

AAZMI, A.; ZHOU, H.; LI, Y.; YU, M.; XU, X.; WU, Y.; MA, L.; ZHANG, B.; YANG, H. Engineered vasculature for organ-on-a-chip systems. **Engineering**, Elsevier, v. 9, p. 131–147, 2022. Cit. on p. 43.

ARMSTRONG, D. G.; TAN, T.-W.; BOULTON, A. J.; BUS, S. A. Diabetic foot ulcers: a review. **Jama**, American Medical Association, v. 330, n. 1, p. 62–75, 2023. Cit. on p. 26.

ATI BRASIL. **Imagem de uma Engrenagem**. Acesso em: 25 de agosto de 2023. 2023. Available from: <https://www.atibrasil.com.br/9-thickbox_default/engrenagem-cilindrica-dentes-retos-em-plastico-01020.jpg.webp>. Cit. on p. 43.

BALIJEPALLI, A.; SIVARAMAKRISHAN, V. Organs-on-chips: research and commercial perspectives. **Drug discovery today**, Elsevier, v. 22, n. 2, p. 397–403, 2017. Cit. on p. 32.

BANDYK, D. F. The diabetic foot: Pathophysiology, evaluation, and treatment. In: ELSEVIER, 2-4. SEMINARS in vascular surgery. 2018. v. 31, p. 43–48. Cit. on p. 25.

BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE - MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Dia Nacional do Diabetes**. Acesso em: 1º de agosto de 2023. Aug. 2023. Available from: <https://bvsms.saude.gov.br/26-6-dia-nacional-do-diabetes-4/#:~:text=O%20Brasil%20%C3%A9%20o%205%C2%BA,chega%20a%2021%2C5%20milh%C3%B5es.>. Cit. on pp. 23, 27.

BOTTIER, C. Biochemical composition of Hevea brasiliensis latex: A focus on the protein, lipid, carbohydrate and mineral contents. In: ADVANCES in botanical research. Elsevier, 2020. v. 93. P. 201–237. Cit. on p. 29.

CARVALHO, V.; GONÇALVES, I. M.; RODRIGUES, N.; SOUSA, P.; PINTO, V.; MINAS, G.; KAJI, H.; SHIN, S. R.; RODRIGUES, R. O.; TEIXEIRA, S. F., et al. Numerical evaluation and experimental validation of fluid flow behavior within an organ-on-a-chip model. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, Elsevier, v. 243, p. 107883, 2024. Cit. on p. 38.

CHLIARA, M. A.; ELEZOGLOU, S.; ZERGIOTI, I. Bioprinting on organ-on-chip: development and applications. **Biosensors**, MDPI, v. 12, n. 12, p. 1135, 2022. Cit. on pp. 32, 33.

COUSIN, E.; DUNCAN, B. B.; STEIN, C.; ONG, K. L.; VOS, T.; ABBAFATI, C.; ABBASI-KANGEVARI, M.; ABDELMASSEH, M.; ABDOLI, A.; ABD-RABU, R., et al. Diabetes mortality and trends before 25 years of age: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet diabetes & endocrinology**, Elsevier, v. 10, n. 3, p. 177–192, 2022. Cit. on p. 24.

FORMLABS. **Imagem Impressora 3D**. 2023. https://formlabs.com/3d-printers/form-3/. Acesso em: 25 ago. 2023. Cit. on p. 68.

GUERRA, N. B.; PEGORIN, G. S.; BORATTO, M. H.; BARROS, N. R. de; OLIVEIRA GRAEFF, C. F. de; HERCULANO, R. D. Biomedical applications of natural rubber latex from the rubber tree Hevea brasiliensis. **Materials Science and Engineering: C**, Elsevier, v. 126, p. 112126, 2021. Cit. on p. 30.

HEVEA BRASILIENSIS. **Imagem - Hevea brasiliensis**. Acesso em: 25 de agosto de 2023. 2023. Available from: <https://www.achetudoeregiao.com.br/arvores/seringueira.htm>. Cit. on p. 29.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **Sobre Diabetes**. Acesso em: 1º de agosto de 2023. International Diabetes Federation - IDF. Aug. 2023. Available from: <https://idf.org/about-diabetes/introduction/>. Cit. on p. 22.

JUSTE-LANAS, Y.; HERVAS-RALUY, S.; GARCÍA-AZNAR, J. M.; GONZÁLEZ-LOYOLA, A. Fluid flow to mimic organ function in 3D in vitro models. **APL bioengineering**, AIP Publishing, v. 7, n. 3, 2023. Cit. on p. 37.

KAMADA, H.; NAKAMURA, M.; OTA, H.; HIGUCHI, S.; TAKASE, K. Blood flow analysis with computational fluid dynamics and 4D-flow MRI for vascular diseases. **Journal of Cardiology**, Elsevier, v. 80, n. 5, p. 386–396, 2022. Cit. on p. 38.

KANG, S.; PARK, S. E.; HUH, D. D. Organ-on-a-chip technology for nanoparticle research. **Nano Convergence**, Springer, v. 8, n. 1, p. 20, 2021. Cit. on pp. 34, 35.

KERR, M.; BARRON, E.; CHADWICK, P.; EVANS, T.; KONG, W.; RAYMAN, G.; SUTTON-SMITH, M.; TODD, G.; YOUNG, B.; JEFFCOATE, W. The cost of diabetic foot ulcers and amputations to the National Health Service in England. **Diabetic Medicine**, Wiley Online Library, v. 36, n. 8, p. 995–1002, 2019. Cit. on p. 25.

KESTIN, J.; KHALIFA, H. E.; CORREIA, R. J. Tables of the dynamic and kinematic viscosity of aqueous KCl solutions in the temperature range 25–150 C and the pressure range 0.1–35 MPa. **J. Phys. Chem. Ref. Data**, v. 10, n. 1, p. 57–70, 1981. Cit. on p. 59.

KIMURA, H.; SAKAI, Y.; FUJII, T. Organ/body-on-a-chip based on microfluidic technology for drug discovery. **Drug metabolism and pharmacokinetics**, Elsevier, v. 33, n. 1, p. 43–48, 2018. Cit. on pp. 32, 35.

KLINGER, C.; LEIDENS, N.; SANTOS NUNES, I. dos. CONSTRUÇÃO DE MÓDULO DE REYNOLDS PARA VISUALIZAÇÃO DOS REGIMES DE ESCOAMENTO APLICADO AO ENSINO DE MECÂNICA DOS FLUIDOS. Cit. on p. 61.

KO, J.; PARK, D.; LEE, S.; GUMUSCU, B.; JEON, N. L. Engineering organ-on-a-chip to accelerate translational research. **Micromachines**, MDPI, v. 13, n. 8, p. 1200, 2022. Cit. on pp. 33, 36.

MA, C.; PENG, Y.; LI, H.; CHEN, W. Organ-on-a-chip: a new paradigm for drug development. **Trends in pharmacological sciences**, Elsevier, v. 42, n. 2, p. 119–133, 2021. Cit. on pp. 32, 33, 37.

MCDERMOTT, K.; FANG, M.; BOULTON, A. J.; SELVIN, E.; HICKS, C. W. Etiology, epidemiology, and disparities in the burden of diabetic foot ulcers. **Diabetes care**, American Diabetes Association, v. 46, n. 1, p. 209–221, 2023. Cit. on p. 25.

MILANI, N.; PARROTT, N.; GALETIN, A.; FOWLER, S.; GERTZ, M. In silico modeling and simulation of organ-on-a-chip systems to support data analysis and a priori experimental design. **CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology**, Wiley Online Library, v. 13, n. 4, p. 524–543, 2024. Cit. on p. 38.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual do Pé Diabético - Estratégias para o cuidado da Pessoa com Doença Crônica**. Acesso em: 1º de agosto de 2023. 2016. Available from: <https://aps.saude.gov.br/biblioteca/visualizar/MTMzNQ==>. Cit. on pp. 25, 27.

NAHAK, B. K.; MISHRA, A.; PREETAM, S.; TIWARI, A. Advances in organ-on-a-chip materials and devices. **ACS applied bio materials**, ACS Publications, v. 5, n. 8, p. 3576–3607, 2022. Cit. on pp. 31, 34, 35.

NILSON, E. A. F.; ANDRADE, R.; BRITO, D. A. de; OLIVEIRA, M. L. de. Costs attributable to obesity, hypertension, and diabetes in the Unified Health System, Brazil, 2018Costos atribuibles a la obesidad, la hipertensión y la diabetes en el Sistema Único de Salud de Brasil, 2018. **Revista panamericana de salud publica= Pan American journal of public health**, v. 44, e32–e32, 2020. Cit. on p. 24.

OPENFOAM, O. U. G. **The OpenFOAM Foundation**. February, 2014. Cit. on p. 59.

OPENFOAM FOUNDATION. **OpenFOAM v11 User Guide - 5.5 Mesh generation with the snappyHexMesh utility**. 2023. https://doc.cfd.direct/openfoam/user-guide-v11/snappyhexmesh. Acesso em: 25 ago. 2023. Cit. on pp. 60, 62.

PIRES, R. d. C. C.; LUCENA, A. D.; OLIVEIRA MANTESSO, J. B. de; FORTALEZA, C. S. Manejo das úlceras do pé diabético no contexto da atenção primária à saúde (APS): uma revisão integrativa. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 8, n. 1, p. 761–778, 2022. Cit. on p. 27.

RAI, V.; MOELLMER, R.; AGRAWAL, D. K. Stem cells and angiogenesis: implications and limitations in enhancing chronic diabetic foot ulcer healing. **Cells**, MDPI, v. 11, n. 15, p. 2287, 2022. Cit. on pp. 26, 27.

REARDON, R.; SIMRING, D.; KIM, B.; MORTENSEN, J.; WILLIAMS, D.; LESLIE, A. The diabetic foot ulcer. **Australian journal of general practice**, Royal Australian College of General Practitioners Sydney, v. 49, n. 5, p. 250–255, 2020. Cit. on p. 26.

REGMI, S.; POUDEL, C.; ADHIKARI, R.; LUO, K. Q. Applications of microfluidics and organ-on-a-chip in cancer research. **Biosensors**, MDPI, v. 12, n. 7, p. 459, 2022. Cit. on pp. 36, 37.

RODRIGUES, F. H. R.; SANTOS, L. S. B.; MAGALHÃES, L. B. N. C. Impacto da hipertensão arterial na prevalência do pé diabético no Brasil: uma análise de 10 anos. **Rev Bras Hipertens**, v. 28, n. 1, p. 7–13, 2021. Cit. on p. 27.

SANTANA; JOANITTI; GERMANO; GERMANO, L.; ESPINDOLA; FERREIRA; LUZ; ROSA; ROSA, F.; CARNEIRO. Rapha® – Sistema Móvel de Neoformação Tecidual. In: INTERDISCIPLINARIDADE no contexto das doenças dos pés no diabetes - Tratamentos Clínicos, Políticas Públicas e Tecnologias em Saúde. 1. ed., 2021. v. 1. Acesso em: 1º de agosto de 2023. P. 572. Available from: <https://diabetes.org.br/wp-content/uploads/2021/08/livro-interdisciplinaridade-pes-diabeticos.pdf>. Cit. on pp. 28, 30, 31.

SECRETARIA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE - MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Pacientes com diabetes contam com investimentos e cuidados no SUS**. Acesso em: 1º de agosto de 2023. Nov. 2020. Available from: <https://aps.saude.gov.br/noticia/10336>. Cit. on pp. 23, 24.

SILVA, A. C. da. **Equipamento RAPHA para a cura do pé diabético: Uma abordagem translacional em saúde**. 2021. PhD thesis – Tese de Doutorado. Cit. on p. 30.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES - SBD. **O que é diabetes tipo 1?** Acesso em: 1º de agosto de 2023. Aug. 2023a. Available from: <https://diabetes.org.br/#diabetes>. Cit. on p. 22.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES - SBD. **O que é diabetes tipo 2?** Acesso em: 1º de agosto de 2023. Aug. 2023b. Available from: <https://diabetes.org.br/#diabetes>. Cit. on p. 22.

SUNG, B. In silico modeling of endocrine organ-on-a-chip systems. **Mathematical Biosciences**, Elsevier, v. 352, p. 108900, 2022. Cit. on p. 38.

TOSCANO, C. M.; SUGITA, T. H.; ROSA, M. Q.; PEDROSA, H. C.; ROSA, R. d. S.; BAHIA, L. R. Annual direct medical costs of diabetic foot disease in Brazil: a cost of illness study. **International journal of environmental research and public health**, MDPI, v. 15, n. 1, p. 89, 2018. Cit. on pp. 25, 27.

WELLMANN, J. Gluing life together. Computer simulation in the life sciences: an introduction. **History and Philosophy of the Life Sciences**, Springer, v. 40, n. 4, p. 70, 2018. Cit. on p. 37.

WU, Q.; LIU, J.; WANG, X.; FENG, L.; WU, J.; ZHU, X.; WEN, W.; GONG, X. Organ-on-a-chip: recent breakthroughs and future prospects. **Biomedical engineering online**, Springer, v. 19, n. 1, p. 9, 2020. Cit. on pp. 31–33.

WYSS INSTITUTE FOR BIOLOGICALLY INSPIRED ENGINEERING. **Organs-on-Chips**. Acesso em: 18 de julho de 2025. 2023. Available from: <https://wyss.harvard.edu/technology/organs-on-chips/>. Cit. on p. 32.

YAZDI, S. J. M.; BAQERSAD, J. Mechanical modeling and characterization of human skin: A review. **Journal of biomechanics**, Elsevier, v. 130, p. 110864, 2022. Cit. on p. 38.

ZARRINTAJ, P.; SAEB, M. R.; STADLER, F. J.; YAZDI, M. K.; NEZHAD, M. N.; MOHEBBI, S.; SEIDI, F.; GANJALI, M. R.; MOZAFARI, M. Human organs-on-chips: a review of the state-of-the-art, current prospects, and future challenges. **Advanced biology**, Wiley Online Library, v. 6, n. 1, p. 2000526, 2022. Cit. on p. 33.

ZIMMERMANN, M.; MENDES, F.; RODRIGUES, D.; FALEIRO, M.; CAMPOS, G.; ARAÚJO, E. Membrana de látex natural de Hevea brasiliensis auxilia no processo de reparação tecidual em bovinos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, SciELO Brasil, v. 70, n. 03, p. 741–748, 2018. Cit. on p. 30.