

FF
FACULDADE DE
FARMÁCIA



UFG
UNIVERSIDADE
FEDERAL DE GOIÁS

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

MILLENA DE SOUSA MARINHO
JESSIKA CHIARELLI VIEIRA

**NANOBIOTECNOLOGIA NO DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO DE
BIOSSENSORES PARA APLICAÇÃO NA ÁREA BIOMÉDICA: UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

GOIÂNIA/GO

2024

Rua 240, esquina com 5ª Avenida,
s/nº - Setor Leste Universitário
CEP 74605-170 - Goiânia - Goiás - Brasil.

Fone: (62) 3209-6044
Site: <http://farmacia.ufg.br>



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE GRADUAÇÃO NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio do Repositório Institucional (RI/UFG), regulamentado pela Resolução CEPEC no 1240/2014, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei no 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo dos Trabalhos de Conclusão dos Cursos de Graduação disponibilizado no RI/UFG é de responsabilidade exclusiva dos autores. Ao encaminhar(em) o produto final, o(s) autor(a)(es)(as) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (TCCG)

Nome(s) completo(s) do(a)(s) autor(a)(es)(as): Millena de Sousa Marinho e Jessika Chiarelli Vieira

Título do trabalho: NANOBIOTECNOLOGIA NO DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO DE BIOCENSORES PARA APLICAÇÃO NA ÁREA BIOMÉDICA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

2. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador) Concorda com a liberação total do documento [x] SIM [] NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(à)(s) autor(a)(es)(as) e ao(à) orientador(a); b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo do TCCG. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro.

Obs.: Este termo deve ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Luis Antonio Dantas Silva, Professor do Magistério Superior**, em 22/01/2024, às 15:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Millena De Sousa Marinho, Discente**, em 22/01/2024, às 16:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Jessika Chiarelli Vieira, Discente**, em 22/01/2024, às 17:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4307859** e o código CRC **A863915C**.

FF
FACULDADE DE
FARMÁCIA



UFG
UNIVERSIDADE
FEDERAL DE GOIÁS

MILLENA DE SOUSA MARINHO

JESSIKA CHIARELLI VIEIRA

**NANOBIOTECNOLOGIA NO DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO DE
BIOSSENSORES PARA APLICAÇÃO NA ÁREA BIOMÉDICA: UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia da Universidade Federal de Goiás, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva.

GOIÂNIA/GO

2024

Rua 240, esquina com 5ª Avenida,
s/nº - Setor Leste Universitário
CEP 74605-170 - Goiânia - Goiás - Brasil.

Fone: (62) 3209-6044
Site: <http://farmacia.ufg.br>

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Marinho, Millena de Sousa

Nanobiotecnologia no desenvolvimento e inovação de biossensores para aplicação na área biomédica: uma revisão da literatura [manuscrito] / Millena de Sousa Marinho, Jessika Chiarelli Vieira. - 2024.

XXXIX, 39 f.

Orientador: Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade Farmácia (FF), Farmácia, Goiânia, 2024.

1. Nanobiotecnologia. 2. Testes rápidos . 3. Testes de fluxo lateral. 4. Dispositivos portáteis de diagnóstico . 5. Dispositivos point of-care. I. Vieira, Jessika Chiarelli . II. Silva, Luís Antônio Dantas, orient. III. Título.

CDU 615.1



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos vinte e dois dias do mês de janeiro do ano de 2024 iniciou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado “NANOBIOTECNOLOGIA NO DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO DE BIOSSENSORES PARA APLICAÇÃO NA ÁREA BIOMÉDICA: UMA REVISÃO DA LITERATURA”, de autoria de Millena de Sousa Marinho e Jessika Chiarelli Vieira, do curso de Farmácia, da Faculdade de Farmácia da UFG. Os trabalhos foram instalados pelo Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva - orientador FF/UFG com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Prof. Dr. Sérgio Henrique Nascente Costa - FF/UFG e Ms. Jhon Kennedy Alves Pereira - FF/UFG. Após a apresentação, a banca examinadora realizou a arguição do(a) estudante. Posteriormente, de forma reservada, a Banca Examinadora atribuiu a nota final de 10,0 , tendo sido o TCC considerado aprovado.

Proclamados os resultados, os trabalhos foram encerrados e, para constar, lavrou-se a presente ata que segue assinada pelos Membros da Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Luis Antonio Dantas Silva, Professor do Magistério Superior**, em 22/01/2024, às 15:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sergio Henrique Nascente Costa, Professor do Magistério Superior**, em 22/01/2024, às 15:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Jhon Kennedy Alves Pereira, Discente**, em 25/01/2024, às 07:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador 4307858 e o código CRC 8F72181F.

AGRADECIMENTOS

Queremos agradecer ao professor Luís Antônio Dantas, por sua orientação e paciência. Sua contribuição foi muito importante para dar forma a este trabalho.

Aos nossos professores, que sempre nos inspiraram com seu conhecimento, somos gratas. Cada aula e cada desafio contribuíram para o nosso desenvolvimento.

Não podemos deixar de agradecer aos nossos colegas de turma, que compartilharam conosco nesta jornada. Nossas conversas e apoio mútuo foram fundamentais para nosso sucesso.

Um agradecimento especial às nossas famílias e amigos, que estiveram ao nosso lado, nos apoiando durante todo esse longo processo. Obrigado por toda compreensão e incentivo. Vocês foram nosso alicerce nos momentos difíceis e nossa alegria nos momentos de conquista.

Acima de tudo, agradecemos a Deus por nos abençoar com vida, graça, amor, muita força, felicidade, família e boas amizades. Sem ele, nada disso seria possível. Estamos ansiosas para os desafios e conquistas que o futuro reserva seguindo sempre com Deus ao nosso lado.

Com gratidão,

Millena Marinho & Jessika Chiarelli.

RESUMO

A nanobiotecnologia é uma área de interface da nanotecnologia e da biotecnologia que tem apresentado constante crescimento em diferentes áreas. Dentre essas áreas de aplicação tem-se a área biomédica, notadamente a medicina diagnóstica, com o desenvolvimento de sistemas de diagnóstico rápido e preciso, conhecidos como biossensores. Esses dispositivos apresentam um avanço no diagnóstico de doenças, visto que, são dispositivos que conseguem diagnosticar a doença desde os estágios mais iniciais, apresentando seletividade, especificidade e sensibilidade comparáveis aos métodos convencionais. Além disso, apresentam diversas vantagens, destacando, principalmente, a agilidade no tempo de resposta. O presente trabalho teve como finalidade analisar e descrever sobre o uso de biossensores na área biomédica frente ao crescente desenvolvimento de novas ferramentas de diagnóstico e triagem através da revisão narrativa da literatura. Foram selecionados oito artigos de pesquisa que estavam de acordo com os critérios de aceitação e que foram subdivididos em quatro tópicos sendo o biossensor utilizado para o monitoramento de glicose, detecção de câncer, detecção de doenças infecciosas e detecção de hepatotoxicidade. Concluiu-se que os sistemas biossensores estarão cada vez mais presentes na rotina de farmácias e laboratórios de análises clínicas frente a nova RDC 786, de 5 de maio de 2023.

Palavras-chave: nanobiotecnologia; testes rápidos; testes de fluxo lateral; dispositivos portáteis de diagnóstico; dispositivos *point-of-care* (POC).

ABSTRACT

Nanobiotechnology is an interface area between nanotechnology and biotechnology that has shown constant growth in different areas. Among these areas of application is the biomedical area, notably diagnostic medicine, with the development of rapid and accurate diagnostic systems, known as biosensors. These devices present an advance in the diagnosis of diseases, as they are devices that can diagnose the disease from the earliest stages, presenting selectivity, specificity and sensitivity comparable to conventional methods. Furthermore, they have several advantages, particularly highlighting their agility in response time. The purpose of this work was to analyze and describe the use of biosensors in the biomedical area in light of the growing development of new diagnostic and screening tools through a narrative review of the literature. Eight research articles were selected that met the acceptance criteria and were subdivided into four topics, being the biosensor used for glucose monitoring, cancer detection, detection of infectious diseases and detection of hepatotoxicity. It was concluded that biosensor systems will be increasingly present in the routine of pharmacies and clinical analysis laboratories in light of the new RDC 786, of May 5, 2023.

Keywords: nanobiotechnology; rapid tests; lateral flow tests; portable diagnostic devices; point-of-care (POC) devices.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES, TABELAS E QUADROS

FIGURAS

Figura 1 -	Mecanismo de funcionamento de um biossensor.....	11
Figura 2-	Esquema representativo das principais aplicações dos biossensores.....	11
Figura 3 -	Esquema ilustrativo apresentando os tipos de biorreceptores usados na criação de biossensores.....	14
Figura 4 -	Esquema representativo do funcionamento do biossensor de membrana para detecção do SARS-CoV-2	15
Figura 5 -	Fluxograma demonstrando o levantamento bibliográfico nos bancos de dados e os critérios de exclusão e aceitação dos trabalhos encontrados	27

QUADROS

Quadro 1 -	Resumo dos principais tipos de transdutores e suas aplicações.....	20
Quadro 2 -	Principais características para o desenvolvimento de um biossensor ideal.....	24

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	7
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	9
2.1. História dos biossensores.....	9
2.2. Nanobiotecnologia no desenvolvimento de biossensores.....	10
2.3. Classificação dos biossensores conforme o tipo de biorreceptor.....	13
2.3.1. Biorreceptores celulares.....	14
2.3.2. Biorreceptores enzimáticos.....	16
2.3.3. Biorreceptores genossensores.....	16
2.3.4. Biorreceptores biomiméticos.....	17
2.3.5. Biorreceptores imunossensores.....	18
2.4. Classificação dos biossensores conforme o tipo de transdutor.....	19
2.4.1. Biossensor eletroquímico.....	21
2.4.2. Biossensor acústico.....	22
2.4.3. Biossensor óptico.....	22
2.4.4. Biossensor calorimétrico.....	23
2.4.5. Biossensor magnético.....	23
2.5. Características de um biossensor ideal.....	24
2.6. Formato de ensaios: detecção direta e indireta.....	25
3. OBJETIVOS.....	26
3.1. Objetivo geral.....	26
3.2. Objetivos específicos.....	26
4. METODOLOGIA.....	27
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	28
5.1. Aplicação dos biossensores no diagnóstico laboratorial.....	28
5.1.1. Biossensor para monitoramento de glicose.....	28
5.1.2. Biossensor para diagnóstico de câncer.....	28
5.1.3. Biossensor para detecção de doenças infecciosas.....	29
5.1.4. Biossensor para detecção de hepatotoxicidade.....	31
5.2. Exemplos de biossensores no mercado.....	31
5.3. Desafios no desenvolvimento de biossensores.....	32
5.4. Perspectivas tecnológicas, inovação e mercado global dos biossensores.....	32
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS.....	34
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35

1. INTRODUÇÃO

Os métodos de diagnóstico convencionais, geralmente, apresentam alta sensibilidade e especificidade em relação aos métodos rápidos (OLIVEIRA *et al.*, 2022). Contudo, observou-se, durante a pandemia da COVID-19, que os métodos convencionais demonstraram lentidão no diagnóstico da infecção viral, apresentando nos primeiros meses da pandemia, uma limitação para o diagnóstico precoce da infecção pelo SARS-CoV-2. Dessa forma, em situações de emergência e ambientes com recursos limitados, os métodos rápidos mostraram-se eficientes na realização do diagnóstico auxiliar sem a necessidade de uma infraestrutura para sua realização (OLIVEIRA *et al.*, 2022).

Frente a essas vantagens, os testes rápidos estão alcançando mais espaço, exemplificando a RDC Nº 786, de 5 de maio de 2023, que aprovou a realização de testes rápidos em farmácias com o propósito de triagem, auxiliando nas informações quanto ao estado de saúde do usuário e situações de risco (BRASIL, 2023). Dessa forma, os testes rápidos possibilitam suprir a crescente necessidade de diagnóstico de problemas relevantes para a saúde pública, já que sua aplicação agiliza a resposta direcionada aos usuários e facilita seu pronto encaminhamento para assistência médica, permitindo o início imediato do tratamento (BRASIL, 2014).

Contudo, excetuando os testes de fluxo lateral, os testes rápidos apresentam certas limitações como a necessidade de comunicação entre o dispositivo do teste com um software de gerenciamento de dados para registrar os resultados e assim permitir a rastreabilidade das informações do paciente (SHAW, 2016). A inserção de dados manualmente em um software aumenta a probabilidade de erros, podendo ser um processo demorado (SHAW, 2016). Um estudo realizado por Carraro e Plebani (2009) evidenciaram que aproximadamente 12% dos resultados de glicose obtidos por testes rápidos no ambiente hospitalar não foram registrados e cerca de 34% dos resultados foram transcritos incorretamente para o prontuário do paciente (CARRARO; PLEBANI, 2009).

Além disso, ressalta-se que uma das principais vantagens dos testes rápidos é a portabilidade, entretanto, um desafio relacionado é o armazenamento inadequado de reagentes ao serem transportados, visto que a estabilidade dos

mesmos pode ser prejudicada pelo meio externo por meio da luz, da temperatura e da umidade (MANOCHA; BHARGAVA, 2019). Outra limitação de destaque destes testes é a realização incorreta de acordo com as instruções do fabricante, que de acordo com Shaw (2016), cerca de 25% dos indivíduos que realizavam testes rápidos em um hospital nos Estados Unidos não seguiam as orientações do fabricante contidas na bula dos testes, além disso, 32% dos operadores não conseguiam localizar essas instruções (SHAW, 2016).

Dessa forma, nessa revisão da literatura foram abordados os principais tipos de receptores, suas aplicações na área biomédica. Também foi apresentado o panorama e as perspectivas de mercado do desenvolvimento de novos dispositivos.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. História dos biossensores

Na idade média, o uso de componentes biológicos para avaliação de substâncias permitiu verificar se algum alimento estava envenenado através do seu consumo por um pequeno animal, se esse animal morresse, o alimento era considerado envenenado. Mais adiante, em 1914, na primeira guerra mundial, foram utilizados os canários para detecção de gases tóxicos como fosgênio (COCl) e outros organofosforados, devido ao rápido metabolismo dos pássaros, esses são mais sensíveis à gases poluentes e/ou asfixiantes. Assim, quando haviam os ataques com gases, os pássaros morriam imediatamente, caindo no chão e consequentemente alertando os soldados da invasão (NEWMAN, TURNER, 2007; CORTÓN, 2012).

A partir de 1934 o uso dos bioensaios foi ampliado para testar a atividade biológica de várias substâncias químicas de uso médico e farmacológico, além do seu uso na agricultura. Seu uso se tornou imprescindível em 1970, com a criação da Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA), que estabeleceu os critérios de aceitação de qualidade da água com base nos bioensaios (CORTÓN, 2012).

Apesar de não ser possível estabelecer o início do uso de bioensaios, é possível datar a criação do primeiro biossensor, em 1962 pelo Dr. Leland C. Clark Jr. Em seus trabalhos, Clark Jr. utilizou a enzima glicose oxidase imobilizada em uma membrana associada a um sensor de oxigênio amperométrico, chamado de “eletrodo Clark”. Dessa forma, Clark percebeu que a concentração de oxigênio medida pelo eletrodo diminuía à medida que a concentração de glicose na amostra aumentava, dando origem ao primeiro biossensor de glicose (KARYAKIN, 2009; MALCOVATI, 2009).

Em 1967, Updike e Hicks criaram um dispositivo semelhante ao de Clark, onde a enzima glicose oxidase foi imobilizada em um gel de poliacrilamida na superfície de um eletrodo de oxigênio para medição de glicose, se chamando “eletrodo enzimático”. Dois anos mais tarde, Guibault e Montalvo conseguiram dosar

uréia através da utilização de eletrodos de vidro acoplados com urease (MALCOVATI, 2009).

Em 1970, Clark utilizou um fio de platina mergulhado em uma solução de glicose oxidase e polarizou o eletrodo Clark, onde ocorreu a formação de uma corrente proporcional à concentração de glicose presente na amostra. NEWMAN, TURNER, 2007; KARYAKIN, 2009; CORTÓN, 2012).

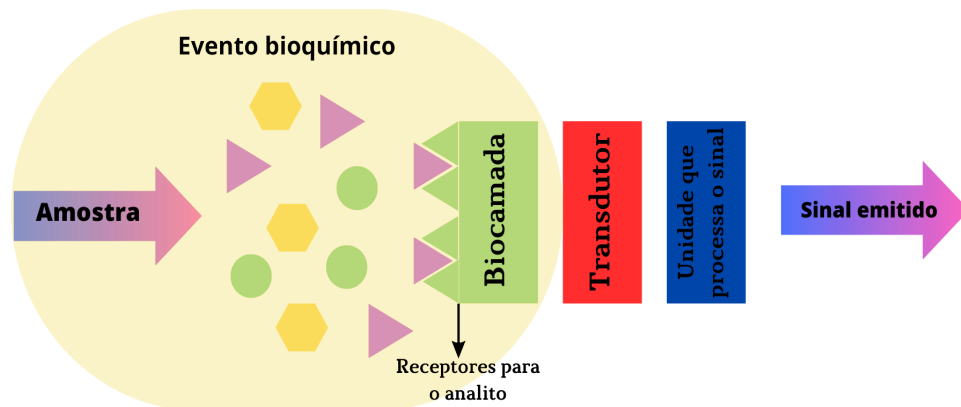
A partir do século XXI ocorreu a miniaturização e a industrialização utilizando a nanobiotecnologia e, conseqüentemente, dando origem aos nanobiossensores (BARROSO, 2014). Desde então, tem-se observado avanço crescente no desenvolvimento de biossensores, e diferentes aplicações têm sido descritas (MALCOVATI, 2009).

2.2. Nanobiotecnologia no desenvolvimento de biossensores

A nanobiotecnologia é uma área de interface da nanotecnologia e da biotecnologia que tem apresentado constante crescimento em diferentes áreas. Nessa perspectiva, a nanobiotecnologia colabora para o desenvolvimento de produtos que envolvem fenômenos biológicos juntamente com as propriedades físico-químicas de biomoléculas. Assim, ao trabalhar com escalas nanométricas, produtos mais eficientes são gerados comparados aos que envolvem escala macrométrica (FARIA; TISCHER, 2012).

Dentre as diferentes áreas de aplicação tem-se a área biomédica, notadamente a medicina diagnóstica, com o desenvolvimento de sistemas de diagnóstico rápido e preciso, conhecidos como biossensores. Esses são dispositivos analíticos que detectam um analito específico ao medir reações químicas e/ou biológicas para as quais foi desenvolvido (BHALLA *et al.*, 2016). São compostos basicamente por elemento sensor biológico (biorreceptor), transdutor e dispositivo de processamento do sinal eletrônico, como mostra a Figura 1 (SALOMÃO, 2018). Sendo assim, são um avanço no diagnóstico de doenças, visto que, usualmente, são dispositivos que conseguem diagnosticar a doença desde os estágios mais iniciais, apresentando seletividade, especificidade e sensibilidade comparáveis aos métodos convencionais (FAKRUDDIN; HOSSAIN; AFROZ, 2012).

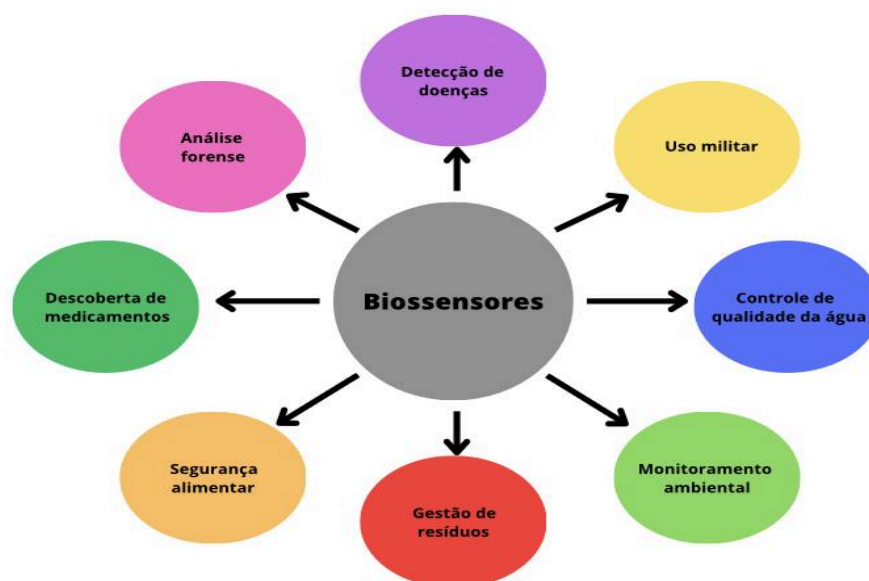
Figura 1 – Mecanismo de funcionamento de um biossensor



Fonte: Adaptado de SALOMÃO, 2018.

Além do diagnóstico de doenças, os biossensores são utilizados para o monitoramento de condições crônicas, detecção de agentes infecciosos, análises genéticas e mutações, dosagem de análogos em amostras biológicas e rastreamento de fármacos (FAKRUDDIN; HOSSAIN; AFROZ, 2012). Um exemplo de grande utilização são os testes rápidos para a detecção do vírus SARS-CoV-2, causador da COVID-19 (LEE *et al.*, 2022). A Figura 2 mostra as principais aplicações dos biossensores.

Figura 2 – Esquema representativo das principais aplicações dos biossensores.



Fonte: Adaptado de BHALLA *et al.*, 2016.

No campo dos nanomateriais, o surgimento do grafeno e sua variante, o óxido de grafeno, bem como de nanopartículas e nanofios compostos de diversos materiais, revelaram novas possibilidades para o desenvolvimento de biossensores, proporcionando alta sensibilidade (BHALLA *et al.*, 2016). Por exemplo, os nanomateriais de carbono podem assumir várias formas, entre elas estão os *carbon quantum dots* ou pontos quânticos de carbono (CQDs), que exibem forte fluorescência, biocompatibilidade e baixa toxicidade, permitindo que os biossensores baseados em CQDs possam ser aplicados para monitoramento de diversos parâmetros e biomoléculas, como medição do pH e quantificação de ferro sérico (FARSHBAF *et al.*, 2018). Outro nanomaterial utilizado para o desenvolvimento de biossensores é o grafeno, sendo fundamental para a detecção eletroquímica de colesterol, glicose, hemoglobina, peróxido de hidrogênio, íon de metal pesado, entre outras biomoléculas (TONELLI *et al.*, 2015).

Vale destacar que as nanopartículas de ouro (Au) e prata (Ag) representam uma plataforma excepcional de nanomateriais com ampla aplicação no campo biomédico. A evidência de sua eficácia é notável pela rápida adoção como plataforma de diagnóstico para identificação e detecção do SARS-CoV-2. Inquestionavelmente, esses nanomateriais se estabeleceram como ferramentas indispensáveis na luta contra a COVID-19 (PASPARAKIS, 2022). Além desses metais, outros como cobre e chumbo são utilizados para melhorar a seletividade dos biossensores (CHANG *et al.*, 2023).

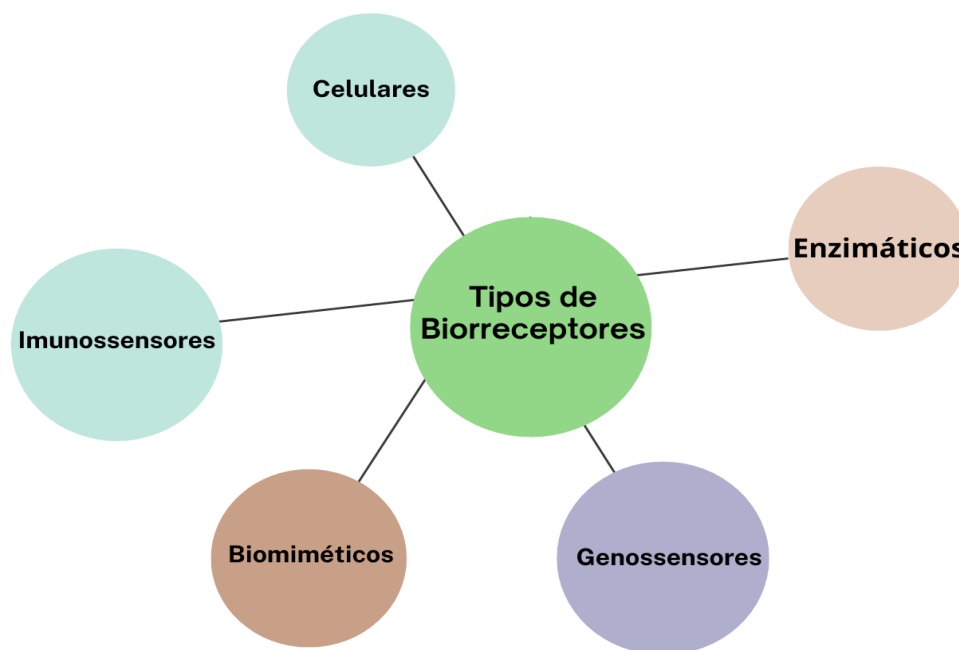
Dessa forma, para o desenvolvimento e inovação de biossensores, atributos estáticos e dinâmicos devem ser empregados (BHALLA *et al.*, 2016). O principal é a seletividade, atributo responsável por permitir a detecção do analito específico pelo biorreceptor. Outro atributo é a reprodutibilidade, que confere precisão e exatidão do transdutor encontrado no biossensor em reproduzir respostas idênticas em estudos de duplicatas. Também consta como atributo a estabilidade, que representa a medida da vulnerabilidade às perturbações ambientais no entorno do sistema do biossensor. Essas interferências têm o potencial de induzir variações nos sinais de saída emitidos pelo biossensor durante suas operações de medição, podendo resultar em imprecisões na determinação das medidas, comprometendo a acurácia e a fidedignidade do dispositivo (BHALLA *et al.*, 2016).

Além desses atributos, inclui-se a linearidade e a sensibilidade. A primeira demonstra a precisão da resposta obtida em relação a um padrão linear. Já a última é o limite de detecção de um biossensor, isto é, a menor quantidade de analito que pode ser detectado (BHALLA *et al.*, 2016). Os biossensores são classificados conforme o tipo de biorreceptor e transdutor utilizado (SALOMÃO, 2018).

2.3. Classificação dos biossensores conforme o tipo de biorreceptor

O biorreceptor, também conhecido como elemento de reconhecimento biológico, é responsável por guiar o processo de reconhecimento do sensor em relação ao analito-alvo. A qualidade fundamental de um biorreceptor é sua habilidade de ser tanto seletivo quanto sensível ao analito-alvo, assegurando, assim, a minimização da interferência de outras substâncias presentes na matriz da amostra (PERUMAL; HASHIM, 2014). Tradicionalmente, nos biossensores são utilizados como elemento de biorechecimento alguma biomolécula natural, sendo os anticorpos o exemplo mais comum. Todavia, os elementos de biorechecimento também englobam biorreceptores, como ácidos nucleicos, enzimas e receptores presentes nas membranas celulares, e até mesmo unidades biológicas mais complexas, como células inteiras (GRIFFIN; STRATIS-CULLUM, 2009). A Figura 3 mostra os tipos de biorreceptores existentes.

Figura 3 – Esquema ilustrativo apresentando os tipos de biorreceptores usados na criação de biossensores.



Fonte: Autoria própria.

2.3.1. Biorreceptores celulares

Os sensores celulares são uma categoria de biossensores que empregam células vivas, principalmente de microrganismos, como elementos de detecção. Se fundamentam na habilidade das células vivas de monitorar as condições tanto intracelulares quanto extracelulares, bem como parâmetros físicos, e gerar uma resposta através da interação entre estímulos e a célula (PERUMAL; HASHIM, 2014). Os tipos de biossensores celulares são: célula única, multicélula e combinação de célula e enzima (MURUGAIYAN *et al.*, 2014).

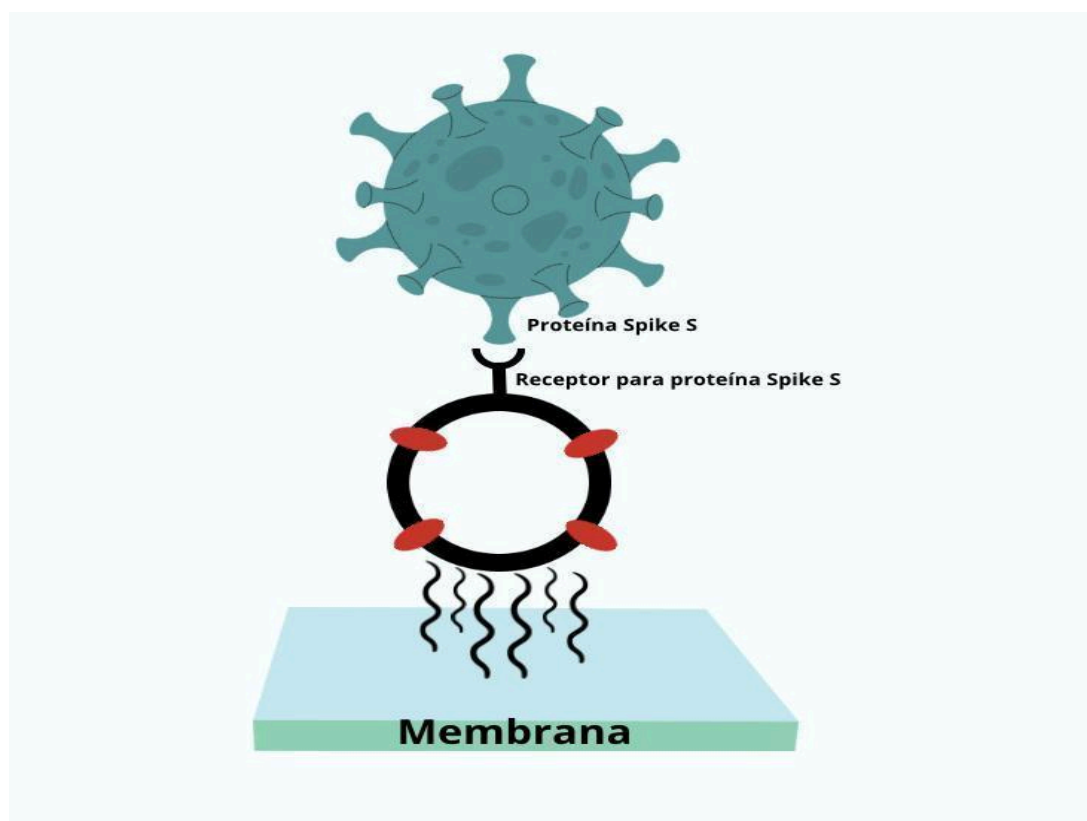
As células apresentam receptores, canais e enzimas que podem ser sensíveis a determinados analitos. Esses são regulados de forma a manter sua relevância fisiológica pela maquinaria celular, proporcionando, assim, uma visão sobre o efeito fisiológico de um analito (GUPTA *et al.*, 2019). Os biossensores celulares têm a capacidade de identificar a presença de patógenos em amostras clínicas, ambientais ou alimentares (BANERJEE; BHUNIA, 2010).

Entretanto, destaca-se como desvantagem o tempo de resposta mais prolongado comparado com os biorreceptores enzimáticos, além do longo período

de tempo que apresentam para retornarem ao potencial basal após o uso (MURUGAIYAN *et al.*, 2014).

Bohunicky e Mousa (2011) apresentaram um modelo de biossensor celular que mede mudanças na impedância celular em resposta ao analito, podendo ser utilizado para acompanhar os efeitos de agentes anticancerígenos pelas suas moléculas alvo. Outro exemplo relevante para a saúde pública é a criação de um biossensor para detecção do SARS-CoV-2 utilizando membranas celulares como receptor do vírus; dessa forma, assim como ocorre *in vivo*, a ligação ocorre entre a membrana celular e a proteína Spike S do vírus (BERNARDI *et al.*, 2023). A Figura 4 exemplifica o funcionamento do dispositivo.

Figura 4 – Esquema representativo do funcionamento do biossensor de membrana para detecção do SARS-CoV-2



Fonte: Adaptado de BERNARDI *et al.*, 2023

2.3.2. Biorreceptores enzimáticos

As enzimas são proteínas catalisadoras que aceleram a velocidade de uma reação química sem serem consumidas no processo catalítico, convertendo substratos em produtos (CHAMPE; HARVEY; FERRIER, 2006). As enzimas oxidorreduzases catalisam reações que geram ou consomem elétrons, reconhecendo o substrato por meio de uma bolsa de ligação presente na estrutura enzimática. Em biossensores enzimáticos, essas bolsas de ligação específicas permitem a detecção de elétrons. A partir da densidade de corrente na interface, é possível calcular a concentração e/ou atividade da enzima ou substrato (GRIESHABER *et al.*, 2008).

A importância das enzimas na produção de biossensores reside em sua especificidade para moléculas particulares, assim como sua atividade catalítica para alcançar limites de detecção baixos, conferindo o desenvolvimento de biossensores com alta seletividade (VIEIRA, 2020).

Destaca-se que um dos principais desafios associados ao uso de enzimas é a questão da estabilidade, que engloba tanto a vida útil quanto o desempenho contínuo (GRIESHABER *et al.*, 2008). As enzimas são notoriamente sensíveis ao ambiente em que estão inseridas, sendo suscetíveis à desativação, inibição e desnaturação devido à adsorção, bem como à inativação química ou térmica. Para preservar a atividade enzimática, diversas estratégias de imobilização são empregadas, incluindo encapsulamento, imobilização covalente e mutagênese sítio-específica (GRIESHABER *et al.*, 2008). Atualmente, um dos biossensores mais vendidos possui um biorreceptor enzimático, sendo amplamente utilizado para determinação da concentração de glicose no sangue, que além da facilidade no uso, este possui alta exatidão e precisão (SEZGINTÜRK, 2020).

2.3.3. Biorreceptores genossensores

Os genossensores ou biossensores de DNA fundamentam-se por meio de mecanismos de reconhecimento de ácidos nucleicos. Logo, para esses biossensores emprega-se uma reação de ligação de camada entre duas cadeias de DNA de fita simples (ssDNA) para formar uma molécula de DNA de fita dupla (dsDNA). O princípio de funcionamento deste biossensor baseia-se no reconhecimento da

cadeia de ssDNA complementar, o que resulta na formação de uma ligação de hidrogênio estável entre duas moléculas de ácido nucleico, originando dsDNA (PERUMAL; HASHIM, 2014).

Esse processo é chamado de hibridação, que apresenta as seguintes limitações: termodinâmica e cinética. A termodinâmica revela o limite de concentração para a interação entre moléculas-alvo e a sonda imobilizada no substrato, enquanto o estudo cinético determina a velocidade de atingir o equilíbrio (PEDROSO, 2011). Logo, os pares de bases intramoleculares na estrutura secundária do DNA estabilizam um único filamento, criando uma barreira de energia mais alta para a estrutura intermolecular, retardando a cinética de hibridação. Em biossensores, esses efeitos podem ser mitigados com um alvo de baixo número de bases nitrogenadas ou aumentando a temperatura. Entretanto, reduzir o comprimento das cadeias de DNA e aumentar a temperatura pode comprometer a especificidade de detecção do biossensor, além de afetar o desempenho em altas temperaturas. Assim, é crucial uma caracterização quantitativa dos efeitos da estrutura secundária de hibridação (PEDROSO, 2011).

A principal vantagem reside na facilidade de síntese e regeneração das camadas de reconhecimento de ácido nucleico, permitindo a sua utilização repetida em diversas aplicações (MURUGAIYAN *et al.*, 2014).

Nesse sentido, foi desenvolvido em uma pesquisa um genossensor óptico e calorimétrico baseado em nanopartículas de ouro e prata para detecção do RNA genômico do vírus Zika (RNAg), sendo um método rápido e de baixo custo, que pode corroborar para o controle da infecção (MOÇO, 2018).

2.3.4. Biorreceptores biomiméticos

Os sensores biomiméticos são sensores artificiais ou sintéticos que mimetizam a função de um biossensor natural, por exemplo, os aptasensores que possuem como elemento de reconhecimento biológico o aptâmero. Aptâmeros são sequências sintéticas de ácido nucleico que podem ser desenvolvidas para detecção de aminoácidos, oligossacarídeos, peptídeos e proteínas (PERUMAL; HASHIM, 2014).

Uma das vantagens dos aptâmeros em relação aos anticorpos é que a estrutura dos aptâmeros é intrinsecamente mais robusta do que a estrutura quaternária dos anticorpos. Isso permite que os aptâmeros passem por numerosos ciclos de desnaturação e renaturação, facilitando a regeneração do sensor e tornando, em geral, o biossensor mais resistente (GRIFFIN; STRATIS-CULLUM, 2009).

Além disso, outras vantagens são: baixo custo, alta reprodutibilidade, degeneração reversível, fácil armazenamento, transporte e funcionalização. Além disso, as moléculas-alvo, que podem variar desde pequenas moléculas até grandes proteínas, podem se ligar aos aptâmeros com elevada afinidade e especificidade, resultando na geração de um sinal detectável (WANG *et al.*, 2014).

Souza (2017) desenvolveu um biossensor eletroquímico composto por um aptâmero para detecção da região 5'-UTR do vírus da dengue. Essa região não traduzida do genoma viral está diretamente ligada à sua tradução (SOUZA, 2017). O biossensor desenvolvido apresentou boa afinidade e seletividade entre o aptâmero a região 5'-UTR viral, permitindo a detecção da dengue (SOUZA, 2017).

Os lipossomas são outro exemplo de biorreceptor biomimético, são vesículas lipídicas sintéticas que, em alguns aspectos, mimetizam as membranas celulares. Geralmente, a estrutura da membrana lipossomal é modificada com um elemento de bioreconhecimento padrão, como um anticorpo ou oligonucleotídeo, essas moléculas são responsáveis pelo reconhecimento específico. Nessas situações, o lipossoma pode conter corantes fluorescentes encapsulados, enzimas, espécies eletroquimicamente ativas e outros componentes que, após o bioreconhecimento, podem ser liberados. Desta forma, o próprio lipossoma atua como um sistema de amplificação (GRIFFIN; STRATIS-CULLUM, 2009).

2.3.5. Biorreceptores imunossensores

Os imunossensores são biossensores de camada responsáveis por identificar um analito-alvo específico, podendo ser um anticorpo ou um antígeno, através da formação de um imunocomplexo estável entre o antígeno e o anticorpo, resultando

na produção de um sinal mensurável pelo uso de um transdutor (MOLLARASOUL; KURBANOGLU; OZKAN, 2019).

Estes podem ser divididos em duas abordagens de detecção: direta e indireta. Os imunossensores diretos ou sem marcação são capazes de detectar alterações físicas ou químicas que surgem diretamente da formação do complexo antígeno-anticorpo, dispensando a necessidade de uso de marcadores. Já os imunossensores indiretos ou com marcação são fundamentados na criação de um sinal por meio de um ou mais marcadores, possibilitando uma detecção extremamente sensível e adaptável (MOLLARASOUL; KURBANOGLU; OZKAN, 2019).

A imobilização da camada de reconhecimento é um fator necessário no processo de produção dos imunossensores. Há três tipos principais de imobilização: física, covalente e orientada. No entanto, o desafio principal durante a fixação reside em preservar integralmente a conformação e a atividade da proteína (WAN *et al.*, 2013).

Este é um dos tipos mais comuns de biossensores comercializados, sendo muito utilizado durante a pandemia, com os testes rápidos para pesquisa de antígeno, sendo este um método direto; e os testes rápidos para pesquisa de anticorpos (IgM e IgG), método indireto. Outro exemplo de biossensor imunossensor indireto é o teste rápido de HIV, que detecta anticorpos anti-HIV. Tem-se também para detecção da dengue (BAEUMNER *et al.*, 2002), de hepatites virais, como a hepatite C (BIASOTTO *et al.*, 2019) e hepatite B (YAO; FU, 2014). Além desses, existem imunossensores em desenvolvimento, como o imunossensor para detecção de fator de necrose tumoral (TNF-ALFA), possibilitando o diagnóstico precoce do câncer (LIMA, 2008).

2.4. Classificação dos biossensores conforme o tipo de transdutor

O transdutor é conceituado como um aparelho capaz de transformar uma forma de energia em outra, geralmente, elétrica, sendo de suma importância que exiba sensibilidade elevada, para garantir que mesmo uma mínima mudança na concentração do analito-alvo seja capaz de provocar uma modificação mensurável

no sinal elétrico resultante (SECCHI, 2017). O Quadro 1 resume os tipos de transdutores usados nos biossensores.

Quadro 1– Resumo dos principais tipos de transdutores e suas aplicações, assim como alguns exemplos práticos.

Biossensor	Sistema de transdução	Típicas aplicações	Medição	Exemplos de utilização dos biossensores
Eletroquímico	Amperométrico	Substratos enzimáticos	Corrente	Determinação de Triglicerídeos totais (DI TOCCO <i>et al.</i> , 2018). Glicosímetro para determinação da concentração de glicose no sangue. (CAMPOS, <i>et al.</i> , 2023).
	Potenciométrico	Íons e espécies redox	Voltagem	
	Condutimétrico	Reações catalíticas	Condutância	
	Impedimétrico	Imunossensores	Impedância	
Acústico	Piezoelétricos	Gases voláteis	Massa	Detecção do vírus da hepatite C (SKLÁDAL <i>et al.</i> , 2004); detecção de biomarcadores de câncer (SU <i>et al.</i> , 2013).
Óptico	Fibras ópticas	pH, enzimas	Luminosidade	Oxímetro de dedo para medir a saturação de (oxigênio, Liu <i>et al.</i> , 2018); Detecção precoce do câncer de fígado (GENG <i>et al.</i> , 2017)
Calorimétrico	Termistores, diodos	Organelas, vitaminas	Calor	Medição de glicose e uréia (KAUR <i>et al.</i> , 2019)
Magnético	Corrente induzida		Indutância	

	Ressonância Magnética nuclear (RMN)	Proteínas, ácidos nucleicos, metabólitos	Radiofrequência	Biossensor multicanal para detecção de dengue e determinação do perfil molecular de células cancerígenas (HUBER, 2019)
	Magnetorresistência		Resistência elétrica	
	Superparamagnetismo		Remanência	
	Magnetoimpedância		Impedância magnética	

Fonte: Adaptado de SALOMÃO, 2018.

2.4.1. Biossensor eletroquímico

Os biossensores eletroquímicos baseiam-se no consumo e/ou geração de espécies eletroquímicas no decorrer de uma interação biológica e química de uma biomolécula ativa e um substrato. Durante esse processo, o transdutor eletroquímico registra o sinal resultante da interação (MEHRVAR; ABDI, 2004).

Dessa forma, as diferenças entre os três principais tipos de biossensores eletroquímicos (condutométricos, potenciométricos e amperométricos) estão relacionadas às suas respectivas técnicas para medir as mudanças bioquímicas na solução. No caso dos transdutores condutométricos, a medição envolve a avaliação das variações na condutância entre um par de eletrodos metálicos em uma solução a granel (MEHRVAR; ABDI, 2004).

Os transdutores potenciométricos avaliam a diferença de potencial (DDP) entre um eletrodo indicador e um eletrodo de referência separados por uma membrana permeável, sem presença de corrente elétrica. Já os transdutores amperométricos quantificam a corrente elétrica gerada pelo processo oxidativo ou redutor de uma espécie eletroativa, geralmente durante a transferência de elétrons entre o substrato e o transdutor (SALOMÃO, 2018).

2.4.2. Biossensor acústico

Os biossensores acústicos ou piezoelétricos baseiam-se no princípio de revestir a superfície do biossensor com um componente biologicamente ativo de ligação seletiva. Esta superfície revestida é imersa em uma solução contendo analitos que se ligam à substância ligante, logo, o cristal de quartzo experimenta um aumento em sua massa, resultando em uma diminuição proporcional na frequência das oscilações. Devido à sua notável sensibilidade às mudanças de massa e à ampla faixa de frequência, esses cristais encontram uma ampla gama de aplicações em sistemas piezoelétricos (MEHRVAR; ABDI, 2004; SALOMÃO, 2018).

2.4.3. Biossensor óptico

Os biossensores ópticos são fundamentados na medição da luz que é observada ou emitida como resultado de uma evidência biológica ou química. Nesses biossensores, fibras ópticas são empregadas para direcionar as ondas de luz até detectores adequados, como um eletrodo ou um semicondutor (MEHRVAR; ABDI, 2004).

As propriedades ópticas que podem ser observadas incluem absorção, comprimento de onda, índice de refração, fluorescência, fosforescência e refletividade. Em comparação com outros tipos de biossensores, eles não precisam de componentes ativos na camada biológica e além de apresentarem um curto tempo de resposta (SALOMÃO, 2018).

Um dos materiais utilizados nesse tipo de sistema transdutor, são as nanopartículas de ouro, devido ao seu grande potencial de penetração e absorção de luminosidade, além de sua grande área superficial. Além disso, esse tipo de material é biocompatível e se destaca pela sua facilidade de síntese; assim as nanopartículas de ouro podem ser utilizadas em diversos tipos de biossensores, incluindo biossensores eletroquímicos e piezoelétricos (CAMPOS *et al.*, 2023).

2.4.4. Biossensor calorimétrico

Os biossensores calorimétricos ou térmicos identificam substratos com base na quantidade de calor gerada a partir das reações bioquímicas do analito com uma substância biológica ativa, como uma enzima. A abordagem mais comum em sondas térmicas de substâncias bioativas envolve a fixação direta dessas substâncias a um termistor que registra o calor produzido durante uma ocorrência bioquímica. A maior parte do calor gerado nas reações enzimáticas se dissipa para o meio ambiente sem ser bloqueado; essa perda de calor reduz a sensibilidade dos biossensores térmicos (MEHRVAR; ABDI, 2004).

2.4.5. Biossensor magnético

Os transdutores magnéticos baseiam-se nas mudanças locais na permeabilidade magnética proporcionalmente à concentração do analito. Os biossensores magnéticos possuem diferentes tipos de sistema transdução (Superparamagnetismo, Corrente Induzida/indutância, Ressonância Magnética Nuclear (RMN), Magnetorresistência) (LARSSON *et al.*, 1999).

O paramagnetismo, por exemplo, consiste em domínios (aglomerados de átomos) com dipolos magnéticos orientados na mesma direção pela presença de um campo magnético externo, que quando retirado, faz com que os dipolos magnéticos percam a uniformidade, sendo aleatoriamente orientados. A principal unidade de medida para esse tipo de transdutor é a remanência, uma medida de quanto tempo a orientação de campo dos domínios é mantida, sendo que na presença de materiais magnéticos permanentes esta orientação do campo é mantida indefinidamente (LARSSON *et al.*, 1999).

Os transdutores de corrente induzida/de indutância se baseiam nas alterações na permeabilidade magnética, que geram uma mudança na indutância. Já os transdutores magnetorresistivos, se baseiam na medição da resistência elétrica, ou seja, na remoção (ou não remoção) das partículas quando puxadas por forças magnéticas (LARSSON *et al.*, 1999).

2.5. Características de um biossensor ideal

O biossensor ideal é comumente definido como aquele que é robusto, seletivo, capaz de produzir resultados consistentes e sensíveis, abrangendo uma ampla faixa dinâmica (GRIFFIN; STRATIS-CULLUM, 2009). O Quadro 2 evidencia as principais características ideais para um biossensor.

Quadro 2– Principais características para o desenvolvimento de um biossensor ideal

Características	Descrição
Sensibilidade	Uma análise de alta sensibilidade permite a identificação de concentrações muito baixas dos analitos alvo, minimizando ocorrências de falso-negativos
Especificidade	Uma análise altamente específica viabiliza a distinção entre os analitos alvo e outras espécies intimamente relacionadas, reduzindo ao mínimo os casos de resultados falso-positivos
Tempo de análise	É almejado um tempo de análise ágil, com respostas praticamente instantâneas aos analitos-alvo
Robustez	O biossensor deve ser resistente às variações das condições ambientais, como temperatura, pH, interferências eletrônicas, entre outros fatores
Precisão	O dispositivo de biossensor deve atingir um alto nível de precisão, minimizando a ocorrência de resultados falso-positivos e falso-negativos
Reprodutibilidade	A análise deve demonstrar uma reprodutibilidade elevada, assegurando, assim, resultados confiáveis e facilidade na operação
Custo	Custos unitários reduzidos e despesas operacionais menores em relação a reagentes e outros recursos facilitam a adoção mais ampla de sistemas de biossensores
Tamanho/Peso	A capacidade de miniaturização de um biossensor é altamente conveniente, especialmente quando se trata de sua incorporação em aplicações de monitoramento de processos industriais e dispositivos portáteis de campo
Detecção de multianalitos	Capacidade de detecção de vários analitos concomitantemente
Regeneração	A capacidade de regenerar a superfície de ligação, possibilitando a realização de várias medições com o mesmo elemento sensor, é preferível

Fonte: Adaptado de GRIFFIN; STRATIS-CULLUM, 2009.

2.6. Formato de ensaios: detecção direta e indireta

De modo geral, uma ampla gama de ensaios pode ser empregada com diversos elementos distintos de bioreconhecimento e tradução. De forma resumida, os formatos desses ensaios podem ser classificados como diretos ou indiretos. Nos métodos diretos, a ligação entre o analito e o elemento de bioreconhecimento é detectada diretamente, utilizando técnicas como variações na massa, pH, alterações no índice de refração, proporção de impedância, entre outras (GRIFFIN; STRATIS-CULLUM, 2009).

Enquanto nos métodos indiretos, uma reação adicional, além do evento de ligação de bioreconhecimento, é necessária para identificar a união entre o analito e o biorreceptor. Em uma abordagem competitiva indireta, o analito e uma molécula concorrente competem por sítios de ligação do biorreceptor, diferente do ensaio indireto não competitivo, no qual um segundo elemento de bioreconhecimento, com marcação, é apresentado na amostra do analito. Assim, quando o analito se liga ao elemento de bioreconhecimento imobilizado, ocorre também a ligação do segundo elemento de bioreconhecimento ao analito (GRIFFIN; STRATIS-CULLUM, 2009).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Realizar uma revisão narrativa da literatura sobre as estratégias do desenvolvimento e uso de biossensores na área biomédica, utilizando a nanobiotecnologia para a inovação desses dispositivos.

3.2. Objetivos específicos

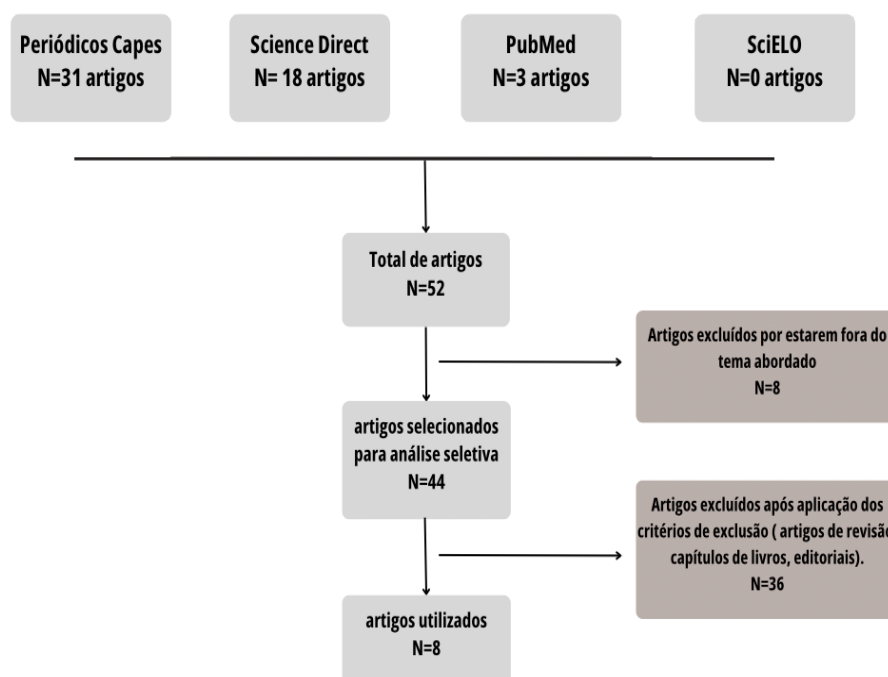
- Descrever os tipos de biorreceptores e transdutores existentes para o desenvolvimento de biossensores;
- Sistematizar os dados obtidos na literatura sobre o tema a partir da metodologia empregada;
- Descrever as aplicações dos biossensores como dispositivos para diagnóstico auxiliar e precoce;
- Expor os desafios e perspectivas para o mercado a respeito desses dispositivos.

4. METODOLOGIA

O presente trabalho foi realizado pelo método de revisão narrativa da literatura, na qual foram executadas buscas nos bancos de dados: Scielo, PubMed, periódico da CAPES e ScienceDirect. A busca baseou-se na utilização do articulador booleano “AND” e as subseqüentes palavras-chave: *nanobiotechnology*, *biosensor*, *biomedicine*, *innovation*, nanobiotecnologia, biossensor, biomedicina e inovação. Foram selecionados artigos nos idiomas inglês e português, publicados a partir de 2010 e que apresentaram o resumo e o assunto/tema em concordância com o proposto trabalho.

Encontrou-se no levantamento bibliográfico nos quatro bancos de dados cinquenta e dois artigos, destes apenas oito foram selecionados e discutidos no presente trabalho. Como mostra na Figura 5, dentre os artigos excluídos, oito não estavam em concordância com o tema e trinta e seis eram artigos de revisão.

Figura 5 – Fluxograma demonstrando o levantamento bibliográfico nos bancos de dados e os critérios de exclusão e aceitação dos trabalhos encontrados



Fonte: Autoria própria.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Aplicação dos biossensores no diagnóstico laboratorial

5.1.1. Biossensor para monitoramento de glicose

Um estudo realizado na Universidade de Barcelona desenvolveu um dispositivo biomédico implantável *in vivo* capaz de monitorar os níveis de glicose, tendo um alarme programado caso medisse valores discrepantes dos limites estabelecidos, por exemplo em situações de hipoglicemia. A estrutura do dispositivo consiste em um nanobiossensor, uma antena e módulos eletrônicos, podendo o biossensor ser amperométrico ou impedimétrico. Esse dispositivo permite que o indivíduo realize suas atividades diárias sem a necessidade de parar para fazer a medição de glicose, visto que por ser implantável faz o monitoramento contínuo (FELIU *et al.*, 2012).

5.1.2. Biossensor para diagnóstico de câncer

Com o objetivo de detectar células de câncer de fígado, uma pesquisa introduziu biossensores eletroquímicos impressos tridimensionais (3D) acústicos e híbridos, que demonstraram uma capacidade notável na detecção de células cancerígenas hepáticas, operando por meio do reconhecimento do marcador tumoral CD133, o qual é intensamente expresso na superfície das células malignas do fígado. A estratégia de detecção envolveu a recristalização de uma proteína de fusão da camada S recombinante (rSbpA/ZZ) na superfície dos sensores, e o domínio ZZ fundido permitiu a ancoragem controlada do anticorpo anti-CD133, resultando em uma configuração altamente acessível. Esses anticorpos anti-CD133 bem expostos são usados como camada de detecção, possibilitando a identificação eficaz de células cancerígenas hepáticas (HepG2). Ademais, a estratégia híbrida, que combinou componentes produzidos por impressão 3D com elementos fabricados de maneira convencional, permitiu a inovação no desenvolvimento dos biossensores, possibilitando, assim, a produção dos mesmos em pequena escala (DAMIATI *et al.*, 2017).

Outro estudo elaborou um sistema de amplificação de sinal integrado a um biossensor eletroquímico reutilizável, permitindo sequenciais de alta sensibilidade para diversos RNAs. Foram utilizados seis biomarcadores, microRNAs e RNAs mensageiros, relacionados ao carcinoma pulmonar de células não pequenas (NSCLC). Logo, a ferramenta desenvolvida mostrou-se promissora para detectar e diagnosticar estágios iniciais de NSCLC, sem requerer procedimentos complexos de amplificação de ácidos nucleicos, tecnologia avançada ou equipe com treinamento especializado (SHENG et al., 2021).

Além disso, descobriu-se como biomarcador para o diagnóstico de câncer de NSCLC os exossomos positivos para proteína do ligante 1 de morte celular programada (PD-L1+). Posto isso, desenvolveram um biossensor baseado em aptâmero (aptasensor) eletroquímico capaz de detectar esses exossomos, permitindo o diagnóstico precoce do câncer e consequentemente, proporcionando melhor eficácia do tratamento e aumento da sobrevida. Esse biossensor foi construído utilizando nanoesferas microporosas de chumbo, cobre e boro (PbCuB MNs) para melhorar a seletividade e nanofios de ouro junto com o cloreto de cobre (Au CuCl₂) para melhorar a condutividade do eletrodo (CHANG et al., 2023).

5.1.3. Biossensor para detecção de doenças infecciosas

Biossensores baseados em plasmônicos estão em crescente desenvolvimento, principalmente para diagnóstico de infecção viral. Os principais métodos plasmônicos utilizados para alvos virais são propagação de ressonância plasmônica de superfície (SPR), ressonância plasmônica de superfície localizada (LSPR), espalhamento Raman aprimorado pela superfície (SERS), fluorescência de superfície aprimorada (SEF) e espectroscopia de absorção infravermelha de superfície aprimorada (SEIRA) (SHRIVASTAV; CVELBAR; ABDULHALIM, 2021).

Logo, com o intuito de monitoramento a longo prazo da resposta imunológica e prevenção contra futuras pandemias virais, desenvolveram uma plataforma multiplexada de avaliação neutralizante de anticorpos SARS-CoV-2, utilizando um chip de ouro nanoplasmônico (pGOLD), que é constituído por ilhas de ouro em nanoescala, que apresentam numerosas nano-lacunas capazes de intensificar a fluorescência na faixa do infravermelho próximo (NIR) devido à ressonância

plasmônica e ao efeito de aprimoramento do campo elétrico local. Cada chip foi impresso com cinco antígenos: Wild-type, Alpha, Beta, Delta e Omicron. O chip foi capaz de detectar anticorpos de diferentes variantes no soro dos indivíduos estudados. Ademais, o chip permite que mais variantes sejam incorporadas para à análise neutralizante (HU *et al.*, 2022).

A combinação da elevada sensibilidade proporcionada por biossensores eletroquímicos com a especificidade das abordagens de reconhecimento de biomoléculas revelou um potencial excepcional na utilização da tecnologia CRISPR-Cas para diagnósticos específicos para ácidos nucleicos. Assim sendo, desenvolveram um biossensor eletroquímico alimentado por CRISPR-Cas-13a para detectar variantes SARS-COV-2 Omicron BA.5, apresentando a mutação L452R, que foi designada como local de detecção alvo. De forma concisa, esse biossensor representa um complemento altamente vantajoso ao método de reação em cadeia da polimerase quantitativa com transcrição reversa (RT-qPCR), viabilizando a detecção antecipada e a diferenciação das variantes SARS-CoV-2 Omicron BA.5 e BA.2, visto que essa última não apresenta a mutação selecionada para detecção alvo, além de outras variantes possíveis que podem surgir futuramente (CHEM *et al.*, 2023).

Biossensores induzidos por estresse superficial mostram potencial para diversas aplicações envolvendo biomoléculas e detecção de células, devido à sua abordagem livre de marcação, capacidade de detecção direta e processo de preparação simplificado. O funcionamento desses biossensores são baseados na detecção da deformação do elemento sensível em resposta ao estresse superficial gerado durante interações com biomoléculas. Posto isso, uma pesquisa criou nanoestruturas de ouro estáveis de camada dupla na superfície polidimetilsiloxano (PDMS). A partir dessas estruturas, foram desenvolvidos biossensores, que foram utilizados para a detecção altamente específica da bactéria *Escherichia coli* O157:H7. Foi evidenciado que os sinais capturados de nanoestruturas de ouro estáveis de camada dupla originaram-se do estresse superficial gerado pela ligação antígeno-anticorpo. Esse biossensor comprovou ser válido para detecção da *E. coli* O157:H7 ao salientar a especificidade e a seletividade satisfatórias frente a outras quatro bactérias. Ademais, esse método pode ser utilizado também para o monitoramento da qualidade de água, pois a *E. coli* é classificada como coliforme

termotolerante ou fecal, que ao ser encontrada na água indica contaminação fecal, sendo um risco sanitário (ZHAO *et al.*, 2019; COLET *et al.*, 2021).

5.1.4. Biossensor para detecção de hepatotoxicidade

Uma pesquisa apresentou uma abordagem geral para a criação de novos biossensores, utilizando peptídeos não estruturados selecionados por meio da exibição de fagos M13 (bacteriófagos) como elementos de reconhecimento. A eficácia dessa abordagem foi validada pelo estudo ao desenvolver um novo biossensor eletroquímico fundamentado em peptídeos específicos para a detecção da enzima alanina aminotransferase (ALT), visto que os níveis sanguíneos de ALT são um indicativo de lesões no fígado, sendo amplamente reconhecidos como o biomarcador de referência para hepatotoxicidade. O biossensor desenvolvido utilizou o peptídeo ALT5-8, que foi acoplado à técnica de detecção de espectroscopia de impedância eletroquímica (EIS), e apresentou seletividade para a ALT. Contudo, mais estudos devem ser realizados para a criação de novos biossensores utilizando a abordagem geral a partir de peptídeos sintéticos curtos (WU *et al.*, 2011).

5.2. Exemplos de biossensores no mercado

Pode-se citar como os principais biossensores disponíveis no mercado, os *point-of-care testing* ou testes no ponto de atendimento (POCTs), que são testes rápidos utilizados, majoritariamente, em leitos hospitalares. O menu de análise é diversificado, abrangendo testes para glicose, urina, gravidez, sangue oculto, eletrólitos, creatinina, ureia, microalbumina, hemoglobina glicada (A1c), substâncias de abuso, monitoramento de medicamentos terapêuticos, além de testes para doenças infecciosas como HIV (NICHOLS, 2020).

O oxímetro de dedo/pulso é um biossensor óptico amplamente utilizado para monitorar continuamente a saturação de oxigênio, sendo seu principal objetivo detectar a hipoxemia de forma precoce em várias situações, além de monitorar a perfusão e a circulação sanguínea (DICCINI *et al.*, 2011). Outro exemplo, é o teste rápido de dengue, que detecta anticorpos anti-dengue IgM e IgG em suas linhas

específicas e possui a linha controle, que verifica a validade do teste (LIMA *et al.*, 2012).

Menciona-se, novamente, que a pandemia da COVID-19 impulsionou o avanço de testes rápidos para detecção do vírus SARS-CoV-2. Esses testes são amplamente indicados para triagem em larga escala, rastreamento de contatos e situações que exigem respostas ágeis, como em ambientes de assistência médica (LEE *et al.*, 2022).

5.3. Desafios no desenvolvimento de biossensores

O desenvolvimento de biossensores apresenta alguns desafios, principalmente, em relação à área comercial, visto que, é preciso criar um biossensor viável para a indústria produzir, isto é, custos, estabilidade e facilidade de fabricação de cada componente do biossensor. Além disso, tem-se a dificuldade de comunicação entre a área acadêmica e a indústria (BHALLA *et al.*, 2016). Outro fator limitante é a baixa estabilidade a longo prazo de alguns biossensores, reduzindo o tempo útil do mesmo (SALOMÃO, 2018).

Outra questão crítica é o biossensor já apresentar estabilidade reduzida, que pode ser originada pela falta de biocompatibilidade das matrizes de imobilização empregadas em sua produção. Além disso, os sinais biológicos muitas vezes frágeis resultantes da interação molecular entre o bioreconhecimento e o biomarcador podem resultar em uma deficiência na sensibilidade de detecção (NAZARETH *et al.*, 2021).

5.4. Perspectivas tecnológicas, inovação e mercado global dos biossensores

Os biossensores ganharam espaço nos últimos anos devido suas diversas vantagens em relação aos métodos convencionais, como a rapidez para liberação dos resultados, a sensibilidade e o baixo custo, facilitando a implementação. No entanto, ainda existem diversas óbices para regularização de vários biossensores, devido sua difícil fabricação em larga escala, devido à difícil reprodutibilidade, a

instabilidade do biorreconhecimento e a durabilidade dos dispositivos (TABISH; ABBAS; NARAYAN, 2020).

Quando se diz respeito aos nanomateriais, os de ouro e prata se tornam uma ótima opção para diversos tipos de aplicações para o diagnóstico baseado em biossensores, sendo importantes principalmente pelas suas propriedades plasmônicas. As aplicações plasmônicas tendem a se expandir devido sua sensibilidade e especificidade para detecção de patógenos mesmo em baixa concentração (PASPARAKIS, 2022).

O papel da nanotecnologia na ciência moderna está cada vez mais impactante, sendo bastante pesquisada e abrindo novas possibilidades para lidar com o diagnóstico humano em nanoescala, podendo registrar um sinal produzido por um organismo, e replicando este sinal para que possa ser interpretado visualmente. Esses sistemas elaboradores de biossensores podem permitir medir as primeiras alterações do organismo num determinado tipo de célula, podendo ser ferramenta para diagnosticar doenças específicas, como carcinomas, diabetes, infecções, entre outras. Dessa forma, é possível dizer que essa tecnologia se tornará cada vez mais indispensável na saúde individual e coletiva, sendo uma grande conquista para a humanidade (BATTOOL *et al.*, 2020).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

A nanobiotecnologia tem permitido uma compreensão mais aprofundada das complexidades biológicas humanas, atualizando os diagnósticos e tratamentos, visto que há um crescente desenvolvimento de biossensores voltados para as aplicações clínicas. Dessa forma, os biossensores ganharam maior relevância devido às suas propriedades vantajosas, tais como tempos de resposta rápidos, portabilidade e habilidade de realização de materiais biológicos em pequena escala.

Logo, através do levantamento bibliográfico percebeu-se que existem estudos diversos que estão impulsionando o desenvolvimento de novos biossensores, que visam principalmente a sensibilidade, seletividade e reprodutibilidade desses métodos para diagnóstico, assim como maior estabilidade do sistema e menor tempo de análise, facilitando o monitoramento e a investigação das mais diversas condições de saúde.

Espera-se, portanto, que os sistemas biossensores estarão cada vez mais presentes na rotina de farmácias e laboratórios de análises clínicas, que junto aos métodos convencionais, tendem a contribuir para a melhoria do diagnóstico clínico no Brasil, com identificação rápida de diferentes doenças, permitindo a utilização de um tratamento precoce e certo. Assim, o rápido avanço no desenvolvimento de dispositivos portáteis destina-se a transformar fundamentalmente a prestação de serviços de saúde e a inaugurar uma era inovadora no acesso global à assistência médica, especialmente em regiões de desenvolvimento e cenários descentralizados com recursos limitados.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAEUMNER, A.J. *et al.* Biosensor for Dengue Virus Detection: Sensitive, Rapid, and Serotype Specific. **Anal. Chem**, 74: 1442-1448, 2002.
- BANERJEE, P.; BHUNIA, A. K. Cell-based biosensor for rapid screening of pathogens and toxins. **Biosensors and Bioelectronics**, 26(1): 99-106, 2010.
- BARROSO, A. F. A. A. **Nanobiossensores: conceito e aplicações na avaliação de parâmetros bioquímicos e diagnóstico precoce de patologias**. 2014. 66 f. Dissertação (Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de Algarve, 2014.
- BATOOL, A. *et al.* Progress and prospects in translating nanobiotechnology in medical theranostics. **Currente Nanoscience**, 16: 685-707, 2020.
- BERNARDI, J. C. *et al.* A SARS-CoV-2 impedimetric biosensor based on the immobilization of ACE-2 receptor-containing entire cell membranes as the biorecognition element. **Talanta**, 253, 2023.
- BHALLA, N. *et al.* Introduction to biosensors. **Portland Press**, 60: 1-8, 2016.
- BIASOTTO, G. *et al.* ZnO nanorods-gold nanoparticle-based biosensor for detecting hepatitis C. **Applied Physics A**, 125: 821-828, 2019.
- BOHUNICKY, B.; MOUSA, S. A. Biosensors: the new wave in cancer diagnosis. **Nanotechnology, Science and Applications**, 4: 1-10, 2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. **Aula 06: teste rápido**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2014a. Disponível em: <https://telelab.aids.gov.br/moodle/pluginfile.php/22168/mod_resource/content/2/HIV%20-%20Manual%20Aula%206%20%281%29.pdf>. Acesso em: 16 ago. 2023.
- BRASIL. ANVISA. RDC Nº 786, de 5 de maio de 2023. Dispõe sobre os requisitos técnico-sanitários para o funcionamento de Laboratórios Clínicos, de Laboratórios de Anatomia Patológica e de outros Serviços que executam as atividades relacionadas aos Exames de Análises Clínicas (EAC) e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília-DF, 10 de maio de 2023.
- CAMPOS, *et al.* Biossensores eletroquímicos baseados em peroxidase: revisão. **Revista Virtual de Química**, 1-20, 2023.
- CARRARO, P.; PLEBANI, M. Post-analytical errors with portable glucose meters in the hospital setting. **Clinica Chimica Acta**, 404(1): 65-67, 2009.
- CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. A.; FERRIER, D. R. **Bioquímica Ilustrada: Enzimas**. 3 ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.

- CHANG, L. *et al.* Microporous PdCuB nanotag-based electrochemical aptasensor with Au@CuCl₂ nanowires interface for ultrasensitive detection of PD-L1-positive exosomes in the serum of lung cancer patients. **Journal of Nanobiotechnology**, 21: 86, 2023.
- CHEM, Z. *et al.* CRISPR-Cas13a-powered electrochemical biosensor for the detection of the L452R mutation in clinical samples of SARS-CoV-2 variants. **Journal of Nanobiotechnology**, 21(141): 1-12, 2023.
- COLET, C. *et al.* Qualidade microbiológica e perfil de sensibilidade a antimicrobianos em águas de poços artesianos em um município do noroeste do Rio Grande do Sul. **Eng Sanit Ambient**, 26(4): 683-690, 2021.
- CORTÓN, E. Historia de los métodos bioanalíticos modernos. Los biosensores. **Centenario de la Asociación Química Argentina**, 365, 2012.
- DAMIATI, S. *et al.* Acoustic and hybrid 3D-printed electrochemical biosensors for the real-time immunodetection of liver cancer cells (HepG2). **Biosensors and Bioelectronics**, 94: 500-506, 2017.
- DICCINI, S. *et al.* Avaliação das medidas de oximetria de pulso em indivíduos saudáveis com esmalte de unha. **Acta Paulista de Enfermagem**, 24(6): 784-788, 2011.
- DI TOCCO, A. *et al.* Development of an electrochemical biosensor for the determination of triglycerides in serum samples based on a lipase/magnetite-chitosan/copper oxide nanoparticles/multiwalled carbon nanotubes/pectin composite. **Talanta**, 190: 30-37, 2018.
- FAKRUDDIN, M.; HOSSAIN, Z.; AFROZ, H. Prospects and applications of nanobiotechnology: a medical perspective. **Journal and Nanobiotechnology**, 10(31): 1-8, 2012.
- FARIA, P. C. S.; TISCHER, C. A. Nanobiotechnology: platform technology for biomaterials and biological the nanostructures. **Biochemistry and Biotechnology Reports**, 1(1): 32-53, 2012.
- FARSHBAF, M. *et al.* Carbon quantum dots: recent progress on synthesis, surface modification and applications. **Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology**, 46(7): 1331-1348, 2018.
- FELIU, E. J. *et al.* Market challenges facing academic research in commercializing nano-enabled implantable devices for in-vivo biomedical analysis. **Technovation**, 32(3-4): 193-204, 2012.
- GENG, Z. *et al.* A Route to Terahertz Metamaterial Biosensor Integrated with Microfluidics for Liver Cancer Biomarker Testing in Early Stage. **Scientific reports**, 16378, 2017.
- GRIESHABER, D. *et al.* Electrochemical Biosensors - Sensor Principles and Architectures. **Sensors**, 8(3): 1400-1458, 2008.

GRIFFIN, G.; STRATIS-CULLUM, D. **Biosensors**. Encyclopedia of Microbiology. 3 ed. Academic Press, p. 88-103, 2009.

GUPTA, N. *et al.* Cell-based biosensors: Recent trends, challenges and future perspectives. **Biosensors and Bioelectronics**, 141: 111435, 2019.

HUBER, S. *et al.*. Multichannel digital heteronuclear magnetic resonance biosensor. **Biosensors and Bioelectronics**, 126: 240-248, 2019.

HU, R. *et al.* Multiplexed evaluation of immunity against SARS-CoV-2 variants using surface enhanced fluorescence from a nanostructured plasmonic chip. **Journal Nanobiotechnology**, 20(533): 2022.

Karyakin, AA (2009). Sensors for environment, health and security for science for peace and safety. NATO, Series C: Environmental security. **Springer**, Dordrecht, 2009.

KAUR, J. *et al.* Enzyme-based biosensors. **Bioelectronics and Medical Devices: From Materials to Devices - Fabrication, Applications and Reliability**, 211-240, 2019.

LARSSON, K. *et al.* Magnetic Transducers in Biosensors and Bioassays. **ANALISIS EDP Sciences**, 27(7): 617, 1999.

LEE, J. H. *et al.* Versatile role of ACE2-based biosensors for detection of SARS-CoV-2 variants and neutralizing antibodies. **Biosensors and Bioelectronics**, 203, 2022.

LIMA, J. R. C. *et al.* Interpretation of the presence of IgM and IgG antibodies in a rapid test for dengue: analysis of dengue antibody prevalence in Fortaleza City in the 20th year of the epidemic. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 45(2): 163-167, 2012.

LIMA, M. B. **Desenvolvimento de imunossensor para detecção de fator de necrose tumoral (TNF-ALFA)**. 2008. 109 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2008.

LIU, C.; CORREIA, R.; BALLAJI, H. K; KORPOSH, S.; HAYES-GILL, B. R.; MORGAN, S. P. Optical fiber-based pulse oximetry sensor with contact force detection. **Sensors**, v. 18, n. 11, p. 3632-3642, 2018.

MALCOVATI, *et al.* Sensors and microsystems. **Biosensing for the 21st Century**, Springer Science, v. 109, 2009.

MANOCHA, A.; BHARGAVA, S. Emerging challenges in point-of-care testing. **Current Medicine Research and Practice**, 9(6): 227-230, 2019.

MEHRVAR, M.; ABDI, M. Recent developments, characteristics, and potential applications of electrochemical biosensors. **Analytical sciences**, 20(8): 1113-1126, 2004.

MOÇO, A. C. R. **Métodos diagnósticos para o vírus Zika: genossensor eletroquímico baseado em nanocompósito polimérico e plataforma óptica e calorimétrica usando nanopartículas de ouro e prata.** 2018. 99 f. Dissertação (Mestrado em Genética e Bioquímica) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2018.

MOLLARASOUL F.; KURBANOGLU S.; OZKAN S. A. The Role of Electrochemical Immunosensors in Clinical Analysis. **Biosensors**, 9(3): 86-105, 2019.

MURUGAIYAN, S. B. *et al.* Biosensors in clinical chemistry: An overview. **Advanced Biomedical Research**, 3(67): 1-22, 2014.

NAZARETH, J. J. D. O. *et al.* BIOSSENSOR: UMA EVOLUÇÃO BIOTECNOLÓGICA NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DO CÂNCER. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, 34(1): 61-68, 2021.

NEWMAN. J.D; TURNER, P.F. Historical perspective of biosensor and biochip development. **Handbook of Biosensors and Biochips**, 978-0-470-01905-4, 2007.

NICHOLS, J. H. **Prática Contemporânea em Química Clínica:** Chapter 19- Point-of-care testing. 4 ed. Academic Press, 2020.

OLIVEIRA, M. A. L. *et al.* TESTES DIAGNÓSTICOS PARA O SARS-COV-2: UMA REFLEXÃO CRÍTICA. **Química Nova**, 45(6): 760-766, 2022.

PASPARAKIS, G. Recent developments in the use of gold and silver nanoparticles in biomedicine. **Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol**, 14(5): e1817, 2022.

PEDROSO, M. M. **Desenvolvimento de genossensores utilizando microbalança de cristal de quartzo e técnicas eletroquímicas.** 2011. 152f. Dissertação (Doutorado em Química) - Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2011.

PERUMAL, V.; HASHIM, U. Advances in biosensors: Principle, architecture and applications. **Journal of Applied Biomedicine**, 12(1): 1-15, 2014.

SALOMÃO, P. E. A. Produção e Aplicação de Biossensores: Uma Breve Revisão. **Research, Society and Development**, 7(3): 01-11, 2018.

SEZGINTÜRK, M. K. **Commercial Biosensors and Their Applications: Clinical, Food and Beyond.** 1 ed., Estados Unidos: Elsevier, 2020.

SECCHI, S. G. **MODELAGEM, ANÁLISE E OTIMIZAÇÃO DE BIOSSENSORES ELETROQUÍMICOS BASEADOS EM ENZIMAS.** 2017. 126f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química)-Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

SHAW, J. L. V. Practical challenges related to point of care testing. **Practical Laboratory Medicine**, 4: 22-29, 2016.

SHENG, Y. *et al.* A CRISPR/Cas13a-powered catalytic electrochemical biosensor for successive and highly sensitive RNA diagnostics. **Biosensors and Bioelectronics**, 178: 113027, 2021.

SHRIVASTAV, A. M.; CVELBAR, U.; ABDULHALIM, I. A comprehensive review on plasmonic-based biosensors used in viral diagnostics. **Communications Biology**, 4(70): 2021.

SKLÁDAL, P. *et al.* Piezoelectric biosensors for real-time monitoring of hybridization and detection of hepatitis C virus. **Journal of Virological Methods**, [S. l.], v. 117, n. 2, p. 145– 151, 2004.

SOUZA, E. G. **Desenvolvimento de um aptassensor para detecção do vírus da dengue**. 2017. 56f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Goiás, Catalão, 2017.

TABISH, T. A.; ABBAS, A.; NARAYAN, R. Graphene nanocomposites for transdermal biosensing. **Nanomedicine and nanobiotechnology**, 2021.

TONELLI, F. M. P. *et al.* Graphene-based nanomaterials: biological and medical applications and toxicity. **Nanomedicine**, 10(15): 2423-2450, 2015.

VIEIRA, L. R. **Biossensores enzimáticos e suas possíveis aplicações na indústria alimentícia**. 2020. 47f. Dissertação (Graduação em Engenharia Química) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2020.

WAN, Y. *et al.* Development of electrochemical immunosensors towards point of care diagnostics. **Biosensors and Bioelectronics**, 47: 1-11, 2013.

WANG, K. *et al.* Research and development of functionalized aptamer based biosensor. **Chinese Journal of Analytical Chemistry**, 42(2): 298-304, 2014.

WU, J. *et al.* Rapid Development of New Protein Biosensors Utilizing Peptides Obtained via Phage Display. **PloS One**, 6(10): e24948, 2011.

YAO, C. Y.; FU, W. L. Biosensors for hepatitis B virus detection. **World J Gastroenterol.**, 20(35): 12485–12492, 2014.

ZHAO, D. *et al.* Surface stress-induced membrane biosensor based on double-layer stable gold nanostructures for *E. coli* detection. **IET Nanobiotechnology**, 13(9): 905-910, 2019.