



Sensores e biossensores associados à nanotecnologia e sua vinculação com a inteligência artificial e a indústria 4.0

Caio Fragale Pastusiak

Projeto de Final de Curso em Engenharia
Química

Orientadora

Prof.^a Eliana Mosse Alhadef, D.Sc.

Junho de 2021

SENSORES E BIOSSENSORES ASSOCIADOS À NANOTECNOLOGIA E SUA VINCULAÇÃO COM A INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL E A INDÚSTRIA 4.0

Caio Fragale Pastusiak

Monografia em Engenharia Química submetido ao Corpo Docente da Escola de Química, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Engenheiro Químico.

Aprovado por:

Prof.^a Andréa Medeiros Salgado, D.Sc.

Felipe Souto da Silva, D.Sc.

Prof.^a Raquel Massad Cavalcante, D.Sc.

Orientado por:

Prof.^a Eliana Mosse Alhadeff, D.Sc.

Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Junho de 2021

Ficha catalográfica

Pastusiak, Caio Fragale

Sensores e biossensores associados à nanotecnologia e sua vinculação com a inteligência artificial e a indústria 4.0 / Caio Fragale Pastusiak

Rio de Janeiro: UFRJ/EQ, 2021.

(Trabalho de Conclusão de Curso) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, 2021.

Orientadora: Eliana Mossé Alhadef

1. Biossensores. 2. Inteligência Artificial. 3. Nanotecnologia. 4. Trabalho de Conclusão de Curso. 5. Eliana Mossé Alhadef. I. Sensores e biossensores associados à nanotecnologia e sua vinculação com a inteligência artificial e a indústria 4.0.

Dedicatória

Dedico este trabalho a você, leitor, que chegou neste trabalho procurando conhecimento. Espero que possa evoluir por meio dele e que, se possível, transmita educação e saberes da forma que puder.

Citação

Eu posso não ter ido para onde eu pretendia ir, mas eu acho que acabei terminando onde eu pretendia estar.

Douglas Adams

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família, em especial a meus pais, Claudia Queiroz Fragale e Paulo Pastusiak, e a minha namorada, Natália Di Giovanni, pelo constante incentivo e apoio.

À Professora Eliana Mossé Alhadeff pela orientação durante 3 anos em programas de iniciação científica e neste trabalho.

Resumo do Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola de Química como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de Engenheiro Químico.

Sensores e biossensores associados à nanotecnologia e sua vinculação com a inteligência artificial e a indústria 4.0

Caio Fragale Pastusiak

Junho, 2021

Orientadora: Professora Eliana Mossé Alhadef, Dsc

Os sensores e biossensores são dispositivos para fins analíticos, utilizados para a quantificação e qualificação de um analito de interesse. O primeiro é um detector físico-químico, enquanto na estrutura do segundo é combinado um componente biológico com um detector físico-químico. O biossensor é capaz de interpretar as mudanças químicas e físicas produzidas em presença do composto a ser analisado, originando um sinal eletrônico capaz de ser interpretado. Os mais novos campos de aplicações para biossensores variam em função do tipo de transdutor usado e do agente biológico, tendo como principal aplicação: indústrias de alimentos, farmacêuticas e químicas, prospecção de petróleo e gás, controle ambiental, controle de qualidade, medicina e engenharia biomédica, controle de pesticidas na agricultura, controle antidoping, etc. Os biossensores têm sido vinculados com a nanotecnologia, para melhorar sua qualidade e reduzir seu tamanho. Assim como, com a inteligência artificial, para melhorar a qualidade das análises e fornecer resultados concisos a partir de uma grande quantidade de dados. Neste trabalho, foi realizada uma pesquisa bibliográfica de alguns dos biossensores mais modernos, estudando a tendência das publicações acerca do tema, do país de origem da publicação e de suas classificações para entender o panorama atual desta tecnologia, levando em conta seu histórico. Assim, tem-se algumas expectativas do que pode-se ver sendo pesquisado pela comunidade científica nos próximos anos. A China aparece como potência nestas áreas de pesquisa e inovação. Esse país tem criado uma base sólida no âmbito acadêmico, por meio da influência do estado, que ao longo dos anos mais investe. Os EUA ficam, hoje, com a segunda colocação, pois apesar de ainda possuírem um número robusto de publicações anuais, não acompanharam o crescimento chinês.

SUMÁRIO

Capítulo 1 – Introdução.....	1
1.1 – Justificativa.....	2
1.2 – Objetivo.....	3
Capítulo 2 – Revisão bibliográfica.....	3
2.1 – Biossensores.....	3
2.1.1 – Conceito básico de biossensores.....	3
2.1.2 – Tipos de Biossensores.....	4
2.2 – Redes neuronais.....	9
2.3 – Indústria 4.0.....	12
2.4 – Conexão sem fio.....	14
2.5 – Nanomateriais dos biossensores.....	17
2.5.1 – Materiais para Biossensores flexíveis.....	17
2.5.2 – Grafeno.....	19
2.5.3 – Dicalcogenetos de metais de transição.....	21
2.5.4 – Compósitos.....	22
2.6 – Biossensor e a COVID-19.....	24
2.7 – Biossensores-IA.....	26
2.8 – Expectativa para os próximos anos.....	30
2.8.1 – No âmbito da medicina.....	30
2.8.2 – No âmbito dos materiais.....	31
Capítulo 3 – Metodologia.....	32
Capítulo 4 – Resultados e Discussão.....	33
4.1 – Tendência para as 3 palavras-chave.....	33
4.2 – Tendência para cada país liderando nas pesquisas das 3 palavras-chave.....	35
4.3 – Tendência para cada categoria de pesquisa liderando nas pesquisas das 3 palavras-chave.....	38
4.4 – Instituições que mais publicam para cada uma das 3 palavras-chave.....	41
Capítulo 5 – Considerações finais.....	43
Capítulo 6 – Sugestões para trabalhos futuros.....	43
Referências Bibliográficas.....	44
Apêndice.....	49

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Passo-a-passo de um biossensor.....	4
Figura 2. Esquema de um biossensor amperométrico.....	5
Figura 3. Esquema de uma célula eletroquímica com três eletrodos.....	5
Figura 4. Esquema descritivo da configuração baseada em fibra óptica para monitoramento em tempo real da toxicidade no ar. A, unidade de detecção; A1, câmara hermética; A2, matriz de alginato com bactérias imobilizadas no núcleo da fibra óptica; A3, agulha para entrada de poluente atmosférico; A4, fibra óptica; A5, suporte de fibra óptica; B, unidade de contagem de fótons; B1, Hamamatsu HC135-01 Módulo do sensor PMT; B2, anel de fixação PMT; B3, obturador manual (71430, Oriel); B4, porta-fibra que impede o movimento da fibra dentro da unidade de contagem de fótons; B5, fibra óptica; C, alça externa do obturador manual que permite o acesso da luz ao equipamento.....	7
Figura 5. Exemplos de amplificação de sinal para biossensores piezoelétricos empregando ácidos nucleicos. (A) Estratégia exibindo a atividade de clivagem de DNA na presença do analito - íons Pb^{2+} . Após a clivagem da DNAzyme ligada à superfície, o Au NP é liberado resultando em uma alta mudança de massa superficial. (B) O imobilizador oligonucleotídeo contém uma estrutura em grampo, que é normalmente clivada após a adição da desoxirribonuclease EcoRI. Na presença da sequência alvo, o grampo é aberto, a sequência de ligação EcoRI desaparece e a sonda final marcada com Au NP pode ser associada.....	8
Figura 6. Grade de 28 por 28 pixels e gera um único número entre 0 e 10.....	9
Figura 7. Rede de neurônios.....	10
Figura 8. Podemos visualizar as consequências de uma ampla integração de diferentes componentes na cadeia de abastecimento da Indústria 4.0. A rede de produção ciberfísica é particularmente caracterizada por ações autônomas independentes da localização, integração generalizada, vários serviços automatizados e por sua capacidade de reagir ao contexto, especificamente às necessidades e requisitos dos clientes. Entre os diferentes protagonistas, existem múltiplas interrelações e interdependências informacionais.....	14
Figura 9. (a) Projeto da estrutura do dispositivo sensor ressonante. (b) Fotografia do dielétrico SBS de estrutura piramidal. (c) Fotografia dos dispositivos de 2 voltas com diferentes dimensões. (d) Monitoramento sem fio com sensor implantado em um rato. (e) O pico ressonante do sensor no espectro de distorção de atraso de grupo medido (GDD) sob nenhuma pressão de ar aplicada, solução salina e um rato. (f) Formas de onda de pressão medidas após realizar a compressão abdominal no rato. Um sensor de referência externo também foi usado. As setas indicam quando a compressão foi aplicada.....	16
Figura 10. Os 3 grupos de nanomateriais com diferentes dimensões dentre os dispositivos flexíveis e elásticos.....	18

Figura 11. (a) Vista esquemática das camadas ativas da pele do sensor à base de micro-fios de nanotubo de carbono. (b) Fotografias do dispositivo totalmente baseado em carbono sob deformações de dobramento, torção e alongamento. (c) Fotografias do sensor acoplável à pele incorporado na palma da mão com diferentes movimentos. (d) Variação da resistência e capacitância do micro-fio de nanotubo de carbono sob movimentos.....	20
Figura 12. (a) Ilustração esquemática do procedimento usado para projetar híbridos RGON e seu uso em biossensores eletroquímicos. (b) Respostas amperométricas com respeito a incrementos de 2 μM de paraoxon. aeb: RGON modificado por organofosforado hidrolase (OPH) antes e após 100 ciclos de flexão, c: filmes OPH-RGO. A inserção representa as curvas de calibração dos sinais de corrente em relação às diferentes concentrações de paraoxon.....	21
Figura 13. (a) Diagrama esquemático do biossensor FET baseado em MoS_2 . (b) Imagem óptica de um floco de MoS_2 . Barra de escala, 10 μm . (c) Ilustração do princípio de detecção de pH. (d) Drenagem da corrente em função da tensão da porta para três valores diferentes de pH. (e) Biossensor MoS_2 FET funcionalizado com biotina para detecção de estreptavidina em solução. pl representa o ponto isoelétrico da estreptavidina.....	22
Figura 14. (a) Fabricação de um sistema biossensor com eletrodos baseados em papel. (b) Fotografias ópticas do artigo GO e RGO. (c) Respostas amperométricas do eletrodo de papel Pt-MnO ₂ /RGO com a adição de fMLP e catalase na ausência (superior) e presença (inferior) de células HepG2. Detalhe, imagem microscópica de células HepG2.....	23
Figura 15. Arquitetura básica de redes de biossensores AI (AIBN). (a) O sensor de lentes de contato do Google e Novartis. (b) Um lab-on-skin flexível. (c) Biossensor de proteção bucal integrado com wireless.....	27
Figura 16. Publicações de cada palavra-chave para cada ano, nos últimos 15 anos.....	34
Figura 17. Publicações das palavras-chave combinadas para cada ano, nos últimos 15 anos.....	35
Figura 18. Publicações envolvendo Biossensores para cada ano, nos últimos 15 anos, para cada país.....	36
Figura 19. Publicações envolvendo Inteligência Artificial para cada ano, nos últimos 15 anos, para cada país.....	37
Figura 20. Publicações envolvendo Nanotecnologia para cada ano, nos últimos 15 anos, para cada país.....	38
Figura 21. Publicações envolvendo Biossensor para cada ano, nos últimos 15 anos, em cada categoria.....	39
Figura 22. Publicações envolvendo Inteligência Artificial para cada ano, nos últimos 15 anos, em cada categoria.....	39
Figura 23. Publicações envolvendo Inteligência Nanotecnologia para cada ano, nos últimos 15 anos, em cada categoria.....	40

Figura 24. As dez instituições que mais publicaram com a palavra-chave Biossensor, entre os anos 2005 e 2020.....	41
Figura 25. As dez instituições que mais publicaram com a palavra-chave Inteligência-artificial, entre os anos 2005 e 2020.....	42
Figura 26. As dez instituições que mais publicaram com a palavra-chave Nanotecnologia, entre os anos 2005 e 2020.....	42

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Publicações das 3 palavras-chave combinadas para cada ano.....	35
Tabela 2. Publicações de cada palavra-chave para cada ano, nos últimos 15 anos.....	49
Tabela 3. Publicações das palavras-chave combinadas 2 a 2 para cada ano, nos últimos 15 anos.....	49
Tabela 4. Publicações envolvendo Biossensores para cada ano, nos últimos 15 anos, para cada país.....	49
Tabela 5. Publicações envolvendo Inteligência Artificial para cada ano, nos últimos 15 anos, para cada país.....	50
Tabela 6. Publicações envolvendo Nanotecnologia para cada ano, nos últimos 15 anos, para cada país.....	50
Tabela 7. Publicações envolvendo Biossensor para cada ano, nos últimos 15 anos, em cada categoria.....	51
Tabela 8. Publicações envolvendo Inteligência Artificial para cada ano, nos últimos 15 anos, em cada categoria.....	51
Tabela 9. Publicações envolvendo Inteligência Nanotecnologia para cada ano, nos últimos 15 anos, em cada categoria.....	52
Tabela 10. As dez instituições que mais publicaram com a palavra-chave Biossensor, entre os anos 2005 e 2020.....	52
Tabela 11. As dez instituições que mais publicaram com a palavra-chave Inteligência-artificial, entre os anos 2005 e 2020.....	53
Tabela 12. As dez instituições que mais publicaram com a palavra-chave Nanotecnologia, entre os anos 2005 e 2020.....	53

Capítulo 1 – Introdução

A demanda por análises qualitativas e quantitativas em todo o mundo é crescente. Para responder a essa demanda, os sensores e biossensores têm evoluído em uma velocidade significativa, juntamente com a inteligência artificial (IA). Essas tecnologias estão culminando no estado da arte para este tipo de equipamento de detecção, já que realizarão testes cada vez mais rápidos, mais precisos, com o mínimo impacto ao meio ambiente e com o menor custo possível.

Biossensores são caracterizados como ferramentas analíticas de ampla aplicação em diversos campos científicos. (BAHADIR & SEZGINTÜRK, 2015; CAO *et al.*, 2014; KAÇAR *et al.*, 2017; MUNDACA - URIBE *et al.*, 2017). Como uma das categorias mais importantes entre os sensores, eles passaram por um longo desenvolvimento, de biossensores eletroquímicos clássicos para biossensores vestíveis e implantáveis, e têm sido amplamente aplicados em segurança alimentar, saúde, diagnóstico de doenças, monitoramento ambiental e biossegurança (ZHANG, 2017).

Um biossensor compreende três componentes básicos, sendo eles o biorreceptor, o transdutor e os segmentos de processamento de sinal. Biorreceptores geralmente incluem enzimas, proteínas, peptídeos, anticorpos, ácidos nucleicos e aptâmeros que capturam seu alvo específico. A interação do alvo com seu biorreceptor induz os sinais bioquímicos que são convertidos em um sinal elétrico detectável por meio de um transdutor. O sinal elétrico é amplificado e convertido em um sinal mensurável usando um sistema de processamento de sinal (TERESHCHENKO *et al.*, 2016).

O desenvolvimento de tais dispositivos requer métodos que permitam a fabricação e montagem em larga escala de superfícies biofuncionalizadas que tenham sensibilidade de detecção e seletividade apropriadas. Durante as últimas décadas as capacidades de biorreconhecimento seletivo de enzimas e as propriedades optoeletrônicas, catalíticas e mecânicas de nanomateriais permitiram o rápido desenvolvimento de uma ampla gama de dispositivos de diagnóstico com sensibilidade significativamente aprimorada e maior vida útil. Além disso, para os sistemas biocatalíticos baseados em enzimas convencionais, o desenvolvimento de dispositivos portáteis e flexíveis, impulsionado por uma crescente demanda do mercado, teve um grande avanço nos últimos anos. Esses dispositivos apresentam alto potencial para aplicações em medicina personalizada, em dispositivos bioeletrônicos computadorizados e conectados e superfícies inteligentes e responsivas. Os esforços atuais na fabricação desses dispositivos se concentram na miniaturização, processamento rolo a rolo¹ em grande escala e design racional de sistemas de materiais e interfaces para melhorar as capacidades de detecção de campo, manter a atividade enzimática e aumentar a sensibilidade e estabilidade para medições no dia-a-dia. Um requisito chave na produção de nanoestruturas baseadas em enzimas para detecção portátil de baixo custo é alcançar a deposição uniforme dos elementos da enzima e da nanoestrutura para garantir a sensibilidade de detecção necessária e preservar a atividade

¹ Processo de criação de dispositivos eletrônicos em um rolo de plástico flexível, folha de metal ou vidro flexível.

biológica da enzima (WILSON *et al.*, 2000; ISPAS *et al.*, 2012; ANDREESCU *et al.*, 2008; KHAN *et al.*, 2016).

Para fazer a análise deste trabalho, primeiro foram apresentados os biossensores com suas definições, estruturas, diferentes tipos e funcionamento para assim ter o básico dessa tecnologia. Da mesma forma, foram expostos cada segmento de pesquisa e seus avanços, como das redes neuronais em que se verifica um poder de captura de dados, sua análise e poder de decisão, as conexões sem fio, que mostram uma produção cada vez em maior escala, mais barata e mais precisa, assim como o avanço na composição dos materiais que estruturam os biossensores.

A partir desse ponto, descreve-se uma tecnologia no estado da arte para o biossensor, que foi utilizada na prevenção e combate da pandemia da Covid-19, apontando com isso que ainda se avança nessa área e sua grande importância para a sociedade moderna e futura.

Em seguida, exibe-se uma tendência presente em grande parte das tecnologias atuais, que é a de se implantar a inteligência artificial. A área de biossensores não é uma exceção e apresenta um grande potencial para melhorar a qualidade e a expectativa de vida.

Depois, apresentado o histórico dessas tecnologias e como elas se apresentam na atualidade, narra-se como os pesquisadores as enxergam a curto prazo. Essas visões criam grandes expectativas do que ainda está por vir.

Na próxima parte, da metodologia, mostra-se como foi realizada essa análise e, em seguida, os resultados. Para encerrar, são apresentadas as considerações finais acerca do tema e como essa pesquisa pode avançar em trabalhos futuros.

1.1 – Justificativa

A demanda crescente de desenvolver sistemas de análise e monitoramento requer por dispositivos mais rápidos e precisos, juntamente com uma rede de informações mundial. A inteligência artificial conseguirá suprir essa última parte, pois permite montar uma malha de controle mais dinâmica e a longa distância.

O presente projeto de pesquisa tem por motivação as previsões de aumento de pesquisas e interações entre as áreas analisadas. Dessa maneira, se deseja contribuir com o tema apontando para o uso de novas técnicas que superam em quantidade de produção e qualidade dos equipamentos, quando comparados às popularmente utilizadas.

Esse tipo de tecnologia conseguirá suprir a demanda por saúde de qualidade em locais com baixa renda e longe de estruturas, como hospitais e clínicas, assim democratizando o acesso à saúde por meio de redes de dados móveis e dispositivos *smatphones*.

1.2 – Objetivo

O objetivo geral deste trabalho foi realizar uma pesquisa bibliográfica sobre as tecnologias com sensores e biossensores integrados à inteligência artificial e à indústria 4.0.

Objetivo específico foi analisar como essas tecnologias se encaixam dentro desse panorama, sendo realizado um levantamento de dados para apresentar suas tendências, por meio de publicações científicas, recentes, presentes no portal de periódicos da CAPES/MEC base Scopus.

Capítulo 2 – Revisão bibliográfica

2.1 - Biossensores

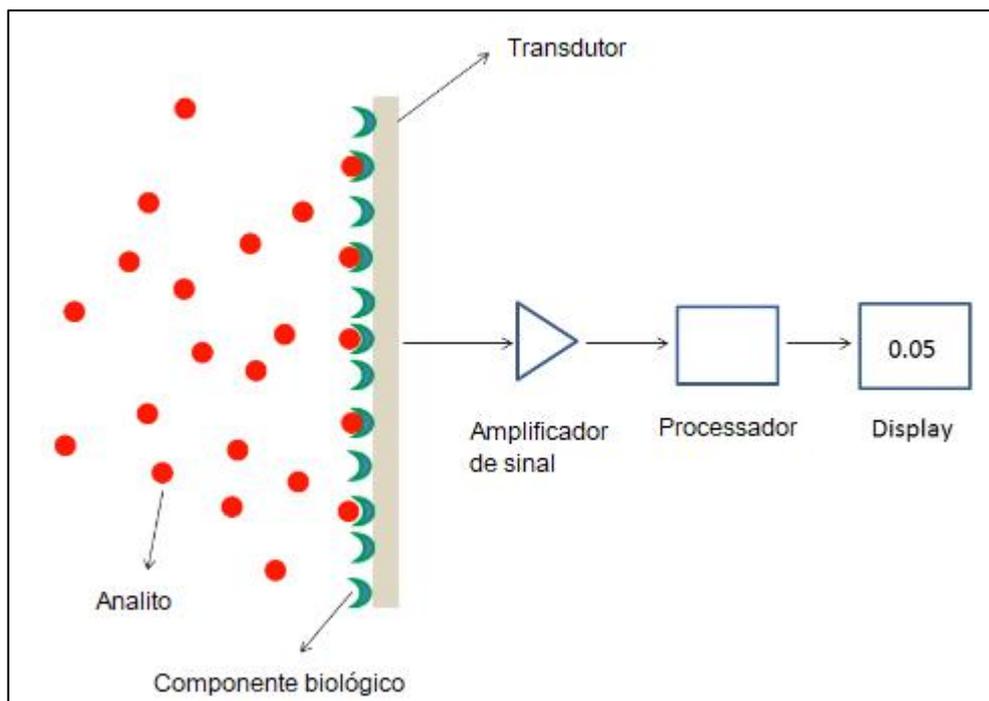
2.1.1 – Conceito básico dos biossensores

Um biossensor é um instrumento que possui sensibilidade a determinada substância biológica e são geralmente projetados seguindo um processo de três etapas: reconhecimento de biomoléculas, ativação do sinal e detecção. O reconhecimento das biomoléculas é a primeira etapa no projeto de um sistema de biossensor. Em seguida converte o sinal medido de uma reação biológica em um sinal mensurável. Eles geralmente são compostos por dois componentes: o primeiro deles é o biorreceptor, no qual ocorre a identificação e reação bioquímica; o segundo é um componente no qual se mede um sinal por um transdutor físico-químico, como se pode observar na Figura 1 (THÉVENOT *et al.*, 1999; PATEL *et al.*, 2021).

O sistema de reconhecimento biológico traduz as informações do domínio bioquímico, geralmente uma concentração de analito, em um sinal de saída químico ou físico com uma sensibilidade definida. O principal objetivo do sistema de reconhecimento é fornecer ao sensor um alto grau de seletividade para o analito a ser medido. Embora todos os biossensores sejam não específicos para um analito particular, alguns são, por projeto e construção, apenas específicos de classe, uma vez que usam enzimas de classe, por exemplo, biossensores de compostos fenólicos ou células inteiras. Como em sistemas de detecção presentes em organismos / sistemas vivos, como olfato e paladar, bem como vias de neurotransmissão, o reconhecimento real é realizado por um receptor celular. A palavra receptor ou bioreceptor também é frequentemente usada para o sistema de reconhecimento de um biossensor químico (THÉVENOT *et al.*, 1993).

A parte do transdutor do sensor serve para transferir o sinal do domínio de saída do sistema de reconhecimento para, predominantemente, o domínio elétrico. Por causa do significado geral da palavra, um transdutor fornece transferência de sinal bidirecional (não elétrico para elétrico e vice-versa); a parte do transdutor de um sensor também é chamada de detector, sensor ou eletrodo, mas o termo transdutor é mais comum (THÉVENOT *et al.*, 1993).

Figura 1. Passo-a-passo de um biossensor



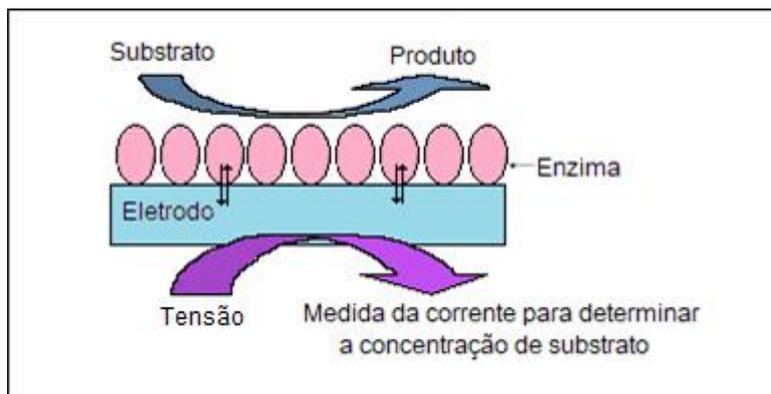
Fonte: Autoria própria.

Em relação ao transdutor, podemos classificá-los em: biossensores eletroquímicos (potenciométrico e amperométrico), biossensores térmicos, foto-biossensores e biossensores piezoelétricos cristalínicos. Em relação ao elemento de identificação, eles são classificados como: sensores enzimáticos, sensores de ácido nucleico, sensores microbianos, sensores de célula, sensores de tecido e imunossensores. Com base no tipo de elementos de reconhecimento, biossensores podem ser classificados em: biossensores de bioafinidade, biossensores metabotrópicos e biossensores catalíticos (DRUMMOND *et al.*, 2003; GARZON *et al.*, 2019; GRIESHABER *et al.*, 2008; SAWANT, 2017).

2.1.2 – Tipos de Biossensores

Biossensores amperométricos medem a mudança na corrente devido ao movimento dos elétrons em uma reação redox. Ela é detectada pela aplicação de um potencial entre dois eletrodos, sendo um de trabalho e um de referência. Como se pode ver na Figura 2, o componente biológico é imobilizado na superfície do eletrodo que catalisa a reação química e converte o substrato em produto. A reação é detectada pela aplicação de um potencial e a mudança na corrente é correspondente à concentração do substrato. Esta é uma estação de trabalho eletroquímica típica (DRUMMOND *et al.*, 2003; GARZON *et al.*, 2019; GRIESHABER *et al.*, 2008; SAWANT, 2017).

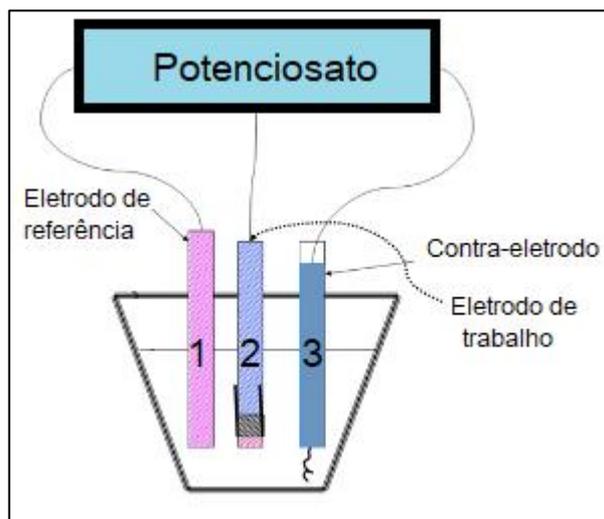
Figura 2. Esquema de um biossensor amperométrico



Fonte: Autoria própria.

O Biossensor amperométrico mais comum é a célula eletroquímica com três eletrodos. Um deles é o eletrodo de referência, que normalmente é de prata (1). O segundo é o eletrodo de trabalho que pode ser de qualquer elemento de natureza condutiva (2) e o terceiro é o contra-eletrodo (3), como podem ser vistos na Figura 3. O biocomponente é geralmente immobilizado na ponta do eletrodo de trabalho para realizar a reação química e o produto formado é monitorado pela corrente produzida (THÉVENOT *et al.*, 1999).

Figura 3. Esquema de uma célula eletroquímica com três eletrodos



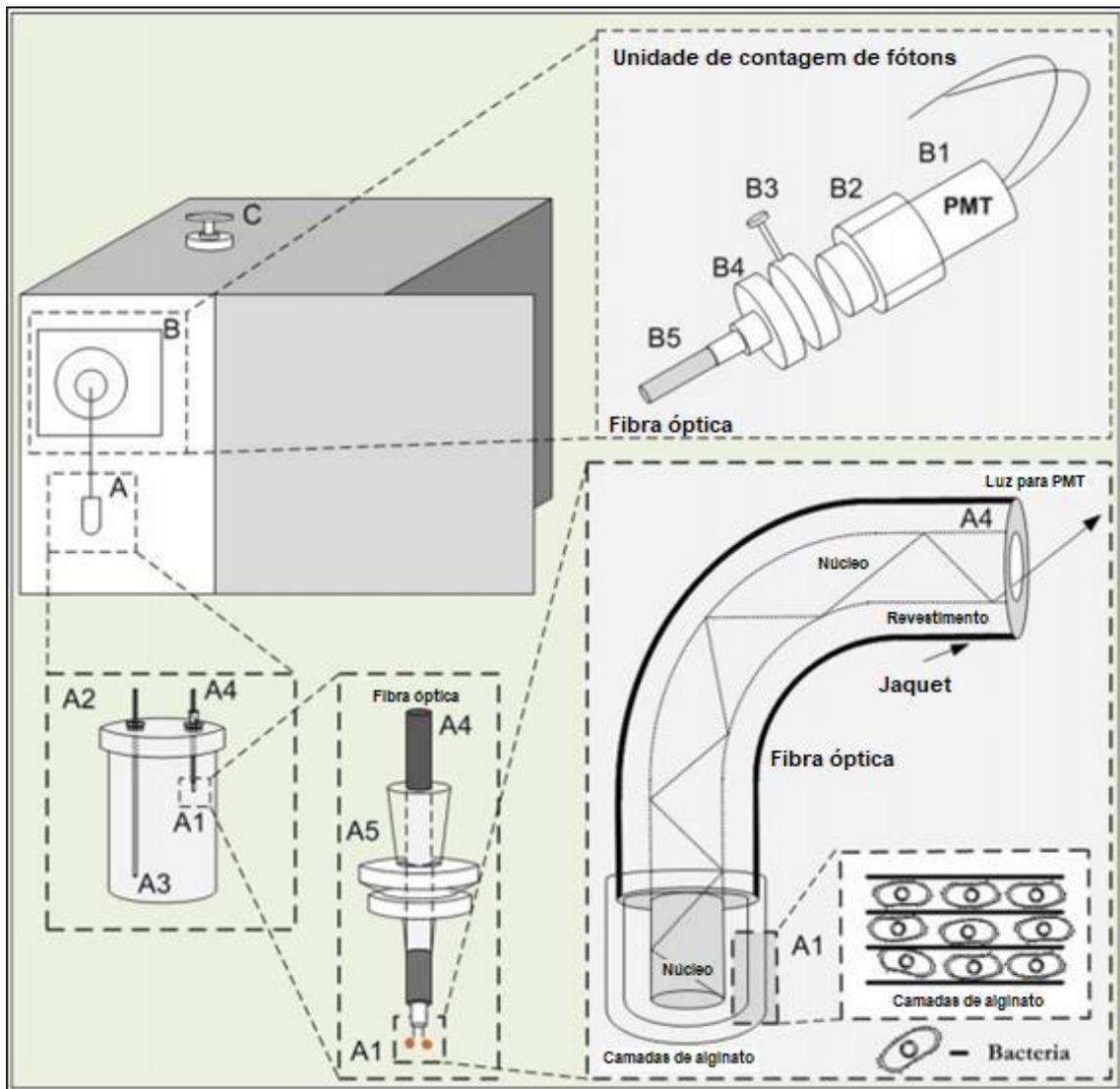
Fonte: Autoria própria.

Os biossensores potenciométricos medem a mudança na corrente ou concentração de íons. Nesse caso, a mudança na distribuição de carga é detectada usando eletrodos seletivos, como amônia. O conjunto compreende um medidor de ferro como eletrodo seletivo de íons e, nesse caso, um ajustador de força é sempre necessário para fornecer as mesmas condições para o controle e as amostras (LAKARD *et al.*, 2011).

Biossensores ópticos podem ser divididos em dois tipos: um é colorimétrico, que mede a mudança na absorção de luz; e o outro fotométrico, que depende

da mudança na intensidade da luz. Nesse caso a saída de fótons para um processo luminescente ou fluorescente pode ser detectada com tubos fotomultiplicadores ou sistemas de fotiodeto. No primeiro, uma fibra óptica é usada como o transdutor e, no segundo caso, a ressonância de plasmon de superfície é usada como o transdutor. Para o primeiro, uma fibra óptica é usada como o transdutor e para o biocomponente, por exemplo, os corpos são imobilizados na superfície da fibra óptica. Nesse caso a luz percorre uma fibra óptica por meio de fenômenos de reflexão interna total e conforme a luz viaja, ela produz a onda FSN na fronteira da fibra óptica que fornece sua energia para que os fluoróforos de superfície fiquem excitados e a fluorescência emitida pelas moléculas na superfície seja capturada pela fibra óptica. Esse sistema está representado na Figura 4 (ELTZOV *et al.*, 2011).

Figura 4. Esquema descritivo da configuração baseada em fibra óptica para monitoramento em tempo real da toxicidade no ar. A, unidade de detecção; A1, câmara hermética; A2, matriz de alginato com bactérias imobilizadas no núcleo da fibra óptica; A3, agulha para entrada de poluente atmosférico; A4, fibra óptica; A5, suporte de fibra óptica; B, unidade de contagem de fótons; B1, Hamamatsu HC135-01 Módulo do sensor PMT; B2, anel de fixação PMT; B3, obturador manual (71430, Oriel); B4, porta-fibra que impede o movimento da fibra dentro da unidade de contagem de fótons; B5, fibra óptica; C, alça externa do obturador manual que permite o acesso da luz ao equipamento

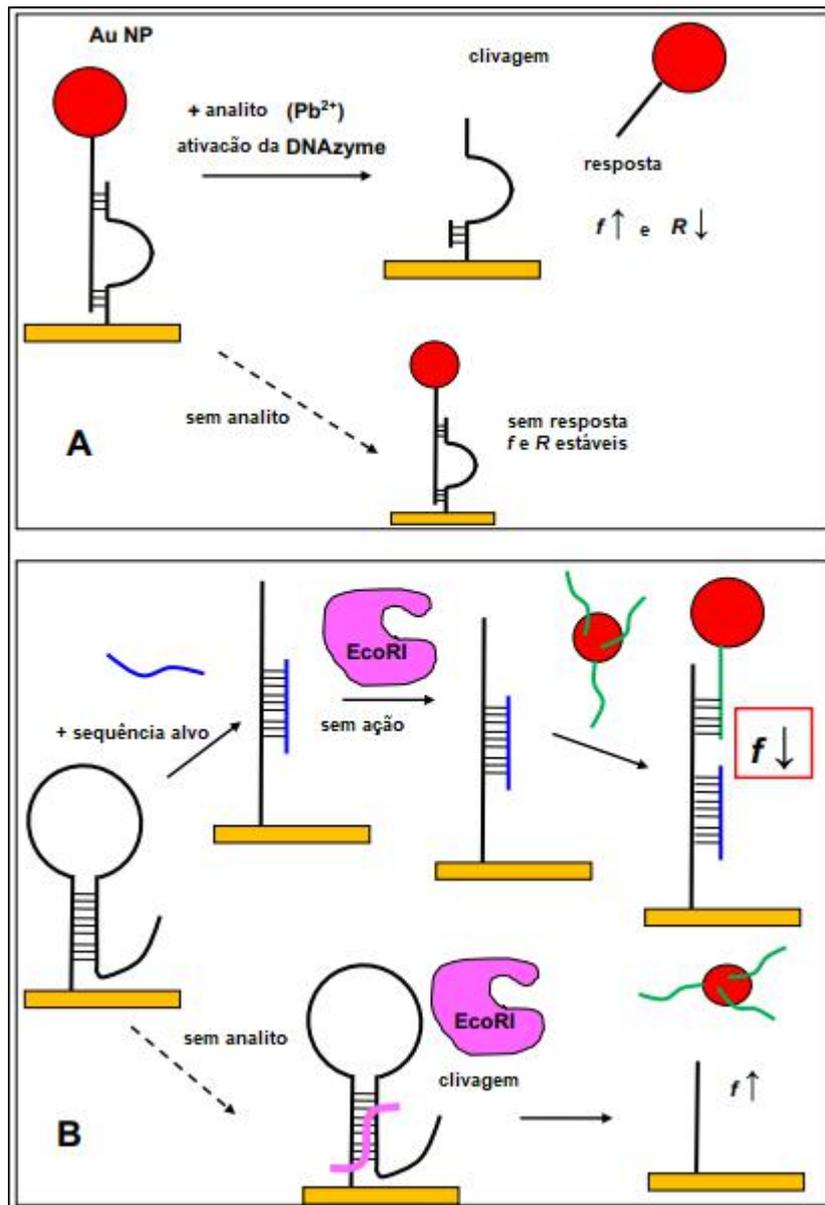


Fonte: (ELTZOV *et al.*, 2011).

A seguir, discutir-se-á sobre o princípio de funcionamento de SPR. A sigla SPR significa fenômenos de ressonância plasmônica de superfície e se refere a um processo/princípio/funcionamento em que uma placa de metal é utilizada como plataforma para a imobilização. Nesse caso, a luz é guiada na plataforma do metal e é refletida em um determinado ângulo. A presença de unidades biológicas na superfície da plataforma altera o ângulo de ressonância ou a intensidade da luz refletida, que é medida como o sinal de detecção (JI; CHEN; YUAN, 2014).

Os biossensores piezoelétricos, como o exemplo da Figura 5, são os biossensores baseados na mudança de massa na plataforma de detecção. O princípio é medir a mudança na massa ou a frequência de vibração do elemento quando a massa aumenta devido à ligação do analito, por exemplo. Assim, com a interação do antígeno e dos anticorpos, a frequência de oscilação do dispositivo, que representa a concentração do analito, muda. A mudança que medimos eletricamente é usada para determinar a massa adicional que é proporcional à quantidade de analito (SKLÁDAL, 2016).

Figura 5. Exemplos de amplificação de sinal para biossensores piezoelétricos empregando ácidos nucleicos. (A) Estratégia exibindo a atividade de clivagem de DNA na presença do analito - íons Pb^{2+} . Após a clivagem da DNAzyme ligada à superfície, o Au NP é liberado resultando em uma alta mudança de massa superficial. (B) O imobilizador oligonucleotídeo contém uma estrutura em grampo, que é normalmente clivada após a adição da desoxirribonuclease EcoRI. Na presença da sequência alvo, o grampo é aberto, a sequência de ligação EcoRI desaparece e a sonda final marcada com Au NP pode ser associada



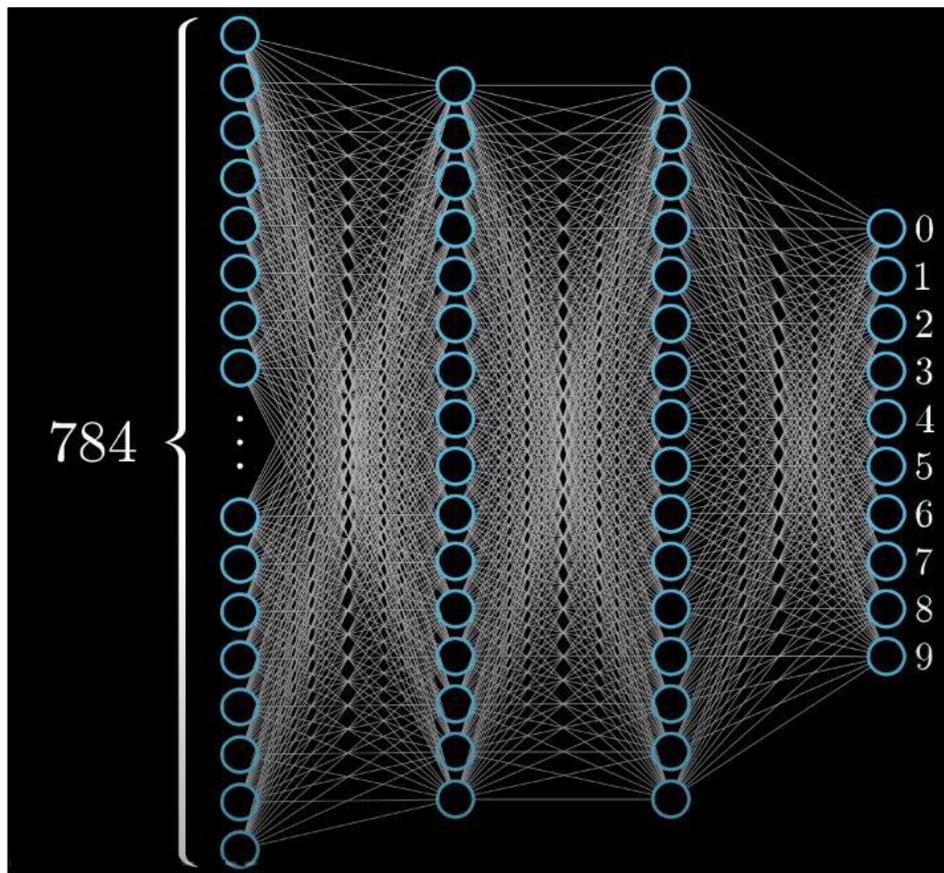
Fonte: (SKLÁDAL, 2016).

Os biossensores calorimétricos, como o nome sugere, medem a mudança na temperatura durante uma reação bioquímica. Se a reação catalisada por enzima for exotérmica, dois termistores podem ser usados para medir a

escala de cinza do pixel correspondente, variando de 0 para pixels pretos até 1 para pixels brancos. Esse número dentro do neurônio é chamado de ativação e a imagem que você pode ter em mente aqui é que cada neurônio é iluminado quando sua ativação é um número alto. Então, todos esses 784 neurônios formam a primeira camada da nossa rede. Agora, pulamos para a última camada: essa tem dez neurônios, cada um deles representando um dos dígitos. A ativação nesses neurônios, novamente feita por algum número que está entre 0 e 1, representa quanto o sistema acha que uma determinada imagem corresponde a um determinado dígito. Há também algumas camadas entre, chamadas camadas ocultas (TITTERINGTON, 2010; Krizhevsky *et al.*, 2012).

A forma como a rede opera ativações em uma camada determina as ativações da próxima camada. O coração da rede como um mecanismo de processamento de informações se resume a exatamente como essas ativações de uma camada trazem ativações na próxima camada. Significa ser vagamente análogo a como em redes biológicas de neurônios o disparar de alguns grupos de neurônios faz com que certos outros também disparem. Essa estrutura é esquematizada na Figura 7 (TITTERINGTON, 2010; Krizhevsky *et al.*, 2012).

Figura 7. Rede de neurônios



Fonte: Vídeo Mas o que *é* uma Rede Neural? | Deep learning, capítulo 1.

Quando um dígito é reconhecido, junta-se vários componentes. Um 9 tem um laço no topo e uma linha à direita. Um 8 também tem um loop no topo, mas ele está emparelhado com outro loop baixo. O 4 basicamente se divide em 3 linhas específicas (TITTERINGTON, 2010; Krizhevsky *et al.*, 2012).

Agora, em um mundo perfeito, pode-se esperar que cada neurônio na penúltima camada correspondesse a um desses subcomponentes. Pode-se esperar que quando alimenta-se uma imagem com um loop no topo, teremos como resultado um 9 ou um 8 (TITTERINGTON, 2010; Krizhevsky *et al.*, 2012).

Uma linha longa, como nos dígitos 1, 4 ou 7, é realmente apenas uma borda longa ou talvez pense nisso como um certo padrão de várias bordas menores. Talvez a esperança seja a de que cada neurônio na segunda camada da rede corresponda com as várias pequenas arestas relevantes (TITTERINGTON, 2010; Krizhevsky *et al.*, 2012).

Para que as ativações em uma camada possam determinar as ativações na próxima, o objetivo é ter algum mecanismo que possa combinar pixels em bordas ou bordas em padrões ou padrões em dígitos, para ampliar em um exemplo muito específico. Para isso é atribuído um peso a cada uma das conexões entre nosso neurônio e os neurônios da primeira camada. Esses pesos são apenas números, então pegam-se todas as ativações da primeira camada e calcula-se a soma ponderada de acordo com esses pesos (LeCun *et al.*, 2015; LIN *et al.*, 2018).

Quando se calcula uma soma ponderada como essa, pode-se sair com qualquer número, mas para essa rede o que se quer é que as ativações tenham algum valor entre 0 e 1. Então uma coisa comum a fazer é bombear essa soma ponderada em alguma função que limita a linha numérica real no intervalo entre 0 e 1 e uma função comum que faz isso é chamada de função sigmóide, também conhecida como uma curva logística. Entradas muito negativas acabam perto de 0, enquanto entradas muito positivas acabam perto de 1 (LeCun *et al.*, 2015; LIN *et al.*, 2018).

Portanto, a ativação do neurônio aqui é basicamente uma medida do quão positiva é a soma ponderada relevante, mas talvez não seja desejável o neurônio acender quando a soma ponderada for maior que 0. Talvez o desejável seja que ele esteja ativo quando a soma for maior que um certo valor, isto é, que se espere algum bias para que seja inativo. Para tanto, será adicionado outro número a essa soma ponderada antes de ligá-lo por meio da função de saturação de sigmóide. Esse número adicional é chamado de viés. Então os pesos dizem a você qual padrão de pixel este neurônio na segunda camada está captando e o viés indica quão alta a soma ponderada precisa ser antes que o neurônio comece a se tornar significativamente ativo. E isso é apenas um neurônio (LeCun *et al.*, 2015; LIN *et al.*, 2018).

Todos os outros neurônios nessa camada serão conectados a todos os 784 pixels de neurônios da primeira camada, e cada uma dessas 784 conexões tem seu próprio peso associado a ela. Também cada neurônio tem algum viés, outro número que você adiciona à soma ponderada antes de esmagá-lo com o sigmóide e isso é muito para se pensar com essa camada oculta de 16 neurônios. Isso é um total de 784 vezes 16 pesos, juntamente com 16 preconceitos e tudo isso são apenas as conexões da primeira camada até a segunda, as conexões entre as outras camadas adicionam uma maior

complexidade ao processo. Além disso, existem inúmeros pesos e vieses associados a eles. No total, essa rede possui quase 13.000 pesos e vieses. 13.000 botões e mostradores que podem ser ajustados e tornados para fazer com que a rede se comporte de diferentes maneiras (LeCun *et al.*, 2015; LIN *et al.*, 2018).

Então, ao falar de aprendizado, a referência é fazer com que o computador encontre uma configuração válida para esses muitos números, de modo que ele realmente resolva o problema em sua mão (LeCun *et al.*, 2015; LIN *et al.*, 2018).

Uma maneira mais notoriamente compacta para a representação dessas conexões seria organizar todas as ativações de uma camada em uma coluna como um vetor, organizar todos os pesos como uma matriz em que cada linha dessa matriz corresponda às conexões entre uma camada e um neurônio particular na próxima camada. Isso significa que a soma ponderada das ativações na primeira camada de acordo com esses pesos corresponde a um dos termos do produto vetorial matriz de tudo o que temos à esquerda (LeCun *et al.*, 2015; LIN *et al.*, 2018).

O que é suposto representar é a intenção de aplicar a função sigmóide a cada componente do vetor resultante dentro. Dessa forma, uma vez que seja anotada essa matriz de peso e esses vetores como seus próprios símbolos, pode-se comunicar a transição completa de ativações de uma camada para a próxima em uma expressão pequena. Isso torna o código relevante muito mais simples e muito mais rápido, já que muitas bibliotecas otimizam a multiplicação de matrizes (LeCun *et al.*, 2015; LIN *et al.*, 2018).

Esses neurônios são simplesmente coisas que seguram números e, é claro que os números específicos que eles contêm, dependem da imagem alimentada. Então, é realmente mais preciso pensar em cada neurônio como uma função que absorve as saídas de todos os neurônios na camada anterior e cospe um número entre 0 e 1. No final, toda a rede é apenas uma função que leva 784 números como entrada e cospe dez números como saída (LeCun *et al.*, 2015; LIN *et al.*, 2018).

2.3 – Indústria 4.0

A indústria de manufatura desempenha um papel crucial na evolução da sociedade moderna. A Indústria 4.0, que é pioneira em fábricas inteligentes, tem por necessidade usar várias tecnologias avançadas, como análise de big data, inteligência artificial, robótica avançada, impressão 3D e computação em nuvem (CHANG *et al.*, 2016; KALSOOM *et al.*, 2020).

Os usos reais da Inteligência das coisas (rede de objetos físicos tais como veículos, prédios e outros dotados de tecnologia embarcada, sensores e conexão com a rede, capaz de reunir e de transmitir dados) permitiram que os fabricantes adotassem transformações digitais de diferentes perspectivas, como produtividade eficiente, automação, foco no cliente, vantagens competitivas e aprimoramento da cadeia de valor e retornos rápidos (ZANELLA *et al.*, 2014).

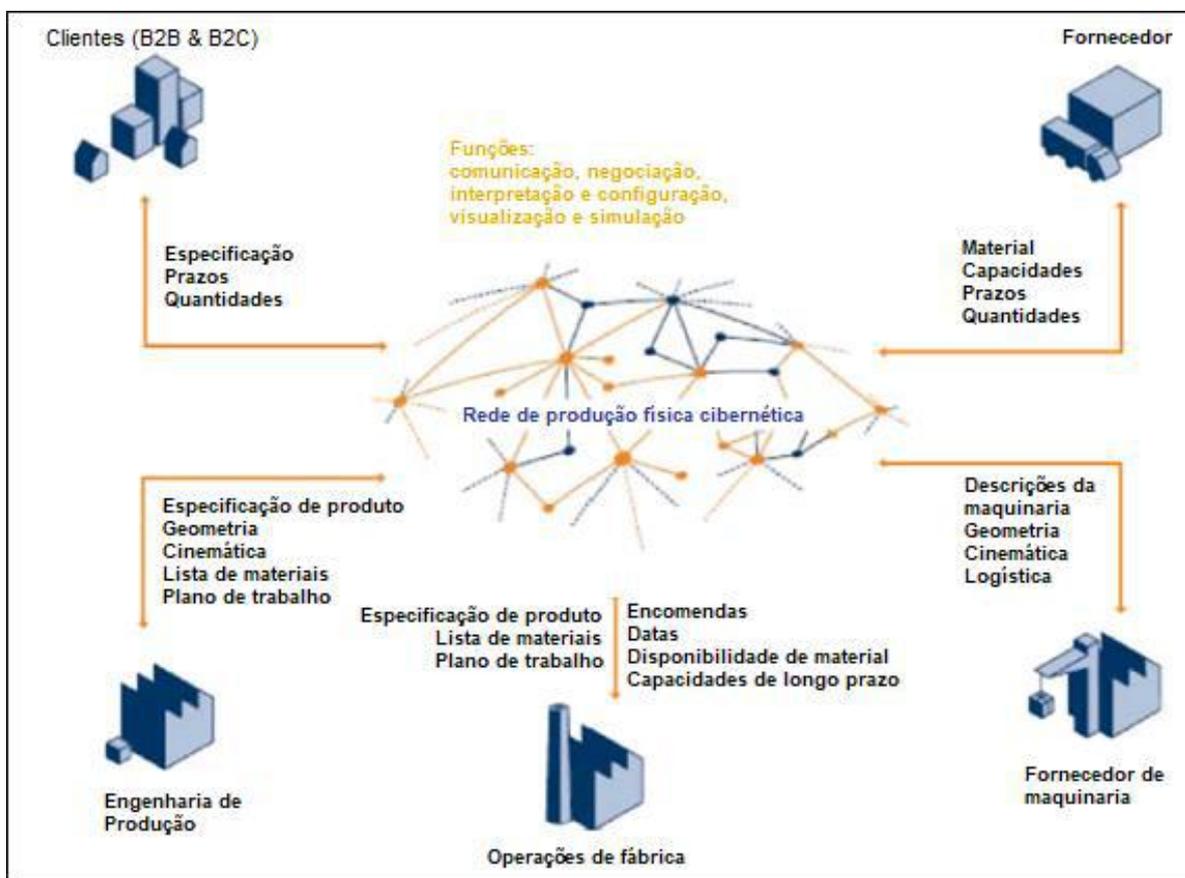
Na tentativa de entender o uso eficiente da Inteligência das coisas na indústria de manufatura, é imperativo reconhecer as diferentes tecnologias, especialmente os sensores que tornam o desempenho das firmas de manufatura eficientes no uso da Indústria 4.0. Ao combinar objetos do cotidiano com dispositivos conectados por meio da Inteligência das coisas, é possível reunir informações, analisá-las e criar uma ação que aprende com os processos. O objetivo central do conceito de Indústria 4.0 é caracterizar processos de manufatura altamente digitalizados, em que o fluxo de informações entre diferentes dispositivos é controlado em um ambiente com intervenção humana muito limitada. Além disso, a arquitetura da Inteligência das coisas deve ser flexível o suficiente para operar diferentes protocolos sem fio e acomodar adições de novas entradas de sensor. Isso também pode ser reconhecido em termos de flexibilidade física, que pode incluir dispositivos vestíveis, como biossensores (CASTELO-BRANCO *et al.*, 2019).

O termo Indústria 4.0 se refere coletivamente a uma ampla gama de conceitos atuais, bem como sua distinção. Os conceitos fundamentais estão listados a seguir e um esquema simplificado pode ser visto na Figura 8:

- **Fábrica inteligente:** a fabricação será totalmente equipada com sensores, atores e sistemas autônomos. Ao usar a "tecnologia inteligente" relacionada a modelos holisticamente digitalizados de produtos e fábricas (fábrica digital) e uma aplicação de várias tecnologias de computação ubíqua, as chamadas "fábricas inteligentes" se desenvolvem, as quais são controladas de forma autônoma (LUCKE *et al.*, 2008; GEISBERGER *et al.*, 2012).
- **Sistemas ciberfísicos:** o nível físico e o digital se fundem. Se isso abrange o nível de produção e também o dos produtos, surgem sistemas cuja representação física e digital não pode mais ser diferenciada de forma razoável. Um exemplo pode ser observado na área de manutenção preventiva: parâmetros de processo (estresse, tempo produtivo etc.) de componentes mecânicos subjacentes a um desgaste (físico) são registrados digitalmente. A condição real do sistema resulta do objeto físico e seus parâmetros de processo digital (LUCKE *et al.*, 2008; GEISBERGER *et al.*, 2012).
- **Auto-organização:** os sistemas de manufatura existentes estão se tornando cada vez mais descentralizados. Isso vem junto com uma decomposição da hierarquia de produção clássica e uma mudança em direção à auto-organização descentralizada (LUCKE *et al.*, 2008; GEISBERGER *et al.*, 2012).
- **Novos sistemas de distribuição e aquisição:** distribuição e aquisição serão cada vez mais individualizadas. Os processos conectados serão tratados por meio de vários canais diferentes (LUCKE *et al.*, 2008; GEISBERGER *et al.*, 2012).
- **Novos sistemas no desenvolvimento de produtos e serviços:** o desenvolvimento de produtos e serviços será individualizado. Nesse contexto, abordagens de inovação aberta e inteligência de produto, bem como memória de produto, são de extrema importância (LUCKE *et al.*, 2008; GEISBERGER *et al.*, 2012).

- **Adaptação às necessidades humanas:** novos sistemas de manufatura devem ser projetados para atender às necessidades humanas em vez do contrário (LUCKE *et al.*, 2008; GEISBERGER *et al.*, 2012).
- **Responsabilidade Social Corporativa:** sustentabilidade e eficiência de recursos estão cada vez mais no foco do projeto de processos de fabricação industrial. Esses fatores são condições estruturais fundamentais para produtos bem sucedidos (LUCKE *et al.*, 2008; GEISBERGER *et al.*, 2012).

Figura 8. Podem-se visualizar as consequências de uma ampla integração de diferentes componentes na cadeia de abastecimento da Indústria 4.0. A rede de produção ciberfísica é particularmente caracterizada por ações autônomas independentes da localização, integração generalizada, vários serviços automatizados e por sua capacidade de reagir ao contexto, especificamente às necessidades e requisitos dos clientes. Entre os diferentes protagonistas, existem múltiplas interações e interdependências informacionais



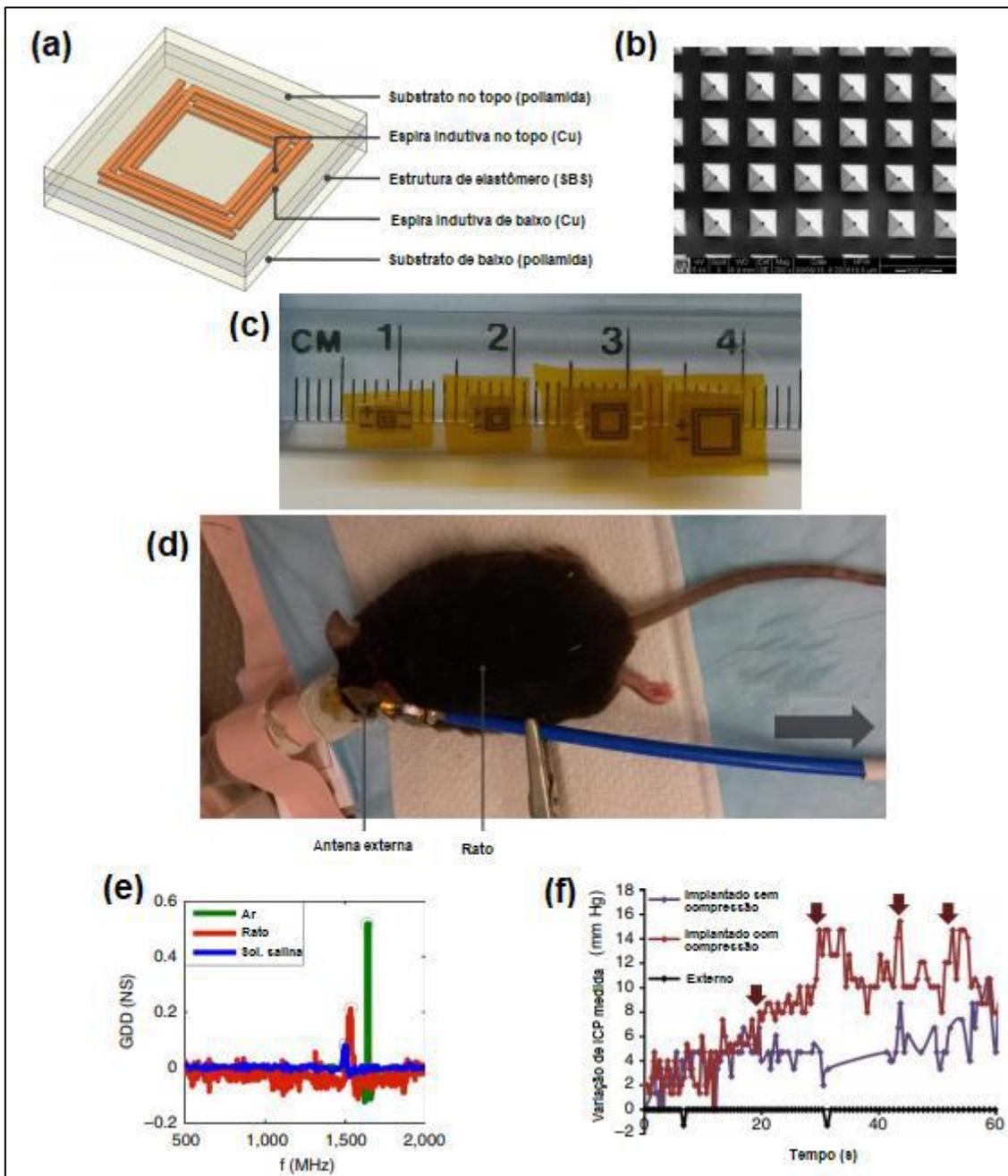
Fonte: Adaptado de (GEISBERGER *et al.*, 2012).

2.4 – Conexão sem fio

Tradicionalmente, a interface de dispositivos eletrônicos com biomateriais sempre envolve a implantação de eletrodos do dispositivo no tecido ou a montagem mecânica de componentes no corpo. As fontes de alimentação rígidas e volumosas a bordo, os circuitos associados e as conexões entre as

sondas de detecção com eletrônicos de processamento de dados aumentam significativamente a massa do dispositivo e impedem o desenvolvimento de pontos de uso e de eletrônicos implantáveis. Além disso, os substratos rígidos proíbem o contato íntimo entre o componente sensor e os tecidos biológicos curvilíneos. A esse respeito, os projetos de dispositivos para minimizar o tamanho da fonte de energia ou construir eletrônicos sem fio são altamente desejados para eletrônicos e sensores biointegrados. Nanomateriais como nanotubos de carbono, grafeno, polímeros condutores e compostos têm sido usados para fabricar sensores de gás e produtos químicos sem fio. Assim como representado na Figura 9, Bao *et al.* (2014) relataram um sistema de detecção de pressão sem fio em tempo real com sensores passivos e flexíveis em escala milimétrica com dimensões de até 1 mm x 1 mm x 0,1 mm para capturar formas de onda de pulso humano sem fio e para monitorar simultaneamente e continuamente a pressão intracraniana (BAO *et al.*, 2014).

Figura 9. (a) Projeto da estrutura do dispositivo sensor ressonante. (b) Fotografia do dielétrico SBS de estrutura piramidal. (c) Fotografia dos dispositivos de 2 voltas com diferentes dimensões. (d) Monitoramento sem fio com sensor implantado em um rato. (e) O pico ressonante do sensor no espectro de distorção de atraso de grupo medido (GDD) sob nenhuma pressão de ar aplicada, solução salina e um rato. (f) Formas de onda de pressão medidas após realizar a compressão abdominal no rato. Um sensor de referência externo também foi usado. As setas indicam quando a compressão foi aplicada



Fonte: (BAO *et al.*, 2014).

O dispositivo sensor era composto de um elemento capacitivo sensível à pressão, denominado elastômero microestruturado de estireno-butadieno-estireno, ensanduichado por duas antenas indutivas de cobre impressas em um substrato de PI para formar um circuito ressonante. Essa estrutura sanduíche exclusiva é usada para minimizar o tamanho do sensor e superar as limitações na frequência de operação das estratégias passivas tradicionais. Uma vez que a pressão é aplicada, a distância entre as camadas espirais é reduzida e a capacitância de acoplamento é aumentada. Além disso, a frequência ressonante também desce para frequências mais baixas sob uma pressão específica. Esse dispositivo pequeno e flexível com design exclusivo e robustez mecânica aprimorada permite a conexão íntima de sensores com

biomateriais. Os conjuntos de sensores sem fio podem capturar continuamente formas de onda de pulso humano *in vivo* com alta sensibilidade e podem obter mapeamento de pressão espacial simultâneo. Essa tecnologia de fabricação possibilitou uma gama de aplicações na detecção contínua e sem fio de vários parâmetros fisiológicos importantes para pesquisa biomédica e saúde humana (BAO *et al.*, 2014).

A atual tecnologia sem fio permite um custo mais baixo para o sistema, além de ter a possibilidade de adicionar mais dispositivos, conforme demandado. As tecnologias de transmissão de dados sem fio mais difundidas no mercado, atualmente, são Bluetooth, Identificação por radiofrequência (RFID), Comunicação de Campo Próximo (NFC), Wi-Fi e Zigbee. A terceira tem um potencial enorme a ser aproveitado pelo baixo custo, de U\$ 0,50, além de possuir boa flexibilidade e tamanho cada vez menor ao longo dos anos (JIN *et al.*, 2020).

2.5 – Nanomateriais dos biossensores

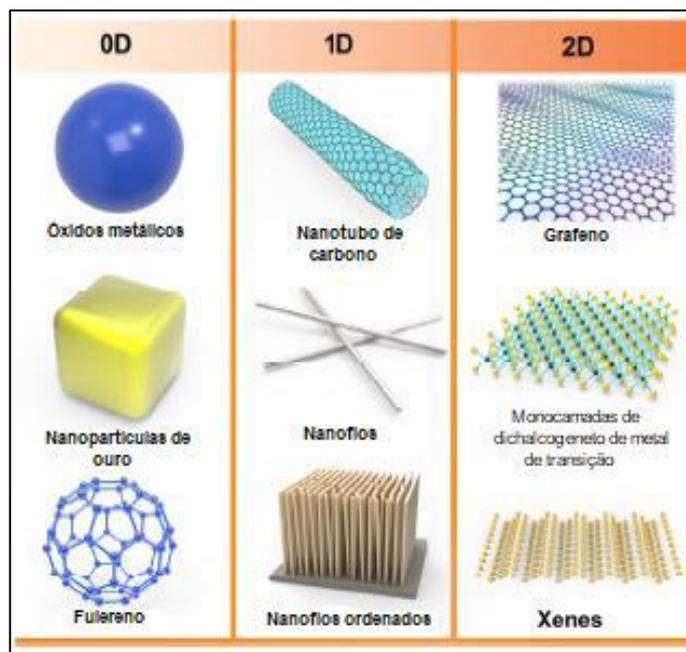
2.5.1 – Materiais para Biossensores flexíveis

O substrato é o suporte mecânico para o material ativo ou o circuito elétrico. O que faz um bom suporte para um biossensor são as seguintes características: ser flexível, dobrável, extensível, transparente e biodegradável. O politereftalato de etileno (PET) e a poliimida (PI) são os substratos mais amplamente usados em biossensores flexíveis, devido à alta capacidade térmica e resistência química. Como material ativo para o biossensor são comumente usados polipirrol (PVA/PPy), polianilina (PANI) e politiofeno (YANG *et al.*, 2017).

Os nanomateriais estão sendo utilizados nos biossensores, por sua flexibilidade e elasticidade, resolvendo assim a incompatibilidade mecânica intrínseca entre dispositivos rígidos e estruturas biológicas curvilíneas. Além disso, outra propriedade que os torna superiores é a grande área superficial, a qual afeta a área efetiva de contato (YANG *et al.*, 2017).

Os nanomateriais podem ser divididos em 4 grupos com diferentes dimensões dentre os dispositivos flexíveis e elásticos. São eles 0D, 1D, 2D e compósitos. Os 3 primeiros estão representados na Figura 10, enquanto o último será apresentado no sub-capítulo 2.5.4 (YANG *et al.*, 2017).

Figura 10. Os 3 grupos de nanomateriais com diferentes dimensões dentre os dispositivos flexíveis e elásticos



Fonte: (YANG *et al.*, 2017).

0D são semi-condutores de óxidos metálicos em sua maioria por sua produção em larga escala e deposição rápida em filmes, sobre áreas abrangentes. TiO_2 , V_2O_5 , WO_3 , ZnO , SnO_2 , In_2O_3 e Ga_2O_3 são exemplos de materiais semi-condutores de óxidos metálicos. Em 2015, Tseng *et al.* (2015) reportaram um biossensor com Transistor de Efeito de Campo (FET) em um filme ultrafino de poli-imida impresso com In_2O_3 . Esse biossensor foi integrado a um olho artificial, que detectava e quantificava a glicose nas lágrimas (TSENG *et al.*, 2015)

1D são fios e tubos de dimensões nano, que podem ser organizados de forma alinhada ou percolados, e servem como componente ativo de dispositivos flexíveis. Além disso, nanomateriais 1D processados em solução podem também ser impressos para formar redes 3D condutoras, que podem ser usadas em biossensores flexíveis independentes. Nanofios de silício (SiNWs) FETs são potencialmente úteis em detectores biomoleculares. Essa tecnologia pode ser usada para melhorar detecção de seletividade e sensibilidade e para controlar as dimensões do dispositivo e o tempo de resposta. Tian *et al.* (2012) projetaram uma arquitetura híbrida inserindo uma rede 3D macroporosa, flexível e autônoma, baseada em SiNW FET nanoeletrônico (nanoES) em material sintético ou biomateriais naturais. Tal como acontece com o tecido natural, estruturas nanoES híbridas com alta biocompatibilidade podem ser usadas para a cultura 3D de células neuronais, cardiomiócitos e células miócitos. Mais importante ainda, o SiNW nanoES nas estruturas de nanoES/cardiomiócitos podem ser usados para monitorar a atividade elétrica local dos cardiomiócitos em tempo real (TIAN *et al.*, 2012).

2D são sólidos cristalinos em camadas de nanofolhas de átomos finos. Essas nanofolhas interagem entre si por meio de ligações de van der Waals. A maioria dos materiais comumente usados para a construção de materiais

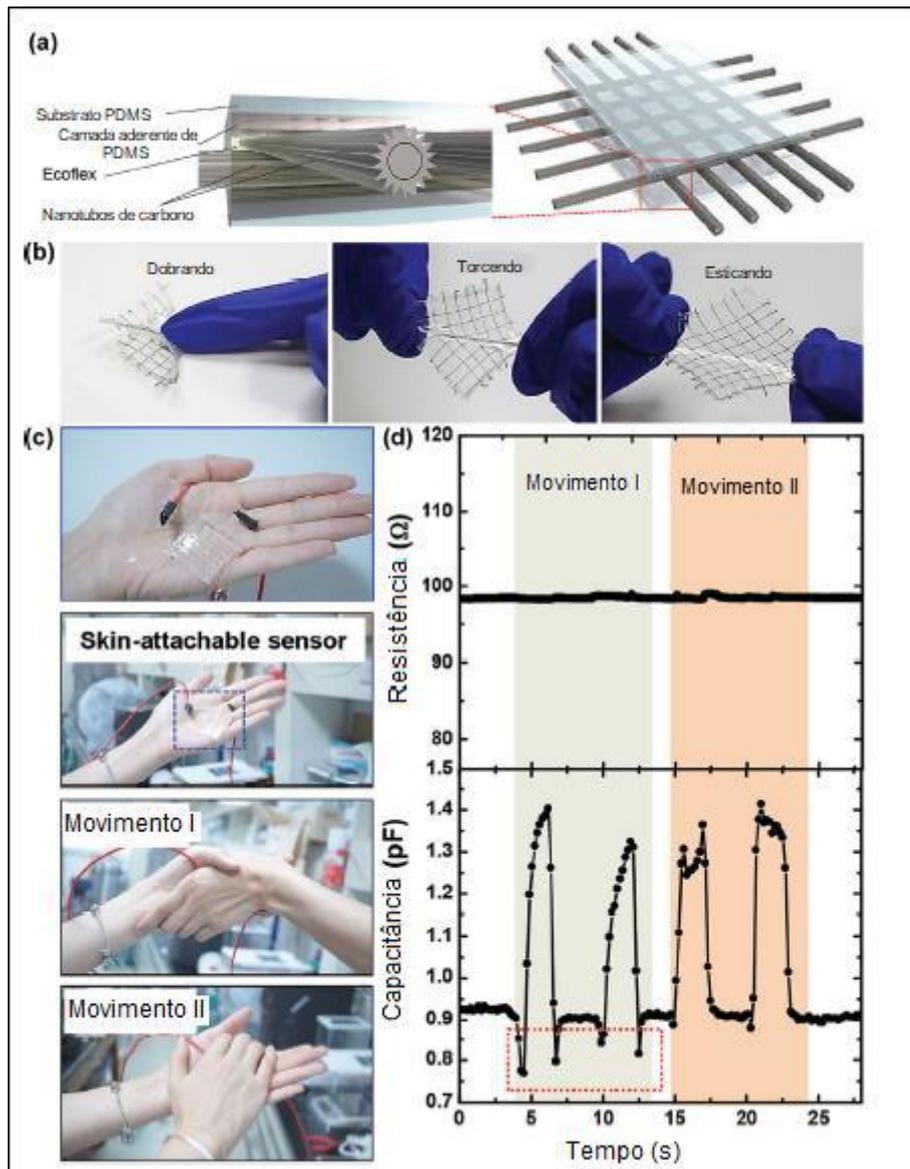
flexíveis para biossensores são grafeno e monocamadas de dichalcogeneto de metal de transição (TMDs) (JELONG *et al.*, 2015).

O grafeno atraiu atenção considerável devido a sua notável propriedade elétrica, propriedades ópticas, mecânicas, térmicas e de biocompatibilidade. Ele possui excelentes propriedades físicas, incluindo alta capacidade e mobilidade, uma forma ultrafina, um efeito de campo ambipolar, e condutância altamente sintonizável. É, portanto, muito empregado em ciência e tecnologia. O grafeno compreende uma estrutura em favo de mel 2D de espessura de um átomo de carbono. Possui excepcional resistência mecânica e flexibilidade, o que o torna muito útil para dispositivos eletrônicos. As propriedades do grafeno podem ser alteradas por dopagem química ou funcionalização com moléculas receptoras e, portanto, ele é adequado para sensores nanoeletrônicos flexíveis de alto desempenho. A combinação de um substrato PET e grafeno facilita o desenvolvimento de biossensores baseados em grafeno. Biossensores à base de grafeno flexível têm sido usados para detectar uma variedade de indicadores biológicos, incluindo DNA, proteínas, moléculas orgânicas, células, o gás liberado de biosistemas e níveis de pH (KOGA *et al.*, 2015)

2.5.2 – Grafeno

As propriedades do grafeno podem ser ajustadas por dopagem química ou funcionalização com moléculas receptoras e, portanto, é adequado para sensores nanoeletrônicos flexíveis de alto desempenho. Essa tecnologia é apresentada na Figura 11, com uma visão em computação gráfica, fotos do produto e resultados da aplicação de corrente em um dispositivo de grafeno (LEE *et al.*, 2012).

Figura 11. (a) Vista esquemática das camadas ativas da pele do sensor à base de micro-fios de nanotubo de carbono; (b) Fotografias do dispositivo totalmente baseado em carbono sob deformações de dobramento, torção e alongamento; (c) Fotografias do sensor acoplável à pele incorporado na palma da mão com diferentes movimentos; e (d) Variação da resistência e capacitância do micro-fio de nanotubo de carbono sob movimentos

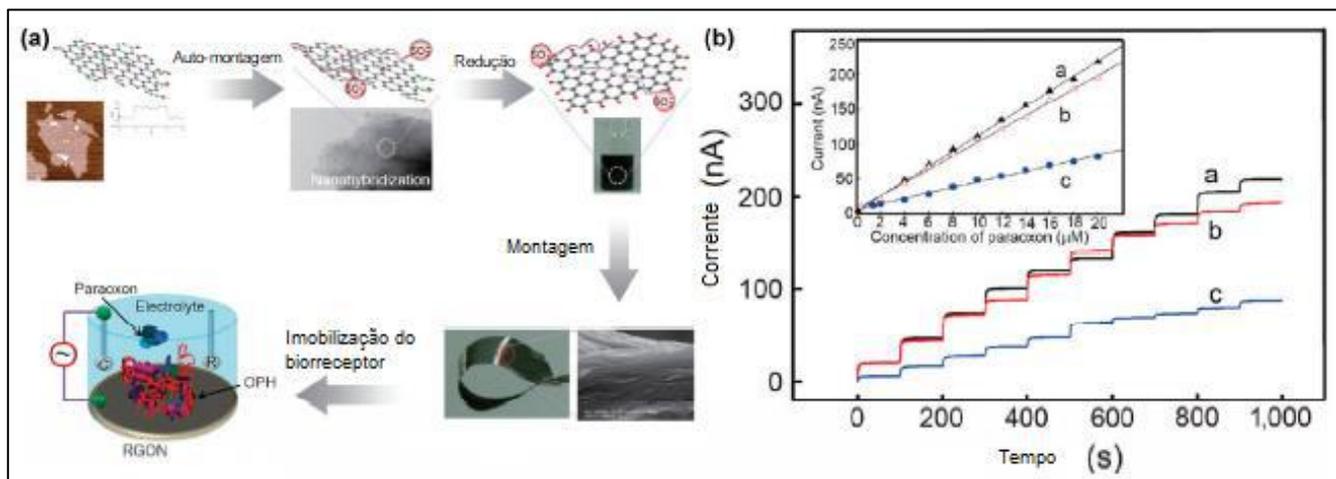


Fonte: (KIM *et al.*, 2015).

Os biossensores baseados em óxido de grafeno reduzido (RGO) têm as vantagens da simplicidade da estrutura do dispositivo e da detecção sem rótulo. É importante ressaltar que tais dispositivos podem ser produzidos em grande escala porque são simples e fáceis de fabricar. Como mostra a Figura 12, Hong *et al.* (2010) prepararam filmes híbridos eletroquímicos independentes e flexíveis RGO/nafion (RGON) para detecção de organofosforados. Eles relataram que uma plataforma de biossensor eletroquímico usando tal filme tinha alta condutividade, baixa resistência interfacial, um limite de detecção de $1,37 \times 10^{-7}$ M e um rápido tempo de resposta <3 s (HONG *et al.*, 2010).

Figura 12. (a) Ilustração esquemática do procedimento usado para projetar híbridos RGON e seu uso em biossensores eletroquímicos; (b) Respostas amperométricas com respeito a incrementos de $2 \mu\text{M}$ de paraoxon. aeb: RGON

modificado por organofosforado hidrolase (OPH) antes e após 100 ciclos de flexão

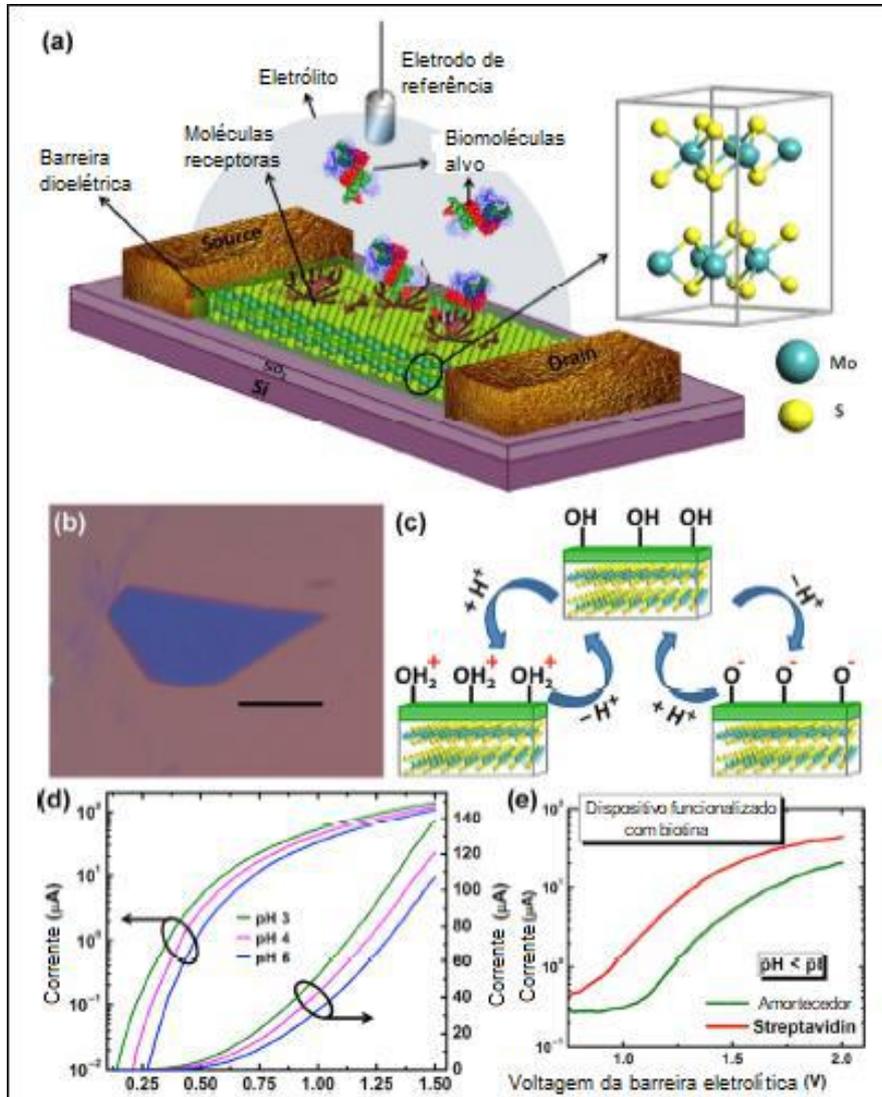


Fonte: (HONG *et al.*, 2010).

2.5.3 – Dialcogenetos de metais de transição

A falta de um gap de energia no grafeno devido ao seu desempenho semimetálico intrínseco limita sua aplicabilidade em circuitos lógicos e biossensores. Os TMDs oferecem um grande intervalo de banda acima de 1 eV e têm uma relação liga/desliga que excede sete ordens de magnitude. Um desempenho mecânico superior decorrente de uma estrutura de camadas empilhadas semelhante a do grafeno e um arranjo plano de átomos covalentemente ligados tornam os TMDs muito úteis para biossensores flexíveis. Além disso, os nanomateriais 2D são altamente promissores para processamento e fabricação de dispositivos integrados em grande escala devido às suas excelentes propriedades eletrostáticas e estruturas planas. Sarkar *et al.* (2014) relataram um método para a fabricação de sensores de pH e proteína do tipo FET baseados em MoS₂ com alta sensibilidade. O método de esfoliação mecânica produz MoS₂ com superfícies puras que são livres de ligações pendentes fora do plano. Essa estrutura suave reduz a dispersão da superfície e armadilhas de interface. Portanto, o MoS₂ FET tem alta sensibilidade à mudança de pH (713 mV/pH) e é altamente sensível a proteínas (196 mV/100 fM) em comparação com dispositivos baseados em grafeno. Cálculos teóricos indicam que os biossensores baseados em MoS₂ podem atingir os limites de escala finais, mantendo a alta sensibilidade. Nanofolhas ultrafinas de MoS₂ são altamente transparentes, flexíveis e mecanicamente fortes. Os TMDs 2D podem ser usados em biossensores vestíveis e implantáveis, fazendo a interface do nanomaterial com substratos flexíveis. No entanto, a aplicação prática de TMDs 2D em biossensores flexíveis é problemática porque as altas temperaturas envolvidas em sua fabricação podem levar à decomposição dos substratos. Além disso, a mobilidade do portador em substratos flexíveis é menor do que em substratos de Si. Esse estudo é esquematizado na Figura 13 (SARKAR *et al.*, 2014).

Figura 13. (a) Diagrama esquemático do biossensor FET baseado em MoS₂; (b) Imagem óptica de um floco de MoS₂. Barra de escala, 10 μm; (c) Ilustração do princípio de detecção de pH; (d) Drenagem da corrente em função da tensão da porta para três valores diferentes de pH; e (e) Biossensor MoS₂ FET funcionalizado com biotina para detecção de estreptavidina em solução



Fonte: (SARKAR *et al.*, 2014).

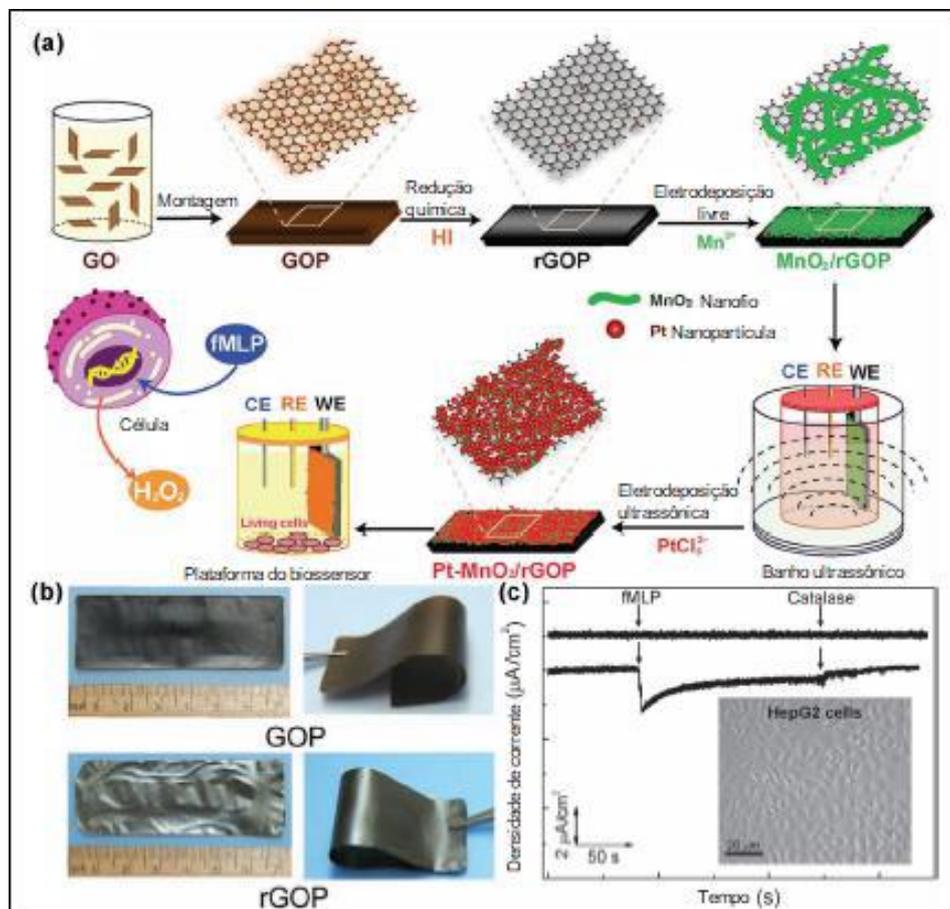
2.5.4 – Compósitos

A formação de nanoestruturas híbridas pode compensar as deficiências de um único material. Por exemplo, os filmes híbridos de nanofio de grafeno/prata não apenas superam as limitações das redes de percolação de nanofio, diminuindo seus tamanhos de padrão, a fraqueza do nanofio contra quebra elétrica e a oxidação química, mas também diminuem a resistência relativamente alta da folha de grafeno. Em dispositivos de detecção de fluidos, o grafeno puro tem limitações estruturais, como falta de confiabilidade estrutural, áreas ativas irregulares, má adesão dos módulos fluídicos e baixas sensibilidade e seletividade. Portanto, novas tecnologias para híbridos avançados à base de grafeno são necessárias para a fabricação de eletrônicos flexíveis de alto

desempenho. Pesquisadores relataram um novo biossensor FET baseado em nanopartículas encapsuladas em RGO para a detecção seletiva e sensível de biomarcadores-chave de câncer de mama. Essas nanoestruturas de grafeno 2D ou 3D bem organizadas com altas proporções de superfície para volume podem gerar superfícies elétricas 3D, melhorando os limites de detecção e facilitando a detecção altamente reproduzível de biomarcadores importantes (MYUNG *et al.*, 2011).

A combinação de grafeno e nanopartículas fornece áreas ativas ampliadas que interagem com analitos e têm uma geometria de detecção estável. Duan *et al.* (2012) fabricaram um novo tipo de sensor eletroquímico flexível, como pode ser visto na figura 14, depositando nanopartículas de Pt de alta densidade em redes de nanofios de MnO₂ que transportam RGO. Nesse sistema bem organizado, o RGO serve como suporte mecânico e fornece alta condutividade elétrica. As redes de MnO₂ têm uma área de superfície alta e as nanopartículas de Pt têm uma atividade catalítica superior. Conseqüentemente, o dispositivo demonstrou sensibilidade e seletividade significativamente melhoradas quando foi usado para a detecção não enzimática de H₂O₂ secretado por células vivas (DUAN *et al.*, 2012).

Figura 14. (a) Fabricação de um sistema biossensor com eletrodos baseados em papel. (b) Fotografias ópticas do artigo GO e RGO. (c) Respostas amperométricas do eletrodo de papel Pt-MnO₂/RGO com a adição de fMLP e catalase na ausência (superior) e presença (inferior) de células HepG2. Detalhe, imagem microscópica de células HepG2



Fonte: (DUAN *et al.*, 2012).

Cientistas construíram FET flexíveis de HIV com liberação de íons líquidos usando nano-biohíbridos de micropadrão de grafeno em grande escala com matrizes de nanopartículas de polipirrol carboxiladas compactadas (cPPyNP). Micropadrões de grafeno controláveis por tamanho facilitam a produção precisa e confiável de sistemas fluídicos. Devido ao efeito sinérgico do grafeno e do polímero condutor, um imunossensor de HIV nano-biohíbrido exibe um limite de detecção sem precedentes baixo, de 1 pM. Além disso, o sensor nano-biohíbrido também tem excelente durabilidade e flexibilidade mecânica (JANG *et al.*, 2013).

2.6 – Biossensor e a COVID-19

Agora que as tecnologias-base do produto final foram apresentadas, será analisado o tema objeto final deste trabalho, que é a integração entre essas ciências. Para iniciar será apresentada uma revisão bibliográfica sobre a Indústria 4.0 e como pode ser utilizada no combate do vírus e, em seguida, uma técnica recente, que foi projetada e construída para o combate à pandemia do Covid-19 por Seo *et al.* (2020).

As tecnologias da indústria 4.0 detectam os sintomas do COVID-19, ajudam a evitar qualquer confusão em relação a essa doença e também podem prever as chances de adquirir a doença (JAVAID *et al.*, 2020; GARGALO *et al.*, 2020).

A vigilância por vídeo baseada em IA tem alta capacidade de reduzir a carga de trabalho de médicos e gerentes de hospitais durante esta crise. Isso é útil para observar as atividades do paciente afetado por esse vírus. As tecnologias da Indústria 4.0 melhoram a eficiência de trabalho de um profissional de saúde. Muitas informações incorretas sobre o COVID-19 são enviadas para massas por meio de várias plataformas tecnológicas, portanto, há um requisito para identificar informações incorretas e, em seguida, fornecer informações exatas. As tecnologias digitais da indústria 4.0 mostram capacidades superiores para detectar a desinformação (JAVAID *et al.*, 2020; GARGALO *et al.*, 2020).

Um dos problemas agudos enfrentados durante a pandemia de COVID-19 é a falta de um teste rápido para detectar SARS CoV-2, o vírus que causa a doença. As nações que instituíram testes generalizados se saíram melhor na atual pandemia. Eles foram capazes de identificar aqueles indivíduos que foram infectados com o vírus e de rastrear seus contatos próximos para quarentena. É necessário um teste produzido em massa e barato para uma triagem rápida. O teste convencional para o vírus é o teste de reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (ou RT-PCR). Isso envolve o trabalho de preparação em laboratório para isolar o RNA viral, fazer uma cópia do DNA do RNA e, em seguida, fazer várias cópias do DNA usando a reação em cadeia da polimerase. A partir de coleta de amostra até o resultado, o teste geralmente leva de algumas horas a alguns dias (SEO *et al.*, 2020).

Um grupo de cientistas da República da Coreia criou um biossensor para SARS-CoV-2. Eles projetaram um dispositivo que detectaria a proteína pontiaguda que é exibida na parte externa da partícula do vírus. O campo de

grafeno transistor de efeito (ou GFET) foi derivatizado com anticorpos para a proteína pontiaguda. Essa descoberta é o casamento de várias disciplinas, incluindo eletrônica, nanofabricação, química e virologia para atender a uma necessidade médica urgente (SEO *et al.*, 2020).

A equipe aproveitou as notáveis propriedades eletrônicas do grafeno. Os elétrons livremente móveis nas ligações pi conjugadas tornam o material um ótimo condutor. Para construir um transistor baseado em grafeno, a equipe usou nanofabricação. Eles usaram um método de transferência úmida para depositar grafeno em um dióxido de silício como substrato. Canais foram formados na camada de grafeno usando fotolitografia e gravação iônica reativa, formando padrões ordenados de grafeno no substrato. Em seguida, os eletrodos de metal foram adicionados usando um método de deposição e decolagem de filme fino. Dessa forma, o grafeno faz a ponte entre os eletrodos fonte e dreno. Cada transistor mede 100 por 100 microns. Nesse ponto, o grafeno estava pronto para ser derivatizado para fazer um sensor de COVID-19 (SEO *et al.*, 2020).

O grafeno estava encharcado com uma solução PBASE. PBASE é um ligante que contém um grupo pireno que não covalentemente anexa ao grafeno por meio de empilhamento. Na outra extremidade está um éster ativado que reage com aminas. Em seguida, eles adicionaram o anticorpo de proteína pontiaguda SARS-CoV-2 que reagiu com o ligante para formar uma ligação química. Depois que o grafeno foi derivatizado com anticorpo, eles puderam testar a sensibilidade de seu dispositivo (SEO *et al.*, 2020).

Seu projeto usou uma gota de água protegida com um eletrodo como porta do transistor (um FET fechado de solução aquosa). Agora, se uma tensão for aplicada na fonte e eletrodos de drenagem, um fluxo de corrente por meio da camada de grafeno pode ser medido como uma função da tensão da porta. Em seguida, eles testaram se seu transistor responderia à proteína pontiaguda ligada aos anticorpos com alta afinidade. Esse evento altera a distribuição de carga nas imediações da camada de grafeno, alterando assim sua condutividade elétrica. A mudança na condutividade altera a quantidade de corrente que pode fluir entre os eletrodos da fonte e do dreno. Eles estabeleceram que seu dispositivo poderia detectar a proteína pontiaguda em 1 femtograma por mililitro, uma alta sensibilidade (SEO *et al.*, 2020).

Em seguida, eles testaram a resposta a uma proteína pontiaguda distinta do vírus MERS. Eles descobriram que seu sensor não tinha resposta para essa proteína pontiaguda, estabelecendo que seu sensor GFET era específico para COVID-19. Eles, então, estabeleceram que o sensor poderia detectar o vírus inteiro. Seu sensor GFET detectou concentrações tão baixas quanto 16 PFU por mililitro. Um PFU é uma unidade que define o número de partículas de vírus. Eles também mostraram que a adição de maiores concentrações de vírus deu um aumento linear na resposta (SEO *et al.*, 2020).

Para completar, eles pegaram um cotonete com a amostra de um paciente infectado pela COVID-19 e demonstraram que seu dispositivo pode detectar o vírus, mesmo se diluído 100.000 vezes. Quanto maior a concentração de vírus na amostra, maior o sinal visto em seu biossensor. Eles realizaram o experimento de controle negativo também: uma amostra do nariz de um animal saudável, não infectado, não respondeu. Este experimento crítico demonstrou

a prova de conceito de que o dispositivo pode ser usado para distinguir entre pessoas saudáveis e infectadas (SEO *et al.*, 2020).

Essa equipe de pesquisa projetou e construiu o primeiro biossensor COVID-19 baseado em uma tecnologia GFET. Eles demonstraram que seu dispositivo é rápido, seletivo e altamente sensível. Além disso, eles podem detectar vírus diretamente de amostras de nariz de pacientes sem demora no laboratório. O dispositivo ainda não foi aprovado pelas agências reguladoras para diagnóstico em pessoas. Uma série de estudos de validação que estabelecem a estabilidade do teste deverá ser realizada primeiro (SEO *et al.*, 2020).

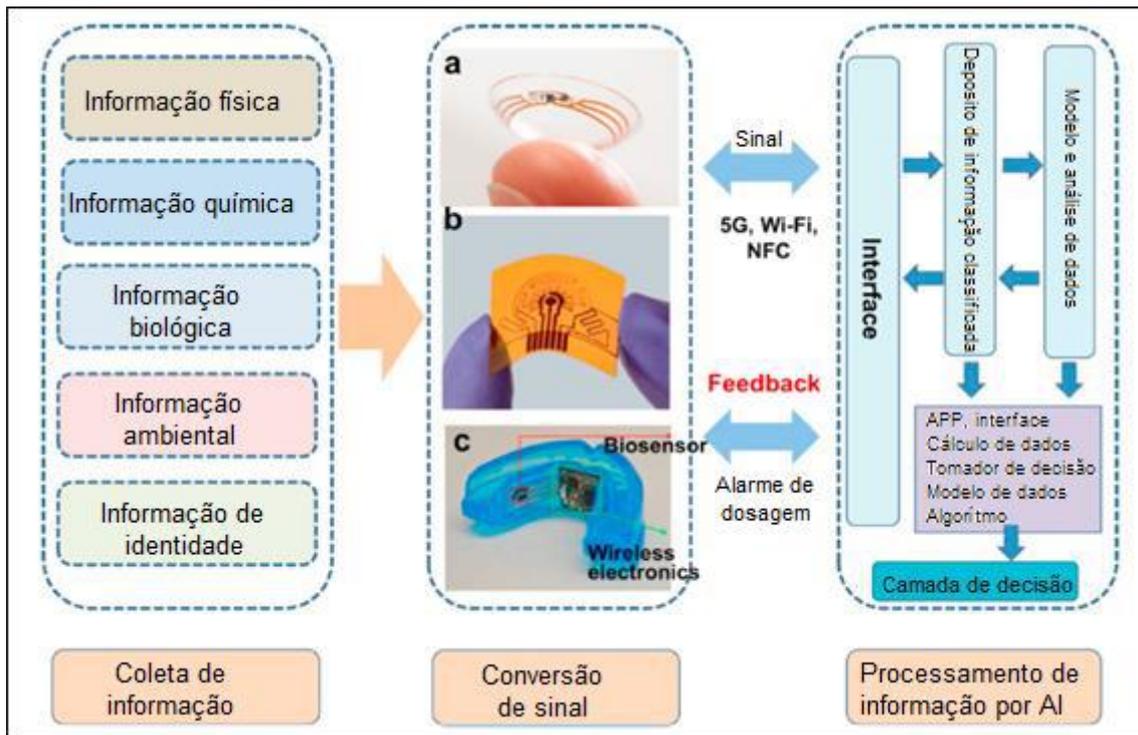
2.7 – Biossensores-IA

A importância dos sensores não se limita aos processos industriais, mas na verdade está influenciando fortemente todas as megatendências atuais, como cidades inteligentes ou mobilidade inteligente. Os melhores exemplos de plataformas de sensores altamente integrados são os *smartphones* que integram, simultaneamente, alguns sensores diferentes e fazem uso intensivo de avaliação de sinal multissensorial para navegação que depende de acelerômetros, giroscópios, magnetômetros e sensores de pressão. Ao mesmo tempo, esses sensores também são usados para outros serviços, como monitoramento do clima, orientação da tela e contagem de passos. Em analogia à indústria 4.0, o termo sensor 4.0 foi criado por Peter Krause, o presidente da Associação de Sensores e Tecnologia de Medição, Alemanha (HELWIG *et al.*, 2018).

A evolução tanto da inteligência artificial quanto dos biossensores permitiu que se chegasse a um funcionamento conjunto dos dois. Esse novo produto, biossensores-IA ou sensor 4.0, é composto de três elementos. São eles a coleta de informações, a conversão de sinal e o processamento pela IA. A Figura 15 estrutura visualmente esse produto (JIN *et al.*, 2020).

A coleta de informações é feita por um biossensor que continuamente monitora o corpo estudado por meio de um meio físico, químico, biológico, ambiente ou de identidade. A conversão de sinal é feita de modo que a informação coletada seja transferida para o terceiro elemento por meio de um sinal elétrico. O processamento pela IA envolve a interface, classificação de dados, modelo, análise e, por fim, sua tomada de decisão (JIN *et al.*, 2020).

Figura 15. Arquitetura básica de redes de biossensores AI (AIBN): (a) O sensor de lentes de contato do Google e Novartis; (b) Um lab-on-skin flexível; (c) Biossensor de proteção bucal integrado com wireless



Fonte: (JIN *et al.*, 2020).

Pensando sobre a área de doenças infecciosas, elas desproporcionalmente irão afetar países de baixa renda. O HIV / AIDS e malária, todas são doenças extremamente importantes, como o Ebola, e têm um efeito devastador nesses países. Uma das coisas que podem ser feitas para realmente ajudar com esses casos é chegar a diagnósticos que podem ser mais simples, mais baratos, eficazes e globalmente acessíveis. Isso pode realmente ajudar a democratizar o acesso à saúde (VANDORMAEL *et al.*, 2018).

Muitos povos atualmente têm acesso a um *smartphone*. Eles são usados para pesquisas na web e aplicativos de mídia social, mas também têm aplicativos importantes que podem ser usados conectados a testes de laboratório e como diagnósticos (BISSONNETTE *et al.*, 2017).

Esse tipo de telefones celulares é uma das maneiras que podem ajudar na democratização do acesso à saúde. Em todo o planeta, 5,1 bilhões de pessoas usam algum tipo de aparelho celular. O dado está no relatório a Economia Móvel 2019, da GSMA, empresa de análise que edita anualmente uma publicação reunindo informações sobre essa tecnologia e o ecossistema móvel no planeta (BISSONNETTE *et al.*, 2017).

Surge então uma oportunidade de ajudar na capacitação das pessoas e conectá-las em todo o mundo, além de ajudar na detecção precoce de doenças. Analisando o mercado de telefones inteligentes, mesmo em lugares como a África Subsaariana, a aceitação está aumentando (KOZEL *et al.*, 2017).

O diagnóstico e o monitoramento da doença são fundamentais para o manejo clínico. O controle de doenças infecciosas representa um desafio único, porque as infecções podem ser transmitidas a outras pessoas e, portanto, requerem um foco na detecção e tratamento precoce, vigilância e controle. Ferramentas

de diagnóstico e monitoramento devem, portanto, ser integradas com vigilância eficaz e medidas de controle para limitar a disseminação de infecções (KOZEL *et al.*, 2017).

O risco global de infecções resistentes a antimicrobianos é potencialmente catastrófico, exigindo diagnósticos aprimorados para orientar a terapia antimicrobiana. Os diagnósticos conectados que podem detectar simultaneamente um patógeno e identificar a sensibilidade e resistência aos antimicrobianos podem permitir a seleção de terapias apropriadas enquanto informa os dados necessários aos centros de vigilância (MABEY *et al.*, 2004).

Fazer diagnósticos fora das instalações de saúde formais e vincular o resultado dos testes às vias de cuidados clínicos e preventivos que podem ser prestados na comunidade poderia resultar em cuidados de saúde mais econômicos e fáceis de usar. Em princípio, essas intervenções aumentarão o acesso do paciente à medicina de precisão e, em ambientes ricos em recursos, os sistemas de saúde conectados estão começando a ser usados para estratificar pacientes individuais em programas de tratamento remoto e monitoramento de resposta (MABEY *et al.*, 2004).

As árvores de decisão baseadas em telefone podem ajudar os usuários menos treinados na tomada de decisões e podem ser úteis no diagnóstico, monitoramento ou para coleta de dados de forma mais geral. Além disso, na vigilância de doenças, há uma necessidade urgente de detectar e intervir mais rapidamente em epidemias emergentes (por exemplo, Ebola, Zika ou a mais comentada do momento, COVID-19), bem como de aumentar a vigilância sentinela para as existentes (DRAIN *et al.*, 2014).

O uso de aplicativos de diagnóstico e relato de sintomas conectados, combinados com a coleta eletrônica padronizada de dados epidemiológicos e clínicos, têm grande potencial para aumentar a eficiência e a velocidade do gerenciamento de infecções epidêmicas e endêmicas, incluindo o gerenciamento de contatos quando apropriado. O relatório em tempo real dos resultados dos testes de diagnóstico pode permitir essa vigilância por meio do mapeamento geoespacial de infecções, de resultados de testes geomarcados ou rede social e análise de pesquisa na internet, fornecendo novas ferramentas para assimilação no controle de surtos (MABEY *et al.*, 2004).

Sensores externos podem ser projetados em torno de qualquer biossensor adequado ou sistema de transdução de sinal e conectados para compartilhar dados por meio de redes móveis. É importante ressaltar que isso pode evitar o problema de interoperabilidade entre telefones e sistemas operacionais diferentes e reduz a heterogeneidade de dispositivos ou componentes, o que poderia dificultar a aprovação pelos reguladores. Por exemplo, fotodiodos dedicados ou chips CMOS embutidos em um dispositivo externo junto com uma fonte de excitação definida podem produzir ambientes de luz controlada para microscopia e detecção (NAYAK *et al.*, 2017).

Uma vez que esses sensores externos são integrados em um dispositivo, eles devem, então, transferir os dados gerados. Muitos fabricantes começaram a integrar a conectividade com a internet diretamente em seus equipamentos de diagnóstico baseados em laboratório, dando aos usuários acesso mais rápido aos resultados e integração fácil aos sistemas de gerenciamento de informações do laboratório. À medida que esses instrumentos conectados

diminuem de tamanho, tais dispositivos estão cada vez mais sendo implantados no local de atendimento ou em locais próximos a eles e foram implantados em resposta à recente epidemia de Ebola (BRANGEL *et al.*, 2018).

Para sistemas mais portáteis, outros sensores também podem ser usados. Biossensores que incorporam transdução eletroquímica são eminentemente adequados para interpretação e conexão digital e muitos biossensores eletroquímicos conectados foram desenvolvidos. Tais sensores podem oferecer métodos de aquisição de amostra menos invasivos, com alguns incorporados em sensores vestíveis mantidos perto da pele ou usados para analisar compostos orgânicos voláteis na respiração de um paciente. Outros métodos de transdução de sinal, incluindo micro-cantilevers e detecção de onda acústica de superfície, oferecem o potencial de testes ultrarrápidos em dez segundos (ATASHBAR *et al.*, 2017).

O advento do sequenciamento baseado em nanoporos permitiu que dispositivos que podem sequenciar DNA fossem miniaturizados para o tamanho de um pendrive, oferecendo a possibilidade de um perfil completo da doença genômica em um dispositivo portátil. No entanto, essa tecnologia ainda é limitada para uso como um ponto de diagnóstico de atendimento, pois há a necessidade de realizar preparações de amostra em várias etapas inadequadas para o usuário não treinado. Esse problema é comum a todos os diagnósticos conectados, mas é especialmente grave para as grandes quantidades de dados genômicos gerados por dispositivos de sequenciamento (CLARKE *et al.*, 2009).

A análise automatizada de resultados tem o potencial de reduzir erros de usuários treinados e não treinados ao interpretar, registrar e transmitir resultados de testes de diagnóstico. Existem vários métodos para automatizar a interpretação visual das imagens e sua adequação depende do tipo de dados capturados, bem como dos recursos disponíveis em um determinado ambiente (GINSBURG, 2014).

Os métodos baseados em nuvem são mais apropriados para análises mais caras do ponto de vista computacional, como imagem de alta resolução ou dados de vídeo, em ambientes em que há conectividade suficiente. Onde a conectividade é baixa, a extração de recursos no telefone, que reduz o tamanho das imagens antes de sua transmissão, e a interpretação baseada em nuvem podem atenuar esse problema. Os sistemas baseados em nuvem permitem conectividade com bancos de dados e permitem que algoritmos sejam atualizados centralmente. Eles também removem a carga de processamento dos dispositivos móveis, aumentando a gama de dispositivos compatíveis. Foram desenvolvidos sistemas que permitem a análise automatizada de testes de diagnóstico rápido de HIV usando o Google Glass, que pode enviar dados de imagem a um servidor remoto. Nesse caso, um algoritmo de *machine learning* classificou qualitativamente o teste de diagnóstico rápido antes que o resultado fosse enviado de volta e exibido ao usuário (ALCANTARA *et al.*, 2017).

A análise no telefone é mais apropriada em que uma forma menos complexa é necessária ou em configurações remotas com conectividade de rede móvel e largura de banda limitadas. A análise de imagem e vídeo no telefone tem sido usada para detectar os produtos fluorescentes da amplificação do ácido

nucleico microfluídico e na contagem de células e parasitas. Isso pode reduzir a quantidade de dados que precisam ser transmitidos e pode ajudar na transmissão assíncrona, em que os resultados são armazenados no telefone e carregados uma vez dentro do alcance das redes móveis. O armazenamento no telefone, no entanto, apresenta seus próprios riscos de segurança, como perda ou mau funcionamento do dispositivo. A análise no telefone é ainda mais habilitada pela capacidade crescente do hardware de processamento móvel. A introdução de unidades de processamento neuronal dedicadas e estruturas de *software* para aprendizado de máquina no telefone permitem uma classificação de imagem cada vez mais eficiente e pode melhorar a inferência automatizada ao usar equipamentos defeituosos ou em condições de pouca iluminação (WOOD *et al.*, 2019).

2.8 – Expectativa para os próximos anos

2.8.1 – No âmbito da medicina

A convergência de diagnósticos de doenças infecciosas com conectividade baseada em telefones móveis oferece oportunidades para fornecer tecnologias potencialmente disruptivas para impulsionar o desenvolvimento de sistemas de saúde. Isso deve aumentar o acesso a testes, diagnóstico e tratamento de doenças infecciosas, melhorando a detecção de surtos, a vigilância de doenças e orientando uma resposta precisa da saúde pública. Com essas tecnologias, o potencial de participação pública é considerável, seja por meio do envolvimento na detecção de surtos por meio de iniciativas coletivas ou por meio de mensagens de prevenção direcionadas para que indivíduos e comunidades possam acessar caminhos de atendimento digital para um sistema integrado de saúde pública e clínica de detecção, cuidado e controle de doenças (WOOD *et al.*, 2019; ALCANTARA *et al.*, 2017).

Para realizar esses benefícios, o desenvolvimento de diagnósticos conectados deve ser realizado com uma compreensão do contexto, no qual eles devem ser usados, para que dados sejam alimentados adequadamente em seus sistemas de saúde móvel associados, pelos usuários. Os aplicativos introduzidos em um ambiente rico em recursos podem ser diferentes e precisam de um ecossistema técnico circundante diferente daqueles a serem usados em um ambiente com recursos limitados. A demanda do consumidor em ambientes ricos em recursos pode impulsionar o desenvolvimento comercial desses dispositivos a curto prazo, mas eles têm o potencial de transformar o atendimento em todos os ambientes econômicos, se adaptados adequadamente às necessidades locais. Para fazer isso, o investimento deve ser direcionado para o desenvolvimento de dispositivos e sistemas adequados em todos os ambientes socioeconômicos e abordar a inclusão digital (WOOD *et al.*, 2019; ALCANTARA *et al.*, 2017).

Além disso, se quisermos aproveitar a promessa de intervenções de saúde móvel que usam um diagnóstico conectado, a intervenção deve ser projetada com um enfoque centrado no paciente que melhora o acesso e a intervenção precoce, ao mesmo tempo em que reduz a carga de tempo e recursos do paciente. Isso deve ser alcançado garantindo que os sistemas de saúde sobrecarregados se beneficiem, promovendo cuidados mais eficazes e

eficientes e respostas de saúde pública vinculadas (WOOD *et al.*, 2019; NAYAK *et al.*, 2017).

O autoteste automatizado ou assistido por dispositivos móveis com ligação eficiente e conectada ao atendimento é uma meta a ser atingida. No entanto, ele ainda não foi totalmente integrado e implantado, nem sua eficácia foi avaliada em escala. Para que isso ocorra, a regulamentação e a governança de dispositivos, intervenções e aplicativos devem abordar os desafios de teste, acesso digital, segurança de dados e governança clínica. Sem isso, a adoção institucional e do usuário e a confiança do público serão limitadas pela falta de confiabilidade. É provável que o futuro dos diagnósticos seja cada vez mais digital e conectado, acelerando as mudanças na forma como os cuidados de saúde são prestados (WOOD *et al.*, 2019; NAYAK *et al.*, 2017).

2.8.2 – No âmbito dos materiais

Apesar das excelentes propriedades do material nanoestruturado para bioeletrônicos avançados e dispositivos integrados, é prudente fornecer uma discussão abrangente sobre os desafios que a eletrônica flexível enfrentou. Em termos de síntese de materiais, a exploração de uma abordagem em larga escala e altamente eficiente para nanomateriais padronizados é de vital importância para a fabricação de dispositivos flexíveis com alta sensibilidade e reprodutibilidade. No entanto, a engenharia de nanomateriais 0D com contato superior para melhorar a condutividade e reduzir o consumo de energia continua sendo um desafio prático. Os nanomateriais 1D interconectados exibem alta condutividade, mesmo quando esticados. No entanto, os nanofios não são amplamente utilizados em dispositivos devido às limitações de reprodutibilidade e estabilidade (JING *et al.*, 2012).

Dispositivos baseados em nanofios de alto desempenho sempre requerem processos de fabricação complexos e difíceis. Mais importante ainda, para a nanoeletrônica flexível prática, o padrão de grande área de filmes finos 2D e dispositivos em substratos flexíveis é um pré-requisito essencial. Embora algumas técnicas baseadas em processamento de folha e rolo para nanotecnologia de grande área tenham sido exploradas, a obtenção de grandes áreas e nanomateriais 2D de alta qualidade impediu significativamente a comercialização dos dispositivos flexíveis atuais (ZHU *et al.*, 2012).

As modificações de superfície dos nanomateriais com elementos de reconhecimento específicos são soluções convincentes para satisfazer a seletividade, sensibilidade e estabilidade exigidas dos biossensores. Assim, são desejadas tecnologias de modificação de superfície que não influenciem o desempenho eletrônico e físico dos nanomateriais. A análise de toxicidade de longo prazo de nanomateriais também é crítica para a bioeletrônica invasiva. Além disso, a seletividade e a estabilidade de longo prazo dos biossensores em ambientes práticos ou complexos devem ser consideradas. A engenharia de matrizes de nanomateriais funcionalizados para facilitar a fabricação de microchips multifuncionais para detecção altamente eficiente, sensível e seletiva é de importância crítica para análise em tempo real. Vale ressaltar que a funcionalização da superfície de nanomateriais para fornecer hidrofiliabilidade também pode aumentar significativamente o contato entre o dispositivo e os

biomateriais e, assim, melhorar o desempenho do biossensor (YANG *et al.*, 2017).

Em aplicações da vida real de biossensores flexíveis para diagnóstico de doenças, a exploração de sistemas integrados, como a combinação de sensores físicos e químicos ou biológicos para monitorar movimentos multiplex e biomarcadores de doenças, é essencial. Em particular, a integração de sensores com sistemas de armazenamento de dados e sistemas de transmissão para monitoramento de longo prazo e contínuo, entrega de sinais a um instrumento para análise posterior, transferência de informações de *feedback* para humanos e fornecimento das terapias correspondentes é um objetivo para a saúde pessoal. No entanto, a combinação de cada componente do dispositivo para desenvolver uma bioeletrônica flexível totalmente integrada permanece um desafio. Mais importante, os procedimentos de preparação sofisticados envolvendo fotolitografia e impressão para obter matrizes de sensores de grande área, fontes de energia e sistemas de monitoramento sem fio ainda precisam ser tratados para implementação prática. Os dispositivos de coleta e armazenamento de energia desenvolvidos para alimentar dispositivos eletrônicos são pesados devido à presença de material de encapsulamento de células rígido e volumoso. A carga de massa do material ativo nos eletrodos deve ser mantida em um valor relativamente alto para obter alta energia e densidade de potência (FAN *et al.*, 2016).

Portanto, é difícil integrar sistemas de armazenamento de energia com toda a bioeletrônica porque a bioeletrônica flexível e vestível exige características como baixo peso e transparência. Embora os dispositivos que fornecem detecção e tratamento facilitem um caminho para a medicina de ponto de atendimento, a baixa capacidade de carga de drogas de tais dispositivos torna o tratamento da doença difícil. Além disso, dispositivos de detecção e tratamento, que só podem ser usados uma vez devido à dificuldade de limpeza da superfície do dispositivo, aumentam significativamente os custos de fabricação (HYEON *et al.*, 2016).

Capítulo 3 – Metodologia

A pesquisa bibliográfica para este trabalho de conclusão de curso de Engenharia Química na Universidade Federal do Rio de Janeiro se deu por meio de publicações presentes no portal de periódicos da CAPES/MEC base Scopus. A partir de artigos, livros e publicações foi medido um indicativo do interesse dos pesquisadores, nos últimos 15 anos, para as 3 principais palavras-chave desse trabalho: *Biosensor*, *Artificial Intelligence* e *Nanotechnology* em títulos, resumos e palavras-chave dos artigos.

Para achar a bibliografia de interesse foram feitas pesquisas utilizando as palavras-chave individualmente, combinadas 2 a 2 e as 3 conjuntamente.

Foram analisadas as tendências, pelo número de publicações por ano para cada palavra-chave, assim como em qual área da ciência elas se aplicam, como medicina, indústria, etc.

Outra abordagem foi investigar quais os países que mais produziram publicações ao longo dos últimos 15 anos. Esse dado está diretamente ligado ao investimento estatal nos ambientes de pesquisa. Para essa pesquisa foram analisados os 5 países com os maiores números de publicações no ano de 2020, para cada palavra-chave. O ano 2021 foi desconsiderado em grande parte ao longo das pesquisas, pois os números poderiam mudar ao longo da produção desse trabalho de conclusão de curso.

O método utilizado para definir as categorias, foi intuitivo, selecionando 5 categorias da base Scopus que mais se distinguem entre si e que ao mesmo tempo apresentam grandes números de publicações. Nas tabelas abaixo, apresentam-se essas 5 categorias mais pesquisadas para cada palavra-chave separadamente.

Capítulo 4 – Resultados e Discussão

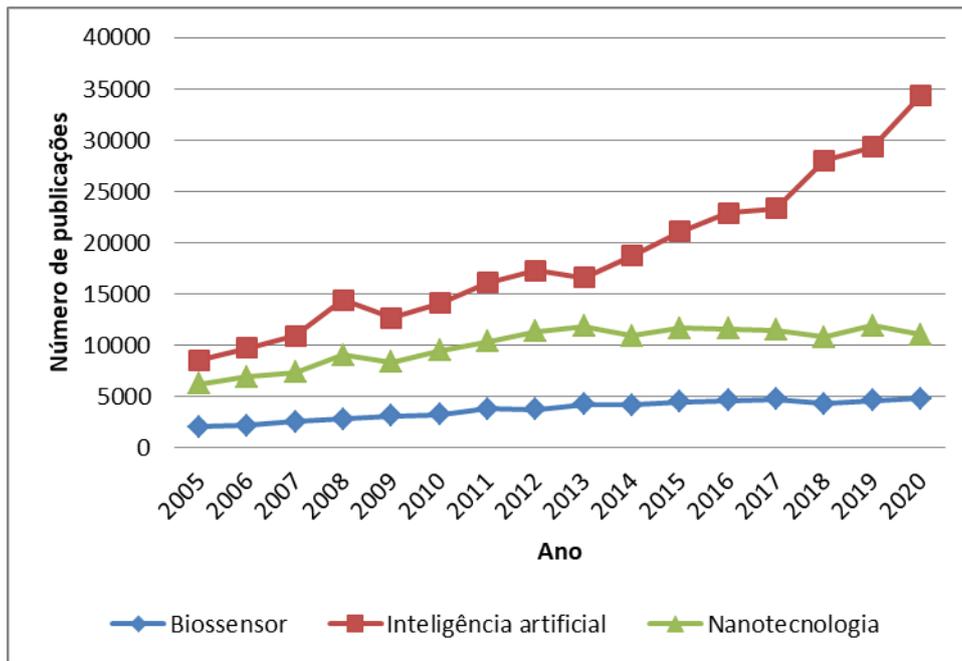
4.1 – Tendência para as 3 palavras-chave

A tendência das 3 principais palavras-chave deste trabalho: biossensor, inteligência artificial e nanotecnologia, pode ser vista na Figura 16, na qual pode-se ver um aumento considerável para pesquisas relacionadas com biossensores durante os últimos 15 anos.

Para a palavra-chave inteligência artificial, o crescimento teve uma aceleração no ano de 2018, como pode ser visto na Figura 16. Apesar da pandemia da COVID-19 no ano 2020, o número de publicações para biossensor e IA não decaiu, como aconteceu com nanotecnologia. Essa última teve um crescimento até 2013 e, após esse período, manteve uma constância.

Com a pandemia da COVID-19, era de se esperar que o número de publicações tivesse uma grande queda, mas para biossensor teve um aumento de 4,5%, para IA um aumento de 17% e para Nanotecnologia uma queda de 7,5%, em relação ao ano anterior.

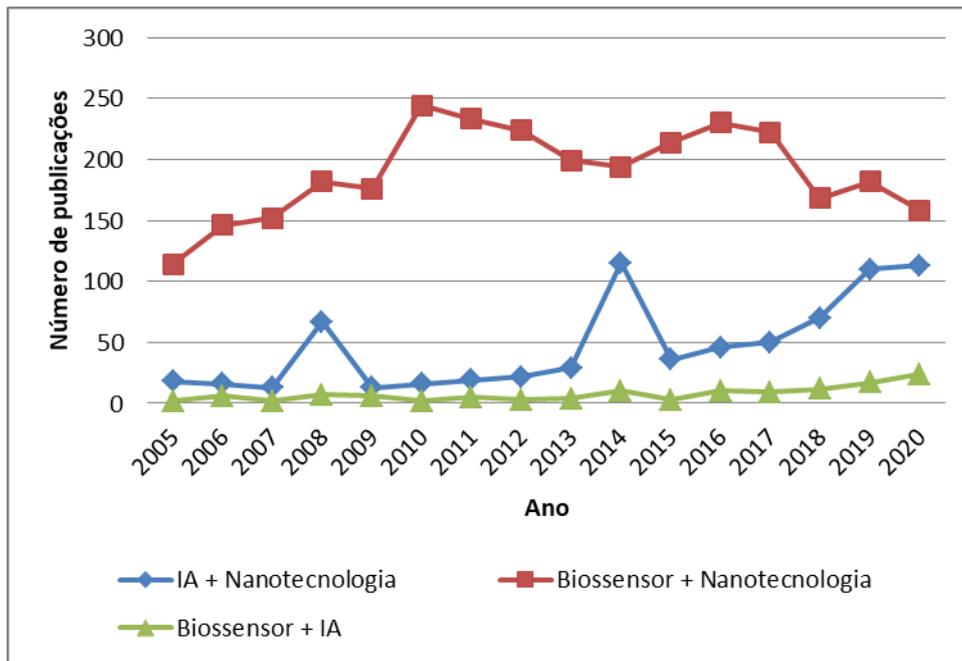
Figura 16. Publicações de cada palavra-chave para cada ano, nos últimos 15 anos



Fonte: Autoria própria.

Também foi analisada a quantidade de publicações com combinações das palavras-chave para investigar se elas unem os temas pesquisados, visualmente apresentada na Figura 17. Como resultado dessa análise, pode-se ver no gráfico que as pesquisas de biossensores tiveram muita relação com a nanotecnologia e que há anos procura-se a miniaturização desses sensores. A Inteligência artificial vem adentrando os temas de biossensores e nanotecnologia há anos, mas só em 2018 pode-se ver um aumento que se destaca dos anos anteriores. Para esta última observação, não foram considerados os anos 2008 e 2014, nos quais houve uma quantidade incomum de publicações, que destoa do resto da reta.

Figura 17. Publicações das palavras-chave combinadas para cada ano, nos últimos 15 anos



Fonte: Autoria própria.

Para uma última análise foram utilizadas as 3 palavras-chave conjuntamente e a base Scopus devolveu apenas 8 artigos, exibidos com seus anos de publicação na Tabela 1. Esse resultado não foi limitado aos 15 anos como nas outras pesquisas, já que a quantidade foi muito baixa.

Apesar da baixa quantidade de publicações, observou-se o interesse em unir essas 3 tecnologias. Como a nanotecnologia sempre foi muito relacionada à tecnologia de biossensores, e cada vez mais a inteligência artificial evolui e se insere em todos os meios, é provável que, ao longo dos anos, sejam vistas essas 3 interligadas em mais publicações.

Tabela 1. Publicações das 3 palavras-chave combinadas para cada ano

	2006	2009	2018	2019	2020	2021
Biossensor + IA + Nanotecnologia	1	2	1	1	2	1

Fonte: Autoria própria.

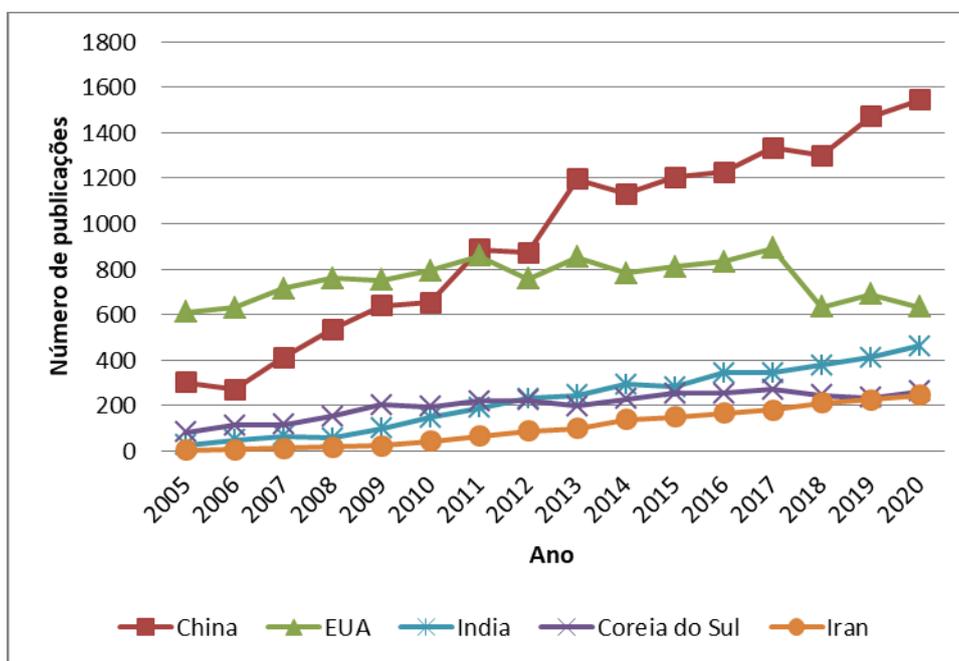
4.2 – Tendência para cada país liderando nas pesquisas das 3 palavras-chave

Abaixo, apresentam-se os 5 países que mais publicaram para cada palavra-chave separadamente. Os países foram escolhidos com base na quantidade de publicações sobre cada tema em 2020.

Para a palavra-chave biossensor, visto na Figura 18, pode-se analisar que a China superou o número de publicações dos EUA, que vinham mantendo um

leve crescimento, mas que em 2018 foi muito impactado. Os outros 3 países, que estão atrás, tiveram crescimentos parecidos e continuamente cresceram seus números de publicações.

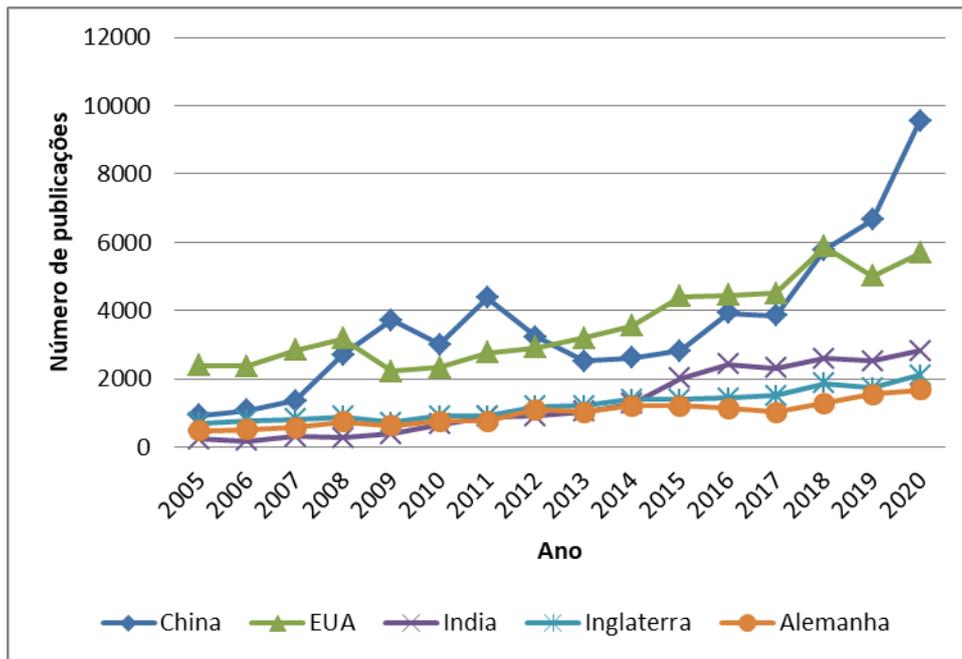
Figura 18. Publicações envolvendo biossensores para cada ano, nos últimos 15 anos, para cada país



Fonte: Autoria própria.

Analisando a Figura 19, pode-se averiguar que para a palavra-chave inteligência artificial, pode ser analisado que a China possui um grande interesse pelo tema, tendo em vista um crescimento de 50% no número de publicações entre 2017 e 2018. Apesar de os EUA terem um crescimento, ao longo dos últimos anos, essa mesma taxa de crescimento só foi possível no intervalo entre os anos 2014 e 2020. O restante dos países apresentaram uma uniformidade na taxa de crescimento.

Figura 19. Publicações envolvendo inteligência artificial para cada ano, nos últimos 15 anos, para cada país



Fonte: Autoria própria.

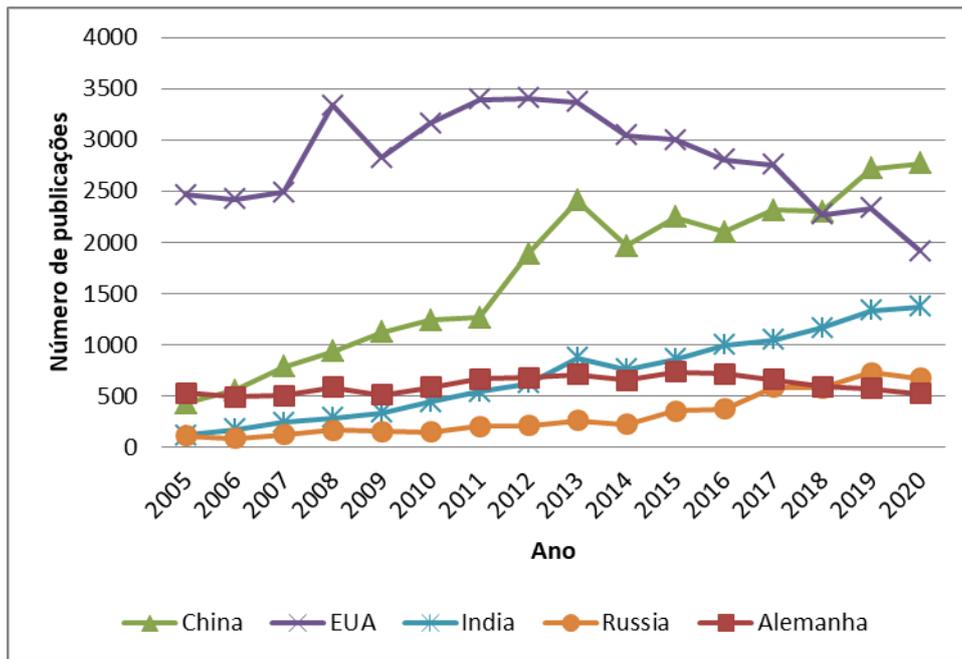
Para a palavra-chave nanotecnologia, é perceptível o menor interesse dos EUA em publicar sobre esse tema, estratégia oposta da China, que apresentou um aumento vertiginoso entre os anos 2011 e 2013, crescendo quase 90% na quantidade de publicações sobre o tema.

Para as 3 palavras-chave, pode-se perceber que os EUA eram o grande produtor de conteúdo científico, mas hoje a China é o país detentor desse título. Esse último país sem exceção superou o primeiro nos 3 gráficos analisados e apresenta a tendência de continuar superando sua própria marca.

O restante dos países analisados teve uma tendência semelhante de crescimento, com exceção da Alemanha para as pesquisas envolvendo nanotecnologia, assim visto na Figura 20.

Esta tendência irregular pode ser consequência do crescimento dos salários na Alemanha, que desacelerou no primeiro semestre de 2016. O impacto da escassez de mão de obra é limitado pela incompatibilidade material entre as qualificações dos desempregados e as procuradas por empregadores, bem como fluxos de imigração substanciais. Os elevados ganhos salariais reais aumentaram os custos unitários do trabalho e pesaram sobre a rentabilidade das empresas, ainda mais prejudicada pelo baixo crescimento da produtividade. Os acordos salariais cautelosos em 2016, em média, estipulam apenas 2% de aumentos salariais em 2017. Apesar de um aumento de 4% no salário mínimo legal, os salários agregados devem aumentar apenas cerca de 2,5%. (Auer *et al.*, 2016)

Figura 20. Publicações envolvendo nanotecnologia para cada ano, nos últimos 15 anos, para cada país



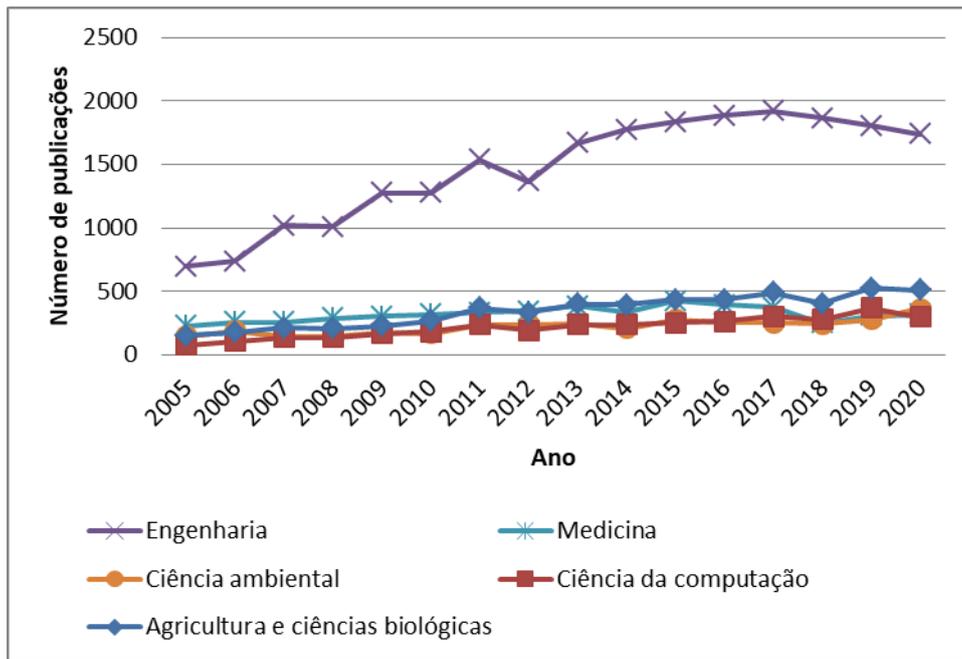
Fonte: Autoria própria.

4.3 – Tendência para cada categoria de pesquisa liderando nas pesquisas das 3 palavras-chave

Para essa análise, como um mesmo artigo pode estar enquadrado em mais de uma categoria, ele pode ser considerado mais de uma vez no gráfico, podendo ultrapassar o número total de artigos para aquela palavra-chave em um determinado ano.

Como pode ser visto na Figura 21, a área da engenharia é a mais procurada para se pesquisar sobre biossensor. Enquanto isso, as outras áreas seguem uma uniformidade da taxa de publicação e variação discreta em valores absolutos.

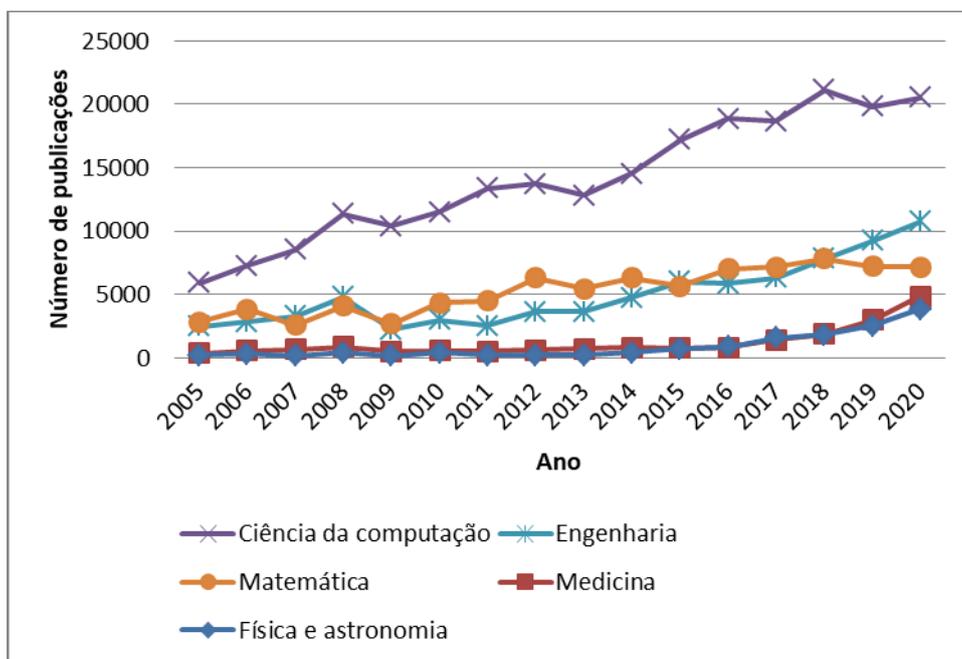
Figura 21. Publicações envolvendo biossensor para cada ano, nos últimos 15 anos, em cada categoria



Fonte: Autoria própria.

No caso da palavra-chave inteligência artificial, fica claro, por meio da Figura 22, que cientistas na área da ciência da computação são os que mais estudam esse tema.

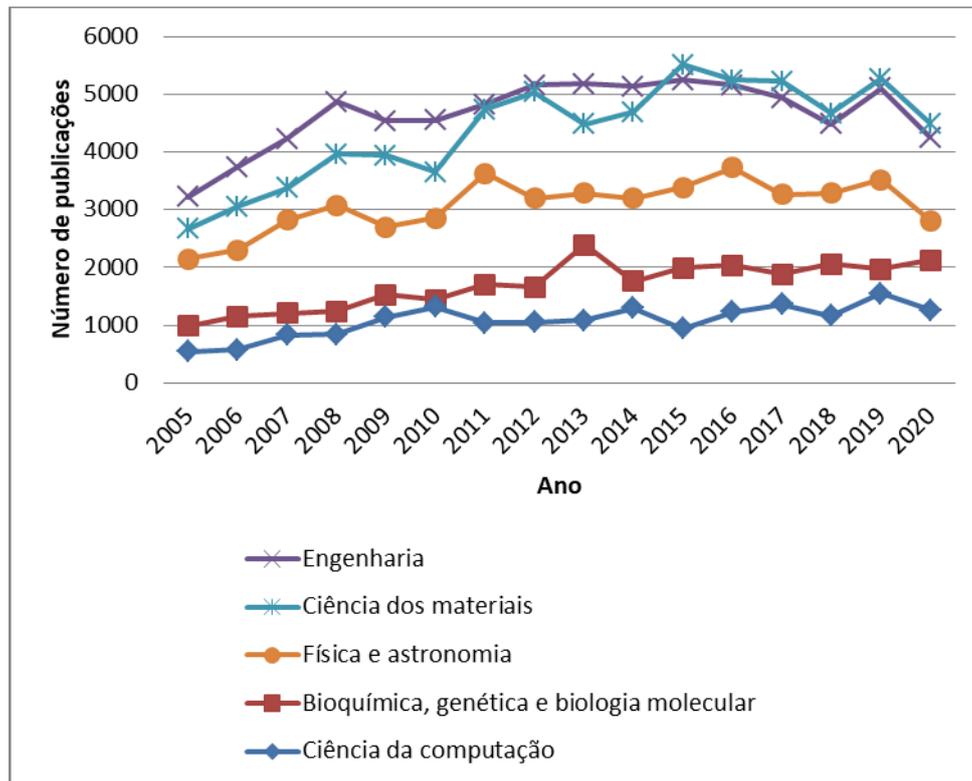
Figura 22. Publicações envolvendo inteligência artificial para cada ano, nos últimos 15 anos, em cada categoria



Fonte: Autoria própria.

Com a análise da Figura 23, pode-se perceber que as áreas de pesquisa para a palavra-chave nanotecnologia possuem números de publicação bem distintos, exceto para as áreas de engenharia e ciência dos materiais, que disputam com números próximos qual a área com o maior número de publicações.

Figura 23. Publicações envolvendo nanotecnologia para cada ano, nos últimos 15 anos, em cada categoria



Fonte: Autoria própria.

Todas as categorias analisadas tiveram crescimento no número de publicações, o que não é incomum, tendo em vista a maior procura de toda a comunidade científica em publicar mais. As únicas áreas que se destacaram foram a engenharia, para a palavra-chave biossensor e a ciência da computação, para a palavra-chave inteligência artificial, o que mostra um forte vínculo e direcionamento para essas tecnologias dentro dessas áreas.

No geral, as áreas se repetiram entre as palavras-chave. Esse resultado mostra um grande potencial para o estudo de tecnologias envolvendo os 3 temas.

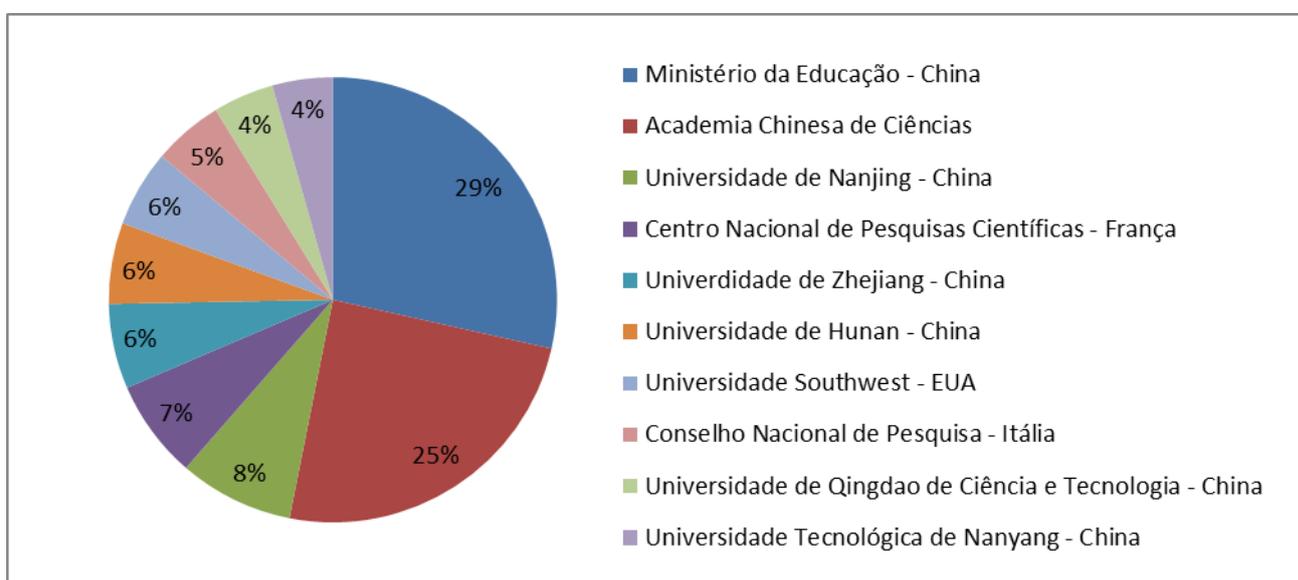
4.4 – Instituições que mais publicam para cada uma das 3 palavras-chave

Nesta parte da pesquisa foram analisadas as dez instituições que mais publicaram para cada uma das palavras-chave, entre os anos 2005 e 2020.

Pela Figura 24, pode-se ver que a instituição que mais incentiva a publicação de artigos é o Ministério da Educação da China. Esse dado mostra o quanto o governo chinês vem se preocupando em investir nesta área.

Outro dado importante de se notar é que apenas duas instituições chinesas publicam mais que as outras 8 instituições.

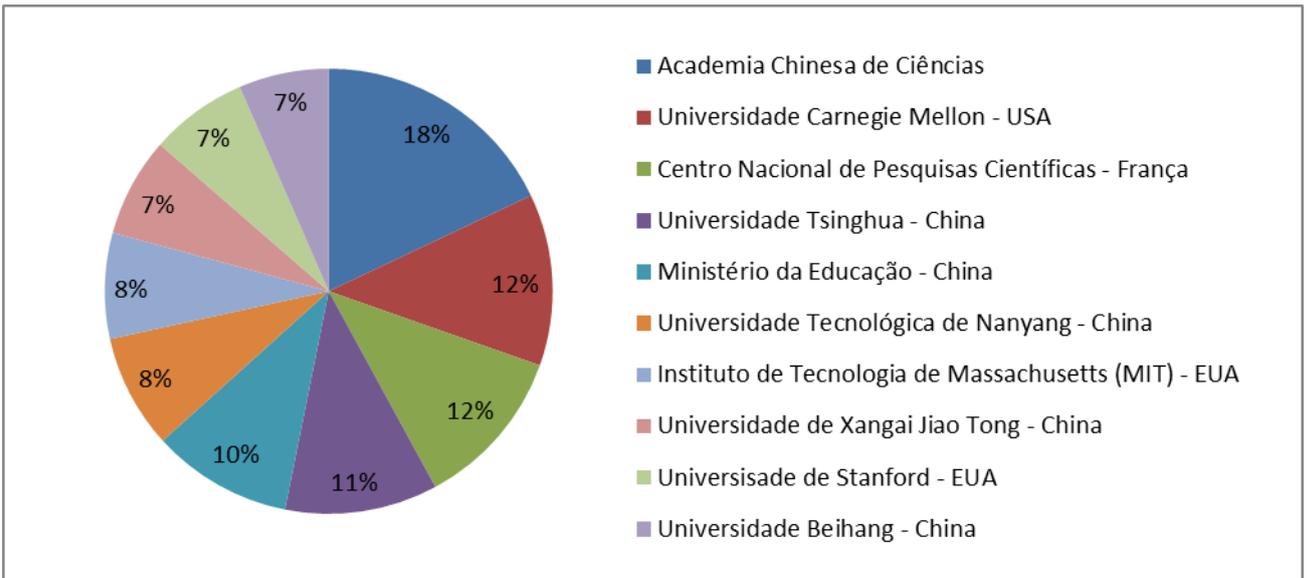
Figura 24. As dez instituições que mais publicaram com a palavra-chave *biossensor*, entre os anos 2005 e 2020 totalizando 7723 documentos



Fonte: Autoria própria.

Analisando a Figura 25, pode-se ver uma distribuição mais homogênea, se comparado à Figura 24. Isso se deve a um possível interesse maior por parte de mais instituições por esse tema.

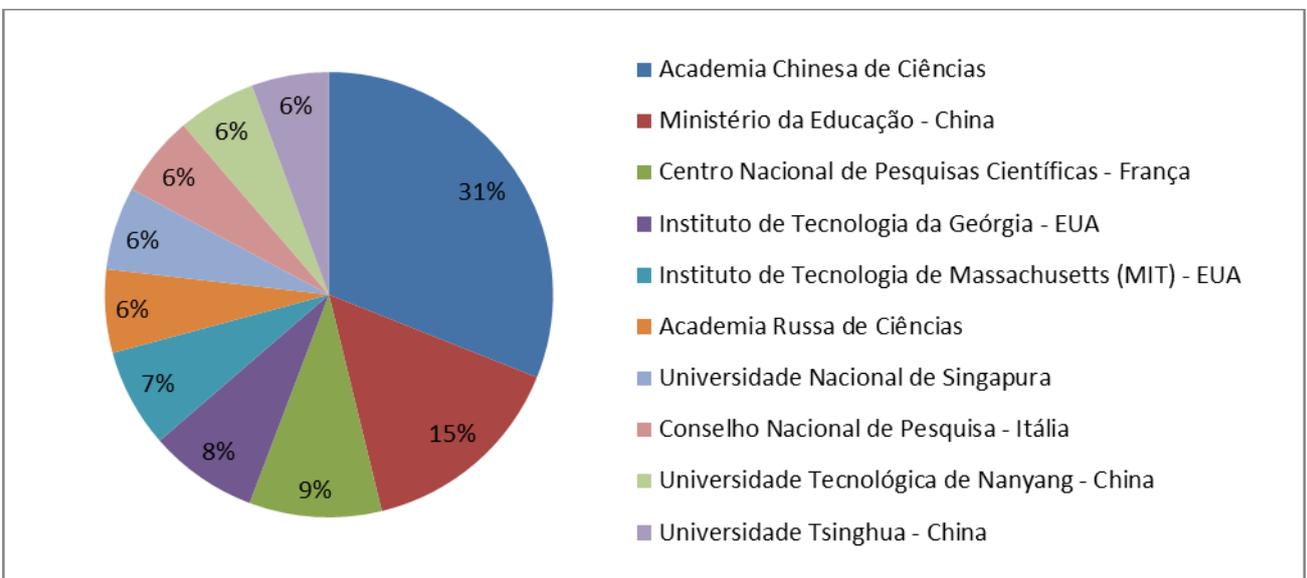
Figura 25. As dez instituições que mais publicaram com a palavra-chave *inteligência artificial*, entre os anos 2005 e 2020 totalizando 12567 documentos



Fonte: Autoria própria.

Pela Figura 26, assim como na Figura 24 a china se apresenta como um grande produtor de ciência. Esse resultado converge com as Figuras 18, 19 e 20, as quais mostram a China como o país que mais publica artigos científicos nesses temas.

Figura 26. As dez instituições que mais publicaram com a palavra-chave nanotecnologia, entre os anos 2005 e 2020 totalizando 13398 documentos



Fonte: Autoria própria.

Com a primeira colocação em dois dos gráficos e segunda colocação no terceiro, a Academia China de Ciências, é uma instituição tradicional da década de 1950, que supervisiona cerca de 120 institutos e três instituições de ensino superior. Os cientistas em muitos de seus laboratórios agora se

envolvem em pesquisas de classe mundial em uma variedade de disciplinas, incluindo física quântica, matemática e neurociência (SUTTMEIER, 2018)

Capítulo 5 – Considerações finais

No presente trabalho foi analisado o estado da arte para os Biossensores, que utilizam nanomateriais em sua fabricação e possuem um sistema de inteligência artificial integrado, culminando nas características da indústria 4.0. Esse tipo de tecnologia pode vir a resolver muitos problemas da atualidade, como o acesso à saúde de qualidade para comunidades sem aparatos e instalações, tais como hospitais e clínicas.

Para as pesquisas na base Scopus, pode ser verificado um crescimento maior em número de publicações para a palavra-chave inteligência artificial, evidenciando um maior interesse da comunidade científica em se desenvolver tecnologias nessa área. As demais palavras-chave, apesar de não possuírem um crescimento equiparado à IA, ainda assim apresentaram aumento significativo no número de publicações. Além disso, pode-se verificar tanto a possibilidade quanto o interesse dos acadêmicos em pesquisar tecnologias que fundem 2 tecnologias das 3 analisadas. Para o caso das 3 áreas juntas na mesma pesquisa, ainda é escasso o número de publicações, mas pode-se ver a viabilidade e uma leve tendência de que será mais comum no futuro.

Com o crescente investimento do governo chinês nas áreas de pesquisa, podemos ver claramente que para as 3 palavras-chave analisadas, esse país ultrapassou os EUA, que detinham a posição de país com maior número de publicações por ano, e com uma grande folga, se mantém distante dos demais geradores de ciência.

Na pesquisa sobre as áreas de desenvolvimento para cada palavra-chave, é perceptível a viabilidade de se unir as 3 tecnologias, gerando biossensores miniaturizados, com a implementação da nanotecnologia e análises mais precisas e acessíveis dos dados, com a implementação da inteligência artificial.

No caso das pesquisas por instituições com os maiores números de pesquisas a partir das palavras-chave, não é de se espantar que as chinesas estejam nas primeiras posições, já que esse país teve os maiores números de publicações para as 3 palavras-chave.

Capítulo 6 – Sugestões para trabalhos futuros

Como sugestão para trabalhos futuros, indica-se o estudo das patentes registradas e artigos sobre os temas pesquisados, além de montar uma tabela com um mapeamento tecnológico mais detalhado, como a classificação pelo nanomaterial. Outra possibilidade é a influência Chinesa no número e qualidade das publicações sobre essa tecnologia. Por fim, focando agora na distribuição dessa tecnologia, pode-se averiguar como os países desenvolvidos estão trabalhando para democratizar o acesso à saúde, por meio de aplicativos de smartphones e análises remotas.

Referências Bibliográficas

- Thévenot, D.R., Toth, K., Durst, R.A., Wilson, G.S., 1999. *Pure Appl. Chem.* 71, 2333–2348.
- Drummond, T.G., Hill, M.G., Barton, J.K., 2003. *Nat. Biotechnol.* 21, 1192–1199.
- Xiaofeng Jin, Conghui Liu, Tailin Xu, Lei Su, Xueji Zhang. *Artificial intelligence biosensors: Challenges and prospects, Biosensors and Bioelectronics*, Volume 165, 2020.
- Yang, Y., Yang, X., Tan, Y. *et al.* *Recent progress in flexible and wearable bioelectronics based on nanomaterials.* *Nano Res.* 10, 1560–1583 (2017).
- Rim, Y. S.; Bae, S.-H.; Chen, H. J.; Yang, J. L.; Kim, J.; Andrews, A. M.; Weiss, P. S.; Yang, Y.; Tseng, H.-R. *Printable ultrathin metal oxide semiconductor-based conformal biosensors.* *ACS Nano* 2015, 9, 12174–12181
- Tian, B. Z.; Liu, J.; Dvir, T.; Jin, L. H.; Tsui, J. H.; Qing, Q.; Suo, Z. G.; Langer, R.; Kohane, D. S.; Lieber, C. M. *Macroporous nanowire nanoelectronic scaffolds for synthetic tissues.* *Nat. Mater.* 2012, 11, 986–994.
- Seo, G.; Lee, G.; Kim, M. J.; Baek, S.-H.; Choi, M.; Ku, K. B.; Lee, C.-S.; Jun, S.; Park, D.; Kim, H. G.; Kim, S.-J.; Lee, J.-O.; Kim, B. T.; Park, E. C.; Kim, S. I. *Rapid Detection of COVID-19 Causative Virus (SARS-CoV-2) in Human Nasopharyngeal Swab Specimens Using Field-Effect Transistor-Based Biosensor.* *ACS Nano* 2020, 14, 5135–5142.
- Wood, C.S., Thomas, M.R., Budd, J. *et al.* *Taking connected mobile-health diagnostics of infectious diseases to the field.* *Nature* 566, 467–474 (2019).
- B. Lakard, *et al.* *Urea potentiometric enzymatic biosensor based on charged biopolymers and electrodeposited polyaniline,* *Biosens. Bioelectron.* 26 (10) (2011) 4139–4145.
- ELTZOV, E. *et al.* *Creation of a fiber optic based biosensor for air toxicity monitoring.* *Sensors and Actuators B: Chemical*, v. 155, n. 2, p. 859–867, jul. 2011.
- Ji, L.; CHEN, Y.; YUAN, Y. J. *Investigation of surface plasmon resonance phenomena by finite element analysis and Fresnel calculation.* *Sensors and Actuators B: Chemical*, v. 198, p. 82–86, jul. 2014.
- SKLÁDAL, P. *Piezoelectric biosensors.* *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, v. 79, p. 127–133, maio 2016.
- Bengt Danielsson; *Calorimetric biosensors.* *Biochem Soc Trans* 1 February 1991; 19 (1): 26–28..
- Mas o que *é* uma Rede Neural? | Deep learning, capítulo 1.*
<https://www.youtube.com/watch?v=aircAruvnKk&t=1s> . Acessado em 20/04/2021.
- LIN, X. *et al.* *All-optical machine learning using diffractive deep neural networks.* *Science*, v. 361, n. 6406, p. 1004–1008, 7 set. 2018.
- TITTERINGTON, M. *Neural networks.* *WIREs Computational Statistics*, v. 2, n. 1, p. 1–8, jan. 2010.

- KHOSHBIN, Z. *et al.* *Recent advances in computational methods for biosensor design*. *Biotechnology and Bioengineering*, v. 118, n. 2, p. 555–578, fev. 2021.
- Bahadır, E. B., & Sezgintürk, M. K. (2015). *Applications of commercial biosensors in clinical, food, environmental, and biotreat/biowarfare analyses*. *Analytical Biochemistry*, 478, 107–120.
- Cao, J., Sun, T., & Grattan, K. T. (2014). *Gold nanorod-based localized surface plasmon resonance biosensors: A review*. *Sensors and Actuators, B: Chemical*, 195, 332–351.
- Kaçar, C., Erden, P. E., & Kılıç, E. J. E. (2017). *Graphene/poly (vinylferrocene) composite based amperometric biosensor for Llysine determination*. *Electroanalysis*, 29(9), 2114–2124.
- Mundaca-Urbe, R., Valencia-Muñoz, D., Castillo Felices, R., Hinojosa, J. N., Bustos, M. A., & Peña-Farfal, C. J. E. (2017). *Bienzymatic biosensor for malic acid based on malate dehydrogenase and transaminase immobilized onto a glassy carbon powder/carbon nanotubes/ NAD⁺ composite electrode*. *Electroanalysis*, 29(1), 238–243.
- G. S. Wilson and Y. Hu, *Chem. Rev.*, 2000, 100, 2693–2704.
- C. R. Ispas, G. Crivat and S. Andreescu, *Anal. Lett.*, 2012, 45, 168–186.
- S. Andreescu, J. Njagi and C. Ispas. *New Frontiers of Organic and Composite Nanotechnology*, 2008, pp. 355–394, DOI: 10.1016/B978-008045052-0.50009-9.
- Y. Khan, A. E. Ostfeld, C. M. Lochner, A. Pierre and A. C. Arias, *Adv. Mater.*, 2016, 28, 4373–4395.
- Zhang, X.E., 2017. *Bull. Chin. Acad. Sci.* 32, 1271–1280.
- ZENG, W. *et al.* *High-Throughput Screening Technology in Industrial Biotechnology*. *Trends in Biotechnology*, v. 38, n. 8, p. 888–906, ago. 2020.
- Lee, S.-K.; Jang, H. Y.; Jang, S.; Choi, E.; Hong, B. H.; Lee, J.; Park, S.; Ahn, J.-H. *All graphene-based thin film transistors on flexible plastic substrates*. *Nano Lett.* 2012, 12, 3472–3476.
- Choi, B. G.; Park, H. S.; Park, T. J.; Yang, M. H.; Kim, J. S.; Jang, S.-Y.; Heo, N. S.; Lee, S. Y.; Kong, J.; Hong, W. H. *Solution chemistry of self-assembled graphene nanohybrids for high-performance flexible biosensors*. *ACS Nano* 2010, 4, 2910–2918.
- Kim, S. Y.; Park, S.; Park, H. W.; Park, D. H.; Jelong, Y.; Kim, D. H. *Highly sensitive and multimodal all-carbon skin sensors capable of simultaneously detecting tactile and biological stimuli*. *Adv. Mater.* 2015, 27, 4178–4185.
- Sarkar, D.; Liu, W.; Xie, X. J.; Anselmo, A. C.; Mitragotri, S.; Banerjee, K. *MoS₂ field-effect transistor for next-generation label-free biosensors*. *ACS Nano* 2014, 8, 3992–4003.
- Myung, S.; Solanki, A.; Kim, C.; Park, J.; Kim, K. S.; Lee, K.-B. *Graphene-encapsulated nanoparticle-based biosensor for the selective detection of cancer biomarkers*. *Adv. Mater.* 2011, 23, 2221–2225.

- Xiao, F.; Li, Y. Q.; Zan, X. L.; Liao, K.; Xu, R.; Duan, H. W. *Growth of metal-metal oxide nanostructures on freestanding graphene paper for flexible biosensors*. *Adv. Funct. Mater.* 2012, 22, 2487–2494.
- Kwon, O. S.; Lee, S. H.; Park, S. J.; An, J. H.; Song, H. S.; Kim, T.; Oh, J. H.; Bae, J.; Yoon, H.; Park, T. H. *et al. Large-scale graphene micropattern nano-biohybrids: Highperformance transducers for FET-type flexible fluidic HIV immunoassays*. *Adv. Mater.* 2013, 25, 4177–4185.
- Chen, L. Y.; Tee, B. C.-K.; Chortos, A. L.; Schwartz, G.; Tse, V.; Lipomi, D. J.; Wong, H.-S. P.; McConnell, M. V.; Bao, Z. N. *Continuous wireless pressure monitoring and mapping with ultra-small passive sensors for health monitoring and critical care*. *Nat. Commun.* 2014, 5, 5028.
- Wu, W. W.; Bai, S.; Yuan, M. M.; Qin, Y.; Wang, Z. L.; Jing, T. *Lead zirconate titanate nanowire textile nanogenerator for wearable energy-harvesting and self-powered devices*. *ACS Nano* 2012, 6, 6231–6235.
- Zhu, Y.; James, D. K.; Tour, J. M. *New routes to graphene, graphene oxide and their related applications*. *Adv. Mater.* 2012, 24, 4924–4955.
- Fan, F. R.; Tang, W.; Wang, Z. L. *Flexible nanogenerators for energy harvesting and self-powered electronics*. *Adv. Mater.* 2016, 28, 4283–4305.
- Lee, H.; Choi, T. K.; Lee, Y. B.; Cho, H. R.; Ghaffari, R.; Wang, L.; Choi, H. J.; Chung, T. D.; Lu, N. S.; Hyeon, T. *et al. A graphene-based electrochemical device with thermoresponsive microneedles for diabetes monitoring and therapy*. *Nat. Nanotechnol.* 2016, 11, 566–572.
- Lucke D, Constantinescu C, Westkämper E (2008). Smart factory – a step towards the next generation of manufacturing. In: *Manufacturing systems and technologies for the new frontier: the 41st CIRP conference on manufacturing systems*, Tokyo, Japan, pp 115–118
- Geisberger E, Broy M (2012). *Agenda CPS, Integrierte Forschungsagenda Cyber-Physical Systems*. acatech, München
- Auer J, Bräuninger D, Heymann E, Peters H, Rakau O (2016) *Focus Germany: Subdued industry outlook dampens wage growth*. Deutsche Bank Research, Frankfurt.
- P. Bergveld, D. R. Thévenot. *Advances in Biosensors, Supplement 1* (A. P. F. Turner, ed.), p. 31. JAI Press, London, UK (1993).
- R. Suttmeier. *How China Is Trying to Invent the Future as a Science Superpower*. Scientific American, US (2018).
- Y. LeCun, Y. Bengio, G. Hinton, *Nature* 521, 436–444 (2015).
- A. Krizhevsky, I. Sutskever, G. E. Hinton, *Advances in Neural Information Processing Systems 25* (NIPS 2012)
- F. Pereira, C. J. C. Burges, L. Bottou, K. Q. Weinberger, Eds. (Curran Associates, 2012), pp. 1097–1105.
- Rim, Y. S.; Bae, S.-H.; Chen, H. J.; Yang, J. L.; Kim, J.; Andrews, A. M.; Weiss, P. S.; Yang, Y.; Tseng, H.-R. *Printable ultrathin metal oxide semiconductor-based conformal biosensors*. *ACS Nano* 2015, 9, 12174–12181.

- Tian, B. Z.; Liu, J.; Dvir, T.; Jin, L. H.; Tsui, J. H.; Qing, Q.; Suo, Z. G.; Langer, R.; Kohane, D. S.; Lieber, C. M. *Macroporous nanowire nanoelectronic scaffolds for synthetic tissues*. *Nat. Mater.* 2012, 11, 986–994.
- Kim, S. Y.; Park, S.; Park, H. W.; Park, D. H.; Jelong, Y.; Kim, D. H. *Highly sensitive and multimodal all-carbon skin sensors capable of simultaneously detecting tactile and biological stimuli*. *Adv. Mater.* 2015, 27, 4178–4185.
- Wan, C. L.; Gu, X. K.; Dang, F.; Itoh, T.; Wang, Y. F.; Sasaki, H.; Kondo, M.; Koga, K. J.; Yabuki, K.; Snyder, G. J. *et al. Flexible n-type thermoelectric materials by organic intercalation of layered transition metal dichalcogenide TiS₂*. *Nat. Mater.* 2015, 14, 622–627.
- Vandormael, A. *et al. Longitudinal trends in the prevalence of detectable HIV viremia: population-based evidence from rural KwaZulu-Natal, South Africa*. *Clin. Infect. Dis.* 66, 1254–1260 (2018).
- Bissonnette, L. & Bergeron, M. G. *Portable devices and mobile instruments for infectious diseases point-of-care testing*. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 17, 471–494 (2017).
- Mabey, D., Peeling, R. W., Ustianowski, A. & Perkins, M. D. *Tropical infectious diseases: diagnostics for the developing world*. *Nat. Rev. Microbiol.* 2, 231–240 (2004).
- Drain, P. K. *et al. Evaluating diagnostic point-of-care tests in resource-limited settings*. *Lancet Infect. Dis.* 14, 239–249 (2014).
- Nayak, S., Blumenfeld, N. R., Laksanasopin, T. & Sia, S. K. *Point-of-care diagnostics: recent developments in a connected age*. *Anal. Chem.* 89, 102–123 (2017).
- Brangel, P. *et al. A serological point-of-care test for the detection of IgG antibodies against Ebola virus in human survivors*. *ACS Nano* 12, 63–73 (2018).
- Go, D. B., Atashbar, M. Z., Ramshani, Z. & Chang, H.-C. *Surface acoustic wave devices for chemical sensing and microfluidics: a review and perspective*. *Anal. Methods* 9, 4112–4134 (2017).
- Clarke, J. *et al. Continuous base identification for single-molecule nanopore DNA sequencing*. *Nat. Nanotechnol.* 4, 265–270 (2009).
- Ginsburg, G. *Medical genomics: gather and use genetic data in health care*. *Nature* 508, 451–453 (2014).
- Alcantara, M. F. *et al. Improving tuberculosis diagnostics using deep learning and mobile health technologies among resource-poor communities in Perú*. *Smart Health* 1–2, 66–76 (2017).
- Chang, W.; Ellinger, A.E.; Kim, K.; Franke, G.R. *Supply chain integration and firm financial performance: A meta-analysis of positional advantage mediation and moderating factors*. *Eur. Manag. J.* 2016, 34, 282–295.
- Kalsoom T, Ramzan N, Ahmed S, Ur-Rehman M. *Advances in Sensor Technologies in the Era of Smart Factory and Industry 4.0*. *Sensors (Basel)*. 2020 Nov 27;20(23):6783.
- Zanella, A.; Bui, N.; Castellani, A.; Vangelista, L.; Zorzi, M. *Internet of things for smart cities*. *IEEE Internet Things J.* 2014, 1, 22–32.

- Patel, S.K., Parmar, J., Sorathiya, V. *et al.* *Tunable infrared metamaterial-based biosensor for detection of hemoglobin and urine using phase change material.* Sci Rep 11, 7101 (2021).
- Castelo-Branco, I.; Cruz-Jesus, F.; Oliveira, T. *Assessing Industry 4.0 readiness in manufacturing: Evidence for the European Union.* Comput. Ind. 2019, 107, 22–32.
- Javaid M, Haleem A, Vaishya R, Bahl S, Suman R, Vaish A. *Industry 4.0 technologies and their applications in fighting COVID-19 pandemic.* Diabetes Metab Syndr. 2020;14(4):419-422.
- Gargalo, C.L., Udugama, I., Pontius, K. *et al.* *Towards smart biomanufacturing: a perspective on recent developments in industrial measurement and monitoring technologies for bio-based production processes.* J Ind Microbiol Biotechnol 47, 947–964 (2020).
- A. Schütze, A. Schütze, N. Helwig, T. Schneider. *Sensors 4.0 – smart sensors and measurement technology enable Industry 4.0.* JOURNAL OF SENSORS AND SENSOR SYSTEMS Vol. 7, pp. 359 – 371 (2018).
- Garzón V, Pinacho DG, Bustos RH, Garzón G, Bustamante S. *Optical Biosensors for Therapeutic Drug Monitoring.* Biosensors (Basel). 2019;9(4):132. Published 2019 Nov 11.
- Grieshaber D, MacKenzie R, Vörös J, Reimhult E. *Electrochemical Biosensors - Sensor Principles and Architectures.* Sensors. 2008; 8(3):1400-1458.
- S.N. Sawant, K.K. Sadasivuni, D. Ponnamma, J. Kim, J.-J. Cabibihan, M.A. AlMaadeed. *Development of Biosensors From Biopolymer Composites* (Eds.), Biopolym. Compos. Electron., Elsevier (2017), pp. 353-383

Apêndice

Tabela 2. Publicações de cada palavra-chave para cada ano, nos últimos 15 anos

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Biossensor	2034	2168	2538	2790	3072	3199	3770	3724
Inteligência artificial	8512	9694	10892	14392	12619	14102	16107	17255
Nanotecnologia	6212	6878	7337	9042	8319	9447	10333	11347

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Biossensor	4219	4178	4447	4582	4714	4287	4597	4803
Inteligência artificial	16547	18697	21093	22864	23292	27986	29313	34296
Nanotecnologia	11859	10914	11666	11578	11464	10794	11910	11013

Fonte: Autoria própria.

Tabela 3. Publicações das palavras-chave combinadas 2 a 2 para cada ano, nos últimos 15 anos

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
IA + Nanotecnologia	18	16	13	67	13	16	19	22
Biossensor + Nanotecnologia	114	146	152	182	176	244	233	224
Biossensor + IA	2	6	2	7	6	2	5	3

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
IA + Nanotecnologia	29	115	36	46	50	70	110	113
Biossensor + Nanotecnologia	199	194	214	230	222	168	182	158
Biossensor + IA	4	10	3	10	9	12	17	24

Fonte: Autoria própria.

Tabela 4. Publicações envolvendo Biossensores para cada ano, nos últimos 15 anos, para cada país

Biossensor	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
China	301	270	411	534	639	652	887	871
EUA	612	631	715	759	751	793	859	758
Índia	27	48	65	57	101	147	190	231
Coreia do Sul	83	113	116	154	205	194	220	224

Iran	5	7	13	18	25	43	66	88
------	---	---	----	----	----	----	----	----

Biossensor	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
China	1195	1132	1203	1226	1334	1300	1471	1545
EUA	854	783	810	832	891	634	691	633
Índia	245	294	282	343	344	377	413	462
Coreia do Sul	198	228	254	254	271	247	236	263
Iran	100	140	150	167	180	211	225	246

Fonte: Autoria própria.

Tabela 5. Publicações envolvendo Inteligência Artificial para cada ano, nos últimos 15 anos, para cada país

Inteligência artificial	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
China	937	1079	1350	2705	3726	3008	4381	3232
EUA	2386	2375	2836	3183	2214	2327	2755	2913
Índia	241	171	309	281	394	657	895	914
Inglaterra	707	782	811	887	716	912	904	1194
Alemanha	482	524	570	738	621	760	751	1100

Inteligência artificial	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
China	2520	2615	2812	3928	3841	5787	6657	9565
EUA	3190	3551	4418	4456	4511	5876	5014	5683
Índia	1041	1268	2013	2430	2317	2589	2514	2821
Inglaterra	1213	1400	1392	1425	1518	1867	1735	2111
Alemanha	1023	1210	1205	1127	1031	1280	1543	1685

Fonte: Autoria própria.

Tabela 6. Publicações envolvendo Nanotecnologia para cada ano, nos últimos 15 anos, para cada país

Nanotecnologia	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
China	428	555	785	931	1123	1241	1267	1891
EUA	2461	2422	2486	3338	2823	3160	3393	3405
Índia	116	174	240	282	335	440	541	623
Rússia	110	83	121	166	151	147	202	210
Alemanha	526	490	500	586	510	583	663	677

Nanotecnologia	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
China	2405	1963	2242	2099	2313	2299	2719	2769
EUA	3367	3046	3001	2808	2758	2267	2334	1915
Índia	872	757	857	997	1045	1163	1330	1369
Rússia	260	224	353	373	587	576	729	669

Alemanha	707	651	735	715	662	591	571	521
----------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Fonte: Autoria própria.

Tabela 7. Publicações envolvendo Biossensor para cada ano, nos últimos 15 anos, em cada categoria

Biossensor	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Engenharia	696	736	1019	1007	1274	1276	1539	1364
Medicina	229	255	255	286	301	319	333	344
Ciência ambiental	147	189	144	142	176	166	235	237
Ciência da computação	75	105	137	135	168	184	239	191
Agricultura e ciências biológicas	153	175	212	208	227	268	366	334

Biossensor	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Engenharia	1670	1771	1833	1884	1920	1863	1804	1736
Medicina	384	340	425	393	374	247	307	317
Ciência ambiental	245	207	276	258	253	244	277	363
Ciência da computação	237	238	253	264	303	276	368	298
Agricultura e ciências biológicas	401	392	436	434	489	403	524	508

Fonte: Autoria própria.

Tabela 8. Publicações envolvendo Inteligência Artificial para cada ano, nos últimos 15 anos, em cada categoria

Inteligência artificial	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Ciência da computação	5893	7247	8497	11351	10404	11466	13353	13692
Engenharia	2492	2833	3300	4815	2230	2974	2546	3622
Matemática	2838	3826	2589	4066	2676	4357	4474	6306
Medicina	366	559	640	854	524	545	520	590
Física e astronomia	199	301	165	390	171	387	184	222

Inteligência artificial	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020

Ciência da computação	12806	14535	17173	18831	18643	21116	19808	20521
Engenharia	3640	4717	6001	5863	6325	7832	9209	10745
Matemática	5430	6283	5636	7006	7183	7830	7229	7146
Medicina	724	814	769	834	1420	1865	3002	4832
Física e astronomia	225	392	699	857	1587	1835	2535	3818

Fonte: Autoria própria.

Tabela 9. Publicações envolvendo Inteligência Nanotecnologia para cada ano, nos últimos 15 anos, em cada categoria

Nanotecnologia	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Engenharia	3226	3736	4232	4868	4537	4550	4829	5157
Ciência dos materiais	2674	3051	3379	3965	3942	3655	4740	5039
Física e astronomia	2148	2303	2827	3078	2697	2854	3636	3202
Bioquímica, genética e biologia molecular	984	1150	1211	1246	1528	1444	1707	1664
Ciência da computação	549	582	832	849	1143	1314	1043	1059

Nanotecnologia	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Engenharia	5176	5135	5250	5155	4933	4477	5107	4253
Ciência dos materiais	4477	4692	5516	5248	5224	4674	5270	4488
Física e astronomia	3289	3202	3386	3727	3263	3287	3524	2809
Bioquímica, genética e biologia molecular	2391	1767	1990	2038	1888	2055	1967	2127
Ciência da computação	1082	1294	941	1229	1367	1163	1551	1264

Fonte: Autoria própria.

Tabela 10. As dez instituições que mais publicaram com a palavra-chave Biossensor, entre os anos 2005 e 2020

Biossensor	
Ministério da Educação - China	2662
Academia Chinesa de Ciências	2295
Universidade de Nanjing - China	772

Centro Nacional de Pesquisas Científicas - França	668
Univerdidade de Zhejiang - China	576
Universidade de Hunan - China	549
Universidade Southwest - EUA	520
Conselho Nacional de Pesquisa - Itália	475
Universidade de Qingdao de Ciência e Tecnologia - China	410
Universidade Tecnológica de Nanyang - China	407

Fonte: Autoria própria.

Tabela 11. As dez instituições que mais publicaram com a palavra-chave Inteligência-artificial, entre os anos 2005 e 2020

Inteligência Artificial	
Academia Chinesa de Ciências	3309
Universidade Carnegie Mellon - USA	2301
Centro Nacional de Pesquisas Científicas - França	2157
Universidade Tsinghua - China	2036
Ministério da Educação - China	1872
Universidade Tecnológica de Nanyang - China	1528
Instituto de Tecnologia de Massachusetts (MIT) - EUA	1418
Universidade de Xangai Jiao Tong - China	1329
Universidade de Stanford - EUA	1302
Universidade Beihang - China	1200

Fonte: Autoria própria.

Tabela 12. As dez instituições que mais publicaram com a palavra-chave Nanotecnologia, entre os anos 2005 e 2020

Nanotecnologia	
Academia Chinesa de Ciências	6166
Ministério da Educação - China	3007
Centro Nacional de Pesquisas Científicas - França	1899
Instituto de Tecnologia da Geórgia - EUA	1561
Instituto de Tecnologia de Massachusetts (MIT) - EUA	1422
Academia Russa de Ciências	1201
Universidade Nacional de Singapura	1197
Conselho Nacional de Pesquisa - Itália	1171
Universidade Tecnológica de Nanyang - China	1124
Universidade Tsinghua - China	1108

Fonte: Autoria própria.