

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO – UNISAGRADO

MARCELA LABADESSA RAMALHO

DENSIDADE ENERGÉTICA DE BIOCÉLULAS COMBUSTÍVEIS ALIMENTADAS
COM GLICOSE: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

BAURU

2023

MARCELA LABADESSA RAMALHO

DENSIDADE ENERGÉTICA DE BIOCÉLULAS COMBUSTÍVEIS ALIMENTADAS
COM GLICOSE: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como parte dos requisitos para obtenção do título
de bacharel em Engenharia Química - Centro
Universitário Sagrado Coração.

Orientador: Prof. Dr. Herbert Duchatsch Johansen

BAURU

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com
ISBD

R165d

Ramalho, Marcela Labadessa

Densidade energética de biocélulas combustíveis alimentadas com glicose: revisão sistemática da literatura / Marcela Labadessa Ramalho. -- 2023.
30f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Herbert Duchatsch Johansen

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Química) - Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru - SP

1. Biocélulas combustíveis de glicose. 2. Dispositivos médicos implantáveis. 3. Densidade energética. 4. Vida útil. I. Johansen, Herbert Duchatsch. II. Título.

MARCELA LABADESSA RAMALHO

DENSIDADE ENERGÉTICA DE BIOCÉLULAS COMBUSTÍVEIS ALIMENTADAS
COM GLICOSE: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como parte dos requisitos para obtenção do título
de bacharel em Engenharia Química - Centro
Universitário Sagrado Coração.

Aprovado em: ___/___/___.

Banca examinadora:

Prof. Dr. Herbert Duchatsch Johansen (Orientador)
Centro Universitário Sagrado Coração

Prof. Dr. Danilo Sinkiti Gastaldello
Centro Universitário Sagrado Coração

Prof.^a Dr.^a Ana Paula Cerino Coutinho
Centro Universitário Sagrado Coração

Dedico este trabalho à minha querida avó,
com carinho.

AGRADECIMENTOS

Inicio meus agradecimentos expressando minha profunda gratidão à Deus, por me conceder a oportunidade de alcançar este diploma, um marco significativo em minha jornada acadêmica.

Sou grata também às minhas irmãs, Eduarda e Bruna, que são as pessoas mais preciosas em minha vida. Elas me proporcionaram um apoio emocional inestimável ao longo dos 22 anos de minha jornada até ao presente.

Aos meus pais, Paula Karina e Everson, devo a força, resiliência e sabedoria que me permitiram perseguir e conquistar meus sonhos.

Meus queridos avós, Antônio e Teresinha, desempenharam um papel fundamental, acreditando em mim e fornecendo apoio financeiro e emocional quando mais precisei. Dedico este trabalho, especialmente, à memória de minha avó, cujo sonho era ver minha formatura, mas que, infelizmente, não pôde compartilhar comigo esse momento.

Agradeço aos meus tios queridos, Karoline e Marcelo, por sempre cuidarem de mim como uma filha.

Meus melhores amigos, Jennifer e Fabrício, que desde a 6ª série viveram comigo as experiências que moldaram quem sou hoje.

Minha turma de faculdade, em especial Esther, Gabriella, Zanetti, Vacca, Kenzo e Ceranto, que tornaram essa jornada prazerosa e enriquecedora, ensinando-me lições valiosas além do conhecimento acadêmico.

Expresso minha gratidão a todos os professores do curso, com destaque para Raquel e Marcelo, que não apenas transmitiram conhecimento, mas também me encorajaram a não desistir quando a vida me impôs outras prioridades.

Agradeço aos professores do colegial, Izabella, Álvaro, Sabrina, Luiz, Wellington, Clóvis, Beatriz, Lindalva e Oliver, que foram os primeiros incitadores deste sonho.

Minha experiência na Zilor foi transformadora, meu primeiro contato com a indústria. Agradeço a todos que trabalharam comigo lá, bem como à Dexco, meu último estágio durante a graduação, que me mostrou que posso conquistar tudo o que desejo, expandiu meus horizontes e me motivou a ir mais longe do que qualquer outra experiência vivida. Ademais, não posso deixar de agradecer em especial ao meu amigo Thales, que em sete meses trabalhando ao meu lado me ensinou mais do que

eu imaginei ser possível, além de ter me fornecido acesso à base de dados usada neste trabalho.

Gostaria de formalizar aqui também a minha gratidão pelos meus orientadores da iniciação científica, Danilo, e do TCC, Herbert, por confiarem no meu trabalho e me inspirarem a ser pesquisadora.

Por fim, quero expressar minha gratidão a mim mesma, por ser uma sonhadora infatigável. Que eu nunca me canse de sonhar!

RESUMO

Os dispositivos médicos implantáveis surgiram com a proposta de trazer autonomia e qualidade de vida para os seus usuários, contudo ainda enfrentam desafios significativos na obtenção de energia para operar de maneira segura e eficaz. Com o constante avanço da engenharia na área biomédica, existem muitas opções para superar esse desafio, uma delas, as biocélulas combustíveis, são capazes de produzir energia de maneira contínua e autossuficiente a partir da glicose presente no sangue do paciente, além de terem uma citotoxicidade baixa em comparação às baterias convencionais. O presente trabalho propôs uma revisão sistemática para explorar a densidade energética destas biocélulas combustíveis de glicose a fim de evidenciar tanto os avanços, quanto as lacunas e limitações da tecnologia desenvolvida até o momento. A seleção das obras analisadas foi realizada a partir da base de dados Scopus, que forneceu 8 artigos que atenderam os critérios estabelecidos para esta pesquisa. Após a análise das obras selecionadas, foi possível notar avanços significativos no que diz respeito à estabilidade e densidade energética, porém, ainda existem desafios críticos a serem superados, como a otimização da densidade máxima de potência por área, a garantia de citocompatibilidade das enzimas utilizadas e o aumento da vida útil dessas células de combustível biológicas. Apesar dessas barreiras, é unânime entre os autores abordados nesta revisão sistemática que as biocélulas combustíveis de glicose representam o futuro da biomedicina e dos dispositivos médicos implantáveis.

Palavras-chave: Biocélulas combustíveis de glicose; Dispositivos médicos implantáveis; Densidade energética; Vida útil.

ABSTRACT

Implantable medical devices emerged with the aim of bringing autonomy and quality of life to their users, but they still face significant challenges in obtaining energy to operate safely and effectively. With the constant advancement of engineering in the biomedical area, there are many options to overcome this challenge, one of which, biofuel cells, are capable of producing energy in a continuous and self-sufficient manner from the glucose present in the patient's blood, in addition to containing low cytotoxicity compared to conventional batteries. The current paper proposed a systematic review to explore the energy density of these glucose biofuel cells in order to highlight both the advances, gaps and limitations of the technology developed to date. The selection of proven works was carried out from the Scopus database, which brought 8 articles that met the criteria defined for this research. After analyzing the selected works, it was possible to notice significant advances with regard to stability and energy density, however, there are still critical challenges to be overcome, such as optimizing maximum power density per area, ensuring cytocompatibility of enzymes used and increasing the biocell lifespan of these biofuel cells. Despite these barriers, it is unanimous among the authors involved in this systematic review that glucose fuel biocells represent the future of biomedicine and implantable medical devices.

Keywords: Glucose biofuel cells; Implantable medical devices; Energy density; Lifespan.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 JUSTIFICATIVA.....	12
3 OBJETIVOS	12
3.1 OBJETIVOS GERAIS.....	12
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
4 DESENVOLVIMENTO TEÓRICO	13
4.1 REVISÃO TEÓRICA SOBRE DISPOSITIVOS MÉDICOS IMPLANTÁVEIS, APLICAÇÕES E DESAFIOS.....	13
4.2 REVISÃO TEÓRICA SOBRE BIOCÉLULAS COMBUSTÍVEIS E FUNCIONAMENTO.....	14
4.3 REVISÃO TEÓRICA SOBRE DENSIDADE ENERGÉTICA DE BIOCÉLULAS COMBUSTÍVEIS	15
5 METODOLOGIA	16
5.1 DEFINIÇÃO DA METODOLOGIA UTILIZADA.....	16
5.2 DESENVOLVIMENTO DA PESQUISA	17
6 RESULTADOS E DISCUSSÕES	19
6.1 SÍNTESE DOS ARTIGOS SELECIONADOS PARA ANÁLISE	19
6.1.1 Artigo 1	19
6.1.2 Artigo 2	20
6.1.3 Artigo 3	21
6.1.4 Artigo 4	22
6.1.5 Artigo 5	23
6.1.6 Artigo 6	24
6.1.7 Artigo 7	25
6.1.8 Artigo 8	26
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	27
REFERÊNCIAS.....	29

1 INTRODUÇÃO

A engenharia e a eletrônica têm desempenhado um papel importante na saúde com o desenvolvimento de tecnologias e dispositivos médicos. Os implantáveis são instrumentos que atuam no diagnóstico, controle, tratamento ou abrandamento e até prevenção de doenças ou insuficiências, executando funções essenciais como cardioversão, desfibrilação, monitoramento e avaliação do ritmo cardíaco ou do índice glicêmico corporal e até mesmo como próteses e órgãos artificiais. Por isso são instrumentos essenciais para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, garantindo seu bem-estar e sua independência. (ANUNCIADA, A. H., 2014; CARVALHO, M. A. D. S., 2017; KATZ, E., 2015)

Um dos desafios do tema é a alimentação energética do dispositivo, que por ser implantado no corpo do paciente, dificultam substituições ou trocas. Além disso, estes dispositivos exigem um fornecimento contínuo de energia para garantir a eficácia de seu funcionamento. Uma solução promissora que vem sendo estudada há décadas são as biocélulas combustíveis, que levam vantagem sobre armazenadores de energia, já que são projetadas para extrair combustíveis do próprio corpo do paciente em que está implantada, como glicose, bilirrubina e oxigênio e convertê-los em energia continuamente através de reações bioeletrocatalíticas. (ANUNCIADA, A. H., 2014; JEON, WY.; et al. 2019; JUNIOR, D. F., 2017)

Por conta da relevância do tema, a diversidade de teorias sobre qual se configura a melhor e mais eficiente opção para a alimentação energética destes dispositivos se torna um problema na ausência de obras que sintetizam os avanços mais significativos para cada tipo de alimentação proposta. Pesquisas que realizam uma revisão sistemática de uma determinada área são importantes, pois permitem identificar tendências e aspectos que são priorizados em detrimento de outros. Nesse sentido, é imprescindível esse tipo de pesquisa em virtude do constante avanço da ciência e tecnologia na área da saúde. A revisão sistemática da literatura vai além de uma simples revisão bibliográfica, já que estabelece um critério para analisar as publicações mais relevantes sobre a área específica em que se propõe pesquisar. (GALVÃO, M. C. B.; RICARTE, I. L. M., 2019)

O presente artigo propõe uma revisão sistemática da literatura sobre a eficiência energética de biocélulas combustíveis autossuficientes usados em

dispositivos médicos implantáveis, a fim de favorecer futuras pesquisas da área. Entende-se que organizar a literatura nos ajuda na busca de oportunidades a serem exploradas sobre o tema e dessa forma apoia o desenvolvimento de tecnologias na área da saúde.

2 JUSTIFICATIVA

Tendo em vista a importância dos dispositivos médicos implantáveis para a saúde humana e a necessidade de buscar soluções tecnológicas sustentáveis para alimentá-los existe uma densa coleção de teses que precisam ser investigadas, pois ainda há muitas lacunas no conhecimento sobre a eficiência energética das biocélulas combustíveis nestes dispositivos de saúde, bem como em relação às suas limitações e desafios técnicos. Por isso, uma revisão sistemática da literatura se faz necessária para investigar as pesquisas já realizadas nessa área e fornecer uma análise crítica e abrangente dos resultados encontrados. Dessa forma, essa revisão pode fornecer informações valiosas para os profissionais da área de saúde e tecnologia, permitindo que eles tomem decisões informadas sobre o uso de biocélulas combustíveis em dispositivos médicos implantáveis e contribuindo para o desenvolvimento de tecnologias mais eficientes e sustentáveis.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

O presente trabalho tem como objetivo a realização de uma revisão sistemática da literatura sobre a eficiência energética de biocélulas combustíveis em dispositivos médicos implantáveis a fim de sintetizar o conhecimento e apontar possíveis lacunas a serem trabalhadas para o avanço da tecnologia na área da saúde.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Avaliar a densidade energética das biocélulas combustíveis de glicose utilizadas em dispositivos médicos implantáveis.

- b) Investigar as limitações e desafios técnicos das biocélulas combustíveis em relação ao uso em dispositivos médicos implantáveis.
- c) Fornecer recomendações para futuras pesquisas referentes ao uso de biocélulas combustíveis em dispositivos médicos implantáveis com base nos resultados da revisão.

4 DESENVOLVIMENTO TEÓRICO

4.1 REVISÃO TEÓRICA SOBRE DISPOSITIVOS MÉDICOS IMPLANTÁVEIS, APLICAÇÕES E DESAFIOS

Os dispositivos médicos implantáveis desempenham um papel fundamental na área da saúde, oferecendo uma série de benefícios para os pacientes. Esses dispositivos são projetados para serem implantados no corpo humano e desempenham diversas funções essenciais no diagnóstico, controle, tratamento e prevenção de doenças e insuficiências. Eles têm a capacidade de melhorar a qualidade de vida dos pacientes, garantindo seu bem-estar e independência. (ANUNCIADA, A. H., 2014; NEVES, I. C. P. A. D., 2019)

Podem ser desde os biossensores, que fazem a medição de biomarcadores específicos no corpo do paciente, permitindo um diagnóstico precoce e aumentando as chances de tratamento bem-sucedido. Até aparelhos cardioversores e desfibriladores, próteses ou órgão artificiais (ANUNCIADA, A. H., 2014; KO, GJ.; et al., 2020)

Um dos principais desafios enfrentados pelos dispositivos médicos implantáveis está relacionado à sua alimentação energética. Devido ao fato de serem implantados no corpo do paciente, esses dispositivos apresentam restrições significativas em relação à substituição ou troca de baterias. Portanto, é crucial garantir que esses dispositivos tenham um fornecimento contínuo e confiável de energia para que possam funcionar de maneira eficaz ao longo do tempo. A busca por soluções eficientes e sustentáveis para a alimentação energética desses dispositivos é de extrema importância, a fim de superar esse desafio e melhorar ainda mais a eficácia e a confiabilidade dos dispositivos médicos implantáveis. (ANUNCIADA, A. H., 2014; NEVES, I. C. P. A. D., 2019; KO, GJ.; et al., 2020)

4.2 REVISÃO TEÓRICA SOBRE BIOCÉLULAS COMBUSTÍVEIS E FUNCIONAMENTO

As biocélulas combustíveis são dispositivos que utilizam enzimas como catalisadores para converter energia química, proveniente de combustíveis presentes no corpo humano, em energia elétrica. Essa é uma das principais vantagens, pois elimina a necessidade de substituições ou trocas frequentes de baterias, o que é um desafio significativo para dispositivos médicos implantáveis. Além disso, as biocélulas combustíveis baseadas em enzimas oferecem maior segurança e são ambientalmente seguras, uma vez que não utilizam metais ou produtos químicos tóxicos em seu funcionamento. Isso reduz os riscos associados ao uso de outras fontes de energia, como baterias convencionais. (JEON, WY.; et al., 2019; KATZ, E., 2015)

Dentre os tipos de biocélulas combustíveis utilizados em dispositivos médicos implantáveis, destaca-se o sistema de célula de combustível baseado em enzimas reativas à glicose (EBFC, do inglês *enzyme-based biofuel cell*). Esse tipo de biocélula apresenta benefícios potenciais para diversas aplicações biomédicas, como órgãos artificiais implantáveis e biossensores para entrega de medicamentos. Além disso, oferecem vantagens como aumento da densidade de corrente e vida útil do dispositivo. Elas ainda possuem a capacidade de alimentar biossensores ou marca-passos quando implantados em espécies vivas. No entanto, é importante observar que o contato direto das biocélulas combustíveis com tecidos ou órgãos pode ter efeitos negativos devido a subprodutos ou sinais elétricos gerados, que ainda não foram totalmente investigados. Portanto, é necessário realizar mais pesquisas nessa área para compreender melhor os efeitos e a interação das biocélulas combustíveis com o corpo humano. (JEON, WY.; et al., 2019; KATZ, E., 2015)

O princípio de funcionamento dessas biocélulas é baseado na oxidação de substâncias como a glicose pela ação de uma enzima anódica específica, como a glicose desidrogenase (GDH). Essa enzima catalisa a conversão da glicose em ácido glucônico, gerando elétrons e prótons como produtos da reação. Os elétrons liberados na reação de oxidação da glicose são transferidos para o cátodo por meio de um circuito externo. No cátodo, utiliza-se outra enzima, chamada bilirrubina oxidase (BOD), como catalisadora da redução do oxigênio, convertendo-o em água. Esse

processo de transferência de elétrons no circuito externo gera energia elétrica que pode ser utilizada para alimentar dispositivos médicos implantáveis. Esse processo resulta na produção de energia elétrica a partir da glicose como combustível e do oxigênio como oxidante. (JEON, WY., et al., 2019; JUNIOR, D. F., 2017; KATZ, E., 2015)

4.3 REVISÃO TEÓRICA SOBRE DENSIDADE ENERGÉTICA DE BIOCÉLULAS COMBUSTÍVEIS

O desafio da eficiência energética de biocélulas combustíveis aplicáveis em dispositivos médicos implantáveis tem impulsionado a pesquisa e o desenvolvimento de novas soluções na área da eletroquímica moderna. A miniaturização dessas biocélulas a combustível enzimáticas de glicose para uso em dispositivos bioeletrônicos implantáveis é um objetivo importante. No entanto, enfrenta-se o desafio de desenvolver bioeletrodos com alta atividade bioeletrocatalítica, capazes de obterem potências na ordem de dezenas de microwatts para alimentar microcircuitos eletrônicos de forma estável e a longo prazo. (IOST, R. M., 2016; RAMANAVICIUS, S., RAMANAVICIUS, A., 2021; SALES, F. C. P. F., 2017)

A ligação adequada das enzimas ao eletrodo é essencial para garantir um desempenho eficiente da biocélula. Uma solução apresentada envolve o uso de polímeros condutivos no design de eletrodos. Esses polímeros oferecem alta condutividade elétrica e a capacidade de serem moldados em estruturas miniaturizadas, permitindo a criação de bioeletrodos eficientes. (RAMANAVICIUS, S., RAMANAVICIUS, A., 2021). Outra solução em estudo é o uso de folhas de grafeno individuais modificadas com as enzimas glicose desidrogenase (GDH) e bilirrubina oxidase (BOD). Essas folhas de grafeno funcionam como bioânodos e biocátodos, respectivamente, e são capazes de catalisar as reações bioeletrocatalíticas necessárias para a geração de energia a partir de substratos como glicose e bilirrubina. A modificação das folhas de grafeno com as enzimas permite uma interação eficiente entre os componentes eletroquímicos, resultando em uma maior eficiência energética das biocélulas. (IOST, R. M., 2016)

A autora Sales (2017), afirma que a utilização de biocélulas a combustível enzimáticas em implantes biônicos traz consigo desafios e possibilidades

empolgantes. Esses desafios incluem a seleção de enzimas adequadas, o desenvolvimento de materiais biocompatíveis e duráveis para os bioeletrodos, e a otimização da eficiência energética dos dispositivos. Para superar esses obstáculos, os dispositivos podem empregar materiais renováveis e biocompatíveis, minimizando os riscos de rejeição pelo corpo humano ou animal. Além disso, a integração das biocélulas a combustível enzimáticas com outros dispositivos biomédicos permite a criação de sistemas integrados capazes de monitorar e controlar funções corporais específicas. No entanto, é importante ressaltar que há muito trabalho a ser realizado na pesquisa e desenvolvimento desses dispositivos antes que possam ser amplamente utilizados como fonte de energia para implantes biônicos.

5 METODOLOGIA

5.1 DEFINIÇÃO DA METODOLOGIA UTILIZADA

Segundo Galvão e Ricarte (2019) o processo de condução de uma revisão sistemática da literatura compreende várias etapas que podem ser resumidas da seguinte forma:

1. Formulação da questão de pesquisa: Definir a pergunta a ser abordada pela revisão sistemática e estabelecer os critérios para inclusão e exclusão dos estudos a serem analisados.
2. Seleção das fontes de informação: Escolher as fontes de dados mais apropriadas para a pesquisa e realizar a busca de artigos e outros materiais bibliográficos.
3. Desenvolvimento da estratégia de busca: Definir os termos de pesquisa e os operadores booleanos a serem utilizados para encontrar estudos relevantes.
4. Triagem dos documentos: Avaliar os estudos encontrados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos na etapa 1.
5. Coleta e análise de dados: Extrair as informações pertinentes dos estudos selecionados e analisá-las em consonância com os objetivos da revisão sistemática.

6. Apresentação dos resultados: Expor os resultados da revisão de maneira clara e objetiva, fazendo uso de tabelas, gráficos e outros recursos visuais, se necessário.

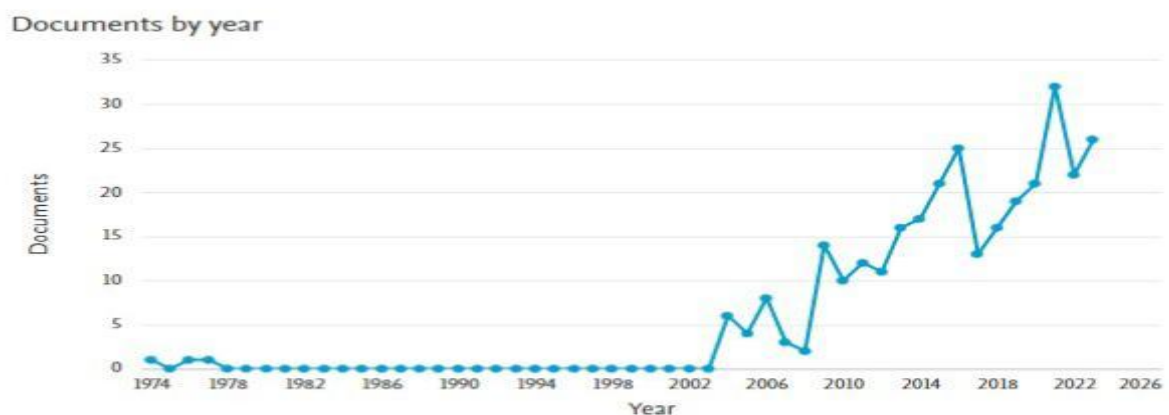
5.2 DESENVOLVIMENTO DA PESQUISA

A questão de pesquisa delineada consistiu em avaliar a densidade energética de biocélulas de glicose e sua viabilidade para o uso em dispositivos médicos implantáveis. O critério central para orientar a seleção dos artigos analisados foi a busca por estudos que se concentrassem particularmente na densidade energética dessas biocélulas no contexto do organismo humano.

A base de dados escolhida para a seleção dos artigos que foram analisados foi a Scopus, devido à sua vasta coleção de documentos, bem como às suas ferramentas avançadas de filtragem, que permitiram realizar buscas mais precisas. Além disso, a presença de métricas qualitativas, como o número de citações, tornou a Scopus a melhor escolha, auxiliando na avaliação da influência e do impacto de artigos ou autores na área de estudo.

Inicialmente, foram empregados os descritores “*implantable biofuel cell*” para restringir a pesquisa a artigos contendo essas palavras-chave em seus títulos, resumos ou palavras-chave. Isso resultou em 301 artigos no Scopus, abrangendo publicações desde 1974 até 2023. A Figura 1, a seguir, ilustra o crescente interesse pelo tema ao longo dos anos.

Figura 1: Distribuição anual de documentos relacionados à biocélulas combustíveis implantáveis dentro da base de dados do Scopus



Fonte: Retirado do Scopus, após a filtragem realizada pela autora.

Para direcionar a pesquisa para obras recentes e de atual relevância, foram aplicados filtros específicos e considerado apenas os artigos que atendiam aos seguintes critérios: serem publicações liberadas, terem sido publicados nos últimos 10 anos e estarem no idioma inglês. Essa abordagem resultou em um conjunto de 42 artigos selecionados no Scopus.

Posteriormente, com a inclusão dos descritores “*energy density*” mantendo os filtros e descritores anteriores, obteve-se 13 artigos. No entanto, para refinar ainda mais a busca, foi necessário incorporar o descritor “*glucose*”. O Scopus então forneceu 8 artigos específicos que abordavam a densidade energética de biocélulas combustíveis implantáveis alimentados por glicose. Na Tabela 1, a seguir, os artigos selecionados para estudo foram indexados considerando o maior número de citações.

Tabela 1: Ranking dos artigos selecionados para estudo

Artigo	Autores	Nome do Artigo	Referência	Ano de Publicação	Nº Citações
1	Kwon, C-H., Lee, S.-H., Choi, Y.-B., Lee, J. A., Kim, S.H., Kim, H-H., Spinks, G. M., Wallace, G.G., Lima, M. D., Kozlov, M., Baughman, R. H., Kim, S. J.	High-power biofuel cell textiles from woven bistructured carbon nanotube yarns	Nature Communications, 5, 39289	2014	139
2	Prasad, K.P., Chen, Y., Chen, P.	Three-dimensional graphene-carbon nanotube hybrid for high-performance enzymatic biofuel cells	ACS Applied Materials and Interfaces, 6(5), pp. 3387–3393	2014	138
3	MacVittie, K., Conlon, T., Katz, E.	A wireless transmission system powered by an enzyme biofuel cell implanted in an orange	Bioelectrochemistry, 106, pp. 28–33	2015	82
4	Campbell, A.S., Murata, H., Carmali, S., Matyjaszewski, K., Islam, M.F., Russell, A.J.	Polymer-based protein engineering grown ferrocene-containing redox polymers improve current generation in an enzymatic biofuel cell	Biosensors and Bioelectronics, 86, pp. 446–453	2016	55

5	Jeon, W.-Y., Lee, J.-H., Dashnyam, K., Choi, Y.-B., Kim, T.-H., Lee, H.-H., Kim, H.-W., Kim, H.-H.	Performance of a glucose-reactive enzyme-based biofuel cell system for biomedical applications	Scientific Reports, 9(1), 10872	2019	29
6	Güven, G., Şahin, S., Güven, A., Yu, E.H.	Power harvesting from human serum in buckypaper-based enzymatic biofuel cell	Frontiers in Energy Research, 4(FEB), 4	2016	23
7	Dudzik, J., Chang, W.-C., Kannan, A.M., Filipek, S., Viswanathan, S., Li, P., Renugopalakrishnan, V., Audette, G.F.	Cross-linked glucose oxidase clusters for biofuel cell anode catalysts	Biofabrication, 5(3), 035009	2013	16
8	Mark, A.G., Suraniti, E., Roche, J., Richter, H., Kuhn, A., Mano, N., Fischer, P.	On-chip enzymatic microbiofuel cell-powered integrated circuits	Lab on a Chip, 17(10), pp. 1761–1768	2017	15

Fonte: Elaborado pela autora.

6 RESULTADOS E DISCUSSÕES

6.1 SÍNTESE DOS ARTIGOS SELECIONADOS PARA ANÁLISE

6.1.1 Artigo 1

Os estudos apresentados no primeiro artigo da Tabela 1 convergem para o desenvolvimento de células de biocombustível com alto potencial para alimentar dispositivos biomédicos implantáveis. A biocélula estudada foi equipada com eletrodos de fios de nanotubos de carbono enrolados em camadas sobrepostas, produzidos e testados pelos autores.

No desenvolvimento do trabalho foram realizados testes que incluíram medições de densidade de potência, tensão de circuito aberto e vida útil em diversas condições, abrangendo testes em soro humano.

Pelos resultados do artigo a imobilização de enzimas, realizada por meio da adsorção física, em que as enzimas são incorporadas em um eletrodo altamente condutor e poroso, interconectado a mediadores redox otimiza a interação com o eletrólito e minimiza as distâncias de difusão do combustível e oxidante, entregando uma densidade de potência significativamente maior.

A biocélula estudada demonstrou uma tensão de circuito aberto de 0,70 V e uma densidade de potência de área máxima de $2,18 \text{ mW cm}^{-2}$, superando três vezes o desempenho de versões anteriores de células de biocombustível.

Além disso, essas células operaram em soro humano com alta potência de área e vida útil estendida (83% de operacionalidade após 24 horas), em comparação com modelos desprotegidos anteriores.

Os autores ainda concluem que a robustez mecânica dessas células de biocombustível com eletrodos de fios de nanotubos de carbono enrolados em camadas sobrepostas permite sua implantação em organismos vivos para a produção de energia a partir da glicose.

6.1.2 Artigo 2

No segundo artigo da Tabela 1 o estudo adotou uma metodologia abrangente, iniciando com a síntese de eletrodos híbridos de grafeno 3D e nanotubos de carbono de parede única (SWCNTs, do inglês *single-walled carbon nanotubes*) funcionalizados com enzimas. A caracterização desses eletrodos incluiu a utilização de técnicas avançadas, como microscopia eletrônica de varredura, espectroscopia Raman e espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier.

Para criar os eletrodos híbridos, foi empregada a técnica de deposição química de vapor para o crescimento do grafeno 3D em um substrato de níquel. Posteriormente, os nanotubos de carbono de parede única foram funcionalizados com enzimas e depositados sobre o grafeno 3D.

A avaliação do desempenho das EBFCs equipadas com esses eletrodos envolveu medidas de densidade de corrente e densidade de potência, além de testes de estabilidade a longo prazo. Essas avaliações foram conduzidas por meio de técnicas precisas, como voltametria cíclica e espectroscopia de impedância eletroquímica.

Os resultados deste estudo destacam a eficiência das EBFCs equipadas com esses eletrodos híbridos. Essa eficiência refletiu-se em uma densidade de potência de saída recorde, atingindo $2,27 \pm 0,11 \text{ mW cm}^{-2}$ ou $45,38 \pm 2,1 \text{ mW cm}^{-3}$. Além disso, as EBFCs que utilizaram esses eletrodos exibiram uma alta estabilidade a longo

prazo, com uma queda de apenas 20% após 30 dias. Elas também alcançaram uma tensão de circuito aberto praticamente no limite teórico de 1,2 V.

Um ponto de destaque nos resultados foi o aumento significativo na corrente oxidativa e a dramática diminuição na corrente redutiva na voltametria cíclica quando a glicose foi adicionada. Isso indica a eficaz imobilização das enzimas nos eletrodos e um excelente acoplamento elétrico, caracterizado pela transferência direta de elétrons entre as enzimas e os eletrodos.

Esses resultados reforçam a promessa dos eletrodos híbridos de grafeno 3D e nanotubos de carbono de parede única funcionalizados com enzimas como fonte de energia para dispositivos médicos implantáveis. Sua biocompatibilidade e capacidade de gerar energia a partir de biocombustíveis, como a glicose, que é uma fonte de energia comum no corpo humano, tornam-nos altamente atrativos para essa aplicação.

No entanto, como em qualquer estudo científico, existem algumas limitações e lacunas que podem ser abordadas em estudos futuros. Por exemplo, embora o desempenho da EBFC tenha sido melhorado significativamente em comparação com os eletrodos convencionais, ainda há espaço para melhorias adicionais na eficiência e estabilidade do dispositivo. Além disso, o estudo se concentrou em apenas duas enzimas (GOD e lacase), e outras enzimas podem ser exploradas para melhorar ainda mais o desempenho destas biocélulas. Por fim, o estudo foi realizado em condições de laboratório, e a aplicabilidade da EBFC em ambientes reais ainda precisa ser avaliada.

6.1.3 Artigo 3

No terceiro artigo listado na Tabela 1 os autores dissertam sobre viabilidade das biocélulas combustíveis na geração de eletricidade a partir de fontes de energia biológicas, como glicose e frutose encontradas no sangue humano. Essa inovação tem aplicação potencial em dispositivos médicos implantáveis, como marcapassos, sensores de glicose e outros eletrônicos. Além disso, o estudo explora o uso dessas células de combustível em monitoramento ambiental e outras situações em que a colheita de energia de fontes naturais seja benéfica.

O cerne da biocélula combustível estudada envolve eletrodos catalíticos compostos por buckypaper, um material composto por nanotubos de carbono modificados com enzimas específicas. A modificação desses eletrodos com enzimas catalíticas é realizada através da técnica de deposição eletroquímica. Isso envolve mergulhar o eletrodo em uma solução contendo a enzima e aplicar uma corrente elétrica para incorporar seletivamente a enzima na superfície do eletrodo. A eficiência da modificação é avaliada utilizando técnicas eletroquímicas, como voltametria cíclica e espectroscopia de impedância.

Esses eletrodos modificados foram testados em uma célula de combustível biológica implantável ligada a uma laranja, demonstrando a capacidade de gerar eletricidade a partir da glicose e frutose, encontradas no suco da fruta. A eficácia da célula de combustível biológica foi avaliada através de testes de desempenho, incluindo a curva de polarização e a densidade de potência.

Os resultados revelaram que a célula de biocombustível gerou energia suficiente para ativar um dispositivo de transmissão sem fio com uma mensagem pré-programada. No entanto, a energia produzida não foi o bastante para ativar um sensor/biossensor e transferir informações significativas a longas distâncias. A tensão de circuito aberto, a densidade de corrente de curto-circuito e a potência máxima produzida pela célula de biocombustível foram avaliadas em cerca de 0,6 V, aproximadamente $0,33 \text{ mA cm}^{-2}$ e $670 \text{ } \mu\text{W}$, respectivamente. A voltagem gerada pela célula de biocombustível foi amplificada com um circuito de coleta de energia e aplicada a um transmissor sem fio.

Apesar de seu potencial para aplicações biomédicas os autores ressaltam que os resultados atuais não alcançam o patamar necessário para aplicação imediata em campo, uma vez que a energia gerada pela célula de combustível biológica não é adequada para ativar sensores/biossensores e transmitir informações a longas distâncias. Além disso, destaca-se que estender o tempo de operação da célula de combustível biológica é uma meta crucial para viabilizar seu uso prático, mas ainda representa um desafio a ser superado.

6.1.4 Artigo 4

O quarto artigo da Tabela 1 aborda as restrições e desafios inerentes às células de bioenergia enzimáticas, como a instabilidade dos sistemas, a necessidade de altas concentrações de enzimas para gerar corrente elétrica satisfatória e a dificuldade de estabelecer uma conexão eficiente entre os sítios ativos da enzima e um eletrodo externo. Contudo, o estudo apresenta uma nova abordagem para superar esses obstáculos, utilizando a técnica de polimerização baseada em proteínas para criar conjugados de GOx-pFcAc. Estes conjugados consistem em enzimas de glicose oxidase (GOx) que foram modificadas com polímeros redox contendo ferroceno. Essas enzimas modificadas demonstraram uma notável melhoria na eficiência de geração de corrente elétrica em comparação com a GOx não modificada.

A técnica utilizada neste trabalho envolveu o crescimento do polímero (pFcAc) a partir de moléculas iniciadoras solúveis em água, que foram covalentemente ligadas à superfície da GOx. Isso foi alcançado por meio de uma abordagem de enxerto usando a polimerização radicalar de transferência de átomo. Os polímeros contendo ferroceno, ligados de forma covalente à superfície da enzima, permitiram uma conexão eficaz do sítio ativo da GOx a um eletrodo externo.

Os resultados do estudo demonstraram que os conjugados GOx-pFcAc resultantes proporcionaram um aumento significativo na eficiência de geração de corrente, alcançando uma densidade de potência máxima aproximadamente quatro vezes maior do que a GOx nativa, atingindo cerca de $1,7 \text{ mW cm}^{-2}$ com uma tensão de circuito aberto de aproximadamente $0,27 \text{ V}$. Isso contrasta com a GOx nativa quando fisicamente adsorvida em eletrodos em forma de pá compostos por fibras de poliacrilonitrila eletrofiadas revestidas com nanopartículas de ouro e nanotubos de carbono de paredes múltiplas.

6.1.5 Artigo 5

O quinto artigo da Tabela 1 concentrou-se na avaliação da biocompatibilidade e desempenho de uma célula de combustível baseada na enzima glicose desidrogenase (GDH) em escala laboratorial. Segundo os autores, após o contato direto de uma EBFC implantada em tecidos ou órgãos, podem ocorrer efeitos prejudiciais ou estimulantes devido aos seus subprodutos ou sinais elétricos, que não foram investigados detalhadamente. O trabalho realizou um estudo fundamental de

cultura celular, empregando GDH como enzima anódica e bilirrubina oxidase (BOD) como enzima catódica.

Foram conduzidos testes eletroquímicos para avaliar o desempenho da célula de combustível, envolvendo a preparação de um eletrodo de trabalho modificado com GDH e um eletrodo de referência de Ag/AgCl. Esses eletrodos foram inseridos em uma célula de combustível bioquímica contendo uma solução de glicose e tampão fosfato. A densidade de potência foi medida com um potenciostato/galvanostato. O EBFC fabricado exibiu densidades de potência variando de 15,26 a 38,33 nW cm⁻², dependendo da concentração de enzima em um meio suplementado com glicose 25 mM.

Em testes *in vitro*, EBFCs foram cultivadas e tratadas com diferentes concentrações GDH ou GOx e a viabilidade celular, migração celular e inflamação foram avaliadas. Os resultados foram analisados demonstraram que apesar da baixa densidade de potência, a EBFC baseadas em GDH demonstrou aumento na viabilidade celular (~150%) e migração celular (~90%) com baixa resposta inflamatória. No entanto, a glicose oxidase (GOD), frequentemente utilizada como enzima anódica, revelou alta citotoxicidade (~10%) devido a uma concentração letal de subprodutos de H₂O₂ (~1500 µM).

Portanto, considerando sua citocompatibilidade e efeitos de estimulação celular, a EBFC baseadas em GDH surge como uma promissora ferramenta implantável para geração de eletricidade em aplicações biomédicas, sendo necessário ainda algumas melhorias em relação ao aumento da corrente elétrica produzida por biocélulas baseadas nesta enzima citocompatível.

6.1.6 Artigo 6

O sexto artigo da Tabela 1 descreve a metodologia de preparação dos eletrodos anódicos e catódicos feitos de carbono-buckypaper, modificados com glicose desidrogenase e lacase dependentes de PQQ (pirroloquinolina quinona). Para sua preparação, os eletrodos de carbono-buckypaper foram incubados com PBSE (éster succinimidil do ácido 1-pireno butanoico), um composto químico contendo um grupo funcional de éster fosfato amplamente utilizado para a imobilização de enzimas em superfícies de eletrodos, em DMSO (dimetilsulfóxido) com agitação moderada por

1 hora à temperatura ambiente. Posteriormente, os eletrodos foram lavados em DMSO para remover o excesso de PBSE. Em seguida, eles foram incubados com soluções de enzimas, antes de serem lavados com tampão de fosfato de potássio (10 mM, pH 7,0). As soluções de enzimas consistiam em 1 mg/mL de PQQ-GDH, uma enzima que catalisa a oxidação da glicose em ácido glicônico, produzindo elétrons, dissolvida em tampão de fosfato de potássio (10 mM, pH 7,0), suplementada com 1 mM de CaCl_2 e 1,5 mg/mL de lacase purificada para a modificação do anodo e catodo, respectivamente. A atividade da PQQ-GDH e da lacase imobilizadas no anodo e catodo foi relatada como 250 e 460 μmol por eletrodo, respectivamente, por meio de ensaios ópticos.

Os eletrodos modificados foram conectados a um potenciostato e usados como eletrodo de trabalho onde um fio de platina e um eletrodo de referência Ag | AgCl | KCl 3M foram usados como eletrodos de contrapeso e referência, respectivamente. O potenciostato foi usado para controlar a diferença de potencial entre o eletrodo de trabalho e o eletrodo de referência, enquanto o fio de platina serviu como um eletrodo de contrapeso para completar o circuito. O eletrodo Ag|AgCl|KCl 3M serviu como um eletrodo de referência estável com um potencial conhecido, em relação ao qual o potencial do eletrodo de trabalho pôde ser medido.

A voltametria cíclica, técnica na qual o potencial é varrido ciclicamente entre dois valores fixos, permitindo a medição da corrente em função do potencial e, conseqüentemente, a identificação de picos de corrente que correspondem a reações eletroquímicas que ocorrem no eletrodo, foi aplicada para caracterizar a energia gerada a partir de soro humano, e os resultados indicaram uma densidade de potência de $16,12 \mu\text{W cm}^{-2}$ alcançada no soro humano para concentrações de glicose inferiores às fisiológicas. O aumento na concentração de glicose e na temperatura da célula de biocombustível resultou em um aumento na produção de energia, atingindo $49,16 \mu\text{W cm}^{-2}$.

6.1.7 Artigo 7

A proposta do sétimo artigo da Tabela 1 foi o desenvolvimento de catalisadores inovadores, denominados aglomerados de glicose oxidase reticulados restritos a nanotubos de carbono funcionalizados (CEC-CNTs, do inglês *cross-linked enzyme*

clusters- carbon nanotube), para células de combustível biológicas. A metodologia empregou experimentos de microscopia eletrônica de transmissão para analisar a estrutura dos aglomerados e avaliou o desempenho de células de combustível biológicas usando esses catalisadores.

Os catalisadores em questão, aglomerados de glicose oxidase reticulados, foram concebidos para atuar como anodos em células de combustível biológicas. A glicose oxidase, uma enzima que catalisa a oxidação da glicose e gera energia elétrica, foi reticulada em uma estrutura tridimensional usando uma técnica específica. Essa estrutura tridimensional foi posteriormente incorporada a um suporte de carbono, resultando no catalisador final. Comparando-os com catalisadores já existentes, como o Pt/C, amplamente utilizado em biocélulas combustível, os aglomerados de glicose oxidase reticulados demonstraram boa eficiência, enquanto oferecem vantagens adicionais de sustentabilidade e menor custo de produção.

A análise de microscopia eletrônica de transmissão revelou que os aglomerados CEC-CNTs, gerados com uma proporção de 100% de glicose oxidase para CNT (peso / peso), tinham aproximadamente $78 \mu\text{m}^2$ e estavam localizados na superfície do CNT. Enquanto a análise eletroquímica indicou que as biocélulas combustível, utilizando os bioanodos GOx CEC-CNT, alcançaram uma densidade de potência de pico de cerca de $180 \mu\text{W cm}^{-2}$. Esses resultados ressaltam o potencial da geração de aglomerados de enzimas ativas de tamanho nano a micro para aplicação em dispositivos implantáveis alimentados por biocélulas combustível enzimáticas.

6.1.8 Artigo 8

A abordagem do oitavo artigo listado na Tabela 1 envolve a fabricação de uma microcélula de combustível enzimática integrada a um circuito eletrônico digital por meio de técnicas de microfabricação, litografia e deposição de metais. Enzimas oxidantes de glicose e redutoras de oxigênio foram imobilizadas em microeletrodos de um circuito integrado de aplicação específica, com o uso de hidrogéis redox.

A principal conquista foi a operação autossuficiente do circuito eletrônico, que funcionou continuamente por 14 horas, coletando energia elétrica de uma única gota de solução de glicose 5 mM. O consumo de energia do circuito foi mantido em níveis

extremamente baixos, permitindo que a célula de combustível convertesse eficientemente a energia química dos nutrientes sanguíneos em corrente elétrica.

No que diz respeito ao futuro, os autores do estudo destacam possíveis melhorias no processo, como o aumento da força de acionamento dos estágios do circuito, a utilização de técnicas de jato de tinta para a deposição de hidrogel e a integração em dispositivos biomédicos implantáveis. Essas melhorias podem tornar o dispositivo mais robusto, menor em tamanho e mais adequado para aplicações clínicas.

Além disso, discutem a possibilidade de miniaturização adicional do sistema para atender a aplicações ainda mais intrusivas, como implantes em vasos sanguíneos ou regiões cerebrais, aproveitando a abundância de glicose nesses fluidos fisiológicos.

Contudo, os autores ainda enfatizam a necessidade do desenvolvimento contínuo dessas tecnologias para melhorar a estabilidade operacional e potencialmente permitir a utilização destas biocélulas como fonte de energia em dispositivos biomédicos implantáveis.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando a análise abrangente dos estudos apresentados neste artigo, torna-se evidente que as perspectivas das células biocombustíveis de glicose para aplicações biomédicas são altamente promissoras. Sua capacidade de fornecer energia de forma contínua e autossuficiente aos dispositivos implantados representa um avanço significativo na área.

Embora tenham ocorrido avanços notáveis na pesquisa, é importante ressaltar que ainda não atingimos o estágio de implementação em escala industrial. Existem desafios críticos a serem superados, como a otimização da densidade máxima de potência por área, a garantia de citocompatibilidade das enzimas utilizadas e o aumento da vida útil dessas células.

Apesar dessas barreiras, é unânime entre os autores abordados nesta revisão sistemática que as biocélulas combustíveis de glicose representam o futuro da biomedicina e dos dispositivos médicos implantáveis. Portanto, enquanto a tecnologia atual pode ainda não estar pronta para uma aplicação direta em pacientes, os

alicerces estão sendo solidamente construídos para uma revolução iminente que irá transformar positivamente o cenário dos dispositivos médicos implantáveis e a vida daqueles que deles dependem. O caminho à frente envolve a colaboração contínua entre pesquisadores e cientistas, visando superar os obstáculos restantes e concretizar o potencial promissor dessas biocélulas combustíveis.

REFERÊNCIAS

- ANUNCIADA, A. H. **Desenvolvimento De Um Dispositivo Médico Implantável**. Dissertação (Mestrado em Engenharia Mecânica) Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa. Monte da Caparica, 2014.
- CAMPBELL, A.S.; MURATA, H.; CARMALI, S.; MATYJASZEWSKI, K.; ISLAM, M.F.; RUSSELL, A.J. **Polymer-based protein engineering grown ferrocene-containing redox polymers improve current generation in na enzymatic biofuel cell**. *Biosensors and Bioelectronics*, 86, pp. 446–453, 2016.
- CARVALHO, M. A. D. S. **Dispositivos Médicos No Controlo Da Diabetes Mellitus**. Monografia (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias – Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde. Lisboa, 2017.
- DUDZIK, J.; CHANG, W.-C.; KANNAN, A.M.; FILIPEK, S.; VISWANATHAN, S.; LI, P.; RENUGOPALAKRISHNAN, V.; AUDETTE, G.F. **Cross-linked glucose oxidase clusters for biofuel cell anode catalysts**. *Biofabrication*, 5(3), 035009, 2013.
- GALVÃO, M. C. B.; RICARTE, I. L. M. **Revisão Sistemática da Literatura: Conceituação, Produção e Publicação**. *LOGEION: Filosofia da informação*, Rio de Janeiro, v. 6 n. 1, p.57-73, 2019.
- GÜVEN, G.; ŞAHIN, S.; GÜVEN, A.; YU, E.H. **Power harvesting from human serum in buckypaper-based enzymatic biofuel cell**. *Frontiers in Energy Research*, 4(FEB), 4, 2016.
- IOST, R. M. **Biocélula a Combustível On-Chip Utilizando Folhas Individuais de Grafeno**. Tese (Doutorado em Química) Universidade de São Paulo. São Carlos, 2016.
- JEON, W.-Y.; LEE, J.-H.; DASHNYAM, K.; CHOI, Y.-B.; KIM, T.-H.; LEE, H.-H.; KIM, H.-W.; KIM, H.-H. **Performance of a glucose-reactive enzyme-based biofuel cell system for biomedical applications**. *Scientific Reports*, 9(1), 10872, 2019.
- JUNIOR, D. F. **Nanopartículas Cúbicas de Paládio Aplicadas Como Eletrocatalisadores Para Redução de Oxigênio Atmosférico, Integrados a Uma Célula Híbrida a Biocombustível de Glicose/Oxigênio**. Tese (Doutorado em Química) Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2017.
- KATZ, E. **Implantable Biofuel Cells Operating In Vivo—Potential Power Sources for Bioelectronic Devices**. *Bioelectronic. Medicine* 2: 1-12. 2015.
- KO, GJ. Et al. **Biodegradable, Flexible Silicon Nanomembrane-Based NOx Gas Sensor System With Record-High Performance For Transient Environmental Monitors And Medical Implants**. *NPG Asia Materials*, vol. 12 n.71, 2020.

KWON, C.-H.; LEE, S.-H.; CHOI, Y.-B.; LEE, J. A.; KIM, S. H.; KIM, H.-H.; SPINKS, G. M.; WALLACE, G. G.; LIMA, M. D.; KOZLOV, M.; BAUGHMAN, R. H.; KIM, S. J. **High-power biofuel cell textiles from woven biscrolled carbon nanotube yarns.** Nature Communications, 5, 3928, 2014.

MACVITTIE, K.; CONLON, T.; KATZ, E. **A wireless transmission system powered by na enzyme biofuel cell implanted in na orange.** Bioelectrochemistry, 106, pp. 28–33, 2015.

MARK, A.G.; SURANITI, E.; ROCHE, J.; RICHTER, H.; KUHN, A.; MANO, N.; FISCHER, P. **On-chip enzymatic microbiofuel cell-powered integrated circuits.** Lab on a Chip, 17(10), pp. 1761–1768, 2017.

NEVES, I. C. P. A. D. **Avaliação clínica dos Dispositivos Médicos.** Monografia (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Universidade Fernando Pessoa. Porto, 2019.

PRASAD, K.P.; CHEN, Y.; CHEN, P. **Three-dimensional graphene-carbon nanotube hybrid for high-performance enzymatic biofuel cells.** ACS Applied Materials and Interfaces, 6(5), pp. 3387–3393, 2014.

RAMANAVICIUS, S.; RAMANAVICIUS, A. **Conducting Polymers in the Design of Biosensors and Biofuel Cells.** Polymers, vol. 13, n. 49, 2021.

SALES, F. C. P. F. **Desenvolvimento de Bioeletrodos Miniaturizados Para a Aplicação em Biocélulas a Combustível Implantáveis.** Tese (Doutorado em Química) Universidade de São Carlos. São Carlos, 2017.