

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ

EDUARDO MOISES CLARINDO ALVES GARCIA

SENSORES BIOMÉDICOS BASEADOS NO ISFET: uma revisão bibliográfica

CAMPO MOURÃO

2023

EDUARDO MOISES CLARINDO ALVES GARCIA

SENSORES BIOMÉDICOS BASEADOS NO ISFET: Uma revisão bibliográfica

Biomedical sensors based on ISFET: a literature review

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentada como requisito para obtenção do título de Bacharel em Engenharia Eletrônica da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR).

Orientador(a): Roberto Ribeiro Neli.

**CAMPO MOURÃO
2023**



[4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Esta licença permite remixe, adaptação e criação a partir do trabalho, para fins não comerciais, desde que sejam atribuídos créditos ao(s) autor(es) e que licenciem as novas criações sob termos idênticos. Conteúdos elaborados por terceiros, citados e referenciados nesta obra não são cobertos pela licença.

TERMO DE APROVAÇÃO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO INTITULADO

SENSORES BIOMÉDICOS BASEADOS NO ISFET: uma revisão bibliográfica

DO DISCENTE

EDUARDO MOISES CLARINDO ALVES GARCIA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no dia **06 de Junho de 2023** ao Curso Superior de Engenharia Eletrônica da Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campus Campo Mourão. O discente foi arguido pela Comissão Examinadora composta pelos professores abaixo assinados. Após deliberação, a comissão considerou o trabalho **aprovado com alterações**.

Prof. Dr. Leonardo Faria Costa

Avaliador 1 - UTFPR

(assinado eletronicamente)

Prof. Dr. Osmar Tormena Junior

Avaliador 2 - UTFPR

(assinado eletronicamente)

Prof. Dr. Roberto Ribeiro Neli

Orientador - UTFPR

(assinado eletronicamente)

Campo Mourão, 06 de Junho de 2023.

RESUMO

Neste trabalho, foi realizado um uma revisão bibliográfica aplicada acerca do transistor de efeito de campo sensível a íons, ISFET, direcionando a pesquisa para sua aplicação como sensores biomédicos. O ISFET é um dos biossensores mais populares, pois além de ser o receptor também é o transdutor do sinal bioquímico, também tem sua estrutura baseada no transistor MOSFET, o qual o torna facilmente fabricado e operado. Primeiro foi feito um levantamento acerca dos biossensores, explorando os diferentes tipos estruturais da superfície de porta, suas principais não idealidades e seus diferentes tipos de aplicação. O estudo baseou-se na maneira de revisão bibliográfica, onde um grande estudo foi feito acerca dos sensores para encontrar suas melhores formas de operação bem como seus pontos negativos

Palavras-chave: ISFET; pH; MOSFET; Biossensores.

ABSTRACT

In this paper, an applied bibliographical review was made about the ISFET (Ion Sensitive Field Effect Transistor), was carried out, directing the research towards its application as biomedical sensors. The ISFET is one of the most popular biosensor, because in addition to plays a combined role, being both the signal receiver and the transducer of the biochemical signal, it also has its structure based on the MOSFET, which makes it easily manufactured and operated. First, a survey was carried out on biosensor, exploring the different structural types of the gate surface, and their different types of application, were discussed. The study was done in the form of a bibliographic review, Where a large study was done about the sensors, to find their best ways of operating as well as their negative points.

Keywords: ISFET; pH; MOSFET, Biosensor.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
1.1	Objetivos	9
1.2	Justificativa	9
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	11
2.1	Biossensores	11
2.2	Sensores Eletroquímicos	12
2.2.1	Transdutor Amperométrico	13
2.2.2	Transdutor Voltamétrico	13
2.2.3	Transdutor Condutimétrico	13
2.2.4	Transdutor Potenciométrico	14
2.5	ISFET	15
2.5.1	Caracterização do ISFET	17
3	METODOLOGIA	20
3.1	Tipo de pesquisa	20
3.2	Processo de pesquisa	20
3.3	Métodos de pesquisa	22
3.3.1	Levantamento de dados	22
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	25
4.1	Óxidos semicondutores na camada de sensibilidade	25
4.1.1	Sensibilidade e Seletividade.....	27
4.2	Limitações e problemas	30
4.2.1	Dependência da temperatura	30
4.2.2	Sensibilidade a luz	31
4.2.3	Carga presa.....	31
4.2.4	Atenuação capacitiva	32
4.2.4	Alteração temporal na tensão (drift)	32
4.2.5	Ruído.....	33
4.3	Tipos de aplicação	34
4.3.1	Detecção de íon	34
4.3.2	Detecção de DNA.....	36
4.3.3	Detecção de enzimas	38
4.3.4	Detecção de anticorpos-antígenos	39

4.3.5	Detecção relacionada a células.....	40
5	CONCLUSÃO	43
	REFERÊNCIAS	45

1 INTRODUÇÃO

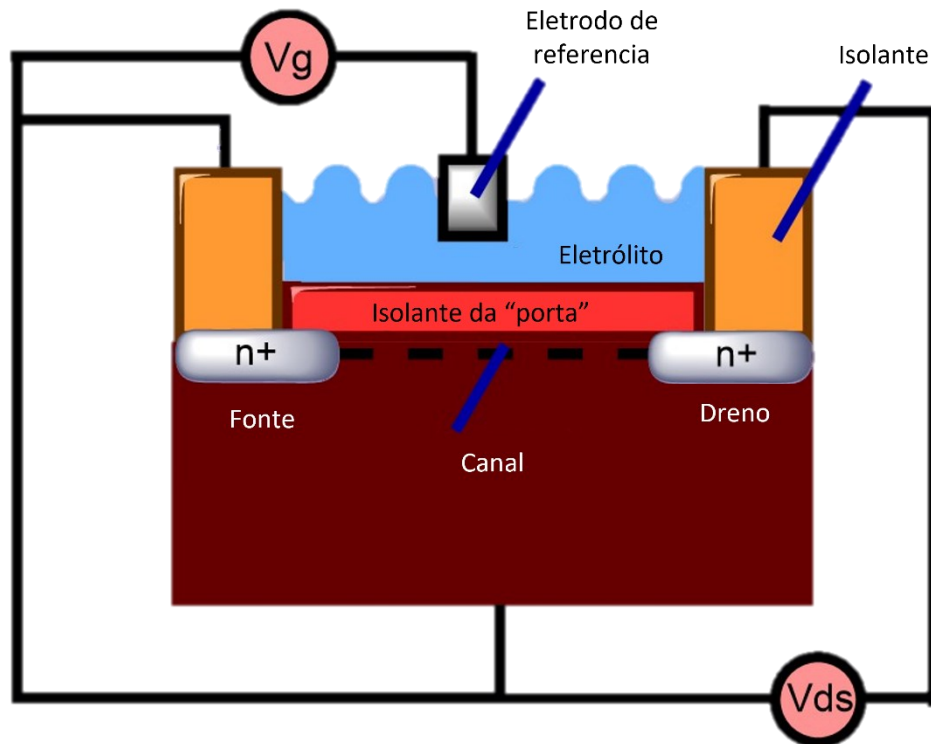
A indústria dos semicondutores tem sido decisiva para definir o mundo moderno, pois já formou a base das tecnologias de informação e comunicação, além disso os semicondutores têm a capacidade de escalonamento e produção em massa, bem como diminuição de tamanho, o que aumenta seu poder de processamento enquanto diminui seus custos, graças aos avanços em processos de fabricação e melhora em designs de circuitos, assim como previsto pela lei de Moore (MOORE, 1998; SOHBATI, 2014). Em conjunto com este avanço estão os sensores biomédicos baseados em semicondutores, que são utilizados para diagnósticos, monitoramento, tratamento e prevenção de doenças (SOHBATI, 2014; MOHANTY; KOUIGIANOS, 2006).

Dentre esses sensores está o transistor de efeito de campo sensível a íons (ISFET – *Ion Sensitive Field Effect Transistor*), que foi desenvolvido em 1970 por Piet Bergveld (BERGVELD, 1970). O ISFET nada mais é do que um MOSFET (transistor de efeito de campo metal-óxido-semicondutor) com sua porta separada do chip, na forma de um eletrodo, inserido dentro de uma solução eletrólita que fica em contato com o óxido presente na chamada porta do ISFET. O eletrodo presente na solução polariza o dispositivo causando uma interação entre o óxido da superfície do dispositivo com a solução presente, esta interação causa alteração na tensão de limiar do ISFET, o sinal elétrico resultante é proporcional a concentração de íons da solução (BERGVELD, 1970, 1972, 2003a, 2003b).

O ISFET foi convencionalmente referenciado como um sensor de pH, usado para medir concentrações de íons, onde se encontrou uma relação direta entre a sensibilidade de pH do ISFET com a capacidade de carga da superfície do óxido (BERGVELD, 2003a; VAN HAL; EIJKEL; BERGVELD, 1996).

Como o sensor é baseado em uma modificação do dispositivo MOSFET, a diferença entre o MOSFET e ISFET é ilustrado na Figura 1. O diagrama esquemático mostra que, para se confeccionar um sensor ISFET através de um dispositivo MOSFET, seu terminal de porta deve ser aberto e exposto a uma solução de interesse, como o caso é um sensor de pH, essa solução deve estar carregada ionicamente, para que então essa solução possa interagir com o óxido que foi exposto no terminal de porta.

Figura 1 - Diagrama esquemático do ISFET



Fonte: Adaptado de Wikipedia (2015).

Comumente o óxido utilizado na camada isolantes do dispositivo é o óxido de silício (SiO_2), porém existem diferentes tipos de isolantes que podem ser utilizados como material na superfície da porta. Para o sensor ISFET, sua sensibilidade ao pH da solução eletrolítica está diretamente relacionada ao material utilizado. Os materiais mais comumente utilizados são, óxido de silício (SiO_2), nitrato de silício (Si_3N_4), óxido de alumínio (Al_2O_3) e o óxido de tântalo (Ta_2O_5) (BOUSSE; DE ROOIJ; BERGVELD, 1983; LEE; KIM; KIM M., 2009; SHEPHERD; TOUMAZOU, 2005).

A partir da introdução do sensor ISFET através de seu desenvolvedor Piet Bergveld em 1970, houve um notável avanço no campo de biossensores para aplicação em diversas áreas, como pesquisa biomédica; tratamento de gasto de água; monitoramento de poluentes do ar; indústria de segurança alimentar; agronomia; dentre outros. Desta forma vários tipos de materiais biológicos vêm sendo adaptados para atender as diversas formas de aplicação (BOUSSE; DE ROOIJ; BERGVELD, 1983; LEE; KIM; KIM M., 2009; LI *et al.*, 2017).

1.1 Objetivos

O objetivo deste trabalho é realizar um levantamento técnico bibliográfico aplicado diretamente ao estudo os sensores ISFETs. A partir deste ponto direcionar a pesquisa de revisão para as principais referências no assunto dentro da literatura, buscando os diferentes tipos de construção do sensor, principalmente relacionado ao tipo de material utilizado em sua camada sensível; dentro disso buscar as limitações e não idealidades intrínsecas ao sensor, baseado em sua construção que deriva do dispositivo MOSFET, além de suas particularidades que são, o material aplicado na porta, a solução eletrolítica, o eletrodo de referência, dentre outras que serão exploradas; Trazer as principais aplicações e seus diferentes tipos de construção e particularidades.

Portanto, foi-se definido os seguintes objetivos específicos:

- Revisar a bibliografia existente sobre o sensor;
- Comparar os tipos de óxidos utilizados na porta de sensibilidade;
- Analisar os métodos de detecção do pH;
- Mostrar os diferentes tipos de aplicação do sensor.

1.2 Justificativa

Sensores biomédicos baseado em semicondutores vem sendo uma das tecnologias de sensores que mais se desenvolve, tendo uma grande vantagem em questão de performance e utilidade, em relação a sensibilidade, velocidade, diminuição de tamanho e custo (LEE; KIM; KIM, 2009; LI *et al.*, 2017).

O mercado para os sensores biomédicos no ano de 2022 foi avaliado em 26,8 bilhões de dólares, no qual se prevê um grande aumento de mercado, onde estima-se uma receita para o ano de 2030 de 49,78 bilhões de dólares, no qual se prevê um grande aumento de mercado (GRAND VIEW RESEARCH, 2021).

Além disso, o ISFET, é um dos mais populares sensores eletrônicos biomédicos, comumente referido com sensor de pH, usado para medir concentrações de íons (H^+ ou OH^-) numa solução, porém já existem estudos que desenvolvem o ISFET para detecção de enzimas, medição de reações de ligação antígeno e

anticorpo, detecção de DNA, entre outras (POHANKA; LEUCHTER, 2017; LEE; KIM; KIM M., 2009; LI *et al.*, 2017).

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Neste capítulo, é apresentado a fundamentação teórica necessária para o estudo sobre os sensores biomédicos ISFET, e para entender melhor seu funcionamento é necessário revisar alguns conceitos para melhor entendimento, explicando a características dos biossensores e seus tipos, chegando ao desejado de estudo, a partir disso é apresentado o sensor e sua construção, abaixo podemos ver como está dividido o capítulo:

Biossensores, de acordo com Cao *et al.* (2021) e Janata (2010) os sensores ISFET podem ser classificados como biossensores, que são dispositivos que utilizam elementos biológicos como parte do sistema de detecção.

Sensores Eletroquímicos, são biossensores que possuem transdutor eletroquímico, o qual converte uma informação química para um sinal de grandeza elétrica de forma simplificada (THEVENOT *et al.*, 1999).

ISFET, transistor de efeito de campo sensível a íon, da classe dos biossensores eletroquímicos, o qual é uma modificação do dispositivo MOSFET, onde substitui o metal conector da porta por uma membrana sensível que fica exposta a um eletrólito e um eletrodo (BERGVELD, 1983), como é uma variação do dispositivo MOSFET, esse terá seu papel na fundamentação, sendo um tipo de transistor que usa um campo elétrico para controlar a corrente entre o dreno e a fonte, através de um semicondutor na região da porta (SEDRA; SMITH; 2015).

2.1 Biossensores

Biossensor é um dispositivo que mede reações químicas ou biológicas, em tempo real, de uma substância específica e gera um sinal analiticamente útil e que seja proporcional a concentração dessa substância de interesse (THEVENOT *et al.*, 1999; JOLLY, 2016).

De acordo com Karunakaran, Bhargava e Benjamin (2015, p. 2, tradução nossa) o sensor é o “elemento primário de uma cadeia de medição, que converte a variável de entrada em um sinal adequado para medição”.

Esta cadeia de medição descrita acima consiste normalmente de três elementos principais do biossensor: (1) bioreceptor detecta a substância, (2)

transdutor converte o estímulo em uma saída útil e (3) um sistema de saída, que envolve a aquisição, amplificação do sinal, bem como sua exibição correta (GONSALVES, 2007). Além disso os Biossensores podem ser divididos de acordo seu mecanismo de especificidade biológica (bioreceptores) ou pelo seu modo de transdução físico-químico (THEVENOT *et al.*, 1999)

A IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry), em português, União Internacional de Química Pura e Aplicada, diz que “**Biossensor** é um **dispositivo receptor-transdutor integrado** capaz de fornecer informações analíticas quantitativas ou semiquantitativas usando um **elemento de reconhecimento biológico.**” (THEVENOT *et al.*, 1999, p. 2336, grifo do autor, tradução nossa).

O transdutor, é a parte do sistema que serve para transformar o sinal de saída do dispositivo de reconhecimento para alguma grandeza analisável/observável (THEVENOT *et al.*, 1999), o tipo de transdutor é essencial para a definição do tipo do sensor, de acordo com Turne, Karube e Wilson (1987) o transdutor pode se dividir em algumas classes, sendo elas a seguir:

1. Eletroquímicos:
 - a. Amperométricos;
 - b. Voltamétricos;
 - c. Condutimétricos;
 - d. Potenciométricos.
2. Ótico;
3. Calorimétricos;
4. Acústico;
5. Mecânico.

O foco desse trabalho são os sensores com transdutor eletroquímicos, conforme detalhado subcapítulo a seguir.

2.2 Sensores Eletroquímicos

Biossensores eletroquímicos, que são biossensores com o transdutor eletroquímico, o qual converte uma informação química para um sinal de grandeza elétrica de forma simplificada (KARUNAKARAN; BHARGAVA; BENJAMIN, 2015; THEVENOT *et al.*, 1999).

Janata (2010, p. 99, tradução nossa) afirma que os “sensores eletroquímicos são o maior e mais antigo grupo de sensores químicos”.

Os sensores eletroquímicos são divididos a partir do tipo de medição de seus transdutores, os quais correspondem a substância a ser medida, incluindo medidas de Voltagem de Corrente Contínua (Potenciométrico); Tensão transiente (Amperométrico); Impedância da solução (Conduítmétrico); perfil de corrente transiente (Voltamétrico); (THEVENOT *et al.*, 1999; REYES *et al.*, 2002; LIU, 2011).

2.2.1 Transdutor Amperométrico

Neste transdutor a informação é obtida através da correlação entre a corrente-concentração, quando aplicado um potencial constante no eletrodo, assim a concentração da espécie analisada é proporcional a corrente elétrica, que por sua vez é resultado da oxidação eletroquímica ou da redução da espécie eletroquímica (KARUNAKARAN; BHARGAVA; BENJAMIN, 2015; THEVENOT, *et. al.*, 1999; JANATA, 2010).

2.2.2 Transdutor Voltamétrico

Os sensores voltamétricos utilizam técnicas analíticas com base na medida da corrente em um eletrodo, numa solução eletroativa, enquanto um potencial de varredura é aplicado; gerando uma corrente variável no tempo, onde a posição do pico da corrente bem como sua densidade são proporcionais a concentração da substância de interesse, possibilitando então a identificação de diversos tipos de substâncias simultaneamente. A técnica de Voltametria apresenta um ruído baixo, o que o torna um sensor mais sensível (KARUNAKARAN; BHARGAVA; BENJAMIN, 2015; PROTTI, 2001; BARD, 2001).

2.2.3 Transdutor Conduítmétrico

Em muitas reações enzimáticas acontece mudanças na concentração iônica, essas mudanças alteram a condutividade da solução, que podem ser monitoradas através de biossensores conduítmétricos; uma vantagem deste método é a não

necessidade de um eletrodo de referência, entretanto sua medição é menos sensível que outros métodos eletroquímicos (KARUNAKARAN; BHARGAVA; BENJAMIN, 2015; PEARSON; GILL; VADGAMA, 2000; GRIESHABER *et al.*, 2008; THEVENOT, *et. al.*, 1999; JANATA, 2010).

2.2.4 Transdutor Potenciométrico

Transdutores potenciométricos mensuram a diferença de acúmulo de um potencial de carga quando o fluxo de corrente é nulo; idealmente os sensores potenciométricos detectam a atividade iônica em uma solução (BAKKER; PRETSCH, 2005; GRIESHABER *et al.*, 2008; THEVENOT, *et. al.*, 1999; JANATA, 2010);

Entre os sensores potenciométricos os mais utilizados são os eletrodos sensíveis a íon (Ion Selective Electrodes - ISE), por responder apenas a espécie de íon de interesse; neste caso dois eletrodos são separados por uma membrana de permeabilidade seletiva, seja de forma sólida ou líquida, para realizar uma troca iônica estável (JANATA, 2010; LIU, 2011; THEVENOT, *et. al.*, 1999; PEARSON; GILL; VADGAMA, 2000).

Bergveld (2003b) diz que a diferença de potencial, $\Delta\varphi$, em uma interface sólida ou líquida em determinação da concentração de íons é aferida pelos sensores de íons potenciométricos, sempre de acordo com a equação de Nernst:

$$\Delta\varphi = \frac{RT}{F} \ln \frac{a_{i1}}{a_{i2}}$$

Em que:

R = constante de gás ideal, 8,314 J K⁻¹ mol⁻¹;

T = temperatura em Kelvin;

F = constante de Faraday = 96.485 C (coulombs) por mol de elétrons;

$a_i = f_i \cdot c_i$, onde f_i é o coeficiente de atividade, para eletrólitos diluídos temos $f_i=1$ e c_i é a concentração de íons.

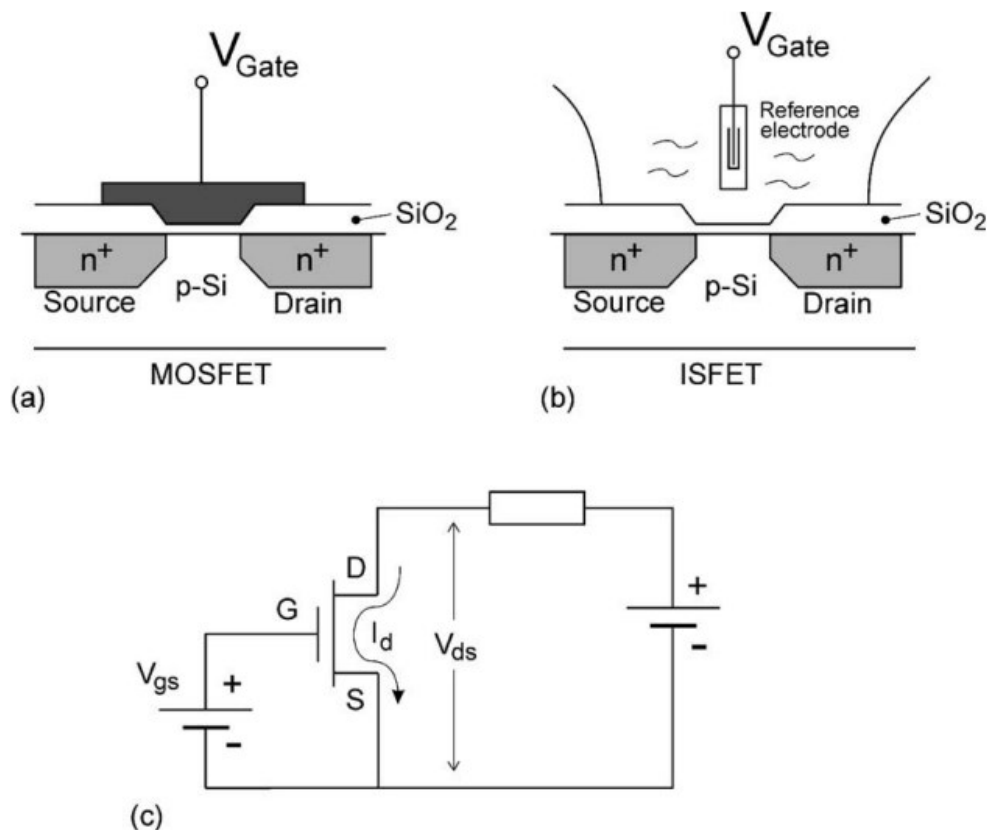
O Transistor de Efeito de Campo Sensível a Íons (Ion-Sensitive Field-Effect Transistor – ISFET) pertence aos biossensores na classe de transdutores potenciométricos, pois em regime de trípode apresenta uma resposta aproximadamente linear, onde permite aferir o pH através de um fluxo de íons que gera uma corrente elétrica (BERGVELD, 2003a; JANATA, 2010).

2.5 ISFET

Segundo Bergveld (1970, 1972, 2003a, 2003b), que foi originalmente o desenvolvedor do ISFET, o qual se trata um dispositivo baseado na estrutura do MOSFET, com a diferença que a camada de metal no terminal de porta presente no MOSFET é separada, expondo o óxido de silício a uma solução aquosa de interesse em que a camada de metal da porta está presente. Na Figura 2 temos uma representação esquemática do MOSFET e do ISFET, bem como seu diagrama eletrônico em comum.

A partir desse esquemático podemos começar a comparar e verificar as diferenças estruturais entre o MOSFET e o sensor ISFET.

Figura 2 - Representação esquemática do MOSFET (a), ISFET(b), e diagrama eletrônico (c)



Fonte: BERGVELD (2003, p. 4).

O MOSFET opera a partir do controle da corrente elétrica entre os terminais de dreno e fonte (I_{DS}) por meio de uma tensão aplicada no terminal de porta (V_{GS}). Quando uma tensão positiva é aplicada na porta, elétrons são atraídos para essa

região, através do substrato, e as lacunas livres são empurradas para baixo, quando a densidade de elétrons for maior que a de prótons um canal é induzido entre as duas regiões que estão dopadas, gerando uma corrente no local, para acontecer essa condição é necessário a aplicação de uma tensão na porta V_{GS} equivalente a denominada tensão de limiar V_T (ZHOU; LIM; LIM, 1999; SEDRA; SMITH, 2015).

De acordo com Sedra e Smith (2015) o dispositivo físico apresenta características de construção que afetam diretamente no funcionamento do MOSFET, as principais são:

- t_{OX} = Espessura da camada de óxido de silício no terminal de porta;
- W = Largura da camada de óxido de silício;
- L = Comprimento da camada de óxido de silício;
- μ = Mobilidade dos portadores do canal

A partir dessas informações, podemos calcular a capacitância do óxido por unidade de área, e a corrente de dreno (I_d) para ($V_{ds} < V_{gs} - V_T$), sendo essa:

$$I_d = C_{ox}\mu \frac{W}{L} \left[(V_{gs} - V_t)V_{ds} - \frac{V_{ds}^2}{2} \right]$$

A tensão de limiar V_T (Threshold Voltage) do MOSFET, por sua vez, é dada pela seguinte função:

$$V_T = \frac{\Phi_M - \Phi_{Si}}{q} - \frac{Q_{ox} + Q_{ss} + Q_B}{C_{OX}} + 2\phi_f$$

Onde o primeiro termo reflete a diferença na função de trabalho entre o metal da porta (Φ_M) e o silício (Φ_{Si}), o segundo termo é devido a acumulação de carga no óxido (Q_{ox}), na interface óxido-silício (Q_{ss}) e a carga de depleção no silício (Q_B), enquanto que o ultimo termo determina o início da inversão dependendo do nível de dopagem do silício (BERGVELD, 2003a, 2003b; ZHOU; LIM; LIM, 1999; SEDRA; SMITH, 2015).

2.5.1 Caracterização do ISFET

No ISFET, o princípio de operação se mantém, porém o gatilho para acionar o efeito de campo não é mais o mesmo, ao invés da diferença de potencial aplicado na região da porta, agora temos a aplicação de uma concentração iônica através de uma solução eletrolítica, a qual causa alteração de potencial (BERGVELD, 2003a, 2003b).

No caso do ISFET, o metal da porta (Φ_M) é retirado, porém, em contrapartida, duas novas contribuições se manifestam, o potencial no eletrodo de referência (E_{ref}), e o potencial de interface $\Psi + \chi^{sol}$ na solução/óxido, onde Ψ é o parâmetro de entrada químico, mostrando ser uma função do pH da solução, e χ^{sol} é o potencial dipolar da solução (BERGVELD, 1970, 1972, 2003a, 2003b).

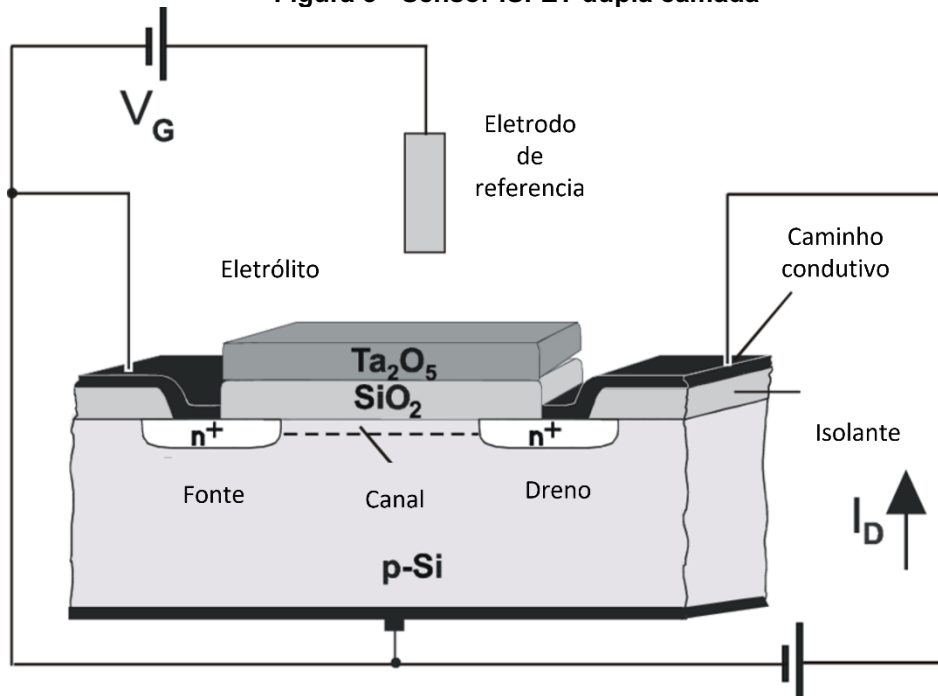
Portanto a expressão para a tensão limiar do ISFET se torna:

$$V_T = E_{ref} - \Psi + \chi^{sol} - \frac{\Phi_{Si}}{q} - \frac{Q_{ox} + Q_{ss} + Q_B}{C_{OX}} + 2\phi_f$$

Nessa nova expressão temos uma relação direta com o termo Ψ , ou seja, diretamente ligado a quantidade de íons H^+ dentro do eletrólito.

Bergveld (2003b, p. 5, tradução nossa) diz que “A superfície de qualquer óxido de metal contém grupos de hidroxila, [...], esses grupos podem doar ou aceitar um próton da solução, deixando a superfície carregada negativamente ou positivamente”.

Figura 3 - Sensor ISFET dupla camada



Fonte: Adaptado de POGHOSSIAN (2001, p. 20).

Para o ISFET, temos o óxido de silício [SiO_2] na porta do transistor, sendo então seu grupo chamado de hidróxido de silício [$SiOH$]. Uma densidade de carga surge conforme os prótons de hidrogênio da solução fazem reação com o $SiOH$ da porta, onde a carga tende a buscar equilíbrio através de uma carga oposta, modificando então a carga inicial da solução. (BERGVELD, 1970, 1972, 2003a, 2003b; SILVA, 2018).

Bousse (1983) desenvolveu pela primeira vez uma teoria para o potencial de superfície ψ , para valores relativamente altos do parâmetro de sensibilidade geométrica [β], onde $\beta = \mu C_{OX} W/L$, resultando na seguinte equação:

$$\psi = 2,3 \frac{kT}{q} \frac{\beta}{\beta + 1} (pH_{pzc} - pH)$$

A partir desta equação notou-se que a resposta sub-Nernstiana pode ser descrita por meios de um valor não tão alto de β .

O valor de β pode ser expresso em termos de constantes de equilíbrio ácidas e básicas das reações de superfície, no qual o parâmetro $[H^+]_s$ foi introduzido,

representando a concentração de íons H^+ da superfície (BERGVELD, 2003a; BOUSSE; DE ROOIJ; BERGVELD, 1983).

Notou-se que a interface do óxido age como uma capacitância, a carga da superfície age como uma fonte ou receptor de prótons, determinando o potencial Ψ , no qual pode ser expresso por um fator de sensibilidade α , resultando na equação:

$$\Delta\Psi = -2,3\alpha \frac{RT}{F} \Delta pH_{bulk}$$

Com

$$\alpha = \frac{1}{\frac{2,3kTC_s}{q^2\beta_s} + 1}$$

Onde β_s simboliza a capacidade da superfície do óxido de entregar ou resgatar prótons, e C_s é a capacitância da camada de silício, o qual seu valor é principalmente definido pela concentração de íons do volume da solução (BERGVELD, 2003a; VAN HAL; EIJKEL; BERGVELD, 1995).

Bergveld (2003a) diz que “A relação entre o potencial de interface e o pH é determinada pela capacidade da superfície do óxido de entregar ou resgatar prótons”.

3 METODOLOGIA

Neste capítulo o propósito da pesquisa é apresentado, descrevendo os procedimentos metodológicos adotados, explicando cada estágio da pesquisa e descrevendo a estratégia para o levantamento de dados.

3.1 Tipo de pesquisa

Tendo o objetivo e motivação desse trabalho como ponto inicial estudar sensores ISFET's e suas aplicações na área biomédica, o desenvolvimento dessa pesquisa é baseado pelo método de pesquisa de revisão da literatura e respectiva análise do conteúdo.

De acordo com Williams (2011) as pesquisas se iniciam com pelo menos uma pergunta sobre o tema de interesse, os métodos mais comuns para conduzir uma pesquisa são quantitativo, qualitativo e o método misto.

O método escolhido para essa pesquisa é de caráter quantitativo/qualitativo, pois segundo Williams (2011) o método misto aborda a pesquisa que requer o levantamento de dados tanto numerais quanto textuais. Além disso, o método misto escolhido é de caráter descritivo, pois tanto a obtenção de dados como a disseminação de resultados devem ser feitos de forma descritiva.

Uma revisão bibliográfica consiste na análise da literatura existente, por meio da revisão de trabalhos anteriores e recentes, sendo possível identificar áreas nas quais novas pesquisas sejam valiosas (ROWLEY; SLACK, 2004). De acordo com isso, a principal fonte de dados para essa revisão bibliográfica são as bases de dados disponíveis na UTFPR, através da BiblioTec, principalmente IEEE Xplore (Instituto de Engenheiros Eletricistas e Eletrônicos), buscando referências relevantes para o tema, trazendo suas considerações e pesquisas.

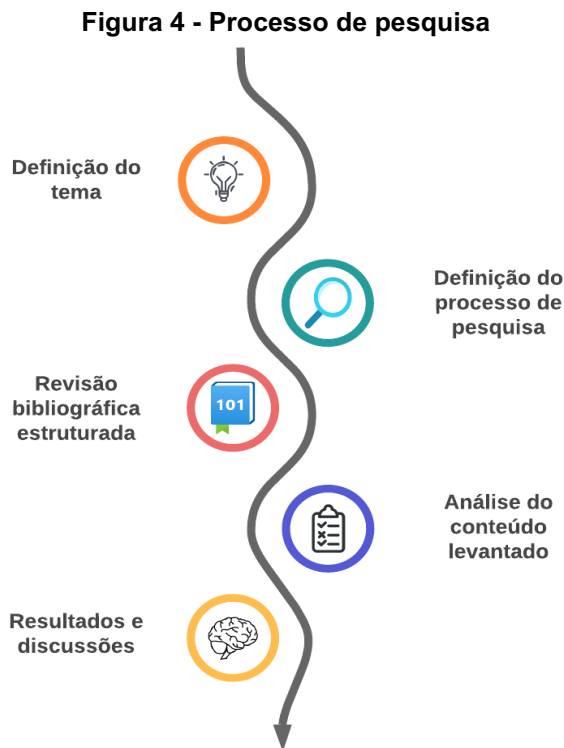
3.2 Processo de pesquisa

O processo da pesquisa dessa dissertação consiste em dois estágios principais, sendo o primeiro uma revisão bibliográfica estruturada e o segundo estágio consiste na respectiva análise de conteúdo dessa revisão.

O processo completo dessa pesquisa depende dos seguintes passos:

1. Definição do tema;
2. Definição do processo de pesquisa;
3. Revisão bibliográfica estruturada;
4. Análise do conteúdo levantado;
5. Resultados e discussões.

Os passos adotados estão ilustrados na Figura 4, abaixo:



Fonte: Autoria própria (2023).

A partir dessa estruturação do processo de pesquisa é possível desenvolver os estágios que foram definidos, onde o primeiro passo consiste na limitação e estruturação dos conceitos que constituem esse trabalho, definindo conceitos como sensor ISFET, aplicação biomédica, diferentes tipos de construção e aplicação.

No segundo passo, os processos para conduzir o projeto são definidos.

O terceiro passo consiste na estruturação e sistematização para revisão bibliográfica, permitindo o levantamento de dados relevantes sobre o tema.

O quarto passo consiste na análise acerca do material levantado no passo anterior.

E o quinto e último passo traz as discussões sobre o material levantado e analisado, bem como a apresentação dos resultados da pesquisa.

3.3 Métodos de pesquisa

Este subcapítulo traz as considerações utilizadas para o levantamento de dados bem como os métodos para caracterização e delimitação dos materiais, além das formas escolhidas para apresentação dos dados.

3.3.1 Levantamento de dados

Os dados, pesquisas, artigos e publicações apresentadas e analisadas nesse trabalho foram compiladas através da pesquisa de algumas palavras-chave, levando em consideração os objetivos da pesquisa.

Para uma busca ampla, para construção da revisão bibliográfica, acerca do objeto de estudo, os sensores ISFET, foram feitas buscas na base de dados UTFPR, através da busca integrada BiblioTec, com as palavras-chave e o resultado obtido dispostos na tabela 1 abaixo:

Tabela 1 - Resultados de pesquisa

Palavras-chave	Intervalo de tempo	Quantidade de resultados
Ion Sensitive field-effect transistor	1967 - 2023	5.741
Ion Sensitive field-effect transistor + REVIEW	1990 – 2023	215
ISFET	1977 - 2023	7.000
ISFET + REVIEW	1979 – 2022	260

Fonte: Autoria própria (2023).

A partir desses resultados, foi feito um refinamento nas buscas para se obter uma resultado mais específico, onde foi optado por manter apenas duas bases de dados da UTFPR, sendo a IEEE Xplore® e ScienceDirect. Mesmo com a redução nas bases de dados, os resultado ainda são amplos, como o intuito desse trabalho é realizar uma revisão bibliográfica, foi optado por utilizar a palavra-chave “Review”, em português, “Revisão” nas buscas, que trazem os artigos que fazem uma revisão sobre o assunto, podendo conter os principais autores, aplicações e construções do

dispositivo, e a partir desses trabalhos de revisão é possível identificar os principais artigos e pesquisas sobre o tema.

Através dessa pesquisa inicial foram aplicados mais filtros nas pesquisas, com outras palavras-chave para obtenção de resultados específicos para responder os objetivos deste trabalho.

Para o objetivo de comparação dos óxidos da porta de sensibilidade as principais palavras-chave utilizadas para essa finalidade são: “Óxidos”; “Métodos”; “Membrana”; “Fabricação”; “Seletividade”; “Materiais”; “Inorgânico” e “isolante”.

Em relação as limitações e problemas, as palavras chaves utilizadas serão as próprias limitações e problemas, conforme relatado no capítulo **2.5.3**, sendo as palavras-chave: “Carga presa”; “deriva”; “atenuação capacitiva”; “temperatura” e “ruído”.

E para a busca dos diversos tipos de aplicação do objeto de estudo, será realizada a busca de forma ampla sobre o assunto, buscando os artigos da atualidade bem como os artigos que trazem um compilado de informações acerca do assunto.

Tendo em vista esses filtros realizados, na Tabela 2 abaixo são apresentados alguns dos autores com maior relevância nas bases de dados buscada sobre o assunto.

A partir do levantamento dos autores com maior influência no assunto, e da definição das palavras-chave, é possível realizar a pesquisa com direcionamento e detalhamento dos métodos. Sendo assim é possível seguir adiante com a pesquisa, conforme mostra o método adotado na Figura 4, neste capítulo foi possível estruturar o método aplicado para essa pesquisa, a qual é qualitativa/quantitativa, apresentando definições e comparações com dados teóricos bem como apresentando definições numéricas acerca do objeto de estudo. Com o método para pesquisa aplicado, será possível realizar um levantamento bibliográfico bem estruturado e direcionado para o objetivo desse trabalho, uma vez feito o levantamento dos dados é possível realizar toda análise sobre o conteúdo. Com a realização dos primeiros 4 passos, que foram definidos na metodologia dessa pesquisa, chega o momento de apresentar o último passo, que é de apresentar os resultados obtidos, bem como as discussões que cercam o assunto.

Tabela 2 - Autores Relevantes

Autores
Piet Bergveld
L. Bousse
R. S. C. Cobbold
N. F. De Rooij
W. M. Siu
D. L. Hame
J. D. Shott
J. D. Meindl
H. Abe
M. Esashi
H. C. G. Ligtenber
J. G. M. Leuvelde
J. Bausells
Continuação da Tabela 2.
J. Carrabina
A. Errachid
A. Merlos
R. E. G. van Hal
J. C. T. Eijkel
T. Sakai
T. Matsuo

Fonte: Autoria própria (2023).

Para a apresentação dos resultados, além da descritiva teórica que será apresentada, também foi escolhido o método de tabelas comparativas, para comparação crítica entre os trabalhos relevantes que foram levantados, exibindo as diferenças entre as técnicas e aplicações, discutindo os diferentes pontos de vista abordado na literatura.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste capítulo são apresentados os resultados obtidos através da revisão bibliográfica da literatura, sendo esses divididos por dois métodos, quantitativo e qualitativo.

Método quantitativo utilizado para apresentar as informações acerca dos diferentes tipos de óxidos utilizados, e seus efeitos na detecção de pH e nos diferentes tipos de aplicação.

No segundo método, o qualitativo, são apresentados os resultados, discussões e alternativas encontradas a partir da busca pelas limitações e problemas do sensor; além de mostrar os tipos de aplicação e qual a melhor forma para tal.

4.1 Óxidos semicondutores na camada de sensibilidade

Foi feito um estudo acerca da bibliográfica levantada, sobre os diferentes e possíveis tipos de membranas sensíveis a íon que podem ser aplicadas sobre o sensor ISFET, cada tipo de membrana possui características únicas de aplicação, com diferentes tipos de resposta.

A seletividade e sensibilidade química do ISFET são controladas pelas propriedades da interface entre o eletrólito e o material isolante, onde temos os materiais isolantes representando a maior parcela dentre os materiais que são utilizados para a camada sensível, os quais devem possuir sensibilidade e seletividade ao íon de escolha, além de possuir a característica de deixar a camada de silício em passivação, bem como de evitar hidratação e migração de íons para a superfície do semicondutor (BERGVELD, 1970, 1972, 2003a, 2003b; CANÉ; GRACIA; MERLOS, 1997).

Por sua vez, Yates *et al.* (1974) descreveu através do modelo de ligação de sítio (site-binding) as interfaces coloidais entre o óxido e a água numa estrutura de camada dupla de óxido na superfície. A partir deste modelo foi possível estruturar a combinação de camadas de materiais, utilizando mais de um tipo de isolante para a camada sensível, garantindo o atendimento as características acima citadas, bem como conseguir o comportamento esperado (BOUSSE; ROOIJ; BERGVELD, 1983; CANÉ; GRACIA; MERLOS, 1997; ABE; ESASHI; MATSUO, 1979).

O material utilizado interfere diretamente nas características de sensibilidade da membrana sensível a íons, onde existem diferentes métodos para a aplicação dessa membrana ao óxido da porta, esses métodos são parecidos com o utilizado para fabricação do canal P, sendo esses, deposição química em fase vapor (AKIYAMA; *et al.*, 1982), anodização e oxidação com plasma (HO; SUGANO, 1980), ou por pulverização (AKIYAMA; *et al.*, 1982).

Alguns materiais são comumente utilizados para a interface com pH, na camada sensível dos ISFETs, sendo eles o óxido de silício SiO_2 , nitreto de silício Si_3N_4 , óxido de alumínio Al_2O_3 , óxido de zircônio ZrO_2 , óxido de tântalo Ta_2O_5 , dentre outros (MATSUO; ESASHI, 1981; AKIYAMA; *et al.*, 1982), os quais serão relatados a seguir.

Óxido de silício (SiO_2) foi introduzido por Piet Bergveld em 1972, no primeiro relato descritivo do ISFET, sendo assim, foi o primeiro material utilizado como camada sensível, sendo difundido e amplamente utilizado a partir disso, tanto no formato de membrana isolada, bem como em combinações com outros materiais. Geralmente o óxido de silício é utilizado como base para outros materiais virem como camada sensível (BERGVELD, 1972, 2003a, 2003b; BOUSSE; ROOIJ; BERGVELD, 1983; CANÉ; GRACIA; MERLOS, 1997).

A primeira aparição do Nitreto de silício (Si_3N_4) na literatura, foi apresentada por Matsuo e Wise em 1974, sendo apresentado no formato de camada dupla, utilizado em conjunto com o SiO_2 , onde o nitreto de silício foi utilizado para aumentar a estabilidade do isolante na porta, sendo este utilizado como camada sensível (BERGVELD, 2003b; MATSUO; WISE, 1974).

Esahi e Matsuo (1978) foram os primeiros a apresentar o óxido de alumínio (Al_2O_3) como camada sensível, após isso Abe, Esashi e Matsuo (1979) fizeram um estudo comparativo entre as camadas sensíveis Al_2O_3 e Si_3N_4 onde na época, o óxido de alumínio foi reconhecido como sendo o material com as melhores características de sensibilidade às variações de pH, porém com o fator de que o Al_2O_3 é de difícil obtenção.

Matsuo e Esashi (1981) fizeram mais um trabalho de comparação entre as camadas sensíveis do sensor ISFET, e apresentaram o óxido de tântalo (Ta_2O_5) e mostrou características extremamente estáveis comparado com o óxido de alumínio (Al_2O_3).

Akiyama *et al.* (1982) introduz como camada sensível o óxido de zircônio (ZrO_2), porém este apresenta uma resposta muito lenta para a atividade de troca entre o hidrogênio e o íon.

Esses são os principais materiais utilizados como camada sensível, porém existem diversos estudos que aplicam outros materiais para determinados tipos de aplicação, dentre esses, alguns se destacam sendo apresentados na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3 - Materiais utilizados para camada sensível

	Materiais	Referência
Óxidos	SnO_2	(FOG; BUCK, 1984); (LIAO; <i>et al.</i> 1998)
	TiO_2	(FOG; BUCK, 1984); (CHOU; LIAO, 2005)
	Y_2O_3	(PAN; LIAO, 2007a, 2007b)
	WO_3	(VAN KERKHOFF; <i>et al.</i> , 1991); (CHOU; CHIANG, 2000)
	HfO_2	(HO; <i>et al.</i> , 2009); (WRATTEN; <i>et al.</i> , 2022)
	ITO	(YIN; <i>et al.</i> , 2001); (SMITH; <i>et al.</i> , 2013)
	Si:H	(CHOU; WANG; LIN, 2000)
	$PbTiO_3$	(JAN; <i>et al.</i> , 2002);
	Gd_2O_3	(KAO; CHEN; HUANG, 2013)
Óxidos metálicos	PtO_2	(FOG; BUCK, 1984); (LIAO; <i>et al.</i> 1998)
	IrO_2	(FOG; BUCK, 1984); (LIAO; <i>et al.</i> 1998)
	RuO_2	(FOG; BUCK, 1984); (LIAO; <i>et al.</i> 1998)
	OsO_2	(FOG; BUCK, 1984); (LIAO; <i>et al.</i> 1998)
Condutores	Pt	(SMITH; HUBER; JANATA); (TSUKADA, <i>et al.</i> , 1991)
	TiN	(WAKIDA; <i>et al.</i> , 1991); (SINHA; <i>et al.</i> , 2021)
	Ir_2O_3	(KATSUBE; LAUKS; ZEMEL, 1981)

Fonte: Autoria própria (2023).

A partir dessa variedade toda de materiais que podem ser utilizados na camada de sensibilidade do ISFET, é necessário realizar um estudo e classificação destes quando a sua sensibilidade e aplicação.

4.1.1 Sensibilidade e Seletividade

Sensibilidade, seletividade, tempo de resposta e estabilidade são os principais parâmetros para determinar as características do sensor de pH, esses parâmetros também caracterizam o mecanismo de operação (VLASOV; TARANTOV; BOBROV, 2003).

A sensibilidade de um ISFET é a medida mais estudada pela literatura, a qual é obtida através do material utilizado em sua camada sensível, como visto anteriormente é possível utilizar uma grande variedade de materiais, bem como combiná-los entre si, a medida da sensibilidade de um ISFET é dada por mV/pH, ou seja, milivolts por pH.

Na literatura temos muitos pesquisadores que se aprofundaram nesse assunto analisando e comparando os tipos de óxido e suas respectivas sensibilidades, Matsuo e Esashi (1981) foi um dos pioneiros a realizar testes comparativos entre as camadas de sensibilidade, outro teste realizado por ele em diversos trabalhos foi, que ao escolher o isolante para a camada de sensibilidade apropriado, seja ele inorgânico ou orgânico, o sensor pode ser sensível a diferentes tipos de íons, como o K^+ (WAKIDA; *et al*, 1988), o Ca^{2+} (MOSS; JOHNSON; JANATA, 1978), NH_4^+ e também Na^+ (OESCH; CARAS; JANATA, 1981) dentre outros.

A Tabela 4 apresenta a sensibilidade de cada material aplicado na porta de sensibilidade, bem como a faixa de medição do pH.

Tabela 4 - Sensibilidade relativa por material

Camada de sensibilidade	Sensibilidade (mV/pH)	Faixa de medição pH	Referência
SiO ₂	25-35	4-10	MATSUO; ESASHI, 1981
Si ₃ N ₄	46-56	1-13	MATSUO; ESASHI, 1981
Ta ₂ O ₅	56-57	1-13	MATSUO; ESASHI, 1981
Al ₂ O ₃	53-57	1-13	MATSUO; ESASHI, 1981
SnO ₂	55-58	2-10	CHIN; <i>et al</i> , 2001
TiO ₂	58	1-13	CHOU; LIAO, 2005
Y ₂ O ₃	56	2-12	PAN; LIAO, 2007a, 2007b
ZrO ₂	50-56	0-8	AKIYAMA; <i>et al</i> , 1982
TiN	57-59	2-10	WAKIDA; <i>et al</i> , 1991

Fonte: Autoria própria (2023).

A partir da Tabela 4, podemos observar que os materiais Al₂O₃ e Ta₂O₅ possuem superioridade dentre os materiais mais comuns em utilização, considerando também o baixo tempo de resposta (MATSUO; ESASHI, 1981). Além disso, temos o material TiN que é um material condutivo, sendo contrário aos isolantes que estavam sendo utilizados, porém este apresentou uma resposta satisfatória.

A diferença de potencial em V_T (tensão de limiar) deve ser linear com o logaritmo da concentração de íons pH na solução do eletrólito de análise, essa linearidade é conhecida como Resposta de Nernst, sendo 59 mV/pH em 25° C (BERGVELD, 1972).

Os resultados para a sensibilidade a pH condiz com a teoria de Eisenman (1962), a qual também prevê a possibilidade de sensores de pNa^+ e de pK^+ . De acordo com essa teoria, se a troca iônica de um eletrodo tiver um campo de força fraco, possivelmente terá mais seletividade para cátions alcalinos.

Matuso e Esashi (1981), em sua pesquisa de sensibilidade com diferentes tipos de materiais, eles também realizaram os teste de seletividade a outros tipos de íons, conforme mostrado na Tabela 5. Além do teste com diferentes tipos de íons, também foi realizado o teste sobre o tempo de resposta químico para resposta ao pH, sendo dividido em 95% de resposta, medido em segundo, e 98% de resposta, medidos em minutos.

Tabela 5 - Seletividade e tempo de resposta

Camada de sensibilidade	Sensibilidade (mV) Na^+	Sensibilidade (mV) K^+	Tempo de resposta (95%)	Tempo de resposta (98%)
SiO_2	30-50	20-30	1	indefinido
Si_3N_4	5-20	5-25	<0,1	4-10
Ta_2O_5	<1	<1	<0,1	2
Al_2O_3	2	2	<0,1	1

Fonte: Adaptado de MATSUO; ESASHI (1981, p. 88).

A partir de uma análise nova análise da literatura recente, nos últimos 4 anos, podemos observar um grande incremento na performance em relação a sensibilidade dos materiais, conforme apresentado na Tabela 6.

A partir desse novo estudo realizado, podemos notar que a sensibilidade dos materiais aumentou significativamente. Jeon e Cho (2020) realizaram um estudo para obter um desempenho aprimorado de detecção iônica, superando inclusive o limite de Nernst (59 mV/pH) para $379,2 \text{ mV/pH}$, e baseado nisso, um controlador de porta integrado foi proposto, obtendo uma sensibilidade máxima de 2363 mV/pH .

Em resumo, o desenvolvimento do sensor ISFET iônico é relativamente maduro, o que pode ser verificado pelos desenvolvimentos recentes dos últimos 4

anos, mostrado na Tabela 6. Com base nisso, mais tipos de analitos biológicos podem ser detectados com base nas funcionalidades específicas da porta do ISFET.

Tabela 6 - Trabalhos atuais de sensibilidade na camada sensível

Configuração	Sensibilidade (mV/pH)	Faixa de medição	Referência
Ta ₂ O ₅ /Y ₂ O ₃	454	4-9	BHATT; KUMAR; PANDA, 2019.
HfO ₂ e ZnO	943	5-9	Dutta; Thakur; Keshwan, 2019
In ₂ O ₃	88,125	6-10	WANG; YANG; WU, 2020
SiNW	720,7	4-10	ZHOU; <i>et al</i> , 2020
Y ₂ O ₃	847	4-9	BHATT; PANDA, 2020.
TiO ₂	1250	1-12	ZAIN; <i>et al</i> , 2020
SiO ₂ /Ta ₂ O ₅	2364	3-10	JEON; CHO, 2020
AlGa _N /Ga _N	84,39 µA/pH	4-9	HE; <i>et al</i> , 2021
Sn O ₂	167,71	3-10	CHO; CHO, 2021a
In-Ga-Zn-O	998	3-10	HONG; CHO, 2021
SiNW	1438,8	3-10	CHO; CHO, 2021b

Fonte: Adaptado de CAO, *et al* (2023, p. 11).

4.2 Limitações e problemas

Apesar de todos os benefícios que apresentam o sensor, existem alguns comportamentos não ideais que cercam as características e limitam sua performance.

As principais não idealidades, que geram as limitações e problemas, são:

1. Dependência da temperatura;
2. Sensibilidade a luz;
3. Carga presa;
4. Deslocamento de tensão;
5. Atenuação capacitiva;
6. Ruído.

A seguir será dada uma introdução sobre cada uma dessas e uma aplicação prática e atual para tentar contornar essas não idealidades.

4.2.1 Dependência da temperatura

A influência da temperatura no dispositivo ISFET, é devido ao efeito da agitação térmica no fluxo de elétrons, mas também devido a uma variação na solução de pH.

Como regra geral, foi relatado que o ISFET sofre uma mudança de saída significativa equivalente a 1 pH a cada 7K (Kelvin) em torno da temperatura ambiente. Apesar da similaridade com o MOSFET, a compensação do efeito que a temperatura causa no dispositivo se dá de maneiras diferentes, por conta de todas as contribuições químicas aplicadas ao ISFET, sendo o eletrodo de referência, a sensibilidade na interface entre o eletrólito e o isolante (BARABASH; COBBOLD; WLODARSKI, 1987; CHIN; *et al*, 2001b; DANIEL; JANICKI; NAPIERALSKI, 2003; TIWARI; GUPTA, 2021).

A literatura atual foca em métodos de compensação robustos e assertivos para a dependência de temperatura no dispositivo.

Foi verificado que a influência da temperatura no eletrodo de referência é uma diferença de potencial aplicada na interface eletrodo-eletrólito, o qual pode ser desprezado através da utilização de um eletrodo adequado, sendo um eletrodo de Ag/AgCl (MARDIS, 2008).

4.2.2 Sensibilidade a luz

A sensibilidade causada pela luz nos dispositivos ISFET é geralmente ocasionada pela geração de portadores menores no semicondutor (WLODARSKI; BERGVELD; VOORTHUYZEN, 1986).

Diversas técnicas para redução da sensibilidade a luz foram propostas, onde em uma delas, Wong e White (1989) propõem de utilizar dois ISFETs com diferentes sensibilidades a pH, podem ser empregados em uma configuração diferencial do sensor.

4.2.3 Carga presa

Georgiou e Toumazou (2009) dizem que a carga presa e atenuação capacitiva no isolante são os principais fatores que contribuem para um desvio de características entre o sensor ISFET e o dispositivo MOSFET, no qual é baseado.

Os sensores ISFET tendem a receber um grande desvio na tensão de limiar devido a carga presa deixada pelo processo de fabricação, o qual a partir dos métodos de deposição dos materiais no substrato produz uma carga que fica presa nos terminais do dispositivo. Podendo essa carga existir na camada de atenuação ou na

porta flutuante do dispositivo. Como a porta flutuante não está conectada fisicamente a outro terminal, qualquer carga no óxido da porta não tem caminho para o terra, e permanece preso (MILGREW; CUMMING, 2008; GEORGIU; TOUMAZOU, 2009).

Um método para se remover a carga que está presa é através de radiação de luz ultravioleta (UV), a qual prove energia o suficiente para a carga conseguir abrir caminho para sair, reduzindo assim a tensão de limiar do dispositivo (HAMMOND; CUMMING, 2004).

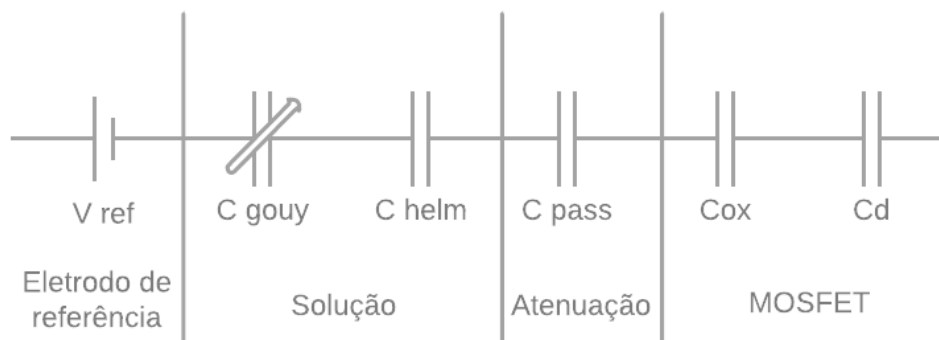
4.2.4 Atenuação capacitiva

A capacitância de camada dupla que se origina na interface é geralmente a maior capacitância em um sistema, para a maioria dos buffers fisiologicamente relevantes (JAYANT; *et al*, 2013).

Com base nos planos de carga que descrevem a interface entre o eletrólito e o isolante, um macromodelo foi introduzido por Martinoia e Massobrio (2000), em seguida Georgiou e Toumazou (2009) adicionaram outra capacitância ao modelo, representando o comportamento de acoplamento capacitivo do isolador.

LIU, *et al* (2011b) descreveu a outra capacitância parasita na porta flutuante.

Figura 5 - Capacitância de um ISFET



Fonte: Adaptado de Georgiou e Toumazou (2009, p.213)

4.2.4 Alteração temporal na tensão (drift)

Este caso é definido como uma alteração temporal na tensão de entrada do ISFET, isso numa condição constante de pH e temperatura. Seus efeitos são o

aumento de tensão com o tempo sem qualquer alteração de pH (JAMASB; COLLINS; SMITH, 1998; HEIN). Devido a essa alteração temporal, histerese também existe no ISFET (EGGER, 1993; GARDE; ALDERMAN; LANE, 1997). Esses dois efeitos não ideais degradam o dispositivo ISFET e precisa ser considerado.

O maior desafio para compensar a alteração temporal é devido ao seu comportamento imprevisível. Geralmente esse efeito é modelado como uma relação exponencial sobre o tempo (MOSER; *et al*, 2016).

Na literatura do ISFET, a alteração temporal foi explicado por diferentes razões, sendo:

- Dispersivo transporte de espécies para locais de superfícies elevando a camada superficial (JAMASB; COLLINS; SMITH, 1997);
- Degradação da membrana de sensibilidade como um resultado da modificação química (JAMASB; COLLINS; SMITH, 1998);
- Migração de íon e difusão dos íons de hidrogênio para a membrana de sensibilidade, alterando a constante dielétrica e sua espessura (HAMMOND; CUMMING, 2005).

De fato, foi demonstrado que a alteração temporal depende de vários fatores, como o pH da solução, o material da superfície e o tamanho construtivo do dispositivo (SOHBATI; TOUMAZOU, 2014). Portanto, os métodos de compensação não podem depender de dependências matemáticas e devem ser projetados para serem robustos a qualquer variação temporal da tensão da porta.

4.2.5 Ruído

Assim como a temperatura, o ruído pode ser estudado em duas partes, uma relacionada ao MOSFET e outra relacionada a interface entre eletrodo-eletrólito-isolante, ou seja, relacionado a camada química do sensor (LIU; *et al*, 2011).

De acordo com Liu, *et al* (2011) o ruído químico ultrapassa o correspondente ruído do MOSFET.

O ruído de baixa frequência é estudado por Palan e Courtois (1999), Palan *et al* (2000) e Jakobson, Feinsod e Nemirovsky (2000), no qual o fenômeno do ruído $1/f$ é explicado pelas flutuações aleatórias do número de operadores no canal, devido as flutuações no potencial da superfície. As flutuações são causadas por prender e soltar

os operadores por armadilhas localizadas na interface entre o eletrodo-eletrólito-isolante. O ruído $1/f$ pode ser minimizado por controlar a frequência operacional do sensor.

Todas as principais não idealidades do sensor ISFET, ou seja, as limitações e problemas que cercam esse sensor foram descritos nesse subcapítulo, mostrando suas principais desvantagens e possíveis soluções para contornar os problemas informados. Cada tipo de aplicação bem como o tipo de construção do sensor, levando em consideração o tamanho dos óxidos dispostos, o tipo de material na camada sensível bem como a solução de escolha.

4.3 Tipos de aplicação

O ISFET tem uma forte resposta diretamente a específicos íons, devido as propriedades inerentes dos materiais utilizado na porta de sensibilidade. Além disso, as interações entre biomoléculas e o terminal de porta do ISFET vamos afetar diretamente a saída elétrica do sensor. Por isso, íons e biomoléculas podem ser detectados por sensores ISFET, como moléculas de DNA, anticorpos/antígenos, substratos enzimáticos e substâncias relacionadas a células (BERGVELD; 2003a).

O desenvolvimento desses tipos de aplicação são desenvolvidos ao decorrer deste subcapítulo, bem como alguns exemplos de aplicação práticos.

Na Tabela 7 temos uma lista com diversos tipos de configuração do ISFET, para a partir disso conseguir obter diferentes resultados e aplicação.

4.3.1 Detecção de íon

A detecção de íons com estabilidade e precisão utilizando o dispositivo ISFET, foi e continua sendo um importante tópico para diversos campos de aplicação, pois isso se torna a base para conseguir detectar outras biomoléculas (CAO; *et al*, 2022).

No Capítulo 4.1 foi falado de um tópico que é correlacionado diretamente com a detecção de íons, que é a membrana da camada de sensibilidade. Assim como mostram as Tabelas 5 e 6.

Em resumo do que já foi dito sobre esse assunto, o desenvolvimento dos sensores iônicos com ISFET, se encontra relativamente com certa maturidade de construção e aplicação, apresentando resultados satisfatórios nos últimos anos.

A partir da aplicação com detecção de íons, outros tipos de analitos podem começar a ser detectados, dependendo da reação aplicada.

Tabela 7 - Aplicações modernas para o ISFET (n.e.: não especificado)

Configuração	Faixa de detecção	Aplicação	Ano	Referência
Porta Fin de alta proporção	30-35 mV/pH	pH	2018	CHO; LIM, 2018
SiO ₂ /Ta ₂ O ₅	2,3µM	Proteína	2019	ROLLO; <i>et al</i> , 2019
Sol-gel TiO ₂	61,44 mV/pH	pH	2019	YANG; SAKATA, 2019
matriz de silício nanoISFET	3-5 fM	Celulas	2020	RANI; <i>et al</i> , 2020
Enzima/Si ₃ N ₄	n.e.	Enterobactérias	2021	KOTSAKIS; <i>et al</i> , 2021
EG-ISFET Óxido Multimetalico Mesoporoso	63,15 mV/pH	pH	2021	RAO; <i>et al</i> , 2021
Eletrodo eletricamente flutuante	n.e.	DNA em tempo real	2018	MISCOURIDES; GEORGIU, 2018
DG HfO ₂	0-23,16 µA/pH 0-27,68 µA/mW	pH	2019	HSU; CHANG; LIN, 2019
Si ₃ N ₄	-4,22 µA/pH	pH e gases sanguíneos	2019	JAMASB, 2019
SnO ₂ /ITO	0,033 mV/kLux	Efeito óptico	2014	CHEN; YIN; CHO, 2014
canal-p, porta aberta	n.e.	Adesão celular	2015	SUSLOPAROVA; <i>et al</i> , 2015
Si nanowires ISFET	<1 célula/ML	Celular de tumor	2019	TRAN; <i>et al</i> , 2019
Modulado a impedância	10 ⁻¹¹ -10 ⁻¹⁰ M	Detecção de íon em sangue	2020	WANG; <i>et al</i> , 2020
Porta de Polianilina	1 pM - 1 µM	DNA/RNA marcador biológico	2021	MELLO; BACHOUR JUNIOR; MULATO, 2021

Fonte: Adaptado de CAO, *et al* (2022, p.8).

4.3.2 Detecção de DNA

A detecção precisa e sensível de DNA desempenha um papel crucial em diversas áreas biomédicas, tais como o diagnóstico de doenças genéticas, o monitoramento de epidemias e a personalização de tratamentos médicos. Nesse contexto, os sensores ISFET têm se mostrado altamente relevantes nos sensores eletrônicos aplicados à biomedicina.

A sensibilidade ao DNA dos sensores ISFET permite a identificação de mutações genéticas específicas e análise de variantes associadas a doenças hereditárias. Essa capacidade é fundamental para o diagnóstico precoce e o tratamento eficaz de distúrbios genéticos e câncer. Além disso, esses sensores desempenham um papel essencial no diagnóstico de doenças infecciosas, possibilitando a detecção rápida e sensível de patógenos, como vírus, bactérias e fungos. Essa detecção precisa é vital para o controle de surtos e a administração adequada de terapias antimicrobianas (HUANG *et al.*, 2015; PETER *et al.*, 2017).

Além das aplicações mencionadas, os sensores ISFET sensíveis ao DNA são amplamente utilizados em estudos de sequenciamento genético. Eles possibilitam a identificação de sequências específicas de DNA, análise de mutações genéticas e variações genômicas, contribuindo para a compreensão da base molecular de doenças e a busca por terapias mais personalizadas (PETER *et al.*, 2017).

Existem diferentes abordagens para tornar o ISFET sensível ao DNA. Uma delas é a imobilização de sondas de DNA na superfície do ISFET, permitindo a ligação seletiva de sequências complementares de DNA-alvo. Outra abordagem é utilizar sondas de DNA em solução, introduzindo-as no ambiente ao redor do ISFET. A hibridização entre as sondas e o DNA-alvo ocorre nessa solução, gerando uma mudança de pH detectada pelo ISFET. Também é possível utilizar sondas de DNA ancoradas em nanopartículas depositadas na superfície do ISFET. A ligação entre as sondas de DNA e o DNA-alvo ocorre nas nanopartículas, resultando em uma alteração no pH detectada pelo ISFET (KEEBLE *et al.*, 2020; TOUMAZOU *et al.*, 2013; GASPARYAN *et al.*, 2019; MOSER; *et al.*, 2018; LEE; KIM; KIM, 2009). Cada abordagem possui características específicas em relação à sensibilidade e seletividade. A escolha da abordagem mais adequada depende da aplicação específica e dos requisitos do sistema.

O uso do ISFET como sensor de DNA apresenta vantagens significativas em aplicações biomédicas. O ISFET é altamente sensível e seletivo, permitindo a detecção sensível e específica de sequências de DNA-alvo. Além disso, sua resposta rápida, simplicidade de uso e possibilidade de miniaturização o tornam adequado para integração em dispositivos portáteis e diagnóstico de ponto de atendimento.

Apesar dos avanços alcançados, há desafios a serem superados no uso dos sensores ISFET sensíveis ao DNA. Assim como nos outros tipos de aplicação um desses desafios é a otimização da sensibilidade e seletividade dos sensores, para obter uma detecção precisa e minimizar interferências indesejadas, bem como a necessidade de técnicas complexas de modificação da superfície do sensor, a possibilidade de interferências eletroquímicas e a sensibilidade a condições ambientais. Apesar dessas limitações, o ISFET continua sendo uma opção promissora para diversas aplicações biomédicas.

Tabela 8 - Aplicações do ISFET para aplicações em DNA (n.e.: não especificado)

Material	Limite de detecção	Faixa de detecção	Ano	referência
biotinilado e estreptavidina	0-3 nM	1.0 nM	2020	MANSOURI; <i>et al</i> , 2020
miR-21-DNA e Pireno	2,5 pM - 2,5 µM	3.6 pM	2019	PARK; LEE, 2019
AuNTs	0,01 pM - 1 µM	1 fM	2019	SHARIATI; <i>et al</i> , 2019
WS ₂ QD	1 nM - 100 µM	50 pM	2018	GUPTA; <i>et al</i> , 2020
20-mer DNA	10 nM - 1 µM	50 pM	2018	MA; <i>et al</i> , 2018
Contato-carga-molecular	1,8 - 180 µM	2,3 µM	2019	YANG; SAKATA, 2019
Grafeno	40x10 ⁻¹⁵ - 40x10 ⁻¹⁸ M	10x10 ⁻¹⁸ M	2020	GANGULI; <i>et al</i> , 2020
Virus hepatite B DNA	10 ⁻¹⁸ - 10 ⁻⁶ M	10 fM - 1 µM	2020	CHANG; LU, 2020
Diameters	1 - 1000 ng/mL	1,8 ng/mL	2020	BONG; <i>et al</i> , 2020
Sonda de DNA de fita simples	1 nM - 1 µM	10 nM	2020	XU; <i>et al</i> , 2020
SiO ₂	1 fM - 10 µM	10 ³	2020	LEE; LU, 2020
Si ₃ N ₄	10 ⁷ - 10 ³	n.e.	2020	KALOFONOU; <i>et al</i> , 2020
Virus hepatite B DNA	10 pM - 1 nM	10 pM	2021	LEE; CHEN; LU, 2020

Fonte: Adaptado de CAO, et al (2022, p.13).

4.3.3 Detecção de enzimas

ISFETs baseados em enzimas, nomeados de ENFETs, são um novo tipo de biossensor modificados para detecção de enzimas. Existem diferentes modelos de ENFETs, cada um projetado para detectar uma enzima específica ou um tipo de reação enzimática, os modelos mais comuns incluem sensores para detecção de glicose, lactato, ureia, entre outros.

Os ENFETs funcionam a partir da inserção de uma camada contendo a enzima de interesse na superfície sensível a íon do ISFET, resultando em uma reação química catalizada pela enzima imobilizada, qual gera uma variação no pH, alterando a carga elétrica na superfície do dispositivo (YOU; PAK, 2014; CARAS; JANATA, 1980; LEE *et al.*, 2016). Essa alteração é detectada pelo ENFET, permitindo a quantificação e monitoramento da atividade enzimática.

Os ENFETs apresentam vantagens significativas na detecção enzimática. Entre as vantagens, destacam-se a alta sensibilidade e seletividade na detecção de atividade enzimática, permitindo a quantificação precisa de substratos específicos. Além disso, os ENFETs oferecem uma resposta em tempo real, possibilitando o monitoramento contínuo da atividade enzimática. No entanto, é importante considerar algumas limitações, como a estabilidade das enzimas imobilizadas na superfície do dispositivo, que pode afetar a longevidade e a reprodutibilidade dos resultados. Interferências de outros componentes presentes na amostra podem influenciar na resposta do ENFET, exigindo cuidados adicionais para minimizar esses efeitos. Portanto, apesar das vantagens, é necessário abordar essas limitações ao projetar e aplicar os ENFETs para garantir resultados confiáveis e precisos na detecção enzimática.

Apesar das desvantagens do ENFET, grandes avanços foram feitos para detectar diferentes tipos de analitos, mostrados na Tabela 9.

Tabela 9 - Aplicações do ISFET para aplicações enzimáticas (n.e.: não especificado)

Enzima de porta	Substância de detecção	Sensibilidade	Limite de detecção	Faixa de detecção	Ano	referência
Oxidase glucose	Glucose	n.e.	0,001 mg/mL	0,1 - 1 mg/mL	2020	KOIKE; <i>et al.</i> , 2020
Lacase	ethylbenzothiazoline 6-su	3,66 AM ⁻¹ cm ⁻²	3 µM	300 µM	2020	EBRAHIMI; <i>et al.</i> , 2020
Carbapenemases	Hidrólise de imipenem	n.e.	100 nM	n.e.	2021	KOTSAKIS; <i>et al.</i> , 2021
Oxidase colesterol	colesterol	60 mV/dec	0,23 mM	0,5 - 25 mM	2021	KESHWANI; DUTTA, 2021
Uricase	acido úrico	8,63 mV (mg/dL)	2 mg/dL	n.e.	2021	KUO; <i>et al.</i> , 2021a
Uricase	acido úrico	12,69 mV (mg/dL)	0,082 mg/dL	2 - 7 mg/dL	2021	KUO; <i>et al.</i> , 2021b
Tirosinase	Dopamina	3,16 mA/M	3,3 nM	1 - 120 µM	2021	LIU; <i>et al.</i> , 2021
Oxidase glucose	Glucose	26,05 µA/cm ² /mM	0,51 µM	1 µM - 20mM	2021	WANG; <i>et al.</i> , 2021
Urease	Uréia	3632,1 mV/pUrea	n.e.	10 µM - 316 mM	2021	CHO; CHO, 2021
Uricase	acido úrico	n.e.	n.e.	1 - 30 mg/dL	2021	PAN; LIN, 2021
Enzima lactato desidrogenase	Acido l-láctico	n.e.	7,5 mM	0 - 7,5 mM	2021	SCHUCK; <i>et al.</i> , 2021

Fonte: Adaptado de CAO, *et al.* (2022, p. 15)

4.3.4 Detecção de anticorpos-antígenos

No contexto da detecção de anticorpos-antígenos, o sensor ISFET tem sido explorado como uma ferramenta promissora. O princípio de funcionamento baseia-se na modificação da superfície do ISFET com sondas ou anticorpos específicos que se ligam aos antígenos alvo. Quando ocorre a interação entre os anticorpos e os antígenos na amostra, há uma alteração no pH do eletrólito, gerando uma alteração no potencial elétrico ao redor do sensor, que pode ser quantificado e utilizado para detectar a presença dos antígenos.

Existem diversos modelos de aplicação para a detecção de anticorpos-antígenos utilizando o sensor ISFET. Por exemplo, pode ser utilizado em ensaios imunossensoriais para detecção de doenças infecciosas, como HIV, hepatite C e COVID-19. O sensor ISFET também pode ser empregado em aplicações de monitoramento ambiental, como a detecção de contaminantes químicos ou agentes tóxicos (ZHANG; CUI, 2013; PULLANO *et al.*, 2020; YE *et al.*, 2021).

Uma das principais vantagens do uso do sensor ISFET é que este pode detectar baixas concentrações de antígenos e apresentar uma resposta específica para os alvos desejados. Além disso, o ISFET oferece uma resposta em tempo real, permitindo uma detecção rápida e contínua.

Algumas limitações ao utilizar o sensor ISFET para detecção de anticorpos-antígenos, são a estabilidade e a reprodutibilidade da camada de sondas ou anticorpos imobilizados na superfície do sensor, afetando a sensibilidade e a vida útil do dispositivo. Além disso, interferências provenientes da matriz da amostra podem impactar na especificidade e na resposta do sensor.

Portanto, ao aplicar o sensor ISFET na detecção de anticorpos-antígenos, é fundamental otimizar as condições de imobilização, considerar as interferências potenciais e realizar testes de validação para garantir a confiabilidade dos resultados. Com uma abordagem cuidadosa, o sensor ISFET tem o potencial de se tornar uma poderosa ferramenta na detecção precisa e sensível de anticorpos-antígenos em diversas aplicações biomédicas e de monitoramento.

4.3.5 Detecção relacionada a células

A detecção de células é outra aplicação importante dos sensores ISFET. Esses dispositivos podem ser modificados para interagir com as células-alvo, permitindo a detecção e análise de diversos parâmetros celulares. Os sensores ISFET podem ser projetados para detectar a adesão celular, a viabilidade, o tamanho e até mesmo a atividade metabólica das células.

Um dos métodos comumente utilizados para a detecção de células é a funcionalização da superfície do sensor com moléculas específicas que promovem a adesão seletiva das células de interesse (GEORGIU; TOUMAZOU, 2007). Por exemplo, é possível imobilizar proteínas ou anticorpos que reconhecem proteínas de superfície celular específicas. Quando as células se ligam a essas moléculas, ocorre uma alteração no pH do eletrólito, gerando uma diferença de potencial elétrico ao redor do sensor ISFET, o qual pode ser mensurado.

A detecção de células usando sensores ISFET é uma abordagem não invasiva, pois não requer a introdução de marcadores ou corantes nas células. Além disso, os sensores ISFET podem permitir a realização de testes em tempo real e em condições controladas (CHUNG; CHANG; CRUZ, 2010). Porém, a funcionalização da superfície do sensor com moléculas de adesão celular pode exigir otimização para diferentes tipos de células e condições experimentais. Além disso, interferências provenientes

da matriz da amostra ou de outras células presentes podem afetar a especificidade e a sensibilidade do sensor (KALOFONOU; GEORGIU, 2011).

Apesar dessas limitações, a detecção de células utilizando sensores ISFET tem demonstrado seu potencial em áreas como pesquisa biológica, diagnóstico clínico e monitoramento de processos celulares. Com avanços contínuos na tecnologia dos sensores ISFET e na funcionalização da superfície, é possível explorar ainda mais seu uso na detecção e análise de células, contribuindo para avanços significativos no campo da biotecnologia e medicina (ZHU *et al.*, 2016; SHAH *et al.*, 2014).

Tabela 10 - Aplicações do ISFET para aplicações com anticorpos/antígenos (n.e.: não especificado)

Configuração	Substância de detecção	Sensibilidade	Limite de detecção	Faixa de detecção	Ano	referência
ISFET/nanobeads/peptídeos	IgG1 anticorpo	-4,43 V mL/μg	1,0152 μg/mL	n.e.	2018	HOSSEINI; <i>et al.</i> , 2018
DG-ISFET/GOx	ina C-reativa e imunoglob	n.e.	12,5 e 125 pg/mL	n.e.	2018	JUANG; <i>et al.</i> , 2018
ISFET/SiO ₂ - CeO ₂ / anticorpo	Proteína C-reativa	290 mV/(mg/L)	0,1 mg/L	n.e.	2019	KUTOVA; <i>et al.</i> , 2019
ISFET/Rgo	ional Peptídeo natriurético	n.e.	10 pg/mL	1 - 10 pg/mL	2019	MUNIEF; <i>et al.</i> , 2019
ISFET/anticorpos de rato	Vírus influenza A e B	n.e.	1,8 e 2,1 ng/mL	n.e.	2020	BONG; <i>et al.</i> , 2020
ISFET/NWs/anticorpos	Citocinas	n.e.	3 - 5 fM	25 fg/mL - 2,5 μg/mL	2020	RANI; <i>et al.</i> , 2020
ISFET/Si NWs/anticorpo	cardíaco humano anti-trc	n.e.	n.e.	1 pg/mL - 1 mg/mL	2020	KUTOVYI; <i>et al.</i> , 2020
ISFET/PBLs/anticorpo	Biomarcador cancer de próstata (PSMA)	n.e.	1 fg/mL	1 fg/mL - 100 ng/ml	2020	PARK; <i>et al.</i> , 2020
ISFET/anti-TNF-α anticorpo	ator-α de necrose de tum	n.e.	5 pg/mL	5 - 20 pg/mL	2020	VOZGIRDAITE; <i>et al.</i> , 2020
DG-ISFET/enzima	troponina cardíaca I	132 pA/(pg.mL)	0,3 pg/mL	1 - 1000 pg/mL	2021	WANG; <i>et al.</i> , 2021

Fonte: Adaptado de CAO, *et al* (2022, p. 15)

Tabela 11 - Aplicações do ISFET para aplicações celular (n.e.: não especificado)

Configuração	Tipo de célula	Aplicação	Medida	Sensibilidade	Ano	referência
ISFET	Cancerígenas	Monitoramento ao vivo e sem marcação de funções celulares, como metabolismo e acidose extracelular de células cancerígenas	pH	58 mV/pH	2018	SAKATA; SUGIMOTO; SAITO, 2018
ISFET	Condrócitos bovinos	Respiração celular	pH	n.e.	2018	SAKATA; SUGIMOTO; SAITO, 2018
ISFET	Células de carcinoma (HepG ₂)	Poros de membrana de tamanho molecular	pH e NH ₄ ⁺	-55,4 ± 1,8 mV/pH	2019	GODA; <i>et al</i> , 2019
ISFET	Condrócitos autólogos	Tempo real, não invasivo	pH	59 mV/pH	2019	SATAKE; SAKATA, 2019
ISFET - GRAFENO	Celulas neuronais	Contração de músculo e neurotransmissor	K ⁺	41 µA/dec	2020	LI; <i>et al</i> , 2020
ISFET- LAPS	Celular de hepatoma	metabolismo em tempo real	pH, glucose e doxorubicina	335,5 nA/pH	2020	LIANG; <i>et al</i> , 2020
ISFET	Células de carcinoma (HepG ₂)	Polímeros anfífilos que mimetizam fosfolipídeos	pH e NH ₄ ⁺	n.e.	2020	GODA; MIYAHARA; ISHIHARA, 2020
MATRIZ DE ISFET	E. COLI	Monitoramento do metabolismo bacterial	pH	n.e.	2020	DUAN; <i>et al</i> , 2020
MATRIZ DE ISFET	E. COLI	Concentração e viabilidade bacterial	pH	221 mV/pH	2021	DUAN; <i>et al</i> , 2021
MATRIZ DE ISFET	ESR1	Mutações ESR1 cancer de mama	pH	n.e.	2021	ALEXANDROU; <i>et al</i> , 2021

Fonte: Adaptado de CAO, et al (2022, p. 18)

5 CONCLUSÃO

Neste trabalho foi proposta e apresentada uma revisão bibliográfica acerca do dispositivo ISFET, começando com um apanhado geral sobre o histórico do sensor como um transistor de porta flutuante, onde a partir dos objetivos levantados para o estudo sobre o sensor foi desenvolvida uma metodologia para que os objetivos propostos sejam alcançados.

Ao realizar uma revisão bibliográfica aplicada foi constatado que os sensores ISFET são amplamente desenvolvidos, como sensor de pH, com um histórico de 53 anos desde seu desenvolvimento por Piet Bergveld, o qual a partir desse ponto, houve um crescente interesse sobre o assunto pelos pesquisadores, apresentando diversos procedimentos e técnicas sofisticadas, apontando seus principais métodos de construção, suas limitações bem como suas aplicações.

Existem diversos métodos de construção do sensor, com grande variação no tipo de material utilizado para a membrana de porta do ISFET, com muitas pesquisas aplicadas nesse assunto, pois as propriedades sensitivas ao pH são altamente modificadas através do material utilizado.

As principais limitações inerentes ao dispositivo também foram explicadas bem como apresentadas algumas soluções para diminuí-las, sendo elas carga presa; atenuação capacitiva; dependência a temperatura; alteração temporal (drift) e corrupção por ruído, as quais estão sendo amplamente caracterizadas e estudadas.

A principal aplicação do dispositivo ISFET é como um sensor de pH, o qual apresenta diversas vantagens, sendo: resistência mecânica; tempo de resposta; compatibilidade química; versatilidade; facilidade de fabricação e de integração. A partir de sua aplicação como um sensor de pH é que deriva todas outras aplicações como sensor de: íons; DNA; anticorpo-antígeno; proteínas; substratos enzimáticos e secreções relacionadas a células, os quais já atingiram um bom nível de praticidade e ótimos limites de detecção, sendo assim suficientes para detecções em tempo real, contínuo e reusáveis.

Os possíveis estudos a partir deste seriam desenvolvidos a partir de restringir e aplicar a temática, escolhendo uma problemática inerente a uma aplicação específica, saindo da perspectiva bibliográfica e aplicando simulações e testes para

comprovação, um exemplo seria o estudo para redução da alteração temporal para aplicação do ISFET a partir de seu material utilizado como membrana de porta.

REFERÊNCIAS

ABE, Hiroshi; ESASHI, Masayoshi; MATSUO, Tadayuki. ISFET's using inorganic gate thin films. **IEEE Transactions on Electron Devices**, v. 26, n. 12, p. 1939-1944, 1979.

AKIYAMA, Tatsuo et al. Ion-sensitive field-effect transistors with inorganic gate oxide for pH sensing. **IEEE transactions on electron devices**, v. 29, n. 12, p. 1936-1941, 1982.

BAKKER, Eric; PRETSCH, Ernö. Potentiometric sensors for trace-level analysis. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 24, n. 3, p. 199-207, 2005.

BARABASH, Peter R.; COBBOLD, Richard SC; WLODARSKI, Wojciech B. Analysis of the threshold voltage and its temperature dependence in electrolyte-insulator-semiconductor field-effect transistors (EISFET's). **IEEE Transactions on electron devices**, v. 34, n. 6, p. 1271-1282, 1987.

BARD, Allen J. et al. Fundamentals and applications. **Electrochemical Methods**, v. 2, n. 482, p. 580-632, 2001.

BAUSELLS, Joan et al. Ion-sensitive field-effect transistors fabricated in a commercial CMOS technology. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 57, n. 1-3, p. 56-62, 1999.

BERGVELD, Piet. Thirty years of ISFETOLOGY: What happened in the past 30 years and what may happen in the next 30 years. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 88, n. 1, p. 1-20, 2003a.

BERGVELD, P. ISFET, theory and practice. **IEEE Sensor Conference, Toronto** Vol. 328, 2003b.

BERGVELD, Piet. Development, operation, and application of the ion-sensitive field-effect transistor as a tool for electrophysiology. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, n. 5, p. 342-351, 1972.

BERGVELD, Piet. Development of an ion-sensitive solid-state device for neurophysiological measurements. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, n. 1, p. 70-71, 1970.

Biosensors Market Size, Global Industry Report, 2021-2028. **Grand View Research**, 2021. Disponível em: <<https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/biosensors-market>>. Acesso em: 17 de nov. de 2021.

BHATT, Deepa; KUMAR, Narendra; PANDA, Siddhartha. Stacked Top gate dielectrics in dual gate ion sensitive field effect transistors: Role of interfaces. **ACS Applied Electronic Materials**, v. 1, n. 8, p. 1465-1473, 2019.

BHATT, Deepa; PANDA, Siddhartha. Sensitivity Enhancement of Dual Gate Field-Effect Transistors Using Stacked Bottom Gate Dielectrics. **ACS Applied Electronic Materials**, v. 2, n. 9, p. 2699-2706, 2020.

BONG, Ji-Hong et al. One-step immunoassay without washing steps for influenza A virus detection using ISFET. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 165, p. 112341, 2020.

BOUSSE, Luc; DE ROOIJ, Nico F.; BERGVELD, Piet. **Operation of chemically sensitive field-effect sensors as a function of the insulator-electrolyte interface**. IEEE Transactions on Electron Devices, v. 30, n. 10, p. 1263-1270, 1983.

BOUSSE, Luc; VAN DEN VLEKKERT, H. H.; DE ROOIJ, N. F. Hysteresis in Al_2O_3 -gate isfets. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 2, n. 2, p. 103-110, 1990.

CANE, C.; GRACIA, I.; MERLOS, A. Microtechnologies for pH ISFET chemical sensors. **Microelectronics Journal**, v. 28, n. 4, p. 389-405, 1997.

CAO, S. et al. **ISFET-based sensors for (bio)chemical applications: A review**. **Electrochemical Science Advances**, [S.l.], 2021. Disponível em: <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/elsa.202100207>. Acesso em: 20 de março de 2023.

CARAS, Steve; JANATA, Jiri. Field effect transistor sensitive to penicillin. *Analytical chemistry*, v. 52, n. 12, p. 1935-1937, 1980.

CHIN, Yuan-Lung et al. A novel SnO_2/Al discrete gate ISFET pH sensor with CMOS standard process. **Sensors and actuators B: chemical**, v. 75, n. 1-2, p. 36-42, 2001^a.

CHIN, Yuan-Lung et al. A novel pH sensitive ISFET with on chip temperature sensing using CMOS standard process. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 76, n. 1-3, p. 582-593, 2001^b.

CHO, Seong-Kun; CHO, Won-Ju. High-Sensitivity pH sensor based on coplanar gate $AlGaIn/GaN$ metal-oxide-semiconductor high electron mobility transistor. **Chemosensors**, v. 9, n. 3, p. 42, 2021^a.

CHO, Seong-Kun; CHO, Won-Ju. Ultra-high sensitivity pH-sensors using silicon nanowire channel dual-gate field-effect transistors fabricated by electrospun polyvinylpyrrolidone nanofibers pattern template transfer. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 326, p. 128835, 2021^b.

CHOU, Jung Chuan; CHIANG, Jung Lung. Study on the amorphous tungsten trioxide ion-sensitive field effect transistor. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 66, n. 1-3, p. 106-108, 2000.

CHOU, Jung-Chuan; LIAO, Lan Pin. Study on pH at the point of zero charge of TiO_2 pH ion-sensitive field effect transistor made by the sputtering method. **Thin Solid Films**, v. 476, n. 1, p. 157-161, 2005.

CHOU, Jung-Chuan; WANG, Yii-Fang; LIN, Jin-Sung. Temperature effect of a-Si: H pH-ISFET. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 62, n. 2, p. 92-96, 2000.

CHUNG, Wen-Yaw; CHANG, Jian-Ping; CRUZ, Febus Reidj G. Clock-gated and low-power standard cell library for ISFET Two-Point Calibration processor chip. In: 2010 IEEE Asia Pacific Conference on Circuits and Systems. IEEE, 2010. p. 1163-1166.

DANIEL, Marcin; JANICKI, Marcin; NAPIERALSKI, Andrzej. Simulation of ion sensitive transistors using a SPICE compatible model. In: **SENSORS, 2003 IEEE**. IEEE, 2003. p. 543-548.

DUTTA, Jiten Chandra; THAKUR, Hiranya Ranjan; KESHWANI, Gaurav. High-Performance Dual-Gate Carbon Nanotube Ion-Sensitive Field Effect Transistor With High- κ Top Gate and Low- κ Bottom Gate Dielectrics. **IEEE Sensors Journal**, v. 19, n. 14, p. 5692-5699, 2019.

EISENMAN, George. Cation selective glass electrodes and their mode of operation. **Biophysical journal**, v. 2, n. 2 Pt 2, p. 259, 1962.

ESASHI, Masayoshi; MATSUO, Tadayuki. Integrated micro multi ion sensor using field effect of semiconductor. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, n. 2, p. 184-192, 1978.

FOG, Agner; BUCK, Richard P. Electronic semiconducting oxides as pH sensors. **Sensors and Actuators**, v. 5, n. 2, p. 137-146, 1984.

GARDE, Aine; ALDERMAN, John; LANE, Willian. Improving the Drift and Hysteresis of the Si-3N-4 pH Response Using RTP Techniques. **Sensors and Materials**, v. 9, p. 15-24, 1997.

GASPARYAN, Lusine et al. ISFET Based DNA Sensor: Current-Voltage Characteristic and Sensitivity to DNA Molecules. *Open Journal of Biophysics*, v. 9, n. 04, p. 239, 2019.

GEORGIU, Pantelis; TOUMAZOU, Christopher. A silicon pancreatic beta cell for diabetes. *IEEE Transactions on biomedical Circuits and Systems*, v. 1, n. 1, p. 39-49, 2007.

GEORGIU, Pantelis; TOUMAZOU, Christofer. ISFET characteristics in CMOS and their application to weak inversion operation. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 143, n. 1, p. 211-217, 2009.

GODOY, Arlida Schmidt. Introdução à pesquisa qualitativa e suas possibilidades. **Revista de administração de empresas**, v. 35, n. 2, p. 57-63, 1995.

GONSALVES, Kenneth et al. (Ed.). **Biomedical nanostructures**. John Wiley & Sons, 2007.

GRIESHABER, Dorothee et al. Electrochemical biosensors-sensor principles and architectures. **Sensors**, v. 8, n. 3, p. 1400-1458, 2008.

HAMMOND, P. A.; CUMMING, D. R. S. Encapsulation of a liquid-sensing microchip using SU-8 photoresist. **Microelectronic engineering**, v. 73, p. 893-897, 2004.

HAMMOND, P. A.; CUMMING, D. R. S. Performance and system-on-chip integration of an unmodified CMOS ISFET. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 111, p. 254-258, 2005.

HE, Yue et al. Enhanced pH sensitivity of AlGaIn/GaN ion-sensitive field-effect transistor by recess process and ammonium hydroxide treatment. **IEEE Transactions on Electron Devices**, v. 68, n. 3, p. 1250-1254, 2021.

HEIN, Peter; EGGER, Peter. Drift behavior of ISFET's with Si₃N₄/SiO₂ gate insulator. **Sens. Actuators B**, v. 13, p. 14, 1993.

HO, Kuan-I. et al. Sodium and potassium ion sensing properties of EIS and ISFET structures with fluorinated hafnium oxide sensing film. In: **SENSORS, 2009 IEEE**. IEEE, 2009. p. 1128-1131.

HO, Vu Quoc; SUGANO, Takuo. Selective anodic oxidation of silicon in oxygen plasma. **IEEE Transactions on electron devices**, v. 27, n. 8, p. 1436-1443, 1980.

HONG, Eun-Ki; CHO, Won-Ju. High sensitivity In-Ga-Zn-O nanofiber-based double gate field effect transistors for chemical sensing. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 326, p. 128827, 2021.

HOSSEINI, M. et al. ISFET immunosensor improvement using amine-modified polystyrene nanobeads. **Journal of Solid State Electrochemistry**, v. 22, p. 3161-3169, 2018.

HUANG, Xiwei et al. A dual-mode large-arrayed CMOS ISFET sensor for accurate and high-throughput pH sensing in biomedical diagnosis. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 62, n. 9, p. 2224-2233, 2015.

JAKOBSON, C. G.; FEINSOD, M.; NEMIROVSKY, Y. Low frequency noise and drift in ion sensitive field effect transistors. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 68, n. 1-3, p. 134-139, 2000.

JAMASB, Shahriar; COLLINS, Scott D.; SMITH, Rosemary L. A physically-based model for drift in Al₂O₃-gate pH ISFET's. In: **Proceedings of International Solid State Sensors and Actuators Conference (Transducers' 97)**. IEEE, 1997. p. 1379-1382.

JAMASB, Shahriar; COLLINS, Scott; SMITH, Rosemary L. A physical model for drift in pH ISFETs. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 49, n. 1-2, p. 146-155, 1998.

JAN, Shiun-Sheng et al. Characteristics of the hydrogen ion-sensitive field effect transistors with sol-gel-derived lead titanate gate. **Analytica Chimica Acta**, v. 469, n. 2, p. 205-216, 2002.

JANATA, Jiri. Principles of chemical sensors. **Springer Science & Business Media**, 2010.

JAYANT, Krishna et al. Programmable ion-sensitive transistor interfaces. I. Electrochemical gating. **Physical Review E**, v. 88, n. 1, p. 012801, 2013.

JEON, Jin-Hyeok; CHO, Won-Ju. High-performance extended-gate ion-sensitive field-effect transistors with multi-gate structure for transparent, flexible, and wearable biosensors. **Science and Technology of Advanced Materials**, v. 21, n. 1, p. 371-378, 2020.

JOLLY, Pawan et al. Introduction to biosensors. **Department of EEE, University of Bath, UK**, 2016.

KALOFONOU, Melpomeni; GEORGIU, Pantelis; TOUMAZOU, Christofer. An ISFET based chemical Gilbert cell. In: 2011 IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference (BioCAS). IEEE, 2011. p. 365-368.

KAO, Chyuan Haur; CHEN, Hsiang; HUANG, Chuan-Yu. Effects of Ti addition and annealing on high-k Gd₂O₃ sensing membranes on polycrystalline silicon for extended-gate field-effect transistor applications. **Applied Surface Science**, v. 286, p. 328-333, 2013.

KARUNAKARAN, Chandran; BHARGAVA, Kalpana; BENJAMIN, Robson. **Biosensors and bioelectronics**. Elsevier, 2015.

KATSUBE, T.; LAUKS, I.; ZEMEL, J. N. pH-sensitive sputtered iridium oxide films. **Sensors and Actuators**, v. 2, p. 399-410, 1981.

KEEBLE, Lewis et al. ISFET-based sensing and electric field actuation of DNA for on-chip detection: A review. **IEEE Sensors Journal**, v. 20, n. 19, p. 11044-11065, 2020.

LEE, Chang-Soo; KIM, Sang Kyu; KIM, Moonil. Ion-sensitive field-effect transistor for biological sensing. **Sensors**, v. 9, n. 9, p. 7111-7131, 2009.

LEE, I.-K. et al. A self-amplified transistor immunosensor under dual gate operation: highly sensitive detection of hepatitis B surface antigen. **Nanoscale**, v. 7, n. 40, p. 16789-16797, 2015.

LEE, Ikho et al. A reconfigurable and portable highly sensitive biosensor platform for ISFET and enzyme-based sensors. **IEEE Sensors Journal**, v. 16, n. 11, p. 4443-4451, 2016.

LI, Haitao et al. CMOS electrochemical instrumentation for biosensor microsystems: A review. **Sensors**, v. 17, n. 1, p. 74, 2017.

LI, Lin; LIU, Xiaowen; MASON, Andrew J. Die-level photolithography and etchless parylene packaging processes for on-CMOS electrochemical biosensors. In: **2012 IEEE International Symposium on Circuits and Systems (ISCAS)**. IEEE, 2012. p. 2401-2404.

LIAO, Hung-Kwei et al. Study of amorphous tin oxide thin films for ISFET applications. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 50, n. 2, p. 104-109, 1998.

LIU, Yan. **Engineering Robust CMOS ISFET Smart Sensor Systems**. 2011. 185 f. Tese (Doutorado) - Curso de Philosophy, Electrical and Electronic Engineering, Imperial College, London, 2011a.

LIU, Yan et al. An extended CMOS ISFET model incorporating the physical design geometry and the effects on performance and offset variation. **IEEE Transactions on Electron Devices**, v. 58, n. 12, p. 4414-4422, 2011b.

MARDIS, Elaine R. The impact of next-generation sequencing technology on genetics. **Trends in genetics**, v. 24, n. 3, p. 133-141, 2008.

MARTINOIA, Sergio; MASSOBRIO, Giuseppe. A behavioral macromodel of the ISFET in SPICE. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 62, n. 3, p. 182-189, 2000.

MATSUO, Tadayuki; ESASHI, Masayosi. Methods of ISFET fabrication. **Sensors and Actuators**, v. 1, p. 77-96, 1981.

MATSUO, Tadayuki; WISE, Kensall D. An integrated field-effect electrode for biopotential recording. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, n. 6, p. 485-487, 1974.

MILGREW, Mark J.; CUMMING, David RS. Matching the transconductance characteristics of CMOS ISFET arrays by removing trapped charge. **IEEE Transactions on Electron Devices**, v. 55, n. 4, p. 1074-1079, 2008.

MOHANTY, Saraju P.; KOUGIANOS, Elias. Biosensors: A tutorial review. **IEEE Potentials**, v. 25, n. 2, p. 35-40, 2006.

MOORE, Gordon E. Cramming more components onto integrated circuits. **Proceedings of the IEEE**, v. 86, n. 1, p. 82-85, 1998.

MOSER, Nicolas et al. ISFETs in CMOS and emergent trends in instrumentation: A review. **IEEE Sensors Journal**, v. 16, n. 17, p. 6496-6514, 2016.

MOSER, Nicolas et al. A scalable ISFET sensing and memory array with sensor auto-calibration for on-chip real-time DNA detection. **IEEE transactions on biomedical circuits and systems**, v. 12, n. 2, p. 390-401, 2018.

MOSS, Stanley D.; JOHNSON, Curtis C.; JANATA, Jiri. Hydrogen, calcium, and potassium ion-sensitive FET transducers: a preliminary report. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, n. 1, p. 49-54, 1978.

OESCH, Urs; CARAS, Steve; JANATA, Jiri. Field effect transistors sensitive to sodium and ammonium ions. **Analytical Chemistry**, v. 53, n. 13, p. 1983-1986, 1981.

PALAN, B.; COURTOIS, B. Fundamental noise limits of ISFET-based microsystems. In: **13th European Conference on Solid-State Transducers (Euroensors' 99)**. 1999.

PALAN, B. et al. CMOS ISFET-based structures for biomedical applications. In: **1st Annual International IEEE-EMBS Special Topic Conference on Microtechnologies in Medicine and Biology. Proceedings (Cat. No. 00EX451)**. IEEE, 2000. p. 502-506.

PAN, Tung-Ming; LIAO, Kao-Ming. Structural properties and sensing characteristics of Y2O3 sensing membrane for pH-ISFET. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 127, n. 2, p. 480-485, 2007a.

PAN, Tung-Ming; LIAO, Kao-Ming. Influence of oxygen content on the structural and sensing characteristics of Y2O3 sensing membrane for pH-ISFET. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 128, n. 1, p. 245-251, 2007b.

PEARSON, J. E.; GILL, A.; VADGAMA, P. Analytical aspects of biosensors. **Annals of clinical biochemistry**, v. 37, n. 2, p. 119-145, 2000.

PETER, Sherin Maria et al. Dual mode CMOS ISFET sensor for DNA sequencing. In: **2017 International Conference on Intelligent Computing, Instrumentation and Control Technologies (ICICICT)**. IEEE, 2017. p. 307-309.

POHANKA, Miroslav; LEUCHTER, Jan. Biosensors based on semiconductors, a review. **Int. J. Electrochem. Sci**, v. 12, n. 7, p. 6611-6621, 2017.

PROTTI, Pierpaolo. Introduction to modern voltammetric and polarographic analysis techniques. **AMEL srl**, p. p2-10, 2001.

PULLANO, Salvatore A. et al. Design and fabrication of an EGFET based chemical sensor using transistor association technique. In: **2020 IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications (MeMeA)**. IEEE, 2020. p. 1-5.

RAZAVI, Behzad. **Fundamentos de microeletrônica**. Grupo Gen-LTC, 2000.

REYES, Darwin R. et al. Micro total analysis systems. 1. Introduction, theory, and technology. **Analytical chemistry**, v. 74, n. 12, p. 2623-2636, 2002.

ROLLO, Serena et al. High aspect ratio fin-ion sensitive field effect transistor: compromises toward better electrochemical biosensing. **Nano letters**, v. 19, n. 5, p. 2879-2887, 2019.

ROWLEY, Jennifer; SLACK, Frances. Conducting a literature review. **Management research news**, v. 27, n. 6, p. 31-39, 2004.

SEDRA, A. S.; SMITH, K. **Microelectronic Circuits**. 7. ed. Nova Iorque, NY, USA: Oxford University Press, 2015.

SHAH, Sahil et al. Floating gate ISFET for therapeutic drug screening of breast cancer cells. In: 2014 IEEE International Symposium on Circuits and Systems (ISCAS). IEEE, 2014. p. 229-232.

SHEPHERD, Leila M.; TOUMAZOU, Christofer. A biochemical translinear principle with weak inversion ISFETs. **IEEE Transactions on Circuits and Systems I: Regular Papers**, v. 52, n. 12, p. 2614-2619, 2005.

SILVA, Luciano. **Modelo Elétrico Alternativo e Circuito de Condicionamento com Compensação do efeito da Temperatura para Sensores ISFET sensíveis a pH**. Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica) Universidade Federal do Amazonas. Manaus. 2018.

SINHA, Soumendu et al. Design, fabrication and characterization of TiN sensing film-based ISFET pH sensor. **Materials Letters**, v. 304, p. 130556, 2021.

SKOOG, Douglas A. **Fundamentos de química analítica. Vol. 2**. Reverté, 2020.

SMITH, Joseph T. et al. Flexible ISFET biosensor using IGZO metal oxide TFTs and an ITO sensing layer. **IEEE Sensors Journal**, v. 14, n. 4, p. 937-938, 2013.

SMITH, Rosemary; HUBER, Robert J.; JANATA, Jirí. Electrostatically protected ion sensitive field effect transistors. **Sensors and Actuators**, v. 5, n. 2, p. 127-136, 1984.

SOHBATI, Mohammadreza. **Circuits and systems for DNA detection by ion-sensitive field effect transistor**. 2014. Tese de Doutorado. Imperial College London.

SOHBATI, Mohammadreza; TOUMAZOU, Christofer. Dimension and shape effects on the ISFET performance. **IEEE Sensors Journal**, v. 15, n. 3, p. 1670-1679, 2014.

TARANTOV, Yu A. et al. Optical and thermal sensitivity of pH-ISFET with Ta₂O₅ membrane. **Sensors and Actuators A: Physical**, v. 28, n. 3, p. 197-202, 1991.

THEVENOT, Daniel R. et al. Electrochemical biosensors: recommended definitions and classification. **International Union of Pure and Applied Chemistry**, v. 71, n. 12, p. 2333-2348, 1999.

TIWARI, Neelu; GUPTA, Pankaj. Temperature compensation circuit for ISFET based pH sensor. In: **2021 8th International Conference on Signal Processing and Integrated Networks (SPIN)**. IEEE, 2021. p. 766-771.

TOUMAZOU, Christofer et al. Simultaneous DNA amplification and detection using a pH-sensing semiconductor system. *Nature methods*, v. 10, n. 7, p. 641-646, 2013

TSUKADA, K. et al. An integrated micro multi-ion sensor using platinum-gate field-effect transistors. In: **TRANSDUCERS'91: 1991 International Conference on Solid-State Sensors and Actuators. Digest of Technical Papers**. IEEE, 1991. p. 218-221.

TURNER, Anthony; KARUBE, Isao; WILSON, George S. **Biosensors: fundamentals and applications**. Oxford university press, 1987.

VAN HAL, R. E. G.; EIJKEL, J. C. T.; BERGVELD, P. A general model to describe the electrostatic potential at electrolyte oxide interfaces. **Advances in colloid and interface science**, v. 69, n. 1-3, p. 31-62, 1996.

VAN HAL, R. E. G.; EIJKEL, J. C. T.; BERGVELD, P. **A novel description of ISFET sensitivity with the buffer capacity and double-layer capacitance as key parameters**. *Sensors and Actuators B: Chemical*, v. 24, n. 1-3, p. 201-205, 1995.

VAN KERKHOF, J. C. et al. Tungsten trioxide (WO₃) as an actuator electrode material for ISFET-based coulometric sensor-actuator systems. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 3, n. 2, p. 129-138, 1991.

VEIGAS, Bruno; FORTUNATO, Elvira; BAPTISTA, Pedro V. Field effect sensors for nucleic acid detection: recent advances and future perspectives. **Sensors**, v. 15, n. 5, p. 10380-10398, 2015.

VLASOV, Yuri G.; TARANTOV, Yuri A.; BOBROV, Peter V. Analytical characteristics and sensitivity mechanisms of electrolyte-insulator-semiconductor system-based chemical sensors—a critical review. **Analytical and bioanalytical chemistry**, v. 376, p. 788-796, 2003.

VU, Cao-An; CHEN, Wen-Yih. Field-effect transistor biosensors for biomedical applications: recent advances and future prospects. **Sensors**, v. 19, n. 19, p. 4214, 2019.

WAKIDA, Shin-Ichi et al. Potassium ion-selective field effect transistor with Urushi as the membrane matrix. **Analytical sciences**, v. 4, n. 5, p. 501-504, 1988.

WAKIDA, Shin-ichi et al. pH-sensitive ISFETs based on titanium nitride and their application to battery monitor. In: **TRANSDUCERS'91: 1991 International Conference on Solid-State Sensors and Actuators. Digest of Technical Papers**. IEEE, 1991. p. 222-224.

WANG, Yiqing; YANG, Min; WU, Chuanjian. Design and implementation of a pH sensor for micro solution based on nanostructured ion-sensitive field-effect transistor. **Sensors**, v. 20, n. 23, p. 6921, 2020.

WANG, Yiqing et al. A handheld testing device for the fast and ultrasensitive recognition of cardiac troponin I via an ion-sensitive field-effect transistor. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 193, p. 113554, 2021.

WLODARSKI, W.; BERGVELD, Piet; VOORTHUYZEN, J. A. Threshold voltage variations in n-channel MOS transistors and MOSFET-based sensors due to optical radiation. **Sensors and Actuators**, v. 9, n. 4, p. 313-321, 1986.

WRATTEN, Ailish et al. Mechanisms of Silicon Surface Passivation by Negatively Charged Hafnium Oxide Thin Films. **IEEE Journal of Photovoltaics**, v. 13, n. 1, p. 40-47, 2022.

WILLIAMS, C. Research methods. [JBER]. **Journal of Business & Economics Research**, v. 5, n. 3, 2011.

WIKIPEDIA. **ISFET**. Disponível em <https://en.wikipedia.org/wiki/ISFET>. Acesso em 19 jun. 2023.

WONG, H.-S.; WHITE, Marvin H. A CMOS-integrated'ISFET-operational amplifier'chemical sensor employing differential sensing. **IEEE Transactions on Electron Devices**, v. 36, n. 3, p. 479-487, 1989.

YATES, David E.; LEVINE, Samuel; HEALY, Thomas W. Site-binding model of the electrical double layer at the oxide/water interface. **Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 1: Physical Chemistry in Condensed Phases**, v. 70, p. 1807-1818, 1974.

YE, Tiong Chi et al. Modeling and optimization of ISFET microsensor for the use of quality testing in food and pharmaceutical industry. In: 2021 IEEE Regional Symposium on Micro and Nanoelectronics (RSM). IEEE, 2021. p. 120-123.

YIN, Li-Te et al. Study of indium tin oxide thin film for separative extended gate ISFET. **Materials Chemistry and Physics**, v. 70, n. 1, p. 12-16, 2001.

YOU, Xueqiu; PAK, James Jungho. Graphene-based field effect transistor enzymatic glucose biosensor using silk protein for enzyme immobilization and device substrate. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 202, p. 1357-1365, 2014.

ZAIN, A. S. M. et al. Beyond Nernst Sensitivity of Ion Sensitive Field Effect Transistor based on Ultra-Thin Body Box FDSOI. In: **Journal of Physics: Conference Series**. IOP Publishing, 2020. p. 012048.

ZHANG, Bo; CUI, Tianhong. Suspended graphene nanoribbon ion-sensitive field-effect transistors formed by shrink lithography for pH/cancer biomarker sensing. **Journal of microelectromechanical systems**, v. 22, n. 5, p. 1140-1146, 2013.

ZHOU, Kun et al. Highly sensitive pH sensors based on double-gate silicon nanowire field-effect transistors with dual-mode amplification. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 320, p. 128403, 2020.

ZHU, Yihao et al. Application of ion-sensititive field effect transistors for measuring glial cell K⁺ transport. In: 2016 IEEE SENSORS. IEEE, 2016. p. 1-3.