

A neuroengenharia como interface para o desenvolvimento terapêutico

Neuroengineering as an interface for therapeutic development

Bianca Nichele Kusma¹ · Juliana Hetzel Valginski¹ · Márcia Regina Pincerati¹ · Ilton Santos da Silva²

RESUMO

Introdução: As células do sistema nervoso, principalmente os neurônios, comunicam-se através de neurotransmissores e trocas iônicas que geram correntes elétricas ao receberem um estímulo externo ou quando o próprio sistema transmite informações através de impulsos nervosos. Considerando o princípio de que essas informações podem ser capturadas, decodificadas e utilizadas por dispositivos para restaurar funções motoras e sensoriais, o campo da neuroengenharia avançou significativamente nos últimos anos. Por ser uma área de estudo multidisciplinar, seu desenvolvimento exige o alinhamento do conhecimento do funcionamento elétrico do sistema nervoso com a engenharia e os circuitos, a fim de otimizar as neuropróteses para serem cada vez mais eficientes, duráveis e seguras.

Objetivos: Mapear o estado da arte em neuroengenharia e suas nuances com base na literatura científica, e identificar os principais desenvolvimentos, desafios e oportunidades no futuro da área.

Métodos: Revisão de literatura sobre a combinação de engenharia e neurociência em aplicações terapêuticas. Os textos em inglês publicados entre 2012 e 2022, que atendessem aos critérios de inclusão pré-determinados, foram considerados/aceitos utilizando os seguintes termos para a pesquisa: "robotic prosthesis, neuroengineering, eletrofisiologia, movimento robótico, decodificação neural, engenharia do sistema nervoso, neurofisiologia, prótese neural e neuroanatomia".

Resultados: A revisão demonstrou que existem abordagens terapêuticas estabelecidas baseadas na neuroengenharia, como a estimulação cerebral profunda para aliviar os sintomas de Parkinson. Porém, para algumas doenças neurodegenerativas e lesões do sistema nervoso, as neuropróteses com foco terapêutico ainda estão em fase experimental ou necessitam de ajustes para atender às demandas dos usuários e assim alcançar maior aceitação e precisão.

Conclusão: Apesar dos inúmeros desafios enfrentados nesta fase inicial de desenvolvimento da área, os avanços nas pesquisas já são observáveis devido à evolução tecnológica que permite a implementação de inteligência artificial, microeletrodos mais modernos e melhor compreensão do sistema e adaptação entre organismo e máquina.

PALAVRAS-CHAVE: Terapia por estimulação elétrica. Eletrofisiologia. Prótese neural. Reabilitação neurológica. Doenças neurodegenerativas.

Mensagem central

Esta revisão enfatizou abordagens terapêuticas estabelecidas em neuroengenharia, como estimulação cerebral profunda para aliviar os sintomas de Parkinson e prótese motora baseada em sinal cerebral. No entanto, para certas doenças neurodegenerativas e lesões do sistema nervoso, as neuropróteses terapêuticas estão em fase experimental ou requerem ajustes para atender às demandas dos usuários, visando maior aceitação e precisão. Nesse sentido, os pesquisadores estão desenvolvendo soluções para problemas como biocompatibilidade e estabilidade de sensores, tradução e manuseio adequados dos sinais elétricos e acessibilidade aos dados coletados. Portanto, essa área multidisciplinar traz esperança para tratar ou mesmo curar disfunções que nunca antes fez com a medicina convencional.

Perspectiva

Apesar de muitos desafios enfrentados pela neuroengenharia, existem tecnologias emergentes capazes de revolucionar o campo da medicina no tratamento de distúrbios motores, sensoriais e neurológicos. Assim, o mapeamento das principais necessidades da área pode orientar os pesquisadores para abordagens inovadoras para resolver problemas técnicos e conceituais dos dispositivos existentes, além de possibilitar o desenvolvimento de novas técnicas que possam ser aplicadas a mais doenças, com maior facilidade e qualidade. Portanto, torna-se viável melhorar a qualidade de vida de indivíduos com perda de função cerebral e/ou restaurar a mobilidade de indivíduos com deficiências motoras.

ABSTRACT

Introduction: Nervous system's cells, particularly neurons, communicate through neurotransmitters and ionic exchanges that generate electrical currents when receiving an external stimulus or when the system itself transmits information through nerve impulses. Considering the principle that this information can be captured, decoded, and used by devices to restore motor and sensory functions, the field of neuroengineering has significantly advanced in recent years. As a multidisciplinary study area, its development requires aligning knowledge of the electrical functioning of the nervous system with engineering and circuits in order to optimize neuroprosthetics to be increasingly efficient, durable, and safe.

Objectives: To map the state of the art in neuroengineering and its nuances based on scientific literature, and to identify the main developments, challenges, and opportunities in the future of the field.

Methods: Literature review on the combination of engineering and neuroscience in therapeutic applications. English texts published between 2012 and 2022, that met pre-determined inclusion criteria, were considered/accepted using the following terms for the research: "robotic prosthesis, neuroengineering, electrophysiology, robotic movement, neural decodification, nervous system engineering, neurophysiology, neural prosthesis, and neuroanatomy."

Results: The review demonstrated that there are established therapeutic approaches based on neuroengineering, such as deep brain stimulation for alleviating Parkinson's symptoms. However, for some neurodegenerative diseases and nervous system injuries, therapeutic-focused neuroprostheses are still in experimental phases or require adjustments to meet user demands and thus achieving greater acceptance and accuracy.

Conclusion: Despite the numerous challenges faced in this early stage of the field's development, advances in research are already observable due to technological developments allowing the implementation of artificial intelligence, more modern microelectrodes, and a better understanding of the system and adaptation between organism and machine.

KEYWORDS: Electric stimulation therapy. Electrophysiology. Neural prosthesis. Neurological rehabilitation. Neurodegenerative diseases.

¹ Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brasil;

² Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 09/03/2024 | Aceito em: 25/04/2024 | Correspondência: amanda.machado2@pucpr.edu.br | Editor Associado: Nelson Adami Andreollo¹

Como citar:

Kusma BN, Valginski JH, Pincerati MR, da Silva IS. Neuroengineering as an interface for therapeutic development. BioSCIENCE. 2024;82:e00022

INTRODUÇÃO

O cérebro contém uma rede de processamento de informações que coordena o corpo usando impulsos elétricos. Essa eletricidade gera impulsos nervosos entre os neurônios induzidos pelo potencial de ação, que após passar pela medula espinhal, atingem um membro específico. No entanto, há também a direção oposta, onde os membros captam estímulos sensoriais externos para se adaptar ao ambiente e melhorar o sistema nervoso, formando um circuito fechado. Este sistema gera campos elétricos que podem ser captados por equipamentos de eletrofisiologia, sendo possível decodificá-los de forma a compreender o objetivo funcional de cada sinal elétrico ou conjunto de sinais.¹

Nesse cenário, o sistema nervoso central pode ser dividido em vários órgãos, que são subdivididos em regiões responsáveis por funções específicas que são essenciais ao funcionamento e manutenção do organismo. No entanto, essas regiões são suscetíveis a doenças e lesões neurodegenerativas que comprometem suas respectivas funções, causando sintomas que impactam diretamente na qualidade de vida do indivíduo. Assim, ao promover uma compreensão completa da neuroanatomia e eletrofisiologia para a aplicação prática de engenharia e circuitos elétricos, há uma possibilidade promissora de superar esses cenários por meio do desenvolvimento de tecnologias destinadas a restaurar funções motoras e sensoriais comprometidas.² Como exemplo, existem experimentos focados em uma abordagem terapêutica para permitir o movimento de um braço robótico por indivíduos com tetraplegia por meio do monitoramento e decodificação da atividade elétrica neuronal no córtex motor.³

Além disso, a neurociência pode ser combinada com a engenharia para desenvolver tecnologias de interface cérebro-máquina, que demonstrem potencial na área médica, permitindo tratamentos e alternativas mais eficientes e específicos para os sintomas e consequências recorrentes de disfunções neurológicas, motoras e sensoriais.^{1,4} No entanto, essa é uma área recente e multidisciplinar e, portanto, ainda há desafios a serem superados, como durabilidade e eficiência dos equipamentos, biocompatibilidade e segurança dos implantes, delineamento de padrões éticos para estudo e implementação de dispositivos, bem como a consolidação de incentivos para que essas pesquisas divulguem o uso de equipamentos fora do ambiente acadêmico, entre outros.^{2,5-7} Portanto, esse contexto torna relevante mapear o cenário atual da neuroengenharia por meio de um foco na literatura existente sobre tecnologias em desenvolvimento, conquistas recentes e as dificuldades a serem superadas. Esse mapeamento permitiria fomentar o progresso nessa área recente com potencial para impulsionar avanços tecnológicos e biológicos, propondo possibilidades que melhorem a qualidade de vida de indivíduos com perda de função cerebral e/ou restaurem a mobilidade de indivíduos com deficiências motoras.

Este estudo tem como objetivo realizar uma revisão de iteração com foco na interface entre engenharia e neurociência, com o intuito de destacar as tecnologias existentes e os desafios encontrados no campo de pesquisa. Assim, busca-se identificar as principais áreas que requerem

atenção de pesquisadores e órgãos governamentais, bem como explorar perspectivas para o desenvolvimento da neuroengenharia.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão da literatura científica realizada nas bases de dados PubMed e Scielo. A busca utilizou as seguintes palavras-chave: 'prótese robótica', 'neuroengenharia', 'eletrofisiologia', 'movimento robótico', 'decodificação neural', 'engenharia do sistema nervoso', 'neurofisiologia', 'prótese neural' e 'neuroanatomia'. Os critérios de inclusão para a revisão compreenderam artigos de revisão, estudos experimentais, pesquisas pré-clínicas e clínicas publicadas entre 2012 e 2022, escritas em inglês e disponíveis em texto completo. Os artigos selecionados foram analisados com base nas tecnologias abordadas, perspectivas futuras e desafios mencionados, doenças referidas e ideia principal do artigo.

RESULTADOS

Análise quantitativa de artigos verificados

Foram coletados 56 artigos, sendo 43 artigos de revisão, 9 artigos experimentais e 4 artigos de pesquisa. A partir disso, é possível visualizar a ocorrência de várias tecnologias relacionadas às interfaces máquina-cérebro discutidas neste artigo (Tabela).

TABELA — Correlação entre os tipos de tecnologia e a frequência de menção nos artigos analisados

Tecnologia	Número de artigos que Mencione a tecnologia
Microeletrodos/matrizes	45
Métodos computacionais e matemáticos/software/dados	44
Estimulação cerebral	40
Nanotecnologia/materiais	31
Próteses motoras/exoesqueleto	29
Eletroencefalografia (EEG)	27
Optogenética	18
Dispositivos sem fio	17
Potenciais de Campo Local (LFPs)	16
Neuroimplantes retinianos	13
Neuroimplante coclear	8

Nesse sentido, 51 dos artigos analisados apresentam um futuro promissor para a neuroengenharia, com diversos potenciais de crescimento. Nenhum dos 5 artigos restantes apresentou perspectivas negativas de crescimento para a área. Para atingir esse potencial, são necessários esforços e pesquisas para superar os desafios técnicos e regulatórios elencados pelos artigos em que: 32 deles se referem a desafios em um aspecto operacional e técnico, como a melhoria dos sistemas, volume de dados, decodificação e ruído; 7 deles inferem questões de biocompatibilidade de sensores e equipamentos e 18 mencionam implicações éticas, adequação do usuário, segurança do usuário e aprovação por órgãos reguladores.

DISCUSSÃO

Estrutura e funcionamento elétrico do sistema nervoso

O sistema nervoso pode ser dividido anatomicamente em central e periférico. Este último diz respeito aos nervos e

gânglios nervosos que conectam o sistema nervoso central (SNC) ao resto do corpo para a transmissão de impulsos nervosos. O sistema nervoso central é composto pela medula espinhal e pelo cérebro, que é o conjunto do cérebro, cerebelo e tronco encefálico.

A unidade funcional básica do sistema nervoso são células chamadas neurônios, compostas por dendritos, corpo celular, axônio e terminações de axônio. Essas células se comunicam por meio de sinais elétricos, ou seja, correntes elétricas originadas por trocas iônicas entre o ambiente extra e intracelular, que causam uma breve reversão das cargas elétricas e despolarizam a membrana celular, que, ao atingir um limiar de excitabilidade, gera um potencial de ação. Assim, a transmissão desse estímulo e suas respectivas informações decodificadas entre os neurônios ocorre nas sinapses e é acelerada por uma estrutura de lipídios e proteínas chamada bainha de mielina, que reveste o axônio e atua como isolante elétrico.⁸ Nesse sentido, o SNC distingue-se visualmente em duas regiões com colorações distintas, a substância cinzenta e a branca. O primeiro, que constitui o córtex cerebral e cerebelar, é formado por muitos corpos celulares de neurônios, além dos dendritos, células gliais e porção não mielinizada de axônios. A substância branca consiste basicamente em axônios mielinizados, o que dá a coloração esbranquiçada.⁸ Essas duas porções diferem funcionalmente porque a substância branca está relacionada à comunicação e ao transporte de informações entre as regiões, enquanto a substância cinzenta está associada ao controle motor e ao processamento linguístico e sensorial.

Além disso, a substância cinzenta é dividida em quatro lobos: frontal, parietal, occipital e temporal. Cada um desses lobos tem uma função específica e se diferencia nos giros e seções do córtex. Por exemplo, o lobo temporal está associado a funções sensoriais, além da memória e das emoções. Dentro deste estão os giros temporais médios, relacionados à percepção do movimento, e os inferiores, ligados à distinção de formas visuais e cores. Portanto, lesões em cada uma dessas áreas têm consequências diferentes. Assim, a neuroengenharia reside na compreensão da especificidade da atividade elétrica das populações de neurônios, de modo que o uso de microeletrodos para registro ou estimulação é assertivo para que a disfunção seja tratada ou recuperada, de acordo com sua natureza.¹ Associado a isso, o desenvolvimento de próteses e técnicas deve considerar toda a transmissão do potencial de ação da região do córtex em que ocorreu o planejamento da ação, através da medula óssea e dos nervos subsequentes para o membro e músculo determinados em que há a conversão do movimento.⁸ A mesma noção se aplica ao sentido inverso da informação, ou seja, aos estímulos externos que são processados por um arranjo específico de áreas do córtex envolvidas, por exemplo, na visão ou na audição.

Panorama terapêutico atual da neuroengenharia

Cada caso clínico de perda de funções corporais devido a disfunções neurológicas ou lesões na extensão do sistema nervoso, incluindo a ausência de membros, envolve áreas afetadas específicas. Assim, para atenuar sintomas ou recuperar funções, existem interfaces cérebro-máquina já disponíveis para uso. Essas tecnologias contam com a implementação de microeletrodos em regiões do SNC e em

populações neuronais específicas para comunicação com a prótese, no caso das tecnologias de gravação de sinal, que realizarão a ação com certo nível de naturalidade.^{1,9}

A neuroengenharia, desde o seu início, seguiu uma compreensão linear dos circuitos nervosos, que negligencia o feedback da interação do organismo com o ambiente. No entanto, apesar da proporção de compreensão eletrofisiológica obtida a partir disso, a simplificação traz falhas que reduzem a segurança para o uso terapêutico das neuropróteses.¹⁰ Assim, várias pesquisas descrevem in vivo, com humanos e modelos animais, e redes nervosas in vitro que simulam e estudam o funcionamento da via bidirecional dos estímulos nervosos. A partir disso, surge um foco na pesquisa para criar neuropróteses de circuito fechado e equipamentos de estimulação cerebral que sejam mais confiáveis para o corpo, o que explica a adoção e expansão significativas dessa perspectiva.^{10,11}

A partir disso, o âmbito acadêmico tem interesse em desenvolver neuropróteses com foco na recuperação do movimento e substituição de membros, uma vez que essa modalidade ainda não está bem estabelecida devido à dificuldade em recriar movimentos voluntários a partir de sinais elétricos captados diretamente no córtex. Afinal, as próteses motoras do mercado operam mioeletricamente, ou seja, o movimento robótico ocorre a partir das contrações dos músculos da parte residual do membro.⁹ No entanto, já existem testes experimentais que visam aumentar a naturalidade das próteses nas atividades cotidianas. Esses experimentos podem ser feitos com indivíduos com distúrbios que interferem na comunicação de sinais elétricos do cérebro para o corpo, como paralisia após lesão medular e esclerose lateral amiotrófica (ELA).³ Nesse sentido, os pesquisadores conseguiram que duas pessoas com tetraplegia realizassem com alta precisão movimentos de alcançar e agarrar com um braço robótico, e uma delas, com microeletrodos já implantados há cinco anos, foi capaz de beber café em uma garrafa.³ Existem também estudos para uso terapêutico de exoesqueletos robóticos com eletroencefalograma não invasivo na reabilitação de pacientes que sofreram AVC, a fim de treinar habilidades sensoriais e motoras.¹² Apesar de serem tarefas simples, esse tipo de tecnologia permite que pessoas com certas limitações de movimento resgatem algum nível de independência motora.³

Outro exemplo de neuroengenharia no tratamento terapêutico é a estimulação cerebral profunda (DBS) para reduzir os sintomas da doença de Parkinson. Esta é a segunda doença neurodegenerativa mais comum e a que mais cresce em todo o mundo.^{8,13} É causada pela degeneração das células nervosas dopaminérgicas e, com isso, há uma redução na produção de dopamina, gerando os sintomas da doença, como tremores e bradicinesia. O tratamento por neuroengenharia consiste no implante cirúrgico de neuroestimuladores que fornecem uma corrente elétrica para a região onde ocorreu a perda de neurônios, geralmente na parte motora dorsolateral do núcleo subtalâmico ou no pálido pósterio-interno, aliviando os sintomas da doença de Parkinson.^{8,14} Além disso, essa tecnologia, que também é usada em pacientes com outros distúrbios do movimento, como epilepsia e síndrome de Tourette, serviu de base para uma estimulação adaptativa profunda em circuito fechado que usa inteligência artificial para a aplicação de descargas

elétricas pontuais em vez de contínuas em antecipação ao início de um sintoma.¹⁴

Com isso, é notável que as interfaces cérebro-máquina estejam em um contexto de aprimoramento acelerado, explorando a capacidade de aprendizagem e adaptação da máquina, de modo a possibilitar equipamentos e softwares de leitura e armazenamento de sinais elétricos progressivamente mais eficientes e naturais em suas funções. Nesse sentido, os desafios futuros para as neuropróteses envolvem principalmente os níveis de liberdade do usuário, como permitir movimentos para alcançar e agarrar, a calibração da prótese para que ela apresente um desempenho otimizado, além de permitir a qualidade do sinal transmitido/recebido pela prótese ao longo do tempo.¹⁵

Tecnologias para captura e decodificação de sinais elétricos

Os sinais emitidos pelo sistema nervoso podem ser captados de diferentes formas, sendo cada uma indicada para regiões corticais e contextos específicos de forma a assimilar e decodificar uma categoria de sinal e informação transmitida. Em um nível mais básico, as leituras podem ser divididas em tecnologias invasivas e não invasivas, ambas com vantagens e desvantagens intrínsecas.

Assim, os métodos invasivos envolvem o implante cirúrgico de microeletrodos diretamente na superfície intracraniana, que, em geral, captam sinais com alta qualidade e baixo ruído. Alguns exemplos são o registro de microeletrodos, picos, registros de potencial de campo local (LFP) e eletrocorticografia (ECoG).¹⁶ Por outro lado, as leituras não invasivas aproveitam a maior aceitação da comunidade científica e dos órgãos médicos devido ao menor risco para o usuário. No entanto, técnicas como eletroencefalografia (EEG), estimulação elétrica transcraniana (TES) e estimulação magnética transcraniana^{16,17} são desafiadas quanto ao tempo necessário para os registros e menor eficiência na captação dos sinais e propriedades translacionais no uso diário.¹

Entre as tecnologias invasivas, aquelas baseadas em LFPs ganharam notoriedade. Seu princípio está associado ao registro de potenciais sinápticos que ocorrem nas pontas e próximos aos eletrodos implantados. As principais vantagens dos LFPs são a amplitude de gravação que permite uma menor influência da cicatrização do tecido neural nos sinais e menos ruído em comparação com aqueles com presença de suor e pasta de eletrodo, por exemplo. Além disso, a durabilidade e o volume de informações obtidas com esses dispositivos são maiores.^{4,16} No entanto, as fontes de ruído são mais difíceis de controlar e a especificidade dos sinais é reduzida, uma vez que uma região de neurônios é registrada. Os sinais transmitidos por LFPs têm sido utilizados principalmente no estudo do mecanismo de ação do DBS.⁴ Como os sinais são avaliados em bandas de frequência, é possível associar alterações nas oscilações com os sintomas de doenças neurodegenerativas como Parkinson e distonia e, assim, a compreensão e modulação da atividade neurológica é facilitada.¹⁶

Além disso, uma abordagem que já é amplamente utilizada e tem excelente potencial de crescimento é o DBS, embora seu mecanismo ainda não seja totalmente conhecido.^{17,18} Consiste na implantação de eletrodos em áreas

específicas do cérebro e de um neuroestimulador sob a pele do tórax do paciente. Quando o neuroestimulador é ativado, ele pode transmitir correntes elétricas para regiões-alvo do sistema nervoso e, assim, atuar nos sintomas de distúrbios neurológicos, como Parkinson, depressão grave, epilepsia e síndrome de Tourette.^{10,16,19} Existem vários ramos do DBS, mas a classificação principal é em sistemas de malha fechada ou aberta. Nos de malha fechada, os eletrodos são conectados bidirecionalmente, o que fornece um mecanismo de feedback que permite o monitoramento do curso dos sintomas e o uso de padrões de atividade neurológica para adaptar a estimulação em tempo real. O sistema de malha aberta não possui esse sistema de feedback e é baseado apenas na estimulação elétrica configurada pelos padrões de atividade previamente medidos do paciente e outros estudos.^{10,16,19} Um dos principais e mais comuns métodos de registro é o EEG. Baseia-se em eletrodos localizados no couro cabeludo do usuário, que identificam oscilações na atividade neurológica. Por serem eletrodos de superfície, as principais vantagens desse método são sua simplicidade e não invasibilidade, o que também traz uma limitação: a área de acesso à atividade cerebral.²⁰ Assim, o EEG é relevante por sua sensibilidade às disfunções neurológicas e, principalmente, por poder ser utilizado como ferramenta para diagnóstico e avaliação do curso da doença, bem como para o manejo do tratamento,²¹ sendo amplamente aplicado em interfaces cérebro-máquina na recuperação do AVC.²² Por outro lado, os aparelhos baseados em EEG apresentam sinais mais fracos, mais ruído e menor definição espacial dos sinais.^{23,24}

Além disso, partindo dos métodos clássicos de gravação, pretende-se aprimorar tais tecnologias no contexto de microeletrodos totalmente implantáveis para aplicação em interfaces cérebro-máquina. Assim, a evolução miniaturizada da eletrocorticografia, denominada microeletrocorticografia, apresenta vantagens, como a menor invasibilidade e consequente redução da resposta inflamatória e cicatricial, bem como a alta definição espacial, maior densidade e durabilidade a longo prazo dos registros e menos limitações de fabricação. Dadas essas condições e a maior capacidade de detalhamento dos dados, pretende-se um refinamento dos dispositivos DBS e neuromodulação responsiva, além de sua aplicação na estimulação optogenética.²⁴

No entanto, o monitoramento dos sinais neurológicos no contexto terapêutico requer um posicionamento preciso e organizado de vários microeletrodos que trabalham juntos.^{25,26} A partir disso, são feitos arranjos de microeletrodos (MEAs), permitindo amplitude na leitura da atividade elétrica em regiões específicas. Um deles é o Utah Array, um arranjo de silicone com alta praticidade que consiste em 100 pontas que podem ser implantadas tanto para monitorar a comunicação entre neurônios quanto para aplicação de cargas elétricas estimulantes.^{9,27} Usando picos capazes de registrar a atividade de neurônios individuais e suas redes, a separação do sinal é alcançada por meio da análise da forma de onda, frequência de atividade e correlação com a atividade de neurônios próximos.²⁸ Assim, esse MEA, popularmente conhecido como BrainGate, já foi aplicado como um by-pass, mimetizando nervos disfuncionais na transmissão de sinais do córtex motor capturados pelo Utah Array para os músculos do braço e da mão com paralisia. Além disso, seu uso trouxe sucesso ao primeiro homem

biônico do mundo por meio da reinervação dos nervos na parte superior do braço peitoral, fazendo com que sinais elétricos da intenção de movimento do membro gerassem movimento protético controlado.⁹ Da mesma forma, em outro sistema, os sinais elétricos gerados pelo cérebro do usuário eram transmitidos por meio de eletrodos de superfície para estimular os nervos musculares do braço paralisado e, assim, gerar movimento.²³

A partir disso, torna-se possível coletar uma grande quantidade de dados biológicos em tempo real, o que requer um software apropriado para lidar e traduzir esses dados. Assim, além da relevância de hardwares sofisticados, de pequeno porte, estáveis e de fácil manuseio e manutenção, é importante contar com algoritmos capazes de tornar o sinal elétrico compreensível a partir da interpretação das origens neuronais do sinal para conversão de ação.^{26,28} Nesse sentido, o aprimoramento de algoritmos capazes de aprender e se adaptar contextualmente pode aproveitar os benefícios que a nanotecnologia traz para as interfaces cérebro-máquina.²⁹ Existem vários softwares, bioamplificadores e processadores desenvolvidos para pesquisas em neuroengenharia. Voitiuk et al.²⁸, desenvolveu a plataforma Piphys, que consiste em um sistema de processamento para gravação e transmissão de dados baseado em um minicomputador (Raspberry Pi). Este sistema permite a visualização de dados e o controle dos parâmetros do experimento por meio de dashboards. Nele, o chip bioamplificador Intan RHD2132 converte os sinais analógicos detectados pelos eletrodos em valores digitais para armazenamento no computador Raspberry Pi. Além disso, a utilização deste modelo informático, bem como o conceito da plataforma, permite que este sistema tenha um baixo custo associado e uma ampla aplicação.

Nesse contexto, uma abordagem que tem sido explorada é o uso de modelos baseados em dados, a partir dos quais é possível utilizar informações que englobam a complexidade biológica para entender melhor o sistema neurológico e as disfunções a ele associadas, além de desenvolver simulações e projetar melhores soluções para a neuroengenharia. O Deep Learning é um desses modelos e tem se mostrado útil para aumentar o desempenho na decodificação do eletroencefalograma.³⁰

Além disso, a fim de melhorar o funcionamento do dispositivo e a adaptabilidade ao usuário, a implementação de inteligência artificial (IA) em diferentes tecnologias existentes tem sido explorada, sendo aplicável tanto para tecnologias invasivas quanto não invasivas.²⁹ Como exemplo, a estimulação cerebral profunda adaptativa (aDBS) depende da inteligência artificial para aplicação descontínua de descargas elétricas em antecipação ao aparecimento dos sintomas da doença, evitando que eles aconteçam e reduzindo o desgaste do paciente. A principal contribuição da IA seria a capacidade de evoluir de um sistema computacional baseado em aprendizado profundo para redes neurais artificiais otimizadas para prever necessidades e adaptar a operação do neurodispositivo em tempo real.^{14,29}

Principais desafios enfrentados pela neuroengenharia

Os dispositivos propostos pelo campo da neuroengenharia carregam a tão cobiçada possibilidade de superar barreiras em várias disfunções neurológicas e motoras como nunca antes imaginado. No entanto, considerando o alto grau de

complexidade e invasividade intrínsecos a esses dispositivos, é essencial avaliar minuciosamente a segurança do usuário a curto e longo prazo, bem como a vida útil desses dispositivos e os benefícios reais que podem ser derivados deles.⁵

Portanto, um fator frequentemente destacado em estudos é a biocompatibilidade das próteses, levando a um aspecto importante: o estudo e a produção de microeletrodos utilizando materiais que minimizam ou eliminam a rejeição pela resposta imune e encapsulamento do dispositivo pelo tecido cerebral.³¹ Esses fatores devem ser evitados, pois reduzem a especificidade e a qualidade dos sinais, bem como a viabilidade a longo prazo do equipamento.²⁴ Os nanomateriais à base de carbono³² e as poliamidas biocompatíveis³³ têm um excelente potencial para uso biomédico e para um novo modo de interação entre os sistemas e o corpo, além de possuírem propriedades farmacológicas únicas. No entanto, é necessária atenção aos processos de purificação para evitar toxicidade potencial e validar os níveis de biocompatibilidade, bioestabilidade, biodegradabilidade e segurança de tais materiais.^{29,32}

Para outras situações técnicas, há adversidades relacionadas aos dados captados, como o correto posicionamento dos dispositivos para que os neurônios sejam preservados durante o implante, garantindo um processo seletivo e específico, visando apenas a região alvo do sistema neurológico.^{23,25,26} Assim, devem ser utilizados materiais flexíveis que acomodem o movimento natural do cérebro, mantendo a integridade das populações neuronais alvo e periféricas e a qualidade do sinal específico captado.^{33,34} Isso é relevante porque, ao rastrear a atividade do mesmo neurônio por um longo período, uma melhor compreensão do aprendizado, memória e plasticidade pode ser alcançada com base em dados de uma população de neurônios.³⁵ Portanto, ao reduzir o tamanho e a rigidez dos eletrodos, pode ser possível suprimir a resposta inflamatória e tecidual, promovendo estabilidade a longo prazo e qualidade dos registros.³⁴ Assim, é importante produzir eletrodos com materiais que se aproximem da rigidez do tecido cerebral, avaliar a forma e o tamanho do dispositivo e desenvolver métodos de implantação cirúrgica capazes de manter a integridade cerebral, como o uso de materiais biodegradáveis que alterem a rigidez do dispositivo antes e durante a inserção.³⁴

Intrínseco a isso, há preocupação com a contaminação do sinal, o que dificulta a distinção entre a origem do sinal e sua interpretação. As causas desse problema incluem encapsulamento do eletrodo e cicatrizes ao redor dele para métodos invasivos e, para os superficiais, movimento ocular e outros impactos externos próximos a dispositivos externos.^{20,23} Assim, no desenvolvimento de dispositivos implantáveis, deve-se atentar para os parâmetros da geometria do eletrodo, materiais e níveis de invasividade para diminuir a tendência de encapsulamento.²⁴

À medida que esses desafios são superados, os dispositivos se tornam mais complexos em termos de custo relacionado à fabricação de precisão e à densidade dos dados biológicos coletados em tempo real. Portanto, há a necessidade de manter um tamanho reduzido, de preferência sem fio, com autonomia de bateria, evitando o aquecimento do dispositivo.²⁶ Simultaneamente, outra dificuldade reside em inferir e modelar padrões biológicos para o desenvolvimento

de algoritmos capazes de interpretar o significado dos sinais elétricos considerando a complexidade dos dados.^{30,36} Assim, para mitigar tais obstáculos, uma possibilidade é comprimir os dados coletados sem perder informações fisiológicas. Portanto, um método de codificação com altas taxas de compressão, juntamente com outro algoritmo para maior redução de tamanho, pode ser escolhido. Por exemplo, aplicando a codificação de Huffman em combinação com a compressão delta, como mostrado por Cuevas-López et al.³⁷ permite a codificação de dados biológicos em tempo real, criando um dicionário a partir de gravações anteriores, usando menos bits do que a distribuição de símbolos mais uniforme que os sinais brutos possuem.

Outro aspecto que representa uma possível barreira são as implicações éticas relacionadas aos testes em modelos animais e humanos, bem como à privacidade, segurança e garantia da autonomia de cada indivíduo. Essa dificuldade é impulsionada pelos desafios de implantar valores humanos nas tecnologias.⁵ Devido à diversidade social, é necessário evitar divergências culturais associadas ao uso desses dispositivos, como no caso da cultura surda, onde as línguas e hábitos da comunidade surda devem ser valorizados, preservando a audição residual, por exemplo, em crianças.²³ Além disso, é importante que o beneficiário da tecnologia tome decisões e ações independentes, expresse individualidade e que os dispositivos sejam mais atraentes e discretos cosmeticamente. Para conseguir isso, a eficácia dos dispositivos deve ser combinada com a usabilidade do usuário.^{5,23}

Além disso, outro desafio associado à neuroengenharia é encontrar qual método se adapta a cada paciente, respeitando suas especificidades.^{14,38} Sob esse ponto de vista, a prótese deve passar por calibração e treinamento com o usuário para garantir um desempenho otimizado. Nesse cenário, um dos problemas recorrentes das interfaces cérebro-máquina invasivas é a necessidade regular de recalibração devido a instabilidades de sinal, limitando sua aplicabilidade.^{15,20} Outro obstáculo comum está relacionado aos graus de liberdade (DoF), o número de formas básicas e o objeto pode se mover pelo espaço 3D. Por exemplo, próteses de membros superiores disponíveis comercialmente têm poucos DoFs.³⁹ Para neuropróteses motoras, esse parâmetro é relevante considerando a funcionalidade e maior semelhança com o membro e o movimento natural.⁴⁰

Por fim, semelhante ao processo de aprovação de novos medicamentos e tratamentos pelas agências reguladoras de saúde, cada novo dispositivo que pretende entrar no mercado deve passar por um extenso período de testes em modelos animais e humanos para comprovar viabilidade e confiabilidade.²⁶ Além disso, técnicas devem ser desenvolvidas para permitir a produção comercial em larga escala com garantia de qualidade e facilitar a manutenção do dispositivo.⁴¹ Assim, devido ao desenvolvimento recente do campo e às barreiras tecnológicas e administrativas enfrentadas, a expansão do conhecimento para outras ciências torna-se cada vez mais relevante para alavancar a entrada de mais dispositivos no mercado. Afinal, é nessa pesquisa multidisciplinar que se enraíza o sucesso alcançado até agora.²⁰

Perspectivas e soluções futuras

A neuroengenharia emergiu como um campo em rápido crescimento, mostrando o potencial de revolucionar a qualidade de vida humana, destacando várias tecnologias desenvolvidas para promover a saúde.^{36,38,42} Pesquisas nessa área demonstram inicialmente a importância da redução de custos com materiais e do aumento da eficiência e facilidade na fabricação de dispositivos para proporcionar amplo acesso à população beneficiária dessas abordagens terapêuticas.^{5,14,15,21,43}

Nessa visão, as soluções investigadas podem começar com elementos básicos dos dispositivos, como os materiais que os compõem. Portanto, partindo de arranjos rígidos produzidos com silicone, as vantagens dos materiais à base de carbono, como grafeno e óxido de grafeno, são exploradas, mostrando potencial para aplicações tecnológicas e bioquímicas.³¹ Particularmente, o grafeno exibe transparência óptica e boa condutividade elétrica, promovendo vários estudos em optogenética. Sua viabilidade em registros crônicos por longos períodos tem sido relatada devido à boa biocompatibilidade promovida por sua conformidade mecânica.²⁴

Consequentemente, a técnica de fabricação é outro elemento que deve ser aprimorado para atender às expectativas tecnológicas direcionadas. O semicondutor de óxido metálico complementar (CMOS) é uma tecnologia que já foi usada para desenvolver MEAs de alta densidade.⁴ Este método pode reduzir a largura do fio para que a sonda do eletrodo contenha todos os fios necessários para amplificação, digitalização e multiplexação, permitindo um dispositivo com 960 locais de gravação. Além disso, seu baixo custo permite a produção em massa, auxiliando na distribuição mais ampla dos dispositivos para a população.²⁷

Além disso, no campo dos novos materiais, o campo acadêmico encontrou possibilidades mais robustas, como o dispositivo Neuralink. Este compreende 3072 eletrodos dispostos em fibras flexíveis de poliamida biocompatível sob uma fina camada de ouro, com o objetivo de reduzir a resposta imunológica e a rigidez do arranjo de eletrodos. Ele permite o rastreamento do movimento cerebral e estende os períodos de captura de sinal com alta precisão.³³ Consequentemente, melhorias nos dispositivos em biocompatibilidade, degradabilidade e estabilidade tornam-se viáveis,³² como visto em microsistemas biohíbridos. Esses sistemas combinam componentes biológicos (células, tecidos ou organismos) com componentes sintéticos (sensores, eletrodos, etc.) promovendo uma melhor integração do dispositivo com o tecido nervoso.²⁰

No mesmo aspecto, redes neurais tridimensionais de engenharia de microtecidos estão sendo desenvolvidas, criando "eletrodos biológicos vivos". Esses eletrodos são formados por uma conexão entre populações de neurônios e tratos axonais, onde a porção final permanece na superfície do cérebro, coletando informações de forma não invasiva, enquanto o componente biológico penetra no tecido para detecção e resposta via sinais dendríticos e potenciais de ação.²⁰

Ainda assim, dentro do contexto do dispositivo, alternativas estruturais estão sendo desenvolvidas para evitar complicações associadas. Estes são relevantes, pois evitam alterações na atividade neurológica e biológica devido ao aquecimento do equipamento, interrupções nos testes de

recarga ou substituição de bateria. Um exemplo desenvolvido recentemente é o acoplamento magnético ressonante de campo próximo, transferindo energia entre dispositivos próximos por meio de campos magnéticos. Essa técnica pode ser usada em dispositivos totalmente implantáveis, sem bateria e sem fio para monitoramento de parâmetros intracranianos, estimulação optogenética e até modulação farmacológica. Além disso, tem o potencial de reduzir alguns riscos de segurança a longo prazo.⁴³ Outra possibilidade é o uso de dispositivos de circuito fechado. Como a ativação do dispositivo ocorre apenas quando há feedback da mudança na atividade neurológica, o consumo de energia é reduzido em comparação com os sistemas de malha aberta que fornecem sinais continuamente.¹⁸ Dispositivos sem bateria e sem fio não apenas oferecem maior confiabilidade devido à sua precisão e eficácia, mas também envolvem potencial para novas aplicações, como monitoramento remoto, terapia fotônica e administração microfluídica de medicamentos.⁴³

Outra linha de estudo em desenvolvimento são as neuropróteses para pacientes com disfunções motoras. Adaptações inteligentes da estimulação cerebral do bipe são previstas para ajustar os parâmetros de estimulação com base em dados eletrofisiológicos em tarefas motoras, aplicáveis a distúrbios do movimento como o Parkinson.¹⁴ Isso envolve estimular eletricamente músculos ou nervos para o usuário realizar movimentos ou suprimir os sintomas. Outra possibilidade é integrar próteses motoras com o sistema nervoso do usuário, como exoesqueletos ou membros robóticos. Um exemplo, o DEKA Arm, uma prótese de membro superior aprovada pela Food and Drug Administration (FDA), usa sinais elétricos capturados por sensores de eletromiografia de superfície (EMG) para promover movimentos articulares múltiplos e coordenados e possui um mecanismo de feedback. Esses fatores permitem que a prótese realize uma maior amplitude de movimentos, de forma mais natural e intuitiva para o usuário.⁴⁴ Outra tecnologia que utiliza o feedback fornecido pela EMG é o controle mioelétrico dos músculos dos membros inferiores. A intenção é que o feedback auxilie a “caminhada” por meio de exoesqueletos ou uma combinação de sistemas de reabilitação usando estimulação elétrica funcional (FES) e exoesqueletos robóticos.⁴⁵

Considerando todas as soluções que estão sendo desenvolvidas, é crucial testar o equipamento com segurança e obter resultados confiáveis para aplicação humana. Os roedores se tornaram o modelo de mamífero dominante na pesquisa de neuroengenharia, mas lutam para registrar grandes populações neuronais devido ao seu pequeno tamanho. Portanto, particularmente nos estágios iniciais de um estudo, um modelo com popularidade crescente para experimentos com tecidos humanos são os organoides cerebrais 3D.²⁸

Um exemplo de dispositivo recentemente aprovado para uso clínico pelo FDA é o NeuroPace®, um sistema de neuroestimulação responsivo, funcionando como uma terapia adjuvante de DBS para pacientes epiléticos resistentes a medicamentos.⁴⁶ Outra terapêutica aprovada pela FDA para pacientes que não respondem às abordagens tradicionais é o TES para tratamento da depressão. Esta técnica não invasiva baseia-se na indução de campos magnéticos para ativar ou inibir áreas específicas do cérebro.²⁶

Além de superar as dificuldades percebidas no campo de estudo, novas abordagens estão surgindo no tratamento da doença que vão além das neuropróteses convencionais. Assim, a pesquisa em estágio inicial está explorando neuropróteses baseadas em elementos neuromórficos com o objetivo de restaurar a comunicação bidirecional entre populações neuronais, aproveitando a janela de plasticidade após um acidente vascular cerebral ou lesão cerebral traumática, por exemplo.⁴ Este sistema de circuito fechado permite inerentemente o processamento de dados em tempo real com eficiência energética. Devido à neuromorfologia dos elementos, a computação neurobiológica pode ser mimetizada para melhor sinergia e plasticidade entre elementos tecnológicos e biológicos.⁴

Além disso, à medida que as contribuições que a neuroengenharia pode fazer em vários cenários estão sendo investigadas, a pesquisa se expandiu para o campo da optogenética. Essa técnica se baseia na estimulação óptica, iluminação restrita às células que incorporaram opsinas, gerando uma mudança no potencial de membrana que pode ser inibitória ou excitatória para as células.^{20,26} Envolve a modificação genética de uma célula para responder à luz, permitindo o monitoramento e controle de células e circuitos neurais. A aplicação da optogenética aos neurônios no contexto das interfaces cérebro-máquina permite novas abordagens e aprimoramentos às tecnologias existentes, estendendo os dispositivos DBS para direcionar seletivamente os circuitos neurais usando luz ou para estimulação do nervo auditivo e da retina, além de auxiliar na recuperação do AVC.²⁰ Além disso, a optogenética pode ser aplicada em sistemas de circuito fechado, como mostrado em um estudo em roedores com epilepsia induzida, onde foi detectado o início das crises, analisando a atividade neuronal. Posteriormente, a atividade epilética foi interrompida pelo silenciamento optogenético seletivo dos neurônios envolvidos.⁴⁷ No entanto, existem desafios, como a funcionalidade crônica devido à rigidez da sonda, a necessidade de um sistema de laser completamente implantável, luz em comprimento de onda que penetra significativamente no tecido e nanopartículas capazes de absorvê-la para emitir receptores ativadores de luz.²⁰ As implicações éticas associadas ao teste dessa metodologia também são mais significativas devido ao envolvimento da transfecção viral.²⁶

Dada a variedade de equipamentos existentes, principalmente no meio acadêmico, percebe-se a quantidade de pesquisas que buscam o entendimento aprofundado da eletrofisiologia do sistema nervoso e o desenvolvimento de materiais, circuitos, microeletrodos e softwares. Esse fato, elucidado pela revisão da literatura, aponta para avanços significativos na neuroengenharia, apesar da luta com a falta de incentivos financeiros para entrar no mercado e superar barreiras relacionadas à legislação, biossegurança e parâmetros éticos. Assim, foi possível delinear o conteúdo relacionado à eletricidade do sistema nervoso, além de estabelecer um panorama das doenças neurodegenerativas e suas respectivas correlações com as tecnologias de neuroengenharia. Nesse sentido, foram expostas diversas tecnologias e vertentes que exploram as condições nervosas de diferentes disfunções neurológicas para obter soluções desde o hardware do equipamento até softwares e algoritmos aplicáveis a dados biológicos em

larga escala. Além disso, foram descritos alguns desafios enfrentados por essas tecnologias e áreas com potencial de crescimento. Conclui-se, portanto, que apesar do eminente crescimento da neuroengenharia, ainda existem obstáculos a serem superados para que todo o potencial dessa área possa ser alcançado. No entanto, é justamente diante desses desafios que o interesse da academia tem sido impulsionado, resultando em um aumento significativo de dispositivos e métodos emergentes no cenário científico. Assim, superando esses obstáculos, surgem perspectivas promissoras para a neuroengenharia, a fim de contribuir para o desenvolvimento terapêutico e a qualidade de vida.

CONCLUSÃO

A complexidade e a amplitude de possibilidades que englobam a neuroengenharia quando aplicada aos cuidados de saúde humana tornam-se evidentes. Portanto, os pesquisadores da área acreditam no futuro promissor que pode ser alcançado nessa interface terapêutica por meio da superação dos inúmeros desafios levantados.

Contribuição do autor:

Conceituação: Ilton Santos da Silva

Administração do projeto: Todos os autores

Metodologia: Ilton Santos da Silva

Análise formal: Bianca Nichele Kusma, Juliana Hetzel Valginski

Supervisão: Ilton Santos da Silva, Márcia Regina Pincerati

Visualização: Todos os autores

Redação – rascunho original: Bianca Nichele Kusma, Juliana Hetzel Valginski

Escrita – revisão e edição: Todos os autores

REFERÊNCIAS

- Thakor NV. Translating the Brain-Machine Interface. *Science Translational Medicine*. 2013;5(210):210ps17–7. Doi: 10.1126/scitranslmed.
- Andersen RA, Musallam S, Pesaran B. Selecting the signals for a brain-machine interface. *Current Opinion in Neurobiology*. 2004;14(6):720–6. Doi: 10.1016/j.conb.2004.10.005
- Hochberg LR, Bacher D, Jarosiewicz B, Masse NY, Simeral JD, Vogel J, et al. Reach and grasp by people with tetraplegia using a neurally controlled robotic arm. *Nature*. 2012; 485:372–5. Doi: 10.1038/nature11076
- Chiappalone M, Cota VR, Carè M, Di Florio M, Beaubois R, Buccelli S, et al. Neuromorphic-Based Neuroprostheses for Brain Rewiring: State-of-the-Art and Perspectives in Neuroengineering. *Brain Sciences*. 2022;12(11):1578. Doi: 10.3390/brainsci12111578
- Ienca M, Kressig RW, Jotterand F, Elger B. Proactive Ethical Design for Neuroengineering, Assistive and Rehabilitation Technologies: the Cybathlon Lesson. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. 2017;14(1):115. Doi: 10.1186/s12984-017-0325-z
- Lebedev MA, Tate AJ, Hanson TL, Li Z, O'Doherty JE, Winans JA, et al. Future developments in brain-machine interface research. *Clinics*. 2011;66(Suppl 1):25-32. Doi: 10.1590/S1807-59322011001300004
- Patil PG, Turner DA. The development of brain-machine interface neuroprosthetic devices. *Neurotherapeutics*. 2008;5(1):137-46. Doi: 10.1016/j.nurt.2007.11.002
- Barha CK, Nagamatsu LS, Liu-Ambrose T. Basics of neuroanatomy and neurophysiology. *Handbook of clinical neurology*. 2016;138:53-68. Doi: 10.1016/B978-0-12-802973-2.00004-5
- Warwick K. Neuroengineering and neuroprosthetics. *Brain and Neuroscience Advances*. 2018;2: 2398212818817499. Doi: 10.1177/2398212818817499
- Potter SM, El Hady A, Fetz EE. Closed-loop neuroscience and neuroengineering. *Frontiers in Neural Circuits*. 2014;8:115. Doi: 10.3389/fncir.2014.00115
- Cheng G, Ehrlich SK, Lebedev M, Nicolelis MAL. Neuroengineering challenges of fusing robotics and neuroscience. *Science Robotics*. 2020;5(49). Doi: 10.1126/scirobotics.abd1911
- Thakor NV. In the Spotlight: Neuroengineering. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*. 2009; 2:18-20. Doi: 10.1109/RBME.2008.2008231
- Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *Journal of Parkinson's Disease*. 2018;8(s1):S3–8. Doi: 10.3233/JPD-181474
- Neumann WJ, Turner RS, Blankertz B, Mitchell T, Kühn AA, Richardson RM. Toward Electrophysiology-Based Intelligent Adaptive Deep Brain Stimulation for Movement Disorders. *Neurotherapeutics*. 2019;16(1):105–18. Doi: 10.1007/s13311-018-00705-0
- Seppich N, Tacca N, Chao KY, Akim M, Hidalgo-Carvajal D, Pozo Fortunici E, et al. CyberLimb: a novel robotic prosthesis concept with shared and intuitive control. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. 2022;19(1):41. Doi: 10.1186/s12984-022-01016-4
- Neumann WJ, Köhler RM, Kühn AA. A practical guide to invasive neurophysiology in patients with deep brain stimulation. *Clinical Neurophysiology*. 2022;140:171–80. Doi: 10.1016/j.clinph.2022.05.004
- Cota VR, Moraes MFD. Editorial: Engineered neuromodulation approaches to treat neurological disorders. *Frontiers in Neuroscience*. 2022;16. Doi: 10.3389/fnins.2022.1038215
- Fiorini FS, e Silva MA, Rodrigues AC. Electrical stimulation in animal models of epilepsy: A review on cellular and electrophysiological aspects. *Life Sciences*. 2021;285:119972. Doi: 10.1016/j.lfs.2021.119972
- Chen S, Wu J, Cai A, Gonzalez N, Yin R. Towards minimally invasive deep brain stimulation and imaging: A near-infrared upconversion approach. *Neuroscience Research*. 2020;152:59–65. Doi: 10.1016/j.neures.2020.01.005
- Maxon KA, Foffani G. Brain-machine interfaces beyond neuroprosthetics. *Neuron*. 2015;86(1):55–67. Doi: 10.1016/j.neuron.2015.03.036
- Adewole DO, Serruya MD, Harris JP, Burrell JC, Petrov D, Chen HI, et al. The Evolution of Neuroprosthetic Interfaces. *Critical reviews in biomedical engineering*. 2016;44(1-2):123–52. Doi: 10.1615/CritRevBiomedEng.2016017198
- Cavanagh JF. Electrophysiology as a theoretical and methodological hub for the neural sciences. *Psychophysiology*. 2019;56(2). Doi: 10.1111/psyp.13314
- Coscia M, Wessel MJ, Chaudary U, Millán J del R, Micera S, Guggisberg A, et al. Neurotechnology-aided interventions for upper limb motor rehabilitation in severe chronic stroke. *Brain*. 2019;142(8):2182–97. Doi: 10.1093/brain/awz181
- Shokouejad M, Park DW, Jung YH, Brodnick SK, Novello J, Dingle A, et al. Progress in the Field of Micro-Electrocorticography. *Micromachines*. 2019;10(1):62. Doi: 10.3390/mi10010062
- Formica D, Schena E. Smart Sensors for Healthcare and Medical Applications. *Sensors*. 2021;21(2):543. Doi: 10.3390/s21020543
- Johson MD, Lim HH, Netoff TL, Conolly AT, Johnson N, Abhrajeet R, et al. Neuromodulation for Brain Disorders: Challenges and Opportunities. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2013;60(3):610-24. Doi: 10.1109/TBME.2013.2244890
- Steinmetz NA, Koch C, Harris KD, Carandini M. Challenges and opportunities for large-scale electrophysiology with Neuropixels probes. *Current Opinion in Neurobiology*. 2018; 50:92-100. Doi: 10.1016/j.conb.2018.01.009
- Voiituk K, Geng J, Keefe MG, Parks DF, Sanso SE, Hawthorne N, et al. Light-weight electrophysiology hardware and software platform for cloud-based neural recording experiments. *Journal of Neural Engineering*. 2021;12(6). Doi: 10.1088/1741-2552/ac310a
- Opris I, Lebedev MA, Pulgar VM, Vidu R, Enachescu M, Casanova MF. Editorial: Nanotechnologies in Neuroscience and Neuroengineering. *Frontiers in Neuroscience*. 2020;14:33. Doi: 10.3389/fnins.2020.00033
- Brunton BW, Beyeler M. Data-driven models in human neuroscience and neuroengineering. *Current Opinion in Neurobiology*. 2019;58:21-9. Doi: 10.1016/j.conb.2019.06.008
- Ghezzi D. Retinal prostheses: progress toward the next generation implants. *Frontiers in Neuroscience*. 2015; 9:290. Doi: 10.3389/fnins.2015.00290
- Monaco AM, Giugliano M. Carbon-based smart nanomaterials in biomedicine and neuroengineering. *Beilstein Journal of Nanotechnology*. 2014;5:1849-63. Doi: 10.3762/bjnano.5.196
- Fiani B, Reardon T, Ayres B, Cline D, Sitto SR. An Examination of Prospective Uses and Future Directions of Neuralink: The Brain-Machine Interface. *Cureus*. 2021;13(3). Doi: 10.7759/cureus.14192
- He F, Lycke R, Ganji M, Xie C, Luan L. Ultraflexible Neural Electrodes for Long-Lasting Intracortical Recording. *iScience*. 2020;23(8). Doi: 10.1016/j.isci.2020.101387

-
- 35.** Steinmetz NA, Aydin C, Lebedeva A, Okun M, Pachitariu M, Bauza M, et al. Neuropixels 2.0: A miniaturized high-density probe for stable, long-term brain recordings. *Science*. 2021;372(6539). Doi: 10.1126/science.abf4588
- 36.** Bassett DS, Khambhati AN, Grafton ST. Emerging Frontiers of Neuroengineering: A Network Science of Brain Connectivity. *Annual Review of biomedical engineering*. 2017;19:327–52. Doi: 10.1146/annurev-bioeng-071516-044511
- 37.** Cuevas-López A, Pérez-Montoyo E, López-Madróna VJ, Canals S, Moratal D. Low-Power Lossless Data Compression for Wireless Brain Electrophysiology. *Sensors*. 2022;22(10):3676. Doi: 10.3390/s22103676
- 38.** Santaniello S, Gale JT, Sarma SV. Systems approaches to optimizing deep brain stimulation therapies in Parkinson's disease. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*. 2018;10(5):e1421. Doi: 10.1002/wsbm.1421
- 39.** Bandara DSV, Gopura RARC, Hemapala KTMU, Kiguchi K. Development of a multi-DoF transhumeral robotic arm prosthesis. *Medical Engineering & Physics*. 2017; 48:131–41. Doi: 10.1016/j.medengphy.2017.06.034
- 40.** Lum PS, Godfrey SB, Brokaw EB, Holley RJ, Nichols D. Robotic Approaches for Rehabilitation of Hand Function After Stroke. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2012;91(11 suppl 3):S242–54. Doi: 10.1097/PHM.0b013e31826bcedb
- 41.** Jeong JW, Shin G, Park SI, Yu KJ, Xu L, Rogers JA. Soft Materials in Neuroengineering for Hard Problems in Neuroscience. *Neuron*. 2015;86(1):175–86. Doi: 10.1016/j.neuron.2014.12.035
- 42.** Raspopovic S, Valle G, Petrini FM. Sensory feedback for limb prostheses in amputees. *Nature Materials*. 2021;20:925–39. Doi: 10.1038/s41563-021-00966-9
- 43.** Won SM, Cai L, Gutruf P, Rogers JA. Wireless and battery-free technologies for neuroengineering. *Nature Biomedical Engineering*. 2021;7:405–23. Doi: 10.1038/s41551-021-00683-3
- 44.** Eapen BC, Murphy DP, Cifu DX. Neuroprosthetics in amputee and brain injury rehabilitation. *Experimental Neurology*. 2017;287:479–85. Doi: 10.1016/j.expneurol.2016.08.004
- 45.** Ivanenko Y, Ferris DP, Lee K, Sakurai Y, Beloozerova IN, Lebedev M. Editorial: Neural Prostheses for Locomotion. *Frontiers in Neuroscience*. 2021;15. Doi: 10.3389/fnins.2021.788021
- 46.** Panuccio G, Semprini M, Natale L, Buccelli S, Colombi I, Chiappalone M. Progress in Neuroengineering for brain repair: New challenges and open issues. *Brain and Neuroscience Advances*. 2018;2:2398212818776475. Doi: 10.1177/2398212818776475
- 47.** Kim CK, Adhikari A, Deisseroth K. Integration of optogenetics with complementary methodologies in systems neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*. 2017;18(4):222–35. Doi: 10.1038/nrn.2017.15