

A Contribuição da Química no Enfrentamento da Pandemia de COVID-19 no Brasil

The Contribution of Chemistry in Dealing with the Pandemics of COVID-19 in Brazil

Carla A. Soares,^a Juliana M. Sousa,^a Silvia Maria Sella,^a Ricardo J. Cassella*^a

^a Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Analítica, CEP 24020-141, Niterói-RJ, Brasil

*E-mail: rcassella@id.uff.br

Recebido: 6 de Setembro de 2023

Aceito: 7 de Maio de 2024

Publicado online: 10 de Maio de 2024

Given the global spread speed of the new coronavirus, SARS-CoV-2, it became necessary to research and develop vaccines, medications, detection devices, and even adaptations and new teaching strategies. In this review, we sought to highlight the contribution of chemistry in assisting in the fight against and containment of the COVID-19 pandemic through published studies. To do so, articles were researched in the Scopus and Web of Science databases, using “Chemistry” and “COVID-19” as keywords, and filtering by field and country, Chemistry and Brazil, respectively. The selected works were then categorized and presented in topics to facilitate understanding. It was observed that Chemistry played a fundamental role in technological and therapeutic innovations for addressing the pandemic, significantly contributing to syntheses, characterizations, conceptual understanding, material applications, physicochemical analyses, and application of analytical techniques, among many other aspects. Furthermore, several works were developed to inform, discuss, or clarify chemistry education contents aimed at combating misinformation and debunking possible erroneous correlations disseminated among the population.

Keywords: Chemistry; COVID-19; SARS-CoV-2.

1. Introdução

A COVID-19 é uma infecção respiratória aguda causada pelo Coronavírus SARS-CoV-2, potencialmente grave, de elevada transmissibilidade e distribuição global. O vírus foi reportado pela primeira vez na cidade de Wuhan, China, no final de 2019, e foi rapidamente transmitido entre os humanos, principalmente pelas gotículas de saliva e descargas nasais de pessoas infectadas. Dessa forma, a COVID-19 foi classificada como uma pandemia global, pela Organização Mundial de Saúde (OMS), apresentando como sintomas primários febre, tosse e dor de garganta, que podem progredir para complicações críticas como insuficiência respiratória, entre outros¹. Por se tratar de uma nova doença, portanto sem imunidade pré-existente, a maioria das pessoas apresentou susceptibilidade ao coronavírus, com destaque para idosos e indivíduos com comorbidades tais como diabetes, hipertensão e doenças pulmonares ou cardíacas, que apresentaram maior propensão a desenvolver a forma grave da doença.¹ Desde o início da pandemia até julho de 2023, data de submissão deste artigo, estima-se um total de 767 milhões de infectados e 6,94 milhões de mortos em todo mundo, sendo no Brasil aproximadamente 37,6 milhões de infectados e 703 mil mortos pela COVID-19.^{2,3}

A rápida dispersão global do vírus e o risco de severas complicações à saúde humana intensificaram a necessidade de pesquisas e desenvolvimento de vacinas, medicações, testes de detecção e demais estratégias auxiliares para o combate à doença.⁴ A nível internacional foram encontrados 2.483 artigos no Scopus e 5.067 artigos no *Web of Science* relacionados a pesquisas na área da química, visando ações de enfrentamento a COVID-19, com os Estados Unidos, China e Índia sendo os três países com maior contribuição, respectivamente. Nesse cenário desafiador, o Brasil não ficou à margem, com suas Instituições de Pesquisa e empresas farmacêuticas contribuindo ativamente na busca por soluções. Esse engajamento ressalta a importância da cooperação e da troca de conhecimentos entre nações para superar os desafios de saúde pública em escala global.

Sendo assim, o referido trabalho teve como objetivo fazer uma revisão, a fim de reportar a contribuição da Química no Brasil para o enfrentamento da pandemia causada pelo novo Coronavírus. Ademais foram incluídas estratégias utilizadas para o ensino remoto e/ou híbrido, uma vez que devido à necessidade de isolamento social, as escolas e Universidades de todo país recorreram à Educação a Distância (EAD), conforme deliberação da portaria do Ministério da Educação de 17 de março de 2020.⁵

2. Metodologia

A metodologia utilizada partiu de um levantamento bibliográfico utilizando como palavras-chave *Chemistry* e COVID-19 e como filtro de área e país, Química e Brasil, respectivamente. A pesquisa foi realizada nos bancos de dados *Scopus* e *Web of Science*, obtendo-se 79 artigos no primeiro e 91 artigos no segundo. Posteriormente, os estudos foram triados e apenas aqueles relacionados à área da Química, escritos em português, inglês ou espanhol, com pelo menos 1 autor filiado a instituições brasileiras e publicados entre maio de 2020 e março de 2023 foram considerados. Nesta etapa, foram excluídos artigos em duplicidade, obtendo-se por fim, 56 artigos do *Scopus* e 42 artigos do *Web of Science*, totalizando 98 publicações. Na análise dos dados coletados, adotou-se uma abordagem teórico-metodológica baseada nos princípios da análise qualitativa. Este método permitiu explorar o tópico central dos artigos, identificar temas recorrentes e a posteriori agrupá-los em 4 categorias que compreendem os tópicos deste trabalho: Saúde, Ciência & Tecnologia, Meio ambiente e Educação. A Figura 1 apresenta o esquema metodológico realizado.

3. Saúde

3.1. Interações do vírus com o corpo humano

O novo Coronavírus (SARS-CoV-2) é um vírus de RNA envelopado que causa a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome*).

Seu genoma codifica quatro proteínas estruturais: a glicoproteína de pico ou proteína Spike (S), a proteína envelope (E), a proteína de membrana (M) e a proteína de nucleocapsídeo (N), bem como uma série de proteínas não estruturais envolvidas nos processos de replicação e transcrição. A proteína Spike está associada à capacidade do patógeno de entrar nas células humanas, que é dada pela interação com o receptor da enzima 2 conversora de angiotensina (ACE2, do inglês, *angiotensin converting enzyme 2*) do hospedeiro.⁶

A fim de propor medidas eficientes contra esse microorganismo, um passo fundamental foi compreender as características das principais estruturas relacionadas à interação do vírus com o organismo humano.⁶ Assim, Lima Neto *et al.*⁶ investigaram as interações resíduo-resíduo do complexo ACE2/proteína S por técnicas de bioquímica quântica dentro da Teoria do Funcional da Densidade (DFT, do inglês *Density Functional Theory*) e da abordagem de fragmentação molecular com caps conjugados (MFCC, do inglês *Molecular Fragmentation with Conjugated Caps*). Os resultados mostraram que os resíduos mais importantes para ligação estão localizados na α 1-helix e na β -turn “ β 3-L18- β 4” do receptor ACE2, enquanto na proteína S, os resíduos estão na região compreendida no Domínio de Ligação do Receptor (RDB, do inglês *Receptor Binding Domain*). Ademais, os valores de energia de ligação revelaram que o SARS-CoV-2 tem maior afinidade com a proteína ACE2 em comparação a outros Coronavírus conhecidos, SARS-CoV-1 e HCoV-NL63. Em conformidade, Andrade *et al.*⁷, por meio de simulações computacionais, verificaram que o cálculo da energia de ligação entre o RBD e a ACE2, indicou que

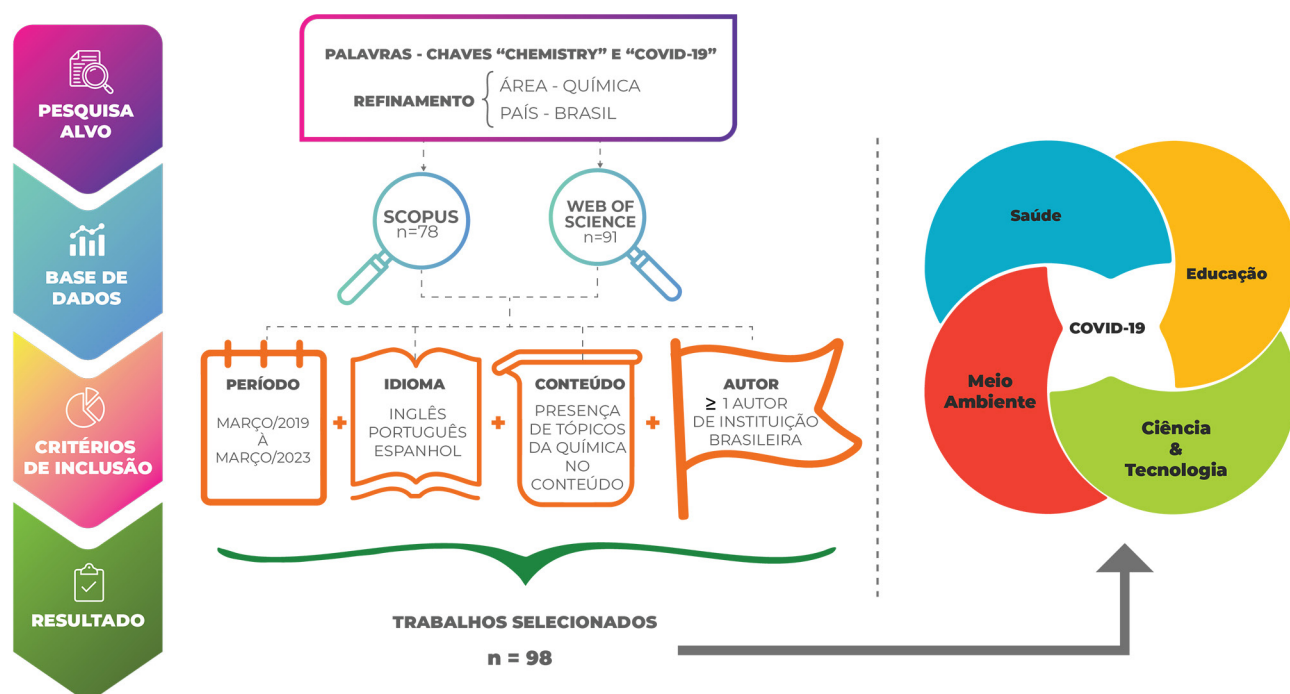


Figura 1. Esquema da metodologia de busca e seleção e classificação das publicações

as interações SARS-CoV-2/ACE2 são mais fortes que as SARS-CoV/ACE2. Além disso, Hassan *et al.*⁸ analisaram o receptor ACE2 em 19 espécies, incluindo humanos, e determinaram a diferença nas sequências proteicas. Os resultados sugerem um possível fluxo de transmissão do SARS-CoV-2 entre essas espécies e indicam a susceptibilidade delas em serem hospedeiras do vírus.

Outro aspecto importante é a estrutura da proteína S, que é composta por três proteínas idênticas arranjadas como uma coroa, localizadas na superfície do vírus, onde ocorre o encaixe com a ACE2. Dessa forma, compreender a interação de dímeros *spike*-inibidores é fundamental para o desenvolvimento de drogas, tratamentos e testes de detecção do Coronavírus. Nesse sentido, Freitas *et al.*⁹ estudaram a dinâmica de ligação da proteína S com peptídeos naturais (pertencentes à α 1-helix da ACE2) e com peptídeos projetados (provenientes da adição da 1 com a segunda porção da ACE2), por meio de um protocolo teórico-computacional empregando modelos estruturais. Os resultados mostraram que os peptídeos projetados apresentaram uma maior energia de ligação devido a interações adicionais de uma região de *loop* secundário, resultando em um mecanismo de desdobramento em dois estágios, ao contrário dos peptídeos naturais.

À vista disso, mostra-se evidente que os avanços expressivos da Química associado a melhor compreensão de vias bioquímicas, alvos moleculares e fisiopatologia, são de suma importância para a descoberta de abordagens terapêuticas eficazes, proporcionando melhorias significativas na qualidade de vida da população.¹⁰

3.2. Propostas de tratamento da COVID-19

As pesquisas relacionadas à interação do vírus com o corpo humano foram fundamentais na compreensão do processo patológico e em suas consequências clínicas, bem como na descoberta de medicamentos seguros e eficazes e na busca por alternativas de tratamentos e vacinas. Na área de Química, diversos grupos reportaram estudos envolvendo desde ensaios pré-clínicos de novos candidatos a fármacos, até a prospecção de moléculas de fármacos comerciais envolvendo a estratégia de reposicionamento de fármacos.¹¹ Neste contexto, foram mais de 130.000 publicações, entre artigos e *preprints*, relacionados à COVID-19, no mundo todo. Muitos destes projetos de pesquisa têm sido exclusivamente computacionais ou experimentais auxiliados por computador.¹²

Nesse sentido, Villas-Boas *et al.*¹³ realizaram uma revisão sobre a interação entre o vírus e o sistema imunológico humano e ressaltaram a importância da bioinformática e de outras ferramentas computacionais, que permitiram o desenvolvimento de trabalhos de forma remota, com rapidez e baixo custo. O texto menciona também estudos de modelagem molecular que identificaram possíveis candidatos, como novas moléculas bioativas ou terapêuticas existentes, para combater o vírus. Em

consonância, Muratov *et al.*¹² forneceram uma visão ampla e generalizada dos principais métodos computacionais e suas aplicações, para a descoberta de pequenas moléculas com atividade terapêutica contra COVID-19. Os autores destacaram que ferramentas computacionais, tais como *Docking* Molecular, Dinâmica Molecular, Perturbações de Energia Livre, QSAR (do inglês *Quantitative Structure Activity Relationship*) e Inteligência Artificial, podem ser úteis para fornecer hipóteses testáveis *in vivo* e *in vitro*, permitindo a descoberta de novos medicamentos, bem como, combinações de medicamentos, ainda que muitas dessas técnicas apresentem limitações. À vista do exposto, Sharma *et al.*¹⁴ apontaram para a preocupação sobre a variedade de softwares disponíveis, para simulação de inibidores por *Docking* molecular, visto que, esses softwares possuem algoritmo e função de cálculo pré-definidos e embutidos, o que pode resultar em dados divergentes e inconsistentes.

Outros artigos de revisão encontrados foram dos autores De Almeida *et al.*¹⁵ e Silva *et al.*¹⁶ que abordaram possíveis alternativas de antivirais contra o SARS-CoV-2. Enquanto o primeiro grupo organizou os estudos encontrados nas diferentes classes de antimetabólitos observados, o segundo grupo, os classificou de acordo com os alvos de inibição do vírus.

Em relação aos alvos de inibição do vírus, os mais citados são as proteases *quimiotripsina-like* (Mpro ou 3CLpro) e *papain-like* (PLpro), as quais são essenciais para o ciclo de vida viral, tornando-se assim, os principais focos para o desenvolvimento de medicamentos contra infecções por SARS-CoV-2. Nesta revisão, dos 45 artigos encontrados sobre o tema^{4,17-59}, 22 descreveram o desenvolvimento de métodos fazendo uso desta abordagem,^{17-22,24-30,33,35,36,41,44-47,58} os quais são relatados abaixo.

Santana e Silva-Jr¹⁷ utilizaram a plataforma ULMFiT para desenvolver um modelo químico, a fim de prever a bioatividade de moléculas na inibição da protease Mpro de SARS-CoV-2. Posteriormente, as moléculas preditas como ativas foram analisadas por *Docking* Molecular para investigar suas interações com a protease em questão, sendo 9 delas semelhantes a outros inibidores testados experimentalmente. Dessa forma, os autores relataram que o modelo gerado mostrou potencial para identificar antivirais para o enfrentamento da pandemia de COVID-19.

Outros estudos neste sentido foram de Liu *et al.*¹⁸ e de Freire *et al.*¹⁹. O primeiro grupo identificou quatro compostos principais, estruturalmente distintos, que inibiram a protease Mpro. Após avaliação da especificidade de ligação, potencial antiviral, estabilidade metabólica, solubilidade em água e, considerando os resultados dos estudos *in vivo*, o composto denominado Coronastat foi caracterizado por estudos farmacocinéticos, representando um novo candidato aplicado no tratamento de SARS-CoV-2. Já Freire *et al.*¹⁹, reportaram a síntese e os efeitos antivirais do dímero ligado à lisina (aminoácido essencial usado como suplemento dietético e para aumentar a imunidade

em processos virais como gripe e herpes) e seus derivados, no qual o peptídeo denominado (pBthTXI)-2K e análogos demonstraram, *in vitro*, atividade inibitória contra SARS-CoV-2, bem como baixo efeito citotóxico. Além disso, a ação dos peptídeos demonstrou boa inibição da PLpro, porém, pobre atividade inibitória contra Mpro.

Por conseguinte, apostando nas propriedades dos organosselênios, os autores Mangiavacchi *et al.*²⁰ e Nogara *et al.*²¹ investigaram os efeitos desses compostos na inibição da proteína Mpro. O primeiro grupo desenvolveu uma metodologia de preparação de derivados de C-8 seleno-quercetina em laboratório. Dentre os compostos obtidos, selecionaram o mais promissor e, por meio de *Docking* molecular, verificaram que a molécula demonstrou atividade antiviral e atividade inibitória da Mpro, que ocorre por meio de interações não covalentes, com o átomo de selênio do composto que é envolvido em uma ligação de hidrogênio com um resíduo da proteína. Sob o mesmo ponto de vista, os últimos autores realizaram simulações computacionais entre Ebselen (um seleno-heterociclo que apresenta baixa toxicidade), seus derivados e metabólitos, e as enzimas Mpro e PLpro. Os ensaios demonstraram que há duas interações principais entre o grupo tiol (-SH) da Cys (presente no sítio ativo de ambas as proteases) e os centros eletrofilicos das moléculas de organosselênio, isto é, a interação com o grupo carbonila (O=C-SH) e a interação com a porção Se (Se-SH). Ambas as interações podem levar à inibição, sendo energeticamente mais favorável a inibição da Mpro frente à PLpro.

Contribuições mais recentes exploraram detalhadamente o processo de maturação da proteína Mpro. Estudos anteriores supunham que a clivagem N-terminal era necessária para que essa proteína atingisse seu formato de dímero, importante para sua atividade no ciclo de vida viral. No entanto, Noske *et al.*²² realizaram experimentos conduzidos em um acelerador de partículas, empregando as técnicas de espectrometria de massa nativa, criomicroscopia eletrônica e cristalografia por difração de raio X e observaram que a proteína alcançou seu estado final de maturação mesmo sem processamento na região N-terminal. Além disso, verificaram que o inibidor testado, para Mpro, do tipo não-covalente, impediu a dimerização da proteína, afetando diretamente sua maturação e atividade, enquanto o inibidor covalente induziu a conversão de monômeros em dímeros, mesmo com a região N-terminal intacta.

3.2.1. Reposicionamento de fármacos

O processo tradicional de descoberta de medicamentos é custoso e demorado, podendo levar décadas para ser concluído. Na ausência de tratamento eficaz no início da pandemia de COVID-19, o reposicionamento de fármacos se tornou uma solução atraente. Nesse contexto, Kumar *et al.*²³ investigaram, *in silico*, a interação de 13 medicamentos antivirais comerciais. Os resultados de *Docking* molecular e *Xp Gscore* indicaram o indinavir, medicamento utilizado no tratamento do HIV, como o mais promissor contra o SARS-

CoV-2. Além disso, considerando que esse fármaco possui, hidroxietilamina (HEA), um importante farmacóforo, os autores triaram por novas drogas contendo HEA em seu esqueleto. Dentre as moléculas obtidas e testadas, um dos compostos também apresentou resultados favoráveis de inibição do SARS-CoV-2.

Por conseguinte, Barros *et al.*²⁴ estudaram a interação entre 24 medicamentos já existentes com os receptores do SARS-CoV-2 (Nsp9 replicase, Mpro, NSP15 endoribonuclease e a proteína S). Os resultados de *Docking* molecular mostraram que as drogas Metaquine (anti-malária) e Saquinavir (anti-HIV), interagiram com todos os receptores estudados, sendo assim, potenciais candidatos para testes *in vivo* e *in vitro* no combate à COVID-19.

Ainda nessa direção, utilizando *Docking* Molecular e dinâmica molecular, são relatados a seguir os trabalhos de Silva *et al.*²⁵ e Ramos *et al.*²⁶. O primeiro grupo utilizou uma combinação de abordagens em busca de um conjunto de drogas capazes de inibir a Mpro. Os dados obtidos indicaram que as drogas duronavir (anti-HIV) e triptorrelina (indicado para o tratamento de puberdade precoce e endometriose) apresentaram as maiores energias livres de ligação com a enzima Mpro, sendo sugeridos como potenciais inibidores do vírus SARS-CoV-2. Já, Ramos *et al.*²⁶, utilizaram a hidroxicloroquina como estrutura pivô e análogos antimaláricos de 1,2,4,5-tetraoxanos para a construção e avaliação de modelos farmacofóricos. Em sequência, realizaram a triagem virtual na base de dados Molport com o objetivo identificar novas moléculas orgânicas com potencial atividade inibitória de SARS-CoV-2, sendo obtidas 313 estruturas, com propriedades farmacocinéticas e toxicológicas preditas. Por fim, os estudos de *Docking* e dinâmica molecular foram realizados para os receptores ACE2 e Mpro com o intuito de investigar as interações fármaco-receptor e com isso, indicaram os 9 *TopsHits* com potencial efeito antiviral e possibilidade de síntese para testes *in vivo* e *in vitro*.

Outros trabalhos neste sentido foram dos grupos de Nogara *et al.*²⁷ e Alves *et al.*²⁸. O primeiro grupo utilizou ferramentas computacionais para compreender o mecanismo de inibição da PLpro pelo fármaco dissulfiram (utilizado no tratamento do alcoolismo), tendo em vista sua atividade antiviral previamente observada em estudos *in vitro* e ainda, verificar se seus metabólitos e derivados também apresentam potencial de inibição contra o SARS-COV-2. Os resultados indicaram que o fármaco e seus metabólitos sulfóxidos (SO) são inibidores promissores da PLpro, devido a suas ligações dissulfeto (S-S) e carbamoil (RCONH₂) e devem ser testados *in vitro* e *in vivo* para confirmação do potencial inibitório e farmacológico contra COVID-19. Por outro lado, Alves *et al.*²⁸ desenvolveram um modelo QSAR para avaliar a atividade inibitória de determinados compostos contra a enzima Mpro, e o aplicaram na triagem virtual dos medicamentos cadastrados no banco de dados *DrugBank*. Com o modelo aplicado, 42 compostos foram selecionados, sendo, 11 também reportados no ensaio citopático de

SARS-CoV-2 realizado pelo *National Center of Advancing Translational Sciences*, dos quais 3 deles (ceniciviroc, proglumetacin e sufugolix) foram classificados como ativos em ambos os estudos. Dessa forma, no geral, o modelo foi adequado para identificar compostos ativos contra o vírus, tendo ainda, previsto com 98% de exatidão, os compostos inativos.

No mesmo contexto, os grupos de Qayed *et al.*²⁹ e Delgado *et al.*³⁰ utilizaram *Docking Molecular* e Dinâmica molecular para avaliar a eficácia de alguns medicamentos, aprovados pela FDA (do inglês *Food and Drug Administration*), contra COVID-19. O primeiro grupo estudou a interação das proteínas PLpro, RdRp, Mpro e AAK1 do SARS-CoV-2 com os medicamentos Ouabaína, Digitoxina, Digoxina e Proscillaridina (todos utilizados no tratamento de problemas cardíacos) e ainda da Salinomicina (fármaco antibacteriano) e Niclosamida (indicada no tratamento da teníase). Os fármacos foram previamente rastreados experimentalmente contra o vírus e as técnicas computacionais aplicadas sugeriram que todas as drogas testadas possuem excelente padrão de ligação e complexos estáveis. A Ouabaína apresentou melhor inibição para as enzimas PLpro e Mpro, a Digitoxina, ligou-se perfeitamente à RdRp, a Salinomicina interagiu melhor com a PLpro e a niclosamida, teve maior afinidade com a AAK1. Já Delgado *et al.*³⁰ investigaram, *in silico*, a interação de três antibióticos da classe cefalosporina, com as enzimas PLpro e Mpro. Os fármacos estudados (ceftarolina fosamila, ceftobiprole e ceftobripole medocaril) possuem o grupamento 1,2,4-tiadiazol ($C_2H_2N_2S$), que atua como potencial inibidor das proteases, a partir da reatividade do átomo de enxofre. Ainda, a PLpro foi um melhor alvo para os antibióticos em questão, quando comparada à Mpro. Ademais, a ceftarolina fosamila e os compostos metabólitos desfosforilados devem ser melhor avaliados *in vitro*.

Adicionalmente, Puhl *et al.*³¹ testaram o Vandetanibe, utilizado no tratamento de tumores na glândula tireoide, para o tratamento da COVID-19. Os autores avaliaram o efeito do medicamento nas células A549-hACE2 e Caco-2, seguido dos testes *in vivo* realizados em camundongos infectados por SARS-CoV-2. Observou-se uma diminuição em citocinas, quitocinas e interferons, além da atenuação das células inflamatórias nos pulmões dos animais. Sendo assim, o Vandetanibe foi considerada uma potencial droga para ensaios clínicos, a fim de ser utilizado como bloqueador da tempestade de citocinas, resposta imunológica excessiva causada pela infecção por SARS-CoV-2 e que leva a maioria dos pacientes ao caso mais grave da doença. Outro fármaco investigado foi o antibiótico (R e S)-Linezolida cuja interação com o domínio RBD da proteína S do vírus SARS-CoV-2, complexada com a enzima ACE2, foi estudada por Morgon *et al.*³² De acordo com os resultados obtidos por simulação computacional, apenas a (S)-Linezolida apresentou interação favorável com o complexo sendo um possível inibidor.

O uso de modelos matemáticos para prever a suscetibilidade de microorganismos a medicamentos, também tem se mostrado importante em diversas áreas. Costa *et al.*³³ utilizaram QSAR-2D para auxiliar na compreensão das relações quantitativas entre a estrutura e a atividade de 32 compostos descritos na literatura, derivados do boceprevir e telaprevir, ambos aprovados para o tratamento do vírus hepatite C, a fim de identificar possíveis inibidores da enzima Mpro. O modelo obtido foi utilizado como uma ferramenta de apoio na triagem realizada na plataforma *SwissADME*. Dentre 2.695 compostos iniciais, cinco moléculas foram competentes para gerar agentes anti-SARS-CoV-2, pois estavam dentro do domínio de aplicabilidade e faixa de linearidade do modelo, com baixo potencial de causar efeitos carcinogênicos, teratogênicos e de toxicidade reprodutiva e apresentou propriedades farmacocinéticas promissoras.

Ainda nesse sentido, Cáceres *et al.*³⁴ fizeram uma revisão abrangendo a potencial eficácia de alguns dos principais medicamentos testados contra COVID-19. As intervenções farmacêuticas avaliadas incluíram imunoglobina humana, interferons, cloroquina (anti-malária), hidroxicloroquina (anti-malária), favipiravir (antiviral), metilprednisolona (antialérgico e anti-inflamatório), vitamina C, medicina tradicional chinesa, entre outros. Apesar de 19 medicamentos terem demonstrado atividade antiviral contra o SARS-CoV-2, os autores destacaram a necessidade de realizar ensaios clínicos para determinar sua eficácia e segurança no tratamento da doença. O medicamento favipiravir supracitado e seus derivados também foi foco de estudos para inibir a ação do novo Coronavírus por Assis *et al.*³⁵ A partir de uma perspectiva computacional, foram estudadas a estrutura eletrônica, algumas propriedades espectroscópicas e tautomerismo de compostos de Favipiravir halogenados (flúor, cloro e bromo). Adicionalmente, a atividade dessas formas tautoméricas mediante o efeito do metabolismo da droga no processo de inibição da Mpro e da RdRp foi avaliado. As descobertas indicaram que todos os compostos são melhores como inibidores de RdRp.

Diante de toda pesquisa para obtenção de um fármaco eficaz para o tratamento de COVID-19, em abril de 2022 a OMS recomendou o uso de Paxlovid®, medicamento antiviral composto por nirmatrelvir e ritonavir, como a melhor escolha terapêutica para pacientes de alto risco, com COVID-19. Em abril de 2022, 35 fabricantes de medicamentos genéricos assinaram acordos com a *Pool* de patentes para medicamentos, a fim de melhorar o acesso a medicamentos essenciais em 95 países de baixa e média renda. Nesse contexto, Cotrim e Barros³⁶ relataram o desenvolvimento e síntese patenteada do nirmatrelvir, principal componente do Paxlovid®, primeiro tratamento oral, para COVID-19, que atua como um inibidor da protease Mpro.

3.2.2. Potenciais novos medicamentos à base de produtos naturais

A pesquisa por plantas e produtos naturais no tratamento

da COVID-19 tem como benefícios a baixa toxicidade de seus metabólitos e reduzido efeito adverso.³⁷ Ademais, diversos produtos naturais já contribuíram de forma eficaz no tratamento de outros vírus, tais como HIV, MERS-CoV e Influenza³⁸. Nessa direção, Lima *et al.*³⁷, Antônio *et al.*³⁸ e Gomes *et al.*³⁹ escreveram artigos de revisão sobre a utilização de produtos naturais com atividade antiviral com o SARS-CoV-2. O primeiro grupo, descreveu sobre algumas espécies e metabólitos vegetais, pertencentes à classe dos terpenos, alcaloides e fenóis, que podem ser explorados como candidatos a protótipos de medicamentos no tratamento dessa doença. Já Antônio *et al.*³⁸ avaliaram sistematicamente os efeitos de metabólitos naturais, suas fontes, mecanismos e usos farmacológicos em Coronavírus anteriores. Os últimos³⁹ descreveram algumas plantas da região da Ilha de Marajó que possuem ação contra os vírus HIV-1,2, HSV-1,2, SARS-CoV-2, HAV, HBV, Poliovírus e Influenza.

Outros estudos nessa direção foram os de Fielding *et al.*⁴⁰, De Oliveira *et al.*⁴¹, Rocha *et al.*⁴² e Gomes *et al.*⁴³ O primeiro grupo identificou onze alcaloides anti-Coronavírus, a partir de literatura científica e debateram sobre seus potenciais valores terapêuticos contra o SARS-CoV-2. Seus estudos *in silico* mostraram afinidade do alcaloide com o RDB da proteína S de SARS-CoV-2, impedindo-a desta forma, de ligar-se à célula hospedeira. Ainda, os autores relataram diversos mecanismos de atividade dos alcaloides, demonstrando sua potencial utilização como agentes bioativos contra SARS-CoV-2, necessitando no entanto, de investigações mais aprofundadas. Por conseguinte, De Oliveira *et al.*⁴¹ triaram virtualmente possíveis inibidores da enzima Mpro, tendo como principal foco os limonóides. Os resultados de análise computacional indicaram que os limonóides têm afinidade para formar complexos com a Mpro sugerindo seu uso como inibidores. Ainda, apostando nas propriedades de frutas cítricas, Rocha *et al.*⁴², focaram na tangerina, visto que, na casca desta fruta, está presente um flavonoide chamado tangeretina que apresentou efeitos farmacológicos promissores no tratamento da COVID-19 e do Zika vírus nos estudos empregando ferramentas computacionais realizados pelos autores. Já, Gomes *et al.*⁴³ realizaram via *Docking* Molecular a busca de potenciais inibidores no ciclo de replicação do SARS-CoV-2, a partir substâncias provenientes de plantas do bioma da Caatinga Brasileira contidas no banco de dados ZINC. O procedimento permitiu a identificação de moléculas análogas à S-adenosilmetionina e *sinefungin* (inibidor descrito na literatura), com alta afinidade para o dímero NSP16-NSP10, proteína que atua como receptor do SARS-CoV-2, sendo quatro compostos identificados como os ligantes mais promissores. Os autores reportaram que esses resultados podem contribuir à descoberta de novas substâncias como potenciais agentes contra SARS-CoV-2.

Também utilizando *Docking* Molecular, Silva *et al.*⁴⁴, analisaram a farmacocinética e propriedades toxicológicas de compostos da Base de Dados de Produtos Naturais da

região semiárida da Bahia e utilizou os métodos *Docking* Molecular e Dinâmica molecular para realizar simulações computacionais. Os complexos formados com a Mpro demonstraram que a abordagem utilizada pode ser um protocolo inicial para a escolha de ligantes, os quais observou-se terem maior afinidade aqueles que apresentaram cadeias hidrofóbicas e anéis poliaromáticos. Por fim, foram selecionadas 10 moléculas para testagem *in vitro*, das quais, duas apresentaram maior interação com a Mpro. Na mesma direção, De Sá e colaboradores⁴⁵ investigaram *in silico* o potencial de inibição de alcaloides imidazólicos da espécie *Pilocarpus microphyllus* (Jaborandi) contra a protease Mpro. Os resultados indicaram boa reatividade química e estabilidade energética dos compostos em questão com alguns resíduos de aminoácidos do sítio ativo da protease, sendo assim, possíveis candidatos a inibidores da Mpro.

De forma semelhante, Da Silva *et al.*⁴⁶ realizaram uma análise por *Docking* Molecular, a fim de verificar a interação de 171 componentes de óleos essenciais com os alvos do SARS-CoV-2: Mpro, endoribonuclease, ADRP, RdRp, proteína S e ACE2. Os compostos que apresentaram melhor resposta foram (E)- β -farneseno, (E,E)- α -farneseno e (E,E)-farnesol, porém, as interações observadas foram relativamente fracas, sugerindo uma baixa probabilidade de interação com o vírus. No entanto, os autores destacaram que os componentes dos óleos essenciais podem atuar sinergicamente e que esses óleos podem oferecer algum alívio dos sintomas da COVID-19, mesmo que não tenham uma interação direta com o vírus.

Do mesmo modo, Alves *et al.*⁴⁷ estudaram, *in silico*, a curcumina, molécula bioativa natural, e seus vários derivados quanto à sua capacidade de reagir com os receptores da proteína Mpro. Os compostos N3, azitromicina (antibiótico) e baracitinibe (utilizado no tratamento da artrite reumatoide) foram avaliados como controles positivos e em possibilidades terapêuticas combinadas com curcuminas, os quais, de acordo com os experimentos, ligaram-se a diferentes receptores de proteínas. Uma vez que a atividade viral é principalmente intracelular, além disso, mostraram-se capazes de invadir as membranas celulares. Os resultados sugeriram que a abordagem terapêutica dos derivados da curcumina associados à azitromicina e ao inibidor antiviral N3 é promissora para avaliação futura de seu sinergismo em testes *in vitro* e *in vivo*, a fim de definir sua viabilidade no tratamento de COVID-19.

3.2.3. Outras estratégias utilizadas para tratamento medicamentoso da doença

Além das abordagens mencionadas anteriormente, outras possibilidades foram exploradas por grupos de pesquisa para o tratamento medicamentoso da COVID-19. Essas estratégias incluem a síntese de nanopartículas carreadoras de fármacos, o uso de inibidores de origem fúngica, a utilização de íons Ag⁺ como virucida, o desenvolvimento de inibidores macromoleculares, entre outras, a serem citadas a seguir.

3.2.3.1. Nanocarreadores de fármacos

A síntese de nanopartículas (NP) para atuarem como carreadoras de fármacos no tratamento da COVID-19 é uma das estratégias que tem sido amplamente utilizadas, uma vez que a alta área superficial das NPs permite um transporte de fármacos altamente eficiente, e seu tamanho torna-se uma característica determinante no momento da interação com a membrana celular e da penetração das barreiras fisiológicas.⁴⁸ Neste contexto, Charelli *et al.*⁴⁸ discutiram os avanços da nanotecnologia aplicada a polímeros como estratégia no combate ao novo Coronavírus. Destacou-se a versatilidade das nanopartículas polimérica, capazes de oferecer liberação controlada e específica de fármacos, bem como composição multimodal. Além disso, a importância das tecnologias tais como bioimpressão 3D e *organ-on-chip* para avaliação da eficácia de agentes nanoterapêuticos foi debatida. Todavia, é necessário otimizar a regulamentação, segurança e fabricação para alcançar resultados clínicos práticos.

Sob esta ótica, Martins *et al.*⁴⁹ descreveram a produção, caracterização e citotoxicidade *in vitro*, de nanopartículas de óxido de ferro (Fe₃O₄) recobertas com ácido dimercaptossuccínico (DMSA), para atuarem como nanocarreadoras no tratamento da COVID-19. Os resultados indicaram que as nanopartículas apresentaram um diâmetro médio de 12 nm no estado sólido, eram superparamagnéticas em temperatura ambiente e demonstraram ser boas candidatas para o tratamento alternativo das células estudadas. No mesmo sentido, Schultz *et al.*⁵⁰ apostaram em nanocarreadores de biomoléculas (apigenina e orientina), com propriedades terapêuticas contra a COVID-19, recobertas por óxido de grafeno. A partir de simulações computacionais, os pesquisadores observaram que ambas as biomoléculas exibiram afinidade favorável com o RBD da proteína S para as variantes delta e ômicron do vírus. Em relação à interação da carga com a casca, os cálculos de DFT indicaram fraca energia de ligação, o que sugere a ocorrência de adsorção física, com melhores resultados quando a biomolécula é colocada em paralelo ao nanomaterial, devido ao empilhamento π - π .

Por outro lado, o grupo de Formiga *et al.*⁵¹ discutiram os desafios que envolvem o uso de ivermectina, medicamento antiparasitário, relacionado à COVID-19 e como sistemas que empregam micro e nanotecnologias para entrega pulmonar deste medicamento podem ser promissores, apesar da atividade viral da ivermectina contra SARS-CoV-2 não ter sido consistentemente comprovada *in vivo*. Já, o grupo de Rabiee *et al.*⁵² sintetizou *NanoGhosts* (NGs) de CaZnO em conjunto com o extrato da folha de alecrim para atuar como nanocarreador e biossensor. Experimentos demonstraram que as NGs apresentaram excelente capacidade para detecção e desdobramento de ssDNA, pCRISPR e antígeno da proteína S recombinante de SARS-Cov-2. Com relação à capacidade de carreamento de drogas, as NGs exibiram, em média, uma capacidade de aproximadamente 55% de encapsular o fármaco e

internalizá-lo nas células HT-29. Contudo, os efeitos deste tipo de nanomaterial, em sistemas biológicos devem ser investigados com mais detalhes.

Por fim, De Barros *et al.*⁵³ desenvolveram 2 nanosistemas para o encapsulamento de drogas antivirais: nanopartículas poliméricas e nanomicelas de hidroxicloroquina e azitromicina. O comportamento biológico dos sistemas e sua toxicidade foram avaliados *in vivo* e *in vitro*, respectivamente. Os resultados demonstraram que a metodologia utilizada para síntese dos nanosistemas foi eficaz, sendo as nanomicelas mais eficientes na redução da replicação viral de SARS-CoV-2 do que as nanopartículas, provavelmente devido à sua capacidade de oferecer uma liberação mais estável e controlada do medicamento, bem como sua melhor capacidade de penetração celular. Ademais, os nanosistemas não demonstraram efeito citotóxico mesmo em altas doses, corroborando a segurança de sua utilização.

3.2.3.2. Demais possibilidades

Aghamohammadi *et al.*⁵⁴ investigaram por meio de simulação computacional tanto as interações entre alguns suplementos alimentares (cafeína, vitamina B1, B3 e B6) com os resíduos do domínio RDB da proteína S, quanto com o receptor ACE2. Os resultados apontaram que a vitamina B1 e B6 na forma neutra são capazes de se ligar a resíduos do receptor ACE2 envolvidos nas interações com a proteína S do vírus e, que, com isso, dificultariam o mecanismo de invasão celular do SARS-CoV-2, sendo assim qualificados para estudos aprofundados de seu uso contra a COVID-19.

Também utilizando estudos de *Docking* Molecular, Takahashi *et al.*⁴ exploraram inibidores de SARS-CoV-2 de origem fúngica. Os autores abordaram a adaptabilidade metabólica de fungos durante a fermentação para produzir metabólitos ativos contra o RNA viral, juntamente com suas estruturas químicas e mecanismos de ação.

Ainda buscando uma inibição na ação do vírus, Rodrigues *et al.*⁵⁵ investigaram computacionalmente a interação entre aminoácidos presentes na proteína S do Coronavírus e íons de prata. Os resultados mostraram que a interação dos aminoácidos (glutamina, isoleucina, leucina, treonina e lisina) e os íon de prata, em simulações tanto em meio aquoso quanto gasoso, ocorreram espontaneamente. Assim, os íons Ag⁺ apresentaram potencial como virucidas do SARS-CoV-2, ainda que os impactos na saúde humana precisem ser melhor estudados.

Por conseguinte, a interação entre o cobre presente em análogos de Casiopeínas® (complexos ternários mistos de cobre II, utilizados no tratamento oncológico) com aminoácidos presentes na protease serina transmembrar 2 (TMPRSS2) foi investigada por Vazquez-Rodriguez *et al.*⁵⁶ por simulação computacional. Os resultados mostraram que os análogos de Casiopeínas® foram capazes de interagir com os aminoácidos por meio de ligações coordenadas. Essa interação pode levar a alterações conformacionais na protease, interferindo em seu sítio ativo e inibindo

sua atividade enzimática. Dessa forma, a clivagem das poliproteínas virais é prejudicada, interrompendo eficazmente o ciclo de replicação do SARS-CoV-2.

Os inibidores macromoleculares, de entrada do vírus na célula, a base de poliestireno sulfonado e nanopartículas de ouro com estrutura *core-shell* também foram alvo de estudos. Com essa estrutura, por exemplo, Groß *et al.*⁵⁷, desenvolveram um agente antiviral contra infecções que afetam o sistema respiratório, principalmente contra o SARS-CoV-2, a ser administrado via nasal/oral ou através de nebulizadores. Sua atividade foi quantificada *in vitro* (em modelos de cultura celular) e *in vivo* (em camundongos). Os resultados indicaram que o inibidor desenvolvido é um candidato promissor a atuar como agente antiviral com capacidade de combater uma ampla gama de vírus, apresentando diminuição da carga viral dos vírus VSR (principal causa de bronquiolite e pneumonia) e SARS-CoV-2 nos pulmões dos camundongos.

Há, ainda, nesse viés, pesquisas que focaram em biomarcadores com possibilidade de identificar e inibir a ação do vírus, como no caso de Fonseca *et al.*⁵⁸ Os autores sintetizaram um complexo da amoxicilina (antibiótico) com o európio (Eu) em laboratório e estudaram, por simulação computacional, sua interação com resíduos de aminoácido da proteína Mpro do SARS-CoV-2. Os resultados indicaram que houve afinidade com energia de ligação complexo-proteína, formando ligações de hidrogênio e com possibilidade de mudança de cor (assumindo cor vermelha) sob a incidência de radiação ultravioleta.

Por fim, Rosa *et al.*⁵⁹ investigaram os efeitos da luz para modular processos biológicos nos tecidos (fotobiomodulação - FBM) no combate à resposta inflamatória exagerada, chamada de “tempestade de citocinas”, causada pela COVID-19. Utilizando o peixe-zebra como modelo de estudo verificou-se que o uso da FBM ajudou a reduzir a inflamação, diminuiu o estresse oxidativo no corpo e auxiliou na cicatrização de tecidos danificados. Isso sugere que a FBM pode ser uma nova forma de tratamento para COVID-19. No entanto, mais pesquisas são necessárias para confirmar esses resultados.

O desenvolvimento de fármacos é um processo complexo, longo, de alto custo e está diretamente ligado às inovações científicas e tecnológicas. A Química medicinal possui papel central em vários processos que visam à identificação de substâncias bioativas e ao desenvolvimento de compostos-líderes com propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas otimizadas.¹⁰ Conforme reportado, diversas estratégias foram utilizadas com o intuito de descobrir medicamentos eficazes para o tratamento da COVID-19. Após um longo caminho percorrido, na busca por tratamentos adequados, seguros e eficazes, temos atualmente no Brasil, 6 medicamentos aprovados pela ANVISA para tratamento da COVID-19, que são: o Remdesivir, o Sotrovimabe, o Baricitinibe, o Paxlovid, o Molnupiravir e o Tocilizumabe.⁶⁰

4. Ciência & Tecnologia

4.1. Dispositivos para detecção de SARS-CoV-2

Além do já exposto, outra frente de pesquisa bem desenvolvida durante a pandemia foi a busca pelo desenvolvimento de testes diagnósticos para o SARS-CoV-2, que fossem rápidos, de baixo custo e eficazes. Embora com alta sensibilidade e precisão, os testes já conhecidos como ELISA (do inglês *Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*) e PCR (do inglês *Polimerase Chain Reaction*), apresentaram enormes desvantagens como alto custo, dependência de equipamentos e pessoal capacitado, o que dificultou a realização de testagem em massa, como recomendado pela OMS para controlar a propagação do vírus.⁶⁴

Nesse cenário, a aplicação de métodos eletroquímicos para detecção do vírus demonstrou ser uma alternativa interessante, sendo reportados em literatura diferentes tipos de biossensores eletroquímicos, tais como imunossensores, sensores de DNA, entre outros. A revisão mais recente sobre o assunto, foi realizada em 2023 por Tessaro *et al.*⁶⁴ que escreveram sobre o desenvolvimento de biossensores colorimétricos para a detecção de SARS-CoV-2. Os pesquisadores ressaltaram que esses aparatos têm como vantagens serem sensíveis, simples, rápidos, de baixo custo, portáteis e possuem potencial miniaturização quando comparados às técnicas ELISA e PCR. Nesse estudo, foram descritos o tipo de nanomaterial, material de reconhecimento biológico e dispositivos desenvolvidos para diagnósticos, sendo as nanopartículas de ouro (Au-Nps), o material mais empregado. Ainda, a associação de biossensores colorimétricos com técnicas de biologia molecular possibilitaram o aumento da sensibilidade e especificidade para o RNA do vírus e alta especificidade em dispositivos de diagnósticos POC (do inglês *Point of Care*), sendo estes, uma alternativa mais rápida e barata. A relevância dos dispositivos POC também foi relatada por Mattioli *et al.*⁶¹ que reuniram informações sobre os pontos fortes e limitações das técnicas mais utilizadas para o diagnóstico de COVID-19. Além disso, identificaram aspectos que impediram a testagem em massa em muitos países e propuseram estratégias para ações futuras, principalmente, atreladas à ciência de materiais e Química.

Ainda nesse contexto, o artigo de Aquino *et al.*⁶² abordou o uso de imunossensores e genossensores projetados com diferentes nanomateriais para o diagnóstico do SARS-CoV-2 e outros Coronavírus. Foram reportados 23 nanobiossensores adequados para a detecção do vírus em amostras clínicas, sendo os materiais mais empregados em sua fabricação: ouro, prata, grafeno, nanofio de In₂O₃, nanopartículas de óxido de ferro, *quantum dots* e nanofibras de carbono. Adicionalmente, destacaram que a imobilização de moléculas de biorreconhecimento na superfície desses nanomateriais permitiu a detecção seletiva do vírus por sistemas de transdutores ópticos ou eletroquímicos.

Contudo, embora o uso dos nanossensores seja promissor para o diagnóstico do Coronavírus, mais ensaios precisam ser realizados de forma adequada, rigorosa e com uma população experimental maior.

Conforme apontado nos dois estudos supracitados, as nanopartículas de ouro são um dos materiais mais utilizados para confecção dos dispositivos de detecção (AuNPs-Biosensor) para SARS-CoV-2, visto que essas podem melhorar a condutividade elétrica e aumentar a área superficial, promovendo características interessantes para a aplicabilidade dos eletrodos em biossensoriamento.⁶³ No Brasil, dentre os 19 artigos encontrados sobre o assunto⁶¹⁻⁷⁹, 9 empregaram este material^{63,65-72}, em diferentes formas e estratégias, na confecção dos detectores.

O primeiro estudo brasileiro de AuNPs-Biosensor para detecção do novo Coronavírus foi reportado em 2021 por Ferreira *et al.*⁶⁵, que desenvolveram um dispositivo colorimétrico, de baixo custo (15 centavos de dólar), para testes rápidos (resposta em 5 minutos), utilizando cotonetes modificados com ACE2 e nanopartículas de ouro. A resposta colorimétrica resultante baseou-se na agregação das nanopartículas, que ocorre na presença do vírus SARS-CoV-2, podendo ser detectada a olho nu e cujos resultados quantitativos foram obtidos por meio de aplicativos disponíveis e de acesso gratuito, tais como Photometrix®, RGB ou CMYK. O dispositivo desenvolvido detectou cargas virais bem baixas, apresentando um limite de detecção da proteína S de SARS-CoV-2 de 0,154 pg mL⁻¹. Além disso, o desempenho do biossensor foi avaliado utilizando 100 amostras clínicas nasofaríngeas/orofaríngeas, alcançando sensibilidade, especificidade e exatidão de 96%, 84% e 90%, respectivamente.

Em 2022, são reportados mais 6 trabalhos.⁶⁶⁻⁷¹ Nos três primeiros artigos⁶⁶⁻⁶⁸ relatados a seguir, os autores utilizaram a técnica de Espectroscopia de Impedância Eletroquímica (EIE) para avaliação do comportamento eletroquímico do AuNPs-Biosensor. HRYNIEWICZ *et al.*⁶⁶ realizaram um estudo comparativo entre duas morfologias diferentes de polímeros condutores para o desenvolvimento de um biossensor impedimétrico para detecção de anticorpos monoclonais da proteína N de SARS-CoV-2. Para isso, foram sintetizados biossensores à base de polipirrol (PPy) em eletrodo de malha de aço inoxidável, nas morfologias globular e nanotubular (NT), com AuNPs, com uma monocamada automontada de ácido 3-mercaptopropiônico e a proteína N. Os resultados demonstraram uma resposta linear para diferentes concentrações de anticorpos, boa sensibilidade e limite de quantificação de 7,442 ng mL⁻¹ e 0,4 ng mL⁻¹ nas morfologias globular e nanotubular, respectivamente. Outro ponto positivo foi que o biossensor PPy-NTs apresentou a capacidade de diferenciar amostras clínicas positivas e negativas para COVID-19. Por conseguinte, Castro *et al.*⁶⁷ criaram um biossensor que “imita” o reconhecimento molecular do anticorpo proteico anti-SARS-CoV-2 pelo sítio de ligação da proteína S. Para isto, os autores sintetizaram uma sequência peptídica

específica para criar um biossensor modular *label-free*, tendo como base um eletrodo de carbono vítreo e AuNPs. Esse peptídeo mostrou vantagens frente a proteína S, como resistência à desnaturação, maior estabilidade para armazenamento e alta sensibilidade nos testes eletroquímicos. Em seguida, com o auxílio da ferramenta “*Machine Learning*”, o método desenvolvido foi aplicado para a triagem de COVID-19 em 39 amostras biológicas de pacientes saudáveis e infectados e apresentou 100% de exatidão. Paralelamente, Brazaca *et al.*⁶⁸ desenvolveram um imunossensor de baixo custo (< US\$ 0,03 por dispositivo), do tipo eletrodo de carbono impresso em tela, modificado com AuNPs para ser utilizado na detecção rápida e sensível da proteína S de SARS-CoV e SARS-CoV-2 por EIE. Para isso, os anticorpos da proteína S foram imobilizados covalentemente nos grupamentos carboxílicos (-COOH) em monocamadas automontadas de ácido mercaptoacético (HSCH₂CO₂H) ligado às AuNPs. O sensor apresentou alto desempenho em termos de seletividade, sensibilidade e limite de detecção (3,16 pmol L⁻¹), permitindo a determinação direta das proteínas em amostras de saliva enriquecida. Além disso, a análise completa pôde ser realizada em aproximadamente 35 minutos, com um protocolo simples e pequenos volumes de amostra (10 µL).

Em conformidade, Silva *et al.*⁶³ e Da Silva *et al.*⁶⁹ utilizaram a funcionalização de dispositivos com anticorpos da proteína S. O primeiro grupo desenvolveu um sensor eletroquímico não enzimático, de baixo custo, descartável, impresso em 3D, fabricado em ácido polilático [(C₃H₄O₂)_n] e grafeno e modificado com AuNPs. O dispositivo foi desenvolvido para detectar o cDNA de SARS-CoV-2 e a creatinina, que é um potencial biomarcador para COVID-19. O método desenvolvido foi testado em amostras de saliva sintética e soro humano, sendo capaz de detectar o cDNA do vírus com limite de detecção de 0,30 µmol L⁻¹, sensibilidade 0,583 µA µmol⁻¹ L e recuperação na faixa de 95 a 105%. Os resultados obtidos foram reproduzíveis atestando a potencialidade das plataformas de impressão 3D para a produção de biossensores. Caminhando na mesma direção, o segundo grupo reportou o desenvolvimento de um imunossensor de baixo custo para detecção de SARS-CoV-2, em aproximadamente 30 minutos, utilizando a técnica de Dispersão de Luz Dinâmica (DLS, do inglês *Dynamic Light Scattering*). O imunossensor foi fabricado com AuNPs de 50 nm e funcionalizadas com anticorpos contra a proteína S do vírus. Os autores relataram que a bioconjugação afetou tanto a cor quanto o tamanho das partículas de ouro, permitindo assim, ensaios colorimétricos ou de tamanho, através da DLS. Diferentemente, nos ensaios com o vírus Influenza, não houve alteração do tamanho das AuNPs, confirmando a seletividade do dispositivo em relação ao SARS-CoV-2.

O emprego de DLS para detecção da proteína S, também foi aplicado por Ligiero *et al.*⁷⁰, que propuseram um biossensor à base de nanopartículas de ouro esféricas bioconjugadas com anticorpos policlonais. A resposta do

dispositivo foi avaliada pelo monitoramento do incremento no diâmetro hidrodinâmico (DDH) causado pela interação antígeno/anticorpo, na qual a proteína S de SARS-CoV-2 pôde ser detectada, em aproximadamente 5 minutos. Eles verificaram que quanto maior for a nanopartícula, maior será o DDH na presença da proteína S. O biosensor desenvolvido apresentou alta estabilidade por 90 dias a 4 °C, reprodutibilidade para diferentes concentrações de antígenos e potencial para ser aplicado como um imunoenensaio rápido e sensível para detecção do vírus SARS-CoV-2, em amostras clínicas.

Ademais, dois trabalhos mais recentes ainda nesse viés foram os de Negahdary *et al.*⁷¹ e Braz *et al.*⁷² No primeiro estudo, foi proposto um sistema composto por AuNPs conjugadas com aptâmetro (moléculas de RNA ou DNA, de fitas simples, que se ligam a uma vasta gama de ligantes com elevada especificidade e afinidade), eletrodo de carbono vítreo modificado com óxido de grafeno reduzido e nanoestrutura do coral *Acropora*. O sensor foi utilizado para detecção sensível da proteína de choque térmico de 70 kDa (HSP70), que serve como um biomarcador funcional no diagnóstico/prognóstico de COVID-19. O dispositivo projetado detectou a HSP70 na faixa linear, de 5 pg mL⁻¹ a 75 ng mL⁻¹, com limite de detecção de 2 pg mL⁻¹. Além disso, o aptasensor demonstrou estabilidade por 3 semanas e foi aplicado em 40 amostras reais de plasma de pacientes com COVID-19, apresentando sensibilidade e especificidade de 90% e 85%, respectivamente, quando comparado à técnica de RT-PCR. Adicionalmente, Braz *et al.*⁷² desenvolveram um imunossensor eletroquímico utilizando um eletrodo de carbono serigrafado modificado com peptídeos ligados a AuNPs, empregando a voltametria de pulso diferencial como técnica de detecção. O imunossensor foi utilizado para detectar anticorpos Anti-S de SARS-CoV-2 em amostras de soro humano, diferenciando corretamente respostas positivas e negativas com 95% de confiança.

O grafeno também foi um dos materiais de grande destaque nas pesquisas com biossensores. Martins *et al.*⁷³ e Garrote *et al.*⁷⁴ utilizaram este material para o desenvolvimento de dispositivos capazes de detectar anticorpos e as proteínas S e N, de SARS-CoV-2, respectivamente. O primeiro grupo projetou um imunossensor através da fixação de material biológico em um eletrodo de carbono serigrafado modificado com *quantum dots* de grafeno eletrodepositados. As curvas analíticas foram realizadas em solução tampão e soro humano enriquecido com os anticorpos anti-S, o que mostrou um leve efeito de matriz. A seletividade do sensor proposto foi testada contra anticorpos de febre amarela, que não apresentaram interação com a camada seletiva na superfície do eletrodo. Por fim, nos testes com amostras de soro sanguíneo, 87,5% das respostas forneceram resultados adequados, com capacidade de distinguir resultados positivos ou negativos para SARS-CoV-2. Por conseguinte, o segundo grupo⁷⁴ estudou um biossensor eletroquímico, capacitivo e *label-free* utilizando grafeno como transdutor quântico.

A teoria da taxa quântica foi aplicada para o diagnóstico de COVID-19, na detecção das proteínas virais S e N, em amostras clínicas nasofaríngeas/orofaríngeas, de 13 pessoas saudáveis e 15 pacientes que sofreram infecção pelo vírus. O dispositivo foi capaz de diferenciar as amostras de vírus positivas e negativas, com especificidade e sensibilidade de 77% e 80%, respectivamente, sendo os dados obtidos semelhantes aos resultados por RT-PCR, em exatidão e sensibilidade. Sob a mesma ótica, Stefano *et al.*⁷⁵ aplicaram uma metodologia para a produção de um filamento condutor contendo grafite dentro da matriz de ácido polilático com auxílio da tecnologia da impressão 3D, a fim de obter um biossensor sem a necessidade de ativação da superfície polimérica. O dispositivo detectou com sucesso a proteína S de SARS-CoV-2, em níveis traço (0,10 µg mL⁻¹), com intervalo linear de 5,0 a 75 nmol L⁻¹, limite de detecção de 1,36 nmol L⁻¹ e sensibilidade de 0,17 µA nmol L⁻¹. Os autores relataram que o filamento produzido é promissor e pode ser uma alternativa para a produção de diferentes biossensores eletroquímicos e outros tipos de dispositivos condutores por impressão 3D.

Direcionando o foco para nanopartículas esféricas de Ni²⁺, Huerdo *et al.*⁷⁶ desenvolveram um imunoenensaio com esferas magnéticas cromogênicas, utilizadas para imobilizar a proteína N de SARS-CoV-2. No preparo, as esferas foram lavadas e incubadas com IgG-HPR e imersas em uma solução contendo um substrato cromogênico HPR. O método foi validado por dois laboratórios independentes e o desempenho para detectar a soroconversão do SARS-CoV-2 demandou o mesmo tempo que os imunoenaios ELISA e Luminex, mas com a vantagem de utilizar menos insumos, instrumentação, tempo e volume de amostra. Outro ponto positivo foi a resposta do teste poder ser lida visualmente, sem perder a exatidão, uma vez que amostras positivas apresentaram coloração azul.

A aplicação de outros metais na confecção de biossensores foi proposta por Cancino-Bernardi *et al.*⁷⁷ e Blasques *et al.*⁷⁸. Os primeiros pesquisadores elaboraram um biossensor para detecção de SARS-CoV-2, baseado no bioreconhecimento da proteína S com a enzima ACE2. Para isso, foram imobilizadas membranas celulares que superexpressam os receptores ACE2, em um eletrodo de óxido de estanho e índio e utilizou-se a espectroscopia de impedância eletroquímica (EIS) para avaliação do desempenho do dispositivo. Os resultados indicaram que o produto foi capaz de diferenciar a proteína S de SARS-CoV-2, da proteína NS1 da dengue e zika vírus, demonstrando dessa forma, seu potencial de aplicação como uma ferramenta de baixo custo, precisa e acessível no cenário de pandemia e pós-pandemia. Já, Blasques *et al.*⁷⁸ projetaram dispositivos construídos em eletrodos de filmes finos de platina sobre poli (tereftalato de etileno) para o monitoramento de biomarcadores da COVID-19, a partir da detecção de L-cisteína e da proteína S de SARS-CoV-2. O eletrodo foi aplicado com a tecnologia de impressão 3D, a fim de gerar um dispositivo portátil, de fácil análise e que requer baixo volume de amostra. A

técnica de cronoamperimetria foi utilizada para determinar a L-cisteína, enquanto a Voltametria de Onda Quadrada (SWV, do inglês *Square Wave Voltammetry*) e a EIS foram aplicadas para determinação da proteína S. O imunossensor foi aplicado com sucesso para detecção de SARS-CoV-2 em amostras de saliva enriquecidas, demonstrando seu potencial como uma plataforma alternativa.

Por fim, Zank *et al.*⁷⁹ propuseram o uso da carragenina, extraída da alga marinha *Gigartina skottsbergii*, como uma sonda capaz de se ligar ao vírus SARS-CoV-2. O grupo relatou que os resultados indicaram que a extração da carragenina através das algas possui um espectro semelhante à carragenina comercial, alcançando uma taxa de ligação ao SARS-CoV-2, de 8,3%, apresentando dessa forma, potencial para aplicação na detecção do Coronavírus.

Em resumo, os biossensores para detecção de SARS-CoV-2 apresentados nesse item são uma ferramenta promissora no imunodiagnóstico da doença, com potencial de contribuir para estudos adicionais que visem detecções rápidas, eficientes e confiáveis, possibilitando sua utilização em postos de atendimento para testagem em massa.

4.2. Medidas para o controle da disseminação do Coronavírus

Além do desenvolvimento de dispositivos diagnósticos para detecção de SARS-CoV-2, outras tecnologias também foram pesquisadas com o intuito de serem utilizadas como medidas para controle da disseminação do vírus.

A principal forma de transmissão do SARS-CoV-2 ocorre por meio de gotículas do nariz e boca que são expelidas por tosse ou espirro e, subsequentemente, inaladas por um indivíduo suscetível. Dessa forma, a OMS recomendou a adoção de medidas de distanciamento social, assim como, o uso de máscaras cirúrgicas descartáveis, que foi tido como um método de barreira de forma a reter a passagem desse vírus, que apresenta dimensão micrométrica ($\approx 1,4 \mu\text{m}$).⁸⁰

As máscaras comerciais (máscaras cirúrgicas, N95 e equivalentes) foram fundamentais para lidar com a pandemia de COVID-19. No entanto, estas são designadas de uso único, descartáveis e o material filtrante é de polipropileno, um termoplástico que leva décadas para se decompor na atmosfera e, portanto, se descartadas incorretamente, representam um risco à saúde pública e ao meio ambiente. Frente a isso, como alternativa, Pal *et al.*⁸⁰ estudaram a confecção de máscaras de grafeno Anti-COVID-19, esterilizáveis pela luz solar, reutilizáveis e super hidrofóbicas. Para isso, o material foi produzido a partir da deposição de folhas ultrafinas de grafeno em estado superhidrofóbico sobre a máscara cirúrgica comercial. Contudo, a fim de viabilizar a comercialização do produto, estudos aprofundados são necessários, haja visto que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) alerta que o potencial das pessoas para inalar partículas de grafeno das máscaras e os riscos relacionados à saúde ainda não são conhecidos.⁸¹ Ainda nessa direção, Assis *et al.*⁸² sintetizaram um material altamente virucida a ser utilizado como filtro

em máscaras faciais reutilizáveis com reservatório para filtro. O produto consistiu em nanopartículas de prata em sílica imobilizadas na matriz polimérica Etil Vinil Acetato (EVA-SiO₂-Ag). Os dados dos testes de eficiência biocida em amostras do material produzido exibiram alta atividade bactericida contra *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*, assim como, contra o vírus SARS-CoV-2. Tal efeito foi justificado porque a sílica (SiO₂), material semicondutor, interage com o oxigênio (O₂) do ar e com a molécula de água, também presente no ambiente, em forma de vapor d'água, levando à formação dos radicais hidroxila (OH•), e hidroperóxido (O₂H•), que degradam a superfície do vírus ou da bactéria por oxidação, “queimam” a membrana protetora e inativam o microrganismo.

Também utilizando nanopartículas de prata, Da Silva *et al.*⁸³ desenvolveram um material auto desinfectante podendo ser aplicado para a fabricação de móveis e equipamentos hospitalares, a fim de evitar vias secundárias de contágio da COVID-19. Nesta contribuição, nanocompósitos de PVC com nanopartículas de prata (AgNPs), que apresentam propriedades antimicrobianas já descritas na literatura, foram preparadas no estado fundido. Foi verificado que a adição de 0,1 a 0,5% em peso de AgNPs reduziu significativamente o módulo de Young (expressa a rigidez do material) e a resistência à tração do PVC, justificados pelo surgimento de defeitos microestruturais nos nanocompósitos de PVC/AgNP; contudo, o impacto força não mudou significativamente. Além disso, quando o teor de AgNP é de pelo menos 0,3% em peso, o material resultante apresentou atividade virucida contra SARS-CoV-2 no período de 48 horas.

Ainda neste contexto, Da Rocha e Ferreira⁸⁴ em seu trabalho de revisão sobre as contribuições da Química para economia de baixo contato relacionadas à COVID-19 destacaram alguns polímeros que foram utilizados em equipamentos de proteção durante este período. Dentre os materiais utilizados para a produção de protetores faciais e placas separadoras de ambientes, os autores destacaram o polietileno tereftalato glicol e o copolímero termoplástico similar ao polietileno tereftalato, que possuem alta transparência e resistência. Ademais, é importante frisar que tais equipamentos foram primordiais para proteção individual de profissionais da saúde e demais serviços essenciais durante a pandemia.

Além das gotículas por nariz e boca, a disseminação da COVID-19 também pode ocorrer pelo contato direto com uma pessoa infectada (em um aperto de mãos, por exemplo) ou pelo contato com objetos e superfícies contaminados, se as mãos que participaram do toque forem levadas à boca, nariz ou olhos. Nesse caso, a higienização individual e/ou a desinfecção de ambientes foram intensamente recomendadas como prática importante de controle e prevenção da COVID-19.

O principal produto químico aplicado à higienização de mãos foi o álcool 70% por conta da alta eficiência na eliminação do vírus e facilidade de aplicação.⁸⁴ Uma das

explicações viáveis para o modo de atuação dos álcoois sobre os vírus pode estar relacionada à desnaturação das proteínas que os compõem, com destaque para atuação sobre vírus envelopados, como o SARS-CoV-2. Outra justificativa relaciona-se à desestruturação da membrana do vírus, impossibilitando seu RNA de ser replicado na célula hospedeira.⁸⁵ Tais interações químicas, envolvidas em ambos os processos, são detalhadas pelo autor Lima *et al.*⁸⁵ que também relatam sobre outros sanitizantes recomendados pela ANVISA para o combate ao Coronavírus.

Além do álcool 70%, o álcool em gel também foi muito utilizado para higienização das mãos e superfícies, em razão de sua acessibilidade e segurança de manipulação. Devido ao alto uso do álcool gel, houve escassez deste produto durante a pandemia, gerando falta dos principais gelificantes comumente utilizados. Dessa forma, os antissépticos líquidos foram uma ótima alternativa. Diante disso, a OMS recomendou a produção de formulações a base de etanol 80% (v/v) ou de isopropanol 75% (v/v) glicerinados e muitas agências reguladoras flexibilizaram as normas de fabricação e distribuição dessas formulações alcóolicas. Esses registros, entre outros, estão contidos no compêndio informativo sob o ponto de vista químico das soluções alcóolicas empregadas na prevenção à COVID-19 realizado pelos autores Sequinel *et al.*⁸⁶

5. Meio Ambiente

5.1. Os efeitos da pandemia de COVID-19 no meio ambiente

A pandemia de COVID-19 acarretou em uma sobrecarga dos corpos hídricos devido à grande utilização e produção, com consequente aumento no lançamento de esgoto doméstico, de desinfetantes, antibacterianos, fármacos, entre outros. Com isso, o desenvolvimento de pesquisas, a fim de verificar a qualidade da água se fez essencial, uma vez que, os sistemas de tratamento não são capazes de remover completamente alguns contaminantes e, principalmente, no caso dos medicamentos, sua presença em corpos d'água é preocupante devido à alta toxicidade, tanto para organismos aquáticos quanto para humanos.^{87,88} No Brasil, a hidroxicloroquina (HC) fez parte do *kit* de tratamento precoce junto com a ivermectina e azitromicina. Estudos recentes demonstraram que a HC está presente nos ecossistemas aquáticos do país, confirmando sua alta persistência e bioacumulação na vegetação e nas águas subterrâneas.^{87,88} Dessa forma, o monitoramento e remoção dessas drogas se torna crucial, especialmente por meio de tecnologias avançadas.

Neste cenário, Januário *et al.*⁸⁷ aplicaram um novo material adsorvente sintetizado através da combinação de carvão ativado de coco Babaçu e óxido de grafeno, visando o tratamento de água contaminada com cloroquina e dipirona. O estudo de adsorção foi avaliado em batelada,

sendo o equilíbrio do processo de adsorção alcançado em 18 e 12 horas para cloroquina e dipirona, respectivamente. Os parâmetros termodinâmicos indicaram um processo endotérmico, com capacidade máxima de adsorção, em 318K, de 37,65 mg g⁻¹ para cloroquina e de 62,43 mg g⁻¹ para dipirona. Os resultados para recuperação dos analitos foram satisfatórios, tendo sido de 90% quando avaliados separadamente e de 81,90% na mistura sintética, sendo a queda justificada pelo efeito sinérgico dos compostos.

Na mesma direção, Carvalho *et al.*⁸⁹ e Araújo *et al.*⁸⁸ desenvolveram dispositivos eletroquímicos para monitoramento de HC. No caso do primeiro grupo, o aparato contava com um eletrodo com filamento condutivo, contendo preto de carbono e ácido polilático e foi associado à técnica voltametria de onda quadrada (SWV, do inglês *Square Wave Voltammetry*) para determinação rápida e sensível do analito. O dispositivo proposto demonstrou uma resposta linear (0,4 – 7,5 μmol L⁻¹) para detecção de HC, com limite de detecção de 0,04 μmol L⁻¹ e precisão de 2,4% (n=10). O método desenvolvido foi aplicado em amostras farmacêuticas e de água. Valores de recuperação na faixa de 99 a 112% foram obtidos para as amostras de água de torneira e, os valores obtidos para concentração do fármaco em comprimidos comerciais, medidos pela técnica de espectroscopia no ultravioleta e visível foram concordantes com 95% de confiança. Por sua vez, o sensor desenvolvido por Araújo *et al.*⁸⁸ foi feito de cortiça/grafite para detecção e quantificação de HC em água de rio por Voltametria de Pulso Diferencial (DPV, do inglês *Differential Pulse Voltammetry*). Em seus experimentos, a decomposição da HC e a remoção da matéria orgânica foram monitoradas por DPV com sensor de demanda química de oxigênio. Além disso, uma amostra de água de rio poluída com HC foi tratada eletroquimicamente com um eletrodo de diamante dopado com boro (BDD), aplicando diferentes densidade de corrente. Os resultados demonstraram que o sensor proposto exibiu boa resposta na quantificação do analito, com limite de detecção e quantificação de 1,46 mg L⁻¹ e 4,42 mg L⁻¹, respectivamente, e que o eletrodo BDD removeu eficientemente a HC de uma amostra de água de rio por oxidação eletroquímica em todas as densidades de corrente aplicadas.

Por conseguinte, Januário *et al.*⁹⁰ desenvolveram um método para adsorção da cloroquina pela casca da soja preta, *in natura*, principal resíduo agrícola da indústria processadora de soja. Os autores observaram que o pH não afetou significativamente a adsorção da cloroquina, indicando que as interações e ligações de hidrogênio foram os principais mecanismos do processo de adsorção. Além disso, a capacidade máxima de adsorção foi de 75,06 ± 2,24 mg g⁻¹, com tempo de contato de 244 minutos a 288K. Adicionalmente, a fim de verificar a aplicabilidade do biossorvente em questão, a adsorção dos corantes laranja Safranina e triclosan, também foi avaliada. Os resultados demonstraram uma recuperação, na mistura sintética, de 90,81 ± 0,80%, 66,79 ± 1,12% e 70,62 ± 0,67 para laranja

Safranina, triclosan e cloroquina, respectivamente. Sendo assim, diante da remoção satisfatória, os autores indicaram que o biossorbente proposto é promissor, acessível, ecologicamente correto e que possui potencial aplicabilidade no tratamento alternativo de água contaminada.

Por fim, Sanchez-Neto *et al.*⁹¹ estudaram os mecanismos e a cinética de degradação em meio aquoso, induzida por processo oxidativo avançado através do radical hidroxila ($\text{OH}\cdot$), da nitazoxanida e HC. Os resultados mostraram que a desacetilação (retirada do grupamento acetila $-\text{COCH}_3$) da nitazoxanida com formação de tizoxanida é cineticamente favorável e para a HC, o meio mais indicado para efetuar sua degradação é através da adição do radical ($\text{OH}\cdot$) no anel aromático de sua estrutura. Em ambos os casos, o tempo de meia vida dos produtos gerados, encontrou-se na faixa de 12 a 138 dias. Além disso, a toxicidade também foi calculada para estas substâncias, sendo a tizoxanida mais tóxica que a nitazoxanida, enquanto, o principal produto de degradação da HC foi menos tóxico que seu precursor.

Os métodos desenvolvidos se mostraram possibilidades atraentes para monitorar e/ou tratar amostras de água contaminadas com os fármacos em questão. Ademais, destaca-se o processo de adsorção e tratamentos eletroquímicos como técnicas promissoras para remoção de contaminantes orgânicos da água, em razão de sua alta eficiência, simplicidade e viabilidade ecológica.⁸⁷

6. Educação

6.1. Estratégias educacionais para o Ensino de Química no período da pandemia de COVID-19

Os sistemas de ensino ao redor do mundo enfrentaram desafios devido à pandemia, com cerca de 1,4 bilhão de estudantes fora das escolas em mais de 156 países, de acordo com um relatório do Banco Mundial.^{92,93} Para lidar com essa situação, muitos países, incluindo o Brasil, adotaram a Educação a Distância (EAD) como forma de ensino remoto para mitigar os impactos da pandemia na rotina escolar.⁹³ No Brasil, uma portaria do Ministério da Educação, em 17 de março de 2020, autorizou a substituição das aulas presenciais por aulas em meios digitais em toda rede federal de ensino, Universidades e faculdades particulares. Além disso, a portaria permitiu que as redes municipais e estaduais de ensino implementassem o trabalho remoto, uma modalidade já utilizada em muitas escolas particulares.⁵

A utilização das Tecnologias de Informação e Comunicação (TICs), especialmente na docência, foi de fundamental importância para a continuidade de processos de ensino-aprendizagem, frente ao cenário pandêmico. Neste caso, os autores Souza *et al.*⁹⁴ listaram alguns recursos tecnológicos que podem ser utilizados para o Ensino de Química, tais como o uso dos programas *ChemSketch*, *BKChem* e *Avogadro*, que possibilitam desenhar moléculas e visualizá-las em representações tridimensionais, além de

outras funcionalidades. Apontaram ainda, alguns Ambientes Virtuais de Aprendizagem (AVAs), como o *Moodle*, o *e-Proinfo*, o *Schoology*, bem como canais do *Youtube* com conteúdos educativos de Química com recursos de vídeos e muito mais. O trabalho apresentou informações e ferramentas para auxiliar educadores na adaptação e aprimoramento de suas práticas de ensino durante e após a pandemia.

Com foco no Estado do Rio de Janeiro, Soares *et al.*⁹⁵ traçaram um “instantâneo” do panorama no Ensino de Química, física e biologia para o ensino médio durante a pandemia de COVID-19. Eles observaram que as condições tecnológicas e o retorno às atividades online foram mais favoráveis na rede privada de ensino, embora os educadores tenham relatado cansaço e esgotamento. Enquanto na rede federal de ensino, as aulas foram suspensas em 2020 como medida pedagógica política para mitigar as desigualdades entre os alunos, na rede estadual de ensino, as aulas não foram canceladas. Também, os autores destacaram a criação de 36 videoaulas por professores da rede estadual, transmitidas em uma emissora de televisão aberta e na TV ALERJ. No entanto, houve uma diminuição exponencial nas visualizações desses materiais, o que pode resultar na perda da qualidade da alfabetização científica dos alunos do ensino médio, além de conduzir a uma maior vulnerabilidade às *fake news* e às *fake sciences*, a uma pior formação como cidadãos e a um fraco senso crítico dos discentes.

A preocupação com as adaptações repentinas e necessárias para o Ensino de Química por meio de aulas síncronas e assíncronas durante a pandemia também foi apresentada por Leite.⁹⁶ O autor expôs suas dificuldades, estratégias e percepções como educador em Instituição de Ensino Superior atuante nesse período. Algumas de suas observações foram em relação ao desajuste do tempo, que era curto, para aplicar estratégias tecnológicas dentro do período da aula virtual. Outro ponto, foram alguns obstáculos para promover a participação, questionamento e discussão sobre os temas. Contudo, o autor acredita que com maior atenção a essas dificuldades, o uso de tecnologias digitais e aulas virtuais é proveitoso e devem ser considerados auxiliares no processo de ensino e aprendizagem, caminhando para um ensino híbrido.

A substituição de aulas presenciais tradicionais por atividade de aprendizado ativo (ALA, do inglês *Active Learning Activity*) foi vista de forma favorável entre um grupo de alunos descrito no trabalho de Belmont *et al.*⁹⁷ Os autores aplicaram ALA com o tema da cinética química, usando duas abordagens de classe invertida: a aprendizagem baseada em equipe (TBL, do inglês *Team-Based Learning*) e o *peer instruction* (PI) adaptadas ao ensino a distância para alunos de graduação de Química e cursos de engenharia. Posteriormente, foi feito um teste individual para avaliar o desempenho dos alunos e um questionário abordando suas percepções sobre a ALA. O diagnóstico foi de que as metodologias exploradas no EAD possibilitaram a compreensão do conteúdo e não mostraram diferenças

significativas no desempenho dos alunos. Da mesma forma, o modelo de classe invertida adaptada ao modo virtual também foi investigado por De Freitas *et al.*⁹⁸ Os autores exploraram a percepção de alunos que participaram desse modelo de ensino na aprendizagem de temas da disciplina de Química Geral para a graduação de uma Universidade Federal no Brasil. Com base em respostas do questionário aplicado, os resultados mostraram que a sala de aula invertida pode ser adaptada à realidade virtual, sendo favorecida de diversas formas pelo trabalho de tutoria.

Por fim, uma vez que, o emprego da cloroquina e da hidroxicloroquina foram aventados como medicamentos para a doença no início de 2020, Andrieghetto e Sebastiani^{99,100} realizaram uma revisão para reunir e compartilhar informações acerca da trajetória da quinina ao longo dos séculos, incluindo fatos históricos e atualizados acerca dos fármacos em questão. Ainda, em uma segunda publicação, os autores compartilharam as experiências da organização e execução de um projeto de iniciação científica envolvendo alunos de Ensino Médio com objetivo de apresentar as substâncias quinina, cloroquina e hidroxicloroquina como “objetos químicos” de investigação contextualizada, para explorar os conceitos de química heterocíclica e instigar o estudo da Química Orgânica por meio de um processo de (re)significação científica dos conteúdos e dos conceitos correlatos por esses estudantes.

6.2. Jogos educativos

Durante a pandemia de COVID-19, os jogos educativos surgiram como uma alternativa para promover o envolvimento ativo dos alunos. Esses jogos são considerados uma atividade que pode melhorar o desempenho dos estudantes, pois estimulam o engajamento, a motivação e a aprendizagem cooperativa. Além disso, os jogos contribuem para o aumento da socialização, o que é especialmente importante para adolescentes e jovens adultos, dado o período de isolamento causado pela pandemia.

De Souza e Kasseboehmer,¹⁰¹ desenvolveram um jogo chamado “O mistério da talidomida” utilizando a plataforma digital *Genially*, destinado a alunos do Ensino Médio. O jogo abordava conceitos de ligação química, pH, ácido/base e vidrarias de laboratório. Os participantes precisavam resolver quebra-cabeças relacionados a esses temas para obter uma senha e chegar ao final do jogo, onde um vídeo explicativo sobre a relação da má formação de bebês de grávidas que utilizaram talidomida era exibido. Os resultados mostraram que o jogo foi altamente útil para o aprendizado dos alunos, especialmente por apresentar uma abordagem inovadora no Ensino de Química. Outro jogo virtual foi o STR 120 – *Structural Theory Race*, um jogo de cartas multilíngue, gratuito e dinâmico, para computador e *smartphone* com conteúdo relacionado à estrutura de compostos orgânicos para alunos de graduação. O jogo consistia em 1 tabuleiro, 6 peões de jogadores, 1 dado e 120 cartões. Os jogadores avançavam no tabuleiro

respondendo às perguntas das cartas e o acerto das respostas permitia o avanço de determinado número de casas. O ganhador foi o primeiro jogador que percorreu toda a pista, que tinha um total de 33 espaços.¹⁰²

Outra proposta interativa foi o jogo *Interactions 500*, que foi gratuito, multilíngue e híbrido, apresentado em tabuleiro físico e aplicativo para celular. O jogo teve como objetivo revisar conceitos relativos às forças intermoleculares, proposto para estudantes de graduação. Este consistiu na classificação entre “verdadeiro” e “falso” das afirmativas presentes nas cartas selecionadas, caminhando pelo tabuleiro até que o primeiro jogador atingiu o topo. O *Interactions 500* se mostrou uma ferramenta lúdica e uma alternativa para a revisão de conteúdo em um ambiente colaborativo.¹⁰³

Por fim, Marques Netto¹⁰⁴ propôs um jogo de tabuleiro para abordar periodicidade e reatividade de compostos inorgânicos. O jogo foi desenvolvido dentro da metodologia de classe invertida e consistiu em um tabuleiro com os principais grupos da Tabela Periódica, no qual cada grupo foi composto por 8 hexágonos, sendo o maior chamado de base. O hexágono base de cada grupo continha uma lista com 9 exercícios a serem resolvidos e os 8 hexágonos estavam conectados por uma linha tracejada, indicando o caminho a ser seguido pelos jogadores. Os autores relataram que embora não tenha havido diferença significativa nas notas dos alunos, sejam os que participaram ou não, os jogos são uma alternativa que pode impactar positivamente no aprendizado.

6.3. Propostas de experimentos para o ensino remoto

As aulas práticas em laboratório são um desafio para muitas escolas, especialmente as da rede pública, devido à falta de equipamentos, vidrarias, reagentes e questões de segurança, incluindo o descarte adequado de resíduos. Durante a pandemia, devido às medidas de distanciamento social, isso tornou-se mais evidente. Assim, propostas de experimentos a serem realizados em casa foram uma solução. Entretanto, é importante destacar os riscos associados a tais atividades experimentais, uma vez que a falta de supervisão e infraestrutura adequadas pode levar a situações potencialmente perigosas, como vazamentos de substâncias químicas tóxicas, exposição a vapores nocivos, queimaduras ou outros acidentes. Portanto, é fundamental que as práticas sejam de baixa complexidade, que utilizem materiais de fácil acesso e baixo custo, que envolvam atividades cotidianas da vida humana e que sejam especificados e/ou fornecidos os equipamentos de segurança individuais (EPIs) necessários para a realização dos experimentos de forma eficiente e segura, tais como proposto pelos autores relatados a seguir.

Monte *et al.*¹⁰⁵ propuseram um experimento de forma remota para o ensino de estereoquímica. Para tal, foi preparado um vídeo com instruções aos alunos sobre como executar a atividade em casa, com o material: 2 copos, 1 colher, açúcar, água, elástico, tela do computador como

fonte de polarização leve, celular como fonte de luz, e polarizador (de relógio ou calculadora). Este experimento possibilitou que os estudantes observassem com sucesso a diferença na luz que atravessa o copo de água quando este está com solução contendo açúcar.

Nessa mesma direção, Toma¹⁰⁶ elaborou um *kit* que possibilitou a realização de diversos experimentos, utilizando materiais em microescala dentre os quais: canudo de refrigerante, seringa de insulina, microtubos, *ependorfs*, fita de pH, tiras de papel de filtro, imã, multímetro e alguns reagentes. Outro experimento proposto por Toma¹⁰⁷, foi o Pêndulo de Galileu, que utilizou uma haste superimã em miniatura como elemento oscilante (custando menos de 25 centavos de dólar), suspensa por uma linha de costura fixa, utilizando um batente de porta como suporte. O experimento englobou conceitos de Física e Química e possibilitou estudar movimentos de oscilação, cálculo da constante de aceleração da gravidade, estudo da interação de compostos inorgânicos e suas susceptibilidades magnéticas, sendo também adequado para demonstrar a natureza de substâncias paramagnéticas e diamagnéticas. O autor relatou que a metodologia foi aplicada com sucesso, em ambos os casos, tanto em classes regulares quanto no ensino remoto, na Universidade de São Paulo.

A pandemia de COVID-19 trouxe grandes desafios para o ensino, exigindo novas abordagens e didáticas para o lar e ensino remoto, com a finalidade de incentivar os discentes e melhorar as habilidades de educação científica. As alternativas propostas, aqui citadas, possibilitaram um processo de aprendizagem colaborativa, na qual o aluno pôde desenvolver habilidades de pensamento cooperativo e crítico enquanto aprendia a respeito de assuntos que podem ser considerados tediosos.

7. Conclusão

Muitos foram os esforços realizados no mundo todo, e em diversas áreas de conhecimento, em busca de alternativas terapêuticas inovadoras e eficazes, bem como em medicamentos e diagnósticos para o combate ao SARS-CoV-2. Ressalta-se a importância de prosseguir pesquisando e ampliando o conhecimento científico, uma vez que a Ciência foi essencial para a contenção do novo Coronavírus.

Da Ciência básica à Engenharia, fica evidente o papel da Química como Ciência central, pluridisciplinar e abrangente. A Química, no cenário pandêmico da COVID-19, contribuiu de forma significativa nas áreas de Saúde, Ciência & Tecnologia, Meio Ambiente e Educação através de sínteses, caracterizações, compreensão de conceitos, aplicação de materiais, análises físico-químicas, aplicação de técnicas analíticas, dentre muitos outros aspectos. Ainda, diversos trabalhos foram desenvolvidos com a finalidade de informar, discutir ou esclarecer conteúdos do Ensino de Química visando o combate à desinformação e à desmitificação de possíveis correlações errôneas disseminadas entre as pessoas.

Em suma, a Química desempenhou um papel crucial e multifacetado no enfrentamento da pandemia de Covid-19, demonstrando sua importância como uma Ciência essencial para a sociedade, tanto no desenvolvimento de soluções práticas quanto na educação e conscientização pública.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CASPES) – Código de financiamento 001.

Referências

1. Ministério da Saúde, Coronavírus. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus>>. Acesso em: 20 abril 2023.
2. Mathieu, E.; Ritchie, H.; Rodés-Guirao, L.; Appel, C.; Giattino, C.; Hasell, J.; Macdonald, B.; Dattani, S.; Beltekian, D.; Ortiz-Ospina, E.; Roser, M.; Our World in Data, Coronavirus Pandemic (COVID-19). Disponível em: <<https://ourworldindata.org/coronavirus>>. Acesso em: 12 abril 2023.
3. Ministério da Saúde, Painel Coronavírus. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br>>. Acesso em: 15 abril 2023.
4. Takahashi, J. A.; Barbosa, B. V. R.; Lima, M. T. N. S.; Cardoso, P. G.; Contigli, C.; Pimenta, L. P. S.; Antiviral fungal metabolites and some insights into their contribution to the current COVID-19 pandemic. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2021**, *46*, 116366. [Crossref] [PubMed]
5. Ministério da Educação, Portaria nº 343, de 17 de março de 2020. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-343-de-17-de-marco-de-2020-248564376>>. Acesso em: 12 abril de 2023.
6. Lima Neto, J. X.; Vieira, D. S.; de Andrade, J.; Fulco, U. L.; Exploring the Spike-hACE 2 Residue-Residue Interaction in Human Coronaviruses SARS-CoV-2, SARS-CoV, and HCoV-NL63. *Journal of Chemical Information and Modeling* **2022**, *62*, 2857. [Crossref] [PubMed]
7. De Andrade, J.; Gonçalves, P. F. B.; Netz, P. A.; Why Does the Novel Coronavirus Spike Protein Interact so Strongly with the Human ACE2? A Thermodynamic Answer. *ChemBioChem* **2021**, *22*, 865. [Crossref] [PubMed]
8. Hassan, S. S.; Ghosh, S.; Attrish, D.; Choudhury, P. P.; Aljabali, A. A. A.; Uhal, B. D.; Lundstrom, K.; Rezaei, N.; Uversky, V. N.; Seyran, M.; Pizzol, D.; Adadi, P.; Soares, A.; El-Aziz, T. M. A.; Kandimalla, R.; Tambuwala, M. M.; Azad, G. K.; Sherchan, S. P.; Baetas-da-Cruz, W.; Takayama, K.; Serrano-Aroca, Á.; Chauhan, G.; Palu, G.; Brufsky, A. M.; Possible Transmission Flow of SARS-CoV-2 Based on ACE2 Features. *Molecules* **2020**, *25*, 5906. [Crossref] [PubMed]
9. Freitas, F. C.; Ferreira, P. H. B.; Favaro, D. C.; de Oliveira, R. J.; Shedding Light on the Inhibitory Mechanisms of SARS-CoV-1/CoV-2 Spike Proteins by ACE2-Designed Peptides. *Journal of Chemical Information and Modeling* **2021**, *61*, 1226. [Crossref] [PubMed]

10. Guido, R. V. C.; Andricopulo, A. D.; Oliva, G.; Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. *Estudos Avançados* **2010**, *24*, 81. [[Crossref](#)]
11. Braga, T. C.; dos Santos, J. A.; de Castro, P. P.; Amarante, G. W.; Avanços recentes na síntese do Remdesivir, Molnupiravir (EIDD-2801) e Tenofovir: moléculas promissoras no tratamento da covid-19. *Química Nova* **2022**, *45*, 53. [[Crossref](#)]
12. Muratov, E. N.; Amaro, R.; Andrade, C. H.; Brown, N.; Ekins, S.; Fourches, D.; Isayev, O.; Kozakov, D.; Medina-Franco, J. L.; Merz, K. M.; Oprea, T. I.; Poroikov, V.; Schneider, G.; Todd, M. H.; Varnek, A.; Winkler, D. A.; Zakharov, A. V.; Cherkasov, A.; Tropsha, A.; A critical overview of computational approaches employed for COVID-19 drug discovery. *Chemical Society Reviews* **2021**, *50*, 9121. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
13. Villas-Boas, G. R.; Rescia, V. C.; Paes, M. M.; Lavorato, S. N.; Magalhães-Filho, M. F.; Cunha, M. S.; Simões, R. C.; de Lacerda, R. B.; de Freitas-Júnior, R. S.; Ramos, B. H. S.; Mapeli, A. M.; Henriques, M. S. T.; de Freitas, W. R.; Lopes, L. A. F.; Oliveira, L. G. R.; da Silva, J. G.; Silva-Filho, S. E.; da Silveira, A. P. S.; Leão, K. V.; Matos, M. M. S.; Fernandes, J. S.; Cuman, R. K. N.; Silva-Comar, F. M. S.; Comar, J. F.; Brasileiro, L. A.; dos Santos, J. N.; Oesterreich, S. A.; The New Coronavirus (SARS-CoV-2): A Comprehensive Review on Immunity and the Application of Bioinformatics and Molecular Modeling to the Discovery of Potential Anti-SARS-CoV-2 Agents. *Molecules* **2020**, *25*, 4086. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Sharma, P. P.; Bansal, M.; Sethi, A.; Poonam; Pena, L.; Goel, V. K.; Grishina, M.; Chaturvedi, S.; Kumar, D.; Rathi, B.; Computational methods directed towards drug repurposing for COVID-19: advantages and limitations. *RSC Advances* **2021**, *11*, 36181. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. De Almeida, S. M. V.; Soares, J. C. S.; dos Santos, K. L.; Alves, J. E. F.; Ribeiro, A. G.; Jacob, I. T. T.; Ferreira, C. J. S.; dos Santos, J. C.; de Oliveira, J. F.; de Carvalho Jr., L. B.; de Lima, M. C. A.; COVID-19 therapy: What weapons do we bring into battle? *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2020**, *28*, 115757. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Silva, L. R.; Santos-Júnior, P. F. S.; Brandão, J. A.; Anderson, L.; Bassi, Ê. J.; de Araújo-Júnior, J. X.; Cardoso, S. H.; da Silva-Júnior, E. F.; Druggable targets from coronaviruses for designing new antiviral drugs. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2020**, *28*, 115745. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Santana, M. V. S.; Silva-Júnior, F. P.; De novo design and bioactivity prediction of SARS-CoV-2 main protease inhibitors using recurrent neural network-based transfer learning. *BMC Chemistry* **2021**, *15*, 8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Liu, H.; Iketani, S.; Zask, A.; Khanizeman, N.; Bednarova, E.; Forouhar, F.; Fowler, B.; Hong, S. J.; Mohri, H.; Nair, M. S.; Huang, Y.; Tay, N. E. S.; Lee, S.; Karan, C.; Resnick, S. J.; Quinn, C.; Li, W.; Shion, H.; Xia, X.; Daniels, J. D.; Bartolo-Cruz, M.; Farina, M.; Rajbhandari, P.; Jurtschenko, C.; Lauber, M. A.; McDonald, T.; Stokes, M. E.; Hurst, B. L.; Rovis, T.; Chavez, A.; Ho, D. D.; Stockwell, B. R.; Development of optimized drug-like small molecule inhibitors of the SARS-CoV-2 3CL protease for treatment of COVID-19. *Nature Communications* **2022**, *13*, 1891. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Freire, M. C. L. C.; Noske, G. D.; Bitencourt, N. V.; Sanches, P. R. S.; Santos-Filho, N. A.; Gawriljuk, V. O.; de Souza, E. P.; Nogueira, V. H. R.; de Godoy, M. O.; Nakamura, A. M.; Fernandes, R. S.; Godoy, A. S.; Juliano, M. A.; Peres, B. M.; Barbosa, C. G.; Moraes, C. B.; Freitas Júnior, L. H. G.; Cilli, E. M.; Guido, R. V. C.; Oliva, G.; Non-Toxic Dimeric Peptides Derived from the Bothropstoxin-I Are Potent SARS-CoV-2 and Papain-like Protease Inhibitors. *Molecules* **2021**, *26*, 4896. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Mangiavacchi, F.; Botwina, P.; Menichetti, E.; Bagnoli, L.; Rosati, O.; Marini, F.; Fonseca, S. F.; Abenante, L.; Alves, D.; Dabrowska, A.; Kula-Pacurar, A.; Ortega-Alarcon, D.; Jimenez-Alesanco, A.; Ceballos-Laita, L.; Vega, S.; Rizzuti, B.; Abian, O.; Lenardão, E. J.; Velazquez-Campoy, A.; Pycr, K.; Sancineto, L.; Santi, C.; Seleno-Functionalization of Quercetin Improves the Non-Covalent Inhibition of M^{pro} and Its Antiviral Activity in Cells against SARS-CoV-2. *International Journal of Molecular Sciences* **2021**, *22*, 7048. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Nogara, P. A.; Omage, F. B.; Bolzan, G. R.; Delgado, C. P.; Aschner, M.; Orian, L.; Rocha, J. B. T.; *In silico* Studies on the Interaction between M^{pro} and PL^{pro} From SARS-CoV-2 and Ebselen, its Metabolites and Derivatives. *Molecular Informatics* **2021**, *40*, e2100028. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Noske, G. D.; Song, Y.; Fernandes, R. S.; Chalk, R.; Elmassoudi, H.; Koekemoer, L.; Owen, C. D.; El-Baba, T. J.; Robinson, C. V.; The COVID Moonshot Consortium, Oliva, G.; Godoy, A. S.; An in-solution snapshot of SARS-COV-2 main protease maturation process and inhibition. *Nature Communications* **2023**, *14*, 1545. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Kumar, S.; Sharma, P. P.; Shankar, U.; Kumar, D.; Joshi, S. K.; Pena, L.; Durvasula, R.; Kumar, A.; Kempaiah, P.; Poonam; Rathi, B.; Discovery of New Hydroxyethylamine Analogs against 3CL^{pro} Protein Target of SARS-CoV-2: Molecular Docking, Molecular Dynamics Simulation, and Structure-Activity Relationship Studies. *Journal of Chemical Information and Modeling* **2020**, *60*, 5754. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Barros, R. O.; Junior, F. L. C. C.; Pereira, W. S.; Oliveira, N. M. N.; Ramos, R. M.; Interaction of Drug Candidates with Various SARS-CoV-2 Receptors: An in Silico Study to Combat COVID-19. *Journal of Proteome Research* **2020**, *19*, 4567. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Silva, J. R. A.; Kruger, H. G.; Molfetta, F. A.; Drug repurposing and computational modeling for discovery of inhibitors of the main protease (M^{pro}) of SARS-CoV-2. *RSC Advances* **2021**, *11*, 23450. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Ramos, R. S.; Borges, R. S.; de Souza, J. S. N.; Araujo, I. F.; Chaves, M. H.; Santos, C. B. R.; Identification of Potential Antiviral Inhibitors from Hydroxychloroquine and 1,2,4,5-Tetraoxanes Analogues and Investigation of the Mechanism of Action in SARS-CoV-2. *International Journal of Molecular Sciences* **2022**, *23*, 1781. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Nogara, P. A.; Omage, F. B.; Bolzan, G. R.; Delgado, C. P.; Orian, L.; Rocha, J. B. T.; Reactivity and binding mode of disulfiram, its metabolites, and derivatives in SARS-CoV-2 PL^{pro}: insights from computational chemistry studies. *Journal of Molecular Modeling* **2022**, *28*, 354. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

28. Alves, V. M.; Bobrowski, T.; Melo-Filho, C. C.; Korn, D.; Auerbach, S.; Schmitt, C.; Muratov, E. N.; Tropsha, A.; QSAR Modeling of SARS-CoV M^{pro} Inhibitors Identifies Sufugolix, Cenicriviroc, Proglumetacin, and other Drugs as Candidates for Repurposing against SARS-CoV-2. *Molecular Informatics* **2021**, *40*, e2000113. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Qayed, W. S.; Ferreira, R. S.; Silva, J. R. A.; In Silico Study towards Repositioning of FDA-Approved Drug Candidates for Anticoronaviral Therapy: Molecular Docking, Molecular Dynamics and Binding Free Energy Calculations. *Molecules* **2022**, *27*, 5988. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Delgado, C. P.; Rocha, J. B. T.; Orian, L.; Bortoli, M.; Nogara, P. A.; *In silico* studies of M^{pro} and PL^{pro} from SARS-CoV-2 and a new class of cephalosporin drugs containing 1,2,4-thiadiazole. *Structural Chemistry* **2022**, *33*, 2205. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Puhl, A. C.; Gomes, G. F.; Damasceno, S.; Fritch, E. J.; Levi, J. A.; Johnson, N. J.; Scholle, F.; Premkumar, L.; Hurst, B. L.; Lee-Montiel, F.; Veras, F. P.; Batah, S. S.; Fabro, A. T.; Moorman, N. J.; Yount, B. L.; Dickmander, R. J.; Baric, R. S.; Pearce, K. H.; Cunha, F. Q.; Alves-Filho, J. C.; Cunha, T. M.; Ekins, S.; Vandetanib Blocks the Cytokine Storm in SARS-CoV-2-Infected Mice. *ACS Omega* **2022**, *7*, 31935. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Morgon, N. H.; Grandini, G. S.; Yoguim, M. I.; Porto, C. M.; Santana, L. C.; Biswas, S.; de Souza, A. R.; Potential activity of Linezolid against SARS-CoV-2 using electronic and molecular docking study. *Journal of Molecular Modeling* **2021**, *27*, 222. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Costa, A. S.; Martins, J. P. A.; de Melo, E. B.; SMILES-based 2D-QSAR and similarity search for identification of potential new scaffolds for development of SARS-CoV-2 MPRO inhibitors. *Structural Chemistry* **2022**, *33*, 1691. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Cáceres, O. I. A.; Timóteo, F.; Santos, K. F. P.; Vasconcelos, R. R. P.; Martines, M. A. U.; Jorge, J.; Rashid, H.; Potential Drug Candidates in Clinical Trials for the Treatment of Covid-19: An Updated Overview. *Orbital: The Electronic Journal of Chemistry* **2021**, *13*, 350. [[Crossref](#)]
35. Assis, L. C.; de Castro, A. A.; de Jesus, J. P. A.; da Cunha, E. F. F.; Nepovimova, E.; Krejcar, O.; Kuca, K.; Ramalho, T. C.; La Porta, F. A.; Theoretical insights into the effect of halogenated substituent on the electronic structure and spectroscopic properties of the favipiravir tautomeric forms and its implications for the treatment of COVID-19. *RSC Advances* **2021**, *11*, 35228. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Cotrim, B. A.; Barros, J. C.; Development and patent synthesis of nirmatrelvir – the main component of the first oral drug against SARS-CoV-2 Paxlovid®. *Australian Journal of Chemistry* **2022**, *75*, 487. [[Crossref](#)]
37. Lima, N. M.; Andrade, T. J. A. S.; Acquah, K. S.; de Oliveira, M. A. L.; Gois, K. F.; Medeiros, L. C. M.; Phytochemicals as potential antiviral agents in SARS-CoV-2 therapy: an update. *Química Nova* **2021**, *44*, 667. [[Crossref](#)]
38. Antonio, A. S.; Wiedemann, L. S. M.; Veiga-Júnior, V. F.; Natural products' role against COVID-19. *RSC Advances* **2020**, *10*, 23379. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Gomes, P. W. P.; Martins, L.; Gomes, E.; Muribeca, A.; Pamplona, S.; Komesu, A.; Bichara, C.; Rai, M.; Silva, C.; Silva, M.; Antiviral Plants from Marajó Island, Brazilian Amazon: A Narrative Review. *Molecules* **2022**, *27*, 1542. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Fielding, B. C.; Bezerra Filho, C. S. M.; Ismail, N. S. M.; de Sousa, D. P.; Alkaloids: Therapeutic Potential against Human Coronaviruses. *Molecules* **2020**, *25*, 5496. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. De Oliveira, V. M.; Marinho, M. M.; Magalhães, E. P.; de Menezes, R. R. P. B.; Sampaio, T. L.; Martins, A. M. C.; dos Santos, H. S.; Marinho, E. S.; Molecular docking identification for the efficacy of natural limonoids against COVID-19 virus main protease. *Journal of the Indian Chemical Society* **2021**, *98*, 100157. [[Crossref](#)]
42. Da Rocha, M. N.; Alves, D. R.; Marinho, M. M.; de Moraes, S. M.; Marinho, E. S.; Virtual Screening of Citrus Flavonoid Tangeretin: A Promising Pharmacological Tool for the Treatment and Prevention of Zika fever and COVID-19. *Journal of Computational Biophysics and Chemistry* **2021**, *20*, 283. [[Crossref](#)]
43. Gomes, J. P. A.; Rocha, L. O.; Leal, C. E. Y.; Alencar Filho, E. B.; Virtual screening of molecular databases for potential inhibitors of the NSP16/NSP10 methyltransferase from SARS-CoV-2. *Journal of Molecular Structure* **2022**, *1261*, 132951. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Silva, R. C.; Freitas, H. F.; Campos, J. M.; Kimani, N. M.; Silva, C. H. T. P.; Borges, R. S.; Pita, S. S. R.; Santos, C. B. R.; Natural Products-Based Drug Design against SARS-CoV-2 Mpro 3CLpro. *International Journal of Molecular Sciences* **2021**, *22*, 11739. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. De Sa, E. R. A.; Costa, A. N.; Costa, R. K. M.; Souza, J. L.; Ramos, R. M.; Lima, F. C. A.; *In silico* study of the interactions of *Pilocarpus microphyllus* imidazolic alkaloids with the main protease (M^{pro}) of SARS-CoV-2. *Molecular Simulation* **2021**, *47*, 74. [[Crossref](#)]
46. Da Silva, J. K. R.; Figueiredo, P. L. B.; Byler, K. G.; Setzer, W. N.; Essential Oils as Antiviral Agents, Potential of Essential Oils to Treat SARS-CoV-2 Infection: An In-Silico Investigation. *International Journal of Molecular Sciences* **2020**, *21*, 3426. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Alves, D. R.; da Rocha, M. N.; de Sousa, D. S.; Oliveira, I. C. M.; Marinho, M. M.; de Moraes, S. M.; Marinho, E. S.; Virtual Screening of Natural Curcumins and Related Compounds Against SARS-CoV-2. *Journal of Computational Biophysics and Chemistry* **2021**, *20*, 53. [[Crossref](#)]
48. Charelli, L. E.; de Mattos, G. C.; Sousa-Batista, A. J.; Pinto, J. C.; Balbino, T. A.; Polymeric nanoparticles as therapeutic agents against coronavirus disease. *Journal of Nanoparticle Research* **2022**, *24*, 12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Martins, E. S.; Espindola, A.; Britos, T. N.; Chagas, C.; Barbosa, E.; Castro, C. E.; Fonseca, F. L. A.; Haddad, P. S.; Potential Use of DMSA-Containing Iron Oxide Nanoparticles as Magnetic Vehicles against the COVID-19 Disease. *ChemistrySelect* **2021**, *6*, 7931. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Schultz, J. V.; Tonel, M. Z.; Martins, M. O.; Fagan, S. B.; Graphene oxide and flavonoids as potential inhibitors of the spike protein of SARS-CoV-2 variants and interaction between ligands: a parallel study of molecular docking and DFT.

- Structural Chemistry* **2023**, *34*, 1857. [Crossref] [PubMed]
51. Formiga, F. R.; Leblanc, R.; Rebouças, J. S.; Farias, L. P.; de Oliveira, R. N.; Pena, L.; Ivermectin: an award-winning drug with expected antiviral activity against COVID-19. *Journal of Controlled Release* **2021**, *329*, 758. [Crossref] [PubMed]
 52. Rabiee, N.; Akhavan, O.; Fatahi, Y.; Ghadiri, A. M.; Kiani, M.; Makvandi, P.; Rabiee, M.; Nicknam, M. H.; Saeb, M. R.; Varma, R. S.; Ashrafzadeh, M.; Zare, E. N.; Sharifi, E.; Lima, E. C.; CaZnO-based nanoghosts for the detection of ssDNA, pCRISPR and recombinant SARS-CoV-2 spike antigen and targeted delivery of doxorubicin. *Chemosphere* **2022**, *306*, 135578. [Crossref] [PubMed]
 53. De Barros, A. O. S.; Pinto, S. R.; dos Reis, S. R. R.; Ricci-Júnior, E.; Alencar, L. M. R.; Bellei, N. C. J.; Janini, L. R. M.; Maricato, J. T.; Rosa, D. S.; Santos-Oliveira, R.; Polymeric nanoparticles and nanomicelles of hydroxychloroquine co-loaded with azithromycin potentiate anti-SARS-CoV-2 effect. *Journal of Nanostructure in Chemistry* **2023**, *13*, 263. [Crossref] [PubMed]
 54. Aghamohammadi, M.; Siropour, M.; Goncalves, A. S.; França, T. C. C.; LaPlante, S. R.; Shahdousti, P.; Modeling studies on the role of vitamins B1 (thiamin), B3 (nicotinamide), B6 (pyridoxamine), and caffeine as potential leads for the drug design against COVID-19. *Journal of Molecular Modeling* **2022**, *28*, 380. [Crossref] [PubMed]
 55. Rodrigues, J. S. M.; Rodrigues, A. M.; Souza, D. N.; de Novais, E. R. P.; Rodrigues, A. M.; de Oliveira, G. C. A.; Novais, A. L. F.; DFT calculations to investigate silver ions as a virucide from SARS-CoV-2. *Journal of Molecular Modeling* **2021**, *27*, 323. [Crossref] [PubMed]
 56. Vazquez-Rodriguez, S.; Ramírez-Contreras, D.; Noriega, L.; García-García, A.; Sánchez-Gaytán, B. L.; Melendez, F. J.; Castro, M. E.; de Azevedo Júnior, W. F.; González-Vergara, E.; Interaction of copper potential metallodrugs with TMPRSS2: A comparative study of docking tools and its implications on COVID-19. *Frontiers in Chemistry* **2023**, *11*, 1128859. [Crossref] [PubMed]
 57. Groß, R.; Loiola, L. M. D.; Issmail, L.; Uhlig, N.; Eberlein, V.; Conzelmann, C.; Olari, L.-R.; Rauch, L.; Lawrenz, J.; Weil, T.; Müller, J. A.; Cardoso, M. B.; Gilg, A.; Larsson, O.; Höglund, U.; Pålsson, S. A.; Tvilum, A. S.; Løvschall, K. B.; Kristensen, M. M.; Spetz, A.-L.; Hontonnou, F.; Galloux, M.; Grunwald, T.; Zelikin A. N.; Münch, J.; Macromolecular Viral Entry Inhibitors as Broad-Spectrum First-Line Antivirals with Activity against SARS-CoV-2. *Advanced Science* **2022**, *9*, e2201378. [Crossref] [PubMed]
 58. Da Fonseca, A. M.; de Araújo, F. A. M.; Carvalho, R. M. M.; de Menezes, J. F. S.; Silva, A. M. S. P.; Molecular Docking Study of Antibiotics, Anti-Inflammatory Drugs and [Eu(TTA)₃-AMX] Complex as COVID-19 Biomarker through Interaction of Its Main Protease (M^{pro}). *Journal of Computational Biophysics and Chemistry* **2021**, *20*, 405. [Crossref]
 59. Rosa, I. F.; Peçanha, A. P. B.; Carvalho, T. R. B.; Alexandre, L. S.; Ferreira, V. G.; Doretto, L. B.; Souza, B. M.; Nakajima, R. T.; da Silva, P.; Barbosa, A. P.; Gomes-de-Pontes, L.; Bomfim, C. G.; Machado-Santelli, G. M.; Condino-Neto, A.; Guzzo, C. R.; Peron, J. P. S.; Andrade-Silva, M.; Câmara, N. O. S.; Garnique, A. M. B.; Medeiros, R. J.; Ferraris, F. K.; Barcellos, L. J. G.; Correia-Júnior, J. D.; Galindo-Villegas, J.; Machado, M. F. R.; Castoldi, A.; Oliveira, S. L.; Costa, C. C.; Belo, M. A. A.; Galdino, G.; Sgro, G. G.; Bueno, N. F.; Eto, S. F.; Veras, F. P.; Fernandes, B. H. V.; Sanches, P. R. S.; Cilli, E. M.; Malafaia, G.; Nóbrega, R. H.; Garcez, A. S.; Carrilho, E.; Charlie-Silva, I.; Photobiomodulation Reduces the Cytokine Storm Syndrome Associated with COVID-19 in the Zebrafish Model. *International Journal of Molecular Sciences* **2023**, *24*, 6104. [Crossref] [PubMed]
 60. ANVISA, Medicamentos aprovados para tratamento da Covid-19. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/medicamentos>>. Acesso em: 15 abril 2023.
 61. Mattioli, I. A.; Hassan, A.; Oliveira Júnior, O. N.; Crespilho, F. N.; On the Challenges for the Diagnosis of SARS-CoV-2 Based on a Review of Current Methodologies. *ACS Sensors* **2020**, *5*, 3655. [Crossref] [PubMed]
 62. Aquino, A.; Paschoalin, V. M. F.; Tessaro, L. L. G.; Raymundo-Pereira, P. A.; Conte-Júnior, C. A.; Updating the use of nano-biosensors as promising devices for the diagnosis of coronavirus family members: A systematic review. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2022**, *211*, 114608. [Crossref] [PubMed]
 63. Silva, L. R. G.; Stefano, J. S.; Orzari, L. O.; Brazaca, L. C.; Carrilho, E.; Marcolino-Junior, L. H.; Bergamini, M. F.; Munoz, R. A. A.; Janegitz, B. C.; Electrochemical Biosensor for SARS-CoV-2 cDNA Detection Using AuPs-Modified 3D-Printed Graphene Electrodes. *Biosensors* **2022**, *12*, 622. [Crossref] [PubMed]
 64. Tessaro, L.; Aquino, A.; Rodrigues, P. A.; Joshi, N.; Ferrari, R. G.; Conte-Junior, C. A.; Nucleic Acid-Based Nanobiosensor (NAB) Used for *Salmonella* Detection in Foods: A Systematic Review. *Nanomaterials* **2022**, *12*, 821. [Crossref] [PubMed]
 65. Ferreira, A. L.; de Lima, L. F.; Torres, M. D. T.; de Araujo, W. R.; de la Fuente-Nunez, C.; Low-Cost Optodiagnostic for Minute-Time Scale Detection of SARS-CoV-2. *ACS Nano* **2021**, *15*, 17453. [Crossref] [PubMed]
 66. Hryniewicz, B. M.; Volpe, J.; Bach-Toledo, L.; Kurpel, K. C.; Deller, A. E.; Soares, A. L.; Nardin, J. M.; Marchesi, L. F.; Simas, F. F.; Oliveira, C. C.; Huergo, L.; Souto, D. E. P.; Vidotti, M.; Development of polypyrrole (nano)structures decorated with gold nanoparticles toward immunosensing for COVID-19 serological diagnosis. *Materials Today Chemistry* **2022**, *24*, 100817. [Crossref] [PubMed]
 67. Castro, A. C. H.; Bezerra, I. R. S.; Pascon, A. M.; da Silva, G. H.; Philot, E. A.; de Oliveira, V. L.; Mancini, R. S. N.; Schleder, G. R.; Castro, C. E.; de Carvalho, L. R. S.; Fernandes, B. H. V.; Cilli, E. M.; Sanches, P. R. S.; Santhiago, M.; Charlie-Silva, I.; Martinez, D. S. T.; Scott, A. L.; Alves, W. A.; Lima, R. S.; Modular Label-Free Electrochemical Biosensor Loading Nature-Inspired Peptide toward the Widespread Use of COVID-19 Antibody Tests. *ACS Nano* **2022**, *16*, 14239. [Crossref] [PubMed]
 68. Brazaca, L. C.; Imamura, A. H.; Gomes, N. O.; Almeida, M. B.; Scheidt, D. T.; Raymundo-Pereira, P. A.; Oliveira Jr., O. N.;

- Janegitz, B. C.; Machado, S. A. S.; Carrilho, E.; Electrochemical immunosensors using electrodeposited gold nanostructures for detecting the S proteins from SARS-CoV and SARS-CoV-2. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **2022**, *414*, 5507. [Crossref]
69. Da Silva, P. B.; da Silva, J. R.; Rodrigues, M. C.; Vieira, J. A.; de Andrade, I. A.; Nagata, T.; Santos, A. S.; da Silva, S. W.; da Rocha, M. C. O.; Bão, S. N.; Moraes-Vieira, P. M.; Proença-Modena, J.; Angelim, M. K. C.; de Souza, G. F.; Muraro, S. P.; de Barros, A. L. B.; Martins, G. A. S.; Ribeiro-Dias, F.; Machado, G.; Fessel, M. R.; Chudzinski-Tavassi, A. M.; Ronconi, C. M.; Gonçalves, D.; Curi, R.; Oliveira Júnior, O. N.; Azevedo, R. B.; Detection of SARS-CoV-2 virus via dynamic light scattering using antibody-gold nanoparticle bioconjugates against viral spike protein. *Talanta* **2022**, *243*, 123355. [Crossref] [PubMed]
70. Ligiero, C. B. P.; Fernandes, T. S.; D'Amato, D. L.; Gaspar, F. V.; Duarte, P. S.; Strauch, M. A.; Fonseca, J. G.; Meirelles, L. G. R.; da Silva, P. B.; Azevedo, R. B.; Martins, G. A. S.; Archanjo, B. S.; Buarque, C. D.; Machado, G.; Percebom, A. M.; Ronconi, C. M.; Influence of particle size on the SARS-CoV-2 spike protein detection using IgG-capped gold nanoparticles and dynamic light scattering. *Materials Today Chemistry* **2022**, *25*, 100924. [Crossref] [PubMed]
71. Negahdary, M.; Hirata, M. H.; Sakata, S. K.; Ciconelli, R. M.; Bastos, G. M.; Borges, J. B.; Thurow, H. S.; Silveira Júnior, A. T.; Sampaio, M. F.; Guimarães, L. B.; Maeda, B. S.; Angnes, L.; Sandwich-like electrochemical aptasensing of heat shock protein 70 kDa (HSP70): Application in diagnosis/prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Analytica Chimica Acta* **2023**, *1242*, 340716. [Crossref] [PubMed]
72. Braz, B. A.; Hospinal-Santiani, M.; Martins, G.; Gogola, J. L.; Valenga, M. G. P.; Beirão, B. C. B.; Bergamini, M. F.; Marcolino-Junior, L. H.; Thomaz-Soccol, V.; Soccol, C. R.; Gold-binding peptide as a selective layer for electrochemical detection of SARS-CoV-2 antibodies. *Talanta* **2023**, *257*, 124348. [Crossref] [PubMed]
73. Martins, G.; Gogola, J. L.; Budni, L. H.; Papi, M. A.; Bom, M. A. T.; Budel, M. L. T.; de Souza, E. M.; Müller-Santos, M.; Beirão, B. C. B.; Banks, C. E.; Marcolino-Junior, L. H.; Bergamini, M. F.; Novel approach based on GQD-PHB as anchoring platform for the development of SARS-CoV-2 electrochemical immunosensor. *Analytica Chimica Acta* **2022**, *1232*, 340442. [Crossref]
74. Garrote, B. L.; Lopes, L. C.; Pinzón, E. F.; Mendonça-Natividade, F. C.; Martins, R. B.; Santos, A.; Arruda, E.; Bueno, P. R.; Reagentless Quantum-Rate-Based Electrochemical Signal of Graphene for Detecting SARS-CoV-2 Infection Using Nasal Swab Specimens. *ACS sensors* **2022**, *7*, 2645. [Crossref] [PubMed]
75. Stefano, J. S.; Guterres e Silva, L. R.; Rocha, R. G.; Brazaca, L. C.; Richter, E. M.; Muñoz, R. A. A.; Janegitz, B. C.; New conductive filament ready-to-use for 3D-printing electrochemical (bio)sensors: Towards the detection of SARS-CoV-2. *Analytica Chimica Acta* **2022**, *1191*, 339372. [Crossref] [PubMed]
76. Huergo, L. F.; Selim, K. A.; Conzentino, M. S.; Gerhardt, E. C. M.; Santos, A. R. S.; Wagner, B.; Alford, J. T.; Deobald, N.; Pedrosa, F. O.; de Souza, E. M.; Nogueira, M. B.; Raboni, S. M.; Souto, D.; Rego, F. G. M.; Zanette, D. L.; Aoki, M. N.; Nardin, J. M.; Fornazari, B.; Morales, H. M. P.; Borges, V. A.; Nelde, A.; Walz, J. S.; Becker, M.; Schneiderhan-Marra, N.; Rothbauer, U.; Reis, R. A.; Forchhammer, K.; Magnetic Bead-Based Immunoassay Allows Rapid, Inexpensive, and Quantitative Detection of Human SARS-CoV-2 Antibodies. *ACS sensors* **2021**, *6*, 703. [Crossref]
77. Cancino-Bernardi, J.; Comparetti, E. J.; Ferreira, N. N.; Miranda, R. R.; Tuesta, M. M.; Sampaio, I.; da Costa, P. I.; Zucolotto, V.; A SARS-CoV-2 impedimetric biosensor based on the immobilization of ACE-2 receptor-containing entire cell membranes as the biorecognition element. *Talanta* **2023**, *253*, 124008. [Crossref]
78. Blasques, R. V.; de Oliveira, P. R.; Kalinke, C.; Brazaca, L. C.; Crapnell, R. D.; Bonacin, J. A.; Banks, C. E.; Janegitz, B. C.; Flexible Label-Free Platinum and Bio-PET-Based Immunosensor for the Detection of SARS-CoV-2. *Biosensors* **2023**, *13*, 190. [Crossref] [PubMed]
79. Zank, P. D.; Cerveira, M. M.; dos Santos, V. B.; Klein, V. P.; de Souza, T. T.; Bueno, D. T.; Poletti, T.; Leitzke, A. F.; Giongo, J. L.; Carreño, N. L. V.; Mansilla, A.; Astorga-España, M. S.; de Pereira, C. M. P.; Vaucher, R. A.; Carrageenan from *Gigartina skottsbergii*: A Novel Molecular Probe to Detect SARS-CoV-2. *Biosensors* **2023**, *13*, 378. [Crossref] [PubMed]
80. Pal, K.; Kyzas, G. Z.; Kralj, S.; Souza Júnior, F. G.; Sunlight sterilized, recyclable and super hydrophobic anti-COVID laser-induced graphene mask formulation for indelible usability. *Journal of Molecular Structure* **2021**, *1233*, 130100. [Crossref] [PubMed]
81. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Alertas de Tecnovigilância, Alerta 3558. Disponível em: <https://www.anvisa.gov.br/sistec/alerta/RelatorioAlerta.asp?NomeColuna=CO_SEQ_ALERTA&Parametro=3558>. Acesso em: 15 abril 2023.
82. Assis, M.; Simoes, L. G. P.; Tremiliosi, G. C.; Coelho, D.; Minozzi, D. T.; Santos, R. I.; Vilela, D. C. B.; do Santos, J. R.; Ribeiro, L. K.; Rosa, I. L. V.; Mascaro, L. H.; Andrés, J.; Longo, E.; SiO₂-Ag Composite as a Highly Virucidal Material: A Roadmap that Rapidly Eliminates SARS-CoV-2. *Nanomaterials* **2021**, *11*, 638. [Crossref] [PubMed]
83. Da Silva, D. J.; Gramcianinov, G. B.; Jorge, P. Z.; Malaquias, V. B.; Mori, A. A.; Hirata, M. H.; Lopes, S. A. M.; Bueno, L. A.; Champeau, M.; Carastan, D. J.; PVC containing silver nanoparticles with antimicrobial properties effective against SARS-CoV-2. *Frontiers in Chemistry* **2023**, *11*, 1083399. [Crossref] [PubMed]
84. da Rocha, D. R.; Ferreira, V. F.; Contribuições da Química para Economia de Baixo Contato na Época da COVID-19. *Revista Virtual de Química* **2020**, *12*, 1642. [Crossref]
85. Lima, M. L. S. O.; Almeida, R. K. S.; da Fonseca, F. S. A.; Gonçalves, C. C. S.; A química dos saneantes em tempos de covid-19: você sabe como isso funciona? *Química Nova* **2020**, *43*, 668. [Crossref]
86. Sequinel, R.; Lenz, G. F.; da Silva, F. J. L. B.; da Silva, F. R.; Soluções a base de álcool para higienização das mãos e

- superfícies na prevenção da covid-19: compêndio informativo sob o ponto de vista da química envolvida. *Química Nova* **2020**, *43*, 679. [Crossref]
87. Januário, E. F. D.; Fachina, Y. J.; Wernke, G.; Demiti, G. M. M.; Beltran, L. B.; Bergamasco, R.; Vieira, A. M. S.; Application of activated carbon functionalized with graphene oxide for efficient removal of COVID-19 treatment-related pharmaceuticals from water. *Chemosphere* **2022**, *289*, 133213. [Crossref] [PubMed]
 88. De Araújo, D. M.; dos Santos, E. V.; Martínez-Huitle, C. A.; de Battisti, A.; Achieving Electrochemical-Sustainable-Based Solutions for Monitoring and Treating Hydroxychloroquine in Real Water Matrix. *Applied Sciences* **2022**, *12*, 699. [Crossref]
 89. Carvalho, M. S.; Rocha, R. G.; de Faria, L. V.; Richter, E. M.; Dantas, L. M. F.; da Silva, I. S.; Muñoz, R. A. A.; Additively manufactured electrodes for the electrochemical detection of hydroxychloroquine. *Talanta* **2022**, *250*, 123727. [Crossref] [PubMed]
 90. Januário, E. F. D.; Fachina, Y. J.; Wernke, G.; Demiti, G. M. M.; Beltran, L. B.; Bergamasco, R.; Vieira, A. M. S.; Application of activated carbon functionalized with graphene oxide for efficient removal of COVID-19 treatment-related pharmaceuticals from water. *Chemosphere* **2022**, *289*, 133213. [Crossref] [PubMed]
 91. Sanches-Neto, F. O.; Coutinho, N. D.; Aquilanti, V.; Silva, W. A.; Carvalho-Silva, V. H.; Mechanism and Kinetics of the Degradation of Nitazoxanide and Hydroxychloroquine Drugs by Hydroxyl Radicals: Theoretical Approach to Ecotoxicity. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2023**, *34*, 119. [Crossref]
 92. Magalhães, R. C. S.; Pandemia de covid-19, ensino remoto e a potencialização das desigualdades educacionais. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos* **2021**, *28*, 1263. [Crossref]
 93. World Bank Group, *Políticas Educacionais da Pandemia da COVID-19: O que o Brasil pode aprender com o resto do mundo?*, 2020. Disponível em: <<http://pubdocs.worldbank.org/en/413781585870205922/pdf/POLITICAS-EDUCACIONAIS-NA-PANDEMIA-DA-COVID-19-O-QUE-O-BRASIL-PODE-APRENDER-COM-O-RESTO-DO-MUNDO.pdf>>. Acesso em: 18 abril 2023.
 94. De Souza, L. D.; Silva, B. V.; Araujo Neto, W. N.; Rezende, M. J. C.; Tecnologias Digitais no Ensino de Química: Uma Breve Revisão das Categorias e Ferramentas Disponíveis. *Revista Virtual de Química* **2021**, *13*, 713. [Crossref]
 95. Soares, R.; de Mello, M. C. S.; Margalho, M. G.; Rocha, A. S.; da Silva, C. M.; Arbilla, G.; Avaliação das Estratégias Pedagógicas Utilizadas no Estado do Rio de Janeiro para o Ensino de Química, Física e Biologia no Ensino Médio Durante o Primeiro ano da Pandemia de COVID-19. *Revista Virtual de Química* **2021**, *13*, 1404. [Crossref]
 96. Leite, B. S.; Da aula presencial para a aula virtual: relatos de uma experiência no ensino virtual de Química. *Educación Química* **2020**, *31*, 66. [Crossref]
 97. Belmonte, I. S.; Borges, A. V.; Garcia, I. T. S.; Adaptation of Physical Chemistry Course in COVID-19 Period: Reflections on Peer Instruction and Team-Based Learning. *Journal of Chemical Education* **2022**, *99*, 2252. [Crossref]
 98. De Freitas, A. G. O.; Irala, V. B.; Bordin, D. M.; Los retos de la enseñanza de Química en la pandemia de COVID-19: la metodología flipped classroom adaptada para el modo virtual en Brasil. *Educación Química* **2021**, *32*, 6. [Crossref]
 99. Andrighetto, R.; Sebastiani, V. G.; Os Heterociclos do Contexto da COVID-19 (Parte 1): Uma Revisão com Destaques da Pandemia. *Revista Virtual de Química* **2022**, *14*, 655. [Crossref]
 100. Andrighetto, R.; Sebastiani, V. G.; Os Heterociclos do Contexto da COVID-19 (Parte 2): Aporte da Iniciação Científica Júnior para o Processo de (Re)significação de Conceitos Químicos. *Revista Virtual de Química* **2022**, *14*, 737. [Crossref]
 101. De Souza, R. T. M. P.; Kasseboehmer, A. C.; The Thalidomide Mystery: A Digital Escape Room Using Genially and WhatsApp for High School Students. *Journal of Chemical Education* **2022**, *99*, 1132. [Crossref]
 102. Da Silva Júnior, J. N.; Winum, J.-Y.; Basso, A.; Gelati, L.; Moni, L.; Leite Júnior, A. J. M.; Mafezoli, J.; Jampieri, D.; Alexandre, F. S. O.; Veja, K. B.; Monteiro, A. J.; STR120: A Web-Based Board Game for Aiding Students in Review of the Structural Theory of Organic Compounds. *Journal of Chemical Education* **2022**, *99*, 3315. [Crossref]
 103. Da Silva Júnior, J. N.; Oliveira, J. M. S.; Winum, J.-Y.; Leite Júnior, A. J. M.; Alexandre, F. S. O.; do Nascimento, D. M.; de Sousa, U. S.; Pimenta, A. T. A.; Monteiro, A. J.; Interactions 500: Design, Implementation, and Evaluation of a Hybrid Board Game for Aiding Students in the Review of Intermolecular Forces During the COVID-19 Pandemic. *Journal of Chemical Education* **2020**, *97*, 4049. [Crossref]
 104. Marques Netto, C. G. C.; Board-Game-Based Online Methodology Improves Student Learning and Sense of Well-Being during the COVID-19 Pandemic. *Journal of Chemical Education* **2022**, *99*, 2310. [Crossref]
 105. Monte, P. M.; Barros, J. C.; da Silva, T. L.; Let's Talk About Stereochemistry for a Moment: a Home Experiment Conducted with College Students in Social Isolation. *Orbital: The Electronic Journal of Chemistry* **2022**, *14*, 130. [Crossref]
 106. Toma, H. E.; Microscale Educational Kits for Learning Chemistry at Home. *Journal of Chemical Education* **2021**, *98*, 3841. [Crossref]
 107. Toma, H. E.; Galileo's pendulum as a magnetic balance for studying chemical magnetism at home. *Química Nova* **2021**, *44*, 112. [Crossref]